

**VALGANCICLOVIR TEVA 450 MG**  
**filmomhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 09 november 2021**  
**Bladzijde : 1**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Valganciclovir Teva 450 mg filmomhulde tabletten

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Een tablet bevat 496,3 mg valganciclovirhydrochloride, overeenkomend met 450 mg valganciclovir.

Hulpstof met bekend effect:

Een filmomhulde tablet bevat 6,365 mg lactose (als lactosemonohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet.

Ovale, roze filmomhulde tabletten met afgeronde hoeken en inscriptie "93" aan de ene zijde van de tablet en "5465" aan de andere zijde.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Valganciclovir Teva is geïndiceerd bij de inductie- en onderhoudsbehandeling van cytomegalovirus (CMV)-retinitis bij volwassenen met het acquired immunodeficiency syndrome (AIDS).

Valganciclovir Teva is geïndiceerd ter preventie van een CMV-aandoening bij CMV-negatieve volwassenen en kinderen (vanaf de geboorte tot 18 jaar oud) die een solide-orgaantransplantatie hebben ondergaan met een orgaan van een CMV-positieve donor.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

#### **Dosering**

**Waarschuwing – Het strikt opvolgen van de doseringsadviezen is noodzakelijk om overdosering te vermijden (zie rubrieken 4.4 en 4.9).**

Valganciclovir wordt na orale toediening snel en uitgebreid gemetaboliseerd tot ganciclovir. Tweemaal daags 900 mg oraal valganciclovir is therapeutisch equivalent aan tweemaal daags 5 mg/kg intraveneus

**VALGANCICLOVIR TEVA 450 MG**  
**filmomhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 09 november 2021**  
**Bladzijde : 2**

toegediende ganciclovir.

### **Behandeling van cytomegalovirus (CMV-)retinitis**

#### Volwassenen

##### *Inductiebehandeling bij CMV-retinitis:*

Bij patiënten met actieve CMV-retinitis bedraagt de aanbevolen dosering tweemaal daags 900 mg valganciclovir (twee tabletten Valganciclovir Teva 450 mg) gedurende 21 dagen en dient, indien mogelijk, met voedsel te worden ingenomen. Een langere inductiebehandeling kan het risico op beenmergtoxiciteit doen toenemen (zie rubriek 4.4).

##### *Onderhoudsbehandeling bij CMV-retinitis:*

Na de inductiebehandeling, of bij patiënten met een niet-actieve CMV-retinitis, is de aanbevolen dosering eenmaal daags 900 mg valganciclovir (twee tabletten Valganciclovir Teva 450 mg) en dient, indien mogelijk, met voedsel te worden ingenomen. Bij patiënten bij wie de retinitis verslechtert, kan de inductiebehandeling herhaald worden. Men dient echter rekening te houden met de mogelijkheid van virale resistentie voor het geneesmiddel.

De duur van de onderhoudsbehandeling moet bepaald worden op individuele basis.

#### Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van valganciclovir bij de behandeling van CMV-retinitis zijn niet vastgesteld in adequate en goed-gecontroleerde klinische studies bij kinderen.

### **Preventie van CMV-aandoening bij solide-organtransplantatie**

#### Volwassenen

Bij patiënten die een niertransplantatie hebben ondergaan is de aanbevolen dosering eenmaal daags 900 mg (twee tabletten Valganciclovir Teva 450 mg), te beginnen binnen 10 dagen posttransplantatie en dient tot 100 dagen posttransplantatie voortgezet te worden. Profylaxe kan worden voortgezet tot 200 dagen posttransplantatie (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 5.1).

Bij patiënten die een andere solide organtransplantatie dan een niertransplantatie hebben ondergaan, is de aanbevolen dosering eenmaal daags 900 mg (twee tabletten Valganciclovir Teva van 450 mg), te beginnen binnen 10 dagen posttransplantatie en dient tot 100 dagen posttransplantatie voortgezet te worden.

Indien mogelijk dienen de tabletten met voedsel te worden ingenomen.

#### Pediatrische patiënten

Voor kinderen in de leeftijd vanaf de geboorte, die een solide-organtransplantatie hebben ondergaan en die een risico lopen op het ontwikkelen van een CMV-aandoening, is de aanbevolen eenmaaldaagse dosis van Valganciclovir Teva gebaseerd op het lichaamsoppervlak (BSA) en de creatinineklaring (CrCl)

**VALGANCICLOVIR TEVA 450 MG**  
**filmomhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 09 november 2021**  
**Bladzijde : 3**

afgeleid van de Schwartz-formule (CrCLS), en deze dosis wordt berekend met behulp van de onderstaande vergelijking:

Pediatische dosis (mg) = 7 x BSA x CrCLS (zie BSA-formule van Mosteller en Schwartz creatinineklaringformule hieronder).

Als de berekende Schwartz-creatinineklaring 150 ml/min/1,73m<sup>2</sup> overstijgt, dan moet een maximale waarde van 150 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> worden gebruikt in de vergelijking:

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

$$\text{Schwartz Creatinineklaring (ml/min/1.73m}^2\text{)} = \frac{k \times \text{hoogte (cm)}}{\text{Serum Creatinine (mg/dl)}}$$

waarbij k = 0,45\* voor patiënten van < 2 jaar, 0,55 voor jongens van 2 tot < 13 jaar en meisjes van 2 tot 16 jaar, en 0,7 voor jongens van 13 tot 16 jaar. Raadpleeg de dosering voor volwassenen voor patiënten ouder dan 16 jaar.

De vermelde k-waarden zijn gebaseerd op de methode van Jaffe voor het meten van serumcreatinine en kunnen een correctie nodig hebben als enzymatische methoden worden gebruikt.

\* Voor sommige subpopulaties kan ook een verlaging van de k-waarde nodig zijn (bijv. bij kinderen met een laag geboortegewicht).

Voor kinderen die een niertransplantatie hebben ondergaan, moet de aanbevolen eenmaaldaagse dosering in mg (7 x BSA x CrCLS) worden gestart binnen 10 dagen posttransplantatie en worden voortgezet tot 200 dagen posttransplantatie.

Voor kinderen die een andere solide-organtransplantatie hebben ondergaan dan een niertransplantatie, moet de aanbevolen eenmaaldaagse dosering in mg (7x BSA x CrCLS) worden gestart binnen 10 dagen post-transplantatie en worden voortgezet tot 100 dagen posttransplantatie.

Alle berekende doses moeten worden afgerond op het dichtstbijzijnde 25 mg increment voor de werkelijke leverbare dosis. Indien de berekende dosis meer dan 900 mg is, moet een maximum dosis van 900 mg worden toegediend. De oplossing voor oraal gebruik heeft de voorkeur aangezien het hierbij mogelijk is om een dosis toe te dienen zoals berekend volgens bovenstaande formule. Valganciclovir Teva mag echter worden gebruikt indien de berekende doses binnen 10% van de beschikbare tablet doseringen liggen en de patiënt in staat is de tabletten door te slikken. Als bijvoorbeeld de berekende dosis tussen 405 mg en 495 mg ligt, mag een tablet van 450 mg worden genomen.

Het wordt aanbevolen om de serumcreatinineniveaus regelmatig te controleren en rekening te houden

**VALGANCICLOVIR TEVA 450 MG**  
**filmomhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 09 november 2021**  
**Bladzijde : 4**

met veranderingen in lengte en lichaamsgewicht en de dosis zo nodig aan te passen tijdens de profylaxeperiode.

Speciale doseringsadviezen

*Pediatrische patiënten*

De dosering voor kinderen die een solide-organtransplantatie (SOT) hebben ondergaan wordt individueel bepaald op basis van de nierfunctie van de patiënt samen met het lichaamsoppervlakte.

*Ouderen*

De veiligheid en de werkzaamheid zijn bij deze patiëntenpopulatie niet vastgesteld. Er zijn geen onderzoeken gedaan bij volwassenen boven de 65 jaar. Aangezien de nierfunctie achteruit gaat met de leeftijd moet bij ouderen extra gelet worden op de gesteldheid van de nieren als Valganciclovir Teva wordt toegediend (zie tabel hieronder) (zie rubriek 5.2).

*Patiënten met een verminderde nierfunctie:*

De serumcreatininespiegels of de geschatte creatinineklaring dient nauwgezet gecontroleerd te worden. Dosisaanpassing is nodig naar gelang van de creatinineklaring zoals in de onderstaande tabel wordt getoond (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Een geschatte creatinineklaring (ml/min) kan worden gerelateerd aan het serumcreatinine door middel van de volgende formules:

$$\text{Voor mannen} = \frac{(140 - \text{leeftijd [jaren]}) \times (\text{lichaamsgewicht [kg]})}{(72) \times (0,011 \times \text{serum creatinine [[micromol/l]})}$$

$$\text{Voor vrouwen} = 0.85 \times \text{waarde voor mannen}$$

CrCl (ml/min)	Inductiedosering valganciclovir	Onderhouds-/preventiedosering valganciclovir
≥ 60	900 mg (2 tabletten) tweemaal daags	900 mg (2 tabletten) eenmaal daags
40 – 59	450 mg (1 tablet) tweemaal daags	450 mg (1 tablet) eenmaal daags
25 – 39	450 mg (1 tablet) eenmaal daags	450 mg (1 tablet) om de dag
10 – 24	450 mg (1 tablet) om de dag	450 mg (1 tablet) tweemaal per week

**VALGANCICLOVIR TEVA 450 MG**  
**filmomhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 09 november 2021**  
**Bladzijde : 5**

< 10	niet aanbevolen	niet aanbevolen
------	-----------------	-----------------

*Hemodialysepatiënten*

Voor hemodialysepatiënten (CrCl <10 ml/min) kan geen doseringsadvies worden gegeven. Derhalve dient Valganciclovir Teva bij deze patiënten niet gebruikt te worden (zie rubriek 4.4 en 5.2).

