

1. LEGEMIDLETS NAVN

Valganciclovir Accord 450 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 496,3 mg valganciklovirhydroklorid tilsvarende 450 mg valganciklovir (som fri base).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Omtrent 16,7 x 7,8 mm, rosa, ovale, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter merket med "J" og én side og "156" på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Valganciclovir Accord er indisert for induksjons- og vedlikeholdsbehandling av cytomegalovirus (CMV)-retinitt hos voksne pasienter med ervervet immunsviktsyndrom (AIDS).

Valganciclovir Accord er indisert for forebygging av CMV-sykdom hos CMV-negative voksne og barn (i alderen 0 til 18 år) som har mottatt et organtransplantat fra en CMV-positiv donor.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Advarsel - det er viktig å overholde foreskrevet dose for å unngå overdosering; se pkt. 4.4 og 4.9.

Valganciklovir metaboliseres raskt og i stor utstrekning til ganciklovir etter peroral dosering. Valganciklovir 900 mg gitt peroralt to ganger daglig er terapeutisk tilsvarende intravenøst ganciklovir 5 mg/kg to ganger daglig.

Behandling av cytomegalovirus (CMV)-retinitt

Voksne pasienter

Induksjonsbehandling av CMV-retinitt:

For pasienter med aktiv CMV-retinitt er den anbefalte dosen 900 mg valganciklovir (to Valganciclovir Accord 450 mg tabletter) to ganger daglig i 21 dager. Tas med mat, hvis mulig. Langvarig induksjonsbehandling kan øke risikoen for benmargstoksitet (se pkt. 4.4).

Vedlikeholdsbehandling av CMV-retinitt:

Etter induksjonsbehandling, eller hos pasienter med inaktiv CMV-retinitt, er den anbefalte dosen 900 mg valganciclovir (to Valganciclovir Accord 450 mg tabletter) én gang daglig. Tas sammen med mat, hvis mulig. Pasienter med retinitt som forverres kan gjenta induksjonsbehandlingen, men man må være oppmerksom på muligheten for viral legemiddelresistens.

Varigheten av vedlikeholdsbehandling bør bestemmes individuelt.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av valganciclovir i behandling av CMV-retinitt har ikke blitt fastslått i adekvate og godt kontrollerte kliniske studier hos pediatriske pasienter.

Forebygging av CMV-sykdom ved organtransplantasjon:

Voksne pasienter

For nyretransplanterte pasienter er den anbefalte dosen 900 mg (to Valganciclovir Accord 450 mg tabletter) én gang daglig, hvilket starter innen 10 dager etter transplantasjon og fortsetter til 100 dager etter transplantasjon. Profylakse kan fortsettes til 200 dager etter transplantasjon (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1).

For pasienter som har fått et organtransplantat som ikke er nyrerelatert, er den anbefalte dosen 900 mg (to Valganciclovir Accord 450 mg tabletter) én gang daglig, hvilket starter 10 dager etter transplantasjon og fortsetter til 100 dager etter transplantasjon.

Tablettene skal tas sammen med mat, hvis mulig.

Pediatrisk populasjon

Hos pediatriske pasienter som har fått organtransplantasjon, fra 0 års alder, som er utsatt for å utvikle CMV-sykdom, er den anbefalte dosen med valganciclovir én gang daglig basert på kroppsoverflate (BSA) og kreatininclearance (Clcr) utledet fra Schwartz-formelen (ClcrS), og beregnes ved bruk av ligningen nedenfor:

Paediatrisk dose (mg) = 7 x BSA x Clcr (se Mosteller BSA-formelen og Schwartz-kreatininclearanceformelen nedenfor).

Hvis den beregnede Schwartz-kreatininclearancen overskrider 150 ml/min/1,73 m², skal en maksimumsverdi på 150 ml/min/1,73 m² brukes i ligningen:

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

$$\text{Schwartz Creatinine Clearance (ml / min / 1.73m}^2\text{)} = \frac{k \times \text{Height (cm)}}{\text{Serum Creatinine (mg / dl)}}$$

der k = 0,45* for pasienter i alderen < 2 år, 0,55 for gutter i alderen 2 til < 13 år og jenter i alderen 2 til 16 år, og 0,7 for gutter i alderen 13 til 16 år. Se dosering til voksne for pasienter over 16 år.

De angitte k-verdiene er basert på Jaffe-metoden for måling av serumkreatinin, og kan måtte korrigeres når det benyttes enzymatiske metoder.

*For egnede underpopulasjoner kan en reduksjon av k-verdien også være nødvendig (f.eks. hos pediatrike pasienter med lav fødselsvekt).

For pediatrike nyretransplantasjonspasienter skal den anbefalte dosen i mg én gang daglig ($7 \times \text{BSA} \times \text{ClcrS}$) startes innen 10 dager etter transplantasjon og fortsette til 200 dager etter transplantasjon.

For pediatrike pasienter som har fått en solid organtransplantasjon som ikke er nyrerelatert, skal den anbefalte dosen i mg én gang daglig ($7 \times \text{BSA} \times \text{ClcrS}$) startes innen 10 dager etter transplantasjon og fortsette til 100 dager etter transplantasjon.

Alle beregnede doser skal avrundes til nærmeste 25 mg trinn for den faktiske dosen som skal leveres. Hvis den beregnede dosen overskrider 900 mg, skal en maksimumsdose på 900 mg administreres. Den perorale oppløsningen er den foretrukne formuleringen, siden den gjør det mulig å administrere en dose beregnet i samsvar med formelen ovenfor, men filmdrasjerte tabletter kan brukes hvis de beregnede dosene er innenfor 10 % av tilgjengelige tablett-doser og pasienten er i stand til å svelge tabletter. For eksempel, hvis den beregnede dosen er mellom 405 mg og 495 mg, kan én 450 mg tablett tas.

Det er anbefalt å overvåke serumkreatininnivåer ved jevne mellomrom, med hensyn til endringer i høyde og kroppsvekt, og tilpasse dosen etter behov under profylakseperioden.

Spesielle doseringsanvisninger

Pediatrik populasjon:

Dosering hos pediatrike pasienter som har gjennomgått en transplantasjon av solide organer, blir individuelt tilpasset basert på pasientens nyrefunksjon, i tillegg til kroppsoverflate.

Eldre pasienter:

Sikkerhet og effekt er ikke dokumentert i denne pasientpopulasjonen. Ingen studier er utført hos voksne eldre enn 65 år. Siden nyreclearance reduseres med alderen, bør nyrestatus tas i betraktning når Valganciclovir Accord administreres til eldre pasienter (se tabell nedenfor). (Se pkt. 5.2).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon:

Serumkreatininnivåer eller estimert kreatininclearance skal overvåkes nøye. En dosejustering er nødvendig i samsvar med kreatininclearance, som vist i tabellen nedenfor (se pkt. 4.4 og 5.2).

En anslått kreatininclearance (ml/min.) kan relateres til serumkreatinin ved bruk av følgende formel:

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

$$\text{For kvinner} = 0,85 \times \text{verdien hos menn}$$

Clcr (ml/min)	Induksjonsdose av valganciklovir	Vedlikeholds-/forebyggingsdose av valganciklovir
≥ 60	900 mg (2 tabletter) to ganger daglig	900 mg (2 tabletter) én gang daglig
40 – 59	450 mg (1 tablett) to ganger daglig	450 mg (1 tablett) én gang daglig
25 – 39	450 mg (1 tablett) én gang daglig	450 mg (1 tablett) hver 2. dag

10 – 24	450 mg (1 tablett) hver 2. dag	450 mg (1 tablett) to ganger i uken
< 10	Ikke anbefalt	Ikke anbefalt

Pasienter som gjennomgår hemodialyse:

For pasienter på hemodialyse (Clcr < 10 ml/min) kan ikke en doseanbefaling gis. Valganciklovir Accord skal derfor ikke brukes hos disse pasientene (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon:

Sikkerhet og effekt av valganciklovir er ikke fastslått hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Pasienter med alvorlig leukopeni, nøytropeni, anemi, trombocytopeni og pancytopeni;

Se pkt. 4.4 før behandling initieres.

