 24. januar 2019

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Valganciclovir ”Sandoz”, filmovertrukne tabletter**

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

 28935

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Valganciclovir ”Sandoz”

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Hver filmovertrukket tablet indeholder 450 mg valganciclovir (som hydrochlorid).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Filmovertrukne tabletter.

 Lyserøde, ovale, bikonvekse filmovertrukne tabletter (16,7 x 7,8 mm), præget med ”J” på den ene side og med ”156” på den anden.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

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

Valganciclovir ”Sandoz” 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 ”Sandoz” 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 ”Sandoz” 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 vedligeholdelsesbehandling bør bestemmes efter en individuel vurdering.

*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 patienter*

Den anbefalede dosis til patienter, der har gennemgået en nyretransplantation, er 900 mg (to Valganciclovir ”Sandoz” 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 ”Sandoz” 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.

*Pædiatrisk population*

Hos pædiatriske organtransplanterede patienter, fra fødsel, som er i risiko for at udvikle CMV-sygdom, er den anbefalede én gang daglig dosis af Valganciclovir ”Sandoz” baseret på legemsoverfladareal (BSA) og kreatininclearance (ClCr) afledt af Schwarts formel ClCrS) og er udregnet ved hjælp af formlen nedenfor:

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 gamle; 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 enzymatiske metoder anvendes.

\* 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 én daglig dosis i mg (7 x BSA x ClCrS) initieres inden for 10 dage efter transplantationen og fortsætte indtil 200 dage efter transplantationen.

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 efter transplantationen og fortsætte indtil 100 dage efter transplantationen.

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 overfor. Valganciclovir filmovertrukne tabletter kan 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 serumkreatinin-værdierne monitoreres 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 samt legemsoverflade.

*Ældre:*

Sikkerhed og virkning er ikke klarlagt i denne patientpopulation.

Der er ikke udført studier hos voksne over 65 år. Eftersom renal clearance falder med alderen, skal der tages særligt hensyn til patientens nyrefunktion, når Valganciclovir ”Sandoz” administreres til ældre patienter (se nedenstående tabel). (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 kvinder = 0,85 x værdien hos mænd

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Kreatinin-clearance (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 dosisrekommendationer for patienter i hæmodialyse (kreatininclearance < 10 ml/min). Valganciclovir ”Sandoz” filmovertrukne tabletter bør derfor ikke anvendes til disse patienter (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Patienter med nedsat leverfunktion:*

Sikkerhed og virkning af valganciclovir-tabletter er ikke fastslået 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 ”Sandoz”, skal det overvejes at behandle med hæmatopoietiske vækstfaktorer og/eller afbryde behandlingen (se pkt. 4.4).

Administration

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

Til pædiatriske patienter, som ikke kan synke Valganciclovir ”Sandoz” filmovertrukne tabletter, kan en anden farmaceutisk formulering anvendes, f.eks. kan pulver til oral opløsning administreres.

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

Tabletterne må ikke deles eller knuses. Da Valganciclovir ”Sandoz” anses for at være potentielt teratogent og carcinogent hos mennesker, skal der iagttages forsigtighed ved håndtering af delte tabletter (se pkt. 4.4). Undgå at delte 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 findes, med almindeligt vand.

**4.3 Kontraindikationer**

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

Valganciclovir ”Sandoz” 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 af ganciclovir og aciclovir og penciclovir er der mulighed for en kryds-hypersensitivitetsreaktion mellem disse lægemidler. Der skal derfor udvises forsigtighed ved ordination af Valganciclovir ”Sandoz” til patienter med kendt overfølsomhed over for aciclovir og penciclovir (eller over for deres prodrugs, henholdsvis valaciclovir eller famciclovir).

