1. LEGEMIDLETS NAVN

Valcyte 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

Rosafarget, konveks oval filmdrasjert tablett, med "VGC" preget på en side og "450" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Valcyte er indisert til induksjonsbehandling og vedlikeholdsbehandling av cytomegalovirus (CMV) retinitt hos voksne pasienter med ervervet immundefekt syndrom (AIDS)

Valcyte er indisert til forebygging av cytomegalovirus (CMV) sykdom hos CMV-negative voksne og barn (fra nyfødt 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 hurtig og ekstensivt til ganciklovir etter oral dosering. Oral valganciklovir 900 mg to ganger daglig er terapeutisk tilsvarende intravenøs ganciklovir 5 mg/kg to ganger daglig.

Behandling av cytomegalovirus (CMV) retinitt

Voksne pasienter

Induksjonsbehandling ved CMV-retinitt
Den anbefalte dose til pasienter med aktiv CMV-retinitt er 900 mg valganciklovir (to tabletter Valcyte á 450 mg) to ganger daglig i 21 dager. Tas sammen med mat, hvis mulig. Induksjonsbehandling som varer lengre, kan øke risikoen for benmargstoksisitet (se pkt 4.4).

Vedlikeholdsbehandling ved CMV-retinitt
Etter induksjonsbehandling, eller hos pasienter med inaktiv CMV-retinitt er den anbefalte dosen 900 mg valganciklovir (to tabletter Valcyte á 450 mg) en gang daglig. Tas sammen med mat, hvis mulig. Hos pasienter med retinitt som forverres, kan induksjonsbehandlingen gjentas, men likevel bør muligheten for viral legemiddelresistens overveies.

Varigheten av vedlikeholdsbehandling bør bestemmes individuelt.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Valcyte i behandlingen av CMV-retinitt hos barn er ikke fastslått i tilstrekkelige og godt kontrollerte kliniske studier.

Forebygging av CMV sykdom ved organtransplantasjon

Voksne pasienter
For pasienter som har fått et nyretransplantat er anbefalt dose 900 mg (to Valcyte 450 mg tabletter) en gang daglig. Behandlingen startes innen 10 dager etter transplantasjon og fortsetter til 100 dager etter transplantasjon. Forebyggende behandling kan fortsette til 200 dager etter transplantasjon (se pkt 4.4, 4.8 og 5.1).

For pasienter som har fått et organtransplantat annet enn nyre, er anbefalt dose 900 mg (to tabletter Valcyte á 450 mg) en gang daglig. Behandlingen startes innen 10 dager etter transplantasjon og fortsetter til 100 dager etter transplantasjon.

Tablettene tas sammen med mat, hvis mulig.

Pediatrisk populasjon

Hos barn, fra nyfødte, som har fått transplantert solide organer og som har en risiko for å utvikle CMV-sykdom, er den anbefalte dosen for Valcyte en gang daglig basert på kroppsoverflate (BSA) og kreatininclearance (Clcr) utledet fra Schwartz formel (ClcrS), og beregnes ved hjelp av ligningen nedenfor:

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

Dersom beregnet Schwartz kreatininclearance overskrider 150 ml/min/1,73 m^2, bør det anvendes en maksimalverdi på 150 ml/min/1,73 m^2 i ligningen:

$$Mosteller\ BSA\ (m^2) = \sqrt{\frac{Høyde\ (cm)\ x\ Vekt\ (kg)}{3600}}$$

$$Schwartz\ Kreatininclearance\ (ml/\min\ /1{,}73m^2)\ = \frac{k\ x\ Høyde\ (cm)}{Serumkreatinin\ (mg/dl)}$$

hvor 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. Referer til voksen dosering for pasienter eldre enn 16 år.

K-verdiene som oppgis er basert på Jaffe-metoden for måling av serumkreatinin, og det kan være behov for korrigering når enzymatiske metoder anvendes.

*For bestemte sub-populasjoner kan det også være nødvendig med en senkning av k-verdien (f.eks. hos barn med lav fødselsvekt).

Hos nyretransplanterte barn bør den anbefalte mg-dosen en gang daglig (7 x BSA x ClcrS) starte innen 10 dager etter transplantasjon og fortsette til 200 dager etter transplantasjon.

Hos barn som har fått en transplantasjon av et solid organ annet enn nyre, bør den anbefalte mg-dosen en gang daglig (7 x BSA x ClcrS) starte innen 10 dager etter transplantasjon og fortsette til 100 dager etter transplantasjon.

Alle beregnede doser skal avrundes til nærmeste 25 mg trinnvise økning for selve dosen som skal gis. Dersom beregnet dose overstiger 900 mg, bør en maksimumsdose på 900 mg gis. Den orale oppløsningen er den foretrukne formuleringen fordi det gir muligheten for å administrere en dose beregnet i henhold til formelen ovenfor. Valcyte filmdrasjerte tabletter kan imidlertid brukes dersom de beregnede doser er innenfor 10 % av tilgjengelige tablettdoser, 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 monitorere serumkreatininnivået regelmessig samt vurdere endringer i høyde og kroppsvekt, og tilpasse dosen etter behov under profylakseperioden.

