

1. LEGEMIDLETS NAVN

Valcyte 50 mg/ml pulver til mikstur, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver flaske inneholder 5,5 g valganciklovirhydroklorid per 12 g pulver til mikstur, oppløsning. Etter tilberedning inneholder 1 ml oppløsning 50 mg valganciklovir (som hydroklorid).

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Dette legemidlet inneholder 1 mg/ml natriumbenzoat og totalt 0,188 mg/ml natrium (som natriumbenzoat og sakkarinnatrium) etter tilberedning. Det er så godt som «natriumfritt». For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til mikstur, oppløsning.

Pulveret er et granulat med hvit til svak gul farge.

Når pulveret løses opp dannes det en klar, fargeløs til brun oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

Valcyte er indisert for forebygging av CMV-sykdom hos CMV-negative voksne og barn (fra nyfødt til 18 år) som har mottatt et organtransplantat fra en CMV-positiv donor.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Advarsel - det er viktig å overholde foreskrevet dose for å unngå overdosering (se pkt. 4.4 og pkt. 4.9).

Valganciklovir metaboliseres hurtig og ekstensivt til ganciklovir etter oral dosering. Oral valganciklovir 900 mg to ganger daglig, er terapeutisk ekvivalent til intravenøs ganciklovir 5 mg/kg to ganger daglig. Systemisk eksponering av ganciklovir etter 900 mg valganciklovir oral mikstur er ekvivalent til 900 mg valganciklovir tabletter.

Behandling av cytomegalovirus (CMV) retinitt:

Voksne pasienter

Induksjonsbehandling av CMV-retinitt

Den anbefalte dosen til pasienter med aktiv CMV-retinitt er 900 mg valganciklovir to ganger daglig i 21 dager. Induksjonsbehandling som varer lengre, kan øke risikoen for benmargstoksitet (se pkt 4.4).

Vedlikeholdsbehandling av CMV-retinitt:

Etter induksjonsbehandling eller hos pasienter med inaktiv CMV-retinitt er den anbefalte dosen 900 mg valganciklovir en gang daglig. Hos pasienter med retinitt som forverres, kan induksjonsbehandlingen gjentas, men likevel bør muligheten for viral legemiddelresistens overveies.

Varigheten av vedlikeholdsbehandling bør bestemmes individuelt.

Pediatrisk populasjon

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

Forebygging av CMV sykdom ved transplantasjon av solide organer

Voksne pasienter

For pasienter som har fått en nyretransplantasjon, er anbefalt dose 900 mg en gang daglig, med oppstart innen 10 dager etter transplantasjon og med fortsettelse i 100 dager etter transplantasjon. Forebyggende behandling kan fortsette til 200 dager etter transplantasjon (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1).

For pasienter som har fått en transplantasjon av et solid organ annet enn nyre, er anbefalt dose 900 mg en gang daglig, med oppstart innen 10 dager etter transplantasjon og med fortsettelse i 100 dager etter transplantasjon.

Pediatrisk populasjon

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

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

Dersom beregnet Schwartz kreatininclearance overskrider 150 ml/min/1,73 m², bør det anvendes en maksimalverdi på 150 ml/min/1,73 m² i ligningen:

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

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

hvor $k = 0,45^*$ for pasienter i alderen < 2 år, $0,55$ for gutter i alderen 2 til < 13 år og jenter i alderen 2 til 16 år, og $0,7$ for gutter i alderen 13 til 16 år. Referer til voksen dosering for pasienter eldre enn 16 år.

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

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

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

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

Alle beregnede doser rundes opp til nærmeste 25 mg for å komme fram til dosen som skal administreres. Den vedlagte orale målesprøyten er gradert i ml. En dose på 50 mg er lik 1 ml.

Dose med valganciklovir	Mengde Valcyte mikstur som skal administreres
50 mg	1 ml
75 mg	1,5 ml
100 mg	2 ml
500 mg	10 ml

Dersom beregnet dose overstiger 900 mg (2×9 ml), bør det gis en maksimumsdose på 900 mg (2×9 ml). Den orale oppløsningen er den foretrukne formuleringen fordi det gir muligheten for å administrere en dose beregnet i henhold til formelen ovenfor. Valcyte filmdrasjerte tabletter kan imidlertid brukes dersom de beregnede doser er innenfor 10 % av tilgjengelige tablettedoser, og pasienten er i stand til å svelge tabletter. For eksempel, hvis den beregnede dosen er mellom 405 mg og 495 mg, kan én 450 mg tablett tas.

Det anbefales å monitorere serumkreatininnivået regelmessig samt vurdere endringer i høyde og kroppsvekt, og tilpasse dosen etter behov under profylakseperioden.

Spesielle doseringsinstruksjoner

Pediatrisk populasjon:

Dosering hos pediatriske pasienter som har gjennomgått en transplantasjon av solide organer, blir individuelt tilpasset basert på pasientens nyrefunksjon, i tillegg til kroppsoverflate.

Eldre pasienter:

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

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon:

Serumkreatininnivå eller estimert kreatininclearance bør kontrolleres nøye. Doseringen skal justeres i henhold til kreatininclearance, som vist i tabellen nedenfor (se pkt.4.4 og 5.2).

En estimert kreatininclearance (ml/min) kan relateres til serumkreatinin ved hjelp av følgende formel:

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

Hos kvinner = 0,85 x verdien hos menn

Clcr (ml/min)	Induksjonsdose for valganciklovir	Vedlikeholds-/Forebyggingsdose for valganciklovir
≥ 60	900 mg to ganger daglig	900 mg en gang daglig
40 – 59	450 mg to ganger daglig	450 mg en gang daglig
25 – 39	450 mg en gang daglig	225 mg en gang daglig
10 – 24	225 mg en gang daglig	125 mg en gang daglig
<10	200 mg tre ganger ukentlig etter dialyse	100 mg tre ganger ukentlig etter dialyse

Dosering for pasienter med nedsatt nyrefunksjon:

Dose med valganciklovir	Mengde Valcyte mikstur som skal administreres
125 mg	2,5 ml
225 mg	4,5 ml
450 mg	9 ml

Pasienter som gjennomgår hemodialyse:

Dosejustering er nødvendig for pasienter i hemodialyse (Clcr < 10 ml/min) (se pkt. 4.4 og pkt. 5.2) og doseanbefaling er gitt i tabellen over.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon:

Sikkerhet og effekt av Valcyte har ikke blitt fastslått hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Pasienter med alvorlig leukopeni, nøytropeni, anemi, trombocytopeni og pancytopeni:

Se pkt. 4.4 før behandlingsstart.

