PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Valganciclovir Accord 450 mg filmdragerade tabletter.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 496,3 mg valganciklovirhydroklorid motsvarande 450 mg valganciklovir (som fri bas).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Cirka 16,7 x 7,8 mm, rosa, ovala, bikonvexa filmdragerade tabletter, märkta med ”J” på den ena sidan och ”156” på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Valganciclovir är indicerat för induktions- och underhållsbehandling av cytomegalovirus (CMV)-retinit hos vuxna patienter med förvärvat immunbristsyndrom (AIDS).

Valganciclovir är indicerat som profylax mot CMV-sjukdom hos CMV-negativa vuxna och barn (från födseln till 18 år) som fått ett organtransplantat från en CMV-positiv donator.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Försiktighet – Strikt följsamhet till doseringsrekommendationerna är nödvändig för att undvika överdosering (se avsnitt 4.4 och 4.9).

Valganciklovir metaboliseras snabbt och fullständigt till ganciklovir efter oral dosering. Oralt valganciklovir 900 mg två gånger dagligen är terapeutiskt ekvivalent med intravenöst ganciklovir 5 mg/kg två gånger dagligen.

Behandling av cytomegalovirus (CMV)-retinit

Vuxna patienter

Induktionsbehandling vid CMV-retinit:

För patienter med aktiv CMV-retinit är den rekommenderade dosen 900 mg valganciklovir (två tabletter Valganciclovir 450 mg) två gånger dagligen i 21 dagar och bör, om möjligt, tas tillsammans med föda. Förlängd induktionsbehandling kan öka risken för benmärgstoxicitet (se avsnitt 4.4).

Underhållsbehandling vid CMV-retinit:

Efter induktionsbehandling, eller för patienter med inaktiv CMV-retinit, är den rekommenderade dosen 900 mg valganciklovir (två tabletter Valganciclovir Accord 450 mg) en gång dagligen och bör, om möjligt, tas tillsammans med föda. Patienter vars retinit förvärras kan behöva upprepad induktionsbehandling, emellertid bör möjligheten för resistens mot antiviral behandling beaktas.

Hur länge underhållsbehandlingen bör pågå bör beslutas från fall till fall.

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt för valganciklovir för barn vid behandling av CMV-retinit har inte fastställts i adekvata och välkontrollerade kliniska studier.

Profylax mot CMV-sjukdom vid organtransplantation:

Vuxna patienter
För patienter som fått ett njurtransplantat är den rekommenderade dosen 900 mg (två tabletter Valganciclovir 450 mg) en gång dagligen, med början inom 10 dagar efter transplantation och t.o.m. 100 dagar efter transplantation. Profylax kan fortsätta till och med 200 dagar efter transplantation (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1).

För patienter som fått ett organtransplantat, annat än njure, är den rekommenderade dosen 900 mg (två tabletter Valganciclovir 450 mg) en gång dagligen, med början inom 10 dagar efter transplantation och till och med 100 dagar efter transplantation.

Om möjligt ska tabletterna tas tillsammans med föda.

Pediatrisk population
Hos pediatriska patienter, i åldern från födelsen, som fått organtransplantat och som löper risk att utveckla CMV-sjukdom är den rekommenderade dosen av Valganciclovir en gång dagligen baserad på kroppsyta (Body Surface Area [BSA]) och kreatininclerance (Clcr) erhållen från Schwartz formel (ClcrS) och räknas ut med ekvationen nedan:

Barndos (mg) = 7 x BSA x ClcrS (se Mosteller BSA-formel och Schwartz kreatininclearance-formel nedan).

Om uträknat Schwartz kreatininclearance överstiger 150 ml/min/1,73 m^2, ska ett maximalt värde på 150 ml/min/1,73 m^2 användas i ekvationen:

$$Mosteller\ BSA\,(m^2) = \sqrt{\frac{Längd\ (cm)\ x\ Vikt\ (kg)}{3600}}$$

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

där k = 0,45* för patienter i åldern <2 år, 0,55 för pojkar i åldern 2 till <13 år och flickor i åldern 2 till 16 år och 0,7 för pojkar i åldern 13 till 16 år. Se dosering för vuxna för patienter äldre än 16 år.

k-värdena som erhålls är baserade på Jaffe-metoden för mätning av serumkreatinin och kan kräva korrigering när enzymatiska metoder används.

*För lämpliga subpopulationer kan en minskning av k-värdet också vara nödvändigt (t.ex. hos pediatriska patienter med låg födelsevikt).

För barn med njurtransplantat ska den rekommenderade dosen i mg en gång dagligen (7 x BSA x ClcrS) starta inom 10 dagar efter transplantationen och fortsätta till och med 200 dagar efter transplantationen.

För barn som erhållit ett organtransplantat förutom njure ska den rekommenderade dosen i mg en gång dagligen (7 x BSA x ClcrS) starta inom 10 dagar efter transplantationen och fortsätta till och med 100 dagar efter transplantationen.

Alla beräknade doser ska avrundas till närmaste 25 mg-intervall för den faktiska dosen som ska ges. Om den uträknade dosen överstiger 900 mg ska den maximala dosen på 900 mg administreras. Den orala lösningen är den läkemedelsform som är att föredra eftersom den gör det möjligt att administrera en dos som beräknats med ovanstående formel. Valganciclovir filmdragerade tabletter kan emellertid användas om den beräknade dosen är inom 10 % av den tillgängliga dosen för tabletter och patienten kan svälja tabletter. Till exempel, om den beräknade dosen är mellan 405 mg och 495 mg kan en 450 mg tablett tas.

Det rekommenderas att övervaka serumkreatininnivåerna regelbundet och ta hänsyn till förändringar i längd och kroppsvikt samt att anpassa dosen på lämpligt sätt under profylaxperioden.

<u>Särskilda doseringsföreskrifter</u>
Pediatrisk population:
Dosering till barn som erhållit organtransplantat är individuell och baseras på patientens njurfunktion tillsammans med kroppsyta.

Äldre patienter:
Säkerhet och effekt har inte fastställts för denna patientpopulation. Inga studier har genomförts på vuxna över 65 år. Då njurclearance minskar med stigande ålder bör Valganciclovir Accord administreras till äldre patienter med särskild hänsyn till deras njurstatus (se tabell nedan). Se avsnitt 5.2.

Patienter med nedsatt njurfunktion:
Serumkreatininnivåerna eller beräknat kreatininclearance ska kontrolleras regelbundet. Dosjustering ska göras utifrån värdet på kreatininclearance enligt nedanstående tabell (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Kreatininclearance (ml/min) kan relateras till serumkreatinin enligt följande formel:

$$\text{För män} = \frac{(140 - \text{ålder [år]})\ x\ (\text{kroppsvikt [kg]})}{72\ x\ (0{,}011\ x\ \text{serumkreatinin [mikromol//l]})}$$

$$\text{För kvinnor} = 0{,}85\ x\ \text{värdet för män}$$

Clcr ml/min)	Induktionsdos av valganciklovir	Underhålls-/profylaktisk dos av valganciklovir
≥ 60	900 mg (2 tabletter) två gånger dagligen	900 mg (2 tabletter) en gång dagligen
40–59	450 mg (1 tablett) två gånger dagligen	450 mg (1 tablett) en gång dagligen
25–39	450 mg (1 tablett) en gång dagligen	450 mg (1 tablett) varannan dag
10–24	450 mg (1 tablett) varannan dag	450 mg (1 tablett) två gånger per vecka
< 10	Rekommenderas inte	Rekommenderas inte

Patienter som genomgår hemodialys:
För patienter som genomgår hemodialys (Clcr <10 ml/min) kan dosrekommendation ej ges. Valganciclovir ska därför inte användas till dessa patienter (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Patienter med nedsatt leverfunktion:
Säkerhet och effekt av valganciclovir har inte fastställts hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Patienter med svår leukopeni, neutropeni, anemi, trombocytopeni och pancytopeni:
Se avsnitt 4.4 innan behandling påbörjas.