Spesielle doseringsinstruksjoner:

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

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon:
Serumkreatininnivå eller estimert kreatininclearance bør kontrolleres nøye. Dosejustering skal være i henhold til kreatininclearance, som vist i tabell nedenfor (se pkt.4.4 og 5.2).

Kreatininclearance (ml/min) kan estimeres fra serumkreatinin ved hjelp av følgende formel:

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

Hos kvinner = 0,85 x verdien hos menn

Clcr (ml/min)	Induksjonsdose for valganciklovir	Vedlikeholds-/Forebyggingsdose for valganciklovir
≥ 60	900 mg (2 tabletter) to ganger daglig	900 mg (2 tabletter) en gang daglig
40 – 59	450 mg (1 tablett) to ganger daglig	450 mg (1 tablett) en gang daglig
25 – 39	450 mg (1 tablett) en gang daglig	450 mg (1 tablett) hver 2. dag
10 – 24	450 mg (1 tablett) hver 2. dag	450 mg (1 tablett) to ganger ukentlig
< 10	Ikke anbefalt	Ikke anbefalt

Pasienter i hemodialyse:
Hos pasienter i hemodialyse (Clcr< 10 ml/min) kan det ikke gis en doseanbefaling, da Valcyte filmdrasjerte tabletter ikke bør brukes av disse pasientene (se pkt. 4.4 og pkt. 5.2).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon:
Sikkerhet og effekt av Valcyte tabletter har ikke blitt fastslått for 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 er en signifikant svekkelse av antall blodceller i løpet av behandlingen med Valcyte, bør behandling med hematopoietiske vekstfaktorer og/eller avbrudd i behandlingen vurderes (se pkt. 4.4).

Administrasjonsmåte
Valcyte administreres oralt og bør tas sammen med mat, hvis mulig (se pkt. 5.2).

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

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet
Tablettene bør ikke deles eller knuses. Siden Valcyte anses for å være potensielt teratogent og karsinogent hos mennesker, bør man være forsiktig ved eventuell håndtering av delte tabletter (se pkt. 4.4). Unngå at delte eller knuste tabletter kommer i direkte kontakt med hud eller slimhinner. Hvis det skjer, vask omhyggelig med såpe og vann og skyll øynene omhyggelig med sterilt vann, hvis det er tilgjengelig, eller med springvann.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor valganciklovir, ganciklovir eller overfor noen av hjelpestoffene listet i pkt 6.1.

Valcyte er kontraindisert ved 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 Valcyte 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 start med valganciklovirbehandling, bør pasientene opplyses om den potensielle risiko for fosteret. I dyreforsøk var ganciklovir mutagent, teratogent, karsinogent og en hemmer av fertilitet. Valcyte bør derfor betraktes som potensielt teratogent og karsinogent hos mennesker med mulighet for å forårsake fødselsskader og kreft (se pkt. 5.3). Basert på kliniske og prekliniske studier er det også ansett som sannsynlig at Valcyte kan forårsake midlertidig eller permanent hemming av spermatogenesen. Kvinner i fertil alder må få beskjed om å bruke sikkert prevensjonsmiddel under behandlingen og i minst 30 dager etter avsluttet behandling. Menn må få beskjed om å bruke kondom under behandlingen og i minst 90 dager etterpå, med mindre det er sikkert at kvinnelig partner ikke kan risikere graviditet (se pkt. 4.6, 4.8 og 5.3).

Valganciklovir, brukt over lengre periode, har potensiale til å forårsake karsinogenitet og reproduktiv toksisitet.

Benmargssuppresjon
Det er observert alvorlig leukopeni, nøytropeni, anemi, trombocytopeni, pancytopeni, benmargssvikt og aplastisk anemi hos pasienter som er behandlet med Valcyte (og ganciklovir). Behandling bør ikke startes hvis det absolutte nøyrofiltallet er mindre enn 500 celler/mikroliter eller hvis trombocyttallet er mindre enn 25000/mikroliter eller hemoglobinnivået er under 8 g/dl (se pkt. 4.2 og 4.8).

Når forebyggende behandling blir forlenget utover 100 dager, bør en mulig risiko for å utvikle leukopeni og nøytropeni bli tatt med i vurderingen (se pkt 4.2, 4.8 og 5.1).

Valcyte bør brukes med forsiktighet hos pasienter som tidligere har hatt hematologisk cytopeni eller har hatt en historie med legemiddelrelatert hematologisk cytopeni og hos pasienter som får radioterapi.

Det anbefales at det bør foretas fullstendig blodtelling og trombocyttelling regelmessig under behandling. For pasienter med nedsatt nyrefunksjon, samt barn, kan det være nødvendig med økt hematologisk overvåkning, minst hver gang pasienten kommer for transplantasjonskontroll. 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 for ganciklovir etter en enkeltdose med 900 mg valganciklovir er ca. 60 %, sammenlignet med ca. 6 % etter administrering av 1000 mg oral ganciklovir (i form av kapsler). Kraftig eksponering for ganciklovir kan forbindes med livstruende bivirkninger. Det er derfor viktig å overholde anbefalingene for dosering ved behandlingsstart, ved skifte fra induksjonsbehandling til vedlikeholdsbehandling og hos pasienter som skifter fra oral ganciklovir til valganciklovir, da Valcyte ikke kan substitueres for ganciklovir kapsler på en en-til-en basis. Pasienter, som skifter fra ganciklovir kapsler bør opplyses om risikoen for overdosering hvis de tar flere Valcyte tabletter enn foreskrevet (se pkt. 4.2 og 4.9).