Hvis det er en signifikant svekkelse av antall blodceller i løpet av behandlingen med Valcyte, bør behandling med hematopoietiske vekstfaktorer og/eller avbrudd i behandlingen vurderes (se pkt. 4.4).

Administrasjonsmåte

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

Forsiktighetsregler ved håndtering og bruk av denne medisinen

Valcyte pulver til mikstur, oppløsning krever tilberedning før oral administrering. To orale målesprøyter er vedlagt. Disse er gradert opptil 10 ml (500 mg), med målestreker for hver 0,5 ml (25 mg). Det anbefales at pasientene bruker målesprøytene. For instruksjoner vedrørende tilberedning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 4.4 og 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

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

Valcyte er kontraindisert ved amming (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Kryss-hypersensitivitet

På grunn av likheter i den kjemiske strukturen mellom ganciklovir og aciklovir og penciklovir, er det mulighet for en kryss-hypersensitivitetsreaksjon mellom disse legemidlene. Forsiktighet bør derfor utvises når Valcyte forskrives til pasienter med kjent overfølsomhet overfor aciklovir eller penciklovir (eller til prodrugene deres, henholdsvis valaciklovir eller famciklovir).

Forsiktighetsregel før håndtering

På grunn av sin teratogene karakter, skal Valcyte pulver og tilberedt oppløsning håndteres med forsiktighet. Inhalasjon bør unngås. Hvis pulveret eller oppløsningen kommer i direkte kontakt med huden, bør området vaskes grundig med såpe og vann. Dersom oppløsningen kommer i øynene, bør øynene umiddelbart skylles grundig med vann (se pkt. 6.6).

Mutagenisitet, teratogenisitet, karsinogenisitet, fertilitet og prevensjon

Før behandlingen med valganciklovir starter, bør pasienten opplyses om den potensielle risikoen for fosteret. I dyreforsøk var ganciklovir mutagent, teratogent, karsinogent, og en hemmer av fertilitet. Valcyte bør derfor betraktes som potensielt teratogent og karsinogent hos mennesker, som muligens kan forårsake fødselsskader og kreft (se pkt. 5.3). Basert på kliniske og prekliniske studier er det også ansett som sannsynlig at Valcyte kan forårsake midlertidig eller permanent hemming av spermatogenesisen. Kvinner i befruktningsdyktig alder må gis beskjed om å bruke effektivt prevensjonsmiddel under behandlingen og i minst 30 dager etter avsluttet behandling. Menn må gis beskjed om å bruke kondom under behandlingen og i minst 90 dager etterpå, med mindre det er sikkert at kvinnelig partner ikke risikerer å bli gravid (se pkt. 4.6, 4.8 og 5.3).

Valganciklovir har potensiale til å forårsake karsinogenitet og reproduktiv toksisitet på lang sikt.

Benmargssuppresjon

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

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

Valcyte bør brukes med forsiktighet hos pasienter som tidligere har hatt hematologisk cytopeni eller med legemiddelrelatert hematologisk cytopeni i anamnesen, og hos pasienter som får radioterapi.

Det anbefales regelmessig monitorering av fullstendig blodtall og trombocytall under behandling. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, samt barn, kan det være nødvendig med økt hematologisk monitorering, minst hver gang pasienten kommer for transplantasjonskontroll. Hos pasienter som utvikler alvorlig leukopeni, nøytropeni, anemi og/eller trombocytopeni, anbefales det å overveie behandling med hematopoietiske vekstfaktorer og/eller å avbryte behandlingen (se pkt. 4.2 og 4.8).

Nedsatt nyrefunksjon

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

Bruk med andre legemidler

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

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

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

Kontrollert diett

For pasienter som er på en natrium-kontrollert diett: Dette legemidlet inneholder totalt 0,188 mg/ml natrium. Det er så godt som «natriumfritt».

Benzosyre og benzoater (natriumbenzoat)

Dette legemidlet inneholder 100 mg natriumbenzoat i hver flaske med 12 gram, noe som tilsvarer 1 mg/ml etter tilberedning. Benzoatsalt kan føre til økt hyppighet av gulsott (gulfarging av hud og øyne) hos nyfødte babyer (opptil 4 ukers alder).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemiddelinteraksjoner med valganciklovir

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

Legemiddelinteraksjoner med ganciklovir

Farmakokinetiske interaksjoner

Probenecid

Probenecid gitt sammen med oralt ganciklovir, resulterte i statistisk signifikant nedsatt renal clearance av ganciklovir (20 %), som førte til statistisk signifikant økt eksponering (40 %). Disse endringene var konsistente med en interaksjonsmekanisme som involverer konkurranse om den

renale tubulære sekresjonen. Pasienter som tar probenecid og valganciklovir bør derfor kontrolleres nøye for ganciklovirtoksisitet.

Didanosin

Da didanosin ble gitt sammen med intravenøst ganciklovir, var plasmakonsentrasjonene av didanosin konsekvent forhøyet. Etter intravenøse doser på 5 og 10 mg/kg/dag, ble det observert en økning i AUC av didanosin fra 38 % til 67 %. Dette bekrefter en farmakokinetisk interaksjon ved samtidig administrering av disse legemidlene. Det var ingen signifikant effekt på ganciklovir-konsentrasjonene. Pasientene bør kontrolleres nøye for didanosintoksisitet, f.eks. pankreatitt (se pkt. 4.4).

Andre antiretrovirale legemidler

Cytokrom P450-isoenzymer er ikke involvert i farmakokinetikken til ganciklovir. Det er derfor ikke forventet farmakokinetiske interaksjoner med proteasehemmere og ikke-nukleosid revers transkriptasehemmere.

Farmakodynamiske interaksjoner

Imipenem-cilastatin

Det er rapportert om anfall hos pasienter som tok imipenem-cilastatin samtidig med ganciklovir, og en farmakodynamisk interaksjon mellom disse to legemidlene kan ikke utelukkes. Disse legemidlene bør ikke brukes samtidig med mindre den potensielle nytten oppveier potensiell risiko (se pkt. 4.4).