Om antalet blodkroppar minskar markant under behandling med valganciklovir bör behandling med hematopoetiska tillväxtfaktorer och/eller avbrott av behandlingen övervägas (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

Valganciclovir Accord administreras oralt och bör, om möjligt, tas tillsammans med föda (se avsnitt 5.2).

Till barn som inte kan svälja Valganciclovir Accord filmdragerade tabletter kan valganciklovir pulver till oral lösning administreras.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet
Tabletterna ska inte delas eller krossas. Eftersom valganciklovir anses vara potentiellt teratogent och karcinogent hos människa ska försiktighet iakttas vid hantering av trasiga tabletter (se avsnitt 4.4). Undvik att trasiga eller krossade tabletter kommer i direkt kontakt med hud eller slemhinnor. Om detta inträffar, tvätta noga med tvål och vatten, skölj ögonen med riklig mängd sterilt vatten, eller med vanligt kranvatten om sterilt vatten inte finns tillgängligt.

4.3 Kontraindikationer

Valganciclovir Accord är kontraindicerat hos patienter med överkänslighet mot valganciklovir, ganciklovir eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Valganciclovir Accord är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Korsöverkänslighet
På grund av den likartade kemiska strukturen hos ganciklovir med den hos aciklovir och penciklovir, kan en korsöverkänslighetsreaktion mellan dessa läkemedel vara möjlig. Försiktighet ska därför iakttas när Valganciclovir Accord förskrivs till patienter med känd överkänslighet mot aciklovir eller penciklovir (eller mot deras prodrugs valaciklovir och famciklovir).

Mutagenicitet, teratogenicitet, karcinogenicitet, fertilitet och antikonception
Innan behandling med valganciklovir påbörjas ska patienterna informeras om de potentiella riskerna för fostret. I djurstudier har ganciklovir visat sig vara mutagent, teratogent, karcinogent och minska fertiliteten. Valganciclovir ska därför betraktas som potentiellt teratogent och karcinogent hos människa med risk att orsaka fosterskador och cancer (se avsnitt 5.3). Baserat på kliniska och pre-kliniska studier anses det också sannolikt att valganciclovir orsakar temporär eller permanent hämning av spermatogenesen. Kvinnor i fertil ålder ska rådas att använda effektiv preventivmetod under behandling och i minst 30 dagar efter avslutad behandling. Män ska rådas att använda kondom under behandlingen, och i ytterligare minst 90 dagar, om det inte är säkert att den kvinnliga partnern inte riskerar att bli gravid (se avsnitt 4.6, 4.8 och 5.3).

Valganciklovir har potential att orsaka cancer och reproduktionstoxicitet på lång sikt.

Myelosuppression
Svår leukopeni, neutropeni, anemi, trombocytopeni, pancytopeni, benmärgssvikt och aplastisk anemi har observerats hos patienter som behandlats med valganciklovir (och ganciklovir). Behandling ska inte inledas om det absoluta neutrofilantalet är färre än 500 celler/µl, om antalet trombocyter är färre än 25 000/µl eller om hemoglobinvärdet är lägre än 8 g/dl (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Vid förlängd profylax, längre än 100 dagar, bör risken för att utveckla leukopeni och neutropeni tas i beaktande (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.1).

Valganciclovir Accord bör användas med försiktighet hos patienter med tidigare hematologisk cytopeni eller en sjukdomshistoria med läkemedelsrelaterad hematologisk cytopeni och hos patienter som får strålbehandling.

Det rekommenderas att komplett blodstatus tas och att trombocytvärdet kontrolleras regelbundet under behandlingen. Ytterligare hematologisk kontroll kan vara befogad för patienter med nedsatt njurfunktion och hos barn, minst varje gång patienten besöker transplantationskliniken. Hos patienter som utvecklar svår leukopeni, neutropeni, anemi och/eller trombocytopeni rekommenderas att behandling med hematopoetiska tillväxtfaktorer och/eller dosuppehåll övervägs (se avsnitt 4.2).

Skillnad i biotillgänglighet jämfört med oralt ganciklovir
Biotillgängligheten av ganciklovir efter en engångsdos på 900 mg valganciklovir är cirka 60 %, jämfört med cirka 6 % efter administrering av 1 000 mg oralt ganciklovir (som kapslar). Överexponering för ganciklovir kan vara förenat med livshotande biverkningar. Därför bör dosrekommendationerna noggrant följas då behandling startas, vid övergång från induktions- till underhållsbehandling och hos patienter som kan övergå från oralt ganciklovir till valganciklovir, eftersom Valganciclovir Accord inte kan ersättas med ganciklovir kapslar i oförändrad dos. Patienter som byter från ganciklovir kapslar ska informeras om risken för överdosering om de tar mer än föreskrivet antal Valganciclovir Accord tabletter (se avsnitt 4.2 och 4.9).

Nedsatt njurfunktion
Hos patienter med nedsatt njurfunktion krävs dosjustering baserat på kreatininclearance (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Valganciclovir Accord filmdragerade tabletter ska inte användas till patienter som behandlas med hemodialys (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Användning med andra läkemedel
Kramper har rapporterats hos patienter som tar imipenem-cilastatin och ganciklovir. Valganciclovir ska inte tas tillsammans med imipenem-cilastatin om inte de förväntade fördelarna överväger de eventuella riskerna (se avsnitt 4.5).

Patienter som behandlas med valganciklovir och (a) didanosin, (b) läkemedel som är kända för att vara benmärgshämmande (t.ex. zidovudin) eller (c) substanser som påverkar njurfunktionen ska kontrolleras noga avseende tecken på ökad toxicitet (se avsnitt 4.5).

Den kontrollerade kliniska studien med valganciklovir för profylaktisk behandling av CMV-sjukdom vid transplantation, som beskrivs i detalj i avsnitt 5.1, inkluderade inte lung- och tarmtransplanterade patienter. Därför är erfarenheten hos dessa transplantationspatienter begränsad.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedelsinteraktioner med valganciklovir

Interaktionsstudier med valganciklovir *in vivo* har inte utförts. Eftersom valganciklovir fullständigt och snabbt metaboliseras till ganciklovir, förväntas samma läkemedelsinteraktioner med valganciklovir som de som är förenade med ganciklovir.

Läkemedelsinteraktioner med ganciklovir

Farmakokinetiska interaktioner

Probenecid
Probenecid som gavs tillsammans med oralt ganciklovir resulterade i en statistiskt signifikant minskning i njurclearance av ganciklovir (20%), vilket ledde till en statistiskt signifikant ökad exponering (40%). Dessa förändringar överensstämde med en interaktionsmekanism som involverar konkurrens om njurtubulär sekretion. Därför ska patienter som tar probenecid och valganciklovir kontrolleras noggrant för ganciklovirtoxicitet.

Didanosin
Plasmakoncentrationerna av didanosin visade sig följdriktigt öka när det gavs tillsammans med intravenöst ganciklovir. Vid intravenösa doser om 5 och 10 mg/kg/dygn observerades en ökning av AUC för didanosin med mellan 38 – 67% vilket bekräftar en farmakokinetisk interaktion vid samtidig administrering av dessa läkemedel. Det var ingen signifikant effekt på ganciklovirkoncentrationerna. Patienterna ska kontrolleras noggrant för didanosintoxicitet, t.ex. pankreatit (se avsnitt 4.4).

