

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Valganciclovir AmaroX 450 mg filmomhulde tabletten.

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 496,3 mg valganciclovirhydrochloride overeenkomend met 450 mg valganciclovir (als vrije base).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten

16,7 x 7,8 mm ongeveer, roze, bolle ovale filmomhulde tabletten met de imprint "J" aan de ene kant en "156" aan de andere kant.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

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

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

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

**Let op: - het strikt opvolgen van de doseringsadviezen is belangrijk om overdosering te voorkomen (zie rubriek 4.4 en 4.9).**

Valganciclovir wordt na orale toediening snel en extensief gemetaboliseerd tot ganciclovir. Tweemaal daags 900 mg oraal valganciclovir is therapeutisch equivalent aan tweemaal daags 5 mg/kg intraveneus 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 AmaroX van 450 mg) gedurende 21 dagen en als het enigszins mogelijk is, dient Valganciclovir AmaroX samen 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, bedraagt de aanbevolen dosering eenmaal daags 900 mg valganciclovir (twee tabletten Valganciclovir AmaroX van 450 mg) en als het enigszins mogelijk is, dient Valganciclovir AmaroX samen 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 AmaroX 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 bedraagt de aanbevolen dosering eenmaal daags 900 mg (twee tabletten Valganciclovir AmaroX 450 mg), te beginnen binnen 10 dagen post-transplantatie en deze dosering dient tot 100 dagen na de transplantatie voortgezet te worden. Profylaxe kan worden voortgezet tot 200 dagen na de transplantatie (zie rubriek 4.4, 4.8 en 5.1).

Bij patiënten die een solide-organtransplantatie anders dan een niertransplantatie hebben ondergaan, bedraagt de aanbevolen dosering eenmaal daags 900 mg (twee tabletten Valganciclovir AmaroX van 450 mg), te beginnen binnen 10 dagen post-transplantatie en deze dosering dient tot 100 dagen post-transplantatie voortgezet te worden.

Als het enigszins mogelijk is, dienen de tabletten samen 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 eenmaal daagse dosis van Valganciclovir AmaroX gebaseerd op het lichaamsoppervlak (BSA) en de creatinineklaring (CrCl) afgeleid van de *Schwartz*-formule (CrCl<sub>S</sub>), en deze dosis wordt berekend met behulp van de volgende vergelijking:

Pediatrische dosis (mg) = 7 x BSA x CrCl<sub>S</sub> (zie *Mosteller*-BSA-formule en *Schwartz*-creatinineklaringformule hieronder).

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

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

$$\text{Schwartz-creatinineklaring (ml / min / 1,73m}^2\text{)} = \frac{k \times \text{lengte (cm)}}{\text{serumcreatinine (mg / dl)}}$$

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. Gebruik de dosering voor volwassenen voor patiënten ouder dan 16 jaar.

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

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

Voor kinderen die een niertransplantatie hebben ondergaan moet de aanbevolen eenmaal daags dosering in mg (7 x BSA x CrClS) worden gestart binnen 10 dagen post-transplantatie en worden voortgezet tot 200 dagen post-transplantatie.

Voor kinderen die een solide-organtransplantatie hebben ondergaan, anders dan een nier, moet de aanbevolen eenmaal daagse dosering in mg (7 x BSA x CrClS) worden gestart binnen 10 dagen post-transplantatie en worden voortgezet tot 100 dagen post-transplantatie.

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 drank-formulering heeft de voorkeur aangezien het hierbij mogelijk is om een dosis toe te dienen zoals berekend volgens bovenstaande formule. Valganciclovir AmaroX filmomhulde tabletten kunnen echter worden gebruikt indien de berekende doses binnen 10% van de beschikbare tabletten ligt en de patiënt tabletten kan doorslikken. Als bijvoorbeeld de berekende dosis tussen 405 mg en 495 mg ligt, dan kan een 450 mg tablet worden genomen.

Het wordt aanbevolen om de serumcreatinineniveaus regelmatig te controleren en rekening te houden met veranderingen in de lengte en het lichaamsgewicht en de dosis zo nodig aan te passen tijdens de profylaxeperiode.

### Speciale doseringsadviezen

#### *Pediatrische patiënten:*

Het doseren van pediatriese SOT-patiënten 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 AmaroX wordt toegediend (zie tabel hieronder) (zie rubriek 5.2).

#### *Patiënten met een verminderde nierfunctie:*

De serumcreatininespiegel of de geschatte creatinineklaring dient nauwgezet gecontroleerd te worden. De vereiste doseringsaanpassing op geleide van de creatinineklaring wordt in de onderstaande tabel getoond (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Een geschatte creatinineklaring (ml/min) kan worden gerelateerd aan het serumcreatinine door volgende formule:

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

$$\text{Vrouwen} = 0,85 \times \text{waarde voor mannen.}$$

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

*Hemodialysepatiënten:*

Voor hemodialysepatiënten (creatinineklaring < 10 ml/min) kan geen doseringsadvies worden gegeven. Valganciclovir AmaroX filmomhulde tabletten mogen daarom bij deze patiënten niet gebruikt worden. (zie rubriek 4.4 en 5.2).

