

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Valganciclovir Medical Valley 450 mg filmuhúðaðar töflur

### 2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 496,3 mg af valgancíklóvírhýdróklóríði samsvarandi 450 mg af valgancíklóvíri.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1

### 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Bleikar, kúptar, sporöskjulaga, filmuhúðaðar töflur með „450“ greipt á aðra hliðina.  $17,1 \pm 0,3$  mm á lengd,  $8,2 \pm 0,3$  mm á breidd og  $6,1 \pm 0,3$  mm á þykkt.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Valganciclovir Medical Valley er ætlað til upphafs- og viðhaldsmeðferðar á cýtómegalóveiru (CMV) sjónubólgu hjá fullorðnum sjúklingum með alnæmi (AIDS).

Valganciclovir Medical Valley er ætlað til varnar gegn cýtómegalóveirusjúkdómi hjá fullorðnum sjúklingum og börnum (frá fæðingu til 18 ára aldurs) sem ekki hafa CMV en hafa fengið líffæraígræðslu frá CMV-sýktum líffæragjafa.

#### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

##### Skammtar

**Varúð:** Nauðsynlegt er að fara nákvæmlega eftir skammtaleiðbeiningum til þess að forðast ofskömmun (sjá kafla 4.4 og 4.9).

Valgancíklóvír umbrotnar hratt og í miklum mæli í gancíklóvír eftir inntöku. Valgancíklóvír til inntöku, 900 mg tvisvar sinnum á dag er meðferðarlega samsvarandi 5 mg/kg tvisvar sinnum á dag af gancíklóvíri í bláæð.

#### **Meðferð við sjónubólgu af völdum cýtómegalóveiru (CMV)**

##### Fullorðnir sjúklingar

##### *Upphafsméðferð við CMV-sjónubólgu:*

Ráðlagður skammtur handa sjúklingum með virka CMV-sjónubólgu er 900 mg af valgancíklóvíri (tvær 450 mg Valganciclovir Medical Valley töflur) tvisvar sinnum á dag í 21 dag og ef hægt er á að taka töflurnar með mat. Framlengd upphafsmeðferð getur aukið hættuna á eitúrhrifum á beinmerg (sjá kafla 4.4).

##### *Viðhaldsméðferð við CMV-sjónubólgu:*

Eftir upphafsmeðferð eða hjá sjúklingum með óvirka CMV-sjónubólgu er ráðlagður skammtur 900 mg af valgancíklóvíri (tvær 450 mg Valganciclovir Medical Valley töflur) einu sinni á dag og ef hægt er á að taka töflurnar með mat. Hjá þeim sjúklingum sem sjónubólgan versnar má endurtaka upphafsmeðferðina; þó skal íhuga möguleika á veirulyfjapoli.

Ákveða á lengd viðhaldsmeðferðar fyrir hvern sjúkling.

### Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun valganciclovirs til meðferðar við sjónubólgu af völdum CMV hjá börnum í fullnægjandi og vel stýrðum klínískum samanburðarrannsóknum.

## **Fyrirbyggjandi gegn CMV-sjúkdómi við líffæraígræðslu**

### Fullorðnir sjúklingar

Ráðlagður skammtur handa sjúklingum sem gengist hafa undir nýrnaígræðslu er 900 mg (tvær 450 mg Valganciclovir Medical Valley töflur) einu sinni á dag og skal hefja meðferð innan 10 daga frá ígræðslu og halda henni áfram þar til 100 dagar eru liðnir frá ígræðslu. Halda má áfram fyrirbyggjandi meðferð þar til 200 dagar eru liðnir frá ígræðslu (sjá kafla 4.4, 4.8 og 5.1).

Ráðlagður skammtur fyrir sjúklinga sem gengist hafa undir ígræðslu líffæra annarra en nýrna er 900 mg (tvær 450 mg Valganciclovir Medical Valley töflur) einu sinni á dag og skal hefja meðferð innan 10 daga frá ígræðslu og halda henni áfram þar til 100 dagar eru liðnir frá ígræðslu.

Þegar mögulegt er skal taka töflurnar með mat.

### Börn

Hjá börnum sem fengið hafa líffæraígræðslu og eru í hættu á að fá CMV-sjúkdóm er ráðlagður skammtur af valgancicloviri einu sinni á dag reiknaður út frá líkamsyfirborði (BSA) og úthreinsun kreatíníns (Clcr) samkvæmt Schwartz-formúlu (ClcrS) með jöfnunni hér fyrir neðan:

Barnaskammtur (mg) = 7 x BSA x ClcrS (sjá Mosteller BSA-formúlu og Schwartz-formúlu fyrir úthreinsun kreatíníns hér fyrir neðan).

Nota á hámarksgildið 150 ml/mín./1,73m<sup>2</sup> í jöfnunni ef útreiknað gildi Schwartz kreatínínúthreinsunar fer yfir 150 ml/mín./1,73m<sup>2</sup> :

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

$$\text{Schwartz kreatínínúthreinsun (ml/mín./1,73m}^2\text{)} = \frac{k \times \text{líkamshæð(cm)}}{\text{kreatínínisermi(mg/dl)}}$$

þar sem k = 0,45\* fyrir sjúklinga < 2 ára, 0,55 fyrir drengi á aldrinum 2 til < 13 ára og stúlkur á aldrinum 2 til 16 ára, og 0,7 fyrir drengi á aldrinum 13 til 16 ára. Nota á fullorðinsskammta handa börnum eldri en 16 ára.

Uppgefin k-gildi eru byggð á aðferð Jaffe til að mæla kreatínín í sermi og gæti þurft að leiðrétta þau ef notaðar eru aðferðir sem byggja á ensímum.

\*Fyrir tiltekna undirhópa getur einnig verið nauðsynlegt að lækka k-gildi (t.d. hjá börnum í lítilli fæðingarþyngd).

Hjá börnum sem hafa fengið nýrnaígræðslu á að hefja gjöf ráðlagðs skammts í mg einu sinni á dag (7 x BSA x ClcrS) innan 10 daga frá ígræðslunni og halda henni áfram þar til 200 dagar eru liðnir frá ígræðslunni.

Hjá börnum sem hafa fengið líffæraígræðslu aðra en nýrnaígræðslu á að hefja gjöf ráðlagðs skammts í mg einu sinni á dag (7 x BSA x ClcrS) innan 10 daga frá ígræðslunni og halda henni áfram þar til 100 dagar eru liðnir frá ígræðslunni.

Námunda á alla útreiknaða skammta að næsta 25 mg þrepi til að fá þann skammt sem gefa á. Ef útreiknaður skammtur er stærri en 900 mg á að gefa að hámarki 900 mg skammt. Mixtúra er ákjósanlegasta lyfjaformið vegna þess að hægt er að gefa skammta af henni sem reiknaðir eru út samkvæmt formúlunni hér fyrir ofan, en hægt er að nota valganciclovir filmuhúðaðar töflur ef útreiknaður skammtur vikir innan við 10% frá tiltækum töfluskömmtum og sjúklingurinn getur kynnt töflum. Til dæmis má taka eina 450 mg töflu ef útreiknaður skammtur er á bilinu 405 mg til 495 mg.

Ráðlagt er að fylgjast reglulega með kreatíníngildum í sermi og taka tillit til breytinga á líkamshæð og þyngd og breyta skömmtum eftir því sem við á meðan fyrirbyggjandi meðferð er veitt.

### Sérstakar skammtaleiðbeiningar

#### *Börn*

Skammtar handa börnum sem fengið hafa líffæraígræðslu eru einstaklingsbundnir og byggist á nýrnastarfsemi og líkamsþyngd sjúklingsins.

#### *Aldraðir sjúklingar:*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá þessum sjúklingahópi. Engar rannsóknir hafa verið gerðar hjá einstaklingum eldri en 65 ára. Vegna þess að úthreinsun um nýru minnkar með aldrinum á að taka tillit til ástands nýrna aldraðra sjúklinga þegar þeim er gefið Valganciclovir Medical Valley (sjá töflu hér fyrir neðan). (Sjá kafla 5.2)

#### *Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi*

Fylgjast skal vandlega með kreatíníngildum í sermi og áætlaðri kreatínínúthreinsun. Stilla þarf skammta í samræmi við kreatínínúthreinsun eins og sýnt er í eftirfarandi töflu (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Áætlaða kreatínínúthreinsun (ml/mín.) má tengja kreatíníni í sermi með eftirfarandi formúlu:

$$\text{Fyrir karlmenn} = \frac{(140 - \text{aldur}[\text{ár}]) \times \text{líkamsþyngd}[\text{kg}]}{(72) \times (0,011 \times \text{kreatínínisermi}[\text{míkrómól/l}])}$$

Fyrir konur = 0,85 x gildi fyrir karlmenn

Kreatínínúthreinsun (ml/mín.)	Upphafsskammtur valgancíklóvírs	Viðhaldsskammtur/Fyrirbyggjandi skammtur valgancíklóvírs
□ 60	900 mg (2 töflur) tvisvar á dag	900 mg (2 töflur) einu sinni á dag
40 – 59	450 mg (1 tafla) tvisvar á dag	450 mg (1 tafla) einu sinni á dag
25 – 39	450 mg (1 tafla) einu sinni á dag	450 mg (1 tafla) annan hvern dag
10 – 24	450 mg (1 tafla) annan hvern dag	450 mg (1 tafla) tvisvar í viku
< 10	Ekki ráðlagt	Ekki ráðlagt

#### *Sjúklingar í blóðskilun*

Ekki er hægt að gefa skammtaráðleggingar handa sjúklingum í blóðskilun (kreatínínúthreinsun < 10 ml/mín.). Því skal ekki nota Valganciclovir Medical Valley filmuhúðaðar töflur hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4 og 5.2).