Andra antivirala läkemedel
Cytokrom P450-isoenzymer är inte inblandat i ganciklovirs farmakokinetik. Därför förväntas inga farmakokinetiska interaktioner med proteashämmare och icke-nukleosid omvänd transkriptas-hämmare.

Farmakodynamiska interaktioner

Imipenem-cilastatin
Kramper har rapporterats hos patienter som tar ganciklovir och imipenem-cilastatin samtidigt och en farmakodynamisk interaktion mellan dessa läkemedel kan inte uteslutas. Dessa läkemedel ska inte användas samtidigt om inte de förväntade fördelarna överväger de eventuella riskerna (se avsnitt 4.4).

Zidovudin
Både zidovudin och ganciklovir har potential att orsaka neutropeni och anemi. En farmakodynamisk interaktion kan uppkomma vid samtidig administrering av dessa läkemedel. Det kan hända att vissa patienter inte tolererar samtidig behandling med full dos (se avsnitt 4.4).

Möjliga läkemedelsinteraktioner
Toxiciteten kan öka när ganciklovir/valganciklovir administreras samtidigt med andra läkemedel som är kända för att vara myelosuppressiva eller förknippas med nedsatt njurfunktion. Detta inkluderar nukleosider (t.ex. zidovudin, didanosin, stavudin) och nukleotidanaloger (t.ex. tenofovir, adefovir), immunsuppressiva läkemedel (t.ex. ciklosporin, takrolimus, mykofenolatmofetil), antineoplastiska läkemedel (t.ex. doxorubicin, vinblastin, vinkristin, hydroxiurea) och antiinfektiva läkemedel (trimetoprim/sulfa, dapson, amfotericin B, flucytosin, pentamidin). Därför ska samtidig användning av dessa läkemedel med valganciklovir endast övervägas om den möjliga nyttan överväger de möjliga riskerna (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Preventivmetoder för män och kvinnor
Som en följd av den potentiella risken för reproduktionstoxicitet och teratogenicitet måste fertila kvinnor rådas att använda effektivt preventivmedel under behandlingen och i minst 30 dagar efter avslutad behandling. Manliga patienter måste rådas att använda kondom under behandlingen och i minst 90 dagar efter avslutad behandling med valganciklovir såvida det inte är säkert att den kvinnliga partnern inte riskerar att bli gravid (se avsnitt 4.4 och 5.3).

Graviditet
Säkerheten för användning av Valganciclovir Accord till gravida kvinnor har inte fastställts. Den aktiva metaboliten, ganciklovir, diffunderar lätt igenom den humana placentan. Baserat på den farmakologiska verkningsmekanismen och reproduktionstoxiciteten som observerats i djurstudier med ganciklovir (se avsnitt 5.3) finns en teoretisk risk för fosterskadande effekt hos människa.

Valganciclovir ska inte användas vid graviditet om inte den terapeutiska nyttan för modern överväger den potentiella risken för fosterskadande effekt på fostret.

Amning
Det är okänt om ganciklovir utsöndras i bröstmjölk hos människa, men möjligheten att ganciklovir utsöndras i bröstmjölk och orsakar allvarliga biverkningar hos ammade barn kan inte uteslutas. Djurdata tyder på att ganciklovir utsöndras i mjölken till diande råttor. Därför måste amningen avbrytas under behandling med valganciklovir (se avsnitt 4.3 och 5.3).

Fertilitet
En liten klinisk studie med njurtransplanterade patienter som fick Valganciclovir Accord för CMV-profylax i upp till 200 dagar visade att valganciklovir påverkade spermatogenes med nedsatt spermiedensitet och spermierörlighet, uppmätt efter avslutad behandling. Denna effekt tycks vara reversibel och cirka sex månader efter utsättning av Valganciclovir Accord har genomsnittlig

spermiedensitet och spermierörlighet återgått till nivåer jämförbara med de som observerades hos obehandlade kontroller.

I djurstudier försämrade ganciklovir fertiliteten hos han- och honmöss och har visat sig hämma spermatogenes och inducera testikelatrofi hos möss, råttor och hundar vid doser som anses kliniskt relevanta.

Baserat på kliniska och pre-kliniska studier anses det troligt att ganciklovir (och valganciklovir) kan orsaka tillfällig eller permanent hämning av human spermatogenes (se avsnitt 4.4 och 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts.

Biverkningar såsom kramper, yrsel och förvirring har rapporterats vid användning av valganciklovir och/eller ganciklovir. Om detta inträffar kan uppgifter som kräver skärpt uppmärksamhet påverkas, såsom patientens förmåga att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

a. Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Valganciklovir är en prodrug av ganciklovir, och metaboliseras snabbt och fullständigt till ganciklovir efter oral administrering. De biverkningar som är kända från användning av ganciklovir kan förväntas förekomma även med valganciklovir. Alla biverkningar som observerats i kliniska studier med valganciklovir har tidigare observerats med ganciklovir. Därför är biverkningar som rapporterats med intravenöst eller oralt (läkemedelsformulering som inte längre är tillgänglig) ganciklovir eller med valganciklovir inkluderade i nedanstående tabell över biverkningar.

Hos patienter som behandlats med valganciklovir/ganciklovir är de allvarligaste och vanligaste biverkningarna hematologiska reaktioner och inkluderar neutropeni, anemi och trombocytopeni – se avsnitt 4.4.

Frekvenserna som presenteras i tabellen över biverkningar härrör från en poolad patientpopulation (n = 1704) som fått underhållsbehandling med ganciklovir eller valganciklovir. Undantaget är anafylaktisk reaktion, agranulocytos och granulocytopeni, där frekvenserna härrör från erfarenhet efter marknadsintroduktionen. Biverkningarna är listade enligt MedDRAs klassificering av organsystem. Frekvenskategorierna definieras enligt följande konvention: mycket vanliga (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100, < 1/10), mindre vanliga (≥ 1/1000, < 1/100), sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1000) och mycket sällsynta (< 1/10 000).

Den övergripande säkerhetsprofilen för ganciklovir/valganciklovir överensstämmer mellan HIV-populationen och populationen som fått transplantat, förutom att näthinneavlossning endast rapporterats hos patienter med CMV-retinit. Det föreligger emellertid vissa skillnader i frekvens för vissa biverkningar. Valganciklovir förknippas med en högre risk för diarré jämfört med intravenöst ganciklovir. Feber, candidainfektioner, depression, svår neutropeni (ANC < 500/µl) och hudreaktioner har rapporterats oftare hos patienter med HIV. Njur- och leverrubbningar rapporteras oftare hos patienter som fått organtransplantat.

b. Tabell över läkemedelsbiverkningar

Biverkning (MedDRA) Klassificering av organsystem	**Frekvenskategori**
Infektioner och infestationer:	
Candidainfektion inklusive oral candidainfektion	Mycket vanliga
Övre luftvägsinfektion	
Sepsis	Vanliga
Influensa	
Urinvägsinfektion	
Cellulit	
Blodet och lymfsystemet:	
Neutropeni	Mycket vanliga
Anemi	
Trombocytopeni	Vanliga
Leukopeni	
Pancytopeni	
Benmärgssvikt	Mindre vanliga
Aplastisk anemi	Sällsynta
Agranulocytos*	
Granulocytopeni*	
Immunsystemet:	
Överkänslighet	Vanliga
Anafylaktisk reaktion*	Sällsynta
Metabolism och nutrition:	
Aptitlöshet	Mycket vanliga
Viktminskning	Vanliga