*Patiënten met een verminderde leverfunctie:*

De veiligheid en de werkzaamheid van Valganciclovir AmaroX tabletten 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 AmaroX, moet een behandeling met hematopoëtische groeifactoren en/of onderbreking van de toediening overwogen worden (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Valganciclovir AmaroX wordt oraal toegediend, en wanneer dat mogelijk is moet het samen met voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

Voor kinderen die niet in staat zijn om Valganciclovir AmaroX filmomhulde tabletten te slikken, kan Valganciclovir AmaroX poeder voor drank worden toegediend.

*Te nemen voorzorgsmaatregelen voorafgaand aan hantering of toediening van het geneesmiddel*

De tabletten mogen niet worden gebroken of fijn gemaakt. Omdat is gebleken dat ganciclovir potentieel teratogeen en carcinogeen is voor de mens, moet voorzichtigheid betracht worden bij het hanteren van gebroken tabletten (zie rubriek 4.4). Direct contact van gebroken of fijngemalen tabletten met huid en

slijmvliezen moet worden vermeden. Als dit contact optreedt, grondig wassen met zeep en water en ogen grondig spoelen met steriel water of schoon water, indien er geen steriel water beschikbaar is.

### **4.3 Contra-indicaties**

Valganciclovir AmaroX is gecontraïndiceerd bij patiënten met overgevoeligheid voor valganciclovir, ganciclovir of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

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

#### Mutageniteit, teratogeniteit, carcinogeniteit, vruchtbaarheid en anticonceptie

Voor aanvang van de valganciclovir-behandeling moeten de patiënten op de mogelijke risico's voor de foetus worden gewezen. Uit dieronderzoek is gebleken dat ganciclovir mutageen, teratogeen en carcinogeen is en de fertiliteit onderdrukt. Daarom moet Valganciclovir AmaroX bij de mens als potentieel teratogeen en carcinogeen beschouwd worden met de mogelijkheid dat het geboortefwijkingen en kanker veroorzaakt (zie rubriek 5.3). Op basis van klinisch en preklinisch onderzoek wordt het ook als aannemelijk beschouwd dat Valganciclovir AmaroX 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 anticonceptie toe te passen. 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 rubriek 4.6, 4.8 en 5.3).

Valganciclovir kan mogelijk carcinogeniteit en reproductietoxiciteit veroorzaken op de lange termijn.

#### Myelosuppressie

Ernstige leukopenie, neutropenie, anemie, trombocytopenie, pancytopenie, beenmergfalen en aplastische anemie zijn waargenomen bij met Valganciclovir AmaroX (en ganciclovir) behandelde patiënten. De behandeling dient niet gestart te worden als het absolute neutrofielenaantal minder is dan 500 cellen/microliter, of als het aantal bloedplaatjes minder is dan 25.000/microliter, of als het hemoglobinegehalte minder is dan 8 g/dl (zie rubriek 4.2 en 4.8).

Wanneer profylaxe wordt voortgezet voorbij de 100 dagen moet rekening worden gehouden met het mogelijke risico op het ontwikkelen van leukopenie en neutropenie (zie rubriek 4.2, 4.8 en 5.1).

Valganciclovir AmaroX 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 aanbevolen het complete bloedbeeld en het aantal trombocyten regelmatig te controleren tijdens de behandeling. Bij patiënten met een verminderde nierfunctie en bij kinderen kan een frequentere controle van het bloed gerechtvaardigd zijn, in ieder geval elke keer dat de patiënt de transplantatiekliniek bezoekt. Het wordt aanbevolen om bij patiënten die ernstige leukopenie,

neutropenie, anemie en/of trombocytopenie ontwikkelen, behandeling met hematopoëtische groeifactoren en/of onderbreking van de behandeling 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% terwijl deze ongeveer 6 % bedraagt na toediening van 1000 mg oraal ganciclovir (in de vorm van capsules). Overmatige blootstelling aan ganciclovir kan gepaard gaan met levensbedreigende bijwerkingen. Daarom dienen de doseringsaanbevelingen nauwgezet gevolgd te worden wanneer de therapie wordt ingesteld, wanneer wordt overgegaan van inductiebehandeling naar onderhoudsbehandeling en wanneer patiënten worden overgezet van oraal ganciclovir naar valganciclovir. Ganciclovircapsules kunnen niet op basis van één op één capsule vervangen worden door Valganciclovir AmaroX. Patiënten die overgaan van ganciclovircapsules naar Valganciclovir AmaroX, moeten gewezen worden op het risico van overdosering als zij meer dan het voorgeschreven aantal Valganciclovir AmaroX tabletten innemen (zie rubriek 4.2 en 4.9).