Hvis det oppstår en signifikant reduksjon av blodcelleverdier under behandling med valganciklovir, skal det overveies behandling med hematopoietiske vekstfaktorer og/eller å avbryte behandlingen (se pkt. 4.4).

Administrasjonsmåte

Valganciclovir Accord administreres peroralt, og skal tas sammen med mat, hvis mulig (se pkt. 5.2).

For pediatriske pasienter som ikke kan svelge Valganciclovir Accord filmdrasjerte tabletter, kan valganciklovir pulver til mikstur, oppløsning administreres.

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet

Tablettene skal ikke deles eller knuses. Siden valganciklovir anses som potensielt teratogent og karsinogent hos mennesker, skal forsiktighet utvises ved håndtering av delte tabletter (se pkt. 4.4). Unngå at delte eller knuste tabletter kommer i direkte kontakt med hud eller slimhinner. Hvis slik kontakt oppstår, må du vaske grundig med såpe og vann, og skylle øynene grundig med sterilt vann, eller rent vann hvis du ikke har tilgang til sterilt vann.

4.3 Kontraindikasjoner

Valganciclovir Accord er kontraindisert hos pasienter med overfølsomhet for valganciklovir, ganciklovir eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Valganciclovir Accord er kontraindisert under amming (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Kryss-hypersensitivitet

På grunn av likheter i den kjemiske strukturen mellom ganciklovir og aciklovir og penciklovir, er det mulighet for en kryss-hypersensitivitetsreaksjon mellom disse legemidlene. Forsiktighet bør derfor utvises når Valganciclovir Accord forskrives til pasienter med kjent overfølsomhet overfor aciklovir eller penciklovir (eller til prodrugene deres, henholdsvis valaciklovir eller famciklovir).

Mutagenisitet, teratogenisitet, karsinogenisitet, fertilitet og prevensjon

Før behandling med valganciklovir initieres, skal pasienter informeres om den potensielle risikoen for fosteret. I dyrestudier ble ganciklovir påvist å være mutagent, teratogent, karsinogent, og en hemmer av fertilitet. Valganciclovir skal derfor anses som potensielt teratogent og karsinogent hos mennesker, med potensiale til å forårsake fødselsdefekter og kreft (se pkt. 5.3). Basert på kliniske og dyrestudier er det også ansett som sannsynlig at valganciklovir forårsaker midlertidig eller permanent hemming av spermatogenese. Kvinner i fertil alder må rådes til å bruke effektiv antikonsepsjon under og i minst 30 dager etter behandling. Menn skal rådes til å benytte barriereantikonsepsjon under behandling, og i minst 90 dager etterpå, med mindre det er sikkert at den kvinnelige partneren ikke kan bli gravid (se pkt. 4.6, 4.8 og 5.3).

Valganciklovir har potensiale til å forårsake karsinogenitet og reproduksjonstoksisitet på sikt.

Myelosuppresjon

Alvorlig leukopeni, nøytropeni, anemi, trombocytopeni, pancytopeni, benmargssvikt og aplastisk anemi er observert hos pasienter behandlet med valganciklovir (og ganciklovir). Behandling skal ikke initieres hvis den absolutte nøytrofilverdien er under 500 celler/mikrol, eller blodplateverdien er under 25 000/mikrol, eller hemoglobinnivået er under 8 g/dl (se pkt. 4.2 og 4.8).

Hvis profylaksen forlenges utover 100 dager, skal den mulige risikoen for å utvikle leukopeni og nøytropeni tas i betraktning (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.1).

Valganciclovir Accord skal brukes med forsiktighet hos pasienter med eksisterende hematologisk cytopeni eller en anamnese med legemiddelrelatert hematologisk cytopeni, samt hos pasienter som får radioterapi.

Det anbefales at fullstendige blodverdier og trombocyttd verdier overvåkes ved jevne mellomrom under behandlingen. Økt hematologisk overvåkning kan være nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon og pediatrike pasienter, minst hver gang pasienten er til kontroll. Hos pasienter som utvikler alvorlig leukopeni, nøytropeni, anemi og/eller trombocytopeni, anbefales det å overveie behandling med hematopoietiske vekstfaktorer og/eller å avbryte behandlingen (se pkt. 4.2).

Forskjell i biotilgjengelighet for oral ganciklovir

Biotilgjengeligheten av ganciklovir etter en enkeltdose på 900 mg valganciklovir er ca. 60 %, sammenlignet med ca. 6 % etter administrering av 1000 mg peroralt ganciklovir (som kapsler). Kraftig eksponering for ganciklovir kan være forbundet med livstruende bivirkninger. Nøye overholdelse av doseanbefalingene anbefales ved innsetting av behandling, ved bytting fra induksjons- til vedlikeholdsbehandling, samt hos pasienter som kan bytte fra peroralt ganciklovir til valganciklovir, siden Valganciclovir Accord ikke kan erstattes med ganciklovirkapsler på en en-mot-en-basis. Pasienter som bytter fra ganciklovirkapsler skal informeres om risikoen for overdosering hvis de tar mer enn det foreskrevne antallet tabletter med Valganciclovir Accord (se pkt. 4.2 og 4.9).

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er dosejusteringer basert på kreatininclearance nødvendig (se pkt. 4.2 og 5.2).

Valganciclovir Accord skal ikke brukes hos pasienter på hemodialyse (se pkt. 4.2 og 5.2).

Bruk med andre legemidler

Det er rapportert om anfall hos pasienter som tar imipenem/cilastatin og ganciklovir. Valganciklovir skal ikke brukes samtidig med imipenem/cilastatin med mindre de mulige fordelene overgår de mulige risikoene (se pkt. 4.5).

Pasienter behandlet med valganciklovir og (a) didanosin, (b) legemidler som er påvist å være myelosuppressive (f.eks. zidovudine), eller (c) stoffer som påvirker nyrefunksjonen, skal overvåkes nøye for tegn på økt toksisitet (se pkt. 4.5).

Den kontrollerte kliniske studien der valganciklovir ble brukt til profylaktisk behandling av CMV-sykdom i transplantasjon, som beskrevet i pkt. 5.1, inkluderte ikke pasienter med lunge- og tarmtransplantater. Erfaring fra disse transplantasjonspasientene er derfor begrenset.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemiddelinteraksjoner med valganciklovir

In vivo legemiddelinteraksjonsstudier med valganciklovir er ikke utført. Siden valganciklovir metaboliseres raskt og i stor utstrekning til ganciklovir, vil legemiddelinteraksjoner som er forbundet med ganciklovir, også forventes for valganciklovir.

Legemiddelinteraksjoner med ganciklovir

Farmakokinetiske interaksjoner

Probenecid

Probenecid gitt sammen med oralt ganciklovir resulterte i statistisk signifikant nedsatt renal clearance av ganciklovir (20 %), som førte til statistisk signifikant økt eksponering (40 %). Disse endringene var konsistente med en interaksjonsmekanisme som involverer konkurranse om den renale tubulære sekresjonen. Pasienter som bruker probenecid og valganciklovir bør derfor kontrolleres nøye for ganciklovirtoksitet.

Didanosin

Da didanosin ble gitt sammen med intravenøst ganciklovir, var plasmakonsentrasjonene av didanosin konsekvent forhøyet. Etter intravenøse doser på 5 og 10 mg/kg/dag, ble det observert en økning i AUC av didanosin fra 38 % til 67 %. Dette bekrefter en farmakokinetisk interaksjon ved samtidig administrering av disse legemidlene. Det var ingen signifikant effekt på ganciklovir-konsentrasjonene. Pasientene bør kontrolleres nøye for didanosintoksitet, f.eks. pankreatitt (se pkt. 4.4).

