

 10. januar 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

**Valganciclovir "Orion", filmovertrukne tabletter**

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

 29009

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Valganciclovir "Orion"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Hver filmovertrukket tablet indeholder valganciclovir hydrochlorid, svarende til 450 mg valganciclovir.

 Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Filmovertrukne tabletter.

Lyserøde, ovalformede, bikonvekse filmovertrukne tabletter, præget med ‘H’ på den ene side og ‘96’ på den anden side. Størrelsen er 16,8 mm x 7,9 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Valganciclovir "Orion" er indiceret til induktions- og vedligeholdelsesbehandling af cytomegalovirus (CMV) retinitis hos voksne patienter med erhvervet immundefekt syndrom (AIDS).

Valganciclovir "Orion" 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 administration**

 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 "Orion" tabletter á 450 mg) to gange daglig i 21 dage, og den 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 retinitis er den anbefalede dosis 900 mg valganciclovir (to Valganciclovir "Orion" tabletter á 450 mg) én gang daglig, og den bør om muligt indtages sammen med føde. Hos patienter med retinitis, som forværres, kan induktionsbehandlingen gentages, idet risikoen for viral lægemiddelresistens dog skal tages i betragtning.

Varigheden af vedligeholdelsesbehandlingen skal bestemmes individuelt.

 Pædiatrisk population

 Valganciclovirs sikkerhed og virkning hos pædiatriske patienter er ikke klarlagt i fyldestgørende og velkontrollerede kliniske studier.

**Forebyggelse af CMV-sygdom ved organtransplantation**

Voksne

Den anbefalede dosis til patienter, der har gennemgået en nyretransplantation, er 900 mg (to Valganciclovir "Orion" tabletter á 450 mg) én 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 "Orion" tabletter á 450 mg) én gang daglig. Forebyggelsen skal påbegyndes indenfor 10 dage efter transplantationen og fortsætte indtil 100 dage efter transplantationen. Tabletterne skal, så vidt det er muligt, indtages sammen med føde.

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 dosis én gang daglig af Valganciclovir "Orion" baseret på legemsoverfladeareal (BSA) og kreatininclearance (Clcr) afledt af Schwartz formel (ClcrS) og er udregnet ved hjælp af nedenstående formel:

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

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





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. For patienter, der er ældre end 16 år anvendes dosering for voksne patienter.

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

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

 For nyretransplanterede pædiatriske patienter skal den anbefalede dosis i mg én gang daglig (7 x BSA x ClcrS) initieres inden for 10 dage post-transplantation og fortsætte indtil 200 dage post-transplantation.

 For pædiatriske patienter, som har fået anden organtransplantation end nyretransplantation, skal den anbefalede daglige dosis i mg (7 x BSA x ClcrS) initieres inden for 10 dage post-transplantation og fortsætte indtil 100 dage post-transplantation.

 Alle udregnede doser skal rundes op til det nærmeste 25 mg interval for fastlæggelse af den aktuelle dosis, der er muligt at afmåle. Maksimum dosis på 900 mg skal gives, hvis den udregnede dosis overstiger 900 mg. Den orale suspension er den foretrukne formulering, eftersom den giver mulighed for at give en dosis, som er udregnet efter formlen ovenfor; dog kan valganciclovir filmovertrukne tabletter også anvendes, hvis den udregnede dosis er indenfor 10 % af den tilgængelige tabletstyrke og hvis patienten kan sluge tabletter. For eksempel kan en 450 mg tablet anvendes, hvis den beregnede dosis er mellem 405 og 495 mg.

Det anbefales, at monitorere serumkreatinin værdierne regelmæssigt og der tages hensyn til ændringer i højde og vægt og dosis justeres tilsvarende under den forebyggende behandlingstid.

 Særlige dosisinstruktioner

Pædiatrisk population:

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

Ældre patienter:

Sikkerhed og virkning er ikke klarlagt hos denne patientpopulation. Der er ikke foretaget studier med voksne over 65 år. Eftersom renal clearance nedsættes med alderen, skal der tages særlig højde for nyrestatus, når Valganciclovir administreres til 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:

 (140 – alder [år]) x (legemsvægt [kg])

Hos mænd = --------------------------------------------------------

 (72) x (0,011 x serumkreatinin [mikromol/l])

Hos kvinder = 0,85 x værdien hos mænd

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Kreatininclearance (ml/min)  | Induktionsdosis for valganciclovir  | Valganciclovir dosis til vedligeholdelse/forebyggelse  |
| ≥ 60 | 900 mg (2 tabletter) to gange daglig  | 900 mg (2 tabletter) én gang daglig  |
| 40 – 59 | 450 mg (1 tablet) to gange daglig | 450 mg (1 tablet) én 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 dosisrekommandationer for patienter i hæmodialyse (kreatininclearance < 10 ml/min). Valganciclovir filmovertrukne tabletter bør derfor ikke anvendes til disse patienter (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Patienter med nedsat leverfunktion:*

Sikkerhed og virkning er ikke dokumenteret hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

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

Se pkt. 4.4 før påbegyndelse af behandlingen.

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

Administration

Valganciclovir administreres oralt og skal om muligt tages sammen med føde (se pkt. 5.2).

Til pædiatriske patienter, som ikke kan synke valganciclovir filmovertrukne tabletter, kan valganciclovir pulver til oral opløsning administreres.