Nedsatt nyrefunksjon
Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er dosejustering påkrevet, basert på kreatininclearance (se pkt. 4.2 og 5.2).

Valcyte filmdrasjerte tabletter bør ikke brukes av pasienter i hemodialyse (se pkt. 4.2 og 5.2).

Bruk med andre legemidler
Det er rapportert om anfall hos pasienter som tok imipenem-cilastatin og ganciklovir. Valcyte bør ikke gis samtidig med imipenem-cilastatin, med mindre den potensielle nytten oppveier potensiell risiko (se pkt. 4.5).

Pasienter behandlet med Valcyte og (a) didanosin, (b) legemidler som er kjent for å være myelosuppresive (f.eks. zidovudin) eller (c) substanser som innvirker på nyrefunksjonen, bør kontrolleres nøye for tegn på økt toksisitet (se pkt. 4.5).

Lunge- og intestinaltransplanterte pasienter var ikke inkludert i den kontrollerte kliniske studien der valganciklovir ble brukt som forebyggende behandling av CMV sykdom ved transplantasjon, beskrevet i avsnitt 5.1. Erfaring hos disse transplanterte pasientene er derfor begrenset.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemiddelinteraksjoner med valganciklovir
Det er ikke gjort *in-vivo* studier for legemiddelinteraksjoner med Valcyte. Siden valganciklovir ekstensivt og raskt metaboliseres til ganciklovir, kan man forvente de samme legemiddelinteraksjoner for valganciklovir som for ganciklovir.

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 sekresjon. Pasienter som bruker probenecid og valganciklovir bør derfor kontrolleres nøye for ganciklovirtoksisitet.

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 didanosintoksisitet, 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-nukleosid revers transkriptasehemmere.

Farmakodynamiske interaksjoner

Imipenem-cilastatin
Det er rapportert om anfall hos pasienter som tok imipenem-cilastatin samtidig med ganciklovir, og en farmakodynamisk interaksjon mellom disse to legemidlene kan ikke utelukkes. Valcyte bør ikke gis samtidig med imipenem-cilastatin, med mindre den potensielle nytten 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
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 nukleotid analoger (f.eks. tenofovir, adefovir), immunsuppressive legemidler (f.eks. ciklosporin, takrolimus, mykofenolatmofetil), antineoplastiske midler (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 for kvinner og menn
På bakgrunn av potensialet for reproduksjonstoksisitet 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 Valcyte hos gravide kvinner er ikke fastslått. Dets aktive metabolitt, ganciklovir, diffunderer raskt gjennom placenta hos mennesker. Basert på dets farmakologiske virkningsmekanisme og reproduktive toksisitet, sett i dyreforsøk med ganciklovir (se pkt. 5.3), finnes det en teoretisk risiko for teratogenisitet hos mennesker.

Valcyte bør ikke brukes ved graviditet, unntatt når den terapeutiske nytten for moren overgår den potensielle risiko for teratogene skader på fosteret.

Amming
Det er ukjent om ganciklovir utskilles imorsmelk hos mennesker. Muligheten for at ganciklovir utskilles i morsmelk og forårsaker alvorlige bivirkninger hos det diende barn, kan ikke utelukkes. Data fra dyr indikerer at ganciklovir skilles ut i melken til diegivende rotter. Amming må derfor opphøre under behandling med valganciklovir (se pkt. 4.3 og 5.3).

Fertilitet
En liten klinisk studie med nyretransplantasjonspasienter som fikk Valcyte som CMV-profylakse i opp til 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 Valcyte gikk gjennomsnittlig spermietetthet og –

motilitet tilbake til nivåer som var 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 prekliniske 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 og bruke maskiner

Det finnes ingen studier om ganciklovirs påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Det er rapportert om bivirkninger slik som anfall, svimmelhet og forvirring etter bruk av Valcyte og/eller ganciklovir. Hvis dette forekommer, kan disse symptomene påvirke evnen til å utføre oppgaver som krever årvåkenhet, inklusive pasientenes evne til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

a Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Valganciklovir er prodrug til ganciklovir og metaboliseres hurtig og ekstensivt til ganciklovir etter oral administrasjon. De bivirkninger, som er kjent for å være relatert til bruk av ganciklovir, kan også forventes å inntreffe med valganciklovir. Alle bivirkninger som er observert i kliniske studier med valganciklovir er tidligere sett for 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. Katrgoriene er definert med følgende frekvens: svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100), sjeldne (≥ 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	
Sepsis	Vanlige
Influensa	
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
Netthinneløsning**	
«Vitreous floaters» («flyvende fluer»)	
Smerter i øyet	
Konjunktivitt	
Makulaødem	
Sykdommer i øre og labyrint	
Smerter i øret	Vanlige
Døvhet	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