Mutagenicitet, teratogenicitet, carcinogenicitet, 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 ”Sandoz” skal derfor betragtes som potentielt teratogent og carcinogent hos mennesker med mulighed for at forårsage fødselsskader og cancer (se pkt. 5.3). Det anses også for sandsynligt, at Valganciclovir ”Sandoz” kan forårsage midlertidig eller permanent hæmning af spermatogenesen. Det skal tilrådes fertile kvinder at anvende sikker prævention under 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 ”Sandoz” 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 dosisrekommendationerne nøje, især når behandlingen påbegyndes, når der skiftes fra induktionsbehandling til vedligeholdelsesbehandling, og når patienter skifter fra oral ganciclovir til valganciclovir, da Valganciclovir ”Sandoz” 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 ”Sandoz” 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 ”Sandoz” filmovertrukne tabletter bør ikke anvendes til patienter i hæmodialyse (se pkt. 4.2 og 5.2).

 Brug sammen med 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 ”Sandoz”. 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 ”Sandoz”, skal derfor kontrolleres omhyggeligt for ganciclovir toksicitet.

*Didanosin*

Når didanosin blev givet sammen med intravenøs ganciclovir, var plasmakoncentrationerne af didanosin konstant forhøjede. Efter intravenøse doser på 5 og 10 mg/kg/dag sås en stigning i didanosins AUC fra 38 til 67 %, hvilket bekræfter en farmakokinetisk interaktion ved samtidig administration af disse lægemidler. 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. Der forventes derfor ingen farmakokinetiske interaktioner med proteasehæmmere og non-nukleoside revers transkriptasehæmmere.

*Farmakodynamiske interaktioner*

*Imipenem-cilastatin*

Der er beskrevet kramper hos patienter, som tog ganciclovir og imipenem-cilastatin samtidig, og en farmakodynamisk interaktion mellem disse to lægemidler kan ikke udelukkes. Disse lægemidler må ikke gives samtidigt, medmindre de potentielle fordele opvejer de potentielle risici (se pkt. 4.4).

*Zidovudin*

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

*Potentielle lægemiddelinteraktioner*

Toksiciteten kan øges, hvis ganciclovir/valganciclovir administreres sammen med andre lægemidler, som vides at være myelosuppressive eller forbundet med nedsat nyrefunktion. Disse lægemidler 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, hydroxyurea) og infektionsbekæmpende midler (trimethoprim/sulfonamider, dapson, amphotericin B, flucytosin, pentamidin). Disse lægemidler bør derfor kun overvejes til brug sammen med valganciclovir, hvis de potentielle fordele opvejer de potentielle risici (se pkt. 4.4).

**4.6 Graviditet og amning**

Prævention hos mænd og kvinder

Som følge af den potentielle reproduktionstoksicitet og teratogenicitet skal fertile kvinder rådes til at anvende sikker prævention under og i mindst 30 dage efter behandlingen. Mandlige patienter skal rådes til at anvende kondom under 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 for anvendelsen af Valganciclovir ”Sandoz” 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 ”Sandoz” bør ikke anvendes under graviditet, medmindre den terapeutiske fordel for moderen opvejer den potentielle risiko for teratogen skade på fostret.

Amning

Det vides ikke, om ganciclovir udskilles i human modermælk, 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 sperm densitet og motilitet efter benhandlingens ophør. Denne virkning synes at være reversibel og ca. seks måneder efter seponering af valganciclovir er den gennemsnitlige sperm densitet og motilitet genoprettet til niveauer, der er sammenlignelige med de observerede 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 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 eller betjene maskiner.

Der er rapporteret om bivirkninger som anfald, 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) 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 bivirkninger, som er observeret i kliniske studier med valganciclovir, er tidligere set efter administration af ganciclovir. Derfor er bivirkninger indberettet med intravenøs eller oral ganciclovir (formulering ikke længere tilgængelig) eller med valganciclovir medtaget i nedenstående tabel over bivirkninger.