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

Tabletterne må ikke brækkes eller knuses. Da valganciclovir anses for at være potentielt teratogent og carcinogent hos mennesker, skal der iagttages forsigtighed ved håndtering af brækkede tabletter (se pkt. 4.4). Undgå at brækkede eller knuste tabletter kommer i direkte kontakt med hud eller slimhinder. Hvis det sker sørg for omhyggelig afvaskning med sæbe og vand. Øjnene skylles grundigt med sterilt vand eller, hvis det ikke er tilgængeligt, med almindeligt vand.

**4.3 Kontraindikationer**

 Valganciclovir "Orion" er kontraindiceret til patienter med overfølsomhed overfor valganciclovir, ganciclovir eller et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

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

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Krydsallergi

På grund af ligheder i den kemiske struktur mellem ganciclovir og aciclovir og penciclovir er der risiko for en krydsallergisk reaktion mellem disse stoffer. Der skal derfor udvises forsigtighed, når valganciclovir ordineres til patienter med kendt overfølsomhed over for aciclovir eller penciclovir (eller over for deres prodrugs, henholdsvis valaciclovir eller 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, aspermatogent og carcinogent samt en suppressor af kvindelig fertilitet. Valganciclovir skal derfor betragtes som potentielt teratogent og carcinogent hos mennesker med mulighed for at forårsage fødselsskader og cancer (se pkt. 5.3). Baseret på kliniske og non-kliniske studier anses det også for sandsynligt, at valganciclovir kan forårsage midlertidig eller permanent hæmning af spermatogenesen. Det skal tilrådes fertile kvinder 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, medmindre det er sikkert, at der ikke er risiko for, at den kvindelige partner bliver gravid (se pkt. 4.6, 4.8 og 5.3).

 Der er risiko for, at langtidsbehandling med valganciclovir kan forårsage carcinogenicitet og reproduktionstoksicitet.

Myelosuppression

 Der er observeret svær leukopeni, neutropeni, anæmi, trombocytopeni, pancytopeni, knoglemarvssvigt og aplastisk anæmi hos patienter, som er behandlet med valganciclovir (og ganciclovir). Behandling må 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 skal 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 af patienter med nedsat nyrefunktion og pædiatriske patienter, som minimum hver gang patienten kommer på transplantationsafsnittet. Hos patienter, som udvikler svær leukopeni, neutropeni, anæmi og/eller trombocytopeni, anbefales det at overveje behandling med hæmatopoietiske vækstfaktorer og/eller at afbryde behandlingen (se pkt. 4.2).

Forskel i biotilgængelighed med oral ganciclovir

Biotilgængeligheden af ganciclovir efter en enkeltdosis på 900 mg valganciclovir er ca. 60 %, sammenlignet med 6 % efter administration af 1.000 mg oral ganciclovir (som kapsler). Overdreven eksponering overfor ganciclovir kan ledsages af livstruende bivirkninger. Derfor tilrådes det at overholde dosisrekommandationerne 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 substitueres med ganciclovirkapsler på en en-til-en basis. Patienter, som skifter fra ganciclovirkapsler, skal oplyses om risikoen for overdosering, hvis de tager flere valganciclovir tabletter end foreskrevet (se pkt. 4.2 og 4.9).

Nedsat nyrefunktion

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

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

Samtidig brug af anden medicin

 Der er beskrevet kramper hos patienter, som tog imipenem-cilastatin og ganciclovir. Valganciclovir må 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, der anvender valganciclovir til profylaktisk behandling af CMV-sygdom ved transplantationer, som beskrevet i pkt. 5.1 inkluderede ikke lunge- og intestinaltransplanterede patienter. Erfaringerne hos disse transplanterede patienter er derfor begrænsede.

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

 Lægemiddelinteraktioner med valganciclovir

 Der er ikke udført *in vivo* studier om lægemiddelinteraktioner med valganciclovir. Da valganciclovir metaboliseres ekstensivt og hurtigt til ganciclovir, kan man forvente de samme lægemiddelinteraktioner for valganciclovir som for 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 en stigning i didanosin AUC fra 38 til 67 %, som bekræfter, at der er en farmakokinetisk interaktion ved samtidig administration af disse stoffer. Der var ingen signifikant effekt på ganciclovir koncentrationerne. Patienterne skal kontrolleres omhyggeligt for didanosin toksicitet, f.eks. pankreatitis (se pkt. 4.4).

*Andre antiretrovirale lægemidler*

Cytokrom P450-isoenzymer spiller ingen rolle i ganciclovirs farmakokinetik. Som følge heraf forventes der ikke nogen farmakokinetiske interaktioner med proteasehæmmere og ikke-nucleosid revers transcriptase-hæmmere.

*Farmakodynamiske interaktioner*

*Imipenem-cilastatin*

Der er rapporteret kramper hos patienter, der har taget ganciclovir og imipenem-cilastatin samtidig, og en farmakodynamisk interaktion mellem disse to lægemidler kan ikke udelukkes. Disse lægemidler bør ikke bruges samtidig, medmindre de mulige fordele opvejer de mulige risici (se pkt. 4.4).

*Zidovudin*

Både zidovudin og ganciclovir kan potentielt forårsage neutropeni og anæmi. Der kan forekomme en farmakodynamisk interaktion under samtidig administration af disse lægemidler. Nogle patienter kan muligvis ikke tolerere samtidig behandling med fuld dosis (se pkt. 4.4).