Zidovudin

Både zidovudin og ganciklovir kan potensielt forårsake nøyтроpeni og anemi. En farmakodynamisk interaksjon kan oppstå ved samtidig administrering av disse legemidlene. Noen pasienter vil ikke kunne tolerere samtidig behandling med full dose (se pkt. 4.4).

Potensielle legemiddelinteraksjoner

Økt toksisitet kan oppstå når ganciklovir/valganciklovir gis sammen med andre legemidler som er kjent for å være myelosuppressive eller assosiert med nedsatt nyrefunksjon. Dette inkluderer nukleosid (f.eks. zidovudin, didanosin, stavudin) og nukleotid analoger (f.eks. tenofovir, adefovir), immunsuppressive legemidler (f.eks. ciklosporin, takrolimus, mykofenolatmofetil), antineoplastiske midler (f.eks. doksorubicin, vinblastin, vinkristin, hydroksyurea) og antiinfektiva (trimetoprim/sulfonamider, dapson, amfotericin B, flucytosin, pentamidin). Disse legemidlene bør derfor kun vurderes å gis samtidig med valganciklovir dersom den potensielle nytten oppveier den potensielle risikoen (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Prevensjon for kvinner og menn

På bakgrunn av potensialet for reproduksjonstoksisitet og teratogenisitet må kvinner i fertil alder rådes til å bruke sikker prevensjon under behandlingen og i minst 30 dager etterpå. Mannlige pasienter må rådes til å bruke barriereprevensjon (kondom) under valganciklovirbehandlingen og i minst 90 dager etter avsluttet behandling, med mindre det er sikkert at den kvinnelige partneren ikke kan bli gravid (se pkt. 4.4 og 5.3).

Graviditet

Sikkerheten ved bruk av Valcyte hos gravide kvinner er ikke fastslått. Dets aktive metabolitt, ganciklovir, diffunderer raskt gjennom human placenta. Basert på dets farmakologiske

virkningsmekanisme og reproduktive toksisitet som er sett i dyreforsøk med ganciklovir (se pkt. 5.3), finnes det en teoretisk risiko for teratogenisitet i mennesker.

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

Amming

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

Fertilitet

En liten klinisk studie med nyretransplantasjonspasienter som fikk Valcyte som CMV-profylakse i opp til 200 dager viste at valganciklovir hadde påvirkning på spermatogenese, med nedsatt spermietetthet og -motilitet målt etter fullført behandling. Effekten synes å være reversibel. Omtrent seks måneder etter seponering av Valcyte gikk gjennomsnittlig spermietetthet og – motilitet tilbake til nivåer som var sammenlignbare med nivåene observert hos ubehandlet kontrollgruppe.

I dyrestudier svekket ganciklovir fertiliteten i hann- og hunnmus og har vist seg å hemme spermatogenesisen og indusere testikkelatrofi i mus, rotter og hunder ved doser ansett som klinisk relevante.

Basert på kliniske og prekliniske studier, anses det som sannsynlig at ganciklovir (og valganciklovir) kan forårsake midlertidig eller permanent hemming av human spermatogenese (se pkt. 4.4 og 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Det er rapportert om bivirkninger slik som anfall, svimmelhet og forvirring ved bruk av Valcyte og/eller ganciklovir. Hvis dette forekommer, kan disse effektene påvirke pasientens evne til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

a Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Valganciklovir er et prodrug av ganciklovir som metaboliseres hurtig og ekstensivt til ganciklovir etter oral administrasjon. Bivirkninger som er kjent for å være relatert til bruk av ganciklovir kan også forventes å inntreffe med valganciklovir. Alle bivirkninger som er observert i kliniske studier med valganciklovir, er tidligere sett for ganciklovir. Derfor er rapporterte bivirkninger med intravenøs eller peroral ganciklovir (formulering ikke lenger tilgjengelig) eller valganciklovir inkludert i bivirkningstabellen nedenfor.

Hos pasienter behandlet med valganciklovir/ganciklovir, er de alvorligste og hyppigste bivirkningene hematologiske reaksjoner, og inkluderer nøyтроpeni, anemi og trombocytopeni (se pkt. 4.4).

Frekvensene angitt i bivirkningstabellen er utledet fra en samlet pasientpopulasjon (n = 1704) som fikk vedlikeholdsbehandling med ganciklovir eller valganciklovir. Et unntak er anafylaktisk reaksjon, agranulocytose og granulocytopeni, hvor frekvensene er utledet fra erfaringer etter markedsføring. Bivirkningene er listet opp i henhold til MedDRA organklasser. Kategoriene er definert med følgende frekvens: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$) og svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

Den samlede sikkerhetsprofilen til ganciklovir/valganciklovir er konsistent i hiv- og transplantasjonspopulasjonene, bortsett fra at netthinneløsning kun er rapportert hos pasienter med CMV-retinitt. Det er imidlertid noen forskjeller i frekvensen av visse reaksjoner. Valganciklovir er assosiert med en høyere risiko for diaré sammenlignet med intravenøs ganciklovir. Pyreksi, candidainfeksjoner, depresjon, alvorlig nøytropeni (ANC < 500 /mikroliter) og hudreaksjoner er rapportert hyppigere hos pasienter med hiv. Nedsatt nyre- og leverfunksjon er rapportert hyppigere hos organtransplanterte pasienter.

b Tabell over legemiddelbivirkninger

Bivirkning (MedDRA) Organklasser	Frekvenskategori
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Candidainfeksjoner inkl. oral candidiasis	Svært vanlige
Øvre luftveisinfeksjon	
Sepsis	Vanlige
Influenza	
Urinveisinfeksjon	
Cellulitt	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Nøytropeni	Svært vanlige
Anemi	
Trombocytopeni	Vanlige
Leukopeni	
Pancytopeni	
Benmargssvikt	Mindre vanlige
Aplastisk anemi	Sjeldne
Agranulocytose*	
Granulocytopeni*	
Forstyrrelser i immunsystemet	
Overfølsomhet	Vanlige
Anafylaktisk reaksjon*	Sjeldne
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Nedsatt appetitt	Svært vanlige
Vektnedgang	Vanlige
Psykiatriske lidelser:	