#### *Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun valganciclovirtaflna hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 5.2).

*Sjúklingar með alvarlega hvítkornafæð, daufkyrningafæð, blóðleysi, blóðflagnafæð og blóðfrumnafæð*  
Sjá kafla 4.4 áður en meðferð er hafin.

Ef marktæk versnun verður á fjölda blóðfrumna meðan á Valganciclovir Medical Valley meðferð stendur, skal huga að meðferð með vaxtarþáttum blóðfrumnamyndunar og/eða gera hlé á meðferðinni (sjá kafla 4.4).

#### Lyfjagjöf Til inntöku.

Valganciclovir Medical Valley skal, þegar mögulegt er taka með mat (sjá kafla 5.2).

Hægt er að gefa börnum sem geta ekki gleypst Valganciclovir Medical Valley filmuhúðaðar töflur, valgancíklóvirduft sem hægt er að leysa upp ef fánlegt.

#### *Nauðsynlegar varúðarráðstafanir áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið*

Töflurnar skal hvorki brjóta né mylja. Vegna þess að valganciclovir er talið geta verið vansköpunar- og krabbameinsvaldandi hjá mönnum, skal gæta varúðar þegar brotnar töflur eru meðhöndlaðar (sjá kafla 4.4). Forðast skal að brotnar eða muldar töflur komist í beina sneringu við húð eða slímhúðir. Ef slíkt kemur fyrir, skal þvo svæðið vandlega með vatni og sápu. Augu skal skola vandlega með sæfðu vatni, eða venjulegu vatni ef sæft vatn er ekki til staðar.

### **4.3 Frábendingar**

Sjúklingar með ofnæmi fyrir valgancíklóvíri, gancíklóvíri eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1 mega ekki nota Valganciclovir Medical Valley.

Valganciclovir Medical Valley má ekki nota meðan á brjóstagjöf stendur (sjá kafla 4.6).

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Krossofnæmi

Vegna líkinda efnafræðilegrar byggingar gancíklóvírs, acíklóvírs og pencíklóvírs er hugsanlegt að krossofnæmi milli þessara lyfja komi fram. Því á að gæta varúðar þegar Valganciclovir Medical Valley er ávísað handa sjúklingum með þekkt ofnæmi gegn acíklóvíri eða pencíklóvíri (eða forlyfjum þeirra, valacíklóvíri eða famcíklóvíri).

Stökkbreytandi áhrif, vanskapandi áhrif, krabbameinsvaldandi áhrif, frjósemi og getnaðarvarnir  
Áður en meðferð með valgancíklóvíri er hafin, skal upplýsa sjúklinga um hugsanlega hættu fyrir fóstur. Í dýraransóknnum kom í ljós að gancíklóvír veldur stökkbreytingum, vansköpunum, krabbameini og bæli frjósemi. Því ber að líta á að valganciclovir sé hugsanlega vansköpunar- og krabbameinsvaldandi hjá mönnum og að það geti valdið fæðingargöllum og krabbameini (sjá kafla 5.3). Á grundvelli forklínískra og klínískra rannsókna er einnig álitid líklegt að valganciclovir valdi tímabundinni eða varanlegri bælingu á sáðfrumnamyndun. Ráðleggja á konum á barneignaraldri að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 30 daga eftir að henni lýkur. Ráðleggja skal körlum að nota verjur meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 90 daga eftir að henni lýkur, nema öruggt sé að konan eigi ekki á hættu að verða þunguð (sjá kafla 4.6, 4.8 og 5.3).

Hugsanlegt er að valgancíklóvír sé krabbameinsvaldandi og hafi eitiráhrif á æxlun til lengri tíma.

#### Mergbæling

Alvarleg hvítkornafæð, daufkyrningafæð, blóðleysi, blóðflagnafæð, blóðfrumnafæð, beinmergsbilun og vanmyndunarblóðleysi (aplastic anemia) hafa komið fram hjá sjúklingum á valgancicloviri (og gancíklóvíri). Ekki skal hefja meðferð ef heildarfjöldi daufkyrninga er minni en 500 frumur/míkról eða ef blóðflagnafjöldi er undir 25.000/míkról eða blóðrauðagildi eru undir 8 g/dl (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Þegar fyrirbyggjandi meðferð er haldið áfram umfram 100 daga ber að hafa í huga hugsanlega hættu á hvítfrumnafæð og daufkyrningafæð (sjá kafla 4.2, 4.8 og 5.1).

Valganciclovir skal nota með varúð hjá sjúklingum sem fyrir eru með frumufæð vegna blóðsjúkdóms (haematological cytopenia) eða sögu um lyfjatengda frumufæð vegna blóðsjúkdóms og hjá sjúklingum sem eru í geislameðferð.

Mælt er með því að fylgst sé reglulega með heildarfjölda blóðkorna og blóðflagna meðan á meðferð stendur. Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi og hjá börnum getur þurft aukið eftirlit með blóði í það minnsta í hvert skipti sem sjúklingurinn kemur á spítalann. Hjá sjúklingum með alvarlega hvítkornafæð, daufkyrningafæð, blóðleysi og/eða blóðflagnafæð er ráðlegt að huga að meðferð með vaxtarþáttum blóðfrumnamyndunar og/eða gera hlé á meðferðinni (sjá kafla 4.2).

#### Munur á aðgengi við notkun gancíklóvírs til inntöku

Aðgengi gancíklóvírs eftir stakan 900 mg skammt af valgancíklóvíri er u.þ.b. 60%, samanborið við u.þ.b. 6% eftir gjöf 1000 mg af gancíklóvíri í inntöku (sem hylki). Mikla útsetningu fyrir gancíklóvíri má tengja við lífshættulegar aukaverkanir. Því er ráðlegt að halda fast við skammtaráðleggingar þegar meðferð er hafin, þegar skipt er á upphafsmeðferð og viðhaldsmeðferð og hjá sjúklingum sem eru að skipta á gancíklóvíri í inntöku og valgancíklóvíri, vegna þess að ekki er hægt að skipta á einni valganciclovirtöflu og einu gancíklóvírhylki. Sjúklinga sem eru að skipta frá gancíklóvírhylkjum á að vara við hættu á ofskömmtun ef þeir taka fleiri Valganciclovir Medical Valley töflur en ávísað hefur verið (sjá kafla 4.2 og 4.9).

#### Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi þarf að stilla skammta á grundvelli kreatínínúthreinsunar (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Valganciclovir Medical Valley filmhúðaðar töflur á ekki að nota hjá sjúklingum í blóðskilun (sjá kafla 4.2 og 5.2).

#### Notkun samhliða öðrum lyfjum

Tilkynnt hefur verið um flog hjá sjúklingum sem taka imipenem-cilastatín og gancíklóvír. Valganciclovir Medical Valley á ekki að nota samhliða imipenem-cilastatíni nema hugsanlegur ávinningur vegi þyngra en hugsanleg áhætta (sjá kafla 4.5).

Fylgjast skal vandlega með teiknum um viðbótareiturhrif hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með valgancicloviri og (a) dídanósíni, (b) lyfjum sem vitað er að eru mergbælandi (t.d. zídóvúdín) eða (c) efnem sem hafa áhrif á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.5).

Klínísk samburðarrannsóknin þar sem valgancíklóvír var notað sem fyrirbyggjandi meðferð við CMV-sjúkdómi við ígræðslu og greint er frá í kafla 5.1, náði ekki til sjúklinga sem fengu lungna- og meltingarfæraígræðslur. Því er reynsla hjá þessum ígræðslusjúklingum takmörkuð.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

#### Milliverkanir lyfja við valgancíklóvír

*In-vivo* milliverkanarannsóknir lyfja við valganciclovir hafa ekki verið gerðar. Vegna þess að valgancíklóvír umbrotnar hratt og í miklum mæli í gancíklóvír, má búast við sömu lyfjamilliverkunum fyrir valgancíklóvír og eiga við um gancíklóvír.

#### Milliverkanir við gancíklóvír

#### Lyfjahvarfamilliverkanir

#### *Próbenecíð*

Þegar próbenecíð var gefið með gancíklóvíri í inntöku, olli það tölfræðilega marktækri minnkun á nýrnaúthreinsun gancíklóvírs (20%) sem leiddi til tölfræðilega marktækt meiri útsetningar (40%). Þessar breytingar voru í samræmi við milliverkun sem fól í sér samkeppni um nýrnapipluseytingu. Því þarf að fylgjast náið með sjúklingum sem taka próbenecíð og valgancíklóvír með tilliti til eituráhrifa gancíklóvírs.