*Mulige lægemiddelinteraktioner*

Toksiciteten kan øges, hvis ganciclovir/valganciclovir administreres sammen med andre lægemidler, der er kendt for at være myelosuppressive eller forbundet med nedsat nyrefunktion. Dette omfatter nuclosid- (f.eks. zidovudin, didanosin, stavudin) og nucleotidanaloger (f.eks. tenofovir, adefovir), immunosuppressiva (f.eks. ciclosporin, tacrolimus, mycofenolatmofetil), antineoplastiske midler (f.eks. doxorubicin, vinblastin, vincristin, hydroxyurea) og infektionshæmmende midler (trimethoprim/sulfonamider, dapson, amphotericin B, flucytosin, pentamidin). Derfor skal anvendelse af disse lægemidler samtidig med valganciclovir kun overvejes, hvis de mulige fordele opvejer de mulige risici (se pkt. 4.4).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Kontraception til mænd og kvinder

Som følge af risikoen 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 ved anvendelsen af valganciclovir til gravide kvinder er ikke klarlagt. Den aktive metabolit, ganciclovir, diffunderer let over den humane placenta. På grund af ganciclovirs farmakologiske virkningsmekanisme og reproduktionstoksicitet observeret i dyreforsøg (se pkt. 5.3) er der en teoretisk risiko for teratogenicitet hos mennesker.

Valganciclovir tabletter bør ikke anvendes under graviditet, medmindre den terapeutiske fordel for moderen opvejer den mulige risiko for teratogen skade på fostret.

Amning

Det vides ikke, om ganciclovir udskilles i modermælk hos mennesker, men risikoen for, at ganciclovir udskilles i modermælk og forårsager alvorlige bivirkninger hos det ammede barn, kan ikke udelukkes. Data fra dyreforsøg indikerer, 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 nyretransplantationspatienter, som fik valganciclovir for CMV-profylakse i op til 200 dage, viste valganciclovir en påvirkning på spermatogenese med nedsat spermdensitet og -motilitet efter behandlingens ophør. Denne virkning synes at være reversibel, og ca. seks måneder efter seponering af valganciclovir er den gennemsnitlige spermdensitet og -motilitet genoprettet til niveauer, der er sammenlignelige med dem, der blev observeret i de ubehandlede kontrolgrupper.

I dyreforsøg nedsatte ganciclovir fertiliteten hos han- og hunmus og har vist sig at hæmme spermatogenese og fremkalde testikelatrofi hos mus, rotter og hunde ved doser, der anses for klinisk relevante.

Baseret på kliniske og non-kliniske studier anses det for sandsynligt, at ganciclovir (og valganciclovir) kan forårsage midlertidig eller permanent hæmning af human spermatogenese (se pkt. 4.4 og pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

 Ikke mærkning.

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

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

**4.8 Bivirkninger**

*a. Resumé af sikkerhedsprofilen*

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

Hos patienter behandlet med valganciclovir/ganciclovir er de hyppigste og mest alvorlige bivirkninger hæmatologiske reaktioner, der omfatter neutropeni, anæmi og trombocytopeni – se pkt. 4.4.

De hyppigheder, der præsenteres i tabellen over bivirkninger, er udledt af en samlet patientpopulation (n=1704), der får vedligeholdelsesbehandling med ganciclovir eller valganciclovir. Dette gælder ikke for anafylaktisk reaktion, agranulocytose og granulocytopeni, hvis hyppigheder er udledt af erfaringer efter markedsføringen. Bivirkninger er registreret i henhold til MedDRA-systemorganklasse. Kategorierne for hyppighed er defineret i henhold til følgende konvention: 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 for ganciclovir/valganciclovir er sammenlignelig hos populationer med HIV og transplanterede populationer, bortset fra at nethindeløsning kun er rapporteret hos patienter med CMV-retinitis. Der er imidlertid forskelle i hyppigheden af visse reaktioner. Sammenlignet med i.v. ganciclovir er valganciclovir forbundet med højere risiko for diarré. Pyreksi, candidainfektioner, depression, svær neutropeni (ANC <500/μl) og hudreaktioner indberettes hyppigere hos patienter med HIV. Nyre- og leverdysfunktion indberettes hyppigere hos organtransplantat-modtagere.

*b. Bivirkninger i tabelform*

|  |  |
| --- | --- |
| **Bivirkninger****Systemorganklasser i henhold til MedDRA** | **Hyppighedskategori** |
| ***Infektioner og parasitære sygdomme:*** |
| Candidainfektioner, herunder oral candidiasis. | Meget almindelig |
| Infektion i de øvre luftveje |
| Sepsis | Almindelig |
| Influenza |
| Urinvejsinfektion |
| Cellulitis |
| ***Blod og lymfesystem:*** |
| Neutropeni | Meget almindelig |
| Anæmi |
| Trombocytopeni | Almindelig |
| Leukopeni |
| Pancytopeni |
| Knoglemarvssvigt | 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 |
| Forvirringstilstand |
| Angst |
| Agitation | Ikke almindelig |
| Psykose |
| Unormal tankegang |
| Hallucinationer |
| ***Nervesystemet:*** |
| Hovedpine | Meget almindelig |
| Søvnløshed | Almindelig |
| Perifer neuropati |
| Svimmelhed |
| Paræstesi |
| Hypoæstesi |
| Kramper |
| Dysgeusi (smagsforstyrrelse) |
| Tremor | Ikke almindelig |
| ***Øjne:*** |
| Nedsat syn | Almindelig |
| Nethindeløsning\*\* |
| Glaslegemesygdom |
| Smerter i øjet |
| Conjunctivitis |
| Makulært ødem |
| ***Øre og labyrint:*** |
| Smerter i øret | Almindelig |
| Døvhed | Ikke almindelig |
| ***Hjerte****:* |
| Arytmier | 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 |
| Forstoppelse |
| Sår i munden |
| Dysfagi |
| Abdominal udspilning |
| Pancreatitis |
| ***Lever og galdeveje:*** |
| Forhøjet alkalisk fosfatase i blodet | Almindelig |
| Unormal 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:*** |
| Infertilitet hos mænd | Ikke almindelig |
| ***Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:*** |
| Pyreksi | Meget almindelig |
| Træthed |
| Smerter | Almindelig |
| Kulderystelser |
| Utilpashed |
| Asteni |
| Brystsmerter | Ikke almindelig |