Biverkning (MedDRA) Klassificering av organsystem	**Frekvenskategori**
Psykiska störningar:	
Depression	Vanliga
Förvirringstillstånd	
Oro	
Agitation	Mindre vanliga
Psykotisk sjukdom	
Onormala tankar	
Hallucinationer	
Centrala och perifera nervsystemet:	
Huvudvärk	Mycket vanliga
Sömnlöshet	Vanliga
Perifer neuropati	
Yrsel	
Parestesi	
Hypestesi	
Kramper	
Dysgeusi (smakstörning)	
Tremor	Mindre vanliga
Ögon:	
Synrubbning	Vanliga
Näthinneavlossning**	
Glaskroppsstörning	
Ögonvärk	

Biverkning (MedDRA) Klassificering av organsystem	**Frekvenskategori**
Konjunktivit	
Makulaödem	
Öron och balansorgan:	
Öronvärk	Vanliga
Dövhet	Mindre vanliga
Hjärtat*:*	
Arytmier	Mindre vanliga
Blodkärl*:*	
Hypotoni	Vanliga
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum:	
Hosta	Mycket vanliga
Dyspné	
Magtarmkanalen:	
Diarré	Mycket vanliga
Illamående	
Kräkning	
Buksmärta	
Dyspepsi	Vanliga
Gasbildning	
Övre buksmärta	
Förstoppning	
Munsår	
Dysfagi	

Biverkning (MedDRA) Klassificering av organsystem	**Frekvenskategori**
Utspänd buk	
Pankreatit	
Lever och gallvägar:	
Förhöjt alkaliskt fosfatas i blod	Vanliga
Onormal leverfunktion	
Förhöjt aspartataminotransferas	
Förhöjt alaninaminotransferas	
Hud och subkutan bindväv:	
Dermatit	Mycket vanliga
Nattliga svettningar	Vanliga
Klåda	
Hudutslag	
Alopeci	
Torr hud	Mindre vanliga
Urtikaria	
Muskuloskeletala systemet och bindväv:	
Ryggsmärta	Vanliga
Myalgi	
Artralgi	
Muskelkramper	
Njurar och urinvägar:	
Njurfunktionsnedsättning	Vanliga
Minskat renalt kreatininclearance	

Biverkning (MedDRA) Klassificering av organsystem	**Frekvenskategori**
Ökat kreatinin i blod	
Njursvikt	Mindre vanliga
Hematuri	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel:	
Manlig infertilitet	Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:	
Pyrexi	Mycket vanliga
Trötthet	
Smärta	Vanliga
Frossa	
Sjukdomskänsla	
Asteni	
Bröstsmärta	Mindre vanliga

**Frekvenserna av dessa biverkningar härrör från erfarenhet efter marknadsintroduktionen*
***Näthinneavlossning har endast rapporterats hos HIV-patienter som behandlats för CMV-retinit*

Beskrivning av utvalda biverkningar

Neutropeni
Risken för neutropeni är inte förutsägbar baserat på antalet neutrofiler innan behandlingen startar. Neutropeni uppkommer vanligen under den första eller andra veckan av induktionsbehandling. Antalet blodkroppar normaliseras vanligtvis inom 2 till 5 dagar efter att läkemedlet avslutats eller dosen minskats (se avsnitt 4.4).

Trombocytopeni
Patienter med lågt antal trombocyter innan behandlingen startar (< 100 000/µl) har en ökad risk att utveckla trombocytopeni. Patienter med iatrogen immunsuppression på grund av behandling med immunsuppressiva läkemedel löper större risk att få trombocytopeni än patienter med AIDS (se avsnitt 4.4). Svår trombocytopeni kan förknippas med potentiellt livshotande blödning.

Behandlingstidens eller indikationens inverkan på biverkningar
Svår neutropeni (ANC < 500/µl) ses oftare hos patienter med CMV-retinit (14 %) som får behandling

med valganciklovir, intravenöst eller oralt ganciklovir än hos patienter med organtransplantat som får valganciklovir eller oralt ganciklovir. Hos patienter som fått valganciklovir eller oralt ganciklovir i 100 dagar efter transplantationen var incidensen för svår neutropeni 5 % hos patienter som fått valganciklovir och 3 % hos patienter som fått oralt ganciklovir. Hos patienter som fått valganciklovir i 200 dagar efter transplantationen var incidensen för svår neutropeni 10 %.

En större ökning av serumkreatinin sågs hos patienter som fått organtransplantat och som behandlades i 100 eller 200 dagar efter transplantationen med både valganciklovir eller oralt ganciklovir jämfört med patienter med CMV-retinit. Nedsatt njurfunktion förekommer emellertid ofta hos organtransplanterade patienter.

Den övergripande säkerhetsprofilen för Valganciclovir Accord ändrades inte när profylaxbehandlingen förlängdes i upp till 200 dagar hos njurtransplanterade högriskpatienter. Leukopeni rapporterades med en något högre incidens hos gruppen som fick behandling i 200 dagar medan incidensen för neutropeni, anemi och trombocytopeni var likvärdig i båda grupperna.

c. Pediatrisk population

Valganciklovir har studerats på 179 pediatriska patienter som fått organtransplantat och som löpte risk att utveckla CMV-sjukdom (i åldrarna 3 veckor till 16 år) och hos 133 nyfödda med symtomatisk kongenital CMV-sjukdom (i åldrarna 2 till 31 dagar), med en exponering för ganciklovir som varierade mellan 2 till 200 dagar.

De vanligast rapporterade biverkningarna vid behandling i pediatriska kliniska prövningar var diarré, illamående, neutropeni, leukopeni och anemi.

Hos patienter som erhållit organtransplantat var den övergripande säkerhetsprofilen likvärdig hos barn och vuxna. Neutropeni rapporterades med en något högre incidens i de två studierna som utförts på pediatriska patienter med organtransplantat jämfört med vuxna. Det fanns dock inget samband mellan neutropeni och infektiösa biverkningar i den pediatriska populationen. En större risk för cytopeni hos nyfödda och spädbarn motiverar noggrann övervakning av blodstatus hos dessa åldersgrupper (se avsnitt 4.4).

Hos njurtransplanterade pediatriska patienter förknippades inte förlängd exponering för valganciklovir upp till 200 dagar med en övergripande ökning av incidensen av biverkningar. Incidensen av allvarlig neutropeni (ANC < 500/µl) var högre hos barn som fått njurtransplantat och som behandlades upp till 200 dagar jämfört med barn som behandlades upp till 100 dagar, att jämföra med vuxna patienter med njurtransplantat som behandlades upp till 100 dagar eller 200 dagar (se avsnitt 4.4).

Endast begränsade data finns tillgängliga för nyfödda och spädbarn med symtomatisk kongenital CMV-infektion som behandlats med valganciklovir. Säkerheten verkar dock vara överensstämmande med den kända säkerhetsprofilen för valganciklovir/ganciklovir.

<u>Rapportering av misstänkta biverkningar</u>
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta–riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan):

Läkemedelsverket
Box 26

751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se.

4.9 Överdosering

Erfarenhet av överdosering med valganciklovir och intravenöst ganciklovir
Det kan förväntas att en överdos av valganciklovir eventuellt också skulle kunna resultera i förhöjd njurtoxicitet (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Rapporter om överdosering med intravenöst ganciklovir, några med dödlig utgång, har inkommit från kliniska prövningar och efter godkännandet för försäljning. I några av dessa fall har inga biverkningar rapporterats. Majoriteten av patienterna fick eller flera av följande biverkningar:

- *Hematologisk toxicitet*: myelosuppression inkluderande pancytopeni, benmärgssvikt, leukopeni, neutropeni, granulocytopeni.
- *Hepatotoxicitet*: hepatit, leverfunktionsrubbning.
- *Njurtoxicitet*: försämring av hematuri hos en patient med tidigare njurfunktionsnedsättning, akut njurskada, förhöjt kreatinin.
- *Gastrointestinal toxicitet*: buksmärta, diarré, kräkningar.
- *Neurotoxicitet*: generaliserad tremor, kramper.

