

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Valganciclovir Cipla 450 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller valganciklorvirhydroklorid motsvarande 450 mg valganciklovir.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Rosafärgade, kapselformade, bikonvexa filmdragerade tabletter som är släta på båda sidor.

Längd: $17,10 \pm 0,20$ mm (16,90 – 17,30)

Bredd: $8,10 \pm 0,20$ mm (7,90 – 8,30)

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

Valganciclovir Cipla 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 administreringsätt

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 2 gånger dagligen är terapeutiskt ekvivalent med intravenöst. ganciklovir 5 mg/kg 2 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 (2 tabletter valganciklovir 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 (2 tabletter valganciklovir 450 mg) en gång dagligen och bör, om möjligt, tas tillsammans med föda. Patienter vars retinit förvärras kan behöva upprepade induktionsbehandling, emellertid bör möjligheten för resistens mot antiviral behandling beaktas.

Underhållsbehandlingens längd ska bestämmas individuellt.

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 valganciklovir 450 mg) en gång dagligen, med början inom 10 dagar efter transplantation och t.o.m. 100 dagar efter transplantation. Profylaxen kan fortsätta t.o.m. 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 valganciklovir 450 mg) en gång dagligen, med början inom 10 dagar efter transplantation och t.o.m. 100 dagar efter transplantation.

Om möjligt ska tabletterna tas tillsammans med föda.

Pediatrisk population

Hos pediatrika patienter, i åldern från födelsen, som fått organtransplantat och som löper risk att utveckla CMV-sjukdom, är den rekommenderade dosen av valganciklovir en gång dagligen baserad på kroppsyta (Body Surface Area (BSA)) och kreatininclearance (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 m², ska ett maximalt värde på 150 ml/min/1,73 m² användas i ekvationen:

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

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

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 pediatrika patienter med låg födelsevikt).

För barn med njurtransplantat ska den rekommenderade dosen i mg en gång dagligen ($7 \times \text{BSA} \times \text{ClCrS}$) 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 ($7 \times \text{BSA} \times \text{ClCrS}$) 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 900 mg administreras. Oral lösning med ganciklovir är den läkemedelsform som är att föredra eftersom den gör det möjligt att administrera en dos som beräknats med ovanstående formel. Valganciklovir 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 monitorera serumkreatininnivåerna regelbundet och ta förändringar i längd och kroppsvikt i beaktande och anpassa dosen som det är lämpligt under profylaxperioden.

Särskilda doseringsföreskrifter

Pediatrisk population

Dosering till barn som erhållit organtransplantat är individuell baserat på patientens njurfunktion samt kroppsytta.

Äldre

Säkerhet och effekt har inte fastställts för denna patientgrupp. Inga studier har utförts med vuxna över 65 år. Eftersom njurclearance minskar med åldern ska valganciklovir administreras till äldre patienter med särskild hänsyn till njurstatus (se tabellen nedan) (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Serumkreatininnivåerna eller uppskattad kreatininclearance skall kontrolleras regelbundet. Dosjustering bör 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:

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

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

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/minut) kan dosrekommendation ej ges. Valganciklovir filmdragerade tabletter skall därför inte användas för dessa patienter (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Säkerhet och effekt av valganciklovir-tabletter 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).

Administreringsätt

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

För patienter där inte fast doseringsform är lämplig bör man söka efter andra passande formuleringar.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Tabletterna skall inte brytas eller krossas. Eftersom valganciklovir anses vara potentiellt teratogent och karcinogent hos människa, skall 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

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

Valganciklovir är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Korsöverkänslighet

På grund av likheter i den kemiska strukturen av ganciklovir och den för aciklovir och penciklovir är en korsöverkänslighetsreaktion mellan dessa läkemedel möjlig. Försiktighet ska därför iakttas när valganciklovir förskrivs till patienter med känd överkänslighet mot aciklovir eller penciklovir (eller deras prodrugs valaciclovir eller famciclovir).

Mutagenicitet, teratogenicitet, karcinogenicitet, fertilitet och preventivmedel

Innan behandling med valganciklovir påbörjas, skall patienterna informeras om de potentiella riskerna för fostret. I djurstudier har ganciklovir visat sig vara mutagent, teratogent, karcinogent och minska fertiliteten hos honor. Valganciklovir skall 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 valganciklovir orsakar temporär eller permanent hämning av spermatogenesisen. Kvinnor i fertil ålder måste rådas att använda effektiva preventivmedel under och i minst 30 dagar efter behandling. Män skall rådas att använda kondom under behandlingen, och ytterligare i 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 skall inte sättas igång om det absoluta neutrofilantalet är färre än 500 celler/ μ l eller om antalet trombocyter är färre än 25000/ μ l 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).

