

 5. november 2018

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Valganciclovir "Medical Valley", filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

30917

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Valganciclovir "Medical Valley"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 496,3 mg valganciclovirhydrochlorid, svarende til 450 mg valganciclovir.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

Lyserøde, ovale, bikonvekse, filmovertrukne tabletter præget med “450” på den ene side. Tabletterne har en længde på 17,1 ± 0,3 mm, en bredde på 8,2 ± 0,3 mm og en tykkelse på 6,1 ± 0,3 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Valganciclovir "Medical Valley" er indiceret til induktions- og vedligeholdelsesbehandling af cytomegalovirus (CMV)-retinitis hos voksne patienter med erhvervet immundefektsyndrom (aids).

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

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

**Advarsel-For at undgå overdosering er det vigtigt nøje at overholde de anbefalede doser (se pkt. 4.4 og 4.9).**

Valganciclovir metaboliseres hurtigt og ekstensivt til ganciclovir efter oral administration. Oral valganciclovir 900 mg to gange daglig er terapeutisk ækvivalent med i.v. ganciclovir 5 mg/kg to gange daglig.

**Behandling af cytomegalovirus (CMV)-retinitis**

*Voksne patienter*

*Induktionsbehandling af CMV-retinitis*

Den anbefalede dosis til patienter med aktiv CMV-retinitis er 900 mg valganciclovir (to Valganciclovir "Medical Valley" 450 mg tabletter) to gange daglig i 21 dage, og de bør om muligt indtages sammen med føde. Længerevarende induktionsbehandling kan forøge risikoen for knoglemarvstoksicitet (se pkt. 4.4).

*Vedligeholdelsesbehandling af CMV-retinitis*

Efter induktionsbehandling eller hos patienter med inaktiv CMV-retinitis er den anbefalede dosis 900 mg valganciclovir (to Valganciclovir "Medical Valley" 450 mg tabletter) en gang daglig, og de bør om muligt indtages sammen med føde. Hos patienter med retinitis, som forværres, kan induktionsbehandlingen gentages; risikoen for viral lægemiddelresistens skal dog tages i betragtning.

Varigheden af vedligeholdelsesbehandling bør fastlægges på individuel basis.

*Pædiatrisk population*

Valganciclovirs sikkerhed og virkning i behandlingen af CMV-retinitis er ikke klarlagt i fyldestgørende og velkontrollerede kliniske studier hos pædiatriske patienter.

**Forebyggelse af CMV-sygdom ved organtransplantation**

*Voksne patienter*

Den anbefalede dosis til patienter, der har gennemgået en nyretransplantation, er 900 mg (to Valganciclovir "Medical Valley" 450 mg tabletter) en gang daglig. Forebyggelsen skal påbegyndes inden for 10 dage efter transplantationen og fortsættes indtil 100 dage efter transplantationen. Forebyggelsen kan fortsættes til 200 dage efter transplantationen (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1).

Den anbefalede dosis til patienter, der har gennemgået en organtransplantation af andet end nyre, er 900 mg (to Valganciclovir "Medical Valley" 450 mg tabletter) en gang daglig. Forebyggelsen skal påbegyndes inden for 10 dage efter transplantationen og fortsætte indtil 100 dage efter transplantationen.

Tabletterne skal, så vidt det er muligt, indtages sammen med føde.

*Pædiatrisk population*

Hos pædiatriske organtransplanterede patienter (fra fødsel), som er i risiko for at udvikle CMV-sygdom, er den anbefalede daglige enkeltdosis af valganciclovir baseret på legemsoverfladeareal (BSA) og kreatininclearance (CrCl) afledt af Schwartz’ formel (CrClS) og udregnes ved hjælp af formlen nedenfor:

Pædiatrisk dosis (mg) = 7 x BSA x CrClS (se Mostellers BSA-formel og Schwartz’ kreatininclearance-formel nedenfor).

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

*Mostellers BSA (m2) =*

$\sqrt{\frac{Height \left(cm\right) X Weight (kg) }{3600}}$$\sqrt{\frac{Height\left(cm\right)XWeight(kg)}{3600}}$$\sqrt{\frac{Height \left(cm\right) X Weight (kg) }{3600}}$$\sqrt{\frac{Height\left(cm\right)XWeight(kg)}{3600}}$

*Schwartz’ kreatininclearance (ml/min/1,73 m2) =* $\frac{k x Height (cm)}{Serum Creatinine (mg/dl )}$$\frac{kxHeight(cm)}{SerumCreatinine(mg/dl)}$$\frac{k x Height (cm)}{Serum Creatinine (mg/dl )}$$\frac{kxHeight(cm)}{SerumCreatinine(mg/dl)}$$\frac{k x Height (cm)}{Serum Creatinine (mg/dl )}$$\frac{kxHeight(cm)}{SerumCreatinine(mg/dl)}$

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

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

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

Hos nyretransplanterede pædiatriske patienter skal den anbefalede daglige enkeltdosis i mg (7 x BSA x CrClS) initieres inden for 10 dage efter transplantationen og fortsætte indtil 200 dage efter transplantationen.

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

Alle udregnede doser skal rundes op til det nærmeste 25 mg-interval for at fastlægge en dosis, som reelt kan afmåles. Maksimumdosis på 900 mg skal gives, hvis den udregnede dosis overstiger 900 mg. Hvis lægemidlet findes som oral opløsning, er det den foretrukne formulering, eftersom den giver mulighed for at give en dosis, som er udregnet efter formlen overfor. Der kan imidlertid anvendes valganciclovir filmovertrukne tabletter, hvis den udregnede dosis er inden for 10 % af den tilgængelige tabletstyrke, og hvis patienten kan sluge tabletter. For eksempel kan der anvendes en 450 mg-tablet, hvis den beregnede dosis er mellem 405 og 495 mg.

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

Særlige dosisinstruktioner

*Pædiatrisk population*

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

*Ældre patienter*

Sikkerhed og virkning i denne patientpopulation er ikke klarlagt. Der er ikke udført studier hos voksne over 65 år. Eftersom nyrefunktionen falder med alderen, bør Valganciclovir "Medical Valley" administreres med forsigtighed og under nøje hensyntagen til patientens nyrefunktionsstatus hos ældre patienter (se tabellen nedenfor). (Se pkt. 5.2).

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Serumkreatinin eller estimeret kreatininclearance skal kontrolleres omhyggeligt. Dosis skal justeres iht. kreatininclearance, som vist i nedenstående tabel (se pkt. 4.4 og 5.2).

Kreatininclearance (ml/min) kan estimeres fra serumkreatinin ved hjælp af følgende formel:

Hos mænd = $\frac{(140-age \left[years\right]) x (body weight [kg])}{\left(72\right)x (0.011 x serum creatinine [micromol/l])}$$\frac{(140-age\left[years\right])x(bodyweight[kg])}{\left(72\right)x(0.011xserumcreatinine[micromol/l])}$$\frac{(140-age \left[years\right]) x (body weight [kg])}{ \left(72\right)x (0.011 x serum creatinine [micromol/l])}$$\frac{(140-age\left[years\right])x(bodyweight[kg])}{\left(72\right)x(0.011xserumcreatinine[micromol/l])}$

Hos kvinder = 0,85 × mandlig værdi

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| CrCl (ml/min)  | Induktionsdosis af valganciclovir  | Vedligeholdelses-/forebyggelsesdosis af valganciclovir  |
| ≥ 60  | 900 mg (2 tabletter) to gange daglig  | 900 mg (2 tabletter) en gang daglig  |
| 40-59  | 450 mg (1 tablet) to gange daglig  | 450 mg (1 tablet) en gang daglig  |
| 25-39  | 450 mg (1 tablet) en gang daglig  | 450 mg (1 tablet) hver 2. dag  |
| 10-24  | 450 mg (1 tablet) hver 2. dag  | 450 mg (1 tablet) to gange om ugen  |
| < 10  | Anbefales ikke  | Anbefales ikke  |

*Patienter i hæmodialyse*

Der kan ikke gives dosisrekommendationer for patienter i hæmodialyse (kreatininclearance < 10 ml/min). Valganciclovir "Medical Valley" filmovertrukne tabletter bør derfor ikke anvendes til disse patienter (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Sikkerheden og virkningen af valganciclovir filmovertrukne tabletter er ikke klarlagt hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

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

Se pkt. 4.4 før påbegyndelse af behandlingen.