Hemodialys och hydrering kan vara till nytta för att reducera blodplasmanivåerna hos patienter som får en överdos av valganciklovir (se avsnitt 5.2).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel för systemiskt bruk, nukleosider och nukleotider exklusive omvänd transkriptashämmare, ATC-kod: J05A B14.

Verkningsmekanism

Valganciklovir är en L-valinsyraester (prodrug) av gancickovir. Efter oral administrering metaboliseras valganciklovir snabbt och fullständigt till ganciklovir av tarm- och leveresteraser. Ganciklovir är en syntetisk analog av 2'-deoxiguanosin och hämmar replikation av herpesvirus *in vitro* och *in vivo*. Känsliga humanvirus inkluderar humant cytomegalovirus (HCMV), herpes simplex-virus 1 och 2 (HSV-1 och HSV-2), humant herpesvirus 6, 7 och 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), Epstein-Barr-virus (EBV), varicella-zoster-virus (VZV) och hepatit B-virus (HBV).

Hos CMV-infekterade celler fosforyleras ganciklovir initialt till ganciklovirmonofosfat av virusproteinkinas, pUL97. Ytterligare fosforylering sker med hjälp av cellulära kinaser till ganciklovirtrifosfat, som sedan långsamt metaboliseras intracellulärt. Metabolism av trifosfat har visat sig förekomma i HSV- och HCMV-infekterade celler med halveringstider på 18 respektive mellan 6 och 24 timmar, efter avlägsnande av extracellulärt ganciklovir. Eftersom fosforyleringen i hög grad är beroende av viruskinas sker fosforylering av ganciklovir huvudsakligen hos virusinfekterade celler.

Ganciklovirs virostatiska aktivitet beror på hämning av syntesen av virus-DNA genom: (a) kompetitiv hämning av inkorporering av deoxiguanosintrifosfat i DNA genom virusets DNA-polymeras, och (b)

inkorporering av ganciklovirtrifosfat i virus-DNA, vilket medför att ytterligare förlängning av virus-DNA avbryts, eller blir mycket begränsad.

Antiviral aktivitet
Den antivirala aktiviteten *in vitro* mätt som IC50 för ganciklovir mot CMV är inom området 0,08 µM (0,02 µg/ml) till 14 µM (3,5 µg/ml).

Valganciklovirs kliniska antivirala effekt har påvisats vid behandling av patienter med AIDS med nyligen diagnostiserad CMV-retinit. Förekomsten av CMV-utsöndring i urin minskade från 46 % (32/69) av patienterna vid studiestarten till 7 % (4/55) av patienterna efter fyra veckors behandling med valganciklovir.

Klinisk effekt och säkerhet

Vuxna patienter

Behandling vid CMV-retinit:

Patienter med nyligen diagnostiserad CMV-retinit randomiserades i en studie för induktionsterapi med antingen valganciklovir 900 mg två gånger dagligen eller intravenöst ganciklovir 5 mg/kg två gånger dagligen. Andelen patienter med fotografisk progression av CMV-retinit vid vecka 4 var jämförbar i båda behandlingsgrupperna. Antalet patienter som förvärrades var 7/70 i gruppen som fick intravenöst ganciklovir respektive 7/71 i valganciklovir-gruppen.

Efter induktionsbehandlingen fick samtliga patienter i denna studie underhållsbehandling med valganciklovir i dosen 900 mg en gång dagligen. Medel- (median-) tiden från randomisering till progression av CMV-retinit i den grupp som fick induktions- och underhållsbehandling med valganciklovir var 226 (160) dagar, och i gruppen som fick induktionsbehandling med intravenöst ganciklovir och underhållsbehandling med valganciklovir var den 219 (125) dagar.

Profylax mot CMV-sjukdom vid transplantation:

En dubbelblind klinisk prövning med dubbel-dummy-teknik och aktiv komparator har genomförts med hjärt-, lever- och njurtransplanterade patienter (lung- och magtarmtransplanterade patienter inkluderades inte i studien) med hög risk för CMV-sjukdom (D+/R-) som antingen fick valganciklovir (900 mg en gång dagligen) eller oralt ganciklovir (1 000 mg tre gånger dagligen) med början inom 10 dagar och till och med 100 dagar efter transplantation. Incidensen av CMV-sjukdom (CMV-syndrom + vävnadsinvasiv sjukdom) var under de första 6 månaderna efter transplantation 12,1 % i valganciklovir-armen (n=239) jämfört med 15,2 % i armen med oralt ganciklovir (n=125). Den övervägande delen av fallen uppträdde efter avbrottet av profylax (efter dag 100) som i valganciklovir-armen i genomsnitt uppträdde senare än de i armen med oralt ganciklovir. Incidensen av akuta avstötningsepisoder under de första 6 månaderna var 29,7 % hos patienter randomiserade till valganciklovir jämfört med 36,0 % i armen med oralt ganciklovir, med en likvärdig incidens av transplantatförlust som uppträdde hos 0,8 % av patienterna i varje arm.

En dubbelblind, placebokontrollerad studie har genomförts på 326 njurtransplanterade patienter med hög risk för CMV-sjukdom (D+/R-) för att bedöma effekt och säkerhet av förlängt CMV-profylax med valganciklovir från 100 till 200 dagar efter transplantation. Patienter randomiserades (1:1) att få valganciklovir tabletter (900 mg en gång dagligen) inom 10 dagar till och med 200 dagar efter transplantation eller till och med 100 dagar efter transplantation följt av 100 dagar med placebo.

Andelen patienter som utvecklade CMV-sjukdom under de första 12 månaderna efter transplantation visas i tabellen nedan.

Procent av njurtransplanterade patienter med CMV-sjukdom[1], 12 månader ITT-population[A]

	Valganciklovir 900 mg en gång dagligen 100 dagar (n=163)	Valganciklovir 900 mg en gång dagligen 200 dagar (n=155)	Skillnad mellan behandlingsgrupper
Patienter med bekräftad eller förmodad CMV-sjukdom[2]	71 (43,6 %) [35,8 %; 51,5 %]	36 (23,2 %) [16,8 %; 30,7 %]	20,3 % [9,9 %; 30,8 %]
Patienter med bekräftad CMV-sjukdom	60 (36,8 %) [29,4 %; 44,7 %]	25 (16,1 %) [10,7 %; 22,9 %]	20,7 % [10,9 %; 30,4 %]

[1]CMV-sjukdom definieras som antingen CMV-syndrom eller vävnadsinvasiv CMV.

[2]Bekräftad CMV är ett kliniskt bekräftat fall av CMV-sjukdom. Patienter förmodades ha CMV-sjukdom om utvärdering vecka 52 saknades och om bekräftelse på CMV-sjukdom före denna tidpunkt saknades.

[A]Resultaten som sågs upp till 24 månader var i linje med resultaten upp till 12 månader: Bekräftad eller förmodad CMV-sjukdom var 48,5 % i gruppen med behandling i 100 dagar jämfört med 34,2 % i gruppen med behandling i 200 dagar; skillnaden mellan behandlingsgrupperna var 14,3 % [3,2 %; 25,3 %].

Signifikant färre njurtransplanterade högriskpatienter utvecklade CMV-sjukdom efter CMV-profylax med valganciklovir till och med 200 dagar efter transplantationen jämfört med patienter som fick CMV-profylax med valganciklovir till och med 100 dagar efter transplantationen.

