

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Valganciclovir Sandoz 450 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 450 mg valganciclovir (als hydrochloride).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Roze, ovale, biconvexe filmomhulde tabletten (16,7 x 7,8 mm), met de imprint 'J' aan de ene kant en '156' aan de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Valganciclovir Sandoz is geïndiceerd voor de inductie- en onderhoudsbehandeling van cytomegalovirus (CMV)-retinitis bij volwassen patiënten met het verworven immuundeficiëntiesyndroom (acquired immunodeficiency syndrome, aids).

Valganciclovir Sandoz is geïndiceerd voor de preventie van een CMV-aandoening bij CMV-negatieve volwassenen en kinderen (vanaf de geboorte tot 18 jaar) 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 dosisaanbevelingen is belangrijk om overdosering te vermijden; zie rubrieken 4.4 en 4.9.

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

Behandeling van cytomegalovirus (CMV)-retinitis

Volwassen patiënten

Inductiebehandeling bij CMV-retinitis:

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

Onderhoudsbehandeling bij CMV-retinitis:

Na de inductiebehandeling of bij patiënten met een inactieve CMV-retinitis, bedraagt de aanbevolen dosering 900 mg valganciclovir (twee tabletten Valganciclovir Sandoz van 450 mg) eenmaal daags en wanneer mogelijk dienen de tabletten samen met voedsel te worden ingenomen. Bij patiënten bij wie de retinitis verslechtert, kan de inductiebehandeling herhaald worden; de mogelijkheid van virale resistentie voor het geneesmiddel dient echter in overweging genomen te worden.

De duur van de onderhoudsbehandeling dient op individuele basis te worden bepaald.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van valganciclovir bij de behandeling van CMV-retinitis werden nog niet bepaald in adequate en goed gecontroleerde klinische studies bij pediatrische patiënten.

Preventie van CMV-aandoening bij solide-organtransplantatie:

Volwassen patiënten

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

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

Wanneer mogelijk dienen de tabletten samen met voedsel te worden ingenomen.

Pediatrische patiënten

Bij pediatrische patiënten die een solide-organtransplantatie hebben ondergaan op een leeftijd vanaf de geboorte, en die het risico lopen om een CMV-aandoening te ontwikkelen, wordt de aanbevolen eenmaal daagse dosering Valganciclovir Sandoz berekend op basis van het lichaamsoppervlak (body surface area, BSA) en de creatinineklaring (creatinine clearance, CrCl), afgeleid van de formule van Schwartz (CrCl_{SC}); ze wordt berekend aan de hand van de volgende vergelijking:

Pediatrische dosis (mg) = 7 x BSA x CrCl_{SC} (zie BSA-formule van Mosteller en formule van Schwartz voor de creatinineklaring hieronder).

Indien de creatinineklaring, berekend op basis van de formule van Schwartz, meer dan 150 ml/min/1,73 m² bedraagt, moet een maximale waarde van 150 ml/min/1,73 m² in de vergelijking gebruikt worden:

BSA-formule van Mosteller (m²) =

Formule van Schwartz voor de creatinineklaring (ml/min/1,73m²) =

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

De k-waarden worden gebaseerd op de Jaffé-methode van het meten van serumcreatinine en moeten mogelijk gecorrigeerd worden wanneer gebruik wordt gemaakt van enzymatische methoden.

* Voor de aangewezen subpopulaties kan het ook nodig zijn om de k-waarde te verlagen (bv. bij pediatrische patiënten met een laag geboortegewicht).

Voor pediatrie patiënten die een niertransplantatie hebben ondergaan, moet de aanbevolen dosis in mg eenmaal daags (7 x BSA x CrClS) worden gestart binnen de 10 dagen na de transplantatie en worden voortgezet tot 200 dagen na de transplantatie.

Voor pediatrie patiënten die een solide-organtransplantatie anders dan een niertransplantatie hebben ondergaan, moet de aanbevolen dosis in mg eenmaal daags (7 x BSA x CrClS) worden gestart binnen de 10 dagen na de transplantatie en worden voortgezet tot 100 dagen na de transplantatie.

Alle berekende doses moeten afgerond worden naar het dichtstbijzijnde veelvoud van 25 mg voor de werkelijke afleverbare dosis. Als de berekende dosis hoger is dan 900 mg, moet een maximale dosis van 900 mg toegediend worden. De orale oplossing is de voorkeurssamenstelling, aangezien ze de mogelijkheid biedt om een dosis toe te dienen die volgens de bovenstaande formule berekend is; de valganciclovir filmomhulde tabletten kunnen echter ook gebruikt worden indien de berekende doses zich binnen de 10% van de beschikbare doses in tabletvorm bevinden en indien de patiënt in staat is om tabletten door te slikken. Als de berekende dosis bijvoorbeeld tussen 405 mg en 495 mg ligt, kan één tablet van 450 mg worden ingenomen.

Het is raadzaam de serumcreatininewaarden op regelmatige basis te controleren en veranderingen in lengte en lichaamsgewicht mee in overweging te nemen, en de dosis waar nodig aan te passen tijdens de periode van profylaxe.

Speciale doseerinstructies

Pediatrie patiënten:

Het doseren van pediatrie patiënten die een solide-organtransplantatie hebben ondergaan, gebeurt op basis van de nierfunctie en het lichaamsoppervlak van de patiënt.

Oudere patiënten:

De veiligheid en werkzaamheid zijn niet vastgesteld bij deze patiëntpopulatie.