Hvis blodcelletallene forværres signifikant under behandlingen med Valganciclovir "Medical Valley", skal det overvejes at behandle med hæmatopoietiske vækstfaktorer og/eller afbryde behandlingen (se pkt. 4.4).

Administration

Oral anvendelse.

Valganciclovir "Medical Valley" skal om muligt tages sammen med føde (se pkt. 5.2).

Hos pædiatriske patienter, som ikke kan synke Valganciclovir "Medical Valley" filmovertrukne tabletter, kan der anvendes valganciclovir pulver til oral opløsning, hvis det er tilgængeligt.

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

Tabletterne bør ikke knækkes eller knuses. Da valganciclovir anses for at være potentielt teratogent og karcinogent hos mennesker, skal der iagttages forsigtighed ved håndtering af knækkede tabletter (se pkt. 4.4). Undgå, at knækkede eller knuste tabletter kommer i direkte kontakt med hud eller slimhinder. Hvis det sker, skal huden vaskes grundigt med sæbe og vand. Øjnene skylles grundigt med sterilt vand eller, hvis det ikke forefindes, med almindeligt vand.

**4.3 Kontraindikationer**

Valganciclovir "Medical Valley" er kontraindiceret til patienter med overfølsomhed over for valganciclovir, ganciclovir eller et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Valganciclovir "Medical Valley" er kontraindiceret til ammende kvinder (se pkt. 4.6).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Kryds-hypersensitivitet

På grund af ligheder i den kemiske struktur mellem ganciclovir og aciclovir og penciclovir er der mulighed for en kryds-hypersensitivitetsreaktion mellem disse stoffer. Der skal derfor udvises forsigtighed ved ordination af Valganciclovir "Medical Valley" hos patienter med kendt overfølsomhed over for aciclovir eller penciclovir (eller over for disses prodrugs, hhv. valaciclovir og famciclovir).

Mutagenicitet, teratogenicitet, karcinogenicitet, fertilitet og prævention

Før påbegyndelse af behandling med valganciclovir skal patienter informeres om de mulige risici for fostret. I dyreforsøg var ganciclovir mutagent, teratogent, karcinogent og fertilitetshæmmende. Valganciclovir skal derfor betragtes som potentielt teratogent og karcinogent hos mennesker med mulighed for at forårsage fødselsskader og cancer (se pkt. 5.3). Baseret på kliniske og prækliniske studier anses det også for sandsynligt, at valganciclovir kan forårsage midlertidig eller permanent hæmning af spermatogenesen. Fertile kvinder skal rådes til at anvende sikker prævention under behandlingen og i mindst 30 dage efter behandlingen. Mænd skal tilrådes at anvende kondom under behandlingen og i mindst 90 dage efter behandlingen, medmindre det er sikkert, at der ikke er risiko for, at den kvindelige partner bliver gravid (se pkt. 4.6, 4.8 og 5.3).

Valganciclovir kan potentielt forårsage karcinogenicitet og reproduktionstoksicitet på lang sigt.

Myelosuppression

Der er observeret svær leukopeni, neutropeni, anæmi, trombocytopeni, pancytopeni, knoglemarvssuppression og aplastisk anæmi hos patienter, som er blevet behandlet med valganciclovir (og ganciclovir). Behandling bør ikke påbegyndes, hvis det absolutte neutrofiltal er mindre end 500 celler/μl, hvis trombocyttallet er mindre end 25.000/μl, eller hæmoglobin er under 8 g/dl (se pkt. 4.2 og 4.8).

Hvis forebyggelsen forlænges ud over 100 dage, skal der tages højde for den potentielle risiko for at udvikle leukopeni og neutropeni (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.1).

Valganciclovir bør anvendes med forsigtighed til patienter med tidligere hæmatologisk cytopeni eller lægemiddelrelateret hæmatologisk cytopeni i anamnesen og til patienter, som får strålebehandling.

Det anbefales, at alle blodtal og trombocyttallet monitoreres regelmæssigt under behandlingen. Det kan være nødvendigt med øget hæmatologisk kontrol hos patienter med nedsat nyrefunktion og pædiatriske patienter, som minimum hver gang patienten kommer på transplantationsafsnittet. Hos patienter, som udvikler svær leukopeni, neutropeni, anæmi og/eller trombocytopeni, anbefales det at overveje behandling med hæmatopoietiske vækstfaktorer og/eller at afbryde behandlingen (se pkt. 4.2).

Forskel i biotilgængeligheden af oral ganciclovir

Biotilgængeligheden af ganciclovir efter en enkeltdosis på 900 mg valganciclovir er ca. 60 %, sammenlignet med ca. 6 % efter administration af 1.000 mg oral ganciclovir (som kapsler). Overdreven eksponering for ganciclovir kan være forbundet med livstruende bivirkninger. Derfor tilrådes det at overholde dosisrekommendationerne nøje, især når behandlingen påbegyndes, når der skiftes fra induktionsbehandling til vedligeholdelsesbehandling, og når patienter skifter fra oral ganciclovir til valganciclovir, da valganciclovir ikke kan substituere ganciclovirkapsler på en en-til-en basis. Patienter, som skifter fra ganciclovirkapsler, skal oplyses om risikoen for overdosering, hvis de tager flere Valganciclovir "Medical Valley" tabletter end foreskrevet (se pkt. 4.2 og 4.9).

Nedsat nyrefunktion

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

Valganciclovir "Medical Valley" filmovertrukne tabletter bør ikke anvendes til patienter i hæmodialyse (se pkt. 4.2 og 5.2).

Samtidig brug af andre lægemidler

Der er beskrevet kramper hos patienter, som tog imipenem-cilastatin og ganciclovir. Valganciclovir "Medical Valley" bør ikke gives samtidigt med imipenem-cilastatin, medmindre de potentielle fordele opvejer de potentielle risici (se pkt. 4.5).

Patienter, som behandles med valganciclovir og a) didanosin, b) andre lægemidler, som er kendt for at være myelosuppressive (f.eks. zidovudin), eller c) stoffer, som påvirker nyrefunktionen, skal kontrolleres omhyggeligt for tegn på øget toksicitet (se pkt. 4.5).

Det kontrollerede kliniske studie med anvendelse af valganciclovir til profylaktisk behandling af CMV-sygdom ved transplantationer, som beskrevet i pkt. 5.1, inkluderede ikke lunge- og intestinaltransplanterede patienter. Erfaringerne hos disse transplanterede patienter er derfor begrænsede.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

**Lægemiddelinteraktioner med valganciclovir**

Der er ikke udført *in vivo-*studier af lægemiddelinteraktioner med valganciclovir. Da valganciclovir metaboliseres ekstensivt og hurtigt til ganciclovir, kan der forventes de samme lægemiddelinteraktioner med valganciclovir som med ganciclovir.

**Lægemiddelinteraktioner med ganciclovir**

Farmakokinetiske interaktioner

*Probenecid*

Probenecid administreret sammen med oral ganciclovir medførte statistisk signifikant nedsat renal clearance af ganciclovir (20 %), som førte til statistisk signifikant forøget eksponering (40 %). Ændringerne var konsistente med en interaktionsmekanisme, som involverer konkurrence om den renale tubulære sekretion. Patienter, som tager probenecid og valganciclovir, skal derfor kontrolleres omhyggeligt for ganciclovir-toksicitet.