Andre antiretrovirale midler

Cytokrom P450-isoenzymer er ikke involvert i farmakokinetikken til ganciklovir. Det er derfor ikke forventet farmakokinetiske interaksjoner med proteasehemmere og ikke-nukleoside reverstranskriptasehemmere.

Farmakodynamiske interaksjoner

Imipenem/cilastatin

Det er rapportert om anfall hos pasienter som tar ganciklovir og imipenem/cilastatin samtidig, og en farmakodynamisk interaksjon mellom disse to legemidlene kan ikke utelukkes. Disse legemidlene skal ikke brukes samtidig med mindre de mulige fordelene overgår de mulige risikoene (se pkt. 4.4).

Zidovudin

Både zidovudin og ganciklovir kan potensielt forårsake nøytropeni og anemi. En farmakodynamisk interaksjon kan oppstå ved samtidig administrering av disse legemidlene. Noen pasienter vil ikke kunne tolerere samtidig behandling med full dose (se pkt. 4.4).

Potensielle legemiddelinteraksjoner

Økt toksisitet kan oppstå når ganciklovir/valganciklovir gis sammen med andre legemidler som er kjent for å være myelosuppressive eller assosiert med nedsatt nyrefunksjon. Dette inkluderer nukleosid- (f.eks. zidovudin, didanosin, stavudin) og nukleotidanaloger (f.eks. tenofovir, adefovir), immunsuppressive legemidler (f.eks. ciklosporin, takrolimus, mykofenolatmofetil), antineoplastiske legemidler (f.eks. doksorubicin, vinblastin, vinkristin, hydroksyurea) og antiinfektiva (trimetoprim/sulfonamider, dapson, amfotericin B, flucytosin, pentamidin). Disse legemidlene bør derfor kun vurderes å gis samtidig med valganciklovir dersom den potensielle nytten oppveier den potensielle risikoen (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Prevensjon hos kvinner og menn

På bakgrunn av potensialet for reproduksjonstoksitet og teratogenisitet må kvinner i fertil alder rådes til å bruke sikker prevensjon under behandlingen og i minst 30 dager etterpå. Mannlige pasienter må rådes til å bruke barriereprevensjon (kondom) under valganciklovirbehandlingen og i minst 90 dager etter avsluttet behandling, med mindre det er sikkert at den kvinnelige partneren ikke kan bli gravid (se pkt. 4.4 og 5.3).

Graviditet

Sikkerheten ved bruk av valganciclovir hos gravide kvinner er ikke fastslått. Den aktive metabolitten, ganciklovir, diffunderer raskt gjennom placenta hos mennesker. Basert på den farmakologiske virkningsmekanismen og reproduksjonstoksiteten observert i dyrestudier med ganciklovir (se pkt. 5.3), finnes det en teoretisk risiko for teratogenitet hos mennesker.

Valganciclovir Accord skal ikke brukes under graviditet, med mindre den terapeutiske fordelen for moren overgår den mulige risikoen for teratogen skade på fosteret.

Amming

Det er ukjent om ganciklovir blir skilt ut i morsmelk hos mennesker, men muligheten for at ganciklovir skilles ut i morsmelk og forårsaker alvorlige bivirkninger hos det ammende barnet, kan ikke utelukkes. Data fra dyr indikerer at ganciklovir skilles ut i melken til diegivende rotter. Amming skal derfor opphøre under behandling med valganciklovir (se pkt. 4.3 og 5.3).

Fertilitet

En liten klinisk studie med nyretransplantasjonspasienter som fikk Valganciclovir Accord som CMV-profylakse i opptil 200 dager viste at valganciklovir hadde påvirkning på spermatogenese, med nedsatt spermietetthet og -motilitet målt etter fullført behandling. Effekten synes å være reversibel. Omtrent seks måneder etter seponering av Valganciclovir Accord gikk gjennomsnittlig spermietetthet og -motilitet tilbake til nivåer som er sammenlignbare med nivåene observert hos ubehandlet kontrollgruppe.

I dyrestudier svekket ganciklovir fertiliteten i hann- og hunnmus og har vist seg å hemme spermatogenesen og indusere testikkelatrofi i mus, rotter og hunder ved doser ansett som klinisk relevante.

Basert på kliniske og ikke-kliniske studier, anses det som sannsynlig at ganciklovir (og valganciklovir) kan forårsake midlertidig eller permanent hemming av human spermatogenese (se pkt. 4.4 og 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Det er rapportert om bivirkninger slik som anfall, svimmelhet og forvirring etter bruk av valganciklovir og/eller ganciklovir. Slike effekter kan påvirke oppgaver som krever årvåkenhet, inkludert pasientens evne til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

a. Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Valganciklovir er et prodrug til ganciklovir, og metaboliseres raskt og omfattende til ganciklovir etter peroral administrasjon. Bivirkningene som er kjent for å være relatert til bruk av ganciklovir kan også forventes å forekomme med valganciklovir. Alle bivirkninger observert i kliniske studier med valganciklovir er tidligere observert med ganciklovir. Derfor er rapporterte bivirkninger med intravenøs eller peroral ganciklovir (formulering ikke lenger tilgjengelig) eller valganciklovir inkludert i bivirkningstabellen nedenfor.

Hos pasienter behandlet med valganciklovir/ganciklovir, er de alvorligste og hyppigste bivirkningene hematologiske reaksjoner, og inkluderer nøytropeni, anemi og trombocytopeni (se pkt. 4.4).

Frekvensene angitt i bivirkningstabellen er utledet fra en samlet pasientpopulasjon (n = 1704) som fikk vedlikeholdsbehandling med ganciklovir eller valganciklovir. Et unntak er anafylaktisk reaksjon, agranulocytose og granulocytopeni, hvor frekvensene er utledet fra erfaringer etter markedsføring. Bivirkningene er listet opp i henhold til MedDRA organklassesystem. Kategoriene er definert med følgende frekvens: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$) og svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

Den samlede sikkerhetsprofilen til ganciklovir/valganciklovir er konsistent i HIV- og transplantasjonspopulasjonene, bortsett fra at netthinneløsning kun er rapportert hos pasienter med CMV-retinitt. Det er imidlertid noen forskjeller i frekvensen av visse reaksjoner. Valganciklovir er assosiert med en høyere risiko for diaré sammenlignet med intravenøs ganciklovir. Pyreksi, candidainfeksjoner, depresjon, alvorlig nøytropeni (ANC < 500 /mikroliter) og hudreaksjoner er rapportert hyppigere hos pasienter med HIV. Nedsatt nyre- og leverfunksjon er rapportert hyppigere hos organtransplanterte pasienter.

b. Tabell over legemiddelbivirkninger

Bivirkning (MedDRA) Organklassesystem	Frekvenskategori
Infeksiøse og parasittære sykdommer:	
Candidainfeksjoner inkl. oral candidiasis	Svært vanlige
Øvre luftveisinfeksjon	

Bivirkning (MedDRA) Organklassesystem	Frekvenskategori
Sepsis	Vanlige
Influenza	
Urinveisinfeksjon	
Cellulitt	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer:	
Nøytropeni	Svært vanlige
Anemi	
Trombocytopeni	Vanlige
Leukopeni	
Pancytopeni	
Benmargssvikt	Mindre vanlige
Aplastisk anemi	Sjeldne
Agranulocytose*	
Granulocytopeni*	
Forstyrrelser i immunsystemet:	
Overfølsomhet	Vanlige
Anafylaktisk reaksjon*	Sjeldne
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:	
Nedsatt appetitt	Svært vanlige
Vektnedgang	Vanlige
Psykiatriske lidelser:	
Depresjon	Vanlige
Forvirring	
Angst	
Agitasjon	Mindre vanlige
Psykotisk lidelse	
Unormale tanker	
Hallusinasjoner	
Nevrologiske sykdommer:	
Hodepine	Svært vanlige
Insomni	Vanlige
Perifer nevropati	
Svimmelhet	
Parestesi	
Hypoestesi	
Anfall	
Dysgeusi (smaksforstyrrelser)	
Tremor	Mindre vanlige
Øyesykdommer:	
Nedsatt syn	Vanlige