### *Dídanósín*

Þéttni dídanósíns í plasma hækkaði ávallt þegar dídanósín var gefið með gancíklóvíri í bláæð. Sést hefur aukning á AUC fyrir dídanósín um 38% til 67% þegar gancíklóvír var gefið í bláæð í skömmtum sem námu 5 mg/kg/dag og 10 mg/kg/dag, sem staðfestir lyfjahvarfamilliverkanir við samhliðanotkun þessara lyfja. Engin marktæk áhrif sáust á þéttni gancíklóvírs. Fylgjast ber gaumgæfilega með merkjum um eituráhrif dídanósíns, t.d. brisbólgu, hjá sjúklingum (sjá kafla 4.4).

### *Önnur andretróveirulyf*

Cýtókróm P450 ísóensím eiga engan þátt í lyfjahvörfum gancíklóvírs. Því er ekki búist við milliverkunum á lyfjahvörf milli þessa lyfs og próteasahemla eða bakritahemla sem ekki eru núkleósíð.

### *Lyfhrifamilliverkanir*

#### *Imipenem-cilastatín*

Tilkynnt hefur verið um flog hjá sjúklingum sem taka gancíklóvír og imipenem-cilastatín samhliða og ekki er hægt að útiloka milliverkanir á lyfhrif milli þessara tveggja lyfja. Þessi lyf á ekki að nota samhliða nema hugsanlegur ávinningur vegi þyngra en hugsanleg áhætta (sjá kafla 4.4).

#### *Zídóvúdín*

Bæði zídóvúdín og gancíklóvír geta valdið daufkyrningafæð og blóðleysi. Lyfhrifamilliverkanir geta komið fram við samhliðanotkun þessara lyfja. Hugsanlegt er að sumir sjúklingar þoli ekki samhliðameðferð með fullum skömmtum (sjá kafla 4.4).

#### *Hugsanlegar milliverkanir*

Eituráhrif geta aukist þegar gancíklóvír/valgancíklóvír er gefið með öðrum lyfjum sem vitað er að eru mergbælandi eða tengjast skerðingu á nýrnastarfsemi. Þar á meðal eru núkleósíð (t.d. zídóvúdín, dídanósín og stavúdín) og núkleótíðhliðstæður (t.d. tenófóvír og adefóvír), ónæmisbælandi lyf (t.d. ciklósporín, tacrólímus og mýkófénólatmófetíl), æxlishefjandi lyf (t.d. doxórúbicín, vinblastín, vincristín, hýdroxýúrea) og sýklalyf (trímetóprím/súlfónamíð, dapsón, amfótericín B, flúcýtósín, pentamídín). Því skal ekki gefa þessi lyf samhliða valgancíklóvíri, nema hugsanlegur ávinningur vegi þyngra en hugsanleg áhætta (sjá kafla 4.4).

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

### Getnaðarvarnir fyrir karla og konur

Vegna hugsanlegra eituráhrifa á æxlun og vansköpunaráhrifa á að ráðleggja á konum á barneignaraldri að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 30 daga eftir að henni lýkur. Ráðleggja á körlum að nota verjur meðan á meðferð með valgancíklóvíri stendur og í a.m.k. 90 daga eftir að henni lýkur nema tryggt sé að konan eigi ekki á hættu að verða þunguð (sjá kafla 4.4 og 5.3).

### Meðganga

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi við notkun valganciclovirs á meðgöngu. Virka umbrotsefnið, gancíklóvír, fer auðveldlega yfir fylgju hjá mönnum. Á grundvelli lyfjafræðilegrar verkunar og eituráhrifa á æxlun sem fram komu í dýratilraunum með gancíklóvíri (sjá kafla 5.3) er fræðileg hættu á vansköpunaráhrifum hjá mönnum.

Valganciclovir á ekki að nota á meðgöngu, nema meðferðarávinningur fyrir móður vegi þyngra en hugsanleg vansköpunarhætta fyrir fóstrið.

### Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort gancíklóvír berst í brjóstamjólk en ekki er hægt að útiloka möguleikann á að gancíklóvír geri það, og valdi alvarlegum aukaverkunum hjá brjóstmylkingnum. Gögn úr dýrarannsóknnum benda til þess að gancíklóvír skiljist út í mjólk hjá rottum. Því skal hætta brjóstgjöf meðan á meðferð með valgancíklóvíri stendur (sjá kafla 4.3 og 5.3).

## Frjósemi

Lítill klínísk rannsókn hjá nýrnaþegum sem fengu valganciclovir sem fyrirbyggjandi meðferð gegn CMV-sýkingu í allt að 200 daga sýndi fram á áhrif valganciklívirs á myndun sáðfrumna og mældist þéttleiki og hreyfanleiki sáðfrumna minnkaður eftir að meðferð lauk. Áhrifin virðast vera afturkræf og u.þ.b. sex mánuðum eftir að meðferð með valgancicloviri lauk höfðu meðalþéttleiki og hreyfanleiki sáðfrumna aftur náð fyrri gildum, sem voru sambærileg og hjá ómeðhöndluðum samanburðarhópum.

Í dýrarannsóknnum skerti ganciklívír frjósemi hjá karlkyns og kvenkyns músum og sýnt hefur verið fram á að lyfið hamlar myndun sáðfrumna og kemur af stað eistnarýrnun hjá músum, rottum og hundum í skömmtum sem taldir eru skipta máli klínískt.

Á grundvelli klínískra og forklínískra rannsókna er talið líklegt að ganciklívír (og valganciklívír) geti valdið tímabundinni eða varanlegri hömlun á myndun sáðfrumna hjá mönnum (sjá kafla 4.4 og 5.3).

## **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Tilkynnt hefur verið um aukaverkanir svo sem flog, sundl og rugl í tengslum við notkun valganciclovirs og/eða ganciklívirs. Komi þessar aukaverkanir fram, geta þær haft áhrif á störf sem krefjast árvekni, þar með talda hæfni sjúklings til að aka og stjórna vélum.

## **4.8 Aukaverkanir**

### Samantekt öryggisupplýsinga

Valganciklívír er forlyf ganciklívirs sem umbrotnar hratt og í miklum mæli í ganciklívír eftir inntöku. Búast má við að aukaverkanir sem vitað er að tengjast notkun ganciklívirs komi fram með valganciklíviri. Allar þær aukaverkanir sem vart hefur orðið við í klínískum rannsóknum á valganciklíviri hafa áður komið fram í tengslum við ganciklívír. Því eru aukaverkanir sem tilkynntar hafa verið við notkun ganciklívirs í bláæð eða til inntöku (lyfjaform ekki lengur fáanlegt) og notkun valganciklívirs einnig taldar upp í töflu yfir aukaverkanir hér fyrir neðan.

Alvarlegustu og algengustu aukaverkanir eftir að sjúklingum hefur verið gefið valganciklívír/ganciklívír eru aukaverkanir á blóðmynd, þ.m.t. daufkyrningafæð, blóðleysi og blóðflagnafæð – sjá kafla 4.4.

Tíðnin sem sýnd er í töflu yfir aukaverkanir er reiknuð út frá sameinuðu þýði sjúklinga (n=1704) sem fengu viðhaldsmeðferð með ganciklíviri eða valganciklíviri. Undantekningar eru bráðaofnæmisviðbrögð, kyrningahrap og kyrningafæð, en tíðni þeirra aukaverkana var reiknuð út frá reynslu eftir markaðssetningu lyfsins. Aukaverkanir eru taldar upp eftir MedDRA-líffæraflokkum. Tíðniflokkar eru skilgreindir á eftirfarandi hátt: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$  og koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ).

Heildaröryggissnið ganciklívirs/valganciklívirs er eins hjá sjúklingum með HIV og sjúklingum sem fengið hafa líffæraígræðslu, með þeirri undantekningu að eingöngu hefur verið tilkynnt um sjónulos hjá sjúklingum með sjónubólgu af völdum cytómegalóveiru (CMV retinitis). Þó er munur á tíðni nokkurra aukaverkana. Tíðni niðurgangs er meiri við notkun valganciklívirs en við notkun ganciklívirs í æð. Oftar er tilkynnt um hita, candidasýkingar, þunglyndi, alvarlega daufkyrningafæð (ANC  $< 500$  míkroíl) og húðviðbrögð hjá sjúklingum með HIV. Oftar er tilkynnt um vanstarfsemi nýrna og lifrar hjá sjúklingum sem fengið hafa líffæraígræðslu.