Depresjon	Vanlige
Forvirring	
Angst	
Agitasjon	Mindre vanlige
Psykotisk lidelse	
Unormale tanker	
Hallusinasjoner	
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	
Hodepine	Svært vanlige
Insomni	Vanlige
Perifer nevropati	
Svimmelhet	
Parestesi	
Hypoestesi	
Anfall	
Dysgeusi (smaksforstyrrelser)	
Tremor	Mindre vanlige
<i>Øyesykdommer</i>	
Nedsatt syn	Vanlige
Netthinneløsning**	
«Vitreous floaters» («flyvende fluer»)	
Smerter i øyet	
Konjunktivitt	
Makulaødem	
<i>Sykdommer i øre og labyrint</i>	
Smerter i øret	Vanlige
Døvhet	Mindre vanlige
<i>Hjertesykdommer</i>	
Arytmier	Mindre vanlige
<i>Karsykdommer</i>	
Hypotensjon	Vanlige
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>	
Hoste	Svært vanlige
Dyspné	
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	
Diaré	Svært vanlige
Kvalme	
Oppkast	
Abdominale smerter	
Dyspepsi	Vanlige
Flatulens	
Øvre abdominale smerter	
Obstipasjon	
Sår i munnen	
Dysfagi	

Abdominal hevelse	
Pankreatitt	
Sykdommer i lever og galleveier	
Forhøyet alkalisk fosfatase i blodet	Vanlige
Unormal leverfunksjon	
Forhøyet aspartataminotransferase	
Forhøyet alaninaminotransferase	
Hud- og underhudssykdommer	
Dermatitt	Svært vanlige
Nattlig svette	Vanlige
Pruritus	
Utslett	
Alopesi	
Tørr hud	Mindre vanlige
Urtikaria	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Ryggsmerter	Vanlige
Myalgi	
Artralgi	
Muskelkramper	
Sykdommer i nyre og urinveier	
Nedsatt nyrefunksjon	Vanlige
Redusert renal kreatininclearance	
Økt kreatinin i blodet	
Nyresvikt	Mindre vanlige
Hematuri	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Infertilitet hos menn	Mindre vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Pyreksi	Svært vanlige
Fatigue	
Smerter	Vanlige
Frysninger	
Generell følelse av ubehag (malaise)	
Asteni	
Brystmerter	Mindre vanlige

*Frekvensen for disse bivirkningene kommer fra erfaring etter markedsføring.

**Netthinnelesning har kun blitt rapportert hos hiv-pasienter behandlet for CMV-retinitt.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Nøytropeni

Risikoen for nøytropeni er ikke forutsigbar på basis av nøytrofiltall før behandlingstart.

Nøytropeni oppstår vanligvis i løpet av første eller andre uke av induksjonsbehandling. Celletallet

normaliseres vanligvis innen 2-5 dager etter seponering av legemidlet eller etter reduksjon av dosen (se pkt. 4.4).

Trombocytopeni

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

Påvirkning av behandlingsvarighet eller indikasjon på bivirkninger

Alvorlig nøytropeni ($\text{ANC} < 500/\text{mikroliter}$) er sett oftere hos pasienter med CMV-retinitt (14 %) som får behandling med valganciklovir, intravenøs eller oral ganciklovir enn hos pasienter som har gjennomgått en transplantasjon av solide organer som får valganciklovir eller peroral ganciklovir. Hos pasienter som fikk valganciklovir eller peroral ganciklovir til dag 100 etter transplantasjon, var forekomsten av alvorlig nøytropeni henholdsvis 5 % og 3 %. Hos pasienter som fikk valganciklovir til dag 200 etter transplantasjon, var forekomsten av alvorlig nøytropeni 10 %.

Økning i serumkreatinin var større hos pasienter som hadde gjennomgått en transplantasjon av solide organer som fikk behandling til dag 100 eller dag 200 etter transplantasjon for både valganciklovir og peroral ganciklovir, sammenlignet med pasienter med CMV-retinitt. Nedsatt nyrefunksjon er imidlertid et vanlig trekk hos pasienter som har gjennomgått en transplantasjon av solide organer.

Den samlede sikkerhetsprofilen til Valcyte ble ikke forandret ved å utvide profylaksen opp til 200 dager hos høyrisiko nyretransplanterte pasienter. Leukopeni ble rapportert med en noe høyere forekomst i 200-dagers armen, mens forekomsten av nøytropeni, anemi og trombocytopeni var tilsvarende i begge armer.

c. Pediatrisk populasjon

Valcyte er undersøkt hos 179 barn transplantert med et solid organ, som hadde en risiko for å utvikle CMV-sykdom (i alderen 3 uker til 16 år) og hos 133 nyfødte med symptomatisk medfødt CMV-sykdom (i alderen 2 til 31 dager), med en varighet av ganciclovireksponering på mellom 2 og 200 dager.

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

Hos pasienter som hadde fått transplantert et solid organ, var den generelle sikkerhetsprofilen lik hos barn sammenlignet med voksne. Nøytropeni ble rapportert med noe høyere forekomst i de to studiene som ble utført hos pediatriske pasienter med transplanterte solide organer sammenlignet med voksne, men det var ingen sammenheng mellom nøytropeni og infeksjonsbivirkninger i den pediatriske populasjonen. På grunn av høyere risiko for cytopenier hos nyfødte og spedbarn er det nødvendig med nøye monitorering av blodverdier hos disse aldersgruppene (se pkt. 4.4).

Hos nyretransplanterte pediatriske pasienter, ble ikke en forlengelse av valganciklovireksponering på opptil 200 dager forbundet med en generell økning i forekomsten av bivirkninger. Forekomsten av alvorlig nøytropeni ($\text{ANC} < 500/\text{mikrol}$) var høyere hos pediatriske nyrepasienter behandlet inntil dag 200 sammenlignet med pediatriske pasienter behandlet inntil dag 100 og sammenlignet med voksne nyretransplanterte pasienter behandlet inntil dag 100 eller dag 200 (se pkt. 4.4).