Bivirkning (MedDRA) Organklassesystem	Frekvenskategori
Netthinneløsning**	
«Vitreous floaters» (uklarheter i synsfeltet)	
Smerter i øyet	
Konjunktivitt	
Makulaødem	
Sykdommer i øre og labyrint:	
Smerter i øret	Vanlige
Døvhhet	Mindre vanlige
Hjertesykdommer:	
Arytmier	Mindre vanlige
Karsykdommer:	
Hypotensjon	Vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:	
Hoste	Svært vanlige
Dyspné	
Gastrointestinale sykdommer:	
Diaré	Svært vanlige
Kvalme	
Oppkast	
Abdominale smerter	
Dyspepsi	Vanlige
Flatulens	
Øvre abdominale smerter	
Obstipasjon	
Sår i munnen	
Dysfagi	
Abdominal hevelse	
Pankreatitt	
Sykdommer i lever og galleveier:	
Forhøyet alkalisk fosfatase i blodet	Vanlige
Unormal leverfunksjon	
Forhøyet aspartataminotransferase	
Forhøyet alaninaminotransferase	
Hud- og underhudssykdommer:	
Dermatitt	Svært vanlige
Nattlig svette	Vanlige
Pruritus	
Utslett	
Alopesi	
Tørr hud	Mindre vanlige

Bivirkning (MedDRA) Organklasser	Frekvenskategori
Urtikaria	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:	
Ryggsmerter	Vanlige
Myalgi	
Artralgi	
Muskelkramper	
Sykdommer i nyre og urinveier:	
Nedsatt nyrefunksjon	Vanlige
Redusert renal kreatininclearance	
Økt kreatinin i blodet	
Nyresvikt	Mindre vanlige
Hematuri	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer:	
Infertilitet hos menn	Mindre vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:	
Pyreksi	Svært vanlige
Fatigue	
Smerter	Vanlige
Frysninger	
Utilpasshet (malaise)	
Asteni	
Brystmerter	Mindre vanlige

*Frekvensen for disse bivirkningene kommer fra erfaring etter markedsføring.

**Netthinnelesjon har kun blitt rapportert hos hiv-pasienter behandlet for CMV-retinit.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Nøytropeni

Risikoen for nøytropeni er ikke forutsigbar på basis av nøytrofiltall før behandlingsstart. Nøytropeni oppstår vanligvis i løpet av første eller andre uke av induksjonsbehandling. Celletallet normaliseres vanligvis innen 2–5 dager etter seponering av legemidlet eller etter reduksjon av dosen (se pkt. 4.4).

Trombocytopeni

Pasienter med lavt blodplattetall ved baseline (< 100 000/mikroliter) har en økt risiko for å utvikle trombocytopeni. Pasienter med iatrogen immunsuppresjon grunnet behandling med immunsuppressive legemidler har større risiko for trombocytopeni enn pasienter med AIDS (se pkt. 4.4). Alvorlig trombocytopeni kan være assosiert med potensiell livstruende blødning.

Påvirkning av behandlingsvarighet eller indikasjon på bivirkninger

Alvorlig nøytropeni (ANC < 500/mikroliter) er sett oftere hos pasienter med CMV-retinit (14 %) som får behandling med valganciklovir, intravenøs eller oral ganciklovir, enn hos pasienter som har gjennomgått en transplantasjon av solide organer som får valganciklovir eller peroral ganciklovir. Hos

pasienter som fikk valganciklovir eller peroral ganciklovir til dag 100 etter transplantasjon, var forekomsten av alvorlig nøytropeni henholdsvis 5 % og 3 %. Hos pasienter som fikk valganciklovir til dag 200 etter transplantasjon, var forekomsten av alvorlig nøytropeni 10 %.

Økning i serumkreatinin var større hos pasienter som hadde gjennomgått en transplantasjon av solide organer som fikk behandling til dag 100 eller dag 200 etter transplantasjon for både valganciklovir og peroral ganciklovir, sammenlignet med pasienter med CMV-retinitt. Nedsatt nyrefunksjon er imidlertid et vanlig trekk hos pasienter som har gjennomgått en transplantasjon av solide organer.

Den samlede sikkerhetsprofilen til Valganciclovir Accord ble ikke forandret ved å utvide profylaksen opp til 200 dager hos høyrisiko nyretransplanterte pasienter. Leukopeni ble rapportert med en noe høyere forekomst i 200-dagers armen, mens forekomsten av nøytropeni, anemi og trombocytopeni var tilsvarende i begge armer.

c. Pediatrisk populasjon

Valganciklovir er undersøkt hos 179 pediatriske pasienter med solid organtransplantasjon med risiko for å utvikle CMV-sykdom (i alderen 3 uker til 16 år) og hos 133 nyfødte med symptomatisk medfødt CMV-sykdom (i alderen 2 til 31 dager), med varighet av ganciklovireksponering fra 2 til 200 dager.

De vanligste rapporterte bivirkningene ved behandling i pediatriske kliniske studier var diaré, kvalme, nøytropeni, leukopeni og anemi.

Hos pasienter som har mottatt organtransplantater var den generelle sikkerhetsprofilen lignende hos pediatriske pasienter og voksne. Nøytropeni ble rapportert med noe høyere forekomst i de to studiene utført hos pediatriske pasienter med solid organtransplantasjon sammenlignet med voksne, men det var ingen sammenheng mellom nøytropeni og smittfarlige bivirkninger i den pediatriske populasjonen. På grunn av høyere risiko for cytopenier hos nyfødte og spedbarn er det nødvendig med nøye monitorering av blodverdier hos disse aldersgruppene (se pkt. 4.4).

Hos pediatriske nyretransplanterte pasienter var forlengelse av valganciklovireksponering i opptil 200 dager ikke forbundet med en generell økning av forekomsten av bivirkninger. Forekomsten av alvorlig nøytropeni (ANC < 500/mikrol) var høyere hos pediatriske nyrepasienter behandlet til dag 200 sammenlignet med pediatriske pasienter behandlet til dag 100, og sammenlignet med voksne nyretransplanterte pasienter behandlet til dag 100 eller dag 200 (se pkt. 4.4).

Det foreligger kun begrensede data hos nyfødte eller spedbarn med symptomatisk medfødt CMV-infeksjon behandlet med valganciklovir, men sikkerheten ser ut til å være konsekvent med den kjente sikkerhetsprofilen til valganciklovir/ganciklovir.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Erfaring med overdosering av valganciklovir og intravenøs ganciklovir

Det forventes av en overdosering med valganciklovir kan føre til økt nyretoksisitet (se pkt. 4.2 og 4.4).

Rapporter med overdosering av intravenøst ganciklovir, noen med fatalt utfall, er mottatt fra kliniske studier og under erfaring etter markedsføring. I noen av disse tilfellene ble ingen bivirkningene rapportert. Størsteparten av pasienter opplevde én eller flere av følgende bivirkninger:

- *Hematologisk toksisitet*: myelosuppresjon, inkludert pancytopeni, benmargssvikt, leukopeni, nøytropeni, granulocytopeni.
- *Levertoksisitet*: hepatitt, leverfunksjonsforstyrrelse.
- *Nyretoksisitet*: forverring av hematuri hos en pasient med eksisterende nedsatt nyrefunksjon, akutt nyreskade, forhøyet kreatinin.
- *Gastrointestinal toksisitet*: abdominalsmerter, diaré, brekninger.
- *Nevrotoksisitet*: generalisert tremor, anfall.