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	
Brystsmerter	Mindre vanlige

**Frekvensen for disse bivirkningene kommer fra erfaring etter markedsføring.*
***Netthinneløsning har kun blitt rapportert hos hiv-pasienter behandlet for CMV-retinitt.*

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Nøytropeni
Risikoen for nøytropeni er ikke forutsigbar på basis av nøytrofiltall før behandlingstart. 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 blodplatetall ved baseline (< 100 000/mikroliter) har en økt risiko for å utvikle trombocytopeni. Pasienter med iatrogen immunsuppresjon grunnet behandling med immunsuppresive 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-retinitt (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 Valcyte 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

Valcyte er undersøkt hos 179 barn transplantert med et solid organ, som hadde en 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 en varighet av ganciclovireksponering på mellom 2 og 200 dager.

De hyppigst rapporterte bivirkningene under behandling i kliniske studier hos barn var diaré, kvalme, nøytropeni, leukopeni og anemi.

Hos pasienter som hadde fått transplantert et solid organ, var den generelle sikkerhetsprofilen lik hos barn sammenlignet med voksne. Nøytropeni ble rapportert med noe høyere forekomst i de to studiene som ble utført hos pediatriske pasienter med transplanterte solide organer sammenlignet med voksne, men det var ingen sammenheng mellom nøytropeni og infeksjonsbivirkninger 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 nyretransplanterte pediatriske pasienter, ble ikke en forlengelse av valganciklovireksponering på 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 inntil dag 200 sammenlignet med pediatriske pasienter behandlet inntil dag 100 og sammenlignet med voksne nyretransplanterte pasienter behandlet inntil dag 100 eller dag 200 (se pkt. 4.4).

Kun begrensede data er tilgjengelig fra nyfødte eller spedbarn med symptomatisk medfødt CMV-infeksjon behandlet med Valcyte, 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 intravenøs ganciklovir

Det forventes at en overdose med valganciklovir mulig kan medføre økt nyretoksisitet (se pkt. 4.2 og 4.4).

Meldinger om overdoser av intravenøs 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 fikk en eller flere av følgende bivirkninger:

- *Hematologisk toksisitet:* myelosuppresjon, inkludert pancytopeni, benmargssvikt, leukopeni, nøytropeni, granulocytopeni
- *Hepatotoksisitet*: hepatitt, nedsatt leverfunksjon
- *Renal toksisitet*: forverring av hematuri hos en pasient med pre-eksisterende nedsatt nyresvikt, akutt nyreskade, forhøyet kreatinin
- *Gastrointestinal toksisitet*: abdominale smerter, diaré, oppkast
- *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 midler til systemisk bruk, nukleosider og nukleotider ekskl. reverstranskriptasehemmere, ATC kode: J05AB14.

Virkningsmekanisme

Valganciklovir er en L-valylester (prodrug) av ganciklovir. Etter oral administrasjon metaboliseres valganciklovir hurtig og ekstensivt til ganciklovir av intestinale og hepatiske esteraser. Ganciklovir er en syntetisk analog til 2'-deoxiguanosin og hemmer replikasjon av herpes viruser *in vitro* og *in vivo*. Følsomme humane virus inkluderer human cytomegalovirus (HCMV), herpes simplex virus-1 og -2 (HSV-1 og HSV-2), human herpes virus-6, -7 og -8 (HHV-6, HHV-7, HHV8), Epstein-Barr virus (EBV), varicella-zoster virus (VZV) og hepatitt B virus.

I CMV-infiserte celler, fosforyleres ganciklovir først til ganciklovirmonofosfat av viralt proteinkinase, pUL97. Ytterligere fosforylering skjer ved hjelp av cellulære kinaser til ganciklovirtrifosfat, som deretter langsomt metaboliseres intracellulært. Det er vist, at trifosfatmetabolismen inntreffer i HSV- og HCMV- infiserte celler med halveringstider på henholdsvis 18 timer og mellom 6 og 24 timer, etter fjerningen av ektracellulært ganciklovir. Da fosforyleringen i overveiende grad er avhengig av viral kinase, skjer fosforyleringen av ganciklovir fortrinnsvis i virusinfiserte celler.

Ganciklovirs virustatiske aktivitet skyldes hemming av den virale DNA-syntesen gjennom: (a) kompetitiv hemming av inkorporering av deoxiguanosin-trifosfat i DNA av viral DNA polymerase, og (b) inkorporering av ganciklovirtrifosfat i viral DNA, som fører til stopp av, eller en svært begrenset ytterligere DNA-forlengelse.

Antiviral aktivitet

Anti-viral *in vitro* aktivitet, målt som IC_{50} for ganciklovir overfor CMV, er i området fra 0,08 μM (0,02 μg/ml) til 14 μM (3,5 μg/ml).

Den kliniske antivirale effekt av Valcyte er dokumentert ved 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 4 ukers behandling med Valcyte.