Er werden geen studies uitgevoerd bij volwassenen ouder dan 65 jaar. Aangezien de nierfunctie vermindert met de leeftijd, dient bij ouderen extra gelet te worden op de nierstatus als Valganciclovir Sandoz wordt toegediend (zie tabel hieronder) (zie rubriek 5.2).

Patiënten met een verstoorde nierfunctie:

De serumcreatininespiegel of de geschatte creatinineklaring dient nauwgezet gecontroleerd te worden. De vereiste dosisaanpassing overeenkomstig de creatinineklaring wordt in de onderstaande tabel weergegeven (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Een geschatte creatinineklaring (ml/min) kan worden berekend op basis van het serumcreatinine door de volgende formule:

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

$$\text{Voor vrouwen} = 0,85 \times \text{waarde voor mannen}$$

CrCl (ml/min)	Inductiedosis valganciclovir	Onderhouds-/preventiedosis 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
< 10	niet aanbevolen	niet aanbevolen

Hemodialysepatiënten:

Voor hemodialysepatiënten (CrCl < 10 ml/min) kan geen dosisaanbeveling worden gegeven. **Valganciclovir Sandoz** filmomhulde tabletten dienen daarom bij deze patiënten niet gebruikt te worden (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Patiënten met een verstoorde leverfunctie:

De veiligheid en werkzaamheid van valganciclovirtabletten zijn niet vastgesteld bij patiënten met een verstoorde leverfunctie (zie rubriek 5.2).

Patiënten met ernstige leukopenie, neutropenie, anemie, trombocytopenie en pancytopenie: zie rubriek 4.4 vóór aanvang van de behandeling.

Als er een aanzienlijke verslechtering van het aantal bloedcellen optreedt tijdens de therapie met **Valganciclovir Sandoz**, dient een behandeling met hematopoëtische groeifactoren en/of onderbreking van de behandeling overwogen te worden (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Valganciclovir Sandoz wordt oraal toegediend en waar mogelijk samen met voedsel (zie rubriek 5.2). Bij pediatrische patiënten die de **Valganciclovir Sandoz** filmomhulde tabletten niet kunnen inslikken, kan een andere farmaceutische vorm worden gebruikt, bv. poeder voor orale oplossing kan worden toegediend.

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

De tabletten mogen niet worden gebroken of fijn gemaakt. Omdat aangenomen wordt dat **Valganciclovir Sandoz** mogelijk teratogeen en carcinogeen is bij mensen, is voorzichtigheid geboden bij het hanteren van gebroken tabletten (zie rubriek 4.4). Vermijd direct contact tussen gebroken of fijn gemaakte tabletten en de huid of slijmvlies. Als dergelijk contact optreedt, was de huid dan grondig met water en zeep, spoel de ogen grondig met steriel water of met zuiver water als er geen steriel water beschikbaar is.

4.3 Contra-indicaties

Valganciclovir Sandoz is gecontra-indiceerd bij patiënten met overgevoeligheid voor valganciclovir, ganciclovir of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Valganciclovir Sandoz is gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Kruisovergevoeligheid

Als gevolg van de overeenkomst in de chemische structuur van ganciclovir en in die van aciclovir en penciclovir, is een kruisovergevoeligheidsreactie tussen deze geneesmiddelen mogelijk. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven van **Valganciclovir Sandoz** aan patiënten met gekende overgevoeligheid voor aciclovir of penciclovir (of voor hun respectievelijke pro-drugs, valaciclovir of famciclovir).

Mutageniteit, teratogeniteit, carcinogeniteit, vruchtbaarheid en anticonceptie

Patiënten dienen te worden gewezen op de mogelijke risico's voor de foetus voordat wordt gestart met een behandeling met valganciclovir. Uit dierenonderzoek is gebleken dat ganciclovir mutageen, teratogeen, aspermatogeen en carcinogeen is, en de fertiliteit bij de vrouw onderdrukt. **Valganciclovir Sandoz** moet derhalve bij de mens als mogelijk teratogeen en carcinogeen worden beschouwd met de mogelijkheid dat het geboortedefecten en kankers veroorzaakt (zie rubriek 5.3). Het wordt ook als aannemelijk beschouwd dat **Valganciclovir Sandoz** tijdelijk of permanent de spermatogenese remt. Vrouwen die kinderen kunnen krijgen, moet aangeraden worden tijdens en gedurende minstens 7

maanden na de behandeling doeltreffende anticonceptie te gebruiken. Mannen moet aangeraden worden barrièreanticonceptie toe te passen tijdens de behandeling en gedurende minstens 4 maanden daarna, tenzij het zeker is dat de vrouwelijke partner geen risico loopt zwanger te worden (zie rubrieken 4.6, 4.8 en 5.3).

Valganciclovir kan op de lange termijn carcinogeniciteit en reproductietoxiciteit veroorzaken.

Myelosuppressie

Ernstige leukopenie, neutropenie, anemie, trombocytopenie, pancytopenie, beenmergfalen en aplastische anemie zijn waargenomen bij patiënten die met valganciclovir (en ganciclovir) werden behandeld. De therapie mag niet worden ingesteld als het aantal absolute neutrofielen minder is dan 500 cellen/ μ l of als het aantal trombocyten minder is dan 25.000/ μ l of als het hemoglobinepeil minder is dan 8 g/dl (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

Wanneer profylaxe wordt voortgezet na 100 dagen, 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 Sandoz dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met reeds bestaande hematologische cytopenie of een voorgeschiedenis van aan geneesmiddelen gerelateerde hematologische cytopenie en bij patiënten die met radiotherapie worden behandeld.