Transplantatets överlevnad såväl som incidensen av biopsidokumenterad akut avstötning var likvärdig i båda behandlingsgrupperna. Transplantatets överlevnad vid 12 månader efter transplantationen var 98,2 % (160/163) vid dosering i 100 dagar och 98,1 % (152/155) vid dosering i 200 dagar. Upp till 24 månader efter transplantationen rapporterades ytterligare fyra fall av transplantatförlust, alla i gruppen med dosering i 100 dagar. Incidensen av biopsidokumenterad akut avstötning vid 12 månader efter transplantationen var 17,2 % (28/163) vid dosering i 100 dagar och 11,0 % (17/155) vid dosering i 200 dagar. Upp till 24 månader efter transplantationen har ytterligare ett fall rapporterats i gruppen med dosering i 200 dagar.

Virusresistens

Virusresistens mot ganciklovir kan uppkomma under underhållsbehandling med valganciklovir genom vissa mutationer i viruskinasgenen (UL97), som svarar för monofosforylering av ganciklovir och/eller genom mutationer i viruspolymerasgenen (UL54). I kliniska isolat var sju vedertagna UL97-substitutioner: M460V/I, H520Q, C592G, A594V, L595S och C603W de vanligast rapporterade ganciklovirresistens-associerade substitutionerna. Virus som innehåller mutationer i UL97-genen är endast resistenta mot ganciklovir, medan virus med mutationer i UL54-genen är resistenta mot ganciklovir men kan eventuellt visa korsresistens mot andra antivirala medel som också verkar på viruspolymeras.

Behandling av CMV-retinit:

En genotypisk analys av CMV hos polymorfonukleära leukocyt (PMNL)-isolat från 148 patienter med CMV-retinit som inkluderats i en klinisk studie har visat att 2,2 %, 6,5 %, 12,8 % och 15,3 % innehåller UL97-mutationer efter 3, 6, 12 respektive 18 månaders behandling med valganciklovir.

Profylax mot CMV-sjukdom vid transplantation:

Studie med aktivt jämförelseläkemedel

Resistens undersöktes genom genotypisk analys av CMV i PMNL-prov insamlade a) på dag 100 (vid slutet av profylax med studieläkemedel) och b) vid fall av misstänkt CMV-sjukdom upp till 6 månader efter transplantation. Från de 245 patienterna randomiserade till att få valganciklovir fanns 198 prover från dag 100 tillgängliga för analys och i dessa observerades inga mutationer för ganciklovir-resistens. Detta kan jämföras med två mutationer för ganciklovir-resistens som påvisades i de 103 prover som testades (1,9 %) från patienter i jämförelsearmen med oralt ganciklovir.

Av de 245 patienterna randomiserade till valganciklovir testades prover från 50 patienter med misstänkt CMV-sjukdom och inga mutationer för resistens observerades. Av de 127 patienterna som randomiserades till jämförelsearmen med ganciklovir testades prover från 29 patienter med misstänkt CMV-sjukdom, från vilka två mutationer för resistens observerades, vilket gav en incidens för resistens på 6,9 %.

Förlängd profylaxstudie från 100 till 200 dagar efter transplantation

Genotypisk analys utfördes på UL54- och UL97-generna från virus extraherade från 72 patienter som uppfyllde kriterierna för resistensanalys: patienter med en positiv virusmängd (>600 kopior/ml) vid slutet av profylaxen och/eller patienter som hade bekräftad CMV-sjukdom upp till 12 månader (52 veckor) efter transplantationen. Tre patienter i varje behandlingsgrupp hade känd ganciklovir-resistensmutation.

Pediatrisk population

Behandling av CMV-retinit:
Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för valganciklovir för alla grupper av den pediatriska populationen för behandling av infektion på grund av CMV hos patienter med nedsatt immunförsvar (information om pediatrisk användning finns i avsnitt 4.2).

Profylax mot CMV-sjukdom vid transplantation:
En studie av farmakokinetik och säkerhet i fas II hos barn som erhållit organtransplantat (i åldrarna 4 månader till 16 år, n=63) och som fick valganciklovir en gång dagligen i upp till 100 dagar enligt doseringsalgoritmen för barn (se avsnitt 4.2) visade en exponering som liknar den hos vuxna (se avsnitt 5.2). Uppföljningstiden efter behandling var 12 veckor. Status för CMV D/R-serologi vid baslinjen var D+/R- hos 40 %, D+/R+ hos 38 %, D-/R+ hos 19 % och D-/R- hos 3 % av fallen. Förekomst av CMV-virus rapporterades hos 7 patienter. Biverkningarna som observerades liknade de hos vuxna (se avsnitt 4.8).
En tolerabilitetsstudie i fas IV på pediatriska mottagare av njurtransplantat (i åldrarna 1 till 16 år, n=57) som fick valganciklovir en gång dagligen i upp till 200 dagar enligt doseringsalgoritmen (se avsnitt 4.2) resulterade i en låg incidens av CMV. Uppföljningstiden efter behandling var 24 veckor. Status för CMV D/R-serologi vid baslinjen var D+/R+ hos 45 %, D+/R- hos 39 %, D-/R+ hos 7 % och ND/R+ hos

2 % av fallen. CMV-viremi rapporterades hos 3 patienter och ett fall av CMV-syndrom misstänktes hos en patient men det bekräftades inte genom CMV-PCR av centrallaboratoriet. De observerade biverkningarna var av liknande karaktär som de hos vuxna (se avsnitt 4.8).

Dessa data stödjer extrapolering av effektdata från vuxna till barn och ger doseringsrekommendationer för pediatriska patienter.

En studie i fas 1 av farmakokinetik och säkerhet hos hjärttransplanterade patienter (i åldrarna 3 veckor till 125 dagar, n=14) som erhöll en daglig engångsdos med valganciklovir enligt doseringsalgoritmen för barn (se avsnitt 4.2) under två dagar i följd gav en exponering som liknade den hos vuxna (se avsnitt 5.2) Uppföljningstiden efter behandling var 7 dagar. Säkerhetsprofilen överensstämde med andra studier på barn och vuxna, även om patientantalet och exponeringen för valganciklovir var begränsad i denna studie.

Kongenital CMV:
Effekten och säkerheten för ganciklovir och/eller valganciklovir studerades på nyfödda och spädbarn med kongenital symtomatisk CMV-infektion i två studier.

I den första studien studerades farmakokinetiken och säkerheten av en engångsdos med valganciklovir (dosintervall 14-16-20 mg/kg/dos) hos 24 nyfödda barn (i åldrarna 8 till 34 dagar) med symtomatisk kongenital CMV-sjukdom (se avsnitt 5.2). De nyfödda barnen fick 6 veckors antiviral behandling, medan 19 av de 24 patienterna fick upp till 4 veckors behandling med oralt valganciklovir och under de återstående 2 veckorna fick de ganciklovir intravenöst. De 5 återstående patienterna fick ganciklovir intravenöst under den största delen av studietiden. I den andra studien studerades effekt och säkerhet vid sex veckors behandling jämfört med sex månaders behandling med valganciklovir hos 109 spädbarn i åldrarna 2 till 30 dagar med symtomatisk kongenital CMV-sjukdom. Alla spädbarn fick valganciklovir oralt i en dos om 16 mg/kg två gånger dagligen under 6 veckor. Efter 6 veckors behandling randomiserades spädbarnen 1:1 till fortsatt behandling med valganciklovir med samma dos eller till att få matchande placebo för att fullfölja 6 månaders behandling.