#### Verminderde nierfunctie

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie is een doseringsaanpassing, gebaseerd op de creatinineklaring, vereist (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Valganciclovir AmaroX filmomhulde tabletten mogen niet gebruikt worden bij hemodialysepatiënten (zie rubriek 4.2 en 5.2).

#### Gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen

Bij patiënten die gelijktijdig imipenem-cilastatine en ganciclovir gebruiken zijn insulden gemeld. Valganciclovir AmaroX mag niet gelijktijdig met imipenem-cilastatine worden gebruikt tenzij de potentiële voordelen opwegen tegen de potentiële risico's (zie rubriek 4.5).

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

Aan het gecontroleerd klinisch onderzoek waarbij valganciclovir werd gebruikt voor de profylactische behandeling van CMV-aandoeningen na transplantaties, zoals beschreven in rubriek 5.1, namen geen patiënten deel die een long- of intestinale transplantatie hadden ondergaan. Daarom is de ervaring bij deze transplantatiepatiënten beperkt.

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

#### Geneesmiddelinteracties met valganciclovir

Er zijn geen *in vivo* geneesmiddelinteractiestudies met Valganciclovir AmaroX uitgevoerd. Omdat valganciclovir extensief en snel wordt omgezet in ganciclovir, kunnen bij valganciclovir geneesmiddelinteracties worden verwacht die zijn gerelateerd aan ganciclovir.

#### Geneesmiddelinteracties met ganciclovir

##### *Farmacokinetische interacties*

##### *Probenecide*

Gelijktijdig gebruik van probenecide en oraal ganciclovir resulteerde in een statistisch significante vermindering van de renale klaring van ganciclovir (20%) hetgeen leidde tot een statistisch significant

toegenomen blootstelling (40%). Deze veranderingen kwamen overeen met een interactiemechanisme waarbij competitie op het vlak van de renale tubulaire uitscheiding optreedt. Daarom dienen patiënten die probenecide en valganciclovir gebruiken 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 gelijktijdig imipenem-cilastatine en ganciclovir gebruikten zijn insulden gemeld en een farmacodynamische interactie tussen deze twee middelen kan niet worden uitgesloten. Deze geneesmiddelen moeten niet gelijktijdig 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 (zie rubriek 4.4).

##### *Potentiële geneesmiddelinteracties*

Toxiciteit kan toenemen wanneer ganciclovir/valganciclovir gelijktijdig wordt toegediend 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). Daarom mag gelijktijdig gebruik van valganciclovir met een van deze geneesmiddelen alleen worden overwogen als de potentiële voordelen opwegen tegen de potentiële 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 AmaroX voor gebruik bij zwangere vrouwen is niet vastgesteld. De actieve metabooliet ganciclovir passeert gemakkelijk de humane placenta. Op grond van het farmacologisch mechanisme en de waargenomen reproductietoxiciteit in dieronderzoek met ganciclovir (zie rubriek 5.3) bestaat er een theoretisch risico op teratogeniteit bij mensen.

Valganciclovir AmaroX mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap, tenzij het therapeutisch voordeel voor de moeder opweegt tegen het potentiële teratogene risico 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 veroorzaakt bij de zuigeling die borstvoeding krijgt, kan niet worden uitgesloten. 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 rubriek 4.3 en 5.3).

### Vruchtbaarheid

Een klein klinisch onderzoek bij patiënten die een niertransplantatie hadden ondergaan en die Valganciclovir AmaroX 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 AmaroX 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 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 uitgevoerd naar de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Bijwerkingen zoals insulpen, duizeligheid en verwardheid zijn gemeld tijdens het gebruik van Valganciclovir AmaroX en/of ganciclovir. Als deze verschijnselen optreden, kunnen die een nadelige invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## **4.8 Bijwerkingen**

### ***a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel***

Valganciclovir is een prodrug van ganciclovir en het wordt na orale toediening snel en extensief gemetaboliseerd tot ganciclovir. Bijwerkingen, waarvan bekend is dat ze samenhangen met het gebruik van ganciclovir, kunnen naar verwachting ook optreden bij valganciclovir. Alle bijwerkingen die werden waargenomen in de klinische studies met valganciclovir, zijn voorheen ook 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 = 1704) 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. Valganciclovir geeft een hoger risico op diarree vergeleken met intraveneus ganciclovir. Koorts, candida-infecties, depressie, ernstige neutropenie (absolute neutrofielenaantal  $< 500$  cellen/microliter) en huidreacties worden vaker gemeld bij patiënten met hiv. Nier- en leveraandoeningen worden vaker gemeld bij patiënten die een orgaantransplantatie hebben ondergaan.