*Patiënten met een verminderde leverfunctie:*

De veiligheid en de werkzaamheid van valganciclovir zijn niet vastgesteld bij patiënten met een verminderde leverfunctie (zie rubriek 5.2).

*Patiënten met ernstige leukopenie, neutropenie, anemie, trombocytopenie en pancytopenie:*

Zie rubriek 4.4 alvorens met de behandeling te beginnen.

Als er een aanmerkelijke verslechtering van bloedcellaantallen optreedt tijdens de behandeling met Valganciclovir Teva, dient een behandeling met hematopoïetische groeifactoren en/of onderbreking van de dosis overwogen te worden (zie rubriek 4.4).

**Wijze van toediening**

Valganciclovir Teva wordt oraal toegediend en dient, indien mogelijk, met voedsel te worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

*Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel*

De tabletten mogen niet worden gebroken of fijngemaakt. Daar Valganciclovir Teva als potentieel teratogeen en carcinogeen voor de mens wordt beschouwd, moet voorzichtigheid betracht worden bij het hanteren van gebroken tabletten (zie rubriek 4.4). Vermijd direct contact van gebroken of fijngemaakte tabletten met huid of slijmvliezen. Als dergelijk contact plaatsvindt, was grondig met zeep en water, spoel ogen grondig met steriel water, of schoon water indien er geen steriel water beschikbaar is.

**4.3 Contra-indicaties**

Valganciclovir Teva is gecontra-indiceerd bij patiënten die overgevoelig zijn voor de werkzame stof valganciclovir, ganciclovir of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Valganciclovir Teva is gecontra-indiceerd tijdens de periode van borstvoeding (zie rubriek 4.6).

**4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Kruisovergevoeligheid

Door de overeenkomst in de chemische structuur van ganciclovir en die van aciclovir en penciclovir, is een kruisovergevoeligheid tussen deze geneesmiddelen mogelijk. Daarom is

**VALGANCICLOVIR TEVA 450 MG**  
**filmomhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 09 november 2021**  
**Bladzijde : 6**

voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven van Valganciclovir Teva aan patiënten met overgevoeligheid voor aciclovir of penciclovir (of voor hun respectievelijke pro-drugs, valaciclovir of famciclovir).

Mutageniteit, teratogeniteit, carcinogeniteit, vruchtbaarheid en anticonceptie

Alvorens met de valganciclovirbehandeling te beginnen, dienen patiënten over de mogelijke risico's voor de foetus geadviseerd te worden. Uit dierstudies is gebleken dat ganciclovir mutageen, teratogeen, en carcinogeen is en de fertiliteit onderdrukt. Daarom moet Valganciclovir Teva als potentieel teratogeen en carcinogeen bij de mens beschouwd worden met de mogelijkheid dat het geboortedefecten en kanker veroorzaakt (zie rubriek 5.3). Op basis van klinisch en preklinisch onderzoek wordt het ook als aannemelijk beschouwd dat valganciclovir tijdelijk of permanent de spermatogenese remt. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moet aangeraden worden tijdens de behandeling en gedurende ten minste 30 dagen daarna effectieve contraceptie te gebruiken. Mannen moet aangeraden worden een condoom te gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 90 dagen daarna, tenzij het zeker is dat de vrouwelijke partner niet de kans loopt zwanger te worden (zie rubrieken 4.6, 4.8 en 5.3).

Valganciclovir kan op de lange termijn carcinogenese en reproductietoxiciteit veroorzaken.

Myelosuppressie

Ernstige leukopenie, neutropenie, anemie, trombocytopenie, pancytopenie, beenmergfalen en aplastische anemie zijn waargenomen bij met valganciclovir (en ganciclovir) behandelde patiënten. De therapie dient niet te worden ingesteld als de absolute neutrofielentelling minder is dan 500 cellen/ $\mu$ l of als het aantal bloedplaatjes minder is dan 25.000/ $\mu$ l of de hemoglobinespiegel minder is dan 8 g/dl (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

Indien profylaxe na 100 dagen wordt voortgezet, dient rekening te worden gehouden met het mogelijke risico op het ontwikkelen van leukopenie en neutropenie (zie rubrieken 4.2, 4.8 en 5.1).

Valganciclovir Teva dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met een reeds bestaande hematologische cytopenie of met een geneesmiddel gerelateerde hematologische cytopenie in de anamnese en bij patiënten die behandeld worden met radiotherapie.

Het wordt aangeraden het complete bloedbeeld en het aantal bloedplaatjes regelmatig te controleren tijdens de behandeling. Bij patiënten met een verminderde nierfunctie en bij kinderen kan een frequentere controle van het bloed gerechtvaardigd zijn, ten minste elke keer dat de patiënt de transplantatiekliniek bezoekt. Bij patiënten die ernstige leukopenie, neutropenie, anemie en/of trombocytopenie ontwikkelen, wordt het aanbevolen om behandeling met haematopoïetische groeifactoren en/of onderbreking van de dosering te overwegen (zie rubriek 4.2).

Verskil in biologische beschikbaarheid ten opzichte van oraal ganciclovir

De biologische beschikbaarheid van ganciclovir na een enkelvoudige dosis van 900 mg valganciclovir is ongeveer 60% vergeleken met ongeveer 6% na toediening van 1.000 mg oraal ganciclovir (in de vorm

**VALGANCICLOVIR TEVA 450 MG**  
**filmomhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 09 november 2021**  
**Bladzijde : 7**

van capsules). Overmatige blootstelling aan ganciclovir kan worden geassocieerd met levensbedreigende bijwerkingen. Daarom wordt geadviseerd de doseringsaanbevelingen nauwgezet te volgen indien de therapie wordt ingesteld, indien wordt overgegaan van inductiebehandeling naar onderhoudsbehandeling en bij patiënten die worden overgezet van oraal ganciclovir naar valganciclovir, omdat Valganciclovir Teva niet één op één vervangen kan worden door ganciclovir capsules. Patiënten die overgaan van ganciclovir capsules moeten gewezen worden op het risico van overdosering als zij meer dan het voorgeschreven aantal Valganciclovir Teva tabletten innemen (zie rubrieken 4.2 en 4.9).

#### Verminderde nierfunctie

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie is een dosisaanpassing gebaseerd op de creatinineklaring vereist (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Valganciclovir Teva mag niet gebruikt worden bij hemodialysepatiënten (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

#### Gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen

Bij patiënten die imipenem-cilastatine en ganciclovir gebruiken zijn insulten gemeld. Valganciclovir Teva dient niet tegelijkertijd met imipenem-cilastatine te worden gebruikt, tenzij de potentiële voordelen opwegen tegen de potentiële risico's (zie rubriek 4.5).

Patiënten die behandeld worden met Valganciclovir Teva en (a) didanosine, (b) geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze myelosuppressief zijn (bijv. zidovudine) of (c) substanties die de nierfunctie beïnvloeden, dienen nauwgezet gecontroleerd te worden op tekenen van additieve toxiciteit (zie rubriek 4.5).

De gecontroleerde klinische studie waarbij valganciclovir werd toegepast voor de profylactische behandeling van CMV-aandoeningen bij transplantaties (zie rubriek 5.1), omvatte geen patiënten die een long- of intestinale transplantatie hadden ondergaan. Derhalve is ervaring bij deze patiënten beperkt.

#### Hulpstof

##### *Lactose*

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### Geneesmiddelinteracties met valganciclovir

*In vivo* geneesmiddelinteractiestudies met valganciclovir zijn niet uitgevoerd. Aangezien valganciclovir uitgebreid en snel wordt omgezet in ganciclovir worden geneesmiddelinteracties die worden geassocieerd met ganciclovir ook bij valganciclovir verwacht.

### Farmacokinetische interacties

**VALGANCICLOVIR TEVA 450 MG**  
**filmomhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 09 november 2021**  
**Bladzijde : 8**

*Probenecide*

Co-medicatie van probenecide en oraal ganciclovir resulteerde in een statistisch significante vermindering van de renale ganciclovirkclearing (20%), hetgeen leidde tot een statistische significante toegenomen blootstelling (40%). Deze veranderingen waren in overeenstemming met een interactiemechanisme waarbij competitie voor renale tubulaire uitscheiding optreedt. Derhalve dienen patiënten die probenecide en Valganciclovir Teva innemen, nauwgezet gecontroleerd te worden op ganciclovirtoxiciteit.