Hemodialyse og hydrering kan være nyttig for å redusere plasmanivået hos pasienter som har fått en overdose av valganciklovir (se pkt. 5.2).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antivirale legemidler for systemisk bruk, nukleosider og nukleotider, ekskl. reverstranskriptasehemmere
ATC-kode: J05A B14.

Virkningsmekanisme

Valganciklovir er en L-valylester (prodrug) for ganciklovir. Etter peroral administrering metaboliseres valganciklovir raskt og omfattende til ganciklovir via intestinale og hepatiske esteraser. Ganciklovir er en syntetisk analog for 2'-deoksyguanosin og hemmer replikasjon av herpesvirus *in vitro* og *in vivo*. Følsomme humane virus inkluderer humant cytomegalovirus (HCMV), herpes simplex-virus-1 og -2 (HSV-1 og HSV-2), humant herpesvirus -6, -7 og -8 (HHV-6, HHV-7, HHV8), Epstein-Barr-virus (EBV), varicella-zoster-virus (VZV) og hepatitt B-virus (HBV).

I CMV-infiserte celler fosforyleres ganciklovir initielt til ganciklovirmonofosfat via den virale proteinkinasen, pUL97. Ytterligere fosforylering forekommer via cellulær kinase for å produsere ganciklovirtrifosfat, som deretter metaboliseres langsomt intracellulært. Trifosfatmetabolisme er påvist å forekomme i HSV- og HCMV-infiserte celler med en halveringstid på henholdsvis 18 og mellom 6 og 24 timer etter eliminasjonen av ekstracellulært ganciklovir. Siden fosforylering er sterkt avhengig av den virale kinasen, forekommer fosforylering av ganciklovir fortrinnsvis i virusinfiserte celler.

Den virustatiske aktiviteten til ganciklovir kommer av hemming av viral DNA-syntese via: (a) konkurrerende hemming av inkorporering av deoksyguanosintrifosfat i DNA via viral DNA-polymerase, og (b) inkorporering av ganciklovirtrifosfat i viral DNA som forårsaker avslutning av, eller i svært liten grad, ytterligere viral DNA-forlengelse.

Antiviral aktivitet

Antiviral aktivitet *in vitro*, målt som IC₅₀ for ganciklovir i forhold til CMV, er i området 0,08 mikrom (0,02 mikrog/ml) til 14 mikrom (3,5 mikrog/ml).

Den kliniske antivirale effekten til valganciklovir er påvist i behandling av AIDS-pasienter med nylig diagnostisert CMV-retinitt. CMV-positive urinkulturer ble redusert fra 46 % (32/69) ved studiestart til 7 % (4/55) etter fire ukers valganciklovirbehandling.

Klinisk effekt og sikkerhet

Voksne pasienter

Behandling av CMV-retinitt:

I en studie ble pasienter med nylig diagnostisert CMV-retinitt randomisert i til induksjonsbehandling med enten valganciklovir 900 mg to ganger daglig eller intravenøst ganciklovir 5 mg/kg to ganger daglig. Andelen av pasienter med fotografisk progresjon av CMV-retinitt ved uke 4 var sammenlignbar i begge behandlingsgrupper, 7/70 og 7/71 pasienter med progresjon i henholdsvis ganciklovir- og valganciklovirgruppen.

Etter induksjonsbehandling ble gitt fikk alle pasienter i studien vedlikeholdsbehandling med valganciklovir gitt med dosen 900 mg én gang daglig. Gjennomsnittlig (median) tid fra randomisering til progresjon av CMV-retinitt var 226 (160) dager i gruppen som fikk induksjons- og vedlikeholdsbehandling med valganciklovir, og 219 (125) dager i gruppen som fikk induksjonsbehandling med intravenøst ganciklovir og vedlikeholdsbehandling med valganciklovir.

Forebygging av CMV-sykdom ved transplantasjon:

En dobbeltblindet, dobbel-dummy, klinisk aktiv komparatorstudie er utført hos hjerte-, lever- og nyretransplanterte pasienter (pasienter med lungetransplantat og gastrointestinalt transplantat ble ikke inkludert i studien) med høy risiko for CMV-sykdom (D+/R-) som fikk enten valganciklovir (900 mg én gang daglig) eller peroralt ganciklovir (1000 mg tre ganger daglig) fra 10 dager etter transplantasjon til dag 100 etter transplantasjon. Forekomsten av CMV-sykdom (CMV-syndrom + vevsinvasiv sykdom) under de første 6 månedene etter transplantasjonen var 12,1 % i valganciklovirgruppen (n = 239) sammenlignet med 15,2 % i gruppen med peroralt ganciklovir (n = 125). De aller fleste tilfellene oppsto etter oppheving av profylaksen (etter dag 100), men tilfeller i valganciklovirgruppen oppsto i gjennomsnitt senere enn de i gruppen med peroralt ganciklovir. Forekomsten av akutt avstøtning i de første 6 månedene var 29,7 % hos pasienter randomisert til valganciklovir sammenlignet med 36,0 % i gruppen med peroralt ganciklovir, og forekomsten av transplantattap var tilsvarende, hos 0,8 % av pasienter, i hver gruppe.

En dobbeltblindet, placebokontrollert studie ble utført hos 326 nyretransplanterte pasienter med høy risiko for CMV-sykdom (D+/R-) for å evaluere effekten og sikkerheten ved forlengelse av CMV-profylakse med valganciklovir fra 100 til 200 dager etter transplantasjon. Pasienter ble randomisert (1:1) til å få valganciklovirtabletter (900 mg én gang daglig) innen 10 dager etter transplantasjon, og enten til dag 200 etter transplantasjon, eller til dag 100 etter transplantasjon etterfulgt av 100 dager med placebo. Andelen pasienter som utviklet CMV-sykdom under de første 12 månedene etter transplantasjon, vises i tabellen nedenfor.

Prosentandel av nyretransplanterte pasienter med CMV-sykdom¹, 12 måneders ITT-populasjon^A

	Valganciklovir 900 mg én gang daglig i 100 dager (N = 163)	Valganciklovir 900 mg én gang daglig i 200 dager (N = 155)	Forskjell mellom behandlingsgrupper
Pasienter med bekreftet	71 (43,6 %) [35,8 %; 51,5 %]	36 (23,2 %) [16,8 %; 30,7 %]	20,3 % [9,9 %; 30,8 %]

eller antatt CMV-sykdom ²			
Pasienter med bekreftet CMV-sykdom	60 (36,8 %) [29,4 %; 44,7 %]	25 (16,1 %) [10,7 %; 22,9 %]	20,7 % [10,9 %; 30,4 %]

¹ CMV-sykdom er definert som enten CMV-syndrom eller vevsinvasiv CMV.

² Bekreftet CMV er et klinisk bekreftet tilfelle av CMV-sykdom. Pasienter ble antatt å ha CMV-sykdom hvis det ikke fantes en evaluering ved uke 52 og ingen bekreftelse på CMV-sykdom før dette tidspunktet.

^A Resultatene oppnådd ved opptil 24 måneder var på linje med resultatene ved opptil 12 måneder: Bekreftet eller antatt CMV-sykdom var 48,5 % i 100 dagers behandlingsgruppen kontra 34,2 % i 200 dagers behandlingsgruppen. Forskjellen mellom behandlingsgruppene var 14,3 % [3,2 %; 25,3 %].

Signifikant færre nyretransplanterte pasienter med høy risiko utviklet CMV-sykdom etter CMV-profylakse med valganciklovir til dag 200 etter transplantasjon sammenlignet med pasienter som fikk CMV-profylakse med valganciklovir til dag 100 etter transplantasjon.

