FASS

Valganciclovir Bluefish

Bluefish Pharmaceuticals

Filmdragerad tablett 450 mg

(Filmdragerade tabletter Rosa, oval tablett märkt med "450" på ena sidan och den andra sidan är slät. Tablettens diameter är 16,5 mm.)

Virushämmande medel för systemiskt bruk, nukleosider och nukleotider exkl. omvänd transkriptashämmare

Aktiv substans:
Valganciklovir

ATC-kod:
J05AB14

Läkemedel från Bluefish Pharmaceuticals omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2023-08-21.

Indikationer

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

Valganciclovir Bluefish 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.

Kontraindikationer

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

Valganciclovir Bluefish är kontraindicerat under amning (se avsnitt Graviditet).

Dosering

Dosering

Försiktighet – Strikt följsamhet till doseringsrekommendationerna är nödvändig för att undvika överdosering (se avsnitt Varningar och försiktighet och Överdosering).

Valganciklovir metaboliseras snabbt och fullständigt till ganciklovir efter oral dosering. Oralt valganciklovir 900 mg 2 gånger dagligen är terapeutiskt ekvivalent med i.v. 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 Valganciclovir Bluefish 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 Varningar och försiktighet).

Underhållsbehandling vid CMV-retinit
Efter induktionsbehandling, eller för patienter med inaktiv CMV-retinit, är den rekommenderade dosen 900 mg valganciklovir (2 tabletter Valganciclovir Bluefish 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.

Underhållsbehandlingens längd ska bestämmas individuellt.

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt för Valganciclovir Bluefish 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 (2 tabletter Valganciclovir Bluefish 450 mg) en gång dagligen, med början inom 10 dagar efter transplantation och t.o.m. 100 dagar efter transplantation. Profylax

en kan fortsätta t.o.m. 200 dagar efter transplantation (se avsnitt Varningar och försiktighet, Biverkningar och Farmakodynamik).

För patienter som fått ett organtransplantat, annat än njure, är den rekommenderade dosen 900 mg (2 tabletter Valganciclovir Bluefish 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 pediatriska patienter, i åldern från födelsen, som fått organtransplantat och som löper risk att utveckla CMV-sjukdom, är den rekommenderade dosen av Valganciclovir Bluefish en gång dagligen baserad på kroppsyta (Body Surface Area (BSA)) och kreatininclerance (Cl_{Cr}) erhållen från Schwartz-formel ($Cl_{Cr}S$) och räknas ut med ekvationen nedan:

Barndos (mg) = 7 x BSA x $Cl_{Cr}S$ (se Mosteller BSA formel och Schwartz kreatininclerance 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:

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

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

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 $Cl_{Cr}S$) 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 $Cl_{Cr}S$) 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. 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 Bluefish 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. Om oral lösning behövs ska andra produkter än Valganciclovir Bluefish övervägas.

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 kroppsyta.

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 Bluefish administreras till äldre patienter med särskild hänsyn till njurstatus (se tabellen nedan) (se avsnitt Farmakokinetik).

Patienter med nedsatt njurfunktion:
Serumkreatininnivåerna eller uppskattat kreatininclearance ska kontrolleras regelbundet. Dosjustering bör göras utifrån värdet på kreatininclearance enligt nedanstående tabell (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

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

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

För kvinnor = 0,85 x värdet för män

Cl_{Cr} (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 (Cl_{Cr} < 10 ml/minut) kan dosrekommendation ej ges. Valganciclovir Bluefish filmdragerade tabletter ska därför inte användas på dessa patienter (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

Patienter med nedsatt leverfunktion:
Säkerhet och effekt av valganciklovir-tabletter har inte fastställts hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt Farmakokinetik).

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

Om antalet blodkroppar minskar markant under behandling med Valganciclovir Bluefish, bör behandling med hematopoetiska tillväxtfaktorer och/eller avbrott av behandlingen övervägas (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Administreringssätt

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

Till pediatriska patienter som inte kan svälja Valganciclovir Bluefish filmdragerade tabletter, ska tillgänglighet av andra lämpliga beredningar undersökas.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet
Tabletterna ska inte brytas eller krossas. Eftersom Valganciclovir Bluefish anses vara potentiellt teratogent och karcinogent hos människa, ska försiktighet iakttas vid hantering av trasiga tabletter (se avsnitt Varningar och försiktighet). 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.