*Didanosine*

De plasmaconcentraties van didanosine waren consistent verhoogd wanneer het gelijktijdig met intraveneus ganciclovir werd toegediend. Bij intraveneuze doses van 5 en 10 mg/kg/dag werd een toename van de AUC van didanosine waargenomen, variërend van 38% tot 67%, wat een farmacokinetische interactie bevestigt wanneer deze middelen gelijktijdig worden gebruikt. Er was geen significant effect op de ganciclovirconcentraties. Patiënten moeten nauwgezet gecontroleerd worden op didanosinetoxiciteit, zoals pancreatitis (zie rubriek 4.4).

*Andere antiretrovirale middelen*

Cytochroom P450-isoenzymen spelen geen rol bij de farmacokinetiek van ganciclovir. Daarom worden farmacokinetische interacties met proteaseremmers en non-nucleoside reverse transcriptaseremmers niet verwacht.

Farmacodynamische interacties

*Imipenem-cilastatine*

Bij patiënten die tegelijkertijd ganciclovir en imipenem-cilastatine gebruiken zijn insulden gemeld en een farmacodynamische interactie tussen deze twee middelen kan niet worden uitgesloten. Deze geneesmiddelen dienen niet tegelijkertijd te worden gebruikt tenzij de potentiële voordelen opwegen tegen de potentiële risico's (zie rubriek 4.4).

*Zidovudine*

Zowel zidovudine als ganciclovir hebben de potentie om neutropenie en anemie te veroorzaken. Een farmacodynamische interactie kan optreden bij gelijktijdig gebruik van deze middelen. Sommige patiënten kunnen wellicht niet de volledige dosering van deze geneesmiddelen verdragen als ze gelijktijdig gebruikt worden (zie rubriek 4.4).

Potentiële geneesmiddelinteracties

De toxiciteit kan stijgen indien ganciclovir/valganciclovir wordt toegediend samen met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze myelosuppressief zijn of die geassocieerd worden met verminderde nierfunctie. Hieronder vallen nucleoside- (bijv. zidovudine, didanosine, stavudine) en nucleotideanalogen (bijv. tenofovir, adefovir), immunosuppressiva (bijv. ciclosporine, tacrolimus, mycofenolaatmofetil), antineoplastische geneesmiddelen (bijv. doxorubicine, vinblastine, vincristine, hydroxyureum) en anti-infectieuze geneesmiddelen (bijv. trimethoprim/sulfonamide, dapson, amfotericine B, flucytosine, pentamidine).



**VALGANCICLOVIR TEVA 450 MG**  
**filmomhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 09 november 2021**  
**Bladzijde : 9**

Derhalve mag gelijktijdig gebruik van deze geneesmiddelen met valganciclovir alleen worden overwogen als de mogelijke voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's (zie rubriek 4.4).

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Als gevolg van de mogelijke reproductietoxiciteit en teratogeniteit moet vrouwen in de vruchtbare leeftijd aangeraden worden tijdens de behandeling en gedurende ten minste 30 dagen daarna effectieve anticonceptie toe te passen. Mannen moet aangeraden worden een condoom te gebruiken tijdens de valganciclovirbehandeling en gedurende ten minste 90 dagen daarna, tenzij het zeker is dat de vrouwelijke partner niet zwanger kan worden (zie rubriek 4.4 en 5.3).

##### **Zwangerschap**

De veiligheid van valganciclovir voor gebruik bij zwangere vrouwen is niet vastgesteld. De actieve metaboliet, ganciclovir, passeert gemakkelijk de humane placenta. Op grond van het farmacologische werkingsmechanisme en de waargenomen reproductietoxiciteit in dierstudies met ganciclovir (zie rubriek 5.3) bestaat er een theoretisch risico op teratogeniciteit bij mensen.

Valganciclovir Teva dient tijdens de zwangerschap niet gebruikt te worden tenzij het therapeutische voordeel voor de moeder opweegt tegen het potentiële risico op teratogene schade voor de foetus.

##### **Borstvoeding**

Het is niet bekend of ganciclovir in de humane moedermelk wordt uitgescheiden, maar de mogelijkheid dat ganciclovir wordt uitgescheiden in de moedermelk en ernstige bijwerkingen bij de zuigeling veroorzaakt, kan niet uitgesloten worden. Gegevens uit dieronderzoek tonen aan dat ganciclovir wordt uitgescheiden in de melk van zogende ratten. Daarom moet de borstvoeding worden gestopt tijdens de behandeling met valganciclovir (zie rubrieken 4.3 en 5.3).

##### **Vruchtbaarheid**

Een klein klinisch onderzoek bij patiënten die een niertransplantatie hadden ondergaan en die valganciclovir kregen voor CMV-profylaxe gedurende maximaal 200 dagen liet zien dat valganciclovir een effect had op de spermatogenese, met vermindering van het aantal en de beweeglijkheid van spermacellen bij meting na het voltooien van de behandeling. Dit effect lijkt omkeerbaar te zijn; ongeveer 6 maanden na het stoppen met valganciclovir waren het gemiddelde aantal en de beweeglijkheid van spermacellen hersteld tot waarden vergelijkbaar met die bij de onbehandelde controlegroep.

In dieronderzoek leidde ganciclovir tot verminderde vruchtbaarheid bij mannelijke en vrouwelijke muizen. Bij klinisch relevante doseringen van ganciclovir werd de spermatogenese geremd en werd testiculaire atrofie geïnduceerd bij muizen, ratten en honden.

Op basis van klinisch en preklinisch onderzoek wordt het als waarschijnlijk geacht dat

**VALGANCICLOVIR TEVA 450 MG**  
**filmomhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 09 november 2021**  
**Bladzijde : 10**

ganciclovir (en valganciclovir) tijdelijk of permanent de humane spermatogenese remt (zie rubriek 4.4 en 5.3).

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Er is geen onderzoek verricht naar de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Bijwerkingen zoals insulten, duizeligheid en verwardheid zijn gemeld tijdens het gebruik van Valganciclovir Teva en/of ganciclovir. Als deze verschijnselen optreden, kunnen die een nadelige invloed uitoefenen op taken die alertheid vereisen, waaronder het besturen van voertuigen en het bedienen van machines.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### **a) Samenvatting van het veiligheidsprofiel**

Valganciclovir is een prodrug van ganciclovir dat na orale toediening snel en uitgebreid wordt gemetaboliseerd tot ganciclovir. Bijwerkingen waarvan bekend is dat ze optreden bij het gebruik van ganciclovir, kunnen naar verwachting ook optreden bij valganciclovir. Alle bijwerkingen die werden waargenomen in klinische studies met valganciclovir, zijn voorheen waargenomen bij ganciclovir. Daarom staan bijwerkingen die optraden bij intraveneus of oraal ganciclovir (formulering niet meer beschikbaar) of bij valganciclovir vermeld in de tabel hieronder.

De ernstigste en vaakst voorkomende bijwerkingen bij patiënten die werden behandeld met ganciclovir/valganciclovir zijn hematologische reacties waaronder neutropenie, anemie en trombocytopenie – zie rubriek 4.4.

De frequenties van bijwerkingen weergegeven in de tabel zijn afkomstig van een gepoolde populatie van patiënten (n = 1.704) die een onderhoudsbehandeling kregen met ganciclovir of valganciclovir. Een uitzondering hierop zijn de frequenties van anafylactische reactie, agranulocytose en granulocytopenie, welke afkomstig zijn uit ervaringen na het op de markt komen. De bijwerkingen worden weergegeven volgens MedDRA systeem/orgaanklasse. De frequentiecategorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ) en zeer zelden ( $< 1/10.000$ ).

Het totale veiligheidsprofiel van ganciclovir/valganciclovir is vergelijkbaar voor de hiv- en transplantatiepopulaties, met uitzondering van loslaten van het netvlies dat alleen bij patiënten met CMV-retinitis is gemeld. Er zijn echter wat verschillen in de frequenties van bepaalde bijwerkingen. Vergeleken met intraveneuze ganciclovir wordt valganciclovir geassocieerd met een grotere kans op diarree.

Koorts, candida-infecties, depressie, ernstige neutropenie (ANC  $< 500$  cellen/ $\mu$ l) en huidreacties worden vaker gemeld bij patiënten met hiv. Nier- en leveraandoeningen worden vaker gemeld bij patiënten die

**VALGANCICLOVIR TEVA 450 MG**  
filmomhulde tabletten

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
1.3.1 : Productinformatie

**Datum : 09 november 2021**  
**Bladzijde : 11**

een orgaantransplantatie hebben ondergaan.