**b. Tabel met bijwerkingen**

Bijwerking (MedDRA) Systeem/orgaanklasse	Frequentie categorie
<b><i>Infecties en parasitaire aandoeningen:</i></b>	
candida-infecties waaronder orale candidiasis	Zeer vaak
bovenste luchtweginfectie	
sepsis	Vaak
influenza	
urine­weginfectie	
cellulitis	
<b><i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen:</i></b>	
neutropenie	Zeer vaak
anemie	
trombocytopenie	Vaak
leukopenie	
pancytopenie	
beenmergfalen	Soms
aplastische anemie	Zelden
agranulocytose *	
granulocytopenie *	
<b><i>Immuunsysteemaandoeningen:</i></b>	
overgevoeligheid	Vaak
anafylactische reactie *	Zelden
<b><i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen:</i></b>	

verminderde eetlust	Zeer vaak
gewichtsverlies	Vaak
<b><i>Psychische stoornissen:</i></b>	
depressie	Vaak
verwardheid	
angst	
agitatie	Soms
psychotische aandoening	
abnormaal denken	
hallucinaties	
<b><i>Zenuwstelselaandoeningen:</i></b>	
hoofdpijn	Zeer vaak
slapeloosheid	Vaak
perifere neuropathie	
duizeligheid	
paresthesie	
hypo-esthesie	
insult	
dysgeusie (smaakstoornis)	
tremor	
<b><i>Oogaandoeningen:</i></b>	
verminderd zicht	Vaak
loslaten van het netvlies **	
glasvochtinsluitels	
pijn in het oog	
conjunctivitis	
maculaoedeem	
<b><i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:</i></b>	
oorpijn	Vaak
doofheid	Soms
<b><i>Hartaandoeningen:</i></b>	
aritmie	Soms
<b><i>Bloedvataandoeningen:</i></b>	
hypotensie	Vaak
<b><i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:</i></b>	
hoesten	Zeer vaak
dyspneu	
<b><i>Maagdarmstelselaandoeningen:</i></b>	
diarree	Zeer vaak
misselijkheid	
braken	
buikpijn	
dyspepsie	Vaak
flatulentie	
pijn in de bovenbuik	
obstipatie	
mondulceraties	
dysfagie	
opgezette buik	

pancreatitis	
<b>Lever- en galaandoeningen:</b>	
verhoogde alkalische fosfatase in het bloed	Vaak
abnormale leverfunctie	
verhoogde aspartaataminotransferase	
verhoogde alanineaminotransferase	
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen:</b>	
dermatitis	Zeer vaak
nachtelijk zweten	Vaak
pruritus	
huiduitslag	
alopecia	
droge huid	
urticaria	Soms
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:</b>	
rugpijn	Vaak
myalgie	
artralgie	
spierkrampen	
<b>Nier- en urinewegaandoeningen:</b>	
verminderde nierfunctie	Vaak
verminderde renale creatinineklaring	
verhoogd creatinine in het bloed	
nierfalen	Soms
hematurie	
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:</b>	
onvruchtbaarheid bij de man	Soms
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:</b>	
koorts	Zeer vaak
vermoeidheid	
pijn	Vaak
rillingen	
malaise	
asthenie	
pijn op de borst	Soms

\* 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 CMV-retinitis

### 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/microliter) 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/microliter) 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. Bij patiënten die een solide-orgaantransplantatie 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-orgaantransplantatiepatiënten.

Het totale veiligheidsprofiel van Valganciclovir AmaroX 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-orgaantransplantatiepatiënten met een risico op het ontwikkelen van CMV-aandoening (leeftijd 3 weken tot 16 jaar) en bij 133 neonaten met een symptomatische congenitale CMV-aandoening (leeftijd 2 tot 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-orgaantransplantatiepatiënten was het totale veiligheidsprofiel vergelijkbaar bij pediatriche patiënten en volwassenen. Neutropenie werd gemeld met een iets hogere incidentie in de twee studies uitgevoerd bij pediatriche solide-orgaantransplantatiepatiënten 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 in verband gebracht met een algemene toename van de incidentie van bijwerkingen. De incidentie van ernstige neutropenie (ANC < 500/microliter) 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, maar de veiligheid lijkt in overeenstemming 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 gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb ([www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)).