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 Bluefish förskrivs till patienter med känd överkänslighet mot aciklovir eller penciklovir (eller deras prodrugs valaciklovir eller famciklovir).

Mutagenicitet, teratogenicitet, karcinogenicitet, fertilitet och preventivmedel

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 Bluefish ska därför betraktas som potentiellt teratogent och karcinogent hos människa med risk att orsaka fosterskador och cancer (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Baserat på kliniska och icke-kliniska studier anses det också sannolikt att valganciklovir orsakar temporär eller permanent hämning av spermatogenesen. Kvinnor i fertil ålder ska rådas att använda effektiv antikonception under och i minst 30 dagar efter behandling. Män ska 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 Graviditet, Biverkningar och Prekliniska uppgifter).

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 sättas igång om det absoluta neutrofilantalet är färre än 500 celler/µl eller om antalet trombocyter är färre än 25000/µl eller om hemoglobinvärdet är lägre än 8 g/dl (se avsnitt Dosering och Biverkningar).

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

Valganciclovir Bluefish bör användas med försiktighet på patienter med tidigare hematologisk cytopeni eller en sjukdomshistoria med läkemedelsrelaterad hematologisk cytopeni och på 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 Dosering).

Skillnad 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 Valganciclovir Bluefish inte kan användas i stället för ganciklovir kapslar i antalet en mot en. Patienter som byter från ganciklovir kapslar ska informeras om risken för överdosering om de tar mer än förskrivet antal Valganciclovir Bluefish tabletter (se avsnitt Dosering och Överdosering).

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med nedsatt njurfunktion krävs dosjustering baserat på kreatininclearance (se avsnitt Dosering och Farmakokinetik).

Valganciclovir Bluefish filmdragerade tabletter ska inte användas av patienter som behandlas med hemodialys (se avsnitten Dosering och Farmakokinetik).

Användning med andra läkemedel

Kramper har rapporterats hos patienter som tar imipenem-cilastatin och ganciklovir. Valganciclovir Bluefish ska inte tas tillsammans med imipenem-cilastatin såvida inte de förväntade fördelarna överväger de eventuella riskerna (se avsnitt Interaktion er).

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 Interaktioner).

Den kontrollerade kliniska studien med valganciklovir för profylaktisk behandling av CMV-sjukdom vid transplantation, som

beskrivs i detalj i avsnitt Farmakodynamik inkluderade inte lung- och tarmtransplanterade patienter. Därför är erfarenheten av dessa transplantationspatienter begränsad.

Valganciklovir Bluefish innehåller Azofärgämne (allurarött AC aluminiumlack, E129):
Kan orsaka allergiska reaktioner.

Interaktioner

Läkemedelsinteraktioner med valganciklovir
Interaktionsstudier med Valganciclovir Bluefish *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 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 kliniskt signifikant effekt på ganciklovirkoncentrationerna. Patienterna ska kontrolleras regelbundet för didanosintoxicitet, t.ex. pankreatit (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Andra antivirala läkemedel
Cytokrom P450 isoenzymer är inte inblandat i ganciklovirs farmakokinetik. Därför förväntas inga farmakokinetiska interaktion er med proteashämmare och icke-nukleosid omvänt transkriptashämmare.

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 Varningar och försiktighet).

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 Varningar och försiktighet).

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 endast övervägas om den möjliga nyttan överväger möjliga risker (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Graviditet

Preventivmetoder 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 bli gravid (se avsnitt Varningar och försiktighet och Prekliniska uppgifter).

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 Prekliniska uppgifter), finns en teoretisk risk för fosterskadande effekt hos människa.

Valganciclovir Bluefish 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. Djurstudier tyder på att ganciklovir utsöndras i mjölk hos diande råttor. Därför måste amningen avbrytas under behandling med valganciklovir (se avsnitt Kontraindikationer och Prekliniska uppgifter).

Fertilitet

En liten klinisk studie med njurtransplanterade patienter som fick valganciklovir som CMV-profylax i upp till 200 dagar visade en påverkan av valganciklovir på spermatogenesen, med minskad spermadensitet och spermamotilitet efter avslutad behandling. Denna effekt verkar vara reversibel och ca sex månader efter utsättande av valganciklovir var genomsnittlig spermadedensitet och spermamotilitet återhämtad till nivåer som är jämförbara med de som observerades i obehandlade kontroller.