Klinisk effekt og sikkerhet

Voksne pasienter

Behandling av CMV-retinitt:
I en studie ble pasienter som nylig ble diagnostisert med CMV-retinitt randomisert til induksjonsbehandling med enten Valcyte 900 mg to ganger daglig eller intravenøs ganciklovir 5 mg/kg to ganger daglig. Antall pasienter med fotografisk progresjon av CMV-retinitt etter 4 uker var sammenlignbare i begge grupper, 7/70 og 7/71 av pasientene oppnådde progresjon for henholdsvis intravenøs ganciklovir og valganciklovir.

Etter induksjonsbehandling fikk alle pasientene i denne studien vedlikeholdsbehandling med Valcyte 900 mg en gang daglig. Den gjennomsnittlige (mediane) tid fra randomisering til progresjon av CMV-retinitt i gruppen som fikk induksjons- og vedlikeholdsbehandling med Valcyte var 226 (160) dager og i gruppen som fikk induksjonsbehandling med intravenøs ganciklovir og vedlikeholdsbehandling med Valcyte var det 219 (125) dager.

Forebygging av CMV sykdom ved transplantasjon:
En dobbel-blindet, dobbel-dummy, klinisk studie med aktiv sammenlignende behandling, er utført på 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 Valcyte (900 mg en gang daglig) eller oral ganciklovir (1000 mg tre ganger daglig). Behandlingen startet innen 10 dager etter transplantasjonen og fortsatte til dag 100 etter transplantasjonen. Insidensen av CMV sykdom (CMV syndrom + vevsinvasiv sykdom) i løpet av de første 6 måneder etter transplantasjon, var 12,1 % i Valcyte-armen (n=239), sammenlignet med 15,2 % for oral ganciklovir-arm (n=125). De aller fleste tilfellene oppsto som en følge av avsluttet profylakse (etter dag 100), der tilfellene i valganciklovir-armen oppstod i gjennomsnitt senere enn de i oral ganciklovir-arm. Insidens av akutt rejeksjon i løpet av de første 6 måneder var 29,7 % hos pasienter randomisert til valganciklovir, sammenlignet med 36,0 % i oral ganciklovir-arm. Insidens for tap av transplantat var tilsvarende for begge armer, med en forekomst på 0,8 % av pasientene.

En dobbeltblindet, placebokontrollert studie ble utført i 326 nyretransplanterte pasienter med høyrisiko for CMV-sykdom (D+/R-) for å bestemme effekt og sikkerhet av forlenget Valcyte CMV-profylakse fra 100 til 200 dager etter transplantasjon. Pasientene var randomisert (1:1) til å få Valcyte tabletter (900 mg én gang daglig) innen 10 dager før transplantasjon enten til 200 dager etter transplantasjon eller til 100 dager etter transplantasjon etterfulgt av 100 dager med placebo. Andelen av pasienter som fikk CMV sykdom i løpet av de første 12 månedene etter transplantasjon, er vist i tabellen under.

Andel av nyretransplanterte pasienter med CMV-sykdom[1], 12 måneder ITT Populasjon [A]

	Valganciclovir **900 mg én gang daglig** **100 dager** **(N = 163)**	**Valganciclovir** **900 mg én gang daglig** **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 som vevsinvasiv CMV.
[2] Bekreftet CMV betyr klinisk bekreftet tilstand av CMV-sykdom. Pasienter ble antatt å ha CMV-sykdom hvis det ikke var noen vurdering ved uke 52 og ingen bekreftet CMV-sykdom før dette tidspunktet.
[A] Resultater opp til 24 måneder var i overensstemmelse med resultatene frem til 12 måneder: Bekreftet eller antatt CMV-sykdom var 48,5 % i 100-dagers behandlingsarmen versus 34,2 % i 200-dagers behandlingsarmen; forskjell mellom behandlingsgruppene var 14,3 % [3,2 %; 25,3 %].

Signifikant færre høy-risiko nyretransplanterte pasienter utviklet CMV-sykdom etter CMV-profylakse med Valcyte til dag 200 etter transplantasjon sammenlignet med pasienter som fikk CMV-profylakse med Valcyte til dag 100 etter transplantasjon.
Transplantat-overlevelsesrate insidensen av biopsi-påvist akutt avstøtning var lik i begge behandlingsgruppene. Transplantat-overlevelsesrate ved 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 tap av transplantat rapportert, alle fra 100-dagers doseringsgruppen. Forekomst av biopsi-påvist akutt avstøtning ved 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 har ytterligere ett tilfelle blitt rapportert i 200-dagers doseringsgruppen.

Viral resistens

Det kan oppstå virusresistens overfor ganciklovir etter kronisk behandling med valganciklovir ved utvelgelse av mutasjoner i det virale kinasegen (UL97) som er ansvarlig for monofosforyleringen av ganciklovir og/eller i det virale polymerasegen (UL54). I kliniske isolater er det syv UL97 aminosyreendringer, M460V/I, H520Q, C592G, A594V, L595S og C603W, som er de hyppigst rapporterte resistens-assosierte aminosyreendringene for ganciclovir. Virus som inneholder mutasjoner i UL97-genet er kun resistent overfor ganciklovir, mens virus med mutasjoner i UL54-genet er resistent overfor ganciklovir, men kan vise kryssresistens overfor andre antivirale stoffer som også virker via viral polymerase.