*Didanosin*

Når didanosin blev givet sammen med i.v. ganciclovir, var plasmakoncentrationerne af didanosin konstant forhøjede. Efter intravenøse doser på 5 og 10 mg/kg/dag sås der en stigning i didanosins AUC fra 38 til 67 %, hvilket bekræfter en farmakokinetisk interaktion ved samtidig administration af disse lægemidler. Der var ingen signifikant indvirkning på ganciclovir-koncentrationerne. Patienterne bør kontrolleres omhyggeligt for didanosin-toksicitet, f.eks. pancreatitis (se pkt. 4.4).

*Andre antiretrovirale lægemidler*

Cytochrom P450-isoenzymerne er ikke involveret i ganciclovirs farmakokinetik. Der forventes derfor ingen farmakokinetiske interaktioner med proteasehæmmere og non-nukleosid revers transkriptasehæmmere.

Farmakodynamiske interaktioner

*Imipenem-cilastatin*

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

*Zidovudin*

Både zidovudin og ganciclovir kan potentielt forårsage neutropeni og anæmi. Der kan opstå en farmakodynamisk interaktion ved samtidig administration af disse lægemidler. Der kan være patienter, som ikke kan tolerere samtidig behandling med fuld dosis (se pkt. 4.4).

*Potentielle lægemiddelinteraktioner*

Toksiciteten kan øges, hvis ganciclovir/valganciclovir administreres sammen med andre lægemidler, der er myelosuppressive eller forbundet med nedsat nyrefunktion. Det omfatter nukleosidanaloger (f.eks. zidovudin, didanosin, stavudin) og nukleotidanaloger (f.eks. tenofovir, adefovir), immunsuppressiva (f.eks. ciclosporin, tacrolimus, mycophenolatmofetil), antineoplastiske midler (f.eks. doxorubicin, vinblastin, vincristin, hydroxycarbamid) og antiinfektiva (trimethoprim/sulfonamider, dapson, amphotericin B, flucytosin, pentamidin). Derfor bør det kun overvejes at anvende disse lægemidler samtidig med valganciclovir, hvis de potentielle fordele opvejer de potentielle risici (se pkt. 4.4).

**4.6 Graviditet og amning**

Prævention til mænd og kvinder

Som følge af muligheden for reproduktionstoksicitet og teratogenicitet skal fertile kvinder rådes til at anvende sikker kontraception under behandlingen og i mindst 30 dage efter behandlingen. Mandlige patienter skal rådes til at anvende kondom under behandlingen og i mindst 90 dage efter behandlingen med valganciclovir, medmindre det er sikkert, at den kvindelige partner ikke kan blive gravid (se pkt. 4.4 og 5.3).

Graviditet

Sikkerheden af brug af valganciclovir hos gravide kvinder er ikke fastlagt. Den aktive metabolit, ganciclovir, diffunderer let over den humane placenta. På grund af ganciclovirs farmakologiske virkningsmekanisme og den observerede reproduktionstoksicitet i dyreforsøg (se pkt. 5.3) er der en teoretisk risiko for teratogenicitet hos mennesker.

Valganciclovir bør ikke anvendes under graviditet, medmindre den terapeutiske fordel for moderen opvejer den potentielle risiko for teratogen skade på barnet.

Amning

Det er ukendt, om ganciclovir udskilles i human mælk, men risikoen for, at ganciclovir udskilles i modermælk og forårsager alvorlige bivirkninger hos det ammede barn, kan ikke udelukkes. Data fra dyr viser, at ganciclovir udskilles i mælken hos diegivende rotter. Amning skal derfor ophøre under behandling med valganciclovir (se pkt. 4.3 og 5.3).

Fertilitet

I et lille klinisk studie med nyretransplanterede patienter, der fik valganciclovir til CMV-profylakse i op til 200 dage, blev det påvist, at valganciclovir havde en indvirkning på spermatogenesen i form af nedsat spermiekoncentration og -motilitet efter behandlingen. Denne virkning er tilsyneladende reversibel. Cirka seks måneder efter seponering af valganciclovir var den gennemsnitlige spermiekoncentration og -motilitet vendt tilbage til niveauer, der var sammenlignelige med dem, der blev set hos ubehandlede kontrolpersoner.

I dyreforsøg reducerede ganciclovir fertiliteten hos han- og hunmus, og det har også vist sig at hæmme spermatogenesen og forårsage testikelatrofi hos mus, rotter og hunde i klinisk relevante doser.

Baseret på kliniske og prækliniske studier anses det for sandsynligt, at ganciclovir (og valganciclovir) kan forårsage midlertidig eller permanent hæmning af spermatogenesen hos mennesker (se pkt. 4.4 og 5.3).

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

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

Der er rapporteret om bivirkninger såsom kramper, svimmelhed og konfusion i forbindelse med anvendelse af valganciclovir og/eller ganciclovir. Hvis disse symptomer forekommer, kan de måske påvirke patientens evne til at udføre opgaver, som kræver årvågenhed, herunder evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Valganciclovir er en prodrug til ganciclovir og metaboliseres hurtigt og ekstensivt til ganciclovir efter oral administration. De bivirkninger, som vides at være relateret til anvendelsen af ganciclovir, kan også forventes at indtræffe med valganciclovir. Alle de bivirkninger, som er observeret i kliniske studier med valganciclovir, er tidligere set efter administration af ganciclovir. Derfor er de bivirkninger, der er blevet indberettet med i.v. eller oral ganciclovir (formulering ikke længere tilgængelig) eller med valganciclovir, inkluderet i bivirkningstabellen nedenfor.

Hos patienter i behandling med valganciclovir/ganciclovir er de mest alvorlige og hyppige bivirkninger hæmatologiske bivirkninger, herunder neutropeni, anæmi og trombocytopeni - se pkt. 4.4.

Hyppighederne i bivirkningstabellen er udledt fra en samlet patientpopulation (n = 1.704), der fik vedligeholdelsesbehandling med ganciclovir eller valganciclovir, med undtagelse af hyppigheden af anafylaktiske reaktioner, agranulocytose og granulocytopeni, som er udledt fra erfaringerne efter markedsføring. Bivirkningerne er angivet i henhold til systemorganklasserne fra MedDRA.

Hyppighederne er defineret som følger: Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000) og meget sjælden (< 1/10.000).

Den overordnede sikkerhedsprofil af ganciclovir/valganciclovir er ensartet hos hiv- og transplantationspatienter, med undtagelse af nethindeløsning, som kun er indberettet hos patienter med CMV-retinitis. Der er dog forskelle i hyppigheden af visse bivirkninger. Valganciclovir er forbundet med en højere risiko for diarré end intravenøs ganciclovir. Pyreksi, candida-infektioner, depression, svær neutropeni (ANC < 500/μl) og hudreaktioner er indberettet hyppigere hos patienter med hiv. Nedsat nyre- og leverfunktion er indberettet hyppigere hos transplanterede patienter.