*\*Hyppighederne for disse bivirkninger er indberettet efter markedsføring*

*\*\*Nethindeløsning er kun rapporteret hos AIDS-patienter behandlet for CMV-retinitis*

**Beskrivelse af udvalgte bivirkninger**

Neutropeni

Risikoen for neutropeni er ikke forudsigelig på baggrund af neutrofiler før behandlingen. Neutropeni opstår sædvanligvis i løbet af første eller anden uge af induktionsbehandlingen. Celletallet normaliseres sædvanligvis inden for 2 til 5 dage efter seponering af lægemidlet eller dosisreduktionen (se pkt. 4.4).

Trombocytopeni

Patients med lave trombocyttal ved baseline (<100.000 /μl) har en forhøjet risiko for at udvikle trombocytopeni. Patienter med iatrogen immunosuppression på grund af behandling med immunosuppressiva har en større risiko for at udvikle trombocytopeni end patienter med AIDS (se pkt. 4.4). Alvorlig trombocytopeni kan være forbundet med potentielt livstruende blødning.

*Behandlingsvarighedens eller indikationens indvirkning på bivirkninger*

Svær neutropeni (ANC <500/μl) ses hyppigere hos CMV-retinitis-patienter (14 %) i behandling med valganciclovir, intravenøs eller oral ganciclovir, end hos organtransplanterede 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 hos patienter, der fik valganciclovir indtil dag 200 efter transplantationen, var 10 %.

*Der var en større stigning i serumkreatinin hos behandlede organtransplanterede patienter indtil dag 100 eller dag 200 efter transplantationen med både valganciclovir og oral ganciclovir sammenlignet med CMV-retinitis-patienter. Nedsat nyrefunktion er imidlertid almindeligt hos organtransplanterede patienter.*

Den overordnede sikkerhedsprofil for valganciclovir blev ikke ændret med forlængelsen af profylaksen på op til 200 dage hos højrisiko-nyretransplanterede patienter. Leukopeni blev rapporteret med en lidt højere forekomst i 200 dages-armen, mens forekomsten af neutropeni, anæmi og trombocytopeni var ens i begge arme.

*c. Pædiatrisk population*

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

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

I de organtransplanterede patienter var den overordnede sikkerhedsprofil tilsvarende hos de pædiatriske patienter sammenlignet med voksne. Neutropeni blev rapporteret med lidt højere frekvens i de to studier, som var udført hos pædiatriske organtransplanterede patienter, sammenlignet med voksne. Der var dog ingen korrelation mellem neutropeni og infektiøse bivirkninger hos den pædiatriske population. En højere risiko for cytopeni hos nyfødte og spædbørn berettiger nøje overvågning af blodtal i disse aldersgrupper (se pkt. 4.4).

Hos pædiatriske nyretransplanterede patienter var forlængelse af valganciclovir-eksponeringen op til 200 dage ikke forbundet med en overordnet stigning i hyppigheden af bivirkninger. Hyppigheden af alvorlig neutropeni (ANC < 500/µl) var højere hos pædiatriske nyretransplanterede patienter, som var behandlet til dag 200, sammenlignet med pædiatriske patienter, som var behandlet til dag 100 og sammenlignet med voksne nyretransplanterede, som var behandlet til dag 100 eller 200 (se pkt. 4.4).

Der er kun begrænsede data tilgængelige om nyfødte eller spædbørn med symptomatisk medfødt CMV infektion, som er behandlet med valganciclovir, men sikkerheden ser ud til at være i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil af 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 Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.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).

Indberetninger om overdoser af intravenøs ganciclovir, nogle med dødeligt udfald, stammer fra kliniske studier og fra post-marketing erfaringer. I nogle af tilfældene rapporteredes ikke om uønskede hændelser. De fleste patienter fik en eller flere af følgende uønskede hændelser:

* *Hæmatologisk toksicitet:* myelosuppression, herunder 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 en fordel at anvende hæmodialyse og hydrering til at reducere blodplasmaniveauerne hos patienter, som har fået en overdosis af valganciclovir (se pkt. 5.2).

**4.10 Udlevering**

 BEGR – kun til sygehuse

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

 Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale midler til systemisk brug, nucleosider og nucleotider excl. revers transcriptase-hæmmere. ATC-kode: J 05 AB 14.

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’-deoxiguanosin og hæmmer replikation af herpes vira *in vitro* og *in vivo*. Følsomme humane vira inkluderer human cytomegalovirus (HCMV), herpes simplex virus-1 og -2 (HSV-1 og HSV-2), human herpes virus-6, -7 og -8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), Epstein-Barr virus (EBV), varicella-zoster virus (VZV) og hepatitis B virus (HBV).

 I CMV-inficerede celler phosphoryleres ganciclovir først til ganciclovirmonophosphat af viral proteinkinase, pUL97. Yderligere phosphorylering sker ved hjælp af cellulære kinaser til ganciclovirtriphosphat, som derefter langsomt metaboliseres intracellulært.