Denna behandlingsindikation rekommenderas för närvarande inte för valganciklovir. Utformningen av studierna och resultaten som erhölls är alltför begränsade för att kunna dra riktiga slutsatser om effekt och säkerhet för valganciklovir.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Valganciklovirs farmakokinetiska egenskaper har utvärderats på HIV- och CMV-seropositiva patienter, patienter med AIDS och CMV-retinit och på organtransplanterade patienter.

Dosproportionalitet med avseende på AUC för ganciklovir efter administrering av valganciklovir inom dosområdet 450 till 2625 mg visades enbart då föda intogs samtidigt.

<u>Absorption</u>
Valganciklovir är en prodrug till ganciklovir. Den absorberas väl i magtarmkanalen och metaboliseras snabbt och fullständigt till ganciklovir i tarmväggen och levern. Systemexponeringen av valganciklovir är kortvarig och låg. Biotillgängligheten av ganciklovir från oral dosering av valganciklovir är cirka 60 % över samtliga patientpopulationer som studerats och den resulterande exponeringen av ganciklovir är likartad den som efter intravenös administrering (se tabell nedan). Som jämförelse är biotillgängligheten av ganciklovir 6–8 % efter administrering av 1 000 mg oralt ganciklovir (som kapslar).

Valganciklovir hos HIV-positiva, CMV-positiva patienter:
Systemisk exponering hos HIV-positiva, CMV-positiva patienter efter administrering av ganciklovir och valganciklovir två gånger dagligen i en vecka är:

Parameter	Ganciklovir (5 mg/kg, i.v.) n = 18	Valganciklovir (900 mg, p.o.) n = 25	
		Ganciklovir	Valganciklovir
AUC (0–12 h) (µg tim./ml)	28,6 ± 9,0	32,8 ± 10,1	0,37 ± 0,22
C_{max} (µg/ml)	10,4 ± 4,9	6,7 ± 2,1	0,18 ± 0,06

Effekten av ganciklovir som ökad tid till progression av CMV-retinit har visat sig korrelera med systemexponering (AUC).

Valganciklovir hos organtransplanterade patienter:
Systemexponering vid steady state av ganciklovir hos organtransplanterade patienter efter daglig oral administrering av ganciklovir och valganciklovir är:

Parameter	Ganciklovir (1 000 mg tre gånger dagligen) n=82	Valganciklovir (900 mg, en gång dagligen) n=161
		Ganciklovir
AUC (0–24 h) (µg tim./ml)	28,0 ± 10,9	46,3 ± 15,2
C_{max} (µg/ml)	1,4 ± 0,5	5,3 ± 1,5

Systemexponeringen av ganciklovir hos hjärt-, njur- och levertransplanterade mottagare var likartad efter oral administrering av valganciklovir enligt dosalgoritmen för renal funktion.

Effekt av födointag:
När valganciklovir gavs tillsammans med föda och i den rekommenderade dosen 900 mg sågs högre medelvärden av både AUC för ganciklovir (cirka 30 %) och C_{max} för ganciklovir (cirka 14 %) än vid fasta. Variationen mellan individer i exponering av ganciklovir minskar också då valganciklovir tas med föda. I kliniska studier har valganciklovir endast administrerats tillsammans med föda. Därför rekommenderas att Valganciclovir Accord administreras tillsammans med föda (se avsnitt 4.2).

Distribution
På grund av den snabba omvandlingen av valganciklovir till ganciklovir fastställdes inte valganciklovirs proteinbindning. Distributionsvolymen vid steady state (Vd) var 0,680 ± 0,161 l/kg (n = 114) efter intravenös administrering av ganciklovir. För intravenöst ganciklovir, korrelerar distributionsvolymen med kroppsvikt med värden för distributionsvolym vid steady-state inom intervallet 0,54-0,87 l/kg. Ganciklovir penetrerar cerebrospinalvätskan. Bindning till plasmaproteiner var 1-2 % över ganciklovirkoncentrationerna med 0,5 och 51 µg/ml.

Metabolism
Valganciklovir metaboliseras snabbt och fullständigt till ganciklovir; inga andra metaboliter har detekterats. Ganciklovir i sig metaboliseras inte i någon större utsträckning.

Eliminering
Efter dosering med oralt valganciklovir, hydrolyseras läkemedlet snabbt till ganciklovir. Ganciklovir elimineras från den systemiska cirkulationen genom glomerulär filtration och aktiv tubulär sekretion. Hos patienter med normal njurfunktion återfanns mer än 90 % av intravenöst administrerat ganciklovir oförändrat i urinen inom 24 timmar. Efter administrering av valganciklovir till patienter med normal njurfunktion minskade ganciklovirs post-maximala plasmakoncentrationer av ganciklovir med en halveringstid i intervallet 0,4 till 2,0 timmar.

Farmakokinetik hos speciella patientgrupper

Pediatrisk population
I en farmakokinetik- och säkerhetsstudie i fas II hos barn som erhållit organtransplantat (i åldrarna 4 månader till 16 år, n=63) gavs valganciklovir en gång dagligen i upp till 100 dagar. De farmakokinetiska parametrarna var likvärdiga för alla organtyper och åldersintervall och jämförbara med vuxnas. Populationsfarmakokinetisk modellering antydde att biotillgängligheten var cirka 60 %. Clearance var positivt influerat av både kroppsyta och njurfunktion.

I en farmakokinetik- och säkerhetsstudie i fas I hos barn som erhållit hjärttransplantat (i åldrarna 3 veckor till 125 dagar, n=14) gavs valganciklovir en gång dagligen under två studiedagar. Baserat på populationsfarmakokinetiken uppskattades att medelvärdet för biotillgänglighet var 64 %.

En jämförelse av resultaten från dessa två studier och de farmakokinetiska resultaten från den vuxna populationen visar att intervallen av $AUC_{0\text{-}24h}$ var likvärdiga över alla åldersgrupper, inklusive vuxna. Medelvärdena för $AUC_{0\text{-}24h}$ och C_{max} var också likvärdiga över alla pediatriska åldersgrupper <12 år, även om det fanns en tendens till minskade medelvärden för $AUC_{0\text{-}24h}$ och C_{max} över hela det pediatriska åldersspannet, vilket föreföll att höra samman med ökande ålder. Denna tendens var mer tydlig för medelvärden av clearance och halveringstid ($t_{½}$). Detta kan emellertid förväntas eftersom clearance påverkas av förändringar i vikt, längd och njurfunktion i samband med att patienten växer, vilket indiceras av populationsfarmakokinetisk modellering.

Nedanstående tabell sammanfattar de modellberäknade $AUC_{0\text{-}24h}$-intervallen för ganciklovir från dessa två studier, liksom medelvärden och standardavvikelser för $AUC_{0\text{-}24h}$, C_{max}, CL och $t_{½}$ för de relevanta åldersgrupperna för barn jämfört med data för vuxna:

PK Parameter	**Vuxna***	**Barn**			
	≥ 18 år (n = 160)	**< 4 månader (n = 14)**	**4 månader - ≤ 2 år (n = 17)**	**> 2 - < 12 år (n = 21)**	**≥ 12 år – 16 år (n = 25)**
$AUC_{0\text{-}24h}$ (µg·h/ml)	46,3 ± 15,2	68,1 ± 19,8	64,3 ± 29,2	59,2 ± 15,1	50,3 ± 15,0
Intervall av $AUC_{0\text{-}24h}$ (µg·h/ml)	15,4 – 116,1	34 - 124	34 – 152	36 – 108	22 - 93
C_{max} (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

$t_{½}$ (h)	6,5 ± 1,4	1,97 ± 0,185	3,1 ± 1,4	4,1 ± 1,3	5,5 ± 1,1

*Utdrag från studierapport PV 16000

Dosering med valganciklovir en gång dagligen i båda studierna som beskrivs ovan baserades på kroppsyta (Body Surface Area [BSA]) och kreatininclearance (Clcr) erhållen från en modifierad Schwartz-formel och beräknades med doseringsalgoritmen som presenteras i avsnitt 4.2.