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

De hyppigheder, der er vist i tabellen over bivirkninger, er udledt fra en samlet patientpopulation (n=1704), der fik vedligeholdelsesbehandling med ganciclovir eller valganciclovir. Der er gjort en undtagelse for anafylaktisk reaktion, agranulocytose og granulocytopeni, hvor hyppighederne er udledt efter markedsføringen. Bivirkningerne er angivet efter systemorganklasse i henhold til MedDRA. Hyppighedskategorierne er defineret ved brug af 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 den samme i hiv-populationer og transplanterede populationer, bortset fra at nethindeløsning 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 sammenlignet med 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 organtransplantatmodtagere.

***b) Bivirkninger i tabelform***

| **ADR (MedDRA) Systemorganklasse**  | **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)** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Candida-infektioner, herunder oral candidiasis, infektion i øvre luftveje | Sepsis, influenza, cellulitis, urinvejsinfektion |  |  |
| Blod og lymfe-system | Neutropeni, anæmi | Trombocytopeni, leukopeni, pancytopeni | Knoglemarvs-svigt | Aplastisk anæmi, agranulocytose,\*granulocytopeni\* |
| Immunsystemet |  | Hypersensitivitet |  | Anafylaktisk reaktion\* |
| Metabolisme og ernæring  | Nedsat appetit | Vægttab |  |  |
| Psykiske for-styrrelser |  | Depression, konfusionstilstand, angst | Agitation, psykose, hallucinationer,unormale tanker |  |
| Nervesystemet | Hovedpine | Søvnløshed, dysgeusi (smags-forstyrrelser), hypæstesi, paræstesi, perifer neuropati, svimmelhed, kramper | Tremor |  |
| Øjne |  | Synsnedsættelse, nethindeløsning\*\*, glaslegemesygdom, smerter i øjet, konjunktivitis, makulært ødem |   |  |
| Øre og labyrint  |  | Smerter i øret | Døvhed |  |
| Hjerte |  |  | Arytmier |  |
| Vaskulære sygdomme  |  | Hypotension |  |  |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Dyspnø, hoste |  |  |  |
| Mave-tarm-kanalen | Diarré, kvalme, opkastning, abdominalsmerter | Øvre abdominal­smerter, dyspepsi, obstipation, flatulens, dysfagi, sår i munden, abdominal udspiling, pancreatitis  |  |  |
| Lever og galdeveje  |  | Abnorm leverfunktion, forhøjet basisk phosphatase, forhøjet aspartatamino-transferase, forhøjet alaninamino-transferase |  |  |
| Hud og subkutane væv  | Dermatitis | Nattesved, pruritus, udslæt, alopeci | Urticaria, tør hud |  |
| Knogler, led, muskler og bindevæv  |  | Rygsmerter, myalgi, artralgi, muskelkramper |  |  |
| Nyrer og urinveje  |  | Nedsat renal kreatininclearance, nedsat nyrefunktion, forhøjet serumkreatinin | Hæmaturi, nyresvigt |  |
| Det reproduktive system og mammae  |  |  | Mandlig infertilitet |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Pyreksi, træthed | Smerter, kuldegysninger, utilpashed, asteni | Brystsmerter |  |

\*Hyppighederne af disse bivirkninger er udledt efter markedsføringen

\*\*Nethindeløsning er kun indberettet hos HIV-patienter, som var i behandling for CMV-retinitis

**Beskrivelse af udvalgte bivirkninger**

*Neutropeni*

Risikoen for neutropeni kan ikke forudsiges på grundlag af antallet af neutrofiler før behandlingen. Neutropeni forekommer som regel i den første eller anden uge af induktionsbehandlingen. Celletallet normaliseres normalt i løbet af 2-5 dage efter seponering af lægemidlet eller dosisreduktion (se pkt. 4.4).

*Trombocytopeni*

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

*Indvirkning af behandlingens varighed 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 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 var 10 % hos patienter, der fik valganciclovir indtil dag 200 efter transplantationen.