**b) Tabel met bijwerkingen**

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Zeer vaak (≥1/10)</b>	<b>Vaak (≥1/100 tot &lt;1/10)</b>	<b>Soms (≥1/1000 tot &lt;1/100)</b>	<b>Zelden (≥1/10.000 tot &lt; 1/1000)</b>
<b><i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i></b>	Candida-infecties waaronder orale candidiasis, bovenste luchtweginfectie	Sepsis, influenza, urineweginfectie, cellulitis		
<b><i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i></b>	Neutropenie, anemie	Trombocytopenie, leukopenie, pancytopenie	Beenmergfalen	Aplastische anemie, agranulocytose* granulocytopenie*
<b><i>Immuunsysteem-aandoeningen</i></b>		Overgevoeligheid	Anafylactische reactie*	
<b><i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i></b>	Verminderde eetlust	Gewichtsverlies		
<b><i>Psychische stoornissen</i></b>		Depressie, verwardheid, angst, verwardheid	Agitatie, psychotische aandoening, abnormaal denken, hallucinaties	
<b><i>Zenuwstelselaandoeningen</i></b>	Hoofdpijn	Slapeloosheid, perifere neuropathie, duizeligheid, paresthesie, hypo-	Tremor	

**VALGANCICLOVIR TEVA 450 MG**  
filmomhulde tabletten

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 09 november 2021**  
**Bladzijde : 12**

		esthesie, insult, dysgeusie, (smaakstoornis)		
<b>Oogaandoeningen</b>		Verminderd zicht, loslaten van het netvlies**, glasvochtstrengetje s, pijn in het oog, conjunctivitis, maculaoedeem		
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>		Oorpijn	Doofheid	
<b>Hartaandoeningen</b>			Aritmie	
<b>Bloedvataandoeningen</b>		Hypotensie		
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen</b>	Hoesten, dyspnoe			
<b>Maagdarmstelsel- aandoeningen</b>	Diarree, misselijkheid, braken, buikpijn	Dyspepsie, flatulentie, pijn in de bovenbuik, obstipatie, mondulceraties, dysfagie, opgezette buik, pancreatitis		
<b>Lever- en galaandoeningen</b>		Verhoogde alkalische fosfatase in het bloed, abnormale leverfunctie, verhoogd aspartaataminotran sferase, verhoogd alanineaminotransf erese		
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	Dermatitis	Nachtelijk zweten, pruritus,	Droge huid, urticaria	

**VALGANCICLOVIR TEVA 450 MG**  
filmomhulde tabletten

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 09 november 2021**  
**Bladzijde : 13**

		huiduitslag, alopecia		
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>		Rugpijn, myalgie, artralgie, spierspasmen		
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>		Verminderde nierfunctie, verminderde creatinineklaring, verhoogd creatinine in het bloed	Nierfalen, hematurie	
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>			Onvruchtbaarheid bij de man	
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	Koorts, vermoeidheid	Pijn, rillingen, malaise, asthenie	Pijn op de borst	

\* De frequenties van deze bijwerkingen zijn afkomstig uit ervaringen na het op de markt komen

\*\* Loslaten van het netvlies is alleen gemeld bij patiënten met hiv die werden behandeld voor CMVretinitis

#### Beschrijving van specifieke bijwerkingen

##### *Neutropenie*

Het risico op neutropenie is niet voorspelbaar op basis van het neutrofielenaantal vóór behandeling. Neutropenie treedt normaal gesproken op tijdens de eerste of tweede week van de inductiebehandeling. Het aantal cellen normaliseert normaal gesproken binnen 2 tot 5 dagen na stoppen met het geneesmiddel of dosisreductie (zie rubriek 4.4).

##### *Trombocytopenie*

Patiënten met een laag trombocytenaantal bij baseline (< 100.000 cellen/ $\mu$ l) hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van trombocytopenie. Patiënten met iatrogene immuunsuppressie vanwege behandeling met immunosuppressiva hebben een hoger risico op trombocytopenie dan patiënten met aids (zie rubriek 4.4). Ernstige trombocytopenie kan gepaard gaan met een mogelijk levensbedreigende bloeding.

##### *Invloed van behandelduur of indicatie op bijwerkingen*

Bij patiënten met CMV-retinitis (14%) die behandeld worden met valganciclovir, intraveneus of oraal ganciclovir, wordt ernstige neutropenie (ANC < 500 cellen/ $\mu$ l) vaker gezien dan bij patiënten die een solide- orgaantransplantatie hebben ondergaan en die valganciclovir of oraal ganciclovir krijgen. Bij patiënten die valganciclovir of oraal ganciclovir kregen tot dag 100 na de transplantatie was de incidentie van ernstige neutropenie respectievelijk 5% en 3%, terwijl de incidentie van ernstige neutropenie 10% was bij patiënten die valganciclovir kregen tot dag 200 na de transplantatie.

**VALGANCICLOVIR TEVA 450 MG**  
**filmomhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 09 november 2021**  
**Bladzijde : 14**

Bij patiënten die een solide-organtransplantatie hebben ondergaan en die tot dag 100 of dag 200 na de transplantatie werden behandeld met valganciclovir en oraal ganciclovir werd een hogere toename in serumcreatinine gezien vergeleken met patiënten met CMV-retinitis. Een verminderde nierfunctie is echter gebruikelijk bij solide-organtransplantatiepatiënten.

Het totale veiligheidsprofiel van valganciclovir veranderde niet met de uitbreiding van de profylaxe tot 200 dagen bij hoog-risico-niertransplantatiepatiënten. Leukopenie werd gerapporteerd met een iets hogere incidentie in de 200 dagen-arm, terwijl de incidentie van neutropenie, anemie en trombocytopenie vergelijkbaar was in beide armen.

### **c) Pediatriche patiënten**

Valganciclovir is onderzocht bij 179 pediatriche solide-organtransplantatiepatiënten met een risico op het ontwikkelen van een CMV-aandoening (leeftijd 3 weken tot 16 jaar) en bij 133 neonaten met een symptomatische congenitale CMV-aandoening (leeftijd 2-31 dagen), met een ganciclovir-blootstellingsduur variërend van 2 tot 200 dagen.

De meest frequent gemelde bijwerkingen bij behandeling in pediatriche klinische studies waren diarree, misselijkheid, neutropenie, leukopenie en anemie.

Bij solide-organtransplantatiepatiënten was het totale veiligheidsprofiel bij pediatriche patiënten en volwassenen vergelijkbaar. Neutropenie werd met een iets hogere incidentie gemeld in de twee studies uitgevoerd bij pediatriche solide-organtransplantatiepatiënten in vergelijking met volwassenen, maar er was geen correlatie tussen neutropenie en bijwerkingen in de vorm van een infectie bij de pediatriche populatie. Vanwege een hoger risico op cytopenieën bij neonaten en zuigelingen, dient het bloedbeeld zorgvuldig gemonitord te worden bij deze leeftijdsgroepen (zie rubriek 4.4).

Bij pediatriche niertransplantatiepatiënten werd een verlenging van de blootstelling aan valganciclovir tot maximaal 200 dagen niet geassocieerd met een algemene stijging van de incidentie van bijwerkingen. De incidentie van ernstige neutropenie (ANC < 500/ $\mu$ l) was hoger bij pediatriche nierpatiënten die behandeld werden tot Dag 200, in vergelijking met de kinderen die behandeld werden tot Dag 100 en in vergelijking met volwassen niertransplantatiepatiënten die behandeld werden tot Dag 100 of Dag 200 (zie rubriek 4.4).

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar bij neonaten of zuigelingen met symptomatische congenitale CMV-infectie die behandeld werden met valganciclovir, de veiligheid lijkt echter consistent te zijn met het bekende veiligheidsprofiel van valganciclovir/ganciclovir.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden

**VALGANCICLOVIR TEVA 450 MG**  
**filmomhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 09 november 2021**  
**Bladzijde : 15**

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## 4.9 Overdosering

### Ervaring met overdosering met valganciclovir en intraveneus ganciclovir

Het is te verwachten dat een overdosis valganciclovir mogelijk kan leiden tot een verhoogde niertoxiciteit (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Overdoseringen met intraveneus ganciclovir, waarvan sommige met fatale afloop, zijn gemeld in klinische studies en post-marketing in de klinische praktijk. Bij sommige gevallen werden geen bijwerkingen gemeld. Bij de meeste patiënten traden een of meer van de volgende bijwerkingen op:

- *Hematologische toxiciteit:* myelosuppressie waaronder pancytopenie, beenmergfalen, leukopenie, neutropenie, granulocytopenie.
- *Levertoxiciteit:* hepatitis, leverfunctiestoornis
- *Niertoxiciteit:* verergering van hematurie bij een patiënt met een reeds bestaande nierbeschadiging, acuut nierletsel, verhoogd creatinine.
- *Gastro-intestinale toxiciteit:* buikpijn, diarree, braken.
- *Neurotoxiciteit:* gegeneraliseerde tremor, insulten.

Hemodialyse en hydratatie kunnen van nut zijn bij het verlagen van de bloedplasma'spiegels bij patiënten die een overdosis valganciclovir hebben gekregen (zie rubriek 5.2).

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antivirale middelen voor systemisch gebruik, nucleosiden en nucleotiden, exclusief reverse-transcriptaseremmers. ATC-code: J05A B14.