Valganciklovir 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 blodkontroll 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).

Skilnad i biotillgänglighet jämfört med oral ganciklovir

Biotillgängligheten av ganciklovir efter en enkeldos på 900 mg valganciklovir är cirka 60 %, jämfört med cirka 6 % efter administrering av 1000 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 induktion till underhållsbehandling och hos patienter som kan övergå från oralt ganciklovir till valganciklovir eftersom valganciklovir inte kan användas i stället för ganciklovir kapslar i antalet en mot en. Patienter som byter från ganciklovir kapslar skall informeras om risken för överdosering om de tar mer än förskrivet antal valganciklovir-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).

Valganciklovir filmdragerade tabletter skall inte användas av patienter som behandlas med hemodialys (se avsnitten 4.2 och 5.2).

Användning med andra läkemedel

Kramper har rapporterats hos patienter som tar imipenem-cilastatin och ganciklovir. Valganciklovir skall inte tas tillsammans med imipenem-cilastatin såvida 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 skall 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 tarmsplanterade patienter. Därför är erfarenheten av 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 skall patienter som tar probenecid och valganciklovir kontrolleras noggrant för ganciklovirtoxicitet.

Didanosin

Plasmakoncentrationerna av didanosin visade sig följdriktigt öka vid intag tillsammans med intravenöst ganciklovir. Vid intravenösa doser om 5 och 10 mg/kg/dygn har en ökning av AUC för didanosin med mellan 38 – 67 % observerats, vilket bekräftar en farmakokinetisk interaktion vid samtidig administrering av dessa läkemedel. Man fann ingen signifikant effekt på ganciklovirkoncentrationerna. Patienterna ska kontrolleras regelbundet 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 omvänt transkriptas-hämmare.

Farmakodynamiska interaktioner

Imipenem-cilastatin

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

Zidovudin

Både zidovudin och ganciklovir kan 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).

Eventuella läkemedelsinteraktioner

Toxiciteten kan öka när ganciklovir/valganciklovir administreras samtidigt med andra läkemedel som är kända för att vara myelosuppressiva eller förknippas med nedsatt njurfunktion. Dessa omfattar nukleosider (t.ex. zidovudin, didanosin, stavudin), nukleotidanaloger (t.ex. tenofovir, adefovir), immunsuppressiva läkemedel (t.ex. ciklosporin, takrolimus, mykofenolatmofetil), antineoplastiska läkemedel (t.ex. doxorubicin, vinblastin, vinkristin, hydroxiurea) och antimikrobiella läkemedel (trimetoprim/sulfonamid, dapson, amfotericin B, flucytosin, pentamidin). Därför bör samtidig

användning av dessa läkemedel och valganciklovir endast övervägas om den möjliga nyttan överväger möjliga risker (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Preventivmedel för män och kvinnor

På grund av risken för reproduktionstoxicitet och teratogenicitet måste fertila kvinnor uppmanas att använda effektiva preventivmedel under och i minst 30 dagar efter behandling. Manliga patienter ska uppmanas att använda kondom under behandlingen med valganciklovir samt därefter i minst 90 dagar efter avslutad behandling om det inte är säkert att den kvinnliga partnern inte riskerar att bli gravid (se avsnitt 4.4 och 5.3).

Graviditet

Säkerhet för användning av valganciklovir hos gravida kvinnor har inte fastställts. Den aktiva metaboliten, ganciklovir, diffunderar lätt igenom den humana placentan. Baserat på den farmakologiska mekanismen för verkan samt reproduktionstoxiciteten som observerats i djurstudier med ganciklovir (se avsnitt 5.3), finns en teoretisk risk för fosterskadande effekt hos människa.

Valganciklovir ska inte användas vid graviditet, om inte den terapeutiska nyttan för modern överväger den potentiella risken för teratogen effekt på fostret.