Der blev set en større stigning i serumkreatinin hos organtransplanterede patienter, der blev behandlet indtil dag 100 eller dag 200 efter transplantationen med både valganciclovir og oral ganciclovir, sammenlignet med patienter med CMV-retinitis. Nedsat nyrefunktion er dog en almindelig tilstand hos organtransplanterede patienter.

Den overordnede sikkerhedsprofil for Valganciclovir ”Sandoz” ændrede sig ikke med forlængelsen af profylakse op til 200 dage hos nyretransplanterede højrisikopatienter. Leukopeni blev indberettet med en lidt højere forekomst i 200 dages armen, mens forekomsten af neutropeni, anæmi og trombocytopeni var den samme i begge arme.

***c) Pædiatrisk population***

Valganciclovir ”Sandoz” 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 patienter (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 og voksne. Neutropeni var 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 samt 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 CMV infektion, som er behandlet med Valganciclovir ”Sandoz”, men sikkerheden ser ud til at være i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil af valganciclovir og 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](http://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).

Indberetninger om overdoser af intravenøs ganciclovir, nogle med fatale 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 nyreskade, forhøjet kreatinin.
* *Gastrointestinal toksicitet*: abdominale smerter, diarré, opkastning.
* *Neurotoksicitet*: generaliseret tremor, anfald.

Hæmodialyse og hydrering kan være nyttigt til at reducere plasmaniveauet hos patienter, som har fået en overdosis af valganciclovir (se pkt. 5.2).

**4.10 Udlevering**

 BEGR – kun til sygehuse.

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

 ATC kode: J05A B14 – Antivirale midler til systemisk anvendelse, nukleosider og nukleotider ekskl. 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’-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 µM (0,02 µg/ml) og 14 µM (3,5 µg/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 patienter

*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-sygdom†, 12 måneder ITT population#**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **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-sygdom‡ | 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 %] |

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

‡ 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.

# 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 og C603W, de hyppigst indberettede 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 fremlægge resultaterne af studier med valganciclovir i alle undergrupper af den pædiatriske population til behandling af infektion forårsaget af CMV i immunkompromitterende 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 en pædiatrisk 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 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, 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 valganciclovirs 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 valganciclovir (dosisinterval 14-16- 20 mg/kg/dosis) undersøgt hos 24 nyfødte (i alderen 8-34 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 var virkningen og sikkerheden af valganciclovir undersøgt hos 109 nyfødte i alderen 2 til 30 dage med symptomatisk medfødt CMV-sygdom. Alle nyfødte fik en oral valganciclovir dosis på 16 mg/kg to gange daglig i 6 uger. Efter 6 ugers behandling blev behandlingen randomiseret til 1:1, enten til fortsat behandling med valganciclovir i samme dosis eller til tilsvarende placebo-behandling, til fuldførelse af 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 ganciclovirs 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). For intravenøs ganciclovir er fordelingsvolumenet korreleret med legemsvægt, med værdier for steady-state-fordelingsvolumenet fra 0,54-0,87 l/kg. Ganciclovir penetrerer cerebrospinalvæsken. Binding til plasmaproteiner var 1-2 % over ganciclovir-koncentrationer på 0,5 og 51 µg/ml.

Biotransformation

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

Elimination

Efter dosering med oral valganciclovir hydrolyseres lægemidlet hurtigt til ganciclovir. Ganciclovir elimineres fra det systemiske kredsløb ved glomerulær filtration og aktiv tubulær sekretion. Hos patienter med normal nyrefunktion blev mere end 90 % af intravenøst administreret ganciclovir genfundet ikke-metaboliseret i urinen i løbet af 24 timer. Hos patienter med normal nyrefunktion falder post-peak-plasmakoncentrationerne af ganciclovir efter administration af valganciclovir med en halveringstid fra 0,4 timer til 2,0 timer.

