

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Valganciclovir Medical Valley 450 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 496,3 mg valganciclovirhydroklorid tilsvarende 450 mg valganciclovir

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Rosa oval, bikonveks filmdrasjert tablett preget med «450» på den ene siden og ca. 17,1 mm lang, 8,2 mm bred og 6,1 mm tykk.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

Valganciclovir Medical Valley 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)

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

Behandling av CMV-retinitt

Voksne pasienter

Induksjonsbehandling av CMV-retinitt

For pasienter med aktiv CMV-retinitt er den anbefalte dosen 900 mg valganciclovir (to Valganciclovir Medical Valley 450 mg tabletter) to ganger daglig i 21 dager. Tas sammen 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 Medical Valley 450 mg tabletter) én gang daglig. Tas sammen

med mat, hvis mulig. Pasienter med retinitt som forverres kan gjenta induksjonsbehandlingen, men må være oppmerksom på muligheten for viral legemiddelresistens.

Varigheten av vedlikeholdsbehandling bør bestemmes individuelt.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av valganciklovir ved behandling av CMV-retinitt hos pediatriske pasienter er ikke fastslått i tilstrekkelige og godt kontrollerte kliniske studier.

Forebygging av CMV-sykdom ved organtransplantasjon

Voksne pasienter

For nyretransplanterte pasienter er den anbefalte dosen 900 mg (to Valganciclovir Medical Valley 450 mg tabletter) én gang daglig. Behandlingen startes innen 10 dager etter transplantasjon og fortsetter til 100 dager etter transplantasjon. Profylakse kan fortsette 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 anbefalt dose 900 mg (to Valganciclovir Medical Valley 450 mg tabletter) én gang daglig. Behandlingen startes innen 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 ved fødsel, som har risiko for å utvikle CMV-sykdom, er den anbefalte dosen med valganciklovir én gang daglig basert på kroppsoverflate (BSA) og kreatininclearance (Clcr) utledet fra Schwartz-formelen (ClcrS), og beregnes ved bruk av ligningen nedenfor:

Pediatrisk dose (mg) = 7 x BSA x Clcr (se Mostellers BSA-formel og Schwartz' kreatininclearance-formel nedenfor).

Hvis beregnet Schwartz-kreatininclearance overskrider 150 ml/min/1,73 m², skal en maksimalverdi på 150 ml/min/1,73 m² brukes i ligningen:

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

$$\text{Schwartz Creatinine Clearance (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{k \times \text{høyde (cm)}}{\text{serumkreatinin (} \frac{\text{mg}}{\text{dl}} \text{)}}$$

$$\text{Schwartz Creatinine Clearance (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{k \times \text{Height (cm)}}{\text{Serum Creatinine (mg/dl)}}$$

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 pediatriske pasienter med lav fødselsvekt).

For pediatriske 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 pediatriske pasienter som har fått transplantert et solid organ, 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 gis. 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 tablettedoser 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 anbefales å overvåke serumkreatininnivåene regelmessig, samt å vurdere endringer i høyde og kroppsvekt og å tilpasse dosen etter behov under profylakseperioden.

Spesielle doseringsanvisninger

Pediatrisk populasjon

Dosering hos pediatriske 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 for denne pasientpopulasjonen. Det er ikke utført studier med pasienter over 65 år. Siden nyreclearance reduseres med alderen, bør nyrestatus tas i betraktning når Valganciclovir Medical Valley administreres til eldre pasienter (se tabell nedenfor). (Se pkt. 5.2).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

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

Estimert kreatininclearance (ml/min) kan beregnes fra serumkreatinin ved bruk av følgende formel:

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

For menn =

$$\frac{(140 - \text{age [years]}) \times (\text{body weight [kg]})}{(72) \times (0,011 \times \text{serum creatinine [micromol/l]})}$$

For kvinner = $0,85 \times$ 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) annenhver dag
10–24	450 mg (1 tablett) annenhver dag	450 mg (1 tablett) to ganger i uken
< 10	Ikke anbefalt	Ikke anbefalt

Pasienter som gjennomgår hemodialyse

For pasienter på hemodialyse ($\text{Clcr} < 10 \text{ ml/min}$) kan ikke en doseanbefaling gis. Valganciclovir Medical Valley filmdrasjerte tabletter skal derfor ikke brukes hos disse pasientene (se pkt. 4.4 og pkt. 5.2).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Sikkerhet og effekt av valganciclovir filmdrasjerte tabletter 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 behandlingsstart.

Hvis det oppstår en signifikant reduksjon av blodcelleverdier i løpet av behandlingen med valganciclovir, skal behandling med hematopoietiske vekstfaktorer og/eller avbrudd i behandlingen vurderes (se pkt. 4.4).

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Valganciclovir Medical Valley skal tas sammen med mat, hvis mulig (se pkt. 5.2).

For pediatriske pasienter som ikke kan svelge Valganciclovir Medical Valley filmdrasjerte tabletter, kan valganciclovir pulver til mikstur, oppløsning administreres.