Behandling av CMV-retinitt:
I en klinisk studie viste en genotypeanalyse for CMV i polymorfnukleære leukocytt-isolater (PMNL) 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 sammenlignings-studie
Resistens ble studert ved en genotypeanalyse for CMV i PMNL prøver tatt i) ved dag 100 (studieslutt for profylaksebehandling) og ii) ved mistenkte tilfeller av CMV sykdom opptil 6 måneder etter transplantasjon. Av de 245 randomiserte pasientene som fikk valganciklovir, var

198 tester tilgjengelig for analyse ved dag 100, og det ble ikke observert ganciklovir-resistente mutasjoner. Dette til sammenligning med 2 ganciklovir-resistente mutasjoner påvist i de 103 prøvene som ble testet (1,9 %) fra pasienter i den orale ganciklovir-armen.

Av de 245 randomiserte pasientene som fikk valganciklovir, ble prøver fra 50 pasienter med mistenkt CMV sykdom testet, og ingen resistente mutasjoner ble vist. Av de 127 randomiserte pasientene fra ganciklovir-armen, 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 %.

Studien for utvidet profylakse fra 100 til 200 dager etter transplantering.
Analyse av genotype ble utført på UL54 og UL97 –genene derivert fra virus ekstrahert fra 72 pasienter som oppfylte analysekriteriene for resistens: pasienter som hadde en sikkert påvist virusmengde (>600 kopier/ml) ved slutten av profylaksen og/eller pasienter som hadde bekreftet CMV-sykdom opp til 12 måneder (52 uker) etter transplantasjon. Tre pasienter i hver behandlingsgruppe hadde en kjent ganciklovir-resistent mutasjon.

Pediatrisk populasjon

Behandling av CMV retinitt:
Det europeiske legemiddelkontoret har gitt unntak fra forpliktelsen om å utføre studier med Valcyte i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen for behandling av infeksjoner på grunn av CMV i immunkompromitterte 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 fått organtransplantasjon (i alderen 4 måneder til 16 år, n=63), og som fikk valganciklovir én gang daglig i opp til 100 dager ifølge en doseringsalgoritme for barn (se pkt. 4.2) som ga lignende eksponering som hos voksne (se pkt. 5.2). Pasientene ble oppfulgt i 12 uker etter behandling. CMV D/R serologistatus ved behandlingsstart var D+/R- hos 40 %, D+/R+ hos 38 %, D-/R+ hos 19 % og D-/R- hos 3 % av tilfellene. Bekreftet CMV-virus ble rapportert for 7 pasienter. Bivirkningene som ble sett var lignende de som ble sett hos voksne (se pkt. 4.8
En fase IV toleransestudie med pediatriske nyretransplanterte pasienter (i alderen 1 til 16 år, n=57), som fikk valganciklovir én gang daglig i opp til 200 dager i henhold til doseringsalgoritmen (se pkt. 4.2), resulterte i en lav forekomst av CMV. Oppfølging etter behandling var 24 uker. CMV D/R serologistatus ved behandlingsstart var D+/R+ i 45 %, D+/R- i 39 %, D-/R+ i 7 %, D-/R- i 7 % og ND/R+ i 2 % av tilfellene. CMV-viremi ble rapportert hos tre pasienter og et tilfelle av CMV-syndrom ble mistenkt hos en pasient, men ikke bekreftet av CMV PCR ved sentrallaboratoriet. De observerte bivirkningene var av samme type som hos voksne (se pkt. 4.8).

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

En fase I farmakokinetikk- og sikkerhetsstudie hos hjertetransplanterte pasienter (i alderen 3 uker til 125 dager, n=14), som fikk én daglig dose av valganciklovir i henhold til den pediatriske doseringsalgoritmen (se pkt. 4.2) på to påfølgende dager, produserte eksponeringer lik de hos voksne (se pkt. 5.2). Oppfølging etter behandling var 7 dager. Sikkerhetsprofilen var konsistent med andre studier hos barn og voksne selv om pasientantall og valganciklovireksponering var begrenset i denne studien.

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

I den første studien ble farmakokinetikken og sikkerheten av en enkeltdose valganciklovir (doseintervall 14-16-20 mg/kg/dose) studert i 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 opp til 4 uker med peroral valganciklovir. I de resterende 2 ukene fikk de i.v. ganciklovir. De gjenstående 5 pasientene fikk i.v. ganciklovir i mesteparten av studieperioden. I den andre studien ble effekt og sikkerhet av seks ukers versus seks måneders behandling med valganciklovir undersøkt hos 109 spedbarn i alderen 2 til 30 dager med symptomatisk medfødt CMV-sykdom. Alle spedbarn mottok valganciklovir peroralt i en dose på 16 mg/kg to ganger daglig i 6 uker. Etter seks uker med behandling ble spedbarnet randomisert 1:1 for å fortsette behandling med valganciklovir med samme dose eller motta en matchet placebo for å fullføre seks måneders behandling.