Amning

Det är okänt om ganciklovir utsöndras i bröstmjolk hos människa, men möjligheten att ganciklovir utsöndras i bröstmjolk och orsakar allvarliga biverkningar hos ammade barn kan inte uteslutas. Djurstudier tyder på att ganciklovir utsöndras i mjölk hos 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 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 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 t.ex. patientens förmåga att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

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 inkluderas biverkningar som rapporterats med intravenöst eller oralt ganciklovir (formuleringen tillhandahålls inte längre) eller med valganciklovir i biverkningstabellen nedan.

Hos patienter som behandlas 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 = 1 704) som fick underhållsbehandling med ganciklovir eller valganciklovir. Undantag är anafylaktisk reaktion, agranulocytos och granulocytopeni, där frekvenserna härrör från erfarenhet efter marknadsintroduktionen. *Biverkningarna listas enligt MedDRA:s klassificering av organsystem. Frekvenskategorierna definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\,000$).*

Den övergripande säkerhetsprofilen för ganciklovir/valganciklovir överensstämmer mellan hiv-populationen och populationen som fått transplanterat förutom att näthinneavlossning endast har 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 $< 500/\mu\text{l}$) och hudreaktioner har rapporterats oftare hos patienter med hiv. Njur- och leverrubbingar rapporteras oftare hos patienter som fått organtransplanterat.

Tabell över biverkningar

Biverkning (MedDRA) Klassificering av organsystem	Frekvenskategorip
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:	

Biverkning (MedDRA) Klassificering av organsystem	Frekvenskategorip
Aptitlöshet	Mycket vanliga
Viktminskning	Vanliga
Psykiska störningar:	
Depression	Vanliga
Förvirringstillstånd	
Oro	
Agitation	Mindre vanliga
Psykotisk sjukdom	
Onormala tankar	
Hallucinationer	
Centrala och perifera nervsystemet:	
Huvudvärk	Mycket vanliga
Sömlöshet	Vanliga
Perifer neuropati	
Yrsel	
Parestesi	
Hypoestesi	
Kramper	
Dysgeusi (smakstörning)	
Tremor	Mindre vanliga
Ögon:	
Synrubbning	Vanliga
Näthinneavlossning**	
Glaskroppsstörning	
Ögonvärk	
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	
Buksmärtor	
Dyspepsi	Vanliga
Gasbildning	
Övre buksmärtor	
Förstoppning	
Munsår	
Dysfagi	
Utspänd buk	

Biverkning (MedDRA) Klassificering av organsystem	Frekvenskategorip
Pankreatit	
Lever och gallvägar:	
Förhöjt alkaliskt fosfatas i blodet	Vanliga
Onormal leverfunktion	
Förhöjt aspartataminotransferas	
Förhöjt alaninaminotransferas	
Hud och subkutan vävnad:	
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	
Ökat kreatinin i blod	
Njursvikt	Mindre vanliga
Hematuri	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel:	
Manlig infertilitet	Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:	
Feber	Mycket vanliga
Trötthet	
Smärta	Vanliga
Frossa	
Sjukdomskänsla	
Asteni	
Bröstsmärta	Mindre vanliga

*Frekvenserna för dessa biverkningar härrör från erfarenheter 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 före behandling. Neutropeni förekommer vanligtvis under den första eller andra veckan med induktionsbehandling. Antalet blodkroppar normaliseras vanligtvis inom 2–5 dagar efter avslutad behandling eller dosreduktion (se avsnitt 4.4).

Trombocytopeni

Patienter med lågt antal blodplättar vid behandlingsstart ($< 100\,000/\mu\text{l}$) har en ökad risk för att utveckla trombocytopeni. Patienter med iatrogen immunsuppression på grund av behandling med immunsuppressiva läkemedel har en högre risk för trombocytopeni än patienter med AIDS (se avsnitt 4.4). Svår trombocytopeni kan förknippas med potentiellt livshotande blödning.

Behandlingslängdens och indikationens inverkan på biverkningar

Svår neutropeni ($\text{ANC} < 500/\mu\text{l}$) ses oftare hos patienter med CMV-retinit (14 %) som behandlas med valganciklovir eller intravenöst eller oralt ganciklovir än hos patienter som fått organtransplantat och som behandlas med valganciklovir eller oralt ganciklovir. Hos patienter som fick valganciklovir eller oralt ganciklovir till dag 100 efter transplantationen var incidensen av svår neutropeni 5 % respektive 3 %, och hos patienter som fick valganciklovir till dag 200 efter transplantationen var incidensen av svår neutropeni 10 %.