## 4.9 Overdosering

### Ervaring met overdosering met valganciclovir en intraveneus ganciclovir

Naar verwachting kan een overdosis valganciclovir leiden tot een toegenomen niertoxiciteit (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Overdosering met intraveneus ganciclovir, waarvan sommige met fatale afloop, is gemeld in klinische onderzoeken en na het in de handel brengen. 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 verminderde nierfunctie, acuut nierletsel, verhoogd creatinine
- *Maag-darmtoxiciteit*: buikpijn, diarree, braken
- *Neurotoxiciteit*: gegeneraliseerde tremor, insulten

Hemodialyse en hydratatie kunnen van waarde zijn bij het verlagen van de bloedplasmaspiegels bij patiënten die een overdosis met valganciclovir hebben ontvangen (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 esterasen in de darm en lever snel en extensief 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 omvatten cytomegalovirus (HCMV), herpes-simplexvirus-1 en -2 (HSV-1 en HSV-2), humaan herpesvirus-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 allereerst gefosforyleerd tot ganciclovir-monofosfaat door het virale proteïnekinase pUL97. Verdere fosforylering door cellulaire kinasen resulteert in ganciclovir-trifosfaat dat dan langzaam intracellulair wordt gemetaboliseerd. Het is aangetoond dat het trifosfaatmetabolisme plaatsvindt in HSV- en HCMV-geïnfecteerde cellen met halfwaardetijden van respectievelijk 18 uur en tussen de 6 en 24 uur na de verwijdering van het extracellulaire ganciclovir. Omdat de fosforylering in grote mate afhankelijk is van het virale kinase, vindt de fosforylering van ganciclovir preferentieel in virus-geïnfecteerde cellen plaats.

De virustatische activiteit van ganciclovir is het resultaat van de remming van de virale DNA-synthese door: (a) competitieve remming van de incorporatie van deoxyguanosine-trifosfaat in DNA door viraal DNA-polymerase en (b) beëindiging of sterke beperking van de verdere virale DNA-elongatie door de incorporatie van ganciclovir-trifosfaat in viraal DNA.

### Antivirale activiteit

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

Het klinische antivirale effect van valganciclovir is aangetoond bij de behandeling van aids-patiënten bij wie CMV-retinitis voor het eerst werd gediagnosticeerd. Na 4 weken valganciclovir-behandeling was de CMV-uitscheiding in de urine aanwezig bij 7 % (4/55) van de patiënten terwijl dit bij het begin van de studie bij 46 % (32/69) van de patiënten het geval was.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

#### Volwassenen

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

Patiënten bij wie de diagnose CMV-retinitis voor het eerst werd gesteld, werden gerandomiseerd in één studie naar een inductiebehandeling met valganciclovir 900 mg tweemaal daags of intraveneus ganciclovir 5 mg/kg tweemaal daags. Het gedeelte van de patiënten met fotografische progressie van CMV-retinitis na 4 weken was vergelijkbaar in beide behandelingsgroepen; in de i.v. ganciclovir-arm en de valganciclovir-arm trad progressie op bij respectievelijk 7/70 en 7/71 van de patiënten.

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

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

Een dubbelblinde, dubbel-dummy klinische studie is uitgevoerd met een werkzame vergelijkende stof 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-). Deze patiënten kregen ofwel valganciclovir (900 mg eenmaal daags) ofwel oraal ganciclovir (1000 mg driemaal daags) te beginnen binnen 10 dagen na de transplantatie en tot 100 dagen na de transplantatie. De incidentie van CMV-aandoening (CMV-syndroom + weefsel-invasieve ziekte) in de valganciclovir-arm (n=239) was 12,1 % gedurende de eerste 6 maanden na transplantatie; in de orale ganciclovir-arm (n=125) was deze 15,2 %. De grote meerderheid van de gevallen trad op na beëindiging van de profylaxe (dag 100 na transplantatie) waarbij de gevallen in de valganciclovir-arm gemiddeld later optraden dan die in de orale ganciclovir-arm. De incidentie van acute afstoting was in de eerste 6 maanden 29,7 % in de valganciclovir-arm en 36,0 % in de orale ganciclovir-arm; de incidentie van transplantaatverlies was gelijk, 0,8 % in beide armen.

Een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie is uitgevoerd bij 326 niertransplantatie-patiënten met een hoog risico op CMV-aandoening (D+/R-), om de werkzaamheid en de veiligheid van valganciclovir te bepalen bij uitbreiding van CMV-profylaxe van 100 dagen naar 200 dagen na de transplantatie. Patiënten werden gerandomiseerd (1:1) om valganciclovir tabletten (900 mg d.d.) te krijgen binnen 10

dagen na transplantatie, ofwel tot 200 dagen na de transplantatie of tot 100 dagen na de transplantatie gevolgd door 100 dagen met placebo.