Het is raadzaam het volledige bloedbeeld en aantal trombocyten regelmatig te controleren tijdens de therapie. Bij patiënten met een verstoorde nierfunctie en bij pediatrische patiënten kan een frequentere hematologische controle gerechtvaardigd zijn, ten minste elke keer wanneer de patiënt naar het transplantatieziekenhuis gaat. Het is raadzaam bij patiënten met ernstige leukopenie, neutropenie, anemie en/of trombocytopenie, behandeling met hematopoëtische groeifactoren en/of onderbreking van de toediening in overweging te nemen (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% in vergelijking met ongeveer 6% na toediening van 1000 mg orale ganciclovir (in de vorm van capsules). Bovenmatige blootstelling aan ganciclovir kan gepaard gaan met levensbedreigende bijwerkingen. Daarom dienen de doseringsadviezen nauwgezet gevolgd te worden wanneer de therapie wordt ingesteld, wanneer wordt overgegaan van inductiebehandeling naar onderhoudsbehandeling en wanneer patiënten worden overgeschakeld van oraal ganciclovir naar valganciclovir. Ganciclovircapsules kunnen namelijk niet op basis van één op één vervangen worden door **Valganciclovir Sandoz**. Patiënten die overgaan van ganciclovircapsules moeten gewezen worden op het risico van overdosering als ze meer dan het voorgeschreven aantal **Valganciclovir Sandoz**-tabletten innemen (zie rubrieken 4.2 en 4.9).

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met een verstoorde nierfunctie zijn dosisaanpassingen op basis van de creatinineklaring vereist (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

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

Gebruik met andere geneesmiddelen

Bij patiënten die imipenem-cilastatine en ganciclovir namen, zijn convulsies gemeld. Valganciclovir dient niet gelijktijdig te worden gebruikt met imipenem-cilastatine tenzij de mogelijke voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's (zie rubriek 4.5).

Patiënten die worden behandeld met valganciclovir en (a) didanosine, (b) geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze myelosuppressief zijn (bv. zidovudine) of (c) stoffen die de nierfunctie beïnvloeden, dienen nauwgezet gecontroleerd te worden op tekenen van bijkomende toxiciteit (zie rubriek 4.5). In de gecontroleerde klinische studie waarbij valganciclovir werd gebruikt voor de profylactische behandeling van CMV-aandoening bij transplantatie (zoals vermeld in rubriek 5.1), waren geen patiënten opgenomen die een long- of intestinale transplantatie hadden ondergaan. Derhalve is de ervaring bij deze patiënten beperkt.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddeleninteracties met valganciclovir

Er zijn geen in vivo geneesmiddelinteractiestudies met **Valganciclovir Sandoz** uitgevoerd. Omdat valganciclovir extensief en snel wordt gemetaboliseerd tot ganciclovir, kunnen geneesmiddelinteracties die gepaard gaan met ganciclovir ook voor valganciclovir worden verwacht.

Geneesmiddeleninteracties met ganciclovir

Farmacokinetische interacties

Probenecide

De concomitante toediening van probenecide en oraal ganciclovir resulteerde in een statistisch significante vermindering van de renale ganciclovirkclearing (20%), wat leidde tot een statistisch significant toegenomen blootstelling (40%). Deze veranderingen waren consistent met een interactiemechanisme waarbij competitie op het vlak van renale tubulaire uitscheiding optreedt. Patiënten die probenecide en **Valganciclovir Sandoz** nemen, dienen derhalve nauwgezet gecontroleerd te worden op ganciclovirtoxiciteit.

Didanosine

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

Andere antiretrovirale middelen

Cytochroom P450-iso-enzymen 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

Er zijn convulsies gemeld bij patiënten die tegelijkertijd ganciclovir en imipenem-cilastatine gebruikten en een farmacodynamische interactie tussen deze twee geneesmiddelen kan niet worden uitgesloten. Deze geneesmiddelen dienen niet tegelijkertijd te worden toegediend tenzij de mogelijke voordelen opwegen tegen de mogelijke 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 geneesmiddelen.

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 en gedurende ten minste 7 maanden na de behandeling effectieve anticonceptie toe te passen. Mannen moet aangeraden worden barrièreanticonceptie te gebruiken tijdens en gedurende ten minste 4 maanden na de behandeling met valganciclovir, tenzij het zeker is dat de vrouwelijke partner niet zwanger kan worden (zie rubriek 4.4 en 5.3).

Zwangerschap

De veiligheid van **Valganciclovir Sandoz** voor gebruik bij zwangere vrouwen is niet vastgesteld. De actieve metabooliet, ganciclovir, passeert gemakkelijk de humane placenta. Afgaande op het farmacologisch werkingsmechanisme en de waargenomen reproductietoxiciteit in dieronderzoek met ganciclovir (zie rubriek 5.3) bestaat er een theoretisch risico van teratogeniciteit bij mensen. **Valganciclovir Sandoz** mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt tenzij het therapeutisch voordeel voor de moeder opweegt tegen het mogelijke risico van 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 buiten beschouwing worden gelaten. Gegevens uit dieronderzoek tonen aan dat ganciclovir wordt uitgescheiden in de melk van zogende ratten. Daarom moet de borstvoeding worden gestaakt 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 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

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

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

Er zijn geen studies uitgevoerd om de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen te beoordelen.