 Det er vist, at triphosphat metabolismen 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 af viral DNA polymerase, og (b) inkorporering af ganciclovirtriphosphat i viral DNA, som fører til stop af eller meget begrænset yderligere DNA-forlængelse.

Antiviral aktivitet

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

Den kliniske antivirale effekt af valganciclovir er blevet påvist i behandlingen af AIDS patienter med nylig diagnosticeret CMV-retinitis. Hos patienterne var CMV-spredningen faldet i urin fra 46 % (32/69) ved studiets begyndelse til 7 % (4/55) efter 4 ugers behandling med valganciclovir.

Klinisk virkning og sikkerhed

Voksne

Behandling af CMV- retinitis:

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

Efter induktionsbehandling fik alle patienter i dette studie vedligeholdelsesbehandling med valganciclovir 900 mg én 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 219 (125) dage.

*Forebyggelse af CMV-sygdom ved transplantation:*

Et dobbelt-blindet, dobbelt-placebo klinisk aktiv komparatorstudie 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 én gang daglig) eller oral ganciclovir (1.000 mg tre gange daglig) med start af behandling indenfor 10 dage efter transplantationen og behandlingen varer indtil 100 dage efter transplantationen. Hyppigheden af CMV-sygdom (CMV-syndrom + vævsinvasiv sygdom) i løbet af de første 6 måneder efter transplantationen var 12,1 % i valganciclovir armen (n= 239) sammenlignet med 15,2 % i armen med oral ganciclovir (n= 125). Størstedelen af tilfældene forekom efter ophør med forebyggelsen (efter dag 100 efter transplantationen). Tilfælde i valganciclovir armen forekom i gennemsnit senere end i armen med oral ganciclovir. Hyppigheden af akut afstødning i løbet af de første 6 måneder var 29,7 % hos patienter randomiseret til valganciclovir sammenlignet med 36,0 % i armen med oral ganciclovir. Hyppigheden for tab af transplantatet er ækvivalente og forekommer med 0,8 % i hver arm.

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

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

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Valganciclovir** **900 mg én gang daglig****100 dage (N=163)**  | **Valganciclovir** **900 mg én 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 til 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 % in 100 dages behandlingsarmen versus 34,2 % i 200 dages behandlingsarmen. Forskellen mellem behandlingsgrupperne var 14,3 % [3,2 %;25,3 %].

 Signifikant færre højrisiko nyretransplanterede patienter 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 bevist ved biopsi var tilsvarende i begge behandlingsgrupper. Transplantatets overlevelsesrate 12 måneder efter transplantationen var 98,2 % (160/163) for 100 dages doseringsregimet og 98,1 % (152/155) for 200 dages doseringsregimet. Indtil 24 måneder efter transplantationen blev der rapporteret om yderligere fire tilfælde af tab af transplantat. Alle tilfælde var i 100 dages doseringsgruppen. Forekomsten af akut afstødning 12 måneder efter transplantationen bevist ved biopsi var 17,2 % (28/163) for 100 dages doseringsregimet og 11,0 % (17/155) for 200 dages doseringsregimet. Indtil 24 måneder efter transplantationen blev der rapporteret om yderligere et tilfælde i 200 dages doseringsgruppen.

Viral resistens

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

*Behandling af CMV-retinitis:*

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

*Forebyggelse af CMV-sygdom ved transplantationer:*

Aktivt komparatorstudie

Resistens blev undersøgt ved genotypeanalyse af CMV i PMNL prøver indsamlet 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 prøver tilgængelige på dag 100 til analyse, og ingen ganciclovir-resistente mutationer blev fundet. Dette sammenlignes med 2 ganciclovir-resistente mutationer, der blev fundet i 103 prøver (1,9 %), fra patienter i 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 ingen resistente mutationer blev fundet. Fra de 127 patienter, der var randomiseret til ganciclovir-komparator armen, blev prøver fra 29 patienter med mistænkt CMV-sygdom testet, og af disse blev der fundet 2 resistente mutationer, hvilket giver en resistenshyppighed på 6,9 %.

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

Der blev udført genotypeanalyse på UL54- og UL97-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 indtil 12 måneder (52 uger) efter transplantationen. Tre patienter i hver behandlingsgruppe havde en kendt ganciclovir-resistens-mutation.

Pædiatrisk population

*Behandling af CMV-retinitis*

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at udføre studier med valganciclovir i alle undergrupper af den pædiatriske population til behandling af infektion forårsaget af CMV hos immunkompromitterede patienter (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

*Forebyggelse af CMV-sygdom ved transplantationer*

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

Et fase IV tolerabilitetsstudie hos pædiatriske nyretransplanterede patienter (i alderen 1 til 16 år; n=57), som fik valganciclovir én gang daglig i op til 200 dage i henhold til doseringsberegningen (se pkt. 4.2), resulterede i en lav forekomst af CMV. Opfølgning efter behandlingen var 24 uger. CMV D/R serologi status ved *baseline* var D+/R+ hos 45 %, D+/R- hos 39 %, D-/R+ hos 7 %, D-/R- hos 7 % og ND/R+ i 2 % af tilfældene. CMV-viræmi var rapporteret hos 3 patienter og der var en mistanke om et tilfælde af CMV-syndrom, men som ikke blev bekræftet af laboratoriet ved CMV-PCR. De observerede bivirkninger var af tilsvarende karakter, som hos de voksne (se pkt. 4.8).