Kun begrensede data er tilgjengelig fra nyfødte eller spedbarn med symptomatisk medfødt CMV-infeksjon behandlet med Valcyte, men sikkerheten ser ut til å være i samsvar med sikkerhetsprofilen som er kjent for valganciklovir/ganciklovir.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Erfaringer med overdosering av valganciklovir og intravenøs ganciklovir

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

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

Hematologisk toksisitet: myelosuppresjon, inkludert pancytopeni, benmargssvikt, leukopeni, nøytropeni, granulocytopeni.

- *Hepatotoksitet:* hepatitt, nedsatt leverfunksjon
- *Renal toksitet:* forverring av hematuri hos en pasient med preeksisterende nedsatt nyrefunksjon, akutt nyreskade, forhøyet kreatinin
- *Gastrointestinal toksitet:* abdominale smerter, diaré, oppkast
- *Neurotoksisitet:* generalisert tremor, anfall

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

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

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

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

Antiviral aktivitet

Antiviral *in vitro* aktivitet, målt som IC₅₀ for ganciklovir overfor CMV, er i området fra 0,08 mikroM (0,02 mikrog/ml) til 14 mikroM (3,5 mikrog/ml).

Den kliniske antivirale effekten av Valcyte er dokumentert ved behandling av AIDS pasienter med nylig diagnostisert CMV-retinitt. CMV avkastning i urin ble redusert fra 46 % (32/69) ved studiestart, til 7 % (4/55) etter 4 ukers behandling med Valcyte.

Klinisk effekt og sikkerhet

Voksne pasienter

Behandling av CMV-retinitt:

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

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

Forebygging av CMV sykdom ved transplantasjon:

En dobbel-blind, dobbel-dummy, klinisk studie med aktiv sammenlignende behandling, er utført på hjerte-, lever- og nyretransplanterte pasienter (lunge- og gastrointestinaltransplanterte pasienter var ikke inkludert i studien) med høy risiko for CMV sykdom (D+/R-). Pasientene fikk enten Valcyte (900 mg en gang daglig) eller oral ganciklovir (1000 mg tre ganger daglig). Behandlingen startet innen 10 dager etter transplantasjonen og fortsatte til dag 100 etter transplantasjonen. Insidensen av CMV sykdom (CMV syndrom + vevsinvasiv sykdom) i løpet av de første 6 måneder etter transplantasjon, var 12,1 % i Valcyte -armen (n=239), sammenlignet med 15,2 % for oral ganciklovir-arm (n=125). De aller fleste tilfellene oppsto som en følge av avsluttet profylakse (etter dag 100), der tilfellene i valganciklovir-armen oppstod i gjennomsnitt senere enn de i oral ganciklovir-arm. Insidens av akutt reaksjon i løpet av de første 6 måneder var 29,7 % hos pasienter randomisert til valganciklovir, sammenlignet med 36,0 % i oral

ganciklovir-arm. Insidens for tap av transplantat var tilsvarende for begge armer, med en forekomst på 0,8 % av pasientene.

En dobbeltblind, placebokontrollert studie ble utført i 326 nyretransplanterte pasienter med høyrisiko for CMV-sykdom (D+/R-) for å bestemme effekt og sikkerhet av forlenget Valcyte CMV-profylakse fra 100 til 200 dager etter transplantasjon. Pasientene var randomisert (1:1) til å få Valcyte tabletter (900 mg én gang daglig) innen 10 dager etter transplantasjon enten inntil 200 dager etter transplantasjon eller inntil 100 dager etter transplantasjon etterfulgt av 100 dager med placebo

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

Andel av nyretransplanterte pasienter med CMV-sykdom¹, 12 måneder ITT Populasjon^A

	Valganciclovir 900 mg én gang daglig 100 dager (N = 163)	Valganciclovir 900 mg én gang daglig 200 dager (N = 155)	Forskjell mellom behandlingsgruppene
Pasienter med bekreftet eller antatt CMV-sykdom ²	71 (43,6%) [35,8% ; 51,5%]	36 (23,2%) [16,8% ; 30,7%]	20,3% [9,9% ; 30,8%]
Pasienter med bekreftet CMV-sykdom	60 (36,8%) [29,4% ; 44,7%]	25 (16,1%) [10,7% ; 22,9%]	20,7% [10,9% ; 30,4%]

¹ CMV-sykdom er definert enten som CMV-syndrom eller som vevsinvasiv CMV. ² Bekreftet CMV betyr klinisk bekreftet tilstand av CMV-sykdom. Pasienter ble antatt å ha CMV-sykdom hvis det ikke var noen vurdering ved uke 52 og ingen bekreftet CMV-sykdom før dette tidspunktet.

^A Resultater opp til 24 måneder var i overensstemmelse med resultatene frem til 12 måneder: Bekreftet eller antatt CMV-sykdom var 48,5% i 100-dagers behandlingsarmen versus 34,2% i 200-dagers behandlingsarmen; forskjell mellom behandlingsgruppene var 14,3% [3,2 %; 25,3%].

Signifikant færre høy-risiko nyretransplanterte pasienter utviklet CMV-sykdom etter CMV-profylakse med Valcyte til dag 200 etter transplantasjon sammenlignet med pasienter som fikk CMV-profylakse med Valcyte til dag 100 etter transplantasjon.

Transplantat-overlevelsesrate insidensen av biopsipåvist akutt avstøtning var lik i begge behandlingsgrupper. Transplantat-overlevelsesrate ved 12 måneder etter transplantasjon var 98,2 % (160/163) for 100-dagers doseringsregime og 98,1 % (152/155) for 200-dagers doseringsregime. Frem til 24 måneder etter transplantasjon ble ytterlige fire tilfeller av tap av transplantat rapportert, alle fra 100-dagers doseringsgruppen. Forekomst av biopsi-påvist akutt avstøtning ved 12 måneder etter transplantasjon var 17,2 % (28/163) for 100-dagers doseringsregime og 11,0 % (17/155) for 200-dagers doseringsregime. Frem til 24 måneder etter transplantasjon har ytterligere ett tilfelle blitt rapportert i 200-dagers doseringsgruppen.

Viral resistens

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

Behandling av CMV-retinitt:

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

Forebygging av CMV sykdom ved transplantasjon:

Aktiv sammenligningsstudie

Resistens ble studert ved en genotypeanalyse for CMV i PMNL prøver tatt i) ved dag 100 (studieslutt for profylaksebehandling) og ii) ved mistenkte tilfeller av CMV sykdom opptil 6 måneder etter transplantasjon. Av de 245 randomiserte pasientene som fikk valganciklovir, var 198 tester tilgjengelig for analyse ved dag 100, og det ble ikke observert ganciklovir-resistente mutasjoner. Dette til sammenligning med 2 ganciklovir-resistente mutasjoner påvist i de 103 prøvene som ble testet (1,9 %) fra pasienter i den orale ganciklovir-armen.