Tafla yfir aukaverkanir

<b>Aukaverkanir (MedDRA) Líffæraflokkur</b>	<b>Tíðniflokkur</b>
<b>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra:</b>	
Sveppasýking (candidiasis), þ.m.t. í munni.	Mjög algengar
Sýking í efri hluta öndunarvegar	
Sýklasótt (sepsis)	Algengar
Inflúensa	
Þvagfærasýking	
Netjubólga	
<b>Blóð og eitlar:</b>	
Daufkyrningafæð	Mjög algengar
Blóðleysi	Algengar
Blóðflagnafæð	
Hvítfrumnafæð	
Blóðfrumnafæð	
Beinmergsbilun	Sjaldgæfar
Vanmyndunarblóðleysi	Mjög sjaldgæfar
Kyrningahrap*	
Kyrningafæð*	
<b>Ónæmiskerfi:</b>	
Ofnæmi	Algengar
Bráðaofnæmisviðbrögð*	Mjög sjaldgæfar
<b>Efnaskipti og næring:</b>	
Minnkuð matarlyst	Mjög algengar
Minnkuð líkamsþyngd	Algengar
<b>Geðræn vandamál:</b>	
Þunglyndi	Algengar
Rugl	
Kvíði	
Æsingur	Sjaldgæfar
Geðrofskvilli	
Óeðlilegar hugsanir	
Ofskynjanir	



<b>Taugakerfi:</b>	
Höfuðverkur	Mjög algengar
Svefnleysi	Algengar
Útlægur taugakvilli	
Sundl	
Náladofi	
Minnkað snertiskyn	
Flog	
Bragðtruflanir	
Skjálfti	
<b>Augu:</b>	
Skert sjón	Algengar
Sjónulos**	
Augngrugg	
Augnverkur	
Tárubólga	
Dílabjúgur	
<b>Eyru og völundarhús:</b>	
Eyrnaverkur	Algengar
Heyrnarleysi	Sjaldgæfar
<b>Hjarta:</b>	
Hjartsláttartruflanir	Sjaldgæfar
<b>Æðar:</b>	
Lágþrýstingur	Algengar
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti:</b>	
Hósti	Mjög algengar
Mæði	
<b>Meltingarfæri:</b>	
Niðurgangur	Mjög algengar
Ógleði	
Uppköst	
Kviðverkur	
Meltingartruflanir	Algengar
Vindgangur	
Verkur í efri hluta kviðarhols	
Hægðatregða	
Sár í munni	
Kyngingarerfiðleikar	
Þaninn kviður	
Brisbólga	

<b>Lifur og gall:</b>	
Hækkað gildi alkalísks fosfatasa í blóði	Algengar
Óeðlileg lifrarsarfsemi	
Hækkað gildi aspartat-amínótransferasa í blóði	
Hækkað gildi alanín-amínótransferasa í blóði	
<b>Húð og undirhúð:</b>	
Húðbólga	Mjög algengar
Nætursviti	Algengar
Kláði	
Útbrot	
Hárlos	
Húðþurrkur	Sjaldgæfar
Ofsakláði	
<b>Stoðkerfi og bandvefur:</b>	
Bakverkur	Algengar
Vöðvaverkur	
Liðverkur	
Vöðvakippir	
<b>Nýru og þvaggfæri:</b>	
Skert nýrnastarfsemi	Algengar
Minnkuð úthreinsun kreatíníns um nýru	
Hækkað gildi kreatíníns í blóði	
Nýrnabilun	Sjaldgæfar
Blóð í þvagi	
<b>Æxlunarfæri og brjóst:</b>	
Ófrjósemi hjá körlum	Sjaldgæfar
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað:</b>	
Hiti	Mjög algengar
Þreyta	
Verkur	Algengar
Kuldahrollur	
Lasleiki	
Þróttleysi	
Brjóstverkur	Sjaldgæfar

*\*Tíðni þessara aukaverkana byggist á tilkynningum eftir markaðssetningu lyfsins*

*\*\*Sjónulos hefur eingöngu verið tilkynnt hjá sjúklingum með HIV-sýkingu sem fá meðferð við sjónubólgu af völdum cytómegalóveiru*

## Lýsing valinna aukaverkana

### *Daufkyrningafæð*

Ekki er hægt að segja fyrir um hættu á daufkyrningafæð út frá fjölda daufkyrninga fyrir meðferð. Daufkyrningafæð kemur yfirleitt fram á fyrstu eða annarri viku upphafsmeðferðar. Frumufjöldi nær yfirleitt fyrri gildum innan 2 til 5 daga eftir að gjöf lyfsins er hætt eða skammtar minnkaðir (sjá kafla 4.4).

### *Blóðflagnafæð*

Sjúklingar sem eru með lítinn fjölda blóðflagna við upphaf meðferðar (<100.000/míkról) eru í aukinni hættu á blóðflagnafæð. Sjúklingar sem eru ónæmisbældir vegna meðferðar með ónæmisbælandi lyfjum eru í meiri hættu á blóðflagnafæð en sjúklingar með alnæmi (sjá kafla 4.4). Alvarleg blóðflagnafæð getur tengst blæðingum sem geta verið lífshættulegar.

### *Áhrif meðferðarlengdar eða ábendingar á aukaverkanir*

Oftar var tilkynnt um alvarlega daufkyrningafæð (heildarfjöldi daufkyrninga <500/míkról) hjá sjúklingum með sjónubólgu af völdum cýtómegalóveiru (14%) sem fengu meðferð með valgancíklóvíri í æð eða gancíklóvíri til inntöku en hjá líffæraþegum sem fengu valgancíklóvír eða gancíklóvír til inntöku. Hjá sjúklingum sem fengu valgancíklóvír eða gancíklóvír til inntöku fram að degi 100 eftir líffæraígræðslu var nýgengi alvarlegrar daufkyrningafæðar 5% og 3%, í þeirri röð, en hjá sjúklingum sem fengu valgancíklóvír fram að degi 200 eftir líffæraígræðslu var nýgengi alvarlegrar daufkyrningafæðar 10%.

Meiri aukning varð á þéttni kreatínins í sermi hjá líffæraþegum sem fengu meðferð fram að degi 100 eða 200 eftir líffæraígræðslu með bæði valgancíklóvíri og gancíklóvíri til inntöku en hjá sjúklingum með sjónubólgu af völdum cýtómegalóveiru. Skert nýrnastarfsemi er þó algeng hjá líffæraþegum.

Heildaröryggissnið valganciclovirs breyttist ekki við að lengja fyrirbyggjandi meðferð í allt að 200 daga hjá nýrnaþegum í mikilli áhættu. Tilkynnt var um hvítfrumnafeð með lítillaga meiri tíðni hjá sjúklingum sem fengu meðferð í 200 daga, en tíðni daufkyrningafæðar, blóðleysis og blóðflagnafæðar var svipuð í báðum hópum.

## Börn

Valganciclovir hefur verið rannsakað hjá 179 börnum sem fengið höfðu líffæraígræðslu og voru í hættu á að fá CMV-sjúkdóm (á aldrinum 3 vikna til 16 ára) og hjá 133 nýburum með meðfæddan CMV-sjúkdóm með einkennum (á aldrinum 2 daga til 31 dags) og var lengd útsetningar fyrir gancíklóvíri á bilinu 2 til 200 dagar.

Algengustu aukaverkanir við meðferð í klínískum rannsóknum hjá börnum voru niðurgangur, ógleði, daufkyrningafæð, hvítfrumnafeð og blóðleysi.

Meðal sjúklinga sem fengið höfðu líffæraígræðslu var öryggissnið svipað hjá börnum og fullorðnum. Tíðni daufkyrningafæðar var lítillaga hærri í þeim tveimur rannsóknum sem gerðar voru hjá börnum sem fengið höfðu líffæraígræðslu en hjá fullorðnum, en engin fylgni var milli daufkyrningafæðar og sýkinga hjá börnum. Aukin hætta á frumufæð hjá nýburum og ungbörnum kallar á vandlegt eftirlit með blóðmynd hjá þessum aldurshópum (sjá kafla 4.4).

Hjá börnum sem fengið höfðu nýrnaígræðslu tengdist lenging útsetningar fyrir valgancíklóvíri í allt að 200 daga ekki aukinni tíðni aukaverkana. Tíðni alvarlegrar daufkyrningafæðar (ANC < 500/míkról) var meiri hjá börnum sem fengið höfðu nýrnaígræðslu og fengu meðferð fram að degi 200, borið saman við börn sem fengu meðferð fram að degi 100 og borið saman við fullorðna nýrnaþega sem fengu meðferð fram að degi 100 eða 200 (sjá kafla 4.4).

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir varðandi nýbura eða ungbörn með meðfæddan CMV-sjúkdóm með einkennum, sem hafa fengið meðferð með valganciclovíri, en öryggi lyfsins við þær aðstæður virðist í samræmi við þekkt öryggissnið valgancíklóvírs/gancíklóvírs.

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is).

## 4.9 Ofskömmun

### Reynsla af ofskömmun valgancíklóvírs og gancíklóvírs í æð

Gert er ráð fyrir að ofskömmun valgancíklóvírs gæti hugsanlega valdið auknum nýrnaskemmdum (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Borist hafa tilkynningar, úr klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu, um ofskömmun á gancíklóvíri í bláæð, sem stundum leiddi til dauða. Í sumum þessara tilvika var ekki tilkynnt um neinar aukaverkanir. Meirihluti sjúklinga fann fyrir einni eða fleiri eftirfarandi aukaverkana:

- *Eituráhrif á blóð*: mergbæling, þ.m.t. blóðfrumnafæð, beinmergsbilun, hvítkornafæð, daufkyrningafæð, kyrningafæð (granulocytopenia)
- *Eituráhrif á lifur*: lifrabólga, vanstarfsemi lifrar
- *Eituráhrif á nýru*: aukning á blóðmigu hjá sjúklingi sem er þegar með skerta nýrnastarfsemi, bráð nýrnaskemmd, hækkað kreatínín
- *Eituráhrif í meltingarvegi*: kviðverkir, niðurgangur, uppköst
- *Eituráhrif á taugar*: almennur skjálfti, flog

Blóðskilun og vökvagjöf getur verið gagnleg til að draga úr plasmagildum lyfsins hjá sjúklingum sem verða fyrir ofskömmun valgancíklóvírs (sjá kafla 5.2).