#### Werkingsmechanisme

Valganciclovir is een L-valylester (prodrug) van ganciclovir. Na orale toediening wordt valganciclovir door darm- en leveresterasen snel en uitgebreid gemetaboliseerd tot ganciclovir. Ganciclovir is een synthetisch analoog van 2'-deoxyguanosine en remt de replicatie van herpesvirussen *in vitro* en *in vivo*. Gevoelige humane virussen zijn o.a. humaan cytomegalovirus (HCMV), herpes simplex virus-1 en -2 (HSV-1 en HSV-2), humaan herpes virus-6, -7 en -8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), Epstein-Barr virus (EBV), varicella-zoster virus (VZV) en hepatitis B virus (HBV).

In CMV-geïnfecteerde cellen wordt ganciclovir eerst gefosforyleerd tot ganciclovirmonofosfaat door een viraal proteïnekinase, pUL97. Verdere fosforylering vindt plaats in cellulaire kinasen om ganciclovirtrifosfaat te produceren, dat dan langzaam intracellulair wordt gemetaboliseerd. Er is

**VALGANCICLOVIR TEVA 450 MG**  
**filmomhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 09 november 2021**  
**Bladzijde : 16**

aangetoond dat trifosfaatmetabolisme plaatsvindt in HSV- en HCMV-geïnfekteerde cellen met halfwaardetijden van respectievelijk 18 uur en tussen 6 en 24 uur na de verwijdering van extracellulair ganciclovir. Omdat de fosforylering in grote mate afhankelijk is van het virale kinase, vindt de fosforylering van ganciclovir bij voorkeur in virusgeïnfekteerde cellen plaats.

De virusstatische activiteit van ganciclovir is het gevolg van de remming van de virale DNA-synthese door: (a) competitieve remming van de incorporatie van deoxyguanosinetrifosfaat in DNA door viraal DNA-polymerase en (b) incorporatie van ganciclovirtrifosfaat in viraal DNA hetgeen beëindiging van of zeer beperkte verdere virale DNA-elongatie veroorzaakt.

#### Antivirale activiteit

De *in vitro* antivirale activiteit, gemeten als IC<sub>50</sub> van ganciclovir tegen CMV, ligt tussen 0,08 µM (0,02 µg/ml) en 14 µM (3,5 µg/ml).

Het klinische antivirale effect van valganciclovir is aangetoond bij de behandeling van aidspatiënten bij wie CMV-retinitis voor het eerst werd gediagnostiseerd. CMV-uitscheiding in de urine was verlaagd van 46% (32/69) van de patiënten aan het begin van de studie tot 7% van de patiënten (4/55) na 4 weken behandeling met valganciclovir

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

##### Volwassenen

###### *Behandeling van CMV-retinitis:*

Patiënten bij wie CMV-retinitis voor het eerst werd gediagnostiseerd, werden gerandomiseerd in één studie naar inductiebehandeling met ofwel valganciclovir 900 mg tweemaal daags, ofwel intraveneus ganciclovir 5 mg/kg tweemaal daags. Het aantal patiënten met fotografische progressie van CMV-retinitis in week 4 was vergelijkbaar in beide behandelingsgroepen, bij 7/70 en 7/71 van de patiënten trad progressie op in respectievelijk de intraveneuze ganciclovir-tak en de valganciclovir-tak.

Na de inductiebehandeling kregen alle patiënten in deze studie een onderhoudsbehandeling met valganciclovir in een dosering van eenmaal daags 900 mg. De gemiddelde (mediane) tijd van randomisatie tot progressie van de CMV-retinitis bedroeg in de groep die een inductie- en onderhoudsbehandeling met valganciclovir kreeg 226 (160) dagen en in de groep die een inductiebehandeling met intraveneus ganciclovir kreeg en een onderhoudsbehandeling met valganciclovir 219 (125) dagen.

###### *Preventie van CMV-aandoening bij transplantatie:*

Een dubbelblinde, dubbel-dummy, klinische studie met een werkzame vergelijkende stof is uitgevoerd bij hart-, lever- en niertransplantatiepatiënten (long- en gastro-intestinale transplantatiepatiënten maakten geen deel uit van de studie) met een hoog risico op een CMV-aandoening (D+/R-), die ofwel valganciclovir (900 mg eenmaal daags) ofwel oraal ganciclovir (1.000 mg driemaal daags) kregen te



**VALGANCICLOVIR TEVA 450 MG**  
filmomhulde tabletten

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 09 november 2021**  
**Bladzijde : 17**

beginnen binnen 10 dagen na de transplantatie en tot Dag 100 na de transplantatie. De incidentie van CMV-aandoening (CMV-syndroom + weefselinvasieve ziekte) gedurende de eerste 6 maanden na transplantatie was 12,1% in de valganciclovir-tak (n=239) in vergelijking tot 15,2% in de orale ganciclovir-tak (n=125). De grote meerderheid van de gevallen trad op na beëindiging van de profylaxe (na Dag 100), waarbij de gevallen in de valganciclovir-tak in het algemeen later optraden dan die in de orale ganciclovir-tak. De incidentie van acute afstoting in de eerste 6 maanden was 29,7% bij patiënten gerandomiseerd in de valganciclovir-tak vergeleken met 36,0% in de orale ganciclovir-tak; de incidentie van transplantaatverlies was gelijk, optredend bij 0,8% van de patiënten in beide takken.

Een dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie is uitgevoerd bij 326 niertransplantatiepatiënten met een hoog risico op CMV-aandoening (D+/R-), om de werkzaamheid en de veiligheid te bepalen van uitbreiding van CMV-profylaxe met valganciclovir van 100 dagen naar 200 dagen na de transplantatie. Patiënten werden gerandomiseerd (1:1) om valganciclovir tabletten (900 mg eenmaal daags) binnen 10 dagen na transplantatie te krijgen ofwel tot Dag 200 na de transplantatie of tot Dag 100 na de transplantatie gevolgd door 100 dagen placebo.

Het aandeel patiënten dat CMV ontwikkelde gedurende de eerste 12 maanden na de transplantatie is in de tabel hieronder weergegeven.

**Percentage niertransplantatiepatiënten met CMV-aandoening<sup>1</sup>, 12 maanden ITT populatie<sup>A</sup>**

	<b>Valganciclovir 900 mg 1dd 100 Dagen (N = 163)</b>	<b>Valganciclovir 900 mg 1dd 200 Dagen (N = 155)</b>	<b>Verskil tussen behandelingsgroepen</b>
Patiënten met aangetoonde of veronderstelde CMV-aandoening <sup>2</sup>	71 (43,6%) [35,8%; 51,5%]	36 (23,2%) [16,8%; 30,7%]	20,3% [9,9%; 30,8%]
Patiënten met Aangetoonde CMV-aandoening	60 (36,8%) [29,4%; 44,7%]	25 (16,1%) [10,7%; 22,9%]	20,7% [10,9%; 30,4%]

<sup>1</sup> CMV-aandoening is gedefinieerd als ofwel CMV-syndroom of als weefselinvasieve CMV.

<sup>2</sup> Aangetoonde CMV is een klinisch bevestigd geval van CMV-aandoening. Patiënten werden verondersteld een CMV-aandoening te hebben indien er geen week-52-onderzoek en geen bevestiging van CMV-aandoening voor dit tijdstip was.

<sup>A</sup> De tot 24 maanden gevonden resultaten lagen in het verlengde van de tot 12-maanden resultaten: Aangetoonde of veronderstelde CMV-aandoening was 48,5% in de 100 dagen behandelingstak versus 34,2% bij de 200 dagen behandelingstak; het verschil tussen de behandelingsgroepen was 14,3%

**VALGANCICLOVIR TEVA 450 MG**  
**filmomhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 09 november 2021**  
**Bladzijde : 18**

[3,2%; 25,3%]

Significant minder niertransplantatiepatiënten met een hoog risico ontwikkelden CMV-aandoening na CMV-profylaxe met valganciclovir tot Dag 200 na de transplantatie vergeleken met patiënten die CMV-profylaxe met valganciclovir tot Dag 100 na de transplantatie kregen.

Zowel de mate van transplantaatoverleving als de incidentie van met biopt aangetoonde acute afstoting was vergelijkbaar in beide behandelingsgroepen. De mate van transplantaatoverleving 12 maanden na de transplantatie was 98,2% (160/163) voor het 100-dagen doseringsregime en 98,1% (152/155) voor het 200-dagen doseringsregime. Tot 24 maanden na de transplantatie werden vier andere gevallen van transplantaatverlies gemeld, alle in de 100-dagen doseringsgroep. De incidentie van met biopt aangetoonde acute afstoting 12 maanden na de transplantatie was 17,2% (28/163) bij het 100-dagen doseringsregime en 11,0% (17/155) bij het 200-dagen doseringsregime. Tot 24 maanden na de transplantatie is er één ander geval gemeld bij de 200-dagen doseringsgroep.