Av de 245 randomiserte pasientene som fikk valganciklovir, ble prøver fra 50 pasienter med mistenkt CMV sykdom testet, og ingen resistente mutasjoner ble vist. Av de 127 randomiserte pasientene fra ganciklovir-armen, ble prøver fra 29 pasienter med mistenkt CMV sykdom testet, og her ble to resistente mutasjoner påvist, noe som gir en resistensinsidens på 6,9 %.

Utvidet profylaksestudie fra 100 til 200 dager etter transplantering.

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

Pediatrisk populasjon

Behandling av CMV retinitt:

Det europeiske legemiddelkontoret har gitt unntak fra forpliktelsen om å utføre studier med Valcyte i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen for behandling av infeksjoner på grunn av CMV i immunkompromitterte pasienter (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

Forebygging av CMV-sykdom ved transplantasjon

En fase II farmakokinetikk- og sikkerhetsstudie ble utført på pediatriske pasienter som hadde fått transplantasjon av solid organ (i alderen 4 måneder til 16 år, n=63), og som fikk valganciklovir én gang daglig i opptil 100 dager ifølge en doseringsalgoritme for barn (se pkt. 4.2) som ga lignende eksponering som hos voksne (se pkt. 5.2). Pasientene ble oppfulgt i 12 uker etter behandling.

CMV D/R serologistatus ved behandlingsstart var D+/R- hos 40 %, D+/R+ hos 38 %, D-/R+ hos 19 % og D-/R- hos 3 % av tilfellene. Bekreftet CMV-virus ble rapportert for 7 pasienter.

Bivirkningene som ble sett var lignende de som ble sett hos voksne (se pkt. 4.8).

En fase IV toleranstudie med pediatriske nyretransplanterte pasienter (i alderen 1 til 16 år, n=57), som fikk valganciklovir én gang daglig i opp til 200 dager i henhold til doseringsalgoritmen (se pkt. 4.2), resulterte i en lav forekomst av CMV. Oppfølging etter behandling var 24 uker. CMV D/R serologistatus ved behandlingsstart var D+/R+ i 45 %, D+/R- i 39 %, D-/R+ i 7 %, D-/R- i 7 % og ND/R+ i 2 % av tilfellene. CMV-viremi ble rapportert hos tre pasienter og et tilfelle av CMV-syndrom ble mistenkt hos en pasient, men ikke bekreftet av CMV PCR ved sentrallaboratoriet. De observerte bivirkningene var av samme type som hos voksne (se pkt. 4.8).

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

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

Medfødt CMV

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

I den første studien ble farmakokinetikken og sikkerheten av en enkeltdose av valganciklovir (doseintervall 14-16-20 mg/kg/dose) studert hos 24 nyfødte (i alderen 8 til 34 dager) med symptomatisk medfødt CMV-sykdom (se pkt. 5.2). De nyfødte fikk antiviral behandling i 6 uker, hvorav 19 av de 24 pasientene fikk opptil 4 uker med peroral valganciklovir. I de resterende 2 ukene fikk de i.v. ganciklovir. De gjenstående 5 pasientene fikk i.v. ganciklovir i mesteparten av studieperioden. I den andre studien ble effekt og sikkerhet av seks ukers versus seks måneders behandling med valganciklovir undersøkt hos 109 spedbarn i alderen 2 til 30 dager med symptomatisk medfødt CMV-sykdom. Alle spedbarn mottok valganciklovir peroralt i en dose på 16 mg/kg to ganger daglig i 6 uker. Etter seks uker med behandling ble spedbarnet randomisert 1:1 for å fortsette behandling med valganciklovir med samme dose eller motta en matchet placebo for å fullføre seks måneders behandling.

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Valganciklovirs farmakokinetiske egenskaper er undersøkt hos hiv- og CMV-seropositive pasienter, hos pasienter med AIDS og CMV-retinitt og hos pasienter som har fått transplantasjon av solide organer.

Doseproporsjonalitet med hensyn til ganciklovir AUC etter administrasjon av valganciklovir i doser fra 450 til 2625 mg ble kun påvist etter inntak sammen med mat.

Absorpsjon

Valganciklovir er et prodrug til ganciklovir. Det absorberes godt fra mage-tarm-kanalen og metaboliseres hurtig og ekstensivt i intestinalveggen og leveren til ganciklovir. Systemisk eksponering for valganciklovir er kortvarig og lav. Biotilgjengelighet av ganciklovir fra oralt administrert valganciklovir er ca. 60 % i alle studerte pasientgrupper og den resulterende eksponering av ganciklovir er den samme som ved intravenøs administrering (se under).

Valganciklovir i hiv positive, CMV positive pasienter:

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

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

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

Valganciklovir hos organtransplanterte pasienter:

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

Parametre	Ganciklovir (1000 mg tre ganger daglig) n = 82	Valganciklovir (900 mg, en gang daglig) n = 161
		Ganciklovir
AUC _(0-24 t) (mikrog.t/ml)	28,0 ± 10,9	46,3 ± 15,2
C _{max} (mikrog/ml)	1,4 ± 0,5	5,3 ± 1,5

Systemisk eksponering av ganciklovir hos hjerte-, nyre- og levertransplanterte pasienter var lik etter oral administrering av valganciklovir, i henhold til nyrefunksjons-doseringsalgoritmen.

Etter administrering av valganciklovir som oral oppløsning, ble ekvivalent systemisk eksponering for ganciklovir oppnådd, sammenlignet med tablettformuleringen.

Effekt ved samtidig inntak av mat

Når valganciklovir ble gitt sammen med mat i den anbefalte dose på 900 mg, ble det observert høyere verdier i både middel-ganciklovir AUC (ca. 30 %) og middel-ganciklovir C_{max} (ca. 14 %) enn gitt fastende. Den interindividuelle variasjonen ved eksponering av ganciklovir reduseres også når Valcyte tas sammen med mat. Valcyte har i kliniske studier kun blitt administrert sammen med mat. Det anbefales derfor at Valcyte administreres sammen med mat (se pkt. 4.2).