Transplantatoverlevelsesraten samt forekomsten av akutt avstøtning påvist ved biopsi var lignende i begge behandlingsgrupper. Transplantatoverlevelsesraten ved 12 måneder etter transplantasjon var 98,2 % (160/163) for 100 dagers doseringsregimet og 98,1 % (152/155) for 200 dagers doseringsregimet. Frem til 24 måneder etter transplantasjon ble det rapportert fire ytterligere tilfeller med transplantattap, alle i den 100 dagers doseringsgruppen. Forekomsten av akutt avstøtning påvist ved biopsi ved 12 måneder etter transplantasjon var 17,2 % (28/163) for 100 dagers doseringsregimet og 11,0 % (17/155) for 200 dagers doseringsregimet. Frem til 24 måneder etter transplantasjon ble ett ytterligere tilfelle rapportert i 200 dagers doseringsgruppen.

Virusresistens

Virusresistens mot ganciklovir kan oppstå etter kronisk dosering med valganciklovir ved utvelgelse av mutasjoner i det virale kinasegenet (UL97) ansvarlig for monofosforylering av ganciklovir og/eller det virale polymerasegenet (UL54). I kliniske isolater er syv «canonical» UL97-substitusjoner, M460V/I, H520Q, C592G, A594V, L595S og C603W de hyppigst rapporterte substitusjonene forbundet med ganciklovirresistens. Virus som inneholder mutasjoner i UL97-genet er resistent mot kun ganciklovir, mens virus med mutasjoner i UL54-genet er resistent mot ganciklovir, men kan utvise kryssresistens mot andre antivirale legemidler som også er rettet mot viral polymerase.

Behandling av CMV-retinitt:

Genotypisk analyse av CMV i polymorfonukleær leukocyt (PMNL)-isolater fra 148 pasienter med CMV-retinitt innmeldt i én klinisk studie har vist at 2,2 %, 6,5 %, 12,8 % og 15,3 % inneholder UL97-mutasjoner etter henholdsvis 3, 6, 12 og 18 måneder med valganciklovir.

Forebygging av CMV-sykdom ved transplantasjon:

Aktiv sammenligningsstudie

Resistens ble undersøkt i genotypisk analyse av CMV i PMNL-prøver innsamlet i) på dag 100 (studieslutt for profylaksebehandling) og ii) i tilfeller med mistenkt CMV-sykdom i opptil 6 måneder etter

transplantasjon. Av de 245 randomiserte pasientene som fikk valganciklovir, var 198 dag 100-prøver tilgjengelige for analyse, og ingen mutasjoner for ganciklovirresistens ble observert. Dette er sammenlignbart med at 2 mutasjoner for ganciklovirresistens ble påvist i de 103 testede prøvene (1,9 %) for pasienter i gruppen som ble behandlet med peroralt ganciklovir.

Av de 245 randomiserte pasientene som fikk valganciklovir, ble prøver fra 50 pasienter med mistenkt CMV-sykdom testet, og ingen mutasjoner for resistens ble funnet. Av de 127 randomiserte pasientene i gruppen som ble behandlet med ganciklovir, ble prøver fra 29 pasienter med mistenkt CMV-sykdom testet. Her ble to mutasjoner for resistens funnet, noe som gir en resistensinsidens på 6,9 %.

Forlengelse av profylaksestudie fra 100 til 200 dager etter transplantasjon

Genotypisk analyse ble utført på UL54- og UL97-gener innhentet fra virus ekstrahert fra 72 pasienter som oppfylte kriteriene for resistensanalyse: pasienter som opplevde en positiv virusbelastning (> 600 kopier/ml) på slutten av profylaksen og/eller pasienter som hadde bekreftet CMV-sykdom i opptil 12 måneder (52 uker) etter transplantasjon. Tre pasienter i hver behandlingsgruppe hadde en kjent mutasjon for ganciklovirresistens.

Pediatrisk populasjon

Behandling av CMV-retinit:

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med valganciklovir i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av infeksjon grunnet CMV hos immunosupprimerte pasienter (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

Forebygging av CMV-sykdom ved transplantasjon

En fase II farmakokinetikk- og sikkerhetsstudie ble utført på pediatriske pasienter som hadde mottatt organtransplantater (fra 4 måneder til 16 år, n = 63) og som fikk valganciklovir én gang daglig i opptil 100 dager i samsvar med den pediatriske doseringsalgoritmen (se pkt. 4.2). Denne doseringen ga lignende eksponeringer som hos voksne (se pkt. 5.2). Oppfølging etter behandling var 12 uker. CMV D/R-serologistatus ved baseline var D+/R- hos 40 %, D+/R+ hos 38 %, D-/R+ hos 19 % og D-/R- hos 3 % av tilfellene. Forekomst av CMV-virus ble rapportert hos 7 pasienter. De observerte bivirkningene var av lignende type de som ble sett hos voksne (se pkt. 4.8). En fase IV-tolerabilitetsstudie med pediatriske nyretransplanterte pasienter (fra 1 til 16 år, n = 57) som fikk valganciklovir én gang daglig i opptil 200 dager i samsvar med doseringsalgoritmen (se pkt. 4.2) resulterte i en lav forekomst av CMV. Etter behandlingen var det en oppfølging på 24 uker. CMV D/R-serologistatus ved baseline var D+/R+ hos 45 %, D+/R- hos 39 %, D-/R+ hos 7 %, D-/R- hos 7 % og ND/R+ hos 2 % av tilfeller. CMV-viremi ble rapportert hos 3 pasienter, og et tilfelle med CMV-syndrom ble mistenkt hos én pasient, men ble ikke bekreftet ved bruk av CMV-PCR i ved sentrallaboratoriet. De observerte bivirkningene var av samme type som hos voksne (se pkt. 4.8).

Disse data støtter ekstrapoleringen av effektdata fra voksne til barn, og gir doseringsanbefalinger for pediatriske pasienter.

En fase I farmakokinetikk- og sikkerhetsstudie hos hjertetransplanterte pasienter (fra 3 uker til 125 dager, n=14) som fikk en daglig enkeltdose av valganciklovir i samsvar med den pediatriske doseringsalgoritmen (se pkt. 4.2) i to påfølgende dager, viste eksponeringer lik eksponeringer hos voksne (se pkt. 5.2). Etter behandling var det en oppfølging på 7 dager. Sikkerhetsprofilen samsvarte med andre studier hos pediatriske og voksne pasienter, selv om antall pasienter og eksponering for valganciklovir var begrenset i denne studien.

Medfødt CMV

Effekten og sikkerhet av ganciklovir og/eller valganciklovir ble studert hos nyfødte og spedbarn med medfødt symptomatisk CMV-infeksjon i to studier.

I den første studien ble farmakokinetikken og sikkerheten til en enkeltdose med valganciklovir (doseområde 14–16–20 mg/kg/dose) undersøkt hos 24 nyfødte (i alderen 8 til 34 dager) med symptomatisk medfødt CMV-sykdom (se pkt. 5.2). De nyfødte fikk en 6 ukers behandling med antivirale legemidler, hvorav 19 av de 24 pasientene fikk opptil 4 ukers behandling med peroralt valganciklovir. I de gjenværende 2 ukene fikk de i.v. ganciklovir. De 5 gjenstående pasientene fikk i.v. ganciklovir i mesteparten av studieperioden. I den andre studien ble effekt og sikkerhet til seks ukers mot seks måneders behandling med valganciklovir undersøkt hos 109 spedbarn i alderen 2 til 30 dager med symptomatisk medfødt CMV-sykdom. Alle spedbarn fikk peroralt valganciklovir i en dose på 16 mg/kg to ganger i døgnet i 6 uker. Etter 6 ukers behandling ble spedbarna randomisert 1:1 for å fortsette behandling med valganciklovir ved samme dose eller for å få placebo for å fullføre 6 måneders behandling.

Denne behandlingsindikasjonen er per i dag ikke anbefalt for valganciklovir. Studienes utforming og de oppnådde resultatene er for begrenset til å treffe egnede konklusjoner vedrørende effekt og sikkerhet for valganciklovir.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske egenskapene til valganciklovir er evaluert hos HIV- og CMV-seropositive pasienter, pasienter med AIDS og CMV-retinitt og pasienter som har mottatt et organtransplantat.