Farmakokinetiken för ganciklovir efter administrering med valganciklovir har också utvärderats i två studier på nyfödda och spädbarn med symtomatisk kongenital CMV-sjukdom. I den första studien fick 24 nyfödda barn i åldrarna 8 till 34 dagar 6 mg/kg ganciklovir intravenöst två gånger dagligen. Patienterna behandlades därefter med oralt valganciklovir, där dosen med valganciklovir pulver till oral lösning varierade från 14 mg/kg till 20 mg/kg två gånger dagligen. Total behandlingstid var 6 veckor. En dos på 16 mg/kg två gånger dagligen med valganciklovir pulver till oral lösning gav en jämförbar ganciklovir-exponering som 6 mg/kg ganciklovir intravenöst två gånger dagligen till nyfödda. Exponeringen för ganciklovir som uppnåddes liknade också den effektiva dosen för vuxna som är 5 mg/kg intravenöst.

I den andra studien fick 109 nyfödda barn i åldrarna 2 till 30 dagar 16 mg/kg valganciklovir pulver till oral lösning två gånger dagligen under 6 veckor och därefter randomiserades 96 av 109 inkluderade patienter till att fortsätta få valganciklovir eller placebo under 6 månader. Medelvärdet för AUC_{0-12h} var lägre jämfört med medelvärdet för AUC_{0-12h} från den första studien. Följande tabell visar medelvärden för AUC, C_{max} och $t_{½}$ inklusive standardavvikelser jämfört med data för vuxna:

PK Parameter	**Vuxna**	**Barn (nyfödda och spädbarn)**		
	5 mg/kg GAN engångsdos (n = 8)	**6 mg/kg GAN två gånger dagligen (n = 19)**	**16 mg/kg VAL två gånger dagligen (n = 19)**	**16 mg/kg VAL två gånger dagligen (n = 100)**
$AUC_{0-\infty}$ (µg.h/l)	25,4 ± 4,32	-	-	-
AUC_{0-12h} (µg.h/l)	-	38,25 ± 42,7	30,1 ± 15,1	20,85 ± 5,40
C_{max} (µg/ml)	9,03 ± 1,26	12,9 ± 21,5	5,44 ± 4,04	-
$t_{½}$ (h)	3,32 ± 0,47	2,52 ± 0,55	2,98 ± 1,26	2,98 ± 1,12

GAN = Ganciklovir, i.v.
VAL = Valganciklovir, oralt

Dessa data är alltför begränsade för att dra några slutsatser angående effekt och doseringsrekommendationer till barn med kongenital CMV-infektion.

Äldre
Inga studier avseende farmakokinetiken för valganciklovir och ganciklovir har genomförts på vuxna äldre än 65 år (se avsnitt 4.2).

Patienter med nedsatt njurfunktion
Farmakokinetiken för ganciklovir från en enstaka oral dos av 900 mg valganciklovir utvärderades hos 24 i övrigt friska individer med nedsatt njurfunktion,

Farmakokinetiska parametrar av ganciklovir från en enstaka oral dos av 900 mg valganciclovirtabletter hos patienter med varierande grad av nedsatt njurfunktion:

Beräknat kreatinin-clearance (ml/min)	**n**	**Skenbart clearance (ml/min) medelvärde ± SD**	**AUClast (µg·h/ml)medelvärde ± SD**	**Halveringstid (timmar) medelvärde ± 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

SD= Standardavvikelse

Försämrad njurfunktion resulterade i minskat clearance av ganciklovir från valganciklovir med motsvarande ökning av den terminala halveringstiden. Därför krävs dosjustering för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Patienter som genomgår hemodialys
För patienter som genomgår hemodialys kan dosrekommendationer för Valganciclovir Accord 450 mg filmdragerade tabletter inte ges. Detta eftersom den individuella dos av Valganciclovir Accord som krävs för dessa patienter är mindre än tablettstyrkan på 450 mg. Därför ska Valganciclovir Accord filmdragerade tabletter inte användas på dessa patienter (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Stabila levertransplanterade patienter
Ganciklovirs farmakokinetik från valganciklovir hos stabila levertransplanterade patienter undersöktes i en öppen 4-delad cross-over studie (n = 28). Biotillgängligheten av ganciklovir från valganciklovir, efter en enkeldos av 900 mg valganciklovir efter födointag var cirka 60 %. Ganciklovir $AUC_{0\text{-}24h}$ var jämförbar med vad som uppnåddes med 5 mg/kg intravenöst ganciklovir hos levertransplanterade patienter.

Patienter med nedsatt leverfunktion
Säkerhet och effekt av valganciklovir filmdragerade tabletter har inte undersökts hos patienter med nedsatt leverfunktion. Nedsatt leverfunktion bör inte påverka farmakokinetiken av ganciklovir eftersom ganciklovir utsöndras via njurarna och därför ges ingen speciell dosrekommendation.

Patienter med cystisk fibros
I en fas I farmakokinetisk studie på lungtransplanterade patienter med eller utan cystisk fibros (CF) fick 31 patienter (16 CF/15 utan CF) profylax med valganciklovir 900 mg/dag efter transplantationen. Studien indikerade att cystisk fibros inte hade någon statistisk signifikant påverkan på den totala genomsnittliga systemiska exponeringen av ganciklovir hos lungtransplanterade patienter. Exponeringen av ganciklovir hos lungtransplanterade patienter var jämförbar med vad som visats vara effektivt vid profylax av CMV-sjukdom hos andra organtransplanterade patienter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Valganciklovir är en prodrug till ganciklovir och därför är de effekter som observerats med ganciklovir lika för valganciklovir. Toxicitet för valganciklovir i prekliniska säkerhetsstudier var densamma som den som sågs med ganciklovir och inducerades vid exponeringsnivåer av ganciklovir som är jämförbara med, eller lägre än, de hos människa som fick induktionsdosen.

Dessa fynd var gonadotoxicitet (cellförlust i testiklar) och njurtoxicitet (uremi, degeneration av celler) som var irreversibla, myelotoxicitet (anemi, neutropeni, lymfocytopeni) och gastrointestinal toxicitet (nekros av slemhinneceller) som var reversibla.

Ganciklovir var mutagent i lymfomceller från mus och klastogent i däggdjursceller. Resultaten stämmer överens med den positiva karcinogenicitetsstudien på mus med ganciklovir. Ganciklovir är en potentiell karcinogen.

Ytterligare studier har visat att ganciklovir är teratogent, embryotoxiskt, hämmar spermatogenes (dvs. försämrar fertiliteten hos hanar) och minskar fertiliteten hos honor.

Djurdata indikerar att ganciklovir utsöndras i bröstmjölken hos diande råttor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:
Cellulosa, mikrokristallin
Krospovidon, typ A.
Povidon (K30)
Stearinsyra (50)

Filmdragering:
Hypromellos 3 cP
Hypromellos 6 cP
Titandioxid (E171)
Makrogol 400
Röd järnoxid (E172)
Polysorbat 80

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

OPA-aluminium-PVC/aluminium-blister, förpackning med ytterkartong: 30, 60, 90 och 120 tabletter.

Burk av högdensitetspolyeten (HDPE) fylld med ren bomull och barnskyddande skruvlock av polypropen med inlägg av kartongmaterial (tillverkat av foderstycke, vax, folie, PET-plast och värmeförsegling): 60 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

51803

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2016-06-02

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2019-04-12