Bijwerkingen zoals convulsies, duizeligheid en verwardheid zijn gemeld tijdens het gebruik van valganciclovir en/of ganciclovir. Als deze verschijnselen optreden, kunnen ze een nadelige invloed hebben op taken die waakzaamheid vereisen, inclusief het besturen van voertuigen en het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

a) Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Valganciclovir is een prodrug van ganciclovir en wordt na orale toediening snel en extensief gemetaboliseerd tot ganciclovir. De bijwerkingen waarvan bekend is dat ze in verband gebracht worden met het gebruik van ganciclovir, kunnen ook verwacht worden bij het gebruik van valganciclovir. Alle bijwerkingen die werden waargenomen in klinische studies met valganciclovir, zijn eerder 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 valganciclovir/ganciclovir 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 ($\geq 1/100, < 1/10$), soms ($\geq 1/1.000, < 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$) 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 wordt in verband gebracht met een hoger risico op diarree vergeleken met intraveneus ganciclovir. Koorts, candida-infecties, depressie, ernstige neutropenie (absolute neutrofielenaantal < 500 cellen/ μl) en huidreacties worden vaker gemeld bij patiënten met hiv. Nier- en leveraandoeningen worden vaker gemeld bij patiënten die een orgaantransplantatie hebben ondergaan.

b) Getabelleerde lijst met bijwerkingen

ADR (MedDRA) systeem/orgaanklasse	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1.000, <1/100)	Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)
Infecties en parasitaire aandoeningen	Candida-infecties, waaronder orale candidiasis, infectie van de bovenste luchtwegen	Sepsis, influenza, cellulitis, urineweginfectie		
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Neutropenie, anemie	Trombocytopenie, leukopenie, pancytopenie	Beenmergfalen	Aplastische anemie, agranulocytose*, granulocytopenie*
Immuunsysteemaandoeningen		Overgevoeligheid		Anafylactische reactie*
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verminderde eetlust	Gewichtsafname		
Psychische stoornissen		Depressie, verwardheid, angst	Agitatie, psychotische aandoening, hallucinaties, abnormaal denken	
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Slapeloosheid, dysgeusie (smaakstoornis), hypo-esthesie, paresthesie, perifere neuropathie, duizeligheid, convulsies	Tremor	
Oogaandoeningen		Gezichtsstoornis, loslaten van het netvlies**, vlekjes voor de ogen, oogpijn, conjunctivitis, maculair oedeem		
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Oorpijn	Doofheid	
Hartaandoeningen			Aritmie	
Bloedvataandoeningen		Hypotensie		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Dyspnoe, hoesten			

Maagdarmsstelselaandoeningen	Diarree, misselijkheid, braken, buikpijn	Pijn in de bovenbuik, dyspepsie, obstipatie, flatulentie, dysfagie, mondulceraties, opgezette buik, pancreatitis		
Lever- en galaandoeningen		Abnormale leverfunctie, verhoogd alkalische fosfatase in het bloed, verhoogd aspartaat-aminotransferase, verhoogd alanine-aminotransferase		
Huid- en onderhuidaandoeningen	Dermatitis	Nachtelijk zweten, pruritus, huiduitslag, alopecia	Urticaria, droge huid	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Rugpijn, myalgie, artralgie, spierkrampen		
Nier- en urinewegaandoeningen		Verminderde creatinineklaring, verstoorde nierfunctie, verhoogde bloedcreatinine	Hematurie, nierfalen	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			Onvruchtbaarheid bij de man	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	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 CMV-retinitis.

Beschrijving van specifieke bijwerkingen

Neutropenie

Het risico op neutropenie is niet voorspelbaar op basis van het neutrofielenaantal vóór de behandeling. Neutropenie treedt doorgaans op tijdens de eerste of tweede week van de inductiebehandeling. Het

aantal cellen normaliseert doorgaans 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/ μl) hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van trombocytopenie. Patiënten met iatrogene immunosuppressie 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/ μl) vaker gezien dan bij patiënten die een solide-organtransplantatie 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-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 Sandoz** veranderde niet met de uitbreiding van de profylaxe tot 200 dagen bij hoogrisico-niertransplantatiepatiënten. Leukopenie werd gerapporteerd met een iets hogere incidentie in de 200 dagen-groep, terwijl de incidentie van neutropenie, anemie en trombocytopenie vergelijkbaar was in beide groepen.

c) Pediatriche patiënten

Valganciclovir werd bestudeerd bij 179 pediatriche patiënten die een solide-organtransplantatie hadden ondergaan en die een risico liepen op het ontwikkelen van een CMV-aandoening (in de leeftijd van 3 weken tot 16 jaar) en bij 133 neonaten met een symptomatische congenitale CMV-aandoening (in de leeftijd van 2 tot 31 dagen), waarbij de blootstelling aan ganciclovir tussen 2 en 200 dagen duurde.

De vaakst gemelde bijwerkingen tijdens de behandeling in klinische studies met pediatriche patiënten waren diarree, misselijkheid, neutropenie, leukopenie en anemie.

Bij patiënten die een solide-organtransplantatie hadden ondergaan, was het algemene veiligheidsprofiel bij pediatriche patiënten vergelijkbaar met dat bij volwassenen. Er werd iets vaker neutropenie gemeld in de twee studies die werden gevoerd bij pediatriche patiënten die een solide-organtransplantatie hadden ondergaan dan bij volwassenen, maar er was geen verband tussen neutropenie en infectieuze bijwerkingen bij pediatriche patiënten. 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 patiënten die een niertransplantatie hadden ondergaan, ging de verlengde blootstelling aan valganciclovir tot 200 dagen niet gepaard met een algemene verhoging van het aantal bijwerkingen. Het aantal gevallen van ernstige neutropenie (ANC $< 500/\mu\text{l}$) was hoger bij pediatriche patiënten die een niertransplantatie hadden ondergaan en die tot dag 200 werden behandeld in vergelijking met pediatriche patiënten die tot dag 100 werden behandeld en in vergelijking met volwassen patiënten die een niertransplantatie hadden ondergaan en die werden behandeld tot dag 100 of dag 200 (zie rubriek 4.4).