Distribusjon

På grunn av valganciklovirs hurtige omdannelse til ganciklovir ble valganciklovirs proteinbinding ikke bestemt. Ganciklovirs distribusjonsvolum i ”steady-state” etter intravenøs administrasjon var 0,680 ± 0,161 l/kg (n=114). For intravenøs ganciklovir er distribusjonsvolumet korrelert med kroppsvekt, med verdier for distribusjonsvolum ved steady-state mellom 0,54-0,87 l/kg. Ganciklovir penetrerer cerebrospinalvæsken. I konsentrasjonsområdet 0,5 til 51 mikrog/ml, var ganciklovirs proteinbinding 1-2 %.

Biotransformasjon

Valganciklovir metaboliseres hurtig og ekstensivt til ganciklovir, ingen andre metabolitter er funnet. Ganciklovir blir ikke selv metabolisert i utstrakt grad.

Eliminasjon

Etter dosering med peroral valganciklovir, hydrolyseres legemidlet raskt til ganciklovir. Ganciklovir elimineres fra den systemiske sirkulasjonen ved glomerulær filtrasjon og aktiv tubulær sekresjon. Hos pasienter med normal nyrefunksjon, ble mer enn 90 % av intravenøst administrert ganciklovir gjenfunnet i umetabolisert form i urinen innen 24 timer. Hos pasienter med normal nyrefunksjon, reduseres den maksimale plasmakonsentrasjonen av ganciklovir etter administrering av valganciklovir, med en halveringstid mellom 0,4 til 2,0 timer.

Farmakokinetikk i spesielle kliniske situasjoner

Pediatrisk populasjon

I en fase II farmakokinetikk- og sikkerhetsstudie på pediatriske pasienter som hadde fått transplantasjon av et solid organ (i alderen 4 måneder til 16 år, n=63), ble valganciklovir gitt én gang daglig i opp til 100 dager. Farmakokinetiske parametre var like på tvers av type organ og alder og sammenlignbare med de sett hos voksne. Modellering av populasjonsfarmakokinetikk antydte at biotilgjengeligheten var ca. 60 %. Clearance var positivt påvirket av både kroppsoverflate og nyrefunksjon.

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

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

Tabellen under oppsummerer de modellestimerte AUC_{0-24t} range for ganciklovir fra disse to studiene, samt gjennomsnitt og standardavvikverdiene for AUC_{0-24t} , C_{max} , CL og $t_{1/2}$ for de relevante pediatriske aldersgruppene sammenlignet med data for voksne:

PK parameter	Voksne*	Pediatriske pasienter			
		< 4 måneder (n=14)	4 måneder - ≤ 2 år (n=17)	> 2 - < 12 år (n=21)	≥ 12år – 16 år (n=25)
AUC_{0-24t} (mikrog t/ml)	46,3 ± 15,2	68,1 ± 19,8	64,3 ± 29,2	59,2 ± 15,1	50,3 ± 15,0
AUC_{0-24t} range	15,4 – 116,1	34 - 124	34 - 152	36 - 108	22 - 93
C_{max} (mikrog/ml)	5,3 ± 1,5	10,5 ± 3,36	10,3 ± 3,3	9,4 ± 2,7	8,0 ± 2,4
Clearance (l/t)	12,7 ± 4,5	1,25 ± 0,473	2,5 ± 2,4	4,5 ± 2,9	6,4 ± 2,9

t_{1/2} (t)	6,5 ± 1,4	1,97 ± 0,185	3,1 ± 1,4	4,1 ± 1,3	5,5 ± 1,1
----------------------------	-----------	--------------	-----------	-----------	-----------

* Hentet fra studierapport PV 16000

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

Ganciklovir sin farmakokinetikk etter administrering av valganciclovir ble også evaluert i to studier hos nyfødte og spedbarn med symptomatisk medfødt CMV-sykdom. I den første studien fikk 24 nyfødte i alderen 8 til 34 dager 6 mg/kg intravenøs ganciklovir to ganger daglig. Pasientene ble deretter behandlet med peroral valganciclovir, hvor valganciclovirdosen med pulver til mikstur varierte mellom 14 mg/kg og 20 mg/kg to ganger daglig. Total behandlingsvarighet var på 6 uker. En dose på 16 mg/kg valganciclovir pulver til mikstur, oppløsning to ganger daglig ga sammenlignbar eksponering for ganciklovir hos nyfødte som 6 mg/kg intravenøs ganciklovir to ganger, og ga også sammenlignbar eksponering for ganciklovir som den effektive intravenøse dosen på 5 mg/kg hos voksne.

I den andre studien fikk 109 nyfødte i alderen 2 til 30 dager 16 mg/kg valganciclovir pulver til mikstur to ganger daglig i 6 uker og deretter ble 96 av 109 inkluderte pasienter randomisert til å fortsette å motta valganciclovir eller placebo i 6 måneder. Gjennomsnittlig AUC_{0-12t} var imidlertid lavere sammenlignet med de gjennomsnittlige AUC_{0-12t} verdiene fra den første studien. Tabellen under viser gjennomsnittsverdier for AUC, C_{max} og t_{1/2} inkludert standardavvik sammenlignet med data for voksne:

PK parameter	Voksne				Pediatrike pasienter (nyfødte og spedbarn)			
	5 mg/kg GAN Enkeltdose (n=8)		6 mg/kg GAN 2 ganger daglig (n=19)		16 mg/kg VAL 2 ganger daglig (n=19)		16 mg/kg VAL 2 ganger daglig (n=100)	
AUC_{0-∞} (mikrog·t/ml)	25,4 ± 4,32		-		-		-	
AUC_{0-12t} (mikrog·t/ml)	-		38,2 ± 42,7		30,1 ± 15,1		20,85 ± 5,40	
C_{max} (mikrog/ml)	9,03 ± 1,26		12,9 ± 21,5		5,44 ± 4,04		-	
t_{1/2} (t)	3,32 ± 0,47		2,52 ± 0,55		2,98 ± 1,26		2,98 ± 1,12	

GAN = Ganciclovir, i.v. VAL = Valganciclovir, peroral

Disse dataene er for begrensede til å kunne trekke noen konklusjoner vedrørende effekt eller doseringsanbefalinger til pediatrike pasienter med medfødt CMV-infeksjon.