I djurstudier försämrade ganciklovir fertiliteten hos han- och honmöss och har visats hämma spermatogenesen och inducera testikulär atrofi hos möss, råttor och hundar vid doser som anses vara kliniskt relevanta.
Baserat på kliniska och icke-kliniska studier, anses det troligt att ganciklovir (och valganciklovir) kan orsaka temporär eller bestående hämning av spermatogenesen hos människa (se avsnitt Varningar och försiktighet och Prekliniska uppgifter).

Trafik

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.

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 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 Varningar och försiktighet).

Frekvenserna som presenteras i tabellen över biverkningar härrör från en polad 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 (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100, < 1/10), mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100), sällsynta (≥ 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 transplantat 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/µl) och hudreaktioner har rapporterats oftare hos patienter med hiv. Njur- och leverrubbningar rapporteras oftare hos patienter som fått organtransplantat.

b. Tabell över biverkningar

Organsystem	Mycket vanlig (≥1/10)	Vanlig (≥1/100 <1/10)	Mindre vanlig (≥1/1000 < 1/100)	Sällsynt (≥1/10 000 <1/1000)
Infektioner och infestationer	Candidainfektion inklusive oral candidainfektion, övre luftvägsinfektion	Sepsis, influensa, urinvägsinfektion, cellulit		
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni, anemi	Trombocytopeni, leukopeni, pancytopeni	Benmärgsdepression	Aplastisk anemi, agranulocytos*, granulocytopeni*
Immunsystemet		Överkänslighet		Anafylaktisk reaktion*
Metabolism och nutrition	Minskad aptit	Viktminskning		
Psykiska störningar		Depression, förvirringstillstånd,oro	Agitation, psykotisk sjukdom, onormala tankar, hallucinationer	
Centrala och perifera	Huvudvärk	Sömnlöshet, perifer neuro	Tremor	

Organsystem	Mycket vanlig (≥1/10)	Vanlig (≥1/100 <1/10)	Mindre vanlig (≥1/1000 < 1/100)	Sällsynt (≥1/10 000 <1/1000)
nervsystemet		pati, hypoestesi, yrsel, parestesi, kramper, dysgeusi (smakstörning)		
Ögon		Synrubbning, näthinneavlossning, glaskroppsstörning, ögonvärk, konjunktivit, makulaödem		
Öron och balansorgan		Öronvärk	Dövhet	
Hjärtat			Arytmier	
Blodkärl		Hypotoni		
Andningsvägar bröstkorg och mediastinum	Hosta, dyspné			
Magtarmkanalen		Dyspepsi, gasbildning, övre		

Organsystem	Mycket vanlig (≥1/10)	Vanlig (≥1/100 <1/10)	Mindre vanlig (≥1/1000 < 1/100)	Sällsynt (≥1/10 000 <1/1000)
	Diarré, illamående, kräkningar, buksmärta	buksmärta, förstoppning, sväljsvårigheter, munsår, utspänd buk, pankreatit		
Lever och gallvägar		Förhöjt alkaliskt fosfatas i blodet, onormal leverfunktion, förhöjt aspartat-aminotransferas, förhöjt alanin-aminotransferas		
Hud och subkutan vävnad	Dermatit	Nattliga svettningar, klåda, hudutslag, alopeci	Torr hud, urtikaria	
		Ryggsmärta, myalgi, artralgi,		

Organsystem	Mycket vanlig (≥1/10)	Vanlig (≥1/100 <1/10)	Mindre vanlig (≥1/1000 < 1/100)	Sällsynt (≥1/10 000 <1/1000)
Muskuloskeletala systemet och bindväv		muskelkramper		
Njurar och urinvägar		Njurfunktions-nedsättning, minskat renalt kreatininclearance, ökat blodkreatinin	Njursvikt, hematuri	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Manlig infertilitet	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Feber, trötthet	Smärta, frossa, sjukdomskänsla, asteni	Bröstsmärta	

*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 Varningar och försiktighet).

Trombocytopeni
Patienter med lågt antal blodplättar vid behandlingsstart (< 100 000/µl) 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 Varningar och försiktighet). Svår trombocytopeni kan associeras med potentiellt livshotande blödning.

Behandlingslängdens och indikationens inverkan på biverkningar
Svår neutropeni (ANC < 500/µl) 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.