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet

Tablettene skal ikke deles eller knuses. Siden valganciclovir 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 kontakt med hud eller slimhinner. Hvis slik kontakt oppstår, må du vaske grundig med såpe og vann og skylle øynene omhyggelig med sterilt vann eller med springvann dersom sterilt vann ikke er tilgjengelig.

4.3 Kontraindikasjoner

Valganciclovir Medical Valley er kontraindisert hos pasienter med overfølsomhet overfor valganciclovir, ganciclovir eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Valganciclovir Medical Valley er kontraindisert under amming (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Kryssoverfølsomhet

På grunn av likheter i den kjemiske strukturen til ganciclovir og aciclovir og penciclovir kan det forekomme en kryssoverfølsomhetsreaksjon mellom disse legemidlene. Det bør derfor utvises forsiktighet når Valganciclovir Medical Valley forskrives til pasienter med kjent overfølsomhet overfor aciclovir eller penciclovir, (eller til prodrugene deres, henholdsvis valaciclovir eller famciclovir).

Mutagenisitet, teratogenisitet, karsinogenisitet, fertilitet og prevensjon

Før oppstart av behandling med valganciclovir skal pasientene informeres om den potensielle risikoen for fosteret. I dyreforsøk ble det funnet at ganciclovir var mutagent, teratogent, karsinogent samt en hemmer av fertilitet hos hunndyr. Valganciclovir skal derfor anses som potensielt teratogent og karsinogent hos mennesker, med potensielle for å forårsake fødselsdefekter og kreft (se pkt. 5.3). Basert på kliniske og ikke-kliniske studier anses det også som sannsynlig at valganciclovir kan forårsake midlertidig eller permanent hemming av spermatogenesis. Kvinner i fertil alder må rådes til å bruke sikker prevensjon under og i minst 30 dager etter behandlingen. Menn må rådes til å bruke kondom under behandlingen 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).

På lang sikt har valganciklovir potensiale til å forårsake karsinogenitet og reproduksjonstoksisitet.

Myelosuppresjon

Det er observert alvorlig leukopeni, nøytropeni, anemi, trombocytopeni, pancytopeni, benmargssvikt og aplastisk anemi hos pasienter behandlet med valganciklovir (og ganciklovir). Behandling skal ikke startes hvis det absolutte nøyrofilallet er lavere enn 500 celler/mikroliter, blodplateverdien er under 25 000/mikroliter eller hemoglobinnivået er under 8 g/dl (se pkt. 4.2 og 4.8).

Hvis forebyggende behandling blir forlenget 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).

Valganciklovir skal brukes med forsiktighet hos pasienter med eksisterende hematologisk cytopeni eller som har en sykdomshistorie med legemiddelrelatert hematologisk cytopeni, og hos pasienter som får strålebehandling.

Det anbefales at det regelmessig foretas fullstendig blodtelling og trombocyt telling under behandlingen. Økt hematologisk overvåking kan være nødvendig hos pediatriske pasienter og pasienter med nedsatt nyrefunksjon, 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 peroralt ganciklovir

Biotilgjengeligheten til ganciklovir etter en enkeltdose på 900 mg valganciklovir er ca. 60 %, sammenlignet med ca. 6 % etter administrering av 1000 mg oralt ganciklovir (som kapsler). For høy eksponering for ganciklovir kan være forbundet med livstruende bivirkninger. Nøye overholdelse av doseringsanbefalingene anbefales ved oppstart av behandling, ved bytte fra induksjonsbehandling til vedlikeholdsbehandling samt hos pasienter som bytter fra oralt ganciklovir til valganciklovir, siden valganciklovir ikke kan erstatte ganciklovir-kapsler én mot én. Pasienter som bytter fra ganciklovir-kapsler skal opplyses om risikoen for overdosering hvis de tar mer enn det foreskrevne antallet tabletter med Valganciclovir Medical Valley (se pkt. 4.2 og 4.9).

Nedsatt nyrefunksjon

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

Valganciclovir Medical Valley filmdrasjerte tabletter skal ikke brukes av pasienter som får hemodialyse (se pkt. 4.2 og 5.2).

Bruk med andre legemidler

Det er rapportert om krampeanfall hos pasienter som tar imipenem/cilastatin og ganciklovir. Valganciclovir Medical Valley skal ikke brukes samtidig med imipenem/cilastatin med mindre de mulige fordelene oppveier de mulige risikoene (se pkt. 4.5).

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

Lunge- og tarmtransplanterte pasienter var ikke inkludert i den kontrollerte kliniske studien der valganciklovir ble brukt som forebyggende behandling av CMV-sykdom ved transplantasjon, beskrevet i pkt. 5.1. Erfaring fra disse transplantasjonspasientene er derfor begrenset.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemiddelinteraksjoner med valganciklovir

Det er ikke utført *in vivo* legemiddelinteraksjonsstudier med valganciklovir. Siden valganciklovir metaboliseres raskt og i stor utstrekning til ganciklovir, kan man forvente de samme legemiddelinteraksjoner med valganciklovir som med ganciklovir.