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

#### Percentage niertransplantatie-patiënten met CMV-aandoening<sup>1</sup>, 12 maanden ITT-populatie<sup>A</sup>

	<b>Valganciclovir 1 dd 900 mg 100 dagen (N = 163)</b>	<b>Valganciclovir 1 dd 900 mg 200 dagen (N = 155)</b>	<b>Verskil tussen de 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 ofwel als CMV-syndroom of als weefsel-invasieve CMV.

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

<sup>A</sup> De gevonden resultaten tot 24 maanden waren in lijn met de 12 maanden resultaten: Aangetoonde of veronderstelde CMV-aandoening was 48,5% bij de 100 dagen behandelingsgroep versus 34,2% bij de 200 dagen behandelingsgroep; het verschil tussen de behandelingsgroepen was 14,3% [3,2%; 25,3%]

Hoogrisico-niertransplantatiepatiënten ontwikkelden significant minder CMV-aandoening na CMV-profylaxe met valganciclovir tot 200 dagen na de transplantatie vergeleken met patiënten die CMV-profylaxe met valganciclovir tot 100 dagen 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 bij 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, allen in de 100 dagen doseringsgroep. De incidentie van met biopt aangetoonde acute afstoting bij 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 één ander geval gemeld bij de 200 dagen doseringsgroep.

#### Virusresistentie

Na chronische toediening van valganciclovir kunnen resistente virussen tegen ganciclovir ontstaan door selectie van mutaties in het virale kinasegen (UL97), dat verantwoordelijk is voor de monofosforylering 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 alleen 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 de virale polymerase tot doel hebben.

*Behandeling van CMV-retinitis:*

Een genotypische analyse van CMV, aanwezig in polymorfonucleaire leukocyten (PMNL) isolaten, afkomstig van 148 patiënten met CMV-retinitis, betrokken bij 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:*

##### Onderzoek met een actieve comparator

Resistentie werd onderzocht door genotypische analyse van CMV in PMNL-monsters die genomen werden 1) op dag 100 (het einde van profylaxe met studiemedicatie) en 2) tot 6 maanden na transplantatie bij van CMV verdachte gevallen. Van de 245 patiënten in de valganciclovir-groep waren er 198 dag 100-monsters beschikbaar om te worden getest en werden er geen mutaties waargenomen die resistent waren voor ganciclovir. Bij de 103 geteste monsters in de vergelijkende orale ganciclovir-arm werden daarentegen 2 voor ganciclovir resistente mutaties (1,9%) aangetroffen.

Bij de 245 patiënten in de valganciclovir-groep werden monsters van 50 patiënten, verdacht van CMV-aandoening, getest en er werden geen resistente mutaties waargenomen. Bij de 127 patiënten in de vergelijkende ganciclovir-arm werden monsters van 29 patiënten, verdacht van CMV-aandoening, getest waarbij twee voor ganciclovir resistente mutaties werden aangetroffen hetgeen een resistentie-incidentie van 6,9 % betekent.

##### Uitbreiding van profylaxestudie van 100 naar 200 dagen na de transplantatie

Genotypering-analyse werd uitgevoerd op de UL54- en UL97-genen afkomstig van virus geëxtraheerd van 72 patiënten die voldeden aan de resistentie-analyse criteria: patiënten die een positieve virusconcentratie ('viral load' > 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 ganciclovir resistentie mutatie.

#### 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 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-onderzoek naar de farmacokinetiek en veiligheid bij kinderen die een solide-organtransplantaat kregen (4 maanden tot 16 jaar oud, 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). Tot 12 weken na behandeling zijn de patiënten 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 tot 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 levert aanbevelingen voor de dosering voor kinderen.

Een fase I-studie naar de farmacokinetiek en veiligheid bij harttransplantatiepatiënten (3 weken tot 125 dagen oud, n=14) die een eenmaal daagse dosis valganciclovir kregen toegediend volgens het doseringsschema (zie rubriek 4.2) op 2 opeenvolgende dagen, 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 aantallen patiënten en de blootstelling aan valganciclovir beperkt waren in deze studie.

#### *Congenitale CMV:*

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

In de eerste studie werd de farmacokinetiek en de veiligheid van een enkele dosis valganciclovir (doseringsschema 14-16-20 mg/kg/dosis) onderzocht bij 24 neonaten (8 tot 34 dagen oud) met symptomatische congenitale CMV-aandoening (zie rubriek 5.2). De neonaten kregen 6 weken antivirale behandeling. Negentien van de 24 neonaten werden tot 4 weken behandeld met orale valganciclovir en de laatste 2 weken met intraveneus ganciclovir. De 5 andere patiënten werden bijna de gehele studieperiode behandeld met intraveneus ganciclovir. In de tweede studie werd de werkzaamheid en veiligheid bestudeerd 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 toegediend in een dosis van 16 mg/kg tweemaal daags gedurende 6 weken. Na 6 weken behandeling werden de zuigelingen 1:1 gerandomiseerd voor een vervolg van de behandeling met valganciclovir in dezelfde dosis of een behandeling met een placebo voor het afronden van de 6 maanden behandeling.