Doseproporsjonalitet med hensyn til ganciklovir AUC etter administrasjon av valganciklovir i doser fra 450 til 2625 mg ble kun påvist etter inntak sammen med mat.

Absorpsjon

Valganciklovir er et prodrug for ganciklovir. Det absorberes godt fra mage-tarm-kanalen, og metaboliseres raskt og omfattende i tarmvegg og lever til ganciklovir. Systemisk eksponering for valganciklovir er forbigående og lav. Biotilgjengeligheten av ganciklovir fra peroral dosering av valganciklovir er omtrent 60 % på tvers av alle pasientpopulasjoner, og den resulterende eksponeringen for ganciklovir er lignende eksponering etter intravenøs administrering (se nedenfor). Til sammenligning er biotilgjengeligheten av ganciklovir etter peroral administrering av 1000 mg ganciklovir (som kapsler) 6–8 %.

Valganciklovir hos HIV-positive, CMV-positive pasienter:

Systemisk eksponering hos HIV-positive, CMV-positive pasienter etter administrering to ganger daglig av ganciklovir og valganciklovir i én uke er:

Parameter	Ganciklovir (5 mg/kg, i.v.) n = 18	Valganciklovir (900 mg, p.o.) n = 25	
		Ganciklovir	Valganciklovir
AUC (0–12 t) (mikrog*t/ml)	28,6 ± 9,0	32,8 ± 10,1	0,37 ± 0,22
C _{max} (mikrog/ml)	10,4 ± 4,9	6,7 ± 2,1	0,18 ± 0,06

Effekten av ganciklovir på økning av tid til progresjon for CMV-retinitt er påvist å korrelere med systemisk eksponering (AUC).

Valganciklovir hos pasienter som har fått transplantert solide organer:

Systemisk eksponering ved steady-state hos pasienter som har fått transplantert solide organer for ganciklovir etter daglig peroral administrering av ganciklovir og valganciklovir er:

Parameter	Ganciklovir (1000 mg tre ganger daglig) n = 82	Valganciklovir (900 mg, én gang daglig) n = 161
		Ganciklovir
AUC (0–24 t) (mikrog*t/ml)	28,0 ± 10,9	46,3 ± 15,2
C _{max} (mikrog/ml)	1,4 ± 0,5	5,3 ± 1,5

Den systemiske eksponeringen for ganciklovir hos hjerte-, nyre- og levertransplanterte pasienter var lignende eksponeringen etter peroral administrering av valganciklovir ifølge doseringsalgoritmen for nyrefunksjon.

Effekt av mat:

Når valganciklovir ble gitt med mat ved den anbefalte dosen på 900 mg, ble høyere verdier observert både i gjennomsnittlig AUC for ganciklovir (ca. 30 %) og gjennomsnittlige C_{max}-verdier for ganciklovir (ca. 14 %) enn i fastende tilstand. Pasientvariasjonen i eksponering for ganciklovir reduseres også ved inntak av valganciklovir sammen med mat. Valganciklovir er kun administrert sammen med mat i kliniske studier. Det er derfor anbefalt at Valganciklovir Accord administreres med mat (se pkt. 4.2).

Distribusjon

På grunn av rask omdanning av valganciklovir til ganciklovir, er ikke proteinbinding av valganciklovir fastslått. Steady-state-distribusjonssvolum (V_d) av ganciklovir etter intravenøs administrasjon var 0,680 ± 0,161 l/kg (n = 114). For intravenøs ganciklovir er distribusjonsvolumet korrelert med kroppsvekt, med verdier for distribusjonssvolum ved steady-state mellom 0,54–0,87 l/kg. Ganciklovir penetrerer cerebrospinalvæsken. I konsentrasjonsområdet 0,5 til 51 mikrog/ml, var ganciklovirs proteinbinding 1–2 %.

Biotransformasjon

Valganciklovir metaboliseres raskt og omfattende til ganciklovir og ingen andre metabolitter er påvist. Ganciklovir blir ikke selv metabolisert i utstrakt grad.

Eliminasjon

Etter dosering med peroral valganciklovir, hydrolyseres legemidlet raskt til ganciklovir. Ganciklovir elimineres fra den systemiske sirkulasjonen ved glomerulær filtrasjon og aktiv tubulær sekresjon. Hos pasienter med normal nyrefunksjon, ble mer enn 90 % av intravenøst administrert ganciklovir gjenfunnet i umetabolisert form i urinen innen 24 timer. Hos pasienter med normal nyrefunksjon, reduseres plasmakonsentrasjonen av ganciklovir etter maksimal konsentrasjon etter administrering av valganciklovir, med en halveringstid mellom 0,4 til 2,0 timer.

Farmakokinetikk i spesielle kliniske situasjoner

Pediatrisk populasjon

I en fase II farmakokinetisk og sikkerhetsstudie hos pediatriske pasienter som har mottatt organtransplantater (fra 4 måneder til 16 år, n = 63) ble valganciklovir ble gitt én gang daglig i opptil 100 dager. Farmakokinetiske parametere var lignende på tvers av organtype og aldersområde, og sammenlignbare med farmakokinetiske parametere hos voksne. Den farmakokinetiske populasjonsmodellen antydte at biotilgjengelighet var ca. 60 %. Clearance ble positivt påvirket av både kroppsoverflate og nyrefunksjon.

I en fase I farmakokinetisk og sikkerhetsstudie hos pediatriske hjertetransplanterte pasienter (fra 3 uker til 125 dager, n = 14) ble valganciklovir gitt én gang daglig i to studiedager. Populasjonsfarmakokinetikk anslo at gjennomsnittlig biotilgjengelighet var 64 %.

En sammenligning av resultatene fra disse to studiene og de farmakokinetiske resultatene fra den voksne populasjonen viser at AUC_{0-24t} var svært like på tvers av alle aldersgrupper, inkludert voksne. Gjennomsnittsverdier for AUC_{0-24t} og C_{max} ble også lignende på tvers av pediatriske aldersgrupper < 12 år, selv om det var en tendens med synkende gjennomsnittsverdier for AUC_{0-24t} og C_{max} på tvers av hele det pediatriske aldersområdet, noe som ble påvist å korrelere med økende alder. En farmakokinetisk populasjonsmodell indikerte at denne tendensen var tydeligere for gjennomsnittsverdier for clearance og halveringstid ($t_{1/2}$). Dette skal forventes siden clearance påvirkes av endringer i vekt, høyde og nyrefunksjon forbundet med veksten til pasienten .

Følgende tabell oppsummerer de modellestimerte AUC_{0-24t} -områdene for ganciklovir fra disse to studiene, samt gjennomsnittsverdier og standardverdier for AUC_{0-24t} , C_{max} , CL og $t_{1/2}$ for de relevante pediatriske aldersgruppene sammenlignet med data fra voksne:

PK-parameter	Voksne*	Pediatriske pasienter			
		< 4 måneder (n = 14)	4 måneder–≤ 2 år (n = 17)	> 2–< 12 år (n = 21)	≥ 12 år–16 år (n = 25)
AUC_{0-24t} (mikrog·t/ml)	46,3 ± 15,2	68,1 ± 19,8	64,3 ± 29,2	59,2 ± 15,1	50,3 ± 15,0
Område for AUC_{0-24t} (mikrog·t/ml)	15,4–116,1	34–124	34–152	36–108	22–93
C_{max} (mikrog/ml)	5,3 ± 1,5	10,5 ± 3,36	10,3 ± 3,3	9,4 ± 2,7	8,0 ± 2,4
Clearance (l/t)	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

* Ekstrahert fra studierapporten PV 16000

Dosen som ble gitt én gang daglig i begge studiene beskrevet ovenfor, var basert på kroppsoverflate (BSA) og kreatininclearance (Clcr) utledet fra en modifisert Schwartz-formel, og ble beregnet ved bruk av doseringsalgoritmen presentert i pkt. 4.2.