Legemiddelinteraksjoner med ganciklovir

Farmakokinetiske interaksjoner

Probenecid

Probenecid gitt sammen med oralt ganciklovir, resulterte i statistisk signifikant nedsatt nyreclearance av ganciklovir (20 %), noe som førte til statistisk signifikant økt eksponering (40 %). Disse endringene var i samsvar med en interaksjonsmekanisme som involverer konkurranse om renal tubulær sekresjon. Pasienter som tar probenecid og valganciklovir, bør derfor kontrolleres nøye for ganciklovirtoksisitet.

Didanosin

Samtidig administrering av didanosin og intravenøst ganciklovir ga konsekvent forhøyede plasmakonsentrasjoner av didanosin. 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 klinisk signifikant effekt på ganciklovirkonsentrasjonene. Pasientene bør kontrolleres nøye med tanke på didanosintoksisitet (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 krampeanfall hos pasienter som tar ganciklovir og imipenem/cilastatin samtidig, og en farmakodynamisk interaksjon mellom disse to legemidlene kan ikke utelukkes. Disse legemidlene bør ikke brukes samtidig såfremt ikke potensiell nytte oppveier potensiell risiko (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

Det kan oppstå økt toksisitet når ganciklovir/valganciklovir gis sammen med andre legemidler som er kjent for å være myelosuppressive eller assosiert med nedsatt nyrefunksjon. Dette inkluderer nukleosidanaloger (f.eks. zidovudin, didanosin, stavudin), nukleotidanaloger (f.eks. tenofovir, adefovir), immunsuppressive legemidler (f.eks. ciklosporin, takrolimus, mykofenolatmofetil), antineoplastiske legemidler (f.eks. doksorubicin, vinblastin, vinkristin, hydroksyurea) og antiinfeksjonsmidler (trimetoprim/sulfonamider, dapson, amfotericin B, flucytosin, pentamidin). Disse legemidlene bør derfor kun vurderes for samtidig bruk 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 reproduksjonstoksisitet og teratogenisitet må kvinner i fertil alder rådes til å bruke sikker prevensjon under og i minst 30 dager etter behandlingen. Mannlige pasienter må rådes til å bruke kondom under behandlingen og i minst 90 dager etter avsluttet behandling med

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

Valganciklovir skal ikke brukes under graviditet med mindre den terapeutiske nytten for moren oppveier den potensielle risikoen for teratogene skader på fosteret.

Amming

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

Fertilitet

I en liten klinisk studie med nyretransplanterte pasienter som får valganciklovir som CMV-profylakse i opptil 200 dager, ble det påvist at valganciklovir har innvirkning på spermatogenesisen, med redusert spermettetthet og -motilitet målt etter fullført behandling. Dette virker å være en reversibel bivirkning, og omtrent seks måneder etter avsluttet valganciklovir-behandling gikk gjennomsnittlig spermettetthet og -motilitet tilbake til de samme nivåene som ble observert hos ubehandlede kontrollpasienter.

I henhold til data fra dyrestudier svekket ganciklovir fertiliteten hos hann- og hunnrotter og har vist seg å hemme spermatogenesisen og indusere testikkelatrofi hos mus, rotter og hunder ved klinisk relevante doser.

Basert på kliniske og ikke-kliniske studier vurderes det som sannsynlig at ganciklovir (og valganciklovir) kan forårsake midlertidig eller permanent hemming av spermatogenesisen hos mennesker (se pkt. 4.4 og 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke utført studier av påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Valganciklovir er et prodrug til ganciklovir og metaboliseres hurtig og omfattende til ganciklovir etter oral administrasjon. Bivirkningene man vet er 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 ganciklovir gitt intravenøst eller oralt (formulering ikke lenger tilgjengelig) eller valganciklovir, inkludert i bivirkningstabellen nedenfor.

Hos pasienter behandlet med valganciklovir/ganciklovir, er de alvorligste og hyppigst forekommende bivirkningene hematologiske reaksjoner, som 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. Bivirkninger er oppgitt i henhold til MedDRA organklasser. Frekvenskategoriene er definert på følgende måte: 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 for ganciklovir/valganciklovir er konstant ved HIV- og transplantasjonspopulasjonene, bortsett fra netthinnelesjon som kun er rapportert hos pasienter med CMV-retinit. Det er imidlertid noen forskjeller i frekvensen av visse bivirkninger. Valganciklovir er forbundet med en høyere risiko for diaré sammenlignet med intravenøst ganciklovir. Pyreksi, candidainfeksjoner, depresjon, alvorlig nøyttropeni (ANC < 500 /mikroliter) og hudreaksjoner er rapportert hyppigere hos pasienter med HIV. Nedsatt nyre- og leverfunksjon er rapportert hyppigere hos organtransplanterte pasienter.