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 jämfört med 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 högre risk för cytopeni hos nyfödda och spädbarn befogar noggrann övervakning av blodvärden hos dessa åldersgrupper (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Hos njurtransplanterade pediatriska patienter förknippades inte förlängd exponering för valganciklovir upp till 200 dagar med en övergripande ökning av incidensen av bivekningar. 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 behandlats upp till 100 dagar eller 200 dagar (se avsnitt Varningar och försiktighet). 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 Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

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 Dosering och Varningar och försiktighet).

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, 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 hydratisering kan vara till nytta för att reducera blodplasmanivåerna hos patienter som får en överdos av valganciklovir (se avsnitt Farmakokinetik).

Farmakodynamik

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 IC_{50} 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 Valganciclovir Bluefish.

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 Bluefish 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. 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 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. 200 dagar efter transplantation eller t.o.m. 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 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. 200 dagar efter transplantationen jämfört med patienter som fick CMV-profylax med valganciklovir t.o.m. 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, 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 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 mutation er 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%.

<u>Förlängd profylaxstudie från 100 till 200 dagar efter transplantation</u>
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:
Den europeiska läkemedelsmyndigheten (the European Medicines Agency) har tagit bort kravet att utföra studier med valganciklovir för alla grupper av den pediatriska populationen för behandling av infektion på grund av CMV hos patienter med nedsatt immunförsvar (se avsnitt Dosering för information om pediatrisk 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 Dosering) visade en exponering som liknar den hos vuxna (se avsnitt Farmakokinetik). Uppföljningstiden efter behandling var 12 veckor. Status för CMV D/R serologi vid baseline 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 Biverkningar).

En fas IV tolerabilitetsstudie på pediatriska 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 Dosering) 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 biverkning arna var av liknande karaktär som de hos vuxna (se avsnitt Biverkningar).

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

En fas I farmakokinetisk- och säkerhetsstudie hos hjärttransplanterade patienter (i åldrarna 3 veckor till 125 dagar, n=14) vilka erhöll en daglig singeldos med valganciklovir enligt doseringsalgoritmen för barn (se avsnitt Dosering) under två dagar i följd gav en exponering som liknade den hos vuxna (se avsnitt Farmakokinetik). 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 Farmakokinetik). 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 erhölls är alltför begränsade för att kunna dra riktiga slutsatser om effekt och säkerhet för valganciklovir.

Farmakokinetik

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 450–2625 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 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 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	Valganciklovir (900 mg 1 gång dagligen)

	(1000 mg 3 gånger dagligen) n=82	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 av C_{max} för ganciklovir (cirka 14%), än vid fasta. Den interindividuella variationen i exponering av ganciklovir minskar också då Valganciclovir Bluefish tas med föda. I kliniska studier har valganciklovir endast administrerats tillsammans med föda. Därför rekommenderas att valganciklovir administreras tillsammans med föda (se avsnitt Dosering).

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 ganciclovir, 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 $AUC_{0\text{-}24\ h}$ var likvärdiga över alla åldersgrupper, inklusive vuxna. Medelvärdena för $AUC_{0\text{-}24\ h}$ och C_{max} var också likvärdiga över alla pediatriska åldersgrupper <12 år, även om det fanns en trend av minskade medelvärden för $AUC_{0\text{-}24\ h}$ och C_{max} över hela det pediatriska åldersspannet, vilket föreföll att höra samman med ökande ålder. Denna trend 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, såsom indikeras av populationsfarmakokinetisk modellering.

Nedanstående tabell sammanfattar de modellberäknade $AUC_{0\text{-}24}$ intervallen för ganciklovir från dessa två studier, liksom medelvärden och standardavvikelser för $AUC_{0\text{-}24\ h}$, 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_{0-24h} (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_{0-24h}	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
$t_{1/2}$ (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 kroppsyta (Body Surface Area (BSA)) och kreatininclearance (CrCl) erhållen från en modifierad Schwartz-formel och räknades ut med doseringsalgoritmen som presenteras i avsnitt Dosering.

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 $AUC_{0\text{-}12\ h}$ var lägre jämfört med medelvärdet för $AUC_{0\text{-}12\ h}$ från den första studien. Följande tabell visar medelvärden för AUC, C_{max} och t½ inklusive standardavvikelser jämfört med data för vuxna:

PK Parameter	**Vuxna**	**Barn (nyfödda och spädbarn)**		
	5 mg/kg GAN Singeldos (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)**
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (µg·h /ml)	25,4 ± 4,32	-	-	-
	-	38,2 ± 42,7	30,1 ± 15,1	20,85 ± 5,40

AUC_{0-12h} (µg·h/ml)				
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 Dosering).