En större ökning av serumkreatinin sågs hos patienter som fått organtransplantat och som behandlades till dag 100 eller dag 200 efter transplantationen med både valganciklovir och oralt ganciklovir jämfört med patienter med CMV-retinit. Nedsatt njurfunktion är dock vanligt hos patienter som fått organtransplantat.

Den övergripande säkerhetsprofilen för valganciklovir ändrades inte i och med att profylaxtiden förlängdes upp till 200 dagar hos patienter med hög risk som erhållit njurtransplantat. Leukopeni rapporterades med en något högre incidens i gruppen som fick behandling i 200 dagar medan incidensen av neutropeni, anemi och trombocytopeni var likvärdig i båda grupperna.

Pediatrik population

Valganciklovir har studerats på 179 pediatrika 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 pediatrika kliniska prövningar var diarré, illamående, neutropeni, leukopeni och anemi.

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

Hos njurtransplanterade pediatrika patienter förknippades inte förlängd exponering för valganciklovir upp till 200 dagar med en övergripande ökning av incidensen av biverkningar. Incidensen av allvarlig neutropeni ($\text{ANC} < 500/\mu\text{l}$) var högre hos barn som fått njurtransplantat och som behandlades upp till 200 dagar jämfört med barn som behandlades upp till dag 100, att jämföra med vuxna patienter med njurtransplantat som behandlats upp till dag 100 eller dag 200 (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.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

Erfarenhet av överdosering med valganciklovir och intravenöst ganciklovir

Det kan förväntas att en överdos av valganciklovir eventuellt skulle kunna resultera i förhöjd njurtoxicitet (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Rapporter om överdosering med intravenöst ganciklovir, vissa med dödlig utgång, har inkommit från kliniska studier samt efter lanseringen. I några av dessa fall har inga biverkningar rapporterats. Majoriteten av patienterna fick en eller flera av följande biverkningar:

- *Hematologisk toxicitet*: myelosuppression inkluderande pancytopeni, benmärgssvikt, leukopeni, neutropeni, granulocytopeni.
- *Hepatotoxicitet*: hepatit, leverfunktionsrubbnings.
- *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 hydratisering 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 exkl. omvänd transkriptashämmare, ATC-kod: J05A B14.

Verkningsmekanism

Valganciklovir är en L-valinsyraester (prodrug) av ganciklovir. 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 AIDS-patienter 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 av CMV-retinit

Patienter med nyligen diagnostiserad CMV-retinit randomiserades i en studie för induktionsterapi med antingen valganciklovir 900 mg 2 gånger dagligen eller intravenöst ganciklovir 5 mg/kg 2 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 i.v. 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 dubbel-blind klinisk prövning 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 1 gång dagligen) eller oralt ganciklovir (1000 mg 3 gånger dagligen) med början inom 10 dagar och t.o.m. dag 100 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 dubbel-blind, 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 t.o.m. dag 200 efter transplantation eller t.o.m. dag 100 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-sjukdom¹, 12 månader ITT population ^A

	Valganciklovir 900 mg 1 gång dagligen 100 dagar (n=163)	Valganciklovir 900 mg 1 gång dagligen 200 dagar (n=155)	Skillnad mellan behandlings- grupper
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 t.o.m. dag 200 efter transplantationen jämfört med patienter som fick CMV-profylax med valganciklovir t.o.m. dag 100 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). De vanligaste rapporterade substitutionerna som är förknippade med ganciklovirresistens i kliniska isolat utgörs av sju vedertagna UL97 substitutioner: M460V/I, H520Q, C592G, A594V, L595S och C603W. Virus som innehåller mutationer i UL97-genen är endast resistent mot ganciklovir, medan virus med mutationer i UL54-genen är resistent mot ganciklovir men kan eventuellt visa korsresistens även 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 studiemedicin) 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 ganciklovirresistens.

Detta kan jämföras med 2 mutationer för ganciklovirresistens som detekterades i de 103 prover som testades (1,9 %) från patienter i jämförelsearmen med oralt ganciklovir.

Av de 245 patienterna som randomiserades till att få 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.