#### Virusresistentie

Na chronische dosering met valganciclovir kunnen virussen resistent worden voor ganciclovir door selectie van mutaties in het virale kinasegen (UL97) dat verantwoordelijk is voor de monofosforlyering van ganciclovir en/of in het virale polymerasegen (UL54). Zeven canonieke UL97 substituties in klinische isolaten, M460V/I, H520Q, C592G, A594V, L595S, C603W, zijn de meest vaak gemelde substituties geassocieerd met ganciclovir-resistentie. Virussen met mutaties in het UL97-gen zijn slechts resistent tegen ganciclovir, terwijl virussen met mutaties in het UL54-gen resistent zijn tegen ganciclovir, maar kruisresistentie kunnen vertonen tegen andere antivirale middelen die ook het virale polymerase tot doel hebben.

#### *Behandeling van CMV-retinitis:*

Genotypische analyse van CMV aanwezig in isolaten van polymorfonucleaire leukocyten (PMNL), afkomstig van 148 patiënten met CMV-retinitis uit één klinische studie, heeft aangetoond dat 2,2%, 6,5%, 12,8% en 15,3% UL97-mutaties bevatten na respectievelijk 3, 6, 12 en 18 maanden behandeling met valganciclovir.

#### *Preventie van CMV-aandoening bij transplantatie:*

#### Actieve vergelijkende studie

Resistentie werd onderzocht door genotypische analyse van CMV in PMNL-monsters die genomen werden i) op Dag 100 (het einde van profylaxestudie) en ii) bij van CMV-aandoening verdachte gevallen tot 6 maanden na transplantatie. Van de 245 patiënten gerandomiseerd om valganciclovir te nemen waren 198 Dag 100 monsters beschikbaar om te worden getest en er werden geen ganciclovir resistente mutaties waargenomen. Dit komt overeen met 2 ganciclovir-resistente mutaties die in de 103 geteste monsters werden gedetecteerd (1,9%) bij patiënten in de vergelijkende orale ganciclovir-tak.

Van de 245 patiënten gerandomiseerd om valganciclovir te nemen, werden monsters van 50 patiënten

**VALGANCICLOVIR TEVA 450 MG**  
**filmomhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 09 november 2021**  
**Bladzijde : 19**

met verdenking op CMV-aandoening getest en er werden geen resistente mutaties waargenomen. Bij de 127 patiënten gerandomiseerd voor de vergelijkende ganciclovir-tak werden monsters van 29 patiënten met verdenking op CMV-aandoening getest, waarin twee resistente mutaties werden aangetroffen, een resistentie-incidentie opleverend van 6,9%.

Studie naar uitbreiding van profylaxe van 100 naar 200 dagen na de transplantatie

Genotypische analyse werd uitgevoerd op de UL54- en UL97-genen afkomstig van virus geëxtraheerd uit 72 patiënten die voldeden aan de criteria voor resistentie-analyse: patiënten die een positieve virale lading (>600 kopieën/ml) hadden aan het eind van de profylaxe en/of patiënten die aangetoonde CMV-aandoening hadden tot 12 maanden (52 weken) na de transplantatie. Drie patiënten in elke behandelingsgroep hadden een bekende mutatie voor ganciclovir-resistentie.

Pediatrische patiënten

*Behandeling van CMV-retinitis:*

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om onderzoek uit te voeren met valganciclovir bij alle subgroepen van de pediatrische patiënten voor de behandeling van infectie als gevolg van CMV bij immuungecompromitteerde patiënten (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

*Preventie van CMV-aandoening bij transplantatie:*

Een fase II farmacokinetische en veiligheidsstudie bij kinderen die een solide-organtransplantaat kregen (leeftijd van 4 maanden tot 16 jaar, n= 63) en valganciclovir eenmaal daags tot 100 dagen volgens het pediatrische doseringsschema (zie rubriek 4.2) toegediend kregen, liet eenzelfde blootstelling zien als bij volwassenen (zie rubriek 5.2). De patiënten werden tot 12 weken na behandeling gevolgd. CMV D/R serologische status op baseline was D+/R- bij 40%; D+/R+ bij 38%; D-/R+ bij 19% en D-/R- bij 3% van de gevallen. De aanwezigheid van een CMV-infectie werd bij 7 patiënten gemeld. De waargenomen bijwerkingen waren van dezelfde aard als die bij volwassenen (zie rubriek 4.8).

Een fase IV-tolerantiestudie bij pediatrische niertransplantatiepatiënten (1 tot 16 jaar oud, n=57) die eenmaal daags valganciclovir kregen toegediend gedurende maximaal 200 dagen volgens het doseringsschema (zie rubriek 4.2), resulteerde in een lage incidentie van CMV. De patiënten werden tot 24 weken na de behandeling gevolgd. CMV D/R serologiestatus op baseline was D+/R+ bij 45%, D+/R- bij 39%, D-/R+ bij 7%, D-/R- bij 7% en ND/R+ bij 2% van de gevallen. CMV-viremie werd gemeld bij 3 patiënten en er was een vermoeden van een voorval van CMV-syndroom bij één patiënt, maar dit werd niet bevestigd door het centrale laboratorium door middel van CMV-PCR. De waargenomen bijwerkingen waren van dezelfde aard als die bij volwassenen (zie rubriek 4.8).

Deze gegevens ondersteunen de extrapolatie van gegevens over de werkzaamheid van volwassenen naar kinderen en voorziet in aanbevelingen voor de dosering aan kinderen.

**VALGANCICLOVIR TEVA 450 MG**  
**filmomhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 09 november 2021**  
**Bladzijde : 20**

Een fase I-studie naar de farmacokinetiek en veiligheid bij harttransplantatiepatiënten (in de leeftijd van 3 weken tot 125 dagen, n=14) die op 2 opeenvolgende dagen een eenmaaldaagse dosis valganciclovir kregen toegediend volgens het pediatrische doseringsschema (zie rubriek 4.2), liet blootstellingen zien die gelijk waren aan die bij volwassenen (zie rubriek 5.2). De patiënten werden tot 7 dagen na de behandeling gevolgd. Het veiligheidsprofiel was consistent met andere studies bij kinderen en volwassenen, hoewel de patiëntenaantallen en de blootstelling aan valganciclovir beperkt waren in deze studie.

#### *Congenitale CMV*

De werkzaamheid en veiligheid van ganciclovir en/of valganciclovir zijn onderzocht in twee studies bij neonaten en zuigelingen met congenitale symptomatische CMV-infectie.

In de eerste studie werden de farmacokinetiek en veiligheid van een enkele dosis valganciclovir (doseringsbereik 14-16-20 mg/kg/dosis) onderzocht bij 24 neonaten (in de leeftijd van 8 tot 34 dagen) met symptomatische congenitale CMV-aandoening onderzocht (zie rubriek 5.2). De neonaten kregen 6 weken antivirale behandeling, waarvan bij 19 van de 24 patiënten tot 4 weken oraal valganciclovir werd toegediend en de laatste 2 weken intraveneus ganciclovir werd toegediend. De 5 andere patiënten werden bijna de gehele studieperiode behandeld met intraveneus ganciclovir. In de tweede studie werden de werkzaamheid en veiligheid onderzocht van zes weken versus zes maanden behandeling met valganciclovir bij 109 kinderen van 2 tot 30 dagen oud met symptomatische congenitale CMV-aandoening. Alle kinderen kregen oraal valganciclovir in een dosis van 16 mg/kg tweemaal daags gedurende 6 weken. Na 6 weken behandeling werden de zuigelingen 1:1 gerandomiseerd om de behandeling met valganciclovir in dezelfde dosis voort te zetten of een vergelijkbare placebo te krijgen om de 6 maanden behandeling af te maken.

Deze behandelingsindicatie wordt op dit moment niet aanbevolen voor valganciclovir. Het ontwerp van de studies en de verkregen resultaten zijn te beperkt om een gedegen conclusie omtrent de werkzaamheid en de veiligheid van valganciclovir te kunnen trekken.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

De farmacokinetische eigenschappen van valganciclovir zijn geëvalueerd bij HIV- en CMV-seropositieve patiënten, bij patiënten met AIDS en CMV-retinitis en bij patiënten die een solide-organtransplantatie hebben ondergaan.

De evenredigheid van de dosis met betrekking tot de AUC van ganciclovir, na toediening van valganciclovir bij doses van 450 tot 2625 mg, werd alleen aangetoond onder niet nuchtere condities.

### **Absorptie**

Valganciclovir is een prodrug van ganciclovir. Het wordt goed geabsorbeerd in het maag-darmkanaal en snel en uitgebreid gemetaboliseerd in de darmwand en lever tot ganciclovir. De systemische blootstelling aan valganciclovir is van voorbijgaan de aard en laag. De biologische beschikbaarheid van ganciclovir, afkomstig van de oraal toegediende valganciclovir, is ongeveer 60% in alle bestudeerde patiëntenpopulaties en de daaruit voortvloeiende blootstelling aan ganciclovir is gelijk aan die na

**VALGANCICLOVIR TEVA 450 MG**  
**filmomhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 09 november 2021**  
**Bladzijde : 21**

intraveneuze toediening van ganciclovir (zie hieronder). Ter vergelijking: de biologische beschikbaarheid van ganciclovir na toediening van 1000 mg oraal ganciclovir (in de vorm van capsules) is 6-8%.