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 (µgh/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 Dosering och Varningar och försiktighet).

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 Bluefish filmdragerade tabletter inte användas hos dessa patienter (se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet).

Stabila levertransplanterade patienter
Farmakokinetiken av ganciklovir från valganciklovir hos stabila levertransplantatpatienter 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.

Prekliniska uppgifter

Valganciklovir är en prodrug till ganciklovir och därför är de effekter som observerats med ganciklovir lika för valganciklovir. Toxiciteten av valganciklovir i prekliniska säkerhetsstudier var densamma som den som framkallades med ganciklovir vid exponeringsnivåer jämförbara eller lägre än de i människa efter en induktionsdos.

Fynden 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 reversibel.

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 spermatogenesen, (dvs. försämrar fertiliteten hos hanar) och minskar fertiliteten hos honor.

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

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje filmdragerad tablett innehåller 450 mg valganciklovir (som fri bas).

Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller allurarött AC aluminiumlack, E129, 0,5 mg.

Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa (Avicel PH101, PH102)
Krospovidon (Polyplasdone XL)
Stearinsyra 50
Povidon (K-29/30)

Tablettdragering:

- Hypromellos
- Makrogol
- Titandioxid, E 171

- Allurarött AC aluminiumlack, E129

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för valganciklovir är framtagen av företaget Roche för Valcyte

Miljörisk: Användning av valganciklovir har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.
Nedbrytning: Valganciklovir bryts ned i miljön.
Bioackumulering: Valganciklovir har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Note . Valganciclovir is a prodrug of Ganciclovir with rapid, nearly quantitative metabolic ester hydrolysis, hence environmentally relevant data will only be listed for Ganciclovir.

The assessment is based on the following entries of sales data from IQVIA / LIF - kg consumption 2021:

Substance	CAS no.	M	kg
Ganciclovir sodium	84245-13-6	277,215	2,6116
Valganciclovir	175865-60-8	354,365	1,9492

Valganciclovir hydrochloride	175865-59-5	390,826	105,0277

The assessment is made for:

Substance	CAS no.	M	kg
Ganciclovir (total)	82410-32-0	255,233	72,3979 (calculated sales data 2021)

Identification and characterisation

Brand name: Valcyte [1]
API: Valganciclovir hydrochloride [1]
CAS number: 175865-59-5 [1]
Molecular weight: 390.826 [1]

Physico-chemical properties

Aqueous solubility 2670 mg/L (pH 7.0) [1, 2]
Dissociation constant pK_a1 = 9.57 (acidic group), 24 °C; pK_a2 = 9.57 (basic group, extrapolated) [1, 3]
Melting point 242–255 °C (with decomposition) [1]
Vapour pressure ≤0.001 hPa (22 °C) [1]
Boiling point 613.89 °C QSAR
K_H 1.56E-18 Pa*m3/mol QSAR

QSAR = QSAR-modelled (EPISuite, SPARC, ACD Solaris)

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the formula:

PEC (µg/L) = (A x 1'000'000'000 x (100-R)) / (365 x P x V x D x 100)

= 1.37 x 10^{-6} x A x (100 - R) = 0.010 µg/l

Where:

A Sold quantity = 72.3979 kg/y calculated sales data for Ganciclovir (total)

R Removal rate = 0 % Default value [4]

P Population of Sweden = 10 000 000

V Volume of Wastewater = 200 l/day Default value [4]

D Factor for Dilution = 10 Default value [4]

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological Studies

Green alga (*Raphidocelis subcapitata*): [5, 6]

ErC50 72 h (growth rate) >109 mg/l geometric mean (OECD 201)

EyC50 72 h (yield) >109 mg/l geometric mean (OECD 201)

NOEC 72 h = 109 mg/l geometric mean (OECD 201)

Water-flea (*Daphnia magna*): [5, 7]

NOEC 21 d (overall*) = 3.3 mg/l mean measured (OECD 211)

* overall NOEC for adult survival, juvenile production, growth and intrinsic rate of population increase

Fathead minnow (*Pimephales promelas*), Fish Partial Life Cycle Test: [5, 8]

NOEC 21 d (F0 generation, hatching success) = 1.1 mg/l mean measured (OECD 229/210)