Pediatrik population

Behandling av CMV-retinit

Den europeiska läkemedelsmyndigheten (the European Medicines Agency) har tagit bort kravet att utföra studier med valganciklovir för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av infektion på grund av CMV hos patienter med nedsatt immunförsvar (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

Profylax mot CMV-sjukdom vid transplantation

En fas II farmakokinetik- och säkerhetsstudie 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 start 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 fas IV toleransstudie på pediatrika mottagare av njurtransplantat (i åldrarna 1 till 16 år, n = 57) som fick valganciklovir en gång dagligen upp till 200 dagar enligt doseringsalgoritmen (se avsnitt 4.2) resulterade i en låg incidens av CMV. Uppföljningstiden efter behandling var 24 veckor. CMV D/R serologistatus vid studiestart var D+/R+ hos 45 %, D+/R- hos 39 %, D-/R+ hos 7 %, 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 pediatrika patienter.

En fas I farmakokinetisk- och säkerhetsstudie hos hjärtransplanterade patienter (i åldrarna 3 veckor till 125 dagar, n = 14) vilka erhöll en daglig singeldos 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 av 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 singeldos 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, varav 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 mesta 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 erhöll valganciklovir oralt i en dos om 16 mg/kg två gånger dagligen under 6 veckor. Efter 6 veckors behandling randomiserades spädbarnen 1:1 för fortsatt behandling med valganciklovir med samma dos eller att få matchande placebo för att fullfölja 6 månaders behandling.

Denna behandlingsindikation rekommenderas för närvarande inte för valganciklovir. Designen av studierna och resultaten som erhöles 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 450–2 625 mg visades enbart då föda intogs samtidigt.

Absorption

Valganciklovir är en prodrug av ganciklovir. Den absorberas väl i mag-tarmkanalen och metaboliseras snabbt och fullständigt till ganciklovir i tarmväggen och levern. Systemexponeringen av valganciklovir är kortvarig och låg. Biotillgängligheten för ganciklovir från orala doser av valganciklovir är ungefär 60 % i samtliga studerade patientpopulationer och den resulterande exponeringen för ganciklovir liknar den som fås efter intravenös administrering (se nedan).

Som jämförelse är biotillgängligheten av ganciklovir 6-8 % efter administrering av 1000 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 2 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 (1000 mg 3 gånger dagligen) n = 82	Valganciklovir (900 mg 1 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 njurfunktion.

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 av C_{max} för ganciklovir (cirka 14 %), än vid fasta. Den interindividuelle variationen i exponering av ganciklovir minskar också då valganciklovir tas med föda. I kliniska studier har valganciklovir endast administrerats tillsammans med föda. Därför rekommenderas att valganciklovir 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 (V_d) var 0,680 ± 0,161 l/kg (n = 114) efter intravenös administrering av ganciklovir. För intravenöst ganciklovir korrelerar distributionsvolymen med kroppsvikt, och värden för distributionsvolym vid steady state ligger inom intervallet 0,54–0,87 l/kg. Ganciklovir penetrerar cerebrospinalvätskan. Ganciklovirs plasmaproteinbindning var 1-2 % i koncentrationsområdet 0,5 till 51 µg/ml.

Metabolism

Valganciklovir metaboliseras snabbt och fullständigt till ganciklovir; inga andra metaboliter har detekterats. Ganciklovir 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 administrerad ganciklovir oförändrad i urinen inom 24 timmar. Hos patienter med normal njurfunktion minskar toppvärdes-koncentrationerna av ganciklovir, efter administrering av valganciklovir, med en halveringstid på 0,4-2,0 timmar.

Farmakokinetik i speciella patientgrupper

Pediatrisk population

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

I en fas I farmakokinetisk- och säkerhetsstudie hos barn som erhållit hjärttransplantat (i åldrarna 3 veckor till 125 dagar, n = 14) gavs valganciklovir en gång dagligen under två studiedagar. Populationsfarmakokinetiken uppskattade 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 $AUC_{0-24\text{ h}}$ var likvärdiga över alla åldersgrupper, inklusive vuxna. Medelvärdena för $AUC_{0-24\text{ h}}$ och $C_{\max}$ var också likvärdiga över alla pediatrika åldersgrupper < 12 år, även om det fanns en trend av minskade medelvärden för $AUC_{0-24\text{ h}}$ och $C_{\max}$ över hela det pediatrika åldersspannet, vilket föreföll att höra samman med ökande ålder. Denna trend var mer tydlig för medelvärden av clearance och halveringstid ($t_{1/2}$). Detta kan emellertid förväntas eftersom clearance påverkas av förändringar i vikt, längd och njurfunktion i samband med att patienten växer, såsom indikeras av populationsfarmakokinetisk modellering.