Bivirkningstabell

Bivirkninger (MedDRA) Organklasser	Frekvenskategori
Infeksiøse og parasittære sykdommer:	
Candidainfeksjoner inkludert oral candidiasis	Svært vanlige
Øvre luftveisinfeksjon	
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
Vekttap	Vanlige
Psykiatriske lidelser:	
Depresjon	Vanlige
Forvirring	
Angst	

Agitasjon	Mindre vanlige
Psykotisk lidelse	
Unormale tanker	
Hallusinasjoner	
<i>Nevrologiske sykdommer:</i>	
Hodepine	Svært vanlige
Insomni (søvnløshet)	Vanlige
Perifer nevropati	
Svimmelhet	
Parestesi	
Hypoestesi	
Krampeanfall	
Dysgeusi (smaksforstyrrelser)	
Tremor (skjelvinger)	Mindre vanlige
<i>Øyesykdommer:</i>	
Nedsatt syn	Vanlige
Netthinnelesning**	
«Vitreous floaters» (uklarheter i synsfeltet)	
Smerter i øyet	
Konjunktivitt	
Makulaødem	
<i>Sykdommer i øre og labyrint:</i>	
Smerter i øret	Vanlige
Døvhets	Mindre vanlige
<i>Hjertesykdommer:</i>	
Arytmier	Mindre vanlige
<i>Karsykdommer:</i>	
Hypotensjon	Vanlige
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:</i>	
Hoste	Svært vanlige
Dyspné	
<i>Gastrointestinale sykdommer:</i>	
Diaré	Svært vanlige
Kvalme	
Oppkast	
Magesmerter	
Dyspepsi	Vanlige
Flatulens	
Smerter i øvre abdomen	
Forstoppelse	
Sår i munnen	
Dysfagi	
Abdominal distensjon	
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 (hårfall)	
Tørr hud	Mindre vanlige
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	
Malaise (sykdomsfølelse)	
Asteni	
Brystsmerter	Mindre vanlige

**Frekvensen for disse bivirkningene kommer fra erfaring etter markedsføring.*

***Netthinneløsning er kun rapportert hos HIV-pasienter behandlet for CMV-retinitt.*

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Nøytropeni

Risikoen for nøytropeni kan ikke forutsies på bakgrunn av nøytrofiltall før oppstart av behandling. 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 dosereduksjon (se pkt. 4.4).

Trombocytopeni

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

Påvirkning av behandlingsvarighet eller indikasjon på bivirkninger

Alvorlig nøytropeni ($ANC < 500$ /mikroliter) er sett oftere hos pasienter med CMV-retinitt (14 %) som får behandling med valganciklovir, intravenøst eller oralt ganciklovir, enn hos pasienter som har gjennomgått en transplantasjon av solide organer som får valganciklovir eller oralt ganciklovir. Hos pasienter som fikk valganciklovir eller oralt 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 og som fikk behandling til dag 100 eller dag 200 etter transplantasjon med både valganciklovir og oralt 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 valganciklovir endret seg ikke ved forlenget profylakse på opptil 200 dager hos nyretransplanterte pasienter med høy risiko. Leukopeni ble rapportert med en noe høyere forekomst i 200-dagersgruppen, mens forekomsten av nøytropeni, anemi og trombocytopeni var omtrent lik i begge gruppene.

Pediatrisk populasjon

Valganciklovir er undersøkt hos 179 pediatriske pasienter (i alderen 3 uker til 16 år) som hadde fått transplantert et solid organ, og som hadde risiko for å utvikle CMV-sykdom, og hos 133 nyfødte (i alderen 2 til 31 dager) med symptomatisk medfødt CMV-sykdom, der eksponeringen for ganciklovir varte fra 2 til 200 dager.

De hyppigst 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 den samme hos pediatriske pasienter og hos voksne. Nøytropeni ble rapportert med noe høyere forekomst i de to studiene med pediatriske pasienter som hadde fått transplantert solide organer, sammenlignet med voksne, men det var ingen sammenheng mellom nøytropeni og smittefarlige bivirkninger i den pediatriske populasjonen. På grunn av høyere risiko for cytopeni hos nyfødte og spedbarn bør blodcellenivået overvåkes nøye i disse aldersgruppene (se pkt. 4.4).

Hos nyretransplanterte pediatriske pasienter var ikke en forlengelse av valganciklovireksponeringen opptil 200 dager forbundet med en generell økning i forekomsten av bivirkninger. Forekomsten av alvorlig nøytropeni ($ANC < 500$ /mikroliter) 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 i samsvar med sikkerhetsprofilen som er kjent for 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

Erfaringer med overdosering av valganciklovir og intravenøst ganciklovir

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

Rapporter om overdoser av intravenøst ganciklovir, noen med fatalt utfall, stammer fra kliniske studier og fra erfaringer etter markedsføring. I noen av disse tilfellene ble det ikke rapportert bivirkninger. De fleste pasientene opplevde én eller flere av følgende bivirkninger:

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler til systemisk bruk, nukleosider og nukleotider ekskl. reverstranskriptasehemmere, ATC-kode: J05A B14.