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar voor neonaten of zuigelingen met een symptomatische congenitale CMV-infectie die met valganciclovir werden behandeld. De veiligheid lijkt echter overeen te stemmen 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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, www.fagg.be, Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

Ervaring met overdosering met valganciclovir en intraveneus ganciclovir

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

Overdosering met intraveneus ganciclovir, in sommige gevallen met fatale afloop, is gemeld in klinische studies en tijdens de periode nadat het geneesmiddel in de handel werd gebracht. Bij sommige van deze gevallen werden geen bijwerkingen gemeld. Bij de meeste patiënten traden een of meer van de volgende bijwerkingen op:

- *hematologische toxiciteit*: myelosuppressie, inclusief pancytopenie, beenmergfalen, leukopenie, neutropenie, granulocytopenie.
- *levertoxiciteit*: hepatitis, leverfunctiestoornis.
- *niertoxiciteit*: verergering van hematurie bij een patiënt met een reeds bestaande verstoorde nierfunctie, acuut nierfalen, verhoogd creatinine.
- *gastro-intestinale toxiciteit*: buikpijn, diarree, braken.
- *neurotoxiciteit*: gegeneraliseerde tremor, convulsies.

Hemodialyse en hydratatie kunnen van waarde zijn bij het verlagen van de bloedplasmaspiegels bij patiënten die een overdosis valganciclovir kregen (zie rubriek 5.2).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antivirale middelen voor systemisch gebruik, nucleosiden en nucleotiden excl. reversetranscriptase-inhibitoren. ATC-code: J05A B14.

Werkingsmechanisme:

Valganciclovir is een L-valylester (prodrug) van ganciclovir. Na orale toediening wordt valganciclovir door esterasen in de darm en de 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-zostervirus (VZV) en hepatitis-B-virus.

In CMV-geïnfecteerde cellen wordt ganciclovir allereerst gefosforyleerd tot ganciclovirmonofosfaat door een viraal proteïnekinase, pUL97. Verdere fosforylering door cellulaire kinasen resulteert in ganciclovirtrifosfaat 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 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 met 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 deoxyguanosinetriphosfaat in DNA door viraal DNA-polymerase en (b) beëindiging of sterke beperking van de verdere virale DNA-elongatie door de incorporatie van ganciclovirtrifosfaat in viraal DNA.

Antivirale activiteit

De in vitro antivirale activiteit, gemeten als IC₅₀ van ganciclovir tegen CMV, ligt tussen 0,08 μ M (0,02 μ g/ml) en 14 μ M (3,5 μ g/ml).

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Volwassen patiënten

Behandeling van CMV-retinitis:

Patiënten bij wie de diagnose CMV-retinitis voor het eerst werd gesteld, werden gerandomiseerd naar valganciclovir 900 mg tweemaal daags of intraveneus ganciclovir 5 mg/kg tweemaal daags. De proportie patiënten met fotografische progressie van CMV-retinitis na 4 weken was vergelijkbaar in beide behandelingsgroepen, bij 7/70 en 7/71 van de patiënten trad progressie op in respectievelijk de groep met intraveneus ganciclovir en de groep met valganciclovir.

Na de inductiebehandeling kregen alle patiënten in deze studie een onderhoudsbehandeling met valganciclovir in een dosering van 900 mg eenmaal per dag. De gemiddelde (mediane) tijd van de randomisatie tot progressie van 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 en een onderhoudsbehandeling met valganciclovir kreeg.

Preventie van CMV-aandoening bij transplantatie:

Een dubbelblinde, dubbeldummy klinische studie met een actieve vergelijkende stof is uitgevoerd bij patiënten die een hart-, lever- en niertransplantatie ondergingen (patiënten die een long- en gastro-intestinale transplantatie ondergingen, maakten geen deel uit van de studie) met een hoog risico van 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 + invasieve weefselziekte) in de groep met valganciclovir (n=239) was 12,1% gedurende de eerste 6 maanden na transplantatie in vergelijking met 15,2% in de groep met orale ganciclovir (n=125). De grote meerderheid van de gevallen trad op na beëindiging van de profylaxe (na dag 100) waarbij de gevallen in de groep met valganciclovir gemiddeld later optraden dan die in de groep met orale ganciclovir. De incidentie van acute afstoting was in de eerste 6 maanden 29,7% bij de patiënten die werden gerandomiseerd naar valganciclovir in vergelijking met 36,0% in de groep met orale ganciclovir; de incidentie van transplantaatverlies was gelijk met 0,8% in beide groepen.

Een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie is uitgevoerd bij 326 niertransplantatiepatiënten 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 valganciclovirtabletten (900 mg eenmaal daags) binnen 10 dagen na transplantatie te krijgen tot ofwel 200 dagen na de transplantatie ofwel tot 100 dagen na de transplantatie gevolgd door 100 dagen met placebo.