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirulyf með beina verkun á veirur, núkleósíðar og núkleótíðar að undanskildum bakritahemlum, ATC flokkur: J05A B14

#### Verkunarháttur

Valgancíklóvír er L-valýlester (forlyf) gancíklóvírs. Eftir inntöku umbrotnar valgancíklóvír hratt og í miklum mæli í gancíklóvír fyrir tilstilli þarma- og lifraresterasa. Gancíklóvír er samtengd hliðstæða 2'-deoxýgúanósíns sem hindrar eftirmyndun herpes veira *in vitro* og *in vivo*. Næmar veirur hjá mönnum eru manncýtomegalóveira (HCMV), herpes simplex veira-1 og -2 (HSV-1 og HSV-2), manna herpesveira-6, -7 og -8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), Epstein-Barr veira (EBV), hlaupabóluristilveira (varicella-zoster veira, VZV) og lifrabólgu-B veira (HBV).

Í CMV-sýktum frumum fosfórást gancíklóvír fyrst í gancíklóvíreinfosfat fyrir tilstilli veirupróteínkínasans pUL97. Frekari fosfórun verður í gancíklóvírþrífosfat með hjálp kínasa í frumunni, en það umbrotnar síðan hægt innan frumunnar. Sýnt hefur verið fram á að þrífosfatumbrot gerast í HSV- og HCMV-sýktum frumum með helmingunartímana 18 klukkustundir annars vegar og 6-24 klukkustundir hins vegar eftir að gancíklóvír utan frumu hefur verið fjarlæggt. Vegna þess að fosfórunin er aðallega háð veirukínasanum, verður fosfórun gancíklóvírs helst í veirusýktum frumum.

Veiruheftandi virkni gancíklóvírs er vegna hindrunar á DNA-myndun veirunnar með: (a) samkeppnishindrun á innleiðslu deoxýgúanósínþrífosfats inn í DNA með DNA-pólýmerasa veirunnar og (b) innlimun gancíklóvírþrífosfats inn í DNA-veirunnar sem leiðir til stöðvunar eða mjög takmarkaðrar DNA-lengingar veirunnar.

### Veirueyðandi virkni

Veirueyðandi virkni, mælt í IC<sub>50</sub>, gancíklóvírs gegn CMV *in vitro* er á bilinu 0,08 míkróm (0,02 míkróg/ml) til 14 míkróm (3,5 míkróg/ml).

Sýnt hefur verið fram á að klínísk veirueyðandi áhrif valganciclovírs við meðferð hjá alnæmissjúklingum með nýgreinda CMV-sjónubólgu. CMV-dreifing minnkaði í þvagi úr 46% (32/69) sjúklinga við upphaf rannsóknar í 7% (4/55) sjúklinga eftir fjögurra vikna meðferð með valgancicloviri.

### Klínísk verkun og öryggi

#### Fullorðnir sjúklingar

##### *Meðferð á CMV-sjónubólgu:*

Í einni rannsókn voru sjúklingar með nýgreinda CMV-sjónubólgu handahófsvaldir á upphafsmeðferð annaðhvort með valgancicloviri 900 mg tvisvar sinnum á dag eða gancíklóvíri í bláæð 5 mg/kg tvisvar sinnum á dag. Hlutfall sjúklinga þar sem CMV-sjónubólga hafði greinilega versnað þegar komið var fram í 4. viku var jafnstórt í báðum meðferðarhópum, 7/70 sjúklinga sem fengu gancíklóvíri í bláæð og 7/71 sem fengu valgancíklóvíri.

Eftir upphafsmeðferðarskammta fengu allir sjúklingar í þessari rannsókn viðhaldsmeðferð með valgancicloviri í skammtinum 900 mg einu sinni á dag.

Meðal (miðgildis) tími sem leið frá handahófsvali til versunar CMV-sjónubólgu í hópnum sem fékk upphafs- og viðhaldsmeðferð með valgancicloviri var 226 (160) dagar og hjá hópnum sem fékk upphafsmeðferð með gancíklóvíri í bláæð og viðhaldsmeðferð með valgancicloviri 219 (125) dagar.

##### *Fyrirbyggjandi við CMV-sjúkdómi við ígræðslu:*

Tvíblind, tví-lyfleysu, klínískt virk samanburðarrannsókn hefur verið framkvæmd hjá hjarta-, lifrar- og nýrnaígræðslusjúklingum (rannsóknin náði ekki til sjúklinga sem fengu lungna- og meltingarfæraígræðslur) sem eru í mikilli hættu á að fá CMV-sjúkdóm (D+/R-) sem fengu annaðhvort valganciclovir (900 mg 1 sinni á dag) eða gancíklóvíri til inntöku (1000 mg þrisvar á dag) þar sem meðferð hófst innan 10 daga frá ígræðslu og stóð yfir þar til 100 dögum eftir ígræðslu. Tíðni CMV-sjúkdóms (CMV heilkenni+ sjúkdómur sem berst í vefi) á fyrstu 6 mánuðum eftir ígræðslu var 12,1% í valganciclovirarminum (n=239) samanborið við 15,2% í hlutanum sem fékk gancíklóvíri til inntöku (n=125). Mikill meirihluti tilvika kom fram eftir að fyrirbyggjandi meðferð var hætt (eftir 100. dag) þar sem tilvik innan valgancíklóvírs armsins komu fram að meðaltali seinna en hjá þeim sem fengu gancíklóvíri til inntöku. Tíðni bráðrar höfnunar á fyrstu 6 mánuðunum var 29,7% hjá sjúklingum sem völdust af handahófi á valgancíklóvíri borið saman við 36% hjá hlutanum sem fékk gancíklóvíri til inntöku, þar sem tíðni þess að ígrædda líffærið lifir ekki er sú sama fyrir báða hlutana, gerist hjá um 0,8% sjúklinga.

Til að meta virkni og öryggi þess að framlengja fyrirbyggjandi meðferð með valgancicloviri gegn CMV úr 100 dögum í 200 daga eftir ígræðslu var gerð tvíblind samanburðarrannsókn við lyfleysu á 326 nýrnaígræðslusjúklingum sem voru í mikilli hættu á að fá CMV-sjúkdóm (D+/R-). Sjúklingum var slembiraðað (1:1) á valganciclovirtöflur (900 mg einu sinni á dag (od)) frá því innan við 10 dögum eftir ígræðslu annars vegar þangað til 200 dagar voru liðnir frá ígræðslu og hins vegar þar til 100 dagar voru liðnir frá ígræðslu, og síðan lyfleysu í 100 daga til viðbótar.

Hlutfall sjúklinga sem fékk CMV-sjúkdóm á fyrstu 12 mánuðunum er sýnt í töflunni að neðan.

**Hlutfall nýrnaígræðslusjúklinga sem fékk CMV-sjúkdóm<sup>1</sup>, 12 mánuðir, þýði sem áætlað er að meðhöndla<sup>A</sup>**

	<b>Valgancíklóvír 900 mg od 100 dagar N = 163</b>	<b>Valgancíklóvír 900 mg od 200 dagar N = 155</b>	<b>Mismunur milli meðferðarhópa</b>
Sjúklingar með staðfestan eða ætlaðan CMV-sjúkdóm <sup>2</sup>	71 (43,6%) [35,8% ; 51,5%]	36 (23,2%) [16,8% ; 30,7%]	20,3% [9,9% ; 30,8%]
Sjúklingar með staðfestan CMV-sjúkdóm	60 (36,8%) [29,4% ; 44,7%]	25 (16,1%) [10,7% ; 22,9%]	20,7% [10,9% ; 30,4%]

<sup>1</sup> CMV-sjúkdómur er skilgreindur sem annað hvort CMV heilkenni eða CMV ífarandi í vefi.

<sup>2</sup> Staðfestur CMV-sjúkdómur er klínískt staðfest tilfelli CMV-sjúkdóms. Ef ekkert mat var lagt á sjúklinga í viku 52 og CMV-sjúkdómur hafði ekki verið staðfestur fyrir þann tíma, var ætlað að um CMV-sjúkdóm væri að ræða.

<sup>A</sup> Niðurstöður allt að 24 mánuðum voru í samræmi við niðurstöður allt að 12 mánuðum: Staðfestur eða ætlaður CMV-sjúkdómur kom fram hjá 48,5% þátttakenda sem fengu meðferð í 100 daga, en 34,2% þátttakenda sem fengu meðferð í 200 daga; mismunur milli meðferðarhópa var 14,3% [3,2% ; 25,3%].