Virkningsmekanisme

Valganciklovir er en L-valylester (prodrug) til ganciklovir. Etter oral administrering metaboliseres valganciklovir hurtig og omfattende til ganciklovir av esteraser i tarm og lever. Ganciklovir er en syntetisk analog av 2'-deoksiguanosin og hemmer replikasjonen av herpes-virus *in vitro* og *in vivo*. Følsomme humane virus omfatter humant cytomegalovirus (HCMV), herpes simplex-virus 1 og 2 (HSV-1 og HSV-2), humant herpes-virus 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 først til ganciklovirmonofosfat via den virale proteinkinase, pUL97. Ytterligere fosforylering skjer ved at cellulære kinaser danner ganciklovirtrifosfat, som deretter metaboliseres langsomt intracellulært. Det er vist at trifosfatmetabolismen i HSV- og HCMV-infiserte celler har en halveringstid på henholdsvis 18 timer og mellom 6 og 24 timer, etter fjerning av ekstracellulært ganciklovir. Siden fosforyleringen i stor grad er avhengig av viral kinase, skjer fosforyleringen av ganciklovir fortrinnsvis i virusinfiserte celler.

Den virustatiske aktiviteten til ganciklovir skyldes hemming av viral DNA-syntese gjennom: (a) kompetitiv hemming av inkorporering av deoksiguanosin-trifosfat i DNA av viral DNA-polymerase, og (b) inkorporering av ganciklovirtrifosfat i viral DNA, som fører til stans i, eller en svært begrenset ytterligere 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 mikrogram/ml) til 14 mikrom (3,5 mikrogram/ml).

Den kliniske antivirale effekten av 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 behandling med valganciklovir.

Klinisk effekt og sikkerhet

Voksne pasienter

Behandling av CMV-retinitt

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

Etter induksjonsbehandling fikk alle pasientene i denne studien vedlikeholdsbehandling med valganciklovir 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 dobbelblindet, dobbel-dummy, klinisk aktiv sammenligningsstudie er utført hos hjerte-, lever- og nyretransplanterte pasienter med høy risiko for CMV-sykdom (D+/R-). Lunge- og gastrointestinaltransplanterte pasienter var ikke inkludert i studien. Pasientene fikk enten valganciklovir (900 mg én gang daglig) eller oralt ganciklovir (1000 mg tre ganger daglig) med oppstart innen 10 dager etter transplantasjon til dag 100 etter transplantasjon. Forekomsten av CMV-sykdom (CMV-syndrom + vevsinvasiv sykdom) i løpet av de første 6 månedene etter transplantasjonen var 12,1 % i valganciklovir-gruppen (n = 239) sammenlignet med 15,2 % i gruppen som fikk oralt ganciklovir (n = 125). De aller fleste tilfellene oppstod etter avsluttet profylakse (etter dag 100), der tilfellene i valganciklovir-gruppen oppstod i gjennomsnitt senere enn dem i gruppen som fikk oralt ganciklovir. Insidensen av akutt avstøtning i løpet av de første 6 månedene var 29,7 % hos pasienter randomisert til valganciklovir, sammenlignet med 36,0 % i gruppen som fikk oralt ganciklovir. Insidensen av avstøtning var den samme i begge gruppene og forekom hos 0,8 % av pasientene.

En dobbeltblindet, placebokontrollert studie er utført hos 326 nyretransplanterte pasienter med høy risiko for CMV-sykdom (D+/R-) for å evaluere sikkerhet og effekt av forlenget CMV-profylakse med valganciklovir fra 100 til 200 dager etter transplantasjon. Pasientene ble randomisert (1:1) til å få valganciklovir tabletter (900 mg én gang daglig) innen 10 dager etter transplantasjon, enten til dag 200 etter transplantasjon eller til dag 100 etter transplantasjon, etterfulgt av 100 dager med placebo.

Andelen pasienter som utviklet CMV-sykdom i løpet av de første 12 månedene etter transplantasjon, er vist i tabellen under.

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 behandlingsgruppene
Pasienter med bekreftet eller antatt CMV-sykdom ²	71 (43,6 %) [35,8 %; 51,5 %]	36 (23,2 %) [16,8 %; 30,7 %]	20,3 % [9,9 %; 30,8 %]
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 enten som 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 noen evaluering ved uke 52 og ingen bekreftet CMV-sykdom før dette tidspunktet.

^A Resultatene oppnådd frem til 24 måneder var i overensstemmelse med resultatene frem til 12 måneder: Bekreftet eller antatt CMV-sykdom var 48,5 % i gruppen med 100 dagers behandling sammenlignet med 34,2 % i gruppen med 200 dagers behandling. 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.

Overlevelsesraten etter transplantasjon samt forekomsten av biopsi-påvist akutt avstøtning, var tilsvarende i begge behandlingsgruppene. Overlevelsesraten 12 måneder etter transplantasjon var 98,2 % (160/163) for 100-dagers doseringsregime og 98,1 % (152/155) for 200-dagers doseringsregime. Frem til 24 måneder etter transplantasjon ble ytterlige fire tilfeller av transplantatavstøtning rapportert, alle i gruppen med 100-dagers behandling. Insidensen av biopsi-påvist akutt avstøtning 12 måneder etter transplantasjon, var 17,2 % (28/163) for 100-dagers doseringsregime og 11,0 % (17/155) for 200-dagers doseringsregime. Frem til 24 måneder etter transplantasjon er ytterligere ett tilfelle rapportert i gruppen med 200-dagers behandling.