*Valganciclovir bij HIV+, CMV+patiënten*

Systemische blootstelling van HIV+, CMV+ patiënten na tweemaaldaagse toediening gedurende een week van ganciclovir en valganciclovir:

Parameter	Ganciclovir (5 mg/kg, i.v.) n = 18	Valganciclovir (900 mg, p.o.) n = 25	
		Ganciclovir	Valganciclovir
AUC(0 - 12 u) (µg.u/ml)	28,6 ± 9,0	32,8 ± 10,1	0,37 ± 0,22
C <sub>max</sub> (µg/ml)	10,4 ± 4,9	6,7 ± 2,1	0,18 ± 0,06

Het is aangetoond dat de effectiviteit van ganciclovir bij toename van de tijd-tot-progressie van CMV-retinitis correleert met de systemische blootstelling (AUC).

*Valganciclovir bij patiënten die een solide-organtransplantatie hebben ondergaan*

Systemische blootstelling aan ganciclovir bij steady state na dagelijkse orale toediening van ganciclovir en valganciclovir bij patiënten die een solide-organtransplantatie hebben ondergaan is:

Parameter	Ganciclovir (1000 mg driemaal daags.) n = 82	Valganciclovir (900 mg, eenmaal daags) n = 161
		Ganciclovir
AUC(0 - 24 u) (µg.u/ml)	28,0 ± 10,9	46,3 ± 15,2
C <sub>max</sub> (µg/ml)	1,4 ± 0,5	5,3 ± 1,5

De systemische blootstelling aan ganciclovir bij hart-, nier- en levertransplantatiepatiënten was gelijk na orale toediening van valganciclovir volgens het nierfunctie doseringsalgoritme.

*Effect van voedsel:*

Indien valganciclovir met voedsel werd toegediend in de aanbevolen dosis van 900 mg, werden hogere waarden gezien voor zowel de gemiddelde ganciclovir AUC (ongeveer 30%) als de gemiddelde ganciclovir C<sub>max</sub>-waarden (ongeveer 14%) dan in nuchtere toestand. Ook neemt de interindividuele variatie in blootstelling aan ganciclovir af indien valganciclovir met voedsel wordt ingenomen. In klinische studies is valganciclovir uitsluitend met voedsel toegediend. Daarom wordt het aangeraden om valganciclovir met voedsel toe te dienen (zie rubriek 4.2).

**Distributie**

**VALGANCICLOVIR TEVA 450 MG**  
**filmomhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 09 november 2021**  
**Bladzijde : 22**

Wegens snelle omzetting van valganciclovir in ganciclovir is de eiwitbinding van valganciclovir niet bepaald. Het steady state verdelingsvolume ( $V_d$ ) van ganciclovir na intraveneuze toediening was  $0,680 \pm 0,161$  l/kg ( $n=114$ ). Het distributievolumen van intraveneus toegediende ganciclovir is gecorreleerd aan het lichaamsgewicht met waarden voor 'steady state' distributievolumen variërend van 0,54 tot 0,87 l/kg. Ganciclovir penetreert in het cerebrospinale vocht. De plasma-eiwitbinding van ganciclovir is 1-2% bij concentraties van 0,5 en 51  $\mu\text{g/ml}$ .

### ***Biotransformatie***

Valganciclovir wordt snel en uitgebreid gemetaboliseerd tot ganciclovir; er werden geen andere metabolieten gedetecteerd. Ganciclovir wordt niet in significante mate gemetaboliseerd.

### ***Eliminatie***

Na toediening van oraal valganciclovir wordt het geneesmiddel snel gehydrolyseerd tot ganciclovir. De eliminatie van ganciclovir uit de systemische circulatie geschiedt via glomerulaire filtratie en actieve tubulaire secretie. Bij patiënten met normale nierfunctie wordt meer dan 90% van het intraveneus toegediende ganciclovir binnen 24 uur onveranderd in de urine teruggevonden. Na toediening van valganciclovir aan patiënten met normale nierfunctie namen de post-pekplasmaconcentraties van ganciclovir af met een halfwaardetijd variërend van 0,4 tot 2,0 uur.

### ***Farmacokinetiek in speciale klinische situaties***

#### ***Pediatrische patiënten***

In een fase II-studie naar de farmacokinetiek en veiligheid bij kinderen die een solide-organaantransplantaat kregen (in de leeftijd van 4 maanden tot 16 jaar,  $n=63$ ) werd valganciclovir eenmaal daags tot 100 dagen gegeven. Farmacokinetische parameters waren gelijk bij de verschillende organen en leeftijden en vergelijkbaar met de parameters bij de volwassenen. Populatiefarmacokinetische modellering suggereerde dat de biologische beschikbaarheid ongeveer 60% was. De klaring werd positief beïnvloed door zowel lichaamsoppervlak als de nierfunctie.

In een fase-I studie naar de farmacokinetiek en veiligheid bij kinderen na een harttransplantatie (in de leeftijd van 3 weken tot 125 dagen,  $n=14$ ), werd valganciclovir eenmaal daags gedurende twee studiedagen gegeven. De populatiefarmacokinetiek schatte dat de gemiddelde biologische beschikbaarheid 64% was.

Een vergelijking van de resultaten van deze twee studies en de farmacokinetische resultaten van de volwassenen populatie toont dat de spreiding van de waarden voor  $\text{AUC}_{0-24\text{u}}$  zeer vergelijkbaar was in alle leeftijdsgroepen, inclusief volwassenen. Gemiddelde waarden voor  $\text{AUC}_{0-24\text{u}}$  en  $C_{\text{max}}$  waren ook vergelijkbaar tussen de pediatrie leeftijdsgroepen van <12 jaar oud, hoewel er een trend was van dalende gemiddelde waarden voor  $\text{AUC}_{0-24\text{u}}$  en  $C_{\text{max}}$  onder de gehele pediatrie leeftijdsgroep, die leek te correleren met toenemende leeftijd. Deze trend was duidelijker voor de gemiddelde waarden van de klaring en de halfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ); maar dit is te verwachten omdat de klaring wordt beïnvloed door veranderingen in gewicht, lengte en nierfunctie die wordt geassocieerd met de groei van de patiënt, zoals blijkt uit populatie-farmacokinetische modellen.

**VALGANCICLOVIR TEVA 450 MG**  
**filmomhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 09 november 2021**  
**Bladzijde : 23**

De volgende tabel geeft een samenvatting van de door het model geschatte spreiding van AUC<sub>0-24u</sub> voor ganciclovir uit deze twee studies, en ook de waarden voor het gemiddelde en de standaarddeviatie voor AUC<sub>0-24u</sub>, C<sub>max</sub>, CL en t<sub>1/2</sub> voor de relevante pediatrische leeftijdsgroepen, vergeleken met de gegevens voor volwassenen:

PK Parameter	Volwassenen*	Kinderen			
	≥ 18 jaar (n=160)	< 4 maanden (n=14)	4 maanden - ≤ 2 jaar (n=17)	> 2 - < 12 jaar (n=21)	≥ 12 jaar - 16 jaar (n=25)
AUC <sub>0-24u</sub> (µg·uur/ml)	46,3 ± 15,2	68,1 ± 19,8	64,3 ± 29,2	59,2 ± 15,1	50,3 ± 15,0
Bereik AUC <sub>0-24u</sub>	15,4 – 116,1	34 - 124	34 – 152	36 – 108	22 – 93
C <sub>max</sub> (µg/ml)	5,3 ± 1,5	10,5 ± 3,36	10,3 ± 3,3	9,4 ± 2,7	8,0 ± 2,4
Klaring (l/uur)	12,7 ± 4,5	1,25 ± 0,473	2,5 ± 2,4	4,5 ± 2,9	6,4 ± 2,9
t <sub>1/2</sub> (uur)	6,5 ± 1,4	1,97 ± 0,185	3,1 ± 1,4	4,1 ± 1,3	5,5 ± 1,1

\*Geëxtraheerd uit studierapport PV 16000

De eenmaaldaagse dosis van valganciclovir in de twee studies die hierboven beschreven worden, was gebaseerd op lichaamsoppervlak (BSA) en creatinineklaring (CrCl) afgeleid van een aangepaste Schwartz-formule, en was berekend met gebruikmaking van het doseringsschema zoals weergegeven in rubriek 4.2.

De farmacokinetiek van ganciclovir na toediening van valganciclovir werd ook onderzocht in twee studies bij neonaten en zuigelingen met symptomatische congenitale CMV-aandoening. In de eerste studie kregen 24 neonaten in de leeftijd van 8 tot 34 dagen tweemaal daags 6 mg/kg intraveneus ganciclovir toegediend. Daarna werden patiënten behandeld met oraal valganciclovir, waarbij de dosis valganciclovir poeder voor drank varieerde van 14 mg/kg tot 20 mg/kg tweemaal daags; de totale behandelduur was 6 weken. Een tweemaaldaagse dosis van 16 mg/kg valganciclovir poeder voor drank voorzag in een vergelijkbare blootstelling aan ganciclovir als een tweemaaldaagse dosis van 6 mg/kg intraveneus ganciclovir in neonaten, en bereikte tevens een ganciclovir-blootstelling vergelijkbaar met de effectieve volwassen intraveneuze dosis van 5 mg/kg.