Marktækt færri nýrnaígræðslusjúklingar sem voru í mikilli áhættu fengu CMV-sjúkdóm eftir fyrirbyggjandi meðferð með valgancicloviri þar til 200 dagar voru liðnir frá ígræðslu, borið saman við sjúklinga sem fengu fyrirbyggjandi meðferð með valgancicloviri þar til 100 dagar voru liðnir frá ígræðslu. Lifunarhlutfall græðlinga og tíðni bráðrar höfnunar, sem staðfest var með vefjasýni, var svipuð í báðum meðferðarhópnum. Lifunarhlutfall græðlinga 12 mánuðum eftir ígræðslu var 98,2% (160/163) hjá sjúklingum sem fengu fyrirbyggjandi meðferð í 100 daga og 98,1% (152/155) hjá sjúklingum sem fengu fyrirbyggjandi meðferð í 200 daga. Fram að því að 24 mánuðir voru liðnir frá ígræðslu var tilkynnt um fjögur tilfelli græðlingaáða til viðbótar, öll í hópnum sem fékk fyrirbyggjandi meðferð í 100 daga. Tíðni bráðrar höfnunar, sem staðfest var með vefjasýni, 12 mánuðum eftir ígræðslu var 17,2% (28/163) hjá sjúklingum sem fengu fyrirbyggjandi meðferð í 100 daga og 11,0% (17/155) hjá sjúklingum sem fengu fyrirbyggjandi meðferð í 200 daga. Fram að því að 24 mánuðir voru liðnir frá ígræðslu var tilkynnt um eitt tilfelli til viðbótar í hópnum sem fékk fyrirbyggjandi meðferð í 200 daga.

Veiruónæmi

Veira sem er ónæm fyrir gancíklóvíri getur komið fram eftir langvarandi gjöf valgancíklóvírs með valbundnum stökkbreytingum á kínasaerfðafni veirunnar (UL97), sem stendur að baki einfosfórum gancíklóvírs og/eða pólýmerasaerfðafni veirunnar (UL54). Sjö canonical UL97 útskiptingar, M460V/I, H520Q, C592G, A594V, L595S, C603W eru algengustu ónæmistengdu útskiptingarnar fyrir gancíklóvír sem tilkynnt hefur verið um í klínískum stofnum. Veirur með stökkbreytingar á UL97 erfðafninu eru aðeins ónæmar fyrir gancíklóvíri, en veirur með stökkbreytingar á UL54 erfðafninu eru ónæmar fyrir gancíklóvíri, en geta sýnt krossónæmi gegn öðrum veirusýkingarlyfjum sem einnig verka á pólýmerasa veirunnar.

*Meðferð við CMV-sjónubólgu*

Arfgerðargreining á CMV-stofnum af flipkjarnahvítfrumum (polymorphonuclear leucocytes, PMNL) úr 148 sjúklingum með CMV-sjónubólgu sem tóku þátt í einni klínískri rannsókn sýndi að 2,2%, 6,5%, 12,8% og 15,3% innihalda UL97 stökkbreytingar eftir 3, 6, 12 og 18 mánuði á valgancíklóvír meðferð.

## *Fyrirbyggjandi gegn CMV-sjúkdómi við ígræðslu:*

### Samanburður við virkt efni

Ónæmi var rannsakað með greiningu á arfgerð CMV í PMNL sýnum sem var safnað i) á 100. degi (lok rannsóknar á lyfinu í forvarnarskyni) og ii) í tilvikum þar sem grunur var um CMV-sjúkdóm allt að 6 mánuðum eftir ígræðslu. Frá 245 sjúklingum sem voru handahófsvaldir á valgancíklóvír fengust 198 sýni frá 100. degi til rannsóknar og engar stökkbreytingar sem valda ónæmi fyrir gancíklóvíri fundust. Þetta er sambærilegt við 2 gancíklóvír ónæmisstökkbreytingar sem komu fram í 103 sýnishornum sem rannsökuð voru (1,9%) hjá sjúklingum í samanburðarhópi sem fengu gancíklóvír til inntöku.

Af 245 sjúklingum sem voru handahófsvaldir á valgancíklóvír voru sýni frá 50 sjúklingum þar sem grunur lék á CMV-sjúkdómi rannsökuð og engar ónæmisstökkbreytingar fundust. Af 127 sjúklingum sem voru handahófsvaldir í gancíklóvír samanburðarhópinu voru sýni frá 29 sjúklingum þar sem grunur var um CMV-sjúkdóm rannsökuð og fram komu 2 ónæmisstökkbreytingar sem leiðir til 6,9% tíðni fyrir ónæmi.

### Rannsókn á framlengingu fyrirbyggjandi meðferðar frá 100 til 200 dögum eftir ígræðslu

Arfgerðargreining var framkvæmd á UL54 og UL97 genum úr veirum sem einangraðar voru úr 72 sjúklingum sem uppfylltu skilyrði til greiningar á ónæmi: sjúklingum sem höfðu jákvæða veirupéttni (>600 eintök/ml) við lok fyrirbyggjandi meðferðar og/eða sjúklingar sem höfðu staðfestan CMV-sjúkdóm allt að 12 mánuðum (52 vikum) eftir ígræðslu. Þrír sjúklingar í hvorum meðferðarhópi voru með stökkbreytingar sem valda ónæmi fyrir gancíklóvíri.

## Börn

### *Meðferð við CMV-sjónubólgu*

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að gerðar verði rannsóknir á valgancíclovíri hjá öllum undirhópum barna við meðferð sýkinga af völdum cytómegalóveiru hjá sjúklingum með skert ónæmiskerfi (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

### *Fyrirbyggjandi gegn CMV-sjúkdómi við ígræðslu*

Í fasa II klínískri rannsókn á lyfjahvörfum og öryggi hjá börnum (á aldrinum 4 mánaða til 16 ára, n=63) sem höfðu fengið líffæraígræðslu (solid organ transplant) og fengu valgancíklóvír einu sinni á dag í allt að 100 daga samkvæmt skammtaáætlun fyrir börn (sjá kafla 4.2) reyndist útsetning svipuð og hjá fullorðnum (sjá kafla 5.2). Fylgst var með sjúklingum í 12 vikur eftir meðferð. CMV D/R ástand í sermi við upphaf rannsóknar var D+/R- hjá 40%, D+/R+ hjá 38%, D-/R+ hjá 19% og D-/R- hjá 3% sjúklinga. CMV-veira greindist hjá 7 sjúklingum. Aukaverkanir voru svipaðar og hjá fullorðnum (sjá kafla 4.8).

Í fasa IV klínískri rannsókn á þoli hjá börnum (á aldrinum 1 til 16 ára, n=57) sem höfðu fengið nýrnaígræðslu og fengu valgancíklóvír einu sinni á dag í allt að 200 daga samkvæmt skammtaáætlun (sjá kafla 4.2) sást lítil tíðni CMV. Fylgst var með sjúklingum í 24 vikur eftir meðferð. CMV D/R ástand í sermi við upphaf rannsóknar var D+/R+ hjá 45%, D+/R- hjá 39%, D-/R+ hjá 7%, D-/R- hjá 7% og ND/R+ hjá 2% sjúklinga. Tilkynt var um CMV veirusýkingu hjá 3 sjúklingum og grunur lék á CMV heilkenni hjá einum sjúklingi, en það var ekki staðfest með CMV PCR á miðlægni rannsóknarstofu. Aukaverkanir voru svipaðar og hjá fullorðnum (sjá kafla 4.8).

Þessi gögn styðja það að yfirfæra megi niðurstöður varðandi virkni frá fullorðnum til barna og eru grundvöllur skammtaráðlegginga handa börnum.

Í fasa I rannsókn á lyfjahvörfum og öryggi hjá hjartaþegum (á aldrinum 3 vikna til 125 daga, n=14) sem fengu valgancíklóvír einu sinni á dag samkvæmt skammtaáætlun fyrir börn (sjá kafla 4.2) 2 daga í röð sást svipuð útsetning og hjá fullorðnum (sjá kafla 5.2). Fylgst var með sjúklingum í 7 daga eftir meðferð. Öryggissnið var svipað og í öðrum rannsóknum hjá fullorðnum og börnum, en fjöldi sjúklinga og útsetning fyrir valgancíklóvíri voru takmörkuð í rannsókninni.

### Meðfæddur CMV-sjúkdómur

Tvær rannsóknir hafa verið gerðar á verkun og öryggi valgancíklóvírs og/eða gancíklóvírs hjá nýburum og ungbörnum með meðfæddan CMV-sjúkdóm með einkennum.

Í fyrri rannsókninni voru lyfjahlöfð og öryggi staks skammts af valgancíklóvíri (skammtabil 14-16-20 mg/kg/skammt) rannsökuð hjá 24 nýburum (á aldrinum 8-34 daga) sem höfðu meðfæddan CMV-sjúkdóm með einkennum (sjá kafla 5.2). Nýburarnir fegu andveirumeðferð í 6 vikur og fengu 19 af 24 sjúklingum valgancíklóvír til inntöku í allt að 4 vikur en gancíklóvír í æð hinar tvær vikurnar. Hinir 5 sjúklingarnir fengu gancíklóvír í æð mest allan rannsóknartímann. Í síðari rannsókninni var rannsökuð verkun og öryggi meðferðar með valgancíklóvíri, annars vegar í sex vikur og hins vegar í sex mánuði, hjá 109 ungbörnum á aldrinum 2 til 30 daga með meðfæddan CMV-sjúkdóm með einkennum. Öll ungbörnin fengu 16 mg/kg af valgancíklóvíri til inntöku tvisvar á dag í 6 vikur. Eftir 6 vikna meðferð var ungbörnunum slembiráðað í hlutföllunum 1:1 til að fá annars vegar áframhaldandi meðferð með valgancíklóvíri í sömu skömmtum eða lyfleysu, þar til meðferðin hafði alls staðið í 6 mánuði.