Virusresistens

Det kan oppstå virusresistens overfor ganciklovir etter kronisk dosering med valganciklovir ved utvelgelse av mutasjoner i det virale kinasegenet (UL97), som er ansvarlig for monofosforyleringen av ganciklovir og/eller i 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 kun resistente overfor ganciklovir, mens virus med mutasjoner i UL54-genet er resistente overfor ganciklovir, men kan vise kryssresistens overfor andre antivirale stoffer som også virker på viral polymerase.

Behandling av CMV-retinitt

I en klinisk studie viste en genotypisk analyse av CMV i polymorfonukleære leukocyt (PMNL)-isolater fra 148 pasienter med CMV-retinitt at 2,2 %, 6,5 %, 12,8 % og 15,3 % inneholder UL97-mutasjoner etter henholdsvis 3, 6, 12 og 18 måneders behandling med valganciklovir.

Forebygging av CMV-sykdom ved transplantasjon

Aktiv sammenligningsstudie

Resistens ble undersøkt i en genotypisk analyse av CMV i PMNL-prøver innsamlet enten på dag 100 (studieslutt for profylaksebehandling) eller ved mistanke om CMV-sykdom opptil 6 måneder etter transplantasjon. Av de 245 pasientene randomisert til å få valganciklovir, var 198 tester tilgjengelige for analyse på dag 100, og det ble ikke observert ganciklovir-resistente mutasjoner. Til sammenligning ble det påvist 2 ganciklovir-resistente mutasjoner i de 103 prøvene som ble testet (1,9 %) fra pasienter i gruppen som ble behandlet med peroralt ganciklovir.

Av de 245 pasientene som var randomisert til å få valganciklovir, ble prøver fra 50 pasienter med mistenkt CMV-sykdom testet, og ingen resistente mutasjoner ble observert. Av de 127 pasientene som ble randomisert til sammenligningsgruppen (ganciklovir), ble prøver fra 29 pasienter med mistenkt CMV-sykdom testet, og her ble to resistente mutasjoner påvist, 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 fra virus ekstrahert fra 72 pasienter som oppfylte kriteriene for resistensanalyse: pasienter som hadde en positiv virusmengde (> 600 kopier/ml) på slutten av profylaksen og/eller pasienter som hadde bekreftet CMV-sykdom opptil 12 måneder (52

uker) etter transplantasjon. Tre pasienter i hver behandlingsgruppe hadde en kjent ganciklovir-resistent mutasjon.

Pediatrik populasjon

Behandling av CMV-retinitt

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 pediatrike populasjonen for behandling av infeksjoner på grunn av CMV hos immunkompromitterte pasienter (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

Forebygging av CMV-sykdom ved transplantasjon

En fase II farmakokinetikk- og sikkerhetsstudie med pediatrike pasienter (i alderen 4 måneder til 16 år, n = 63) som hadde mottatt organtransplantater og som fikk valganciklovir én gang daglig i opptil 100 dager i samsvar med den pediatrike doseringsalgoritmen (se pkt. 4.2), viste lignende eksponering som hos voksne (se pkt. 5.2). Pasientene ble fulgt opp i 12 uker etter behandlingen. 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 pasientene. Bekreftet CMV-virus ble rapportert hos 7 pasienter. Observerte bivirkninger var av tilsvarende art som hos voksne (se pkt. 4.8).

En fase IV toleransestudie med pediatrike 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. Pasientene ble fulgt opp i 24 uker etter behandlingen. CMV D/R serologistatus ved behandlingsstart var D+/R+ hos 45 %, D+/R- hos 39 %, D-/R+ hos 7 %, D-/R- hos 7 % og ND/R+ hos 2 % av pasientene. CMV-viremi ble rapportert hos tre pasienter, og ett tilfelle av CMV-syndrom ble mistenkt hos én pasient, men ble ikke bekreftet gjennom CMV-PCR fra sentrallaboratoriet. Observerte bivirkninger var av tilsvarende art som hos voksne (se pkt. 4.8).

Disse dataene støtter ekstrapolering av effektdata fra voksne til barn og gir doseanbefalinger for pediatrike pasienter.

En fase I farmakokinetikk- og sikkerhetsstudie med hjertetransplanterte pasienter (i alderen 3 uker til 125 dager, n = 14), som fikk en daglig dose av valganciklovir i samsvar med den pediatrike doseringsalgoritmen (se pkt. 4.2) på to påfølgende dager, ga lignende eksponering som hos voksne (se pkt. 5.2). Pasientene ble fulgt opp i 7 dager etter behandlingen. Sikkerhetsprofilen var i samsvar med andre studier med barn og voksne, selv om antall pasienter og valganciklovireksponering var begrenset i denne studien.

Medfødt CMV

Sikkerhet og effekt av ganciklovir og/eller valganciklovir ble undersøkt i to studier med nyfødte og spedbarn med medfødt symptomatisk CMV-infeksjon.