In de tweede studie kregen 109 neonaten in de leeftijd van 2 tot 30 dagen tweemaal daags 16 mg/kg valganciclovir poeder voor drank toegediend gedurende 6 weken en vervolgens werden 96 van de 109 deelnemende patiënten gerandomiseerd om gedurende 6 maanden valganciclovir of placebo toegediend te krijgen. De gemiddelde AUC<sub>0-12u</sub> was echter lager in vergelijking tot de gemiddelde AUC<sub>0-12u</sub> waarden uit de eerste studie. De volgende tabel laat de gemiddelde waarden voor AUC, C<sub>max</sub>

**VALGANCICLOVIR TEVA 450 MG**  
filmomhulde tabletten

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 09 november 2021**  
**Bladzijde : 24**

en  $t_{1/2}$  zien, inclusief de standaarddeviaties vergeleken met de data van volwassenen.

PK Parameter	Volwassenen	Kinderen (neonaten en zuigelingen)		
	5 mg/kg GAN Enkele dosis (n=8)	6 mg/kg GAN Tweemaal daags (n=19)	16 mg/kg VAL Tweemaal daags (n=19)	16 mg/kg VAL Tweemaal daags (n=100)
AUC <sub>0-∞</sub> (mg.uur/l)	25,4 ± 4,32	-	-	-
AUC <sub>12u</sub> (mg.uur/l)	-	38,25 ± 42,7	30,1 ± 15,1	20,85 ± 5,40
C <sub>max</sub> (µg/ml)	9,03 ± 1,26	12,9 ± 21,5	5,44 ± 4,04	-
t <sub>1/2</sub> (u)	3,32 ± 0,47	2,52 ± 0,55	2,98 ± 1,26	2,98 ± 1,12

GAN = intraveneus ganciclovir

VAL = oraal valganciclovir

Deze gegevens zijn te beperkt om conclusies te trekken met betrekking tot de werkzaamheid of om dosisaanbevelingen te doen voor pediatrische patiënten met congenitale CMV-infecties.

#### Ouderen

Er zijn geen farmacokinetiekonderzoeken met valganciclovir of ganciclovir uitgevoerd bij volwassenen boven de 65 jaar (zie rubriek 4.2).

#### Patiënten met een verminderde nierfunctie

De farmacokinetiek van ganciclovir na een enkelvoudige orale dosis van 900 mg valganciclovir werd onderzocht bij 24 verder gezonde individuen met verminderde nierfunctie.

De farmacokinetiek-parameters van ganciclovir na een enkelvoudige orale dosis van 900 mg valganciclovir tabletten bij patiënten met verschillende gradaties van verminderde nierfunctie:

Geschatte creatinineklaring (ml/min)	n	Schijnbare klaring (ml/min) Gemiddelde ± SD	AUC <sub>last</sub> (µg.uur/ml) Gemiddelde ± SD	Halfwaardetijd (uur) Gemiddelde ± 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

Een afnemende nierfunctie leidde tot een verminderde klaring van ganciclovir afkomstig van



**VALGANCICLOVIR TEVA 450 MG**  
**filmomhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 09 november 2021**  
**Bladzijde : 25**

valganciclovir, met een overeenkomstige toename van de terminale halfwaardetijd. Daarom is dosisaanpassing vereist bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.2 en 4.4).

*Hemodialysepatiënten*

Voor hemodialysepatiënten kunnen geen doseringsadviezen worden gegeven voor valganciclovir 450 mg filmomhulde tabletten. Dit komt omdat een vereiste dosis valganciclovir bij deze patiënten minder is dan de sterkte van 450 mg van de tablet. Daarom mogen 450 mg valganciclovir filmomhulde tabletten bij deze patiënten niet gebruikt worden (zie rubriek 4.2 en 4.4).

*Patiënten met stabiele levertransplantatie*

De farmacokinetiek van ganciclovir, afkomstig van valganciclovir, werd onderzocht bij patiënten met stabiele levertransplantatie in een open-label, 4-delig, cross-over-onderzoek (n = 28). De biologische beschikbaarheid van ganciclovir, afkomstig van valganciclovir, na een enkelvoudige dosis van 900 mg valganciclovir was ongeveer 60% onder niet-nuchtere condities. De AUC<sub>0-24h</sub> van ganciclovir was vergelijkbaar met de waarde die bereikt wordt met 5 mg/kg intraveneus toegediende ganciclovir bij levertransplantatiepatiënten.

*Patiënten met een verminderde leverfunctie*

De veiligheid en werkzaamheid van Valganciclovir tabletten zijn niet onderzocht bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Een verminderde leverfunctie zou geen invloed moeten hebben op de farmacokinetiek van ganciclovir omdat het renaal wordt uitgescheiden, en daarom worden er geen specifieke dosisaanbevelingen gedaan.

*Patiënten met cystische fibrose*

In een fase I-studie naar de farmacokinetiek bij patiënten na een longtransplantatie met of zonder cystische fibrose (CF), kregen 31 patiënten (16 CF/15 niet-CF) na de transplantatie een profylaxe in de vorm van 900 mg/dag valganciclovir toegediend. De studie gaf aan dat cystische fibrose geen statistisch significante invloed had op de totale gemiddelde systemische blootstelling aan ganciclovir bij patiënten na een longtransplantatie. Bij patiënten na een longtransplantatie was de blootstelling aan ganciclovir vergelijkbaar met de blootstelling die werkzaam was gebleken bij de preventie van CMV-aandoening bij patiënten na een ander type solide-organtransplantatie.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Valganciclovir is een prodrug van ganciclovir en daarom gelden de bij ganciclovir waargenomen effecten in gelijke mate voor valganciclovir. De toxiciteit van valganciclovir in preklinische veiligheidsstudies was dezelfde als die bij ganciclovir werd gezien en werd geïnduceerd bij ganciclovir-blootstellingsniveaus die vergelijkbaar waren met, of lager waren dan die bij de humane inductiedosis.

Deze bevindingen waren gonadotoxiciteit (testiculair celverlies) en nefrotoxiciteit (uremie, celdegeneratie), die irreversibel waren, myelotoxiciteit (anemie, neutropenie, lymfocytopenie) en gastrointestinale toxiciteit (celnecrose in de mucosa), die reversibel waren.

**VALGANCICLOVIR TEVA 450 MG**  
**filmomhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 09 november 2021**  
**Bladzijde : 26**

Ganciclovir was mutageen in muizenlymfocytcellen en clastogeen in zoogdiercellen. Dergelijke resultaten komen overeen met de positieve resultaten van een carcinogeniteitsonderzoek met ganciclovir bij muizen. Ganciclovir is potentieel carcinogeen.

Andere studies hebben aangetoond dat ganciclovir teratogeen en embryotoxisch is, de spermatogenese remt (d.w.z. het remt de mannelijke fertiliteit) en de vrouwelijke fertiliteit onderdrukt.

Gegevens uit dieronderzoek tonen aan dat ganciclovir wordt uitgescheiden in de melk van zogende ratten.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Tabletkern:

Microkristallijne cellulose (E460(i))  
Mannitol (E421)  
Magnesiumstearaat (E470b)  
Colloïdaal siliciumdioxide anhydraat (E551)  
Crospovidon, type A (E1202).

Tablet filmomhulling:

Opadry II 32K54870 Rose bevattende:  
Hypromellose (E464)  
Titaniumdioxide (E171)  
Lactosemonohydraat  
Triacetine (E1518)  
Rood ijzeroxide (E172)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

*Voor flessen:*

Het geneesmiddel dient te worden gebruikt binnen 9 maanden na het aanbreken van de fles.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

**VALGANCICLOVIR TEVA 450 MG**  
**filmomhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 09 november 2021**  
**Bladzijde : 27**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

PVC/Aclar/PVC//Aluminium blisters.

Verpakkingsgrootten: 10, 30 en 30x1, 60 en 60x1 tabletten

60 ml witte flessen van hoge-dichtheid polyethyleen (HDPE) met een busje met vocht-absorberend middel (3 g) en polypropyleen (PP) kinderveilige sluitingen.

100 ml witte flessen van polyethyleen met hoge dichtheid (HDPE) met een busje met vocht-absorberend middel (3 g) en polypropyleen (PP) kinderveilige sluitingen.

Verpakkingsgrootten:

60 ml HDPE flessen: 30 filmomhulde tabletten

100 ml HDPE flessen: 60 filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Teva Nederland BV  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 113165

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 februari 2014

Datum van laatste verlenging: 20 januari 2019

**VALGANCICLOVIR TEVA 450 MG**  
**filmomhulde tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 09 november 2021**  
**Bladzijde : 28**

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2 t/m 5.3 en 6.1: 17 december 2021

1121.6v.FN