Nedanstående tabell sammanfattar de modellberäknade AUC_{0-24} intervallen för ganciklovir från dessa två studier, liksom medelvärden och standardavvikelser för $AUC_{0-24\text{ h}}$, $C_{\max}$, CL och $t_{1/2}$ 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)
$AUC_{0-24\text{ h}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	46,3 ± 15,2	68,1 ± 19,8	64,3 ± 29,2	59,2 ± 15,1	50,3 ± 15,0
Intervall av $AUC_{0-24\text{ h}}$	15,4 – 116,1	34 - 124	34 – 152	36 – 108	22 - 93
$C_{\max}$ ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	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
$t_{1/2}$ (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 kroppsytan (Body Surface Area (BSA)) och kreatininclearance (CrCl) erhållen från en modifierad Schwartz-formel och räknades ut 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 $AUC_{0-12\text{ h}}$ var lägre jämfört med medelvärdet för $AUC_{0-12\text{ h}}$ från den första studien. Följande tabell visar medelvärden för AUC, $C_{\max}$ och $t_{1/2}$ inklusive standardavvikelser jämfört med data för vuxna:

PK Parameter	Vuxna	Barn (nyfödda och spädbarn)		
	5 mg/kg GAN Enkel dos (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-∞} (µg·h/ml)	25,4 ± 4,32	-	-	-
AUC_{0-12h} (µg·h/ml)	-	38,2 ± 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_{1/2} (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

Farmakokinetiken av valganciklovir eller ganciklovir hos vuxna över 65 år har inte undersökts (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken av ganciklovir efter en oral engångsdos på 900 mg valganciklovir utvärderades hos 24 i övrigt friska personer med nedsatt njurfunktion.

Farmakokinetiska parametrar för ganciklovir efter en oral engångsdos på 900 mg valganciklovirtabletter hos patienter med olika grader av njurfunktionsnedsättning:

Uppskattat kreatininclearance (ml/min)	n	Skenbart clearance (ml/min) genomsnitt ± SD	AUClast (µg·h/ml) genomsnitt ± SD	Halveringstid (timmar) genomsnitt ± 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

Minskande njurfunktion ledde till minskat clearance av ganciklovir från valganciklovir med en 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 valganciklovir 450 mg filmdragerade tabletter inte ges. Detta eftersom den individuella dos av valganciklovir som krävs för dessa patienter är mindre än tablettstyrkan på 450 mg. Därför ska valganciklovir filmdragerade tabletter inte användas hos dessa patienter (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Stabila levertransplanterade patienter

Farmakokinetiken av ganciklovir från valganciklovir hos stabila levertransplanterade patienter undersöktes i en öppen 4-delad crossoverstudie (n = 28). Biotillgängligheten av ganciklovir från valganciklovir efter en engångsdos på 900 mg valganciklovir då föda intogs samtidigt var cirka 60 %. AUC_{0-24h} för

ganciklovir var jämförbar med värdet som uppnåddes med 5 mg/kg intravenöst ganciklovir hos levertransplanterade patienter.

Nedsatt leverfunktion

Säkerhet och effekt av valganciklovir filmdragerade tabletter har inte undersökts hos patienter med nedsatt leverfunktion. En nedsatt leverfunktion bör ej påverka farmakokinetiken 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 mammalieceller. 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.

Djurstudier tyder på att ganciklovir utsöndras i mjölk hos diande råttor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa
Krospovidon (typ B)
Povidon K30
Stearinsyra 50

Filmdragering

Hypromellos
Titandioxid (E171)
Makrogol
Järnoxid röd (E172)

6.3 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vit, opak burk av högdensitetspolyeten (HDPE) med barnskyddande polypropenförslutning (med garantiförslutning) och rayoninlägg.

Förpackningsstorlek: 60 tabletter

Aluminium / PVC / PE / PVDC blisterförpackningar

Förpackningsstorlek: 6 x 10 = 60 tabletter

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Cipla Europe NV
De Keyserlei 60C, Bus-1301
2018 Antwerpen
Belgien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

52832

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2016-07-20/2021-04-20

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-09-15