Þessi meðferðarábending er enn ekki ráðlögð fyrir valgancíklóvír. Hönnun og niðurstöður rannsóknanna eru of takmarkaðar til að leyfa að dregnar séu af þeim viðeigandi ályktanir um virkni og öryggi valgancíklóvírs.

## 5.2 Lyfjahlöfð

Lyfjahlöfð valgancíklóvírs hafa verið metin hjá sjúklingum með HIV og CMV í sermi, sjúklingum með alnæmi og CMV-sjónubólgu og sjúklingum sem gengist hafa undir líffæraígræðslu.

Eingöngu hefur verið sýnt fram á að AUC fyrir gancíklóvír sé í hlutfalli við skammta af valgancíklóvíri á bilinu 450 til 2625 mg hjá einstaklingum sem höfðu neytt matar.

### Frásög

Valgancíklóvír er forlyf gancíklóvírs. Það frásogast vel úr meltingarvegi og umbrotnar hratt og í miklum mæli í gancíklóvír í garnavegg og lifur. Altæk útsetning fyrir valgancíklóvíri er tímabundin og lítil. Aðgengi gancíklóvírs eftir inntöku valgancíklóvírs er um 60% fyrir alla sjúklingahópa sem rannsakaðir voru og er útsetning fyrir gancíklóvíri svipuð og eftir gjöf í bláæð (sjá töflu hér fyrir neðan). Til samanburðar er aðgengi gancíklóvírs eftir gjöf 1000 mg af gancíklóvíri til inntöku (sem hylki) 6-8%.

*Valgancíklóvír hjá HIV-jákvæðum, CMV-jákvæðum sjúklingum:*

Altæk útsetning hjá HIV-jákvæðum, CMV-jákvæðum sjúklingum eftir gjöf gancíklóvírs og valgancíklóvírs tvisvar sinnum á dag í eina viku er:

Kennistærð	Gancíklóvír (5 mg/kg í bláæð) n=18	Valgancíklóvír (900 mg til inntöku) n=25	
		Gancíklóvír	Valgancíklóvír
AUC(0-12 klst.) (míkróg klst./ml)	28,6 ± 9,0	32,8 ± 10,1	0,37 ± 0,22
C <sub>max</sub> (míkróg/ml)	10,4 ± 4,9	6,7 ± 2,1	0,18 ± 0,06

Sýnt hefur verið að áhrif gancíklóvírs til að lengja tímann þar til CMV-sjónubólga versnar er í réttu hlutfalli við altæka útsetningu (AUC).

*Valgancíklóvír hjá líffæraígræðslusjúklingum*

Við jafnvægi er altæk útsetning hjá líffæraígræðslusjúklingum fyrir gancíklóvíri eftir daglega gjöf gancíklóvírs og valgancíklóvírs til inntöku:



Kennistærð	Gancíklóvír (1000 mg þrisvar á dag) n=82	Valgancíklóvír (900 mg einu sinni á dag) n=161
		Gancíklóvír
AUC(0-24 klst.) (míkróg klst./ml)	28,0 ± 10,9	46,3 ± 15,2
C <sub>max</sub> (míkróg/ml)	1,4 ± 0,5	5,3 ± 1,5

Altæk útsetning gancíklóvírs hjá hjarta-, nýrna- og lifrari-græðslusjúklingum var svipuð eftir gjöf valgancíklóvírs til inntöku samkvæmt skammtareikniriti fyrir nýrnastarfsemi.

#### *Áhrif fæðu*

Þegar ráðlagður 900 mg skammtur af valgancíklóvíri var gefinn með mat, mátti bæði sjá aukningu á meðal AUC (um 30%) og meðal C<sub>max</sub> (um 14%) gildum gancíklóvírs miðað við fastandi ástand. Breytileiki á útsetningu gancíklóvírs á milli einstaklinga minnkaði einnig þegar Valganciclovir Medical Valley var tekið með mat. Valganciclovir hefur eingöngu verið gefið með mat í klínískum rannsóknum. Því er mælt með því að Valganciclovir Medical Valley sé gefið með mat (sjá kafla 4.2).

#### Dreifing

Vegna þess að valgancíklóvír umbreytist hratt í gancíklóvír, var próteinbinding valgancíklóvírs ekki ákvörðuð. Dreifingarrúmmál gancíklóvírs í jafnvægi (V<sub>d</sub>) eftir gjöf í bláæð var 0,680 ± 0,161 l/kg (n=114). Fyrir gancíklóvír sem gefið er í æð er dreifingarrúmmál í hlutfalli við líkamsþyngd og er dreifingarrúmmál við jafnvægi á bilinu 0,54–0,87 l/kg. Gancíklóvír berst í heila- og mænuvökva. Binding við prótein í plasma var 1%-2% við 0,5 til 51 míkróg/ml þéttni gancíklóvírs.

#### Umbrot

Valgancíklóvír umbrotnar hratt og í miklum mæli í gancíklóvír; ekki hafa fundist önnur umbrotsefni. Gancíklóvír er ekki umbrotið að neinu marki.

#### Brotthvarf

Eftir skammt af valgancíklóvíri til inntöku er lyfið vatnsrofið hratt til að mynda gancíklóvír. Brotthvarf gancíklóvírs úr blóðrásinni er með gauklasun og virkri pípluseytingu. Hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi endurheimtist meira en 90% af gancíklóvíri sem gefið var í æð óbreytt í þvagi eftir 24 klst. Hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi minnkar þéttni gancíklóvírs í plasma eftir að hágildi næst eftir gjöf valgancíklóvírs, með helmingunartíma á bilinu 0,4 til 2,0 klst.

#### Lyfjahlvörf við sérstakar, klínískar aðstæður

##### *Börn*

Í fasa II klínískri rannsókn á lyfjahlvörfum og öryggi hjá börnum (á aldrinum 4 mánaða til 16 ára, n=63) sem höfðu fengið líffæraígræðslu (solid organ transplant) var valgancíklóvír gefið einu sinni á dag í allt að 100 daga. Lyfjahlvarfabreytur voru svipaðar óháð ígræddum líffærum og svipaðar og hjá fullorðnum. Lyfjahlvarfalíkon fyrir þýði bentu til að aðgengi (bioavailability) væri u.þ.b. 60%. Úthreinsun stóð í jákvæðu samhengi við bæði líkamsyfirborð og nýrnastarfsemi.

Í fasa I rannsókn á lyfjahlvörfum og öryggi hjá hjartaþegum (á aldrinum 3 vikna til 125 daga, n=14) var sjúklingum gefið valgancíklóvír einu sinni á dag í 2 daga. Með þýðisgreiningu á lyfjahlvörfum var aðgengi lyfsins metið 64% að meðaltali.

Samanburður á niðurstöðum úr þessum tveimur rannsóknum og niðurstöður varðandi lyfjahlöf hjá fullorðnum sýndu að  $AUC_{0-24klst}$  var á mjög svipuðu bili í öllum aldurshópum, þ.m.t. hjá fullorðnum. Meðalgildi  $AUC_{0-24klst}$  og  $C_{max}$  voru einnig svipuð hjá öllum aldurshópum barna <12 ára, þó tilhneiging til lækkandi meðalgilda  $AUC_{0-24klst}$  og  $C_{max}$  með hækkandi aldri sæist ef litið var á alla þátttakendur á barnaldri. Þessi tilhneiging var meira áberandi fyrir meðalgildi úthreinsunar og helmingunartíma ( $t_{1/2}$ ); en við því mátti búast því breytingar á líkamspýngd, hæð og nýrnastarfsemi, sem tengjast líkamsvexti, hafa áhrif á úthreinsun, eins og þýðisgreining á lyfjahlöfum bendir til.

Taflan hér að neðan sýnir samantekt  $AUC_{0-24klst}$  bila fyrir gancíklóvír sem metin voru samkvæmt líkaninu fyrir þessar tvær rannsóknir, auk meðalgilda og staðalfráviks fyrir  $AUC_{0-24klst}$ ,  $C_{max}$ , úthreinsun (CL) og  $t_{1/2}$  hjá viðeigandi aldurshópum barna, borið saman við fullorðna:

Lyfjahlöf	Fullorðnir*		Börn		
	≥18 ára (n=160)	< 4 mánaða (n = 14)	4 mánaða- ≤ 2 ára (n=17)	> 2 ára - <12 ára (n=21)	≥ 12 ára - 16 ára (n=25)
$AUC_{0-24klst}$ (míkróg/ml)	46,3 ± 15,2	68,1 ± 19,8	64,3 ± 29,2	59,2 ± 15,1	50,3 ± 15,0
$AUC_{0-24}$ klst bil	15,4 – 116,1	34 - 124	34 - 152	36 - 108	22 - 93
$C_{max}$ (míkróg/ml)	5,3 ± 1,5	10,5 ± 3,36	10,3 ± 3,3	9,4 ± 2,7	8,0 ± 2,4
Úthreinsun (l/klst.)	12,7 ± 4,5	1,25 ± 0,473	2,5 ± 2,4	4,5 ± 2,9	6,4 ± 2,9
$t_{1/2}$ (klst.)	6,5 ± 1,4	1,97 ± 0,185	3,1 ±1,4	4,1 ± 1,3	5,5 ± 1,1

\* Fengið úr skýrslu um PV 16000 rannsóknina

Skömmtun valgancíclóvírs einu sinni á dag í báðum ofantöldum rannsóknum byggðist á líkamssværiborði (body surface area, BSA) og úthreinsun kreatínins (creatinine clearance, CrCl) samkvæmt breyttri Schwartz-formúlu og var reiknuð samkvæmt skammtaleiðbeiningum í kafla 4.2.