Denne behandlingsindikasjonen er per i dag ikke anbefalt for valganciklovir. Studiedesign og resultatene som ble oppnådd er for begrensede til å kunne gi egnede konklusjoner vedrørende effekt og sikkerhet for valganciklovir.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Valganciklovirs farmakokinetiske egenskaper er undersøkt hos hiv- og CMV-seropositive pasienter, hos pasienter med AIDS og CMV-retinitt og hos organtransplanterte pasienter.

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 prodrug til ganciklovir. Det absorberes fra mage-tarmkanalen og metaboliseres hurtig og ekstensivt i intestinalveggen og leveren til ganciklovir. Systemisk eksponering for valganciklovir er kortvarig og lav. Biotilgjengelighet av ganciklovir fra oralt administrert valganciklovir er ca. 60 % i alle studerte pasientgrupper og den resulterende eksponering av ganciklovir er den samme som ved intravenøs administrering (se under). Til sammenligning er biotilgjengeligheten av ganciklovir etter oral administrering av 1000 mg ganciklovir (som kapsler) 6-8 %.

Valganciklovir i hiv positive, CMV positive pasienter:
Systemisk eksponering hos hiv positive, CMV positive pasienter, etter administrering av ganciklovir og valganciklovir to ganger daglig i en uke er:

Parametre	Ganciklovir (5 mg/kg, i.v.) n = 18	Valganciklovir (900 mg, peroralt) n = 25	
		Ganciklovir	Valganciklovir
$AUC_{(0\text{-}12\ t)}$ (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

Effekt av ganciklovir på økende tid-til-progresjon av CMV-retinitt, er vist å samsvare med systemisk eksponering (AUC).

Valganciklovir hos organtransplanterte pasienter:
Steady state systemisk eksponering av ganciklovir hos organtransplanterte pasienter, etter daglig oral administrasjon av ganciklovir og valganciklovir, er:

Parametre	Ganciklovir (1000 mg tre ganger daglig) n = 82	Valganciklovir (900 mg, en gang daglig) n = 161
		Ganciklovir
$AUC_{(0\text{-}24\ t)}$ (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 av ganciklovir hos hjerte-, nyre- og levertransplanterte pasienter var lik etter oral administrering av valganciklovir, i henhold til nyrefunksjons-doseringsalgoritmen.

Effekt ved samtidig inntak av mat
Når valganciklovir ble gitt sammen med mat i den anbefalte dose på 900 mg, ble det observert høyere verdier i både middel-ganciklovir AUC_{24} (ca. 30 %) og middel-ganciklovir C_{max} (ca. 14 %) enn gitt fastende. Den individuelle variasjonen ved eksponering av ganciklovir reduseres også når Valcyte tas sammen med mat. Det anbefales derfor at Valcyte administreres sammen med mat (se pkt. 4.2).

Distribusjon
På grunn av valganciklovirs hurtige omdannelse til ganciklovir ble valganciclovirs proteinbinding ikke bestemt. Ganciklovirs distribusjonsvolum i steady-state etter intravenøs administrasjon var 0,680 ± 0,161 l/kg (n=114). For intravenøs ganciklovir er distribusjonsvolumet korrelert med kroppsvekt, med verdier for distribusjonsvolum 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 hurtig og ekstensivt til ganciklovir og ingen andre metabolitter er funnet. 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 farmakokinetikk- og sikkerhetsstudie på pediatriske pasienter som hadde fått solid organtransplantasjon (i alderen 4 måneder til 16 år, n=63), ble valganciklovir gitt én gang daglig i opp til 100 dager. Farmakokinetiske parametre var like på tvers av type organ og alder og sammenlignbare med de sett hos voksne. Modellering av populasjonsfarmakokinetikk antydet at biotilgjengeligheten var ca. 60 %. Clearance var positivt påvirket av både kroppsoverflate og nyrefunksjon.

I en fase I farmakokinetikk- og sikkerhetsstudie i pediatriske hjertetransplanterte pasienter (i alderen 3 uker til 125 dager, n=14), ble valganciklovir gitt én gang daglig i to studiedager. Populasjonsfarmakokinetikk anslo gjennomsnittlig biotilgjengelighet å være 64 %.

En sammenligning av resultatene fra disse to studiene og de farmakokinetiske resultatene fra den voksne befolkningen viser at området for $AUC_{0\text{-}24t}$ var svært like på tvers av alle aldersgrupper, inkludert voksne. Gjennomsnittlige verdier for $AUC_{0\ 24t}$ og C_{max} var også lik på tvers av de pediatriske aldersgrupper < 12 år, selv om det var en trend med synkende gjennomsnittlige verdier for $AUC_{0\text{-}24t}$ og C_{max} i hele den pediatriske aldersgruppen, som så ut til å korrelere med økende alder. Denne trenden ble mer tydelig for gjennomsnittlige verdier for clearance, og halveringstid ($t_{1/2}$); men dette er å forvente da clearance påvirkes av endringer i vekt, høyde og nyrefunksjon i forbindelse med pasientens vekst, som indikert ved modellering av populasjonsfarmakokinetikk.