Liste over bivirkninger i tabelform

|  |  |
| --- | --- |
| **Bivirkning****(MedDRA)****Systemorganklasse**  | **Hyppighed** |
| ***Infektioner og parasitære sygdomme*** |
| Candida-infektioner, herunder oral candidiasis | Meget almindelig |
| Øvre luftvejsinfektion |
| Sepsis  | Almindelig |
| Influenza |
| Urinvejsinfektion |
| Cellulitis |
| ***Blod og lymfesystem*** |
| Neutropeni | Meget almindelig |
| Anæmi |
| Trombocytopeni | Almindelig |
| Leukopeni |
| Pancytopeni |
| Knoglemarvsdepression | Ikke almindelig |
| Aplastisk anæmi | Sjælden |
| Agranulocytose\* |
| Granulocytopeni\* |
| ***Immunsystemet*** |
| Overfølsomhed | Almindelig |
| Anafylaktisk reaktion\* | Sjælden |
| ***Metabolisme og ernæring*** |
| Nedsat appetit  | Meget almindelig |
| Vægttab | Almindelig |
| ***Psykiske forstyrrelser*** |
| Depression | Almindelig |
| Konfusion |
| Angst |
| Agitation | Ikke almindelig |
| Psykose |
| Abnorme tanker |
| Hallucinationer |
| ***Nervesystemet*** |
| Hovedpine | Meget almindelig |
| Søvnløshed | Almindelig |
| Perifer neuropati |
| Svimmelhed |
| Paræstesi |
| Hypoæstesi |
| Kramper |
| Dysgeusi (smagsforstyrrelser) |
| Tremor | Ikke almindelig |
| ***Øjne*** |
| Nedsat syn | Almindelig |
| Nethindeløsning\*\* |
| Glaslegemesygdom |
| Smerter i øjet |
| Konjunktivitis |
| Makulært ødem |
| ***Øre og labyrint*** |
| Ørepine | Almindelig |
| Døvhed | Ikke almindelig |
| ***Hjerte*** |
| Arytmi | Ikke almindelig |
| ***Vaskulære sygdomme*** |  |
| Hypotension | Almindelig |
| ***Luftveje, thorax og mediastinum*** |
| Hoste | Meget almindelig |
| Dyspnø |
| ***Mave-tarm-kanalen*** |
| Diarré | Meget almindelig |
| Kvalme |
| Opkastning |
| Abdominalsmerter |
| Dyspepsi | Almindelig |
| Flatulens |
| Øvre abdominalsmerter |
| Obstipation |
| Sår i munden |
| Dysfagi |
| Abdominal udspiling |
| Pancreatitis |
| ***Lever og galdeveje*** |
| Forhøjet basisk fosfatase i blodet. | Almindelig |
| Abnorm leverfunktion |
| Forhøjet aspartataminotransferase |
| Forhøjet alaninaminotransferase |
| ***Hud og subkutane væv*** |
| Dermatitis | Meget almindelig |
| Nattesved | Almindelig |
| Pruritus |
| Udslæt |
| Alopeci |
| Tør hud | Ikke almindelig |
| Urticaria |
| ***Knogler, led, muskler og bindevæv*** |
| Rygsmerter | Almindelig |
| Myalgi |
| Artralgi |
| Muskelkramper |
| ***Nyrer og urinveje:***  |
| Nedsat nyrefunktion | Almindelig |
| Nedsat renal kreatininclearance  |
| Forhøjet kreatinin i blodet  |
| Nyresvigt | Ikke almindelig |
| Hæmaturi |
| ***Det reproduktive system og mammae*** |
| Mandlig infertilitet | Ikke almindelig |
| ***Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet***  |
| Pyreksi | Meget almindelig |
| Træthed |
| Smerter | Almindelig |
| Kuldegysninger |
| Utilpashed |
| Asteni |
| Smerter i brystet | Ikke almindelig |

*\* Hyppigheden af disse bivirkninger er udledt fra erfaringerne efter markedsføring.*

*\*\* Nethindeløsning er kun indberettet hos hiv-patienter i behandling for CMV-retinitis.*

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Neutropeni*

Det er ikke muligt at forudsige risikoen for neutropeni på baggrund af antallet af neutrofiler inden behandlingen. Neutropeni indtræder som regel i den første eller anden uge af induktionsbehandling. Celletallet normaliseres som regel i løbet af 2 til 5 dage efter seponering eller dosisreduktion (se pkt. 4.4).

*Trombocytopeni*

Patienter med et lavt trombocyttal (< 100.000/μl) ved baseline har en øget risiko for at udvikle trombocytopeni. Patienter med iatrogen immunsuppression som følge af behandling med immunsuppressiva har en højere risiko for trombocytopeni end patienter med aids (se pkt. 4.4). Svær trombocytopeni kan være forbundet med potentielt livstruende blødning.

*Indvirkning af behandlingsvarighed eller indikation på bivirkninger*

Svær neutropeni (ANC < 500/μl) ses hyppigere hos patienter med CMV-retinitis (14 %), der er i behandling med valganciclovir, intravenøs eller oral ganciclovir, end hos transplanterede patienter, der får valganciclovir eller oral ganciclovir. Hos patienter, der fik valganciclovir eller oral ganciclovir indtil dag 100 efter transplantationen, var forekomsten af svær neutropeni henholdsvis 5 % og 3 %, mens forekomsten af svær neutropeni var 10 % hos patienter, der fik valganciclovir indtil dag 200 efter transplantationen.

Forekomsten af øget serumkreatinin var højere hos transplanterede patienter, der fik behandling indtil dag 100 eller dag 200 efter transplantationen med både valganciclovir og oral ganciclovir, end hos patienter med CMV-retinitis. Nedsat nyrefunktion er imidlertid et almindeligt karakteristikum hos organtransplanterede patienter.

Valganciclovirs overordnede sikkerhedsprofil var uforandret ved forlængelse af profylaktisk behandling op til 200 dage hos nyretransplanterede højrisikopatienter. Leukopeni blev indberettet med en let forøget forekomst i 200-dages-armen, mens forekomsten af neutropeni, anæmi og trombocytopeni var ensartet i begge arme.

Pædiatrisk population

Valganciclovir er blevet undersøgt hos 179 pædiatriske organtransplanterede patienter (i alderen 3 uger til 16 år) med risiko for at udvikle CMV-sygdom og hos 133 nyfødte (i alderen 2 til 31 dage) med symptomatisk medfødt CMV-sygdom. Varigheden af ganciclovir-eksponeringen varierede fra 2 til 200 dage.

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

Hos de organtransplanterede patienter var den overordnede sikkerhedsprofil ensartet hos de pædiatriske og voksne patienter. Neutropeni blev rapporteret med lidt højere frekvens end hos voksne i de to studier, som blev udført hos pædiatriske organtransplanterede patienter. Der var dog ingen korrelation mellem neutropeni og infektiøse bivirkninger hos den pædiatriske population. Blodtallene skal monitoreres nøje hos nyfødte og spædbørn som følge af en højere risiko for cytopeni (se pkt. 4.4).

Hos nyretransplanterede pædiatriske patienter var forlængelse af valganciclovir-eksponering op til 200 dage ikke forbundet med en generel stigning i forekomsten af bivirkninger. Forekomsten af alvorlig neutropeni (ANC < 500/µl) var højere hos pædiatriske nyrepatienter, der fik behandling indtil dag 200, i forhold til pædiatriske patienter behandlet indtil dag 100 og i forhold til voksne nyretransplanterede patienter behandlet indtil dag 100 eller dag 200 (se pkt. 4.4).

Der er kun begrænsede tilgængelige data fra nyfødte eller spædbørn med symptomatisk medfødt CMV-infektion behandlet med valganciclovir, men sikkerheden ser ud til at være i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for valganciclovir/ganciclovir.