I den første studien ble farmakokinetikken og sikkerheten ved en enkeltdose 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 antiviral behandling i 6 uker, hvorav 19 av de 24 pasientene fikk opptil 4 uker med oralt valganciklovir. I de resterende 2 ukene fikk de intravenøst ganciklovir. De gjenværende 5 pasientene fikk intravenøst ganciklovir i mesteparten av studieperioden. I den andre studien ble sikkerhet og effekt ved seks ukers versus seks måneders behandling med valganciklovir undersøkt hos 109 spedbarn i alderen 2 til 30 dager som hadde symptomatisk medfødt CMV-sykdom. Alle spedbarn fikk oralt valganciklovir i en dose på 16 mg/kg to ganger daglig i 6 uker. Etter seks ukers behandling ble spedbarna randomisert 1:1 til fortsatt behandling med valganciklovir i samme dose, eller til placebo for å fullføre seks måneders behandling.

Denne behandlingsindikasjonen er per i dag ikke anbefalt for valganciklovir. Studiedesign og oppnådde resultater er for begrensede til å kunne treffe egnede konklusjoner vedrørende sikkerhet og effekt av valganciklovir.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske egenskapene til valganciklovir er undersøkt hos HIV- og CMV-seropositive pasienter, hos pasienter med AIDS og CMV-retinitt og hos organtransplanterte pasienter.

Etter administrasjon av valganciklovir i doser fra 450 til 2625 mg ble det påvist doseproporsjonalitet med hensyn til AUC for ganciklovir, kun etter inntak sammen med mat.

Absorpsjon

Valganciklovir er et prodrug til ganciklovir. Det absorberes godt fra mage-tarm-kanalen og metaboliseres hurtig og omfattende i tarmveggen og leveren til ganciklovir. Systemisk eksponering for valganciklovir er forbigående og lav. Biotilgjengeligheten av ganciklovir fra oralt administrert valganciklovir er ca. 60 % i alle studerte pasientgrupper, og den resulterende eksponeringen for ganciklovir er omtrent den samme som ved intravenøs administrering (se nedenfor). Til sammenligning er biotilgjengeligheten av ganciklovir etter oral 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 av ganciklovir og valganciklovir to ganger daglig i 1 uke er:

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

Det er vist at effekten av ganciklovir med hensyn til økning av tid-til-progresjon av CMV-retinitt, korrelerer med systemisk eksponering (AUC).

Valganciklovir hos pasienter som har fått transplantert solide organer

Systemisk eksponering ved steady-state for ganciklovir hos pasienter som har fått transplantert solide organer, etter daglig oral 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

Systemisk eksponering for ganciklovir hos hjerte-, nyre- og levertransplanterte pasienter var omtrent den samme etter oral administrering av valganciklovir, ifølge doseringsalgoritmen for nyrefunksjon.

Effekt av mat

Når valganciklovir ble gitt sammen med mat og ved den anbefalte dosen på 900 mg, ble det observert høyere verdier både i gjennomsnittlig AUC for ganciklovir (ca. 30 %) og gjennomsnittlige C_{max} for ganciklovir (ca. 14 %), enn når det ble gitt i fastende tilstand. Den individuelle variasjonen ved eksponering for ganciklovir reduseres også når valganciklovir tas sammen med mat. I kliniske studier har valganciklovir kun blitt administrert med mat. Det anbefales derfor at Valganciklovir Medical Valley administreres sammen med mat (se pkt. 4.2).

Distribusjon

På grunn av rask omdanning av valganciklovir til ganciklovir er ikke valganciklovirs proteinbinding fastslått. Steady-state distribusjonsvolum (V_d) av ganciklovir etter intravenøs administrasjon var $0,680 \pm 0,161$ l/kg ($n = 114$). For intravenøst ganciklovir korrelerer distribusjonsvolumet med kroppsvekt, med verdier for distribusjonsvolum ved steady-state på mellom 0,54–0,87 l/kg. Ganciklovir penetrerer cerebrospinalvæsken. I konsentrasjonsområdet 0,5 til 51 mikrogram/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 oralt valganciklovir hydrolyseres virkestoffet 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 på mellom 0,4 timer og 2,0 timer.

Farmakokinetikk i spesielle kliniske situasjoner

Pediatrisk populasjon

I en fase II farmakokinetikk- og sikkerhetsstudie med pediatriske organtransplanterte pasienter (i alderen 4 måneder til 16 år, $n = 63$) ble valganciklovir gitt én gang daglig i opptil 100 dager. Farmakokinetiske parametre var omtrent like på tvers av organtype og alder og var sammenlignbare med det som ble observert hos voksne. Den farmakokinetiske populasjonsmodellen antydte at biotilgjengeligheten var ca. 60 %. Clearance ble positivt påvirket av både kroppsoverflate og nyrefunksjon.

I en fase I farmakokinetikk- og sikkerhetsstudie med pediatriske hjertetransplanterte pasienter (fra 3 uker til 125 dager, $n = 14$) ble valganciklovir gitt én gang daglig i to studiedager. Gjennomsnittlig biotilgjengelighet ble estimert til 64 % på bakgrunn av populasjonsfarmakokinetikk.