Tabellen under oppsummerer de modellestimerte $AUC_{0\text{-}24t}$ range for ganciklovir fra disse to studiene, samt gjennomsnitt og standardavvikverdiene for $AUC_{0\text{-}24t}$, C_{max}, CL og $t_{½}$ for de relevante pediatriske aldersgruppene sammenlignet med data for voksne:

PK parameter	**Voksne***	**Pediatriske pasienter**			
	≥ 18 år (n=160)	**< 4 måneder (n=14)**	**4 måneder - ≤ 2 år (n=17)**	**> 2 - < 12 år (n=21)**	**≥ 12år – 16 år (n=25)**
$AUC_{0\text{-}24t}$ (mikrog t/ml)	46,3 ± 15,2	68,1 ± 19,8	64,3 ± 29,2	59,2 ± 15,1	50,3 ± 15,0

AUC_{0-24t} range	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

* Hentet fra studierapport PV 16000

Den daglige dosen av Valcyte i begge studiene beskrevet ovenfor var basert på kroppsoverflate («body surface area» = BSA) og kreatininclearance (creatinine clearance = Clcr) utledet fra en modifisert Schwartz-formel og var beregnet ved bruk av dose-algoritmen presentert under pkt. 4.2.

Ganciklovir sin farmakokinetikk etter administrering av valganciclovir ble også evaluert i to studier hos nyfødte og spedbarn med symptomatisk medfødt CMV-sykdom. I den første studien fikk 24 nyfødte i alderen 8- 34 dager 6 mg/kg intravenøs ganciklovir to ganger daglig. Pasientene ble deretter behandlet med peroral valganciklovir, hvor valganciklovirdosen med pulver til mikstur var mellom 14 mg/kg og 20 mg/kg to ganger daglig. Total behandlingsvarighet var på 6 uker. En dose på 16 mg/kg valganciklovir pulver til mikstur to ganger daglig ga sammenlignbar eksponering for ganciklovir hos nyfødte som 6 mg/kg intravenøs ganciklovir to ganger, og ga også sammenlignbar eksponering for ganciklovir som 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 to ganger daglig i 6 uker og deretter ble 96 av 109 inkluderte pasienter randomisert til å fortsette å motta valganciklovir eller placebo i 6 måneder. Gjennomsnittlig AUC_{0-12t} var imidlertid lavere sammenlignet med de gjennomsnittlige AUC_{0-12t} verdiene fra den første studien. Tabellen under viser gjennomsnittsverdier for AUC, C_{max} og $t_{½}$ inkludert standardavvik sammenlignet med data for voksne:

PK parameter	Voksne	Pediatriske pasienter (nyfødte og spedbarn)		
	5 mg/kg GAN Enkeltdose (n=8)	**6 mg/kg GAN 2 ganger daglig (n=19)**	**16 mg/kg VAL 2 ganger daglig (n=19)**	**16 mg/kg VAL 2 ganger daglig (n=100)**
$AUC_{0-\infty}$ (mikrog·t/ml)	25,4 ± 4,32	-	-	-
AUC_{0-12t} (mikrog·t/ml)	-	38,2 ± 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 = Ganciclovir, i.v. VAL = Valganciclovir, peroral

Disse dataene er for begrensede til å kunne trekke noen konklusjoner vedrørende effekt eller doseringsanbefalinger til pediatriske 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 Valcyte-tabletter hos pasienter med ulik grad av nedsatt nyrefunksjon:

Estimert kreatinin-clearance (ml/min)	**N**	**Tilsynelatende clearance (ml/min) Gjennomsnitt ± SD**	**AUCsist (mikrog·t/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 Valcyte 450 mg filmdrasjerte tabletter. Dette er fordi den individuelle Valcyte-dosen som kreves for disse pasientene er mindre enn innholdet i en 450 mg tablett. Valcyte 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 %. $AUC_{0\text{-}24t}$ 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 Valcyte 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 Valcyte 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 prodrug til ganciklovir og effekt sett ved ganciklovir gjelder derfor likeledes for valganciklovir. 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 gonadotoksisitet (tap av testikkelceller) og nefrotoksisitet (uremi, celledegenerasjon), som var irreversibelt, og myelotoksisitet (anemi, nøytropeni, lymfocytopeni) og gastrointestinal toksisitet (nekrose av slimhinneceller), som var reversibelt.

Ganciklovir var mutagent i lymfomceller fra mus og klastogent i mammalske celler. Disse resultatene er i overenstemmelse med funnene i karsinogenisitetsstudien 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	Tablett filmdrasjering
	Opadry Pink 15B24005 inneholder:
Povidon K30	Hypromellose
Krysspovidon	Titandioksid (E 171)
Cellulose, mikrokrystallinsk	Makrogol 400
Stearinsyre	Jernoksid, rødt (E 172)
	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)

Boks av plast (high density polyethylen (HPDE)) med barnesikkert lokk av polypropylen og med et bomullsinnlegg.

Pakningsstørrelse: Én flaske som inneholder 60 tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

01-11894

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 11.04.2002
Dato for siste fornyelse: 09.12.2013

10. OPPDATERINGSDATO

28.10.2022
Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Statens legemiddelverk.