Farmakokinetik i specielle kliniske situationer

*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 daglig 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 hjertetransplanterede hjertepatienter (i alderen 3 uger til 125 dage, n = 14), blev valganciclovir givet en gang daglig i to fortløbende dage. Den gennemsnitlige tilgængelighed 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, selv om der er tendens til faldende gennemsnitlige værdier for AUC(0-24timer) og Cmax gennem hele den pædiatriske aldersgruppe, som ser ud til at korrelere til 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 er 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 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) 16mg/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 lavere end de gennemsnitlige AUC(0-12 timer) værdier fra det første studie.

Følgende tabel viser de gennemsnitlige AUC-, Cmax- og t½-værdier, 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)** |
| **AUC(0-∞) (μg.t/ml)** | 25,4 ± 4,32 | **-** | - | - |
| **AUC(0-12timer) (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 gennemført undersøgelser af valganciclovirs eller ganciclovirs farmakokinetik hos voksne over 65 år (se pkt. 4.2).

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Ganciclovirs farmakokinetik fra en enkelt oral dosis på 900 mg valganciclovir blev evalueret hos 24 ellers raske personer med nedsat nyrefunktion.

Ganciclovirs farmakokinetiske parametre fra en enkelt oral dosis på 900 mg valganciclovir-tabletter hos patienter med forskellige grader af nedsat nyrefunktion:

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

Nedsat nyrefunktion resulterede i nedsat clearance af ganciclovir fra valganciclovir med en tilsvarende stigning i terminal halveringstid. Det er derfor nødvendigt at foretage dosisjustering hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 og 4.4).

*Patienter i hæmodialyse*

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

*Stabile levertransplanterede patienter*

Ganciclovirs farmakokinetik fra valganciclovir hos stabile levertransplanterede patienter er blevet undersøgt i et åbent overkrydsningsstudie med 4 dele (N=28). Ganciclovirs biotilgængelighed fra valganciclovir efter en enkelt dosis på 900 mg valganciclovir efter et måltid var cirka 60 %. Ganciclovirs AUC0-24h var sammenlignelig med det, der blev opnået med 5 mg/kg intravenøs ganciclovir hos levertransplanterede patienter.

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Sikkerhed og effekt af Valganciclovir ”Sandoz” 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 dosisrekommendationer.

*Patienter med cystisk fibrose*

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

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

 Valganciclovir er en prodrug til ganciclovir, og derfor kan de effekter, som ses efter ganciclovir, også forventes efter valganciclovir.

Toksiciteten i prækliniske sikkerhedsstudier var den samme, som observeredes med ganciclovir og efter et ganciclovir eksponeringsniveau, som var sammenlignelig 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 lymfomceller hos mus og klastogent i pattedyrsceller. Sådanne resultater er i overensstemmelse med det positive musecarcinogenicitetsstudie med ganciclovir. Ganciclovir er et potentielt carcinogen.

Andre studier har vist, at ganciclovir er teratogent, embryotoksisk, hæmmer spermatogenesen (dvs. der påvirker 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:**

Mikrokrystallinsk cellulose (PH101)

Crospovidon (type A)

Povidon K30

Stearinsyre 50

**Tabletfilmovertræk:**

Opadry Pink 15B24005:

Hypromellose (E 464) (3 cP)

Hypromellose (E 464) (6 cP)

Titandioxid (E 171)

Macrogol 400 (E 1521)

Rød jernoxid (E 172)

Polysorbat 80 (E 433)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

 Opbevaringstid efter første åbning:

Beholdere: 2 måneder

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

De filmovertrukne tabletter er pakket i aluminium/PVC/aluminium/OPA-blistere og indlagt i en æske eller pakket i en HDPE-beholder med børnesikret skruelåg af polypropylen med aluminiumforsegling og vatindlæg.

Blister: 10, 30, 60, 90, 120 filmovertrukne tabletter.

Beholder: 60 filmovertrukne 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**

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 52968

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 8. december 2014

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 24. januar 2019