Indberetning af formodede bivirkninger

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

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

E-mail: dkma@dkma.dk

**4.9 Overdosering**

Erfaringer med overdosering af valganciclovir og intravenøs ganciclovir

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

Der er rapporteret om overdosering af intravenøs ganciclovir, herunder dødelige tilfælde, i kliniske studier og efter markedsføringen. I nogle af tilfældene blev der ikke rapporteret om uønskede hændelser. De fleste patienter fik en eller flere af følgende uønskede hændelser:

* *Hæmatologisk toksicitet:* myelosuppression inklusive pancytopeni, knoglemarvsdepression, leukopeni, neutropeni, granulocytopeni.
* *Hepatotoksicitet:* hepatitis, nedsat leverfunktion.
* *Renal toksicitet:* forværring af hæmaturi hos en patient med præ-eksisterende nedsat nyrefunktion, akut nyresvigt, forhøjet kreatinin.
* *Gastrointestinal toksicitet:* abdominale smerter, diarré, opkastning.
* *Neurotoksicitet:* generaliseret tremor, kramper.

Det kan være nyttigt at give hæmodialyse og hydrering for at reducere plasmaniveauet hos patienter, der får en overdosis af valganciclovir (se pkt. 5.2).

**4.10 Udlevering**

BEGR (kun til sygehuse)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: J 05 AB 14. Antivirale midler til systemisk brug; nucleosider og nucleotider, eksklusive revers transkriptase-hæmmere.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

**Virkningsmekanisme**

Valganciclovir er en L-valylester (prodrug) af ganciclovir. Efter oral administration metaboliseres valganciclovir hurtigt og ekstensivt til ganciclovir af intestinale og hepatiske esteraser. Ganciclovir er en syntetisk analog til 2’-deoxyguanosin og hæmmer replikation af herpes-vira *in vitro* og *in vivo*. Følsomme humane vira inkluderer human cytomegalovirus (HCMV), herpes simplex-virus 1 og 2 (HSV-1 og HSV-2), human herpesvirus 6, 7 og 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), Epstein-Barr-virus (EBV), varicella-zoster-virus (VZV) og hepatitis B-virus (HBV).

I CMV-inficerede celler phosphoryleres ganciclovir først til ganciclovirmonophosphat af viral proteinkinase, pUL97. Yderligere phosphorylering sker ved hjælp af cellulære kinaser til ganciclovirtriphosphat, som derefter langsomt metaboliseres intracellulært. Det er påvist, at triphosphatmetabolismen finder sted i HSV- og HCMV-inficerede celler med halveringstider på hhv. 18 timer og mellem 6 og 24 timer efter fjernelsen af ekstracellulært ganciclovir. Da phosphoryleringen overvejende afhænger af viral kinase, sker phosphoryleringen af ganciclovir fortrinsvis i virusinficerede celler.

Ganciclovirs virustatiske aktivitet skyldes hæmning af den virale DNA-syntese gennem: (a) kompetitiv hæmning af inkorporering af deoxyguanosin-triphosphat i DNA via viral DNA-polymerase, og (b) inkorporering af ganciclovirtriphosphat i viral DNA, som fører til stop af eller meget begrænset yderligere viral DNA-forlængelse.

Antiviral aktivitet

Den anti-virale aktivitet *in vitro*, bestemt som IC50 for ganciclovir over for CMV, er mellem 0,08 µM (0,02 µg/ml) og 14 µM (3,5 µg/ml).

Der er påvist klinisk antiviral virkning af valganciclovir i behandlingen af aids-patienter med nyligt diagnosticeret CMV-retinitis. CMV-udskillelse i urin var faldet fra 46 % (32/69 patienter) ved studiets begyndelse til 7 % (4/55 patienter) efter 4 ugers behandling med valganciclovir.

**Klinisk virkning og sikkerhed**

Voksne patienter

*Behandling af CMV-retinitis*

I et studie blev patienter med nydiagnosticeret CMV-retinitis randomiseret til induktionsbehandling med enten valganciclovir 900 mg to gange daglig eller intravenøs ganciclovir 5 mg/kg to gange daglig. Andelen af patienter med fotografisk progression af CMV-retinitis efter 4 uger var sammenlignelig i begge grupper; 7/70 og 7/71 patienter progredierede i hhv. den intravenøse ganciclovirgruppe og i valganciclovirgruppen.

Efter induktionsbehandlingen fik alle patienter i dette studie vedligeholdelsesbehandling med valganciclovir 900 mg en gang daglig. Den gennemsnitlige (mediane) tid fra randomisering til progression af CMV-retinitis i gruppen, som fik induktions- og vedligeholdelsesbehandling med valganciclovir, var 226 (160) dage, og i gruppen, der fik induktionsbehandling med intravenøs ganciclovir og vedligeholdelsesbehandling med valganciclovir, var den 219 (125) dage.

*Forebyggelse af CMV-sygdom ved transplantation*

Et dobbeltblindet klinisk studie med dobbelt placebo og aktiv komparator er blevet udført på hjerte-, lever- og nyretransplanterede patienter (lunge- og gastro-intestinaltransplanterede patienter var ikke inkluderet i dette studie) med høj risiko for CMV-sygdom (D+/R-), som fik enten valganciclovir (900 mg en gang daglig) eller oral ganciclovir (1.000 mg tre gange daglig) med start af behandling inden for 10 dage efter transplantationen og indtil 100 dage efter transplantationen. Hyppigheden af CMV-sygdom (CMV-syndrom + vævsinvasiv sygdom) i løbet af de første 6 måneder efter transplantationen var 12,1 % i valganciclovir-armen (n = 239) sammenlignet med 15,2 % i armen med oral ganciclovir (n = 125). Størstedelen af tilfældene forekom efter ophør af forebyggelsen (efter dag 100 efter transplantationen). Tilfældene i valganciclovir-armen forekom i gennemsnit senere end i armen med oral ganciclovir. Hyppigheden af akut afstødning i løbet af de første 6 måneder var 29,7 % hos patienter randomiseret til valganciclovir sammenlignet med 36,0 % i armen med oral ganciclovir. Hyppigheden af tab af transplantatet er ækvivalent og forekom hos 0,8 % af patienterne i hver arm.

Et dobbeltblindet, placebokontrolleret studie blev udført hos 326 nyretransplanterede patienter med høj risiko for CMV-sygdom (D+/R-) for at vurdere virkningen og sikkerheden ved forlængelse af CMV-profylakse med valganciclovir fra 100 til 200 dage efter transplantationen. Patienterne blev randomiseret (1:1) til at få valganciclovir-tabletter (900 mg en gang daglig) inden for 10 dage efter transplantationen og indtil enten dag 200 efter transplantationen eller dag 100 efter transplantationen efterfulgt af placebo i 100 dage.

Andelen af patienter, som udviklede CMV-sygdom i løbet af de første 12 måneder efter transplantationen, er vist i nedenstående tabel.

**Procentdel af nyretransplanterede patienter med CMV-sygdom1, 12 måneder, ITT populationA**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|   | **Valganciclovir** **900 mg en gang daglig****100 dage** **(N = 163)** | **Valganciclovir** **900 mg en gang daglig****200 dage****(N = 155)** | **Forskel mellem behandlingsgrupper** |
| Patienter med bekræftet eller formodet CMV-sygdom2 | 71 (43,6 %) [35,8 %; 51,5 %]  | 36 (23,2 %) [16,8 %; 30,7 %]  | 20,3 % [9,9 %; 30,8 %]  |
| Patienter med bekræftet CMV-sygdom  | 60 (36,8 %) [29,4 %; 44,7 %]  | 25 (16,1 %) [10,7 %; 22,9 %]  | 20,7 % [10,9 %; 30,4 %]  |

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

2 Bekræftet CMV er et klinisk bekræftet tilfælde af CMV-sygdom. Patienterne blev formodet at have CMV-sygdom, hvis der ingen uge 52-vurdering og ingen bekræftelse af CMV-sygdom var før dette tidspunkt.

A Resultaterne fundet indtil 24 måneder var på linje med resultaterne indtil 12 måneder: Bekræftet eller formodet CMV-sygdom var 48,5 % i armen med 100 dages behandling kontra 34,2 % i armen med 200 dages behandling. Forskellen mellem behandlingsgrupperne var 14,3 % [3,2 %; 25,3 %].