Lyfjahlöf gancíklóvírs eftir gjöf gancíklóvírs voru einnig metin í tveimur rannsóknum hjá nýburum og ungbörnum með meðfæddan CMV-sjúkdóm með einkennum. Í fyrri rannsókninni fengu 24 nýburar á aldrinum 8 til 34 daga með 6 mg/kg af gancíklóvíri í æð tvisvar á dag. Síðan fengu sjúklingarnir valgancíklóvír til inntöku, þar sem skammtur valgancíklóvír mixtúrdufts var á bilinu 14 mg/kg til 20 mg/kg tvisvar á dag og var heildarlengd meðferðarinnar 6 vikur. 16 mg/kg skammtur af valgancíklóvír mixtúrdufti tvisvar á dag gaf svipaða útsetningu fyrir gancíklóvíri og 6 mg/kg af gancíklóvíri í æð tvisvar á dag hjá nýburum og svipaða útsetningu og virkur 5 mg/kg skammtur í æð hjá fullorðnum.

Í síðari rannsókninni fengu 109 nýburar á aldrinum 2 til 30 daga 16 mg/kg af valgancíklóvír mixtúrdufti tvisvar á dag í 6 vikur og síðan var 96 af þeim 109 sjúklingum sem teknir voru inn í rannsóknina slembiraðað til að fá valgancíklóvír áfram eða lyfleysu í 6 mánuði. Meðalgildi  $AUC_{0-12klst}$  var þó lægra en meðalgildi  $AUC_{0-12klst}$  í fyrri rannsókninni. Taflan hér að neðan sýnir meðalgildi  $AUC$ ,  $C_{max}$ , og  $t_{1/2}$  auk staðalfráviks, borið saman við gögn fyrir fullorðna:

Lyfjahvarfabreyta	Fullorðnir	Börn (nýburar og ungbörn)		
	5 mg/kg GAN Stakur skammtur (n=8)	6 mg/kg GAN Tvisvar á dag (n=19)	16 mg/kg VAL Tvisvar á dag (n=19)	16 mg/kg VAL Tvisvar á dag (n = 100)
AUC <sub>0-∞</sub> (míkróg .klst/ml)	25,4 ± 4,32	-	-	-
AUC <sub>0-12klst</sub> (míkróg. klst./ml)	-	38,2 ± 42,7	30,1 ± 15,1	20,85 ± 5,40
C <sub>max</sub> (míkróg/ml)	9,03 ± 1,26	12,9 ± 21,5	5,44 ± 4,04	-
t <sub>1/2</sub> (klst.)	3,32 ± 0,47	2,52 ± 0,55	2,98 ± 1,26	2,98 ± 1,12

GAN = Gancíklóvír í bláæð

VAL = Valgancíklóvír til inntöku

Þessi gögn eru of takmörkuð til að leyfa að af þeim séu dregnar ályktanir varðandi virkni eða ráðleggingar um skammtastærð hjá börnum með meðfædda CMV-sýkingu.

#### Aldraðir

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á lyfjahvörfum valgancíklóvírs eða gancíklóvírs hjá einstaklingum eldri en 65 ára (sjá kafla 4.2).

#### Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Lyfjahvörf gancíklóvírs eftir stakan 900 mg skammt af valgancíklóvíri til inntöku voru metin hjá 24 einstaklingum með skerta nýrnastarfsemi sem voru heilbrigðir að öðru leyti.

Lyfjahvarfabreytur gancíklóvírs eftir stakan 900 mg skammt af valgancíklóvírtöflum til inntöku hjá sjúklingum með mismikla skerðingu á nýrnastarfsemi:

Áætluð úthreinsun kreatíníns (ml/mín.)	N	Sýnileg úthreinsun (ml/mín.) meðaltal ±SD	AUC <sub>last</sub> (míkróg·klst./ml) meðaltal ±SD	Helmingunartími (klst.) meðaltal ±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

Minnkandi nýrnastarfsemi leiddi til minnkandi úthreinsunar gancíklóvírs sem myndað var úr valgancíklóvíri, með tilsvarendi lengingu endanlegs helmingunartíma. Því þarf að breyta skömmtum fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

#### Sjúklingar í blóðskilun

Ekki er hægt að gefa skammtaráðleggingar fyrir notkun valgancíklóvírs 450 mg taflna handa sjúklingum í blóðskilun. Það er vegna þess að stakur skammtur af valgancíklóvíri handa þeim sjúklingum er minni en 450 mg tafla. Því á ekki að nota Valgancíklóvír Medical Valley filmhúðaðar töflur handa þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2 og 4.4).

#### Stöðugir lifrarþegar

Lyfjahvörf gancíklóvírs sem myndað var úr valgancíklóvíri hjá stöðugum lifrarþegum voru rannsökuð í opinni fjögurra hluta víxlunnarrannsókn (N=28). Aðgengi gancíklóvírs sem myndað var úr valgancíklóvíri eftir stakan 900 mg skammt af valgancíklóvíri eftir neyslu matar var u.þ.b. 60%. AUC<sub>0-24h</sub> fyrir gancíklóvír var sambærilegt við það sem fékkst eftir 5 mg/kg skammt af gancíklóvíri í æð hjá lifrarþegum.

### *Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi*

Ekki hefur verið lagt mat á öryggi og verkun valganciclovir filmuhúðaðara taflna við notkun handa sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Skerðing á lifrarstarfsemi ætti ekki að hafa marktæk áhrif á lyfjahvörf gancíklóvírs vegna þess að lyfið skilst út um nýru og því eru ekki gefnar neinar sérstakar skammtaráðleggingar.

### *Sjúklingar með slímseigjusjúkdóm (cystic fibrosis)*

Í fasa I rannsókn á lyfjahvörfum hjá lungnaþegum með eða án slímseigjusjúkdóms (CF) fékk 31 sjúklingur (16 með CF/15 ekki með CF) fyrirbyggjandi meðferð með 900 mg/dag af valgancicloviri eftir ígræðslu. Niðurstöður bentu til þess að slímseigjusjúkdómur hefði engin tölfræðilega marktæk áhrif á meðaltal altæktrar heildarútsetningar fyrir gancíklóvíri hjá lungnaþegum. Útsetning fyrir gancíklóvíri hjá lungnaþegum var sambærileg við útsetningu sem sýnt hefur verið fram á að dugi til að fyrirbyggja CMV-sjúkdóm hjá öðrum líffæraþegum.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Valgancíklóvír er forlyf gancíklóvírs og því eiga áhrif gancíklóvírs sem fram hafa komið jafnt við um valgancíklóvír. Eituráhrif valgancíklóvírs í forklínískum rannsóknum á öryggi lyfsins voru þau sömu og sést hafa af gancíklóvíri og komu fram við útsetningu fyrir gancíklóvíri sem var sambærileg eða minni en útsetning hjá mönnum sem fengu upphafsskammta.

Um var að ræða óafturkræf eituráhrif á kynkirtla (frumutap í eistum) og nýru (þvageitrun, frumurýrnun) og afturkræf eituráhrif á beinmerg (blóðleysi, daufkyrningafæð, eitilfrumnafæð) og meltingarfæri (drep í slímhúð).

Gancíklóvír olli stökkbreytingum í eitilfrumum músa og litningaskemmdum í frumum spendýra. Þær niðurstöður samræmast niðurstöðum rannsóknar sem sýndi fram á krabbameinsvaldandi áhrif gancíklóvírs hjá músum. Gancíklóvír veldur hugsanlega krabbameini. Frekari rannsóknir hafa sýnt að gancíklóvír hefur vanskapandi áhrif og eituráhrif á fóstur, hamlar myndun sáðfrumna (þ.e. skerðir frjósemi karldýra) og dregur úr frjósemi kvendýra.

Gögn úr dýrarannsóknum benda til þess að gancíklóvír skiljist út í mjólkina hjá mjólkandi rottum.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi

Póvídón (K 30)

Krospóvídón

Sterínsýra

#### Filmuhúð (Bleik)

Hýprómellósi

Títantvíoxíð (E171)

Makrógól 400

Rautt járnnoxíð (E172)

Pólýsorbit 80

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við

### **6.3 Geymsluþol**

3 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Askja sem inniheldur hvítt háþéttni pólýetýlenglas (HDPE), með pólýprópýlen barnaöryggisloki (PP)

Pakkningastærð: Eitt glas sem inniheldur 60 töflur.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Medical Valley Invest AB  
Brädgårdsvägen 28  
236 32 Höllviken  
Svíþjóð

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

IS/1/18/110/01

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 31. október 2018.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 22. mars 2023.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

22. mars 2023.