Farmakokinetikken til ganciklovir etter administrering av valganciklovir ble også evaluert i to studier av nyfødte og spedbarn med symptomatisk medfødt CMV-sykdom. I den første studien fikk 24 nyfødte i alderen 8 til 34 dager 6 mg/kg intravenøst ganciklovir to ganger daglig. Pasienter ble deretter behandlet med peroralt valganciklovir, der dosen med valganciklovir mikstur var fra 14 mg/kg til 20 mg/kg to ganger daglig, total behandlingsvarighet var 6 uker. En dose på 16 mg/kg med valganciklovir mikstur to ganger daglig ga en ganciklovireksponering som er sammenlignbar med 6 mg/kg intravenøst ganciklovir gitt to ganger daglig hos nyfødte. Denne eksponeringen er også sammenlignbar med den effektive 5 mg/kg intravenøse dosen hos voksne.

I den andre studien fikk 190 nyfødte i alderen 2 til 30 dager 16 mg/kg valganciklovir mikstur to ganger daglig i 6 uker, og deretter ble 96 av 109 innmeldte pasienter randomisert for å fortsette å få valganciklovir eller placebo i 6 måneder. Gjennomsnittlig AUC_{0-12t} var imidlertid lavere sammenlignet med AUC_{0-12t} -verdier fra den første studien. Følgende tabell viser gjennomsnittsverdiene av AUC, C_{max} , og $t_{1/2}$, inkludert standardavvik sammenlignet med data fra voksne:

PK-parameter	Voksne	Pediatrike pasienter (nyfødte og spedbarn)		
	5 mg/kg GAN enkeltdose (n = 8)	6 mg/kg GAN to ganger daglig (n = 19)	16 mg/kg VAL to ganger daglig (n = 19)	16 mg/kg VAL to ganger daglig (n = 100)
$AUC_{0-\infty}$ (mg*t/l)	25,4 ± 4,32	-	-	-
AUC_{12t} (mg*t/l)	-	38,25 ± 42,7	30,1 ± 15,1	20,85 ± 5,40
C_{max} (mikrog/ml)	9,03 ± 1,26	12,9 ± 21,5	5,44 ± 4,04	-
$t_{1/2}$ (t)	3,32 ± 0,47	2,52 ± 0,55	2,98 ± 1,26	2,98 ± 1,12

GAN = Ganciklovir, i.v.
VAL = Valganciklovir, peroralt

Disse dataene er for begrensede til å treffe konklusjoner angående effekt eller doseringsanbefalinger for pediatrike pasienter med medfødt CMV-infeksjon.

Eldre

Farmakokinetikken til valganciklovir eller ganciklovir hos voksne over 65 år har ikke blitt undersøkt (se pkt. 4.2).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til ganciklovir etter en enkelt peroral dose med 900 mg valganciklovir ble undersøkt hos 24 ellers friske frivillige med nedsatt nyrefunksjon.

Farmakokinetiske parametre for ganciklovir etter en enkelt peroral dose med 900 mg Valganciclovir Accord-tabletter hos pasienter med ulik grad av nedsatt nyrefunksjon:

Estimert kreatinin-clearance (mL/min)	N	Tilsynelatende clearance (mL/min) Gjennomsnitt ±SD	AUC_{sist} (µg·h/mL) Gjennomsnitt ±SD	Halveringstid (timer) Gjennomsnitt ±SD
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
-----	---	---------	---------	----------

Nedsatt nyrefunksjon resulterte i nedsatt clearance av ganciklovir fra valganciklovir med en tilsvarende økning av den terminale halveringstid. Det er derfor nødvendig å justere dosen hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

Pasienter i hemodialyse

For pasienter som får hemodialyse, kan det ikke gis doseanbefalinger for Valganciclovir Accord 450 mg filmdrasjerte tabletter. Dette er fordi den individuelle Valganciclovir Accord -dosen som kreves for disse pasientene er mindre enn innholdet i en 450 mg tablett. Valganciclovir Accord filmdrasjerte tabletter bør derfor ikke brukes av disse pasientene (se pkt. 4.2 og 4.4).

Stabile levertransplanterte pasienter

Farmakokinetikken av ganciklovir fra valganciklovir hos stabile levertransplanterte pasienter ble undersøkt i en åpen overkrysningsstudie med fire deler (N = 28). Biotilgjengeligheten av ganciklovir fra valganciklovir etter en enkeltdose på 900 mg valganciklovir etter måltid, var omtrent 60 %. AUC_{0-24t} av ganciklovir var tilsvarende det som ble oppnådd med 5 mg/kg intravenøs ganciklovir hos levertransplanterte pasienter.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Sikkerhet og effekt for Valganciclovir Accord filmdrasjerte tabletter er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Nedsatt leverfunksjon bør ikke ha innvirkning på ganciklovirs farmakokinetikk siden det utskilles via nyrene, og derfor er ingen spesifikk doseanbefaling angitt.

Pasienter med cystisk fibrose

I en fase I farmakokinetikkstudie hos lungetransplanterte pasienter med eller uten cystisk fibrose (CF), fikk 31 pasienter (16 CF/15 ikke-CF) profylaksebehandling med 900 mg/dag Valganciclovir Accord etter transplantasjon. Studien indikerte at cystisk fibrose ikke hadde noen statistisk signifikant påvirkning på den generelle gjennomsnittlige systemiske eksponeringen for ganciklovir hos lungetransplanterte pasienter. Ganciklovireksponering hos lungetransplanterte pasienter var sammenlignbar med det som har vist seg å være effektiv forebygging av CMV-sykdom hos andre pasienter transplantert med solide organer.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Valganciklovir er et prodrug for ganciklovir, og effekter observert med ganciklovir gjelder derfor for valganciklovir i samme grad. I prekliniske sikkerhetsstudier var toksisiteten til valganciklovir den samme som den sett med ganciklovir, og den ble indusert ved eksponeringsnivåer av ganciklovir som var sammenlignbare med eller lavere enn nivåene hos mennesker som har fått induksjonsdosen.

Disse funnene besto av gonadotoksitet (tap av testikkelceller) og nefrotoksitet (uremi, celledegenerasjon), som var irreversibelt, og myelotoksitet (anemi, nøytropeni, lymfocytopeni) og gastrointestinal toksitet (nekrose av slimhinneceller), som var reversibelt.

Ganciklovir var mutagent i lymfomceller fra mus og klastogent i mammalske celler. Disse resultatene er i overensstemmelse med funnene i karsinogenisitetstudien der ganciklovir ble gitt til mus. Ganciklovir er et potensielt karsinogen.

Videre studier har vist at ganciklovir er teratogent, embryotoksisk, hemmer spermatogenesen (dvs. nedsetter fertilitet hos hanner) og undertrykker fertilitet hos hunner.

Data fra dyrestudier indikerer at ganciklovir skilles ut i melken til diegivende rotter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Mikrokrystallinsk cellulose

Krysspovidon type A

Povidon (K-30)

Stearinsyre (50)

Filmdrasjering:

Hypromellose 3 cP

Hypromellose 6 cP

Titandioksid (E171)

Makrogol 400

Rødt jernoksid (E172)

Polysorbat 80

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

OPA-aluminium-PVC/aluminiumblister, pakning med en yttereske: 30, 60, 90 og 120 tabletter.

Boks i polyetylen med høy tetthet (HDPE) fylt med rensert bomull med **barnesikker** forsegling i polypropylen med papirmassekledning (bestående av bakstykke, voks, folie, PET og varmeforseglings): 60 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526 KV Utrecht

Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

14-10307

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 29.04.2016

Dato for siste fornyelse: 10.03.2021

10. OPPDATERINGSDATO

19.01.2021