Signifikant færre nyretransplanterede højrisikopatienter udviklede CMV-sygdom efter CMV-forebyggelse med valganciclovir indtil dag 200 efter transplantationen sammenlignet med patienter, som fik CMV-forebyggelse med valganciclovir indtil dag 100 efter transplantationen.

Transplantatets overlevelsesrate samt forekomsten af akut afstødning påvist ved biopsi var ensartet i begge behandlingsgrupper. Transplantatets overlevelsesrate 12 måneder efter transplantationen var 98,2 % (160/163) for regimet med 100 dages behandling og 98,1 % (152/155) for regimet med 200 dages behandling. Indtil 24 måneder efter transplantationen blev der rapporteret om yderligere fire tilfælde af tab af transplantat. Alle tilfælde var i 100 dages doseringsgruppen. Forekomsten af akut afstødning 12 måneder efter transplantationen påvist ved biopsi var 17,2 % (28/163) for regimet med 100 dages behandling og 11,0 % (17/155) for regimet med 200 dages behandling. Indtil 24 måneder efter transplantationen blev der rapporteret om yderligere ét tilfælde i gruppen med 200 dages behandling.

Viral resistens

Der kan opstå virusresistens over for ganciclovir efter kronisk behandling med valganciclovir ved udvælgelse af mutationer i det virale kinasegen (UL97), som er ansvarligt for monophosphoryleringen af ganciclovir, og/eller det virale polymerasegen (UL54). I kliniske isolater er de hyppigst rapporterede ganciclovir-resistens-associerede substitutioner syv kanoniske UL97-substitutioner: M460V/I, H520Q, C592G, A594V, L595S, C603W. Vira, som indeholder mutationer i UL97-genet, er kun resistente over for ganciclovir, mens vira med mutationer i UL54-genet er resistente over for ganciclovir, men kan vise krydsresistens over for andre antivirale stoffer, der også virker på den virale polymerase.

*Behandling af CMV-retinitis*

I et klinisk studie viste genotypeanalyser for CMV i polymorfnukleære leukocyt-isolater (PMNL) fra 148 patienter med CMV-retinitis, at 2,2 %, 6,5 %, 12,8 %, og 15,3 % indeholder UL97-mutationer efter hhv. 3, 6, 12 og 18 måneders behandling med valganciclovir.

*Forebyggelse af CMV-sygdom ved transplantation*

Studie med aktiv komparator

Resistens blev undersøgt ved genotypeanalyser for CMV i PMNL-prøver indsamlet i) på dag 100 (slutningen af den forebyggende behandling) og ii) i tilfælde af mistænkt CMV-sygdom op til 6 måneder efter transplantationen. Fra de 245 patienter, der var randomiseret til at få valganciclovir, var der 198 tilgængelige prøver til analyse på dag 100, og der blev ikke fundet nogen ganciclovir-resistente mutationer. Til sammenligning blev der fundet 2 ganciclovir-resistente mutationer i 103 prøver (1,9 %) fra patienter i komparator-armen med oral ganciclovir.

Fra de 245 patienter, der var randomiseret til at få valganciclovir, blev prøver fra 50 patienter med mistænkt CMV-sygdom testet, og der blev ikke fundet nogen resistente mutationer. Fra de 127 patienter, der var randomiseret til ganciclovir-komparator-armen, blev prøver fra 29 patienter med mistænkt CMV-sygdom testet, og i disse blev der fundet 2 resistente mutationer, hvilket giver en resistenshyppighed på 6,9 %.

Studie vedrørende forlængelse af forebyggelse fra 100 dage til 200 dage efter transplantationen

Der blev udført genotypeanalyser på UL54- og UL97-generne stammende fra virus udtaget fra 72 patienter, som opfyldte kriterierne for resistensanalyse: Patienter, som oplevede en positiv virusmængde (> 600 kopier/ml) ved slutningen af forebyggelsen og/eller patienter, som havde bekræftet CMV-sygdom op til 12 måneder (52 uger) efter transplantationen. Tre patienter i hver behandlingsgruppe havde en kendt ganciclovir-resistens-mutation.

Pædiatrisk population

*Behandling af CMV-retinitis*

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Valcyte, som indeholder valganciclovir, hos alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af infektion som følge af CMV hos immunsvækkede patienter (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

*Forebyggelse af CMV-sygdom ved transplantation*

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

Et fase IV-studie af tolerabilitet hos pædiatriske nyretransplantat-modtagere (i alderen 1 til 16 år, n = 57), som fik valganciclovir en gang daglig i op til 200 dage i henhold til doseringsberegningen (se pkt. 4.2), resulterede i en lav forekomst af CMV. Opfølgning efter behandling var 24 uger. CMV D/R-serologi-status ved baseline var D+/R+ i 45 %, D+/R- i 39 %, D-/R+ i 7 %, D-/R- i 7 % og ND-/R+ i 2 % af tilfældene. CMV-viræmi blev rapporteret hos 3 patienter, og der var mistanke om CMV-syndrom hos en patient, men det blev ikke bekræftet ved CMV-PCR af det centrale laboratorium. De observerede bivirkninger var af samme karakter som hos voksne (se pkt. 4.8).

Disse data understøtter ekstrapolation af effektdata fra voksne til børn og giver doseringsanbefalinger til pædiatriske patienter.

Et fase I-studie af farmakokinetik og sikkerhed hos hjertetransplantat-modtagere (i alderen 3 uger til 125 dage, n = 14), som fik en enkelt daglig dosis valganciclovir i henhold til den pædiatriske doseringsberegning (se pkt. 4.2) i to på hinanden følgende dage, gav eksponeringer svarende til eksponeringen hos voksne (se pkt. 5.2). Opfølgning efter behandling var 7 dage. Sikkerhedsprofilen var i overensstemmelse med andre studier med pædiatriske og voksne patienter, selv om patientantallet og valganciclovir-eksponeringen var begrænset i dette studie.

*Medfødt CMV*

Virkningen og sikkerheden af ganciclovir og/eller valganciclovir er blevet undersøgt hos nyfødte og spædbørn med symptomatisk medfødt CMV-infektion i to studier.

I det første studie blev farmakokinetikken og sikkerheden af en enkelt dosis valganciclovir (dosisområde 14-16-20 mg/kg/dosis) undersøgt hos 24 nyfødte (i alderen 8 til 34 dage) med symptomatisk medfødt CMV-sygdom (se pkt. 5.2). De nyfødte fik 6 ugers antiviral behandling. 19 af de 24 patienter fik op til 4 ugers behandling med oral valganciclovir og i.v. ganciclovir i de resterende 2 uger. De 5 resterende patienter fik i.v. ganciclovir i det meste af studieperioden. I det andet studie blev virkningen og sikkerheden af seks ugers kontra seks måneders valganciclovirbehandling undersøgt hos 109 spædbørn i alderen 2 til 30 dage med symptomatisk medfødt CMV-sygdom. Alle spædbørn fik oral valganciclovir i en dosis på 16 mg/kg to gange daglig i 6 uger. Efter 6 ugers behandling blev spædbørnene randomiseret 1:1 til at fortsætte behandling med valganciclovir i den samme dosis eller modtage en tilsvarende placebo for at fuldføre 6 måneders behandling.

Denne indikation anbefales i øjeblikket ikke for valganciclovir. Designet af studierne og de opnåede resultater er for begrænsede til, at der kan drages hensigtsmæssige konklusioner om valganciclovirs virkning og sikkerhed.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Valganciclovirs farmakokinetik er blevet undersøgt hos hiv- og CMV-seropositive patienter, patienter med aids og CMV-retinitis og hos organtransplanterede patienter.