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

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

De farmacokinetische eigenschappen van valganciclovir zijn onderzocht 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 maagdarmkanaal en snel en extensief gemetaboliseerd tot ganciclovir in de darmwand en lever. De systemische blootstelling aan valganciclovir is van korte duur en laag. De biologische beschikbaarheid van ganciclovir, afkomstig van de oraal toegediende valganciclovir, is ongeveer 60% in de hele bestudeerde patiëntenpopulatie wat leidt tot een blootstelling aan ganciclovir die gelijk is aan die na intraveneuze toediening van ganciclovir (zie hieronder). Ter vergelijking: de biologische beschikbaarheid van ganciclovir na toediening van 1.000 mg oraal ganciclovir (in de vorm van capsules) is 6 – 8%.

*Valganciclovir bij hiv-positieve, CMV-positieve patiënten:*

Systemische blootstelling van hiv-positieve, CMV-positieve patiënten na tweemaal daagse toediening van ganciclovir en valganciclovir gedurende 1 week:

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

Het is aangetoond dat de werkzaamheid van ganciclovir met betrekking tot het toenemen 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:

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

Volgens het nierfunctie-doseringsalgoritme was de systemische blootstelling aan ganciclovir na orale toediening van valganciclovir vergelijkbaar bij hart-, nier- en levertransplantatiepatiënten.

*Effect van voedsel:*

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

Distributie

Vanwege de snelle omzetting van valganciclovir in ganciclovir is de eiwitbinding van valganciclovir niet bepaald. Het 'steady state' distributievolume (V<sub>d</sub>) van intraveneus toegediende ganciclovir was 0,680 ± 0,161 l/kg (n=114). Het distributievolume van intraveneus toegediende ganciclovir is gecorreleerd aan het lichaamsgewicht met waarden voor 'steady state' distributievolume 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 microgram/ml.

Biotransformatie

Valganciclovir wordt snel en extensief gemetaboliseerd tot ganciclovir; andere metabolieten zijn niet 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-piekplasmaconcentraties 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-organtransplantaat kregen (4 maanden tot 16 jaar oud, n= 63) werd valganciclovir eenmaal daags tot 100 dagen gegeven. Farmacokinetische parameters waren gelijk bij de verschillende organen en verschillende leeftijden en vergelijkbaar met de parameters bij volwassenen. Populatiefarmacokinetische modellering suggereerde een biologische beschikbaarheid van 60%. De klaring werd positief beïnvloed door zowel lichaamsoppervlak als nierfunctie.

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

Een vergelijking van de resultaten van deze twee studies en de farmacokinetische resultaten van de volwassen populatie laat zien dat de spreiding van de waarden voor  $AUC_{0-24u}$  zeer vergelijkbaar waren in alle leeftijdsgroepen, inclusief volwassenen. Gemiddelde waarden voor  $AUC_{0-24u}$  en  $C_{max}$  waren ook vergelijkbaar tussen de pediatrie leeftijdsgroepen van < 12 jaar oud, hoewel er een trend was van dalende gemiddelde waarden voor  $AUC_{0-24u}$  en  $C_{max}$  voor de gehele pediatrie leeftijdsgroep, die bleek te correleren met een 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 geassocieerd zijn met de groei van de patiënt, zoals blijkt uit populatiefarmacokinetische modellen.

De volgende tabel geeft een samenvatting van de door het model geschatte spreiding van  $AUC_{0-24u}$  voor ganciclovir uit deze twee studies, met daarbij de waarden voor het gemiddelde en de standaarddeviatie voor  $AUC_{0-24u}$ ,  $C_{max}$ , CL en  $t_{1/2}$  voor de relevante pediatrie leeftijdsgroepen, vergeleken met de gegevens voor volwassenen.

PK Parameter	Volwassen *	Kinderen			
		≥ 18 jaar (n = 160)	< 4 maanden (n = 14)	4 maanden - ≤ 2 jaar (n = 17)	> 2 - < 12 jaar (n = 21)
$AUC_{0-24h}$ (microgram·uur/ml)	46,3 ± 15,2	68,1 ± 19,8	64,3 ± 29,2	59,2 ± 15,1	50,3 ± 15,0
Spreiding $AUC_{0-24h}$	15,4 – 116,1	34 - 124	34 – 152	36 – 108	22 – 93
$C_{max}$ (microgram/ml)	5,3 ± 1,5	10,5 ± 3,36	10,3 ± 3,3	9,4 ± 2,7	8,0 ± 2,4
Clearance (l/uur)	12,7 ± 4,5	1,25 ± 0,473	2,5 ± 2,4	4,5 ± 2,9	6,4 ± 2,9
$t_{1/2}$ (uur)	6,5 ± 1,4	1,97 ± 0,185	3,1 ± 1,4	4,1 ± 1,3	5,5 ± 1,1