Disse data supporterer ekstrapolering af data fra voksne til børn omkring virkning samt giver doseringsanbefalinger til pædiatriske patienter.

Et fase-I studie af farmakokinetik og sikkerhed hos hjertetransplanterede patienter (i alderen 3 uger til 125 dage, n=14), som fik valganciclovir én gang daglig i henhold til den pædiatriske doseringsberegning (se pkt. 4.2) i 2 fortløbende dage, viste en sammenlignelig eksponering som hos voksne (se pkt. 5.2). Opfølgning efter behandlingen var 7 dage. Sikkerhedsprofilen var sammenlignelig med andre pædiatriske og voksne studier, selvom patientantallet og valganciclovir-eksponeringen var begrænset i studiet.

*Medfødt CMV*

Ganciclovirs og /eller vanganciclovirs virkning og sikkerhed blev undersøgt i to studier hos nyfødte og spædbørn med medfødt symptomatisk CMV-infektion.

I det første studie blev farmakokinetikken og sikkerheden af en enkelt dosis af valganciclovir (dosisinterval 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, hvoraf 19 af de 24 patienter fik op til 4 ugers behandling med oral valganciclovir og i.v. ganciclovir i de resterende 2 uger. De 5 resterende patienter fik i.v. ganciclovir i det meste af studieperioden. I det andet studie blev virkningen og sikkerheden af 6 ugers versus 6 måneders behandling med valganciclovir, undersøgt hos 109 spædbørn i alderen 2 til 30 dage med symptomatisk medfødt CMV-sygdom. Alle spædbørn fik en oral valganciclovir dosis på 16 mg/kg to gange daglig i 6 uger. Efter 6 ugers behandling blev spædbørnene randomiseret 1:1, enten til fortsat behandling med valganciclovir i samme dosis eller til tilsvarende placebo-behandling, til fuldførelse af de 6 måneders behandling.

Denne behandling anbefales ikke på nuværende tidspunkt for valganciclovir. Designet af studierne og de opnåede resultater er for begrænsede til at gøre det muligt at drage hensigtsmæssige konklusioner om effektivitet og sikkerhed for valganciclovir.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

 Valganciclovirs farmakokinetik er undersøgt hos HIV- og CMV-seropositive patienter, patienter med AIDS og CMV-retinitis og hos organtransplanterede patienter.

Efter administration af valganciclovir i doser fra 450 til 2625 mg er der kun påvist dosisproportionalitet med hensyn til ganciclovir AUC efter indtagelse af føde.

Absorption

Valganciclovir er en prodrug til ganciclovir. Det absorberes godt fra mave-tarmkanalen og metaboliseres hurtigt og ekstensivt i intestinalvæggen og leveren til ganciclovir. Den systemiske eksponering af valganciclovir er forbigående og ringe. Biotilgængeligheden af ganciclovir fra oral dosering af valganciclovir er ca. 60 % for alle de undersøgte patientpopulationer, og den resulterende eksponering overfor ganciclovir er den samme som efter intravenøs administration (se nedenfor). Til sammenligning er biotilgængeligheden af ganciclovir efter administration af 1000 mg oral ganciclovir (som kapsler) 6-8 %.

*Valganciclovir hos HIV-positive, CMV-positive -patienter:*

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Parameter | Ganciclovir(5 mg/kg, i.v.)n = 18 | Valganciclovir (900 mg, p.o.)n = 25 |
| Ganciclovir | Valganciclovir |
| AUC(0-12 timer) (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 effekt 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 af 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 én 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 |

 Ifølge nyrefunktionens dosis-algoritme var den systemiske eksponering af ganciclovir hos hjerte-, nyre- og levertransplanterede sammenlignelig med den efter oral administration af valganciclovir.

 Virkning med føde:

 Når valganciclovir blev givet med føde i den anbefalede dosis på 900 mg, blev der observeret højere værdier i både middel-ganciclovir AUC (ca. 30 %) og middel-ganciclovir Cmax (ca. 14 %) end i fastende tilstand. Den inter-individuelle variation i eksponeringen af ganciclovir falder også, når valganciclovir tages med føde. I de kliniske studier er valganciclovir kun blevet administreret med føde. Det anbefales derfor, at valganciclovir 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) i steady-state efter intravenøs administration var 0,680 ± 0,161 l/kg (n=114). Med hensyn til i.v. ganciclovir korrelerer fordelingsvolumen med kropsvægt med værdier for steady state-fordelingsvolumen fra 0,54 til 0,87 l/kg. Ganciclovir penetrerer cerebrospinalvæsken. Bindingen til plasmaproteiner var 1-2 % over koncentrationerne af ganciclovir på 0,5 og 51 µg/ml.

Biotransformation

Valganciclovir metaboliseres hurtigt og ekstensivt til ganciclovir, der er ikke fundet andre metabolitter. Ganciclovir metaboliseres selv ikke i væsentlig grad.

Elimination

Efter dosering med oral valganciclovir hydrolyseres stoffet hurtigt til ganciclovir. Ganciclovir elimineres fra den systemiske cirkulation ved glomerulær filtration og aktiv tubulær sekretion. Hos patienter med normal nyrefunktion kunne mere end 90 % af i.v. administreret ganciclovir genfindes det ikke-transformeret i urinen inden for 24 timer. Hos patienter med normal nyrefunktion falder den maksimale plasmakoncentration af ganciclovir efter administration af valganciclovir med en halveringstid på 0,4 til 2,0 timer.