Efter administration af valganciclovir i doser fra 450 til 2.625 mg er der kun påvist dosisproportionalitet med hensyn til ganciclovirs AUC efter indtagelse af føde.

Absorption

Valganciclovir er en prodrug til ganciclovir. Det absorberes godt fra mave-tarm-kanalen og metaboliseres hurtigt og ekstensivt i intestinalvæggen og leveren til ganciclovir. Den systemiske eksponering for valganciclovir er forbigående og ringe. Biotilgængeligheden af ganciclovir fra oralt administreret valganciclovir er ca. 60 % i alle de undersøgte patientpopulationer, og den resulterende eksponering for ganciclovir er den samme som efter intravenøs administration (se nedenfor). Til sammenligning er biotilgængeligheden af ganciclovir efter administration af 1.000 mg oral ganciclovir (som kapsler) 6-8 %.

*Valganciclovir hos hiv-positive, CMV-positive patienter*

Systemisk eksponering hos hiv-positive, CMV-positive patienter efter to daglige administrationer af ganciclovir og valganciclovir i en uge er:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Parameter | Ganciclovir(5 mg/kg, i.v.)n = 18 | Valganciclovir (900 mg, p.o.)n = 25 |
| Ganciclovir | Valganciclovir |
| AUC (0 - 12 timer) (μg.time/ml)  | 28,6 ± 9,0 | 32,8  ± 10,1 | 0,37  ± 0,22 |
| Cmax (μg/ml)  | 10,4  ± 4,9 | 6,7  ± 2,1 | 0,18  ± 0,06 |

Ganciclovirs virkning med hensyn til at øge tiden indtil progression af CMV-retinitis har vist sig at korrelere med den systemiske eksponering (AUC).

*Valganciclovir hos organtransplanterede patienter*

Den systemiske steady state-eksponering for ganciclovir hos organtransplanterede patienter efter daglig oral administration af ganciclovir og valganciclovir er:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Parameter | Ganciclovir(1.000 mg tre gange daglig)n = 82 | Valganciclovir (900 mg, en gang daglig)n = 161 |
| Ganciclovir |
| AUC (0 - 24 timer) (μg.time/ml)  | 28,0  ± 10,9 | 46,3  ± 15,2 |
| Cmax (μg/ml)  | 1,4  ± 0,5 | 5,3  ± 1,5 |

Den systemiske eksponering for ganciclovir hos hjerte-, nyre- og levertransplanterede patienter var ensartet efter oral administration af valganciclovir i henhold til den nyrefunktionsrelaterede doseringsberegning.

*Indvirkning af mad*

Når valganciclovir blev givet med føde i den anbefalede dosis på 900 mg, blev der observeret højere værdier i både ganciclovirs middel-AUC (ca. 30 %) og ganciclovirs middel-Cmax (ca. 14 %) end i fastende tilstand. Den interindividuelle variation i eksponeringen for ganciclovir falder også, når valganciclovir indtages med føde. I de kliniske studier er valganciclovir kun blevet administreret med føde. Det anbefales derfor, at Valganciclovir "Medical Valley" administreres sammen med føde (se pkt. 4.2).

Fordeling

På grund af valganciclovirs hurtige omdannelse til ganciclovir blev valganciclovirs proteinbinding ikke bestemt. Ganciclovirs distributionsvolumen (Vd) ved steady state efter intravenøs administration var 0,680 ± 0,161 l/kg (n = 114). Ved intravenøs administration af ganciclovir korrelerer fordelingsvoluminet med legemsvægten og ligger i området 0,54-0,87 l/kg ved steady state. Ganciclovir penetrerer cerebrospinalvæsken. I koncentrationsområdet 0,5 til 51 μg/ml var ganciclovirs proteinbinding 1-2 %.

Biotransformation

Valganciclovir metaboliseres hurtigt og ekstensivt til ganciclovir; der er ikke fundet andre metabolitter. Ganciclovir metaboliseres ikke i betydeligt omfang.

Elimination

Efter oral administration af valganciclovir hydrolyseres det aktive stof hurtigt til ganciclovir. Ganciclovir elimineres fra det systemiske kredsløb via glomerulær filtration og aktiv tubulær sekretion. Hos patienter med normal nyrefunktion blev mere end 90 % af intravenøst administreret ganciclovir genfundet uomdannet i urinen i løbet af 24 timer. Efter opnåelse af den maksimale plasmakoncentration falder koncentrationen af ganciclovir efter administration af valganciclovir med en halveringstid på 0,4 timer til 2,0 timer hos patienter med normal nyrefunktion.

Farmakokinetik i særlige kliniske situationer

*Pædiatrisk population*

I et fase II-studie af farmakokinetikken og sikkerheden hos pædiatriske organtransplantat-modtagere (i alderen 4 måneder til 16 år, n = 63) blev valganciclovir givet en gang daglig i op til 100 dage. De farmakokinetiske parametre var ensartede på tværs af organtyper og aldersgrupper og sammenlignelige med parametrene hos voksne. Populationsfarmakokinetisk modellering viste, at biotilgængeligheden var cirka 60 %. Clearance var positivt påvirket af både legemsoverfladeareal og nyrefunktion.

I et fase I-studie af farmakokinetikken og sikkerheden hos pædiatriske hjertetransplantat-modtagere (i alderen 3 uger til 125 dage, n = 14) blev valganciclovir givet en gang daglig i to studiedage. Ved populationsfarmakokinetiske analyser blev den gennemsnitlige biotilgængelighed estimeret til 64 %.

En sammenligning af resultaterne fra disse to studier og de farmakokinetiske resultater fra den voksne population viser, at intervallet for AUC0-24t var meget ens på tværs af alle aldersgrupper, herunder voksne. Middelværdierne for AUC0-24t og Cmax var også ens på tværs af de pædiatriske aldersgrupper < 12 år, selv om der var en tendens til faldende middelværdier for AUC0-24t og Cmax på tværs af hele det pædiatriske aldersinterval, som syntes at korrelere med stigende alder. Denne tendens var tydeligere for middelværdier for clearance og halveringstid (t1/2). Dette er imidlertid at forvente, da clearance påvirkes af ændringer i vægt, højde og nyrefunktion i forbindelse med patientens vækst, som angivet af populationsfarmakokinetisk modellering.

Følgende tabel viser de modelestimerede intervaller for AUC0-24t for ganciclovir fra disse to studier, såvel som gennemsnits- og standardafvigelser for AUC0-24t, Cmax, CL og t1/2 for de relevante pædiatriske aldersgrupper sammenlignet med data fra voksne:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Farmakokinetisk parameter** | **Voksne\*** | **Pædiatriske patienter** |
|   | **≥ 18 år****(n = 160)** | **< 4 måneder****(n = 14)** | **4 måneder - ≤ 2 år****(n = 17)** | **> 2 - < 12 år****(n = 21)** | **≥ 12 år-16 år****(n = 25)** |
| **AUC0-24h (μg.t/ml)** | 46,3  ± 15,2 | 68,1  ± 19,8 | 64,3  ± 29,2 | 59,2  ± 15,1 | 50,3  ± 15,0 |
| **Interval for AUC0-24t** | 15,4-116,1 | 34 - 124 | 34 - 152 | 36 - 108 | 22 - 93 |
| **Cmax (μg/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 |
| **t1/2 (timer)** | 6,5  ± 1,4 | 1,97  ± 0,185 | 3,1  ± 1,4 | 4,1  ± 1,3 | 5,5  ± 1,1 |

\* Uddrag fra studierapport PV 16000

Valganciclovir-doseringen en gang daglig var i begge studier baseret på legemsoverfladeareal (BSA) og kreatininclearance (CrCl) udledt fra en modificeret Schwartz-formel og blev beregnet ved brug af doseringsalgoritmen, der blev præsenteret i pkt. 4.2.