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

Percentage niertransplantatiepatiënten met CMV-aandoening[†], 12 maanden ITT-populatie[#]

	Valganciclovir 900 mg eenmaal daags 100 dagen (N = 163)	Valganciclovir 900 mg eenmaal daags 200 dagen (N = 155)	Verskil tussen behandelingsgroepen
Patiënten met aangetoonde of veronderstelde CMV- aandoening [‡]	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%]

[†] CMV-aandoening is gedefinieerd als ofwel CMV-syndroom ofwel als weefsel-invasieve CMV.

[‡] Aangetoonde CMV is een klinisch bevestigd geval van CMV-aandoening. Van patiënten werd verondersteld dat zij een CMV-aandoening hadden als er geen beoordeling in week 52 en geen bevestiging van CMV-aandoening was voor dit tijdstip.

[#] De gevonden resultaten tot 24 maanden waren in lijn met de resultaten tot 12 maanden: aangetoonde of veronderstelde CMV-aandoening was 48,5% in de groep met 100 dagen behandeling ten opzichte van 34,2% bij de groep met 200 dagen behandeling; het verschil tussen de behandelingsgroepen was 14,3% [3,2%; 25,3%].

Niertransplantatiepatiënten met een aanzienlijk minder hoog risico ontwikkelden 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 biopsie aangetoonde acute afstoting was vergelijkbaar in beide behandelingsgroepen. De mate van de transplantaatoverleving op 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 biopsie 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 werd één ander geval gemeld bij de 200 dagen-doseringsgroep.

Virale weerstand

Na chronische toediening van valganciclovir kunnen tegen ganciclovir resistente virussen 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 canoïeke UL97 substituties in klinische isolaten, M460V/I, H520Q, C592G, A594V, L595S, C603W, zijn de vaakst 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 in polymorfonucleaire leukocyten (PMNL)-isolaten, afkomstig van 148 patiënten met CMV-retinitis, ingeschreven voor 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:

Studie met actieve vergelijkende stof

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

Bij de 245 patiënten in de valganciclovirgroep werden stalen van 50 patiënten met vermoedelijke CMV-aandoening getest en er werden geen resistente mutaties waargenomen. Bij de 127 patiënten in de vergelijkende ganciclovirgroep werden stalen van 29 patiënten met vermoedelijke CMV-aandoening getest, waarbij twee voor ganciclovir resistente mutaties werden aangetroffen, wat een resistentie-incidentie van 6,9% betekent.

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

Een genotypische analyse werd uitgevoerd op de UL54- en UL97-genen afkomstig van virus geëxtraheerd van 72 patiënten die voldeden aan de resistentie-analysecriteria: patiënten die een positieve virale belasting (> 600 exemplaren/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 ganciclovirresistentie-mutatie.

Pediatische patiënten

Behandeling van CMV-retinitis:

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met valganciclovir in alle subgroepen van pediatische patiënten bij de behandeling van een infectie door CMV bij patiënten met immunodeficiëntie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatisch gebruik).

Preventie van CMV-aandoening bij transplantatie

Een fase-II-studie naar de farmacokinetiek en veiligheid bij pediatische patiënten die een solide-organtransplantaat kregen (in de leeftijd van 4 maanden tot 16 jaar, n= 63) en die valganciclovir eenmaal daags kregen tot 100 dagen volgens het pediatisch doseringsalgoritme (zie rubriek 4.2), liet eenzelfde blootstelling zien als bij volwassenen (zie rubriek 5.2). De patiënten zijn tot 12 weken na behandeling gevolgd. De CMV-D/R-serologische status bij baseline was D+/R- bij 40%, D+/R+ bij 38%, D-/R+ bij 19% en D-/R- bij 3% van de gevallen. Bij 7 patiënten werd aanwezigheid van het CMV-virus gemeld. De waargenomen bijwerkingen waren van dezelfde aard als bij volwassenen (zie rubriek 4.8).

Een fase-IV-studie naar de tolerantie bij pediatische patiënten die een niertransplantatie hadden ondergaan (in de leeftijd van 1 tot 16 jaar, n=57) en die valganciclovir eenmaal daags kregen tot 200 dagen lang, volgens het doseringsalgoritme (zie rubriek 4.2), leidde tot een laag aantal gevallen van CMV. De patiënten zijn tot 24 weken na behandeling gevolgd. De CMV-D/R-serologische status bij baseline was D+/R+ in 45%, D+/R- in 39%, D-/R+ in 7%, D-/R- in 7% en ND/R+ in 2% van de gevallen. Er werd CMV-viremie gemeld bij 3 patiënten en een geval van een CMV-syndroom werd vermoed bij één patiënt, maar dit werd niet bevestigd door middel van CMV PCR door het centrale laboratorium. De waargenomen bijwerkingen als gevolg van het geneesmiddel waren van dezelfde aard als bij volwassenen (zie rubriek 4.8).

Deze gegevens ondersteunen de extrapolatie van werkzaamheidsgegevens van volwassenen naar kinderen en bieden doseringsadviezen voor pediatrische patiënten.

Een fase-I-studie naar de farmacokinetiek en veiligheid bij patiënten die een harttransplantatie hadden ondergaan (in de leeftijd van 3 weken tot 125 dagen, n=14) en één enkele dagelijkse dosis valganciclovir kregen volgens het pediatrische doseringsalgoritme (zie rubriek 4.2) op 2 opeenvolgende dagen, resulteerde in blootstellingen die vergelijkbaar waren met deze bij volwassenen (zie rubriek 5.2). De patiënten zijn tot 7 dagen na behandeling gevolgd. Het veiligheidsprofiel stemde overeen met dat van andere studies met pediatrische patiënten en volwassenen, hoewel het aantal patiënten en de blootstelling aan valganciclovir in deze studie beperkt waren.