Farmakokinetik hos specielle populationer

*Pædiatrisk population*

Et fase II-studie af farmakokinetik og sikkerhed hos pædiatriske (i alderen 4 måneder til 16 år, n = 63) organtransplantat-modtagere, blev valganciclovir givet én gang dagligt i op til 100 dage. Farmakokinetiske parametre var tilsvarende på tværs af organtype og aldersgruppe og sammenlignelige med voksne. Populationsfarmakokinetisk modellering indikerede, at biotilgængeligheden var cirka 60 %. Clearance var positivt påvirket af både legemsoverflade og nyrefunktion.

I et fase-I studie af farmakokinetik og sikkerhed hos pædiatriske hjertetransplanterede patienter (i alderen 3 uger til 125 dage, n = 14), blev valganciclovir givet én gang daglig i to fortløbende dage. Den gennemsnitlige biotilgængelighed var 64 % estimeret ud fra populationsfarmakokinetik. Sammenligning af resultaterne fra disse to studier og de farmakokinetiske resultater fra den voksne population viser, at AUC(0-24timer) intervallerne var meget ensartede på tværs af alle aldersgrupper, herunder voksne. Gennemsnitlige værdier for AUC(0‑24timer) og Cmax var også ensartede på tværs af de pædiatriske aldersgrupper < 12 år, selvom der er tendens til faldende gennemsnitlige værdier for AUC(0-24timer) og Cmax gennem hele den pædiatriske aldersgruppe, som ser ud til at korrelere med stigende alder. Denne tendens var mere synlig for de gennemsnitlige værdier af clearance og halveringstiden (t1/2); men dette er forventet eftersom clearance er påvirket af ændringer i vægt, højde og nyrefunktion, som er forbundet med patientens vækst, som indikeret i de populationsfarmakokinetiske modeller.

Følgende tabel viser de modelestimerede AUC(0-24timer) intervaller for ganciclovir fra disse to studier, samt gennemsnittet og standardafvigelsen for AUC(0-24timer), Cmax, Cl og t½ for de relevante pædiatriske aldersgrupper, sammenlignet med data fra voksne:

| **Farmakokinetisk parameter** | **Voksne\*** | **Pædiatriske patienter** |
| --- | --- | --- |
|  | **≥ 18 år****(n=160)** | **< 4 måneder** **(n = 14)** | **4 måneder - ≤ 2 år** **(n=17)** | **> 2 - < 12 år****(n=21)** | **≥ 12 – 16 år****(n=25)** |
| **AUC(0-24timer) (μg.t/ml)** | 46,3 ± 15,2 | 68,1 ± 19,8 | 64,3 ± 29,2 | 59,2 ± 15,1 | 50,3 ± 15,0 |
| **AUC(0-24timer) interval** | 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/h)** | 12,7 ± 4,5 | 1,25 ± 0,473 | 2,5 ± 2,4 | 4,5 ± 2,9 | 6,4 ± 2,9 |
| **t1/2 (t)** | 6,5 ± 1,4 | 1,97 ± 0,185 | 3,1 ±1,4 | 4,1 ± 1,3 | 5,5 ± 1,1 |

\*Uddraget fra studierapport PV 16000

Valganciclovir-doseringen én gang daglig i begge ovennævnte studier var baseret på legemsoverflade (BSA) og kreatininclearance (Clcr) udledt fra en modificeret Schwartz formel og blev beregnet ved brug af doseringsberegningen, som vist i pkt. 4.2.

Ganciclovirs farmakokinetik efter administration af valganciclovir blev også undersøgt i to kliniske studier hos nyfødte og spædbørn med symptomatisk medfødt CMV-sygdom. I det første studie fik 24 nyfødte i alderen 8 til 34 dage 6 mg/kg intravenøs ganciclovir to gange daglig. Patienter blev derefter behandlet med oral valganciclovir, hvor dosen af valganciclovir pulver til oral suspension varierede fra 14 mg/kg til 20 mg/kg to gange daglig. Den totale behandlingsperiode var 6 uger. En dosis på 16 mg/kg to gange daglig af valganciclovir pulver til oral suspension gav hos nyfødte sammenlignelig ganciclovir-eksponering, som med en dosis på 6 mg/kg intravenøs ganciclovir to gange daglig og opnåede ganciclovir-eksponering svarende til den effektive 5 mg/kg intravenøse dosis til voksne.

I det andet studie fik 109 nyfødte (i alderen 2 til 30 dage) 16 mg/kg valganciclovir oral suspension to gange daglig i 6 uger og efterfølgende blev 96 af de 109 inkluderede patienter randomiseret til fortsat at få valganciclovir eller placebo i 6 måneder. Den gennemsnitlige AUC(0-12 timer) var dog lavere end de gennemsnitlige AUC(0-12 timer) værdier fra det første studie.

Følgende tabel viser de gennemsnitlige værdier for AUC, Cmax og t½, herunder standardafvigelser, sammenlignet med data fra voksne:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Farmakokinetisk parameter**  | **Voksne**  | Pædiatriske patienter (nyfødte og spædbørn) |
|   | **5 mg/kg GAN****Enkelt dosis****(n=8)**  | **6 mg/kg GAN****To gange dagligt****(n=19)**  | **16 mg/kg VAL****To gange dagligt****(n=19)**  | **16 mg/kg VAL****To gange dagligt****(n=100)**  |
| AUC0-∞ (μg**.**t/ml) | 25,4 ± 4,32 | - | - | - |
| AUC0-12timer(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 (t) | 3,32 ± 0,47 | 2,52 ± 0,55 | 2,98 ± 1,26 | 2,98 ± 1,12 |

GAN = Ganciclovir, i.v.