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

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

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

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 studierapport PV 16000

Den daglige enkeltdosen av valganciklovir i begge studiene beskrevet ovenfor var basert på kroppsoverflate («body surface area» = BSA) og kreatininclearance (Clcr) utledet fra en modifisert Schwartz-formel og ble beregnet ved bruk av doseringsalgoritmen presentert under pkt. 4.2.

Farmakokinetikken til ganciklovir etter administrering av valganciklovir ble også evaluert i to studier med nyfødte og spedbarn med symptomatisk medfødt CMV-sykdom. I den første studien fikk 24 nyfødte i alderen 8–34 dager 6 mg/kg intravenøst ganciklovir to ganger daglig. Pasientene ble deretter behandlet med peroralt valganciklovir, hvor valganciklovirdosen av pulver til mikstur, oppløsning var mellom 14 mg/kg og 20 mg/kg to ganger daglig. Total behandlingsvarighet var 6 uker. Hos nyfødte ga en dose på 16 mg/kg valganciklovir pulver til mikstur, oppløsning en tilsvarende ganciklovireksponering som 6 mg/kg intravenøst ganciklovir to ganger daglig, og ga også en eksponering for ganciklovir som var sammenlignbar med den effektive intravenøse dosen på 5 mg/kg hos voksne.

I den andre studien fikk 109 nyfødte (i alderen 2 til 30 dager) 16 mg/kg valganciklovir pulver til mikstur, oppløsning to ganger daglig i 6 uker, og deretter ble 96 av 109 studiedeltakere randomisert til fortsatt behandling med valganciklovir eller placebo i 6 måneder. Gjennomsnittlig AUC_{0–12t} var imidlertid lavere enn gjennomsnittlige AUC_{0–12t}-verdier fra den første studien. Følgende tabell viser gjennomsnittsverdiene for AUC, C_{max} og t_{1/2}, inkludert standardavvik sammenlignet med data for 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–∞} (mikrogram*t/ml)	25,4 ± 4,32	–	–	–	
AUC_{0–12t} (mikrogram*t/ml)	–	38,2 ± 42,7	30,1 ± 15,1	20,85 ± 5,40	
C_{max} (mikrogram/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, oral

Disse dataene er for begrensede til at man kan trekke noen konklusjoner vedrørende 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 valganciklovir ble undersøkt hos pasienter med ulik grad av nedsatt nyrefunksjon.

Estimert kreatinin-	N	Tilsynelatende clearance (ml/min)	AUC_{sist} (mikrogram*t/ml)	Halveringstid (timer) Gjennomsnitt ± SD
----------------------------	----------	--	--	--

clearance (ml/min)		Gjennomsnitt ± SD	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 terminal 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 valganciklovir 450 mg filmdrasjerte tabletter. Dette er fordi den individuelle valganciklovir-dosen som kreves for disse pasientene, er mindre enn innholdet i en 450 mg tablett. Valganciklovir Medical Valley filmdrasjerte tabletter skal derfor ikke brukes hos disse pasientene (se pkt. 4.2 og pkt. 4.4).

Stabile levertransplanterte pasienter

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

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Sikkerhet og effekt for valganciklovir filmdrasjerte tabletter er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Nedsatt leverfunksjon skal 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 med lungetransplanterte pasienter med eller uten cystisk fibrose (CF), fikk 31 pasienter (16 CF/15 ikke-CF) profylaksebehandling med valganciklovir 900 mg/dag etter transplantasjon. Studien indikerte at cystisk fibrose ikke hadde noen statistisk signifikant påvirkning på den generelle gjennomsnittlige systemiske eksponeringen for ganciklovir hos lungetransplanterte pasienter. Ganciklovireksponeringen 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 til ganciklovir, og effekten som er observert med ganciklovir, gjelder derfor også for valganciklovir. Toksisitet av valganciklovir i prekliniske sikkerhetsstudier var den samme som er sett for ganciklovir og ble induert ved en ganciklovireksponering som er sammenlignbar med, eller lavere enn, eksponeringen ved induksjonsdose til mennesker.

Disse funnene var gonadotoksisitet (testikulært celletap) og nefrotoksisitet (uremi, celledegenerasjon) som var irreversibel, myelotoksisitet (anemi, nøytropeni, lymfocytopeni) og gastrointestinal toksisitet (cellenekrose i slimhinner) som var reversibel.

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

Ytterligere studier har vist at ganciklovir er teratogent, embryotoksisk og hemmer spermatogenesisen (dvs. svekker mannlig fertilitet) og at det undertrykker kvinnelig fertilitet.

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Mikrokrystallinsk cellulose
Povidon (K 30)
Krysspovidon
Stearinsyre

Rosa filmdrasjering

Hypromellose
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.

Emballasje (type og innhold)

Pappeske som inneholder en ugjennomsiktig, hvit HDPE-flaske med barnesikret skrukork av polypropylen (PP) og induksjonsforsegling.
Pakningsstørrelser: En flaske med 60 tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

17-11907

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

03.01.2019 / 24.09.2023

10. OPPDATERINGSDATO

09.03.2023