NOEC 35 d (F1 generation, hatching success) = 0.012 mg/l mean measured (OECD 229/210)

Micro-organisms: [5, 9]
NOEC 3 h (respiration inhibition) = 1000 mg/l nominal (OECD 209)

PNEC Derivation

The PNEC is based on the following data:
PNEC (µg/l) = lowest NOEC/10, where 10 is the assessment factor used. A NOEC of 12 µg/l for fish has been used for this calculation. [5]

PNEC = 12 µg/l / 10 = 1.2 µg/l

Environmental Risk Classification (PEC/PNEC Ratio)

PEC Predicted Environmental Concentration = 0.010 µg/l
PNEC Predicted No Effect Concentration = 1.2 µg/l
Ratio PEC/PNEC = 0.008

PEC/PNEC = 0.010/1.2 = 0.008 for Ganciclovir / Valganciclovir which justifies the phrase 'Use of Ganciclovir / Valganciclovir has been considered to result in insignificant environmental risk.'

Degradation

Biotic Degradation
Ready biodegradability: ND
Inherent biodegradability: ND

Other degradation information:

A concentration of 1 mg/l [^{14}C]-Ganciclovir was exposed in closed systems with CO_2 traps to 7 different inocula for 28 days at 25 °C (no standard method used): [5,10]

1. activated sludge: 1.77% $^{14}CO_2$ produced
2. activated sludge + anaerobic digester sludge (10 h aerobic / 14 h anaerobic cycling): 3.44% $^{14}CO_2$ produced
3. anaerobic digester sludge + HgCl2 (abiotic): 0.20% $^{14}CO_2$ produced
4. secondary effluent: 1.59% $^{14}CO_2$ produced
5. soil suspension: 56.77% $^{14}CO_2$ produced
6. river water/sediment: 34.16% $^{14}CO_2$ produced
7. anaerobic digester sludge (anaerobic): 0.88% $^{14}CO_2$ produced

A biodegradation screening test was conducted with ^{14}C-ganciclovir using a variety of ecosystems as sources of microbial inocula. The test was conducted at 22 ± 3 °C (except for the anaerobic system at 25 ± 1 °C) for 28 days. A total of seven test systems were investigated at an initial dose of 1.0 mg/l of ^{14}C-ganciclovir. Systems 1, 3, 4, 5, and 6 were maintained under aerobic conditions and inoculated with activated sludge, secondary effluent, soil suspension, and river water/sediment, respectively. System 2 was a repeat of system 1 but was supplemented with anaerobic digester sludge and operated on a 10-hour aerobic/14-hour anaerobic cycle. System 3 (served as a poisoned control for abiotic degradation) was similar to system 1 but was pasteurized and contained 1.0 g/l mercuric chloride System 7 was

inoculated with anaerobic digester mixed liquor imspended solids (MLSS) and was maintained under anaerobic conditions. The percent bilodegradability of test compound was calculated as a function of the $^{14}CO_2$ produced as compared to the applied ^{14}C-activity. After the 28-day incubation period, 1.77, 3.44, 0.20, 1.59, 56.77, 34.16 and 0.88% of the applied ^{14}C-activity was biodegraded to $^{14}CO_2$ for systems 1 to 7, respectively. This indicated that the test compound ^{14}C-ganciclovir could be easily mineralized using soil suspension or river water/sediments as an inoculum source. [10]

Transformation in Aquatic Sediment Systems [5, 11]
DT50 = 14 d (Sediment 1, total system) (OECD 308)
DT90 = 46 d (Sediment 1, total system) (OECD 308)
DT50 = 18 d (Sediment 2, total system) (OECD 308)
DT90 = 82 d (Sediment 2, total system) (OECD 308)
Evolved $^{14}CO_2$ in the KOH traps increased continuously from day 7 to reach 37.3% (Sediment system 1), and 69.5% (Sediment system 2) by day 100.
By LC–MS/MS analysis, the parent Ganciclovir in surface water plus sediment extracts decreased rapidly in both systems, from >99% on day 0 to 5% in Sediment system 1 and to <5% in Sediment system 2 on day 100.
Sediment samples were extracted on the day of collection with acetonitrile:water by shaking. Extracts were pooled prior to analysis. Bound residue fractionation was performed following initial extraction. The method used was based on that recommended by the American Institute Biological Sciences Environmental Chemistry Task Group (AIBS).