Congenitale CMV

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

In de eerste studie werden de farmacokinetiek en veiligheid van een enkele dosis valganciclovir (doseringbereik 14-16-20 mg/kg/dosis) onderzocht bij 24 neonaten (in de leeftijd van 8 tot 34 dagen) met symptomatische congenitale CMV-aandoening (zie rubriek 5.2). De neonaten kregen 6 weken antivirale behandeling. 19 van de 24 patiënten 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 werden de werkzaamheid en veiligheid bestudeerd van zes weken versus zes maanden behandeling met valganciclovir bij 109 zuigelingen in de leeftijd van 2 tot 30 dagen met een symptomatische congenitale CMV-aandoening. Alle zuigelingen kregen orale valganciclovir in een dosis van 16 mg/kg tweemaal daags gedurende 6 weken. Na 6 weken behandeling werden de zuigelingen gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 om de behandeling met valganciclovir voort te zetten met dezelfde dosis of een overeenstemmende placebo te krijgen om zo een behandeling van 6 maanden te voltooien.

Deze behandelingsindicatie wordt op dit moment niet aangeraden voor valganciclovir. De opzet van de studie 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 dosisproportionaliteit 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 extensief gemetaboliseerd tot ganciclovir in de darmwand en lever. De systemische blootstelling aan valganciclovir is van voorbijgaande aard en laag. De biologische beschikbaarheid van ganciclovir, afkomstig van een orale dosis valganciclovir, is bij benadering 60% in de volledige 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 1000 mg oraal ganciclovir (in de vorm van capsules) is 6-8%.

Valganciclovir bij HIV-positieve en CMV-positieve patiënten:

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

Parameter	Ganciclovir (5 mg/kg,	Valganciclovir (900 mg, oraal)
-----------	-----------------------	--------------------------------

	intraveneus)	n = 25	
	n = 18	Ganciclovir	Valganciclovir
AUC (0 - 12 u) ($\mu\text{g}\cdot\text{u}/\text{ml}$)	28,6 \pm 9,0	32,8 \pm 10,1	0,37 \pm 0,22
Cmax ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	10,4 \pm 4,9	6,7 \pm 2,1	0,18 \pm 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-orgaantransplantatie hebben ondergaan:

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

Parameter	Ganciclovir (1000 mg driemaal daags)	Valganciclovir (900 mg, eenmaal daags)
	n = 82	n = 161
		Ganciclovir
AUC (0 - 24 u) ($\mu\text{g}\cdot\text{u}/\text{ml}$)	28,0 \pm 10,9	46,3 \pm 15,2
Cmax ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	1,4 \pm 0,5	5,3 \pm 1,5

Volgens het doseringsalgoritme voor de nierfunctie was de systemische blootstelling aan ganciclovir na orale toediening van valganciclovir gelijk 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 ganciclovir-AUC (ongeveer 30%) als de gemiddelde ganciclovir Cmax-waarden (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 verdelingsvolume (V_d) van ganciclovir na intraveneuze toediening was 0,680 \pm 0,161 l/kg (n=114). Het distributievolume van intraveneus toegediend 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 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

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

Pediatriische patiënten

In een fase-II-studie naar de farmacokinetiek en veiligheid bij pediatriische patiënten die een solide-organtransplantaat 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 verschillende leeftijden, en vergelijkbaar met de parameters bij volwassenen.

Populatiefarmacokinetische modellering suggereerde een biologische beschikbaarheid van ongeveer 60%. De klaring werd positief beïnvloed door zowel het lichaamsoppervlak als de nierfunctie.

In een fase-I-studie naar de farmacokinetiek en veiligheid bij pediatriische patiënten die een harttransplantaat kregen (in de leeftijd van 3 weken tot 125 dagen, n= 14) werd valganciclovir eenmaal daags gedurende twee studiedagen gegeven. De populatiefarmacokinetiek schatte de gemiddelde biologische beschikbaarheid op 64%.

Uit een vergelijking van de resultaten uit deze twee studies en de farmacokinetische resultaten uit de volwassen populatie blijkt dat de reikwijdten van AUC_{0-24u} erg gelijklopend waren in alle leeftijdsgroepen, inclusief volwassenen. Ook gemiddelde waarden voor AUC_{0-24u} en C_{max} waren vergelijkbaar tussen de pediatriische leeftijdsgroepen < 12 jaar oud, hoewel er een trend was van verlaging van de gemiddelde waarden voor AUC_{0-24u} en C_{max} over alle pediatriische leeftijdsgroepen heen, wat samen bleek te gaan met het verhogen van de leeftijd. Deze trend was duidelijker voor gemiddelde waarden van klaring en halfwaardetijd ($t_{1/2}$); dit valt echter te verwachten, aangezien klaring wordt beïnvloed door veranderingen in gewicht, lengte en nierfunctie, wat gepaard gaat met de groei van de patiënt, zoals wordt aangegeven door de populatiefarmacokinetische modellering.