Eldre

Farmakokinetikken til valganciclovir eller ganciklovir hos voksne over 65 år har ikke blitt undersøkt (se pkt. 4.2).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til ganciklovir etter en enkelt peroral dose med 900 mg valganciklovir ble undersøkt hos 24 ellers friske frivillige med nedsatt nyrefunksjon.

Farmakokinetiske parametre for ganciklovir etter en enkelt peroral dose med 900 mg Valcyte-tabletter hos pasienter med ulik grad av nedsatt nyrefunksjon:

Estimert kreatinin-clearance (ml/min)	N	Tilsynelatende clearance (ml/min) Gjennomsnitt ± SD	AUC_{sist} (mikrog·t/ml) Gjennomsnitt ± SD	Halveringstid (timer) Gjennomsnitt ± SD
51-70	6	249±99	49,5±22,4	4,85±1,4
21-50	6	136±64	91,9±43,9	10,2±4,4
11-20	6	45±11	223±46	21,8±5,2
≤ 10	6	12,8±8	366±66	67,5±34

Nedsatt nyrefunksjon resulterte i nedsatt clearance av ganciklovir fra valganciklovir med en tilsvarende økning av den terminale halveringstid. Det er derfor nødvendig å justere dosen hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

Pasienter i hemodialyse

For pasienter som får hemodialyse, anbefales Valcyte pulver til mikstur, oppløsning for en individuell dosering (se pkt. 4.2 og 4.4).

Stabile levertransplanterte pasienter

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

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Sikkerhet og effekt for Valcyte er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Nedsatt leverfunksjon bør ikke ha innvirkning på ganciklovirs farmakokinetikk siden det utskilles via nyrene, og derfor er ingen spesifikk doseanbefaling angitt.

Pasienter med cystisk fibrose

I en fase I farmakokinetikkstudie hos lungetransplanterte pasienter med eller uten cystisk fibrose (CF), fikk 31 pasienter (16 CF/15 ikke-CF) profylaksebehandling med 900 mg/dag Valcyte etter transplantasjon. Studien indikerte at cystisk fibrose ikke hadde noen statistisk signifikant påvirkning på den generelle gjennomsnittlige systemiske eksponeringen for ganciklovir hos lungetransplanterte pasienter. Ganciklovireksponering hos lungetransplanterte pasienter var sammenlignbar med det som har vist seg å være effektiv forebygging av CMV-sykdom hos andre pasienter transplantert med solide organer.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Valganciklovir er et prodrug til ganciklovir og effekt sett ved ganciklovir gjelder derfor likeledes for valganciklovir. I prekliniske sikkerhetsstudier var toksisiteten til valganciklovir den samme

som den sett med ganciklovir, og den ble indusert ved eksponeringsnivåer av ganciklovir som var sammenlignbare med eller lavere enn nivåene hos mennesker som har fått induksjonsdosen.

Disse funnene besto av gonadotoksisitet (tap av testikkelceller) og nefrotoksisitet (uremi, celledegenerasjon), som var irreversibelt, og myelotoksisitet (anemi, nøytropeni, lymfocytopeni) og gastrointestinal toksisitet (nekrose av slimhinneceller), som var reversibelt.

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

Videre studier har vist at ganciklovir er teratogent, embryotoksisk, hemmer spermatogenesisen (dvs. nedsetter fertilitet hos hanner) og undertrykker fertilitet hos hunner.

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

povidon
fumarsyre
natriumbenzoat (E211)
sakkarinnatrium
mannitol

Tutti-frutti smak:
maltodekstrin (mais)
propylenglykol
akasiagummi (E414) og naturlige smakssubstanser hovedsaklig bestående av banan, ananas og fersken smak

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

Pulver til mikstur, oppløsning: 3 år.
Tilberedt oppløsning: 49 dager. Oppbevares i kjøleskap (2°C - 8°C).

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.
Oppbevaringsbetingelser etter tilberedning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Kartong med en 100 ml brun glassflaske med en barnesikret skrukork i polypropylen med en forsegling i polyetylen. Vedlagt i kartongen er en lavtetthets polyetylen flaskeadapter og en

plastpose med 2 orale målesprøyter av polypropylen/polyetylen (sprøyte/stempel). Målesprøytene er gradert opptil 10 ml (500 mg), med målestreker for hver 0,5 ml (25 mg).

Hver flaske inneholder 12 g pulver til mikstur, oppløsning. Volumet av tilberedt løsning er 100 ml, dette gir et bruksvolum på minimum 88 ml.

Pakningsstørrelse: Én flaske som inneholder 12 g pulver.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Siden Valcyte er betraktet å være potensielt teratogent og karsinogent hos mennesker, bør man utvise forsiktighet ved håndtering av pulveret og tilberedt oppløsning (se pkt. 4.4). Unngå inhalasjon og direkte kontakt med pulveret og oppløsningen med hud og slimhinner. Dersom slik kontakt skulle oppstå, må man vaske omhyggelig med såpe og vann. Dersom pulveret eller oppløsningen kommer i øynene, må øynene skylles omhyggelig med vann.

Det anbefales at Valcyte pulver til mikstur tilberedes av en farmasøyt før utlevering til pasient.

Tilberedning av oppløsningen:

1. Mål opp 91 ml vann i en gradert målesylinder
2. Fjern den barnesikrede skrukorken, tilsett vannet til flasken og lukk deretter flasken med den barnesikrede korken. Ryst flasken til pulveret er løst opp til en klar, fargeløs til brun oppløsning.
3. Fjern den barnesikrede skrukorken og press flaskeadapteren på plass i flaskehalsen.
4. Lukk flasken ved å skru den barnesikrede korken godt på. Dette vil sikre at flaskeadapteret settes godt fast og at korken er barnesikret.
5. Skriv holdbarhetsdato for den tilberedte oppløsningen på flaskeetiketten (se pkt. 6.3).

Det anbefales å bruke engangshansker under tilberedningen, og når man tørker av overflaten av flasken/skrukorken og bordet etter tilberedning.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

13-9715

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

13.05.2014 / 30.11.2018

10. OPPDATERINGSDATO

28.10.2022