VAL = Valganciclovir, oral

Disse data er for begrænsede til at gøre det muligt at drage konklusioner om effektivitet eller doseringsanbefalinger for pædiatriske patienter med symptomatisk medfødt CMV-sygdom.

Ældre

Der er ikke foretaget nogen undersøgelser af valganciclovirs eller ganciclovirs farmakokinetik hos voksne over 65 år (se pkt. 4.2).

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Ganciclovirs farmakokinetik af en enkeltdosis på 900 mg valganciclovir blev vurderet hos 24 ellers raske personer med nedsat nyrefunktion.

De farmakokinetiske parametre for ganciclovir af en enkeltdosis på 900 mg valganciclovir-tabletter hos patienter med forskellige grader af nedsat nyrefunktion:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Estimeret kreatinin-clearance****(ml/min)** | **N** | **Tilsyneladende clearance (ml/min), gennemsnitlig****± standardafvigelse** | **AUClast (μg∙time/ml), gennemsnitlig**± **standardafvigelse** | **Halveringstid (timer), gennemsnitlig** ± **standardafvigelse** |
| 51-70 | 6 | 249 ± 99 | 49,5 ± 22,4 | 4,85 ± 1,4 |
| 21-50 | 6 | 136 ± 64 | 91,9 ± 43,9 | 10,2 ± 4,4 |
| 11-20 | 6 | 45 ± 11 | 223 ± 46 | 21,8 ± 5,2 |
| ≤10 | 6 | 12,8 ± 8 | 366 ± 66 | 67,5 ± 34 |

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

*Patienter i hæmodialyse*

Der kan ikke gives dosisrekommandationer 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. Derfor bør valganciclovir filmovertrukne tabletter ikke anvendes til disse patienter (se pkt. 4.2 og pkt. 4.4).

*Stabile levertransplanterede patienter*

Ganciclovirs farmakokinetik fra valganciclovir hos stabile levertransplanterede patienter blev undersøgt i et åbent 4-delt crossover studie (N=28). Biotilgængeligheden for ganciclovir fra valganciclovir, efter en enkeltdosis på 900 mg valganciclovir, var cirka 60 % efter indtagelse af føde. Ganciclovirs AUC(0-24timer) var sammenlignelig 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 undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion. Nedsættelsen i leverfunktionen skulle ikke påvirke ganciclovirs farmakokinetik, da det udskilles gennem nyrerne, og der foreligger derfor ikke specielle dosisrekommandationer.

*Patienter med cystisk fibrose*

I et fase I farmakokinetisk studie hos lungetransplanterede patienter med eller uden cystisk fibrose fik 31 patienter (16 med cystisk fibrose/15 uden cystisk fibrose) valganciclovir 900 mg/dag som forebyggelse efter transplantationen. Studiet tydede på, at cystisk fibrose ikke havde nogen statistisk signifikant betydning på den totale gennemsnitlige systemiske eksponering af ganciclovir hos lungetransplanterede patienter. Ganciclovir-eksponeringen hos lungetransplanterede patienter var sammenlignelig med den eksponering, som har vist sig at være effektiv til forebyggelse af CMV-sygdom hos andre organtransplanterede patienter.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

 Valganciclovir er en prodrug til ganciclovir, og derfor kan de effekter, som ses efter ganciclovir, også forventes efter valganciclovir. Toksiciteten af valganciclovir i prækliniske sikkerhedsstudier var den samme, som observeredes med ganciclovir og efter et ganciclovir-eksponeringsniveau, som var sammenligneligt med, eller mindre end, det observerede hos mennesker efter en induktionsdosis.

Der blev fundet gonadetoksicitet (testikulært celletab) og nefrotoksicitet (uræmi, celledegeneration), som var irreversible, samt myelotoksicitet (anæmi, neutropeni, lymfocytopeni) og gastrointestinal toksicitet (slimhindecellenekrose), som var reversible.

Ganciclovir var mutagent i muselymfomceller og klastogent i pattedyrsceller. Disse resultater stemmer overens med det positive karcinogenicitetsstudie i mus med ganciclovir. Ganciclovir er potentielt karcinogent.

Andre studier har vist, at ganciclovir er teratogent, embryotoksisk, hæmmer spermatogenesen (dvs. forringer mandlig fertilitet), og at det nedsætter kvindelig fertilitet.

Data fra dyreforsøg indikerer, at ganciclovir udskilles i mælken hos diegivende rotter.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

*Tabletkerne:*

Cellulose, mikrokrystallinsk (grad-101 og grad-102)

Crospovidon (Typ B)

Povidon (K 30)

Magnesiumstearat

*Tabletovertræk*

Hypromellose (3 cP, 6 cP)

Titandioxid (E171)

Macrogol 400

Polysorbat 80

Rød jernoxid (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Polyamid/ Aluminium folie / PVC-Aluminium folie blister pakninger og HDPE flaske med polypropylen lukning og bomuld fyld.

Pakningsstørrelser:

*Blister pakning:* 10, 30, 60 og 100 filmovertrukne tabletter.

*HDPE pakning:* 60 og 1000 filmovertrukne tabletter.

 Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

 Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Aurobindo Pharma (Malta) Limited

Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront

Floriana FRN 1913

Malta

**Repræsentant**

Orion Pharma A/S

Ørestads Boulevard 73

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 53243

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 15. december 2014

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 10. januar 2023