Ganciclovirs farmakokinetik efter administration af valganciclovir blev også undersøgt i to studier hos nyfødte og spædbørn med symptomatisk medfødt CMV-sygdom. I det første studie fik 24 nyfødte i alderen 8 til 34 dage 6 mg/kg intravenøs ganciclovir to gange daglig. Patienterne blev derefter behandlet med oral valganciclovir, hvor dosen af valganciclovir-pulver til oral opløsning varierede fra 14 mg/kg til 20 mg/kg to gange daglig. Samlet behandlingstid var 6 uger. Valganciclovir pulver til oral opløsning i en dosis på 16 mg/kg to gange daglig gav en ganciclovir-eksponering, der var sammenlignelig med eksponeringen ved intravenøs ganciclovir i en dosis på 6 mg/kg to gange daglig hos nyfødte og medførte også en ganciclovir-eksponering svarende til den effektive intravenøse dosis til voksne på 5 mg/kg.

I det andet studie fik 109 nyfødte i alderen 2 til 30 dage 16 mg/kg valganciclovir pulver til oral opløsning to gange daglig i 6 uger, og efterfølgende blev 96 ud af 109 tilmeldte patienter randomiseret til at fortsætte med at modtage valganciclovir eller placebo i 6 måneder. Det gennemsnitlige AUC0-12t var dog lavere i forhold til de gennemsnitlige AUC0-12t-værdier fra det første studie. Nedenstående tabel viser middelværdierne af AUC, Cmax og t1/2, herunder standardafvigelser sammenlignet med data fra voksne:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Farmakokinetisk parameter** | Voksne  | Pædiatriske patienter (nyfødte og spædbørn)  |
|   | **5 mg/kg GAN****Enkeltdosis****(n = 8)** | **6 mg/kg GAN****To gange daglig****(n = 19)**  | **16 mg/kg VAL****To gange daglig****(n = 19)** | **16 mg/kg VAL****To gange daglig****(n = 100)** |
| **AUC0-∞ (μg.t/ml)** | 25,4  ± 4,32  | **-** | -  | -  |
| **AUC0-12t (μg.t/ml)** | -  | 38,2  ± 42,7  | 30,1  ± 15,1  | 20,85  ± 5,40  |
| **Cmax (μg/ml)** | 9,03  ± 1,26  | 12,9  ± 21,5  | 5,44 ± 4,04  | -  |
| **t1/2 (timer)** | 3,32  ± 0,47  | 2,52 ± 0,55  | 2,98 ± 1,26  | 2,98  ± 1,12  |

GAN = Ganciclovir, i.v.

VAL = Valganciclovir, oral

Disse data er for begrænsede til, at der kan drages konklusioner om virkning eller doseringsanbefalinger hos pædiatriske patienter med medfødt CMV-sygdom.

*Ældre*

Der er ikke udført undersøgelser af valganciclovirs eller ganciclovirs farmakokinetik hos personer over 65 år (se pkt. 4.2).

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Ganciclovirs farmakokinetik efter en enkelt oral dosis valganciclovir på 900 mg er blevet undersøgt hos 24 ellers raske forsøgspersoner med nedsat nyrefunktion.

Ganciclovirs farmakokinetiske parametre efter en enkelt oral dosis valganciclovir på 900 mg i tabletform hos patienter med forskellige grader af nedsat nyrefunktion:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Estimeret kreatininclearance (ml/min)**  | **N**  | **Tilsyneladende clearance (ml/min)** **Gennemsnit** ± **SD**  | **AUClast (μg∙t/ml) Middel ± SD** | **Halveringstid (timer)** **Gennemsnit** ± **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  |

Aftagende nyrefunktion resulterede i nedsat clearance af ganciclovir efter administration af valganciclovir med en tilsvarende øgning af den terminale halveringstid. Det er derfor nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 og 4.4).

*Patienter i hæmodialyse*

Der kan ikke gives dosisrekommendationer for valganciclovir 450 mg filmovertrukne tabletter til patienter, som får hæmodialyse. Det skyldes, at den individuelle valganciclovir-dosis, som kræves til disse patienter, er mindre, end hvad der indeholdes i en 450 mg tablet. Valganciclovir "Medical Valley" filmovertrukne tabletter bør derfor ikke anvendes til disse patienter (se pkt. 4.2 og 4.4).

*Stabile levertransplanterede patienter*

Ganciclovirs farmakokinetik efter administration af valganciclovir hos stabile levertransplanterede patienter er blevet undersøgt i et firedelt overkrydsningsstudie med åben behandling (N = 28). Biotilgængeligheden af ganciclovir efter administration af en enkeltdosis valganciclovir på 900 mg efter fødeindtagelse var cirka 60 %. Ganciclovirs AUC0-24t var sammenligneligt med det, der blev opnået med 5 mg/kg intravenøs ganciclovir hos levertransplanterede patienter.

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Sikkerheden og virkningen af valganciclovir filmovertrukne tabletter er ikke blevet undersøgt hos patienter med leverinsufficiens. Leverinsufficiens burde ikke påvirke ganciclovirs farmakokinetik, da det udskilles gennem nyrerne, og der foreligger derfor ikke specielle dosisrekommendationer.

*Patienter med cystisk fibrose*

I et farmakokinetisk fase I-studie hos lungetransplanterede patienter med eller uden cystisk fibrose (CF) modtog 31 patienter (16 CF/15 non-CF) post-transplantationsprofylakse med 900 mg/dag valganciclovir. Studiet viste, at cystisk fibrose ikke havde statistisk signifikant indflydelse på den samlede gennemsnitlige systemiske eksponering for ganciclovir hos lungetransplanterede patienter. Ganciclovir-eksponeringen hos lungetransplanterede patienter var sammenlignelig med den eksponering, der er påvist at være effektiv til forebyggelse af CMV-sygdom hos modtagere af andre organtransplantater.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Valganciclovir er en prodrug til ganciclovir, og derfor kan de virkninger, der ses med ganciclovir, også forventes med valganciclovir. I prækliniske studier havde valganciclovir den samme toksicitet som den, der er set med ganciclovir, og den opstod ved eksponeringsniveauer for ganciclovir, der var sammenlignelige med eller lavere end niveauerne hos mennesker, der får induktionsdosen.

Disse fund omfattede gonadetoksicitet (testikulært celletab) og nefrotoksicitet (uræmi, celledegeneration), som var irreversible, og myelotoksicitet (anæmi, neutropeni, lymfocytopeni) og gastrointestinal toksicitet (slimhindecellenekrose), som var reversible.

Ganciclovir var mutagent i muselymfomceller og klastogent i pattedyrceller. Disse resultater er overensstemmende med det positive musekarcinogenicitetsstudie med ganciclovir. Ganciclovir er potentielt karcinogent.

Yderligere studier har vist, at ganciclovir er teratogent, embryotoksisk, aspermatogent (dvs. svækker mandlig fertilitet), og at det undertrykker kvindelig fertilitet.

Data fra dyr viser, at ganciclovir udskilles i mælken hos diegivende rotter.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Mikrokrystallinsk cellulose

Povidon (K 30)

Crospovidon

Stearinsyre

Filmovertræk (lyserødt)

Hypromellose

Titandioxid (E171)

Macrogol 400

Rød jernoxid (E172)

Polysorbat 80

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Kartonæske med en hvid, uigennemsigtig HDPE-beholder med børnesikret skruelåg af polypropylen (PP) og forseglingsindsats.

Pakningsstørrelser: 60 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Medical Valley Invest AB

Brädgårdsvägen 28

236 32 Höllviken

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

60177

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

5. november 2018

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-