Abiotic Degradation

Hydrolysis: stable [1]

Photodegradation: ND

Ganciclovir / Valganciclovir is not readily degradable. In sediment/water fate systems according to OECD 308 a DT50 of 14–18 days (≤32 days) for the total system was observed. The parent compound (i.e. water and sediment extractions added together) compared to the total amount applied at the start of the study was <15%. Moreover, a mineralisation of up to 69.5% was observed. The results of this study indicate that Ganciclovir / Valganciclovir is unlikely to persist in natural water-sediment systems. This justifies the phrase 'Ganciclovir / Valganciclovir is degraded in the environment.'

Bioaccumulation/Adsorption

log D_{OW}	= -1.96 (pH 5.02, 25 °C) (FDA method 3.02, stirrring method) [1, 12]
	= -1.94 (pH 6.99, 25 °C) (FDA method 3.02, stirrring method) [1, 12]
	= -2.00 (pH 8.79, 25 °C) (FDA method 3.02, stirrring method) [1, 12]

log K_{OW}	= -1.95 (average of pH 5 and 7, unionised, 25 °C) (FDA method 3.02, stirrring method) [1, 12]
K_{OC}	83.65 - 105.58 l/kg (OECD 106) [5, 13]
BCF	<500 l/kg QSAR

Ganciclovir / Valganciclovir has low potential for bioaccumulation (log K_{OW} <4).

Excretion/metabolism

After oral ingestion, Valganciclovir is rapidly hydrolyzed to Ganciclovir and L-valine by enteric and hepatic esterases; there is essentially no further metabolism, and GCV is excreted by the urinary pathway. [5]

References

1. F. Hoffmann-La Roche Ltd (2021): Environmental Risk Assessment Summary for Valganciclovir. https://www.roche.com/sustainability/environment/environmental-risk·
2. Nicholson V, Licato N (1992): Solubility of ganciclovir in aqueous buffers. Analytical and Environmental Research, Syntex Discovery Research, Palo Alto, CA, USA.
3. Nicholson V, Licato N (1992): Dissociation constant of ganciclovir. Analytical and Environmental Research, Syntex Discovery Research, Palo Alto, CA, USA.
4. European Medicines Agency (EMA) (2006/2015): Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human

use. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), 01 June 2006, EMA/CHMP/SWP/447/00 corr 2.
5. Straub JO. 2017. Combined environmental risk assessment for the antiviral pharmaceuticals ganciclovir and valganciclovir in Europe. Environ Toxicol Chem. 36(8):2205-2216.
6. Study Report: Smithers Viscient (ESG) study no. 3200781: Ganciclovir - Inhibition of Growth to the Alga Pseudokirchneriella subcapitata, May 2015.
7. Study Report: Smithers Viscient (ESG) study no. 3200782: Ganciclovir - Daphnia magna Reproduction Test, May 2015.
8. Study Report: Smithers Viscient (ESG) study no. 3200783: Ganciclovir - Fish Partial Life Cycle Test (Pimephales promelas), July 2015.
9. Study Report: Smithers Viscient (ESG) study no. 3200788: Ganciclovir - Activated Sludge Respiration Inhibition Test, August 2015.
10. Study Report: ABC study no. 40403: Survey of Inoculum Sources for Biodegradation of 14C-Ganciclovir, October 1993.
11. Study Report: Smithers Viscient (ESG) study no. 3200729: Ganciclovir - Degradation in Water-Sediment Systems under Aerobic Conditions, September 2015.
12. Carlson T, Licato N (1991): n-Octanol-water distribution ratio of ganciclovir in aqueous buffers. Analytical and Environmental Research, Syntex Discovery Research, Palo Alto, CA, USA.
13. Study Report: Smithers Viscient (ESG) study no. 3200728: Ganciclovir - Adsorption/Desorption in Two Soils, Two Activated Sludges and Two Sediments, September 2015.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år

Särskilda förvaringsanvisningar
Inga särskilda förvaringsanvisningar

Särskilda anvisningar för destruktion
Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen
Filmdragerade tabletter

Rosa, oval tablett märkt med "450" på ena sidan och den andra sidan är slät. Tablettens diameter är 16,5 mm.

Förpackningsinformation
Filmdragerad tablett 450 mg Filmdragerade tabletter Rosa, oval tablett märkt med "450" på ena sidan och den andra sidan är slät. Tablettens diameter är 16,5 mm.
60 tablett(er) burk, 2089:48, F