De onderstaande tabel geeft een samenvatting van het volgens het model geschatte AUC_{0-24u} -bereik voor ganciclovir uit deze twee studies, alsook waarden voor gemiddelde en standaardafwijkingen voor AUC_{0-24u} , C_{max} , CL en $t_{1/2}$ voor de relevante pediatriische leeftijdsgroepen in vergelijking met de gegevens voor volwassenen:

PK-parameter	Volwassenen*	Pediatriische patiënten			
	≥ 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_{0-24u} ($\mu\text{gu/ml}$)	46,3 ± 15,2	68,1 ± 19,8	64,3 ± 29,2	59,2 ± 15,1	50,3 ± 15,0
Bereik van AUC_{0-24u}	15,4 – 116,1	34 - 124	34 - 152	36 - 108	22 - 93
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	5,3 ± 1,5	10,5 ± 3,36	10,3 ± 3,3	9,4 ± 2,7	8,0 ± 2,4
Klaring (l/u)	12,7 ± 4,5	1,25 ± 0,473	2,5 ± 2,4	4,5 ± 2,9	6,4 ± 2,9
$t_{1/2}$ (u)	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 valganciclovir in beide hierboven beschreven studies was gebaseerd op lichaamsoppervlak (BSA) en creatinineklaring (CrCl), afgeleid van een aangepaste formule van Schwartz, en werd berekend volgens het doseringsalgoritme dat wordt voorgesteld in rubriek 4.2.

De farmacokinetiek van ganciclovir na toediening van valganciclovir werd ook geëvalueerd in twee studies met neonaten en zuigelingen met een 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 orale oplossing varieerde van 14 mg/kg tot 20 mg/kg tweemaal

daags. De totale behandelingsduur was 6 weken. Een tweemaal daagse dosis van 16 mg/kg valganciclovir poeder voor orale oplossing resulteerde in een vergelijkbare blootstelling aan ganciclovir als een tweemaal daagse dosis van 6 mg/kg intraveneus ganciclovir bij neonaten. De verkregen ganciclovirblootstelling was vergelijkbaar met de effectieve 5 mg/kg intraveneuze dosis bij volwassenen.

In de tweede studie kregen 109 neonaten in de leeftijd van 2 tot 30 dagen tweemaal daags 16 mg/kg valganciclovir poeder voor orale oplossing gedurende 6 weken en nadien werden 96 van de 109 ingeschreven patiënten gerandomiseerd om verder valganciclovir of placebo te krijgen gedurende 6 maanden. De gemiddelde AUC_{0-12u} was echter lager in vergelijking met de gemiddelde AUC_{0-12u}-waarden uit de eerste studie. De onderstaande tabel geeft de gemiddelde waarden voor AUC, C_{max} en t_{1/2} weer, met inbegrip van standaardafwijkingen in vergelijking met de gegevens van volwassenen:

PK-parameter	Volwassenen	Pediatrische patiënten (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-∞} (µg·u/ml)	25,4 ± 4,32	-	-	-
AUC _{0-12u} (µg·u/ml)	-	38,2 ± 42,7	30,1 ± 15,1	20,85 ± 5,40
C _{max} (µg/ml)	9,03 ± 1,26	12,9 ± 21,5	5,44 ± 4,04	-
t _{1/2} (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 over de werkzaamheid of doseringsadviezen te doen voor pediatrische patiënten met een congenitale CMV-infectie.

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 creatinineklaring (ml/min) Gemiddelde ± SD	AUC _{last} (µg·u/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 rubrieken 4.2 en 4.4).

Hemodialysepatiënten

Voor hemodialysepatiënten kunnen geen doseringsadviezen worden gedaan voor Valganciclovir Sandoz 450 mg filmomhulde tabletten, omdat de vereiste dosis Valganciclovir Sandoz bij deze patiënten minder is dan de dosis uit de 450 mg tablet. Daarom mogen Valganciclovir Sandoz filmomhulde tabletten bij deze patiënten niet gebruikt worden (zie rubrieken 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-overonderzoek (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_{0-24u} van ganciclovir was vergelijkbaar met de waarde die bereikt wordt met 5 mg/kg intraveneus toegediende ganciclovir bij levertransplantatiepatiënten.

Patiënten met een verstoorde leverfunctie

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

Patiënten met cystische fibrose

In een fase I-studie naar de farmacokinetiek bij patiënten die een longtransplantatie hadden ondergaan met of zonder cystische fibrose (CF) kregen 31 patiënten (16 CF/15 niet-CF) profylaxe na de transplantatie met 900 mg valganciclovir/dag. De studie gaf aan dat cystische fibrose geen statistisch significante invloed had op de algemene gemiddelde systemische blootstelling aan ganciclovir bij patiënten die een longtransplantatie hadden ondergaan. De blootstelling aan ganciclovir bij patiënten die een longtransplantatie hadden ondergaan, was vergelijkbaar met wat doeltreffend bleek te zijn in de preventie van een CMV-aandoening bij patiënten die een solide-organtransplantatie hadden ondergaan.

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

Kern:

Microkristallijne cellulose (PH101)

Crospovidon (Type A)

Povidon (K30)

Stearinezuur 50

Filmomhulling:

Opadry roze 15B24005:

Hypromellose (E 464) (3 cP)

Hypromellose (E 464) (6 cP)

Titaandioxide (E 171)

Macrogol 400 (E 1521)

Rood ijzeroxide (E 172)

Polysorbaat 80 (E 433)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Houdbaarheid na eerste opening:

Flessen: 2 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De filmomhulde tabletten zijn verpakt in aluminium/PVC/aluminium/OPA blisterverpakkingen en zitten in een doos of zijn verpakt in een HDPE-fles met kindveilige polypropyleen schroefdop met aluminium-pulfolie en opgevuld met watten.

Blisterverpakking: 10, 30, 60, 90, 120 filmomhulde tabletten

Fles: 60 filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

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

Blisterverpakking: BE467884

HDPE-container: BE467893

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 december 2014

Datum van laatste verlenging: 13/03/2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

03/2025