\*Geëxtraheerd uit PV 16000 studierapport

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

Ganciclovir-farmacokinetiek werd ook onderzocht na toediening van valganciclovir 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. Vervolgens werden patiënten behandeld met oraal valganciclovir, waarbij de dosis valganciclovir poeder voor drank varieerde van 14 mg/kg tot 20 mg/kg tweemaal daags; totale behandelduur was 6 weken. Een tweemaal daagse dosis van 16 mg/kg valganciclovir poeder voor drank resulteerde in een vergelijkbare blootstelling aan ganciclovir als een tweemaal daagse dosis van 6 mg/kg intraveneus ganciclovir bij neonaten. De verkregen ganciclovir-blootstelling was vergelijkbaar met de effectieve volwassen 5 mg/kg intraveneuze dosis.

In de tweede studie kregen 109 neonaten van 2 tot 30 dagen oud tweemaal daags 16 mg/kg valganciclovir poeder voor drank toegediend gedurende 6 weken en vervolgens werden 96 van de 109 deelnemende patiënten gerandomiseerd om valganciclovir toedieningen voort te zetten of om placebo toegediend te krijgen gedurende 6 maanden. De gemiddelde  $AUC_{0-12u}$  was echter lager dan de gemiddelde  $AUC_{0-12u}$  uit de eerste studie. De volgende tabel laat de gemiddelde waarden voor AUC,  $C_{max}$  en  $t_{1/2}$  zien, inclusief de standaarddeviaties, vergeleken met de gegevens voor 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)
$AUC_{0-\infty}$ (microgram.uur/ml)	25,4 ± 4,32	-	-	-
$AUC_{0-12h}$ (microgram.uur/ml)	-	38,25 ± 42,7	30,1 ± 15,1	20,85 ± 5,40
$C_{max}$ (microgram/ml)	9,03 ± 1,26	12,9 ± 21,5	5,44 ± 4,04	-
$t_{1/2}$ (uur)	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 over de werkzaamheid en om doseringsadviezen te geven 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> (microgram·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 leidt tot een verminderde klaring van ganciclovir, afkomstig van valganciclovir, met een daarmee overeenkomende 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 AmaroX 450 mg filmomhulde tabletten, omdat de vereiste dosis Valganciclovir AmaroX bij deze patiënten minder is dan de dosis uit de 450 mg tablet. Daarom mogen Valganciclovir AmaroX 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 AmaroX filmomhulde tabletten zijn niet onderzocht bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Een verminderde leverfunctie zou geen effect moeten hebben op de farmacokinetiek van ganciclovir omdat het renaal wordt uitgescheiden en daarom kan er geen specifiek doseringsadvies worden gegeven.

#### *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 AmaroX 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 effecten zoals waargenomen bij ganciclovir, in gelijke mate voor valganciclovir. De toxiciteit van valganciclovir in preklinische veiligheidsonderzoeken was hetzelfde als die van ganciclovir en werd geïnduceerd bij ganciclovir blootstellingsniveaus die vergelijkbaar of lager waren dan die bij mensen die de inductiedosering kregen.

De bevindingen waren gonadotoxiciteit (afname van het aantal testiculaire cellen) en niertoxiciteit (uremie, celdegeneratie), die onomkeerbaar waren, en myelotoxiciteit (anemie, neutropenie, lymfocytopenie) en maagdarmtoxiciteit (slijmvliescelnecrose), die omkeerbaar waren.

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

Andere onderzoeken 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)  
Crospovidon type A (E1202)  
Povidon (K-30) (E1201)  
Stearinezuur (50) (E570)

*Tabletmhulsel:*

Hypromellose 3 cP (E464)  
Hypromellose 6 cP (E464)  
Titaandioxide (E171)  
Macrogol 400  
Rood ijzeroxide (E172)  
Polysorbaat 80 (E433)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

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

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

Aluminium/Aluminium blisterverpakking, verpakt in een kartonnen doos: 10, 30 of 60 tabletten.

High Density Polyethylene (HDPE) fles gevuld met gezuiverd katoen met door kinderen moeilijk te openen polypropyleen schroefdop met pulpvoering (gemaakt van steunmateriaal, was, folie, PET en smeltzegel): 60 tabletten.

Niet alle 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**

Amarox Pharma B.V.  
Rouboslaan 32  
2252 TR Voorschoten  
Nederland

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

RVG 122150

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 december 2018

Datum van laatste verlenging: 31 oktober 2023

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 21 september 2023

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen ([www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl)).