

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Valcyte 50 mg/ml mixtúrduft, lausn.

### 2. INNIHALDSLÝSING

Hvert glas inniheldur 5,5 g af valgancíklóvírhýdróklóríði í 12 g af mixtúrdufti, lausn. Eftir blöndun inniheldur hver ml af lausn 50 mg af valgancíklóvíri (sem hýdróklóríð).

#### Hjálparefni með þekkta verkun:

Lyfið inniheldur 1 mg/ml af natríumbensóati og alls 0,188 mg/ml af natríum (sem natríumbensóat og natríum sakkarín) eftir blöndun (sem næst natríumlaust). Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Mixtúrduft, lausn.

Duftið er kyrni sem er hvítt eða gulleitt að lit.

Þegar duftið leysist upp myndar það tæra, litlausa til brúna lausn.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Valcyte er ætlað til upphafs- og viðhaldsmeðferðar á cytómegalóveiru (CMV) sjónubólgu hjá fullorðnum sjúklingum með alnæmi (AIDS).

Valcyte er ætlað til varnar gegn cytómegalóveirusjúkdómi 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. 900 mg af valgancíklóvíri til inntöku tvisvar sinnum á dag er meðferðarlega samsvarandi 5 mg/kg tvisvar sinnum á dag af gancíklóvíri í bláæð. Áhrif gancíklóvírs í líkamanum eftir gjöf 900 mg af valgancíklóvír mixtúru jafngilda 900 mg valgancíklóvírskammti í töfluformi.

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

##### *Fullorðnir sjúklingar*

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

Ráðlagður skammtur handa sjúklingum með virka CMV-sjónubólgu er 900 mg af valgancíklóvíri tvisvar sinnum á dag í 21 dag. Framlengd upphafsmeðferð getur aukið hættuna á eitúráhrifum á beinmerg (sjá kafla 4.4).

*Viðhaldsmeðferð við CMV-sjónubólgu:*

Eftir upphafsmeðferð eða hjá sjúklingum með óvirka CMV-sjónubólgu er ráðlagður skammtur 900 mg af valgancíklóvíri einu sinni á dag. 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 Valcyte 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 fyrir sjúklinga sem gengist hafa undir nýrnaígræðslu er 900 mg 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 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.

*Börn*

Hjá börnum sem fengið hafa líffæraígræðslu og eru í hættu á að fá CMV-sjúkdóm er ráðlagður skammtur af Valcyte 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>:

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

$$\text{Schwartz kreatínín úthreinsun (ml / mín / 1,73m}^2\text{)} = \frac{k \times \text{líkamshæð (cm)}}{\text{kreatínín í sermi (mg / dl)}}$$

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 áað 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 ígræðslu annarra líffæra en nýrna 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. Sprautan er kvörðuð í ml. 50 mg skammtur jafngildir 1 ml:

Skammtur af valgancíklóvíri	Rúmmál af Valcyte mixtúru sem á að gefa
50 mg	1 ml
75 mg	1,5 ml
100 mg	2 ml
500 mg	10 ml

Ef útreiknaður skammtur er stærri en 900 mg (2 x 9 ml) á að gefa að hámarki 900 mg skammt (2 x 9 ml). Mixtúra er ákjósanlegasta lyfjaformið þar sem hægt er að gefa skammta af henni sem reiknaðir eru út samkvæmt formúlunni hér fyrir ofan, en hægt er að nota Valcyte filmuhúðaðar töflur ef útreiknaður skammtur vîkur innan við 10% frá tiltækum töfluskömmtum og sjúklingurinn getur kyngt 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 kreatíníni 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*

Skömmtun handa börnum sem fengið hafa líffæraígræðslu er einstaklingsbundin og byggist á nýrnastarfsemi og líkamsþyngd sjúklingsins.

#### *Aldraðir sjúklingar*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá þessum sjúklingahóp. 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 Valcyte (sjá töflu hér fyrir neðan).

#### *Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi*

Fylgjast skal vandlega með kreatínínigildum í sermi eða 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:

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

$$\text{Fyrir konur} = 0,85 \times \text{gildi fyrir karlmenn}$$

Kreatínínúthreinsun (ml/mín.)	Upphafsskammtur valgancíklóvírs	Viðhaldsskammtur/Fyrirbyggjandi skammtur valgancíklóvírs
≥ 60	900 mg tvisvar á dag	900 mg einu sinni á dag
40 – 59	450 mg tvisvar á dag	450 mg einu sinni á dag
25 – 39	450 mg einu sinni á dag	225 mg einu sinni á dag
10 – 24	225 mg einu sinni á dag	125 mg einu sinni á dag
<10	200 mg þrisvar í viku eftir skilun	100 mg þrisvar í viku eftir skilun

Skömmtun handa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi:

Skammtur af valgancíklóvíri	Rúmmál af Valcyte mixtúru sem á að gefa
125 mg	2,5 ml
225 mg	4,5 ml
450 mg	9 ml

#### *Sjúklingar í blóðskilun:*

Nauðsynlegt er að stilla skammta hjá sjúklingum í blóðskilun (kreatínínúthreinsun < 10 ml/mín.) (sjá kafla 4.4 og 5.2) og eru skammtaleiðbeiningar gefnar í töflu hér að ofan.

#### *Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi*

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

#### *Sjúklingar með alvarlega hvítkornafæð, daufkyrningafæð, blóðleysi, blóðflagnafæð og blóðfrumnafeð:*

Sjá kafla 4.4 áður en meðferð er hafin. Ef marktæk versnun verður á fjölda blóðfrumna meðan á Valcyte meðferð stendur, skal íhuga meðferð með vaxtarþáttum blóðfrumnamyndunar og/eða gera hlé á meðferðinni (sjá kafla 4.4).

#### Lyfjagjöf

Valcyte er gefið til inntöku og ef hægt er skal taka það með mat (sjá kafla 5.2).

#### *Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið*

Valcyte mixtúruduft, lausn, þarf að blanda fyrir gjöf til inntöku. Tvær skammtasprautur fyrir skammta til inntöku, sem taka alls 10 ml (500 mg) og eru kvarðaðar með 0,5 ml (25 mg) millibilum, fylgja með. Sjúklingum er ráðlagt að nota skammtasprautuna. Hámarksnotkunartími einnar sprautu er gefinn upp sem 20 gjafir. Sjá kafla 4.4 og 6.6 fyrir leiðbeiningar um blöndum lyfsins fyrir notkun.

### **4.3 Frábendingar**

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

Valcyte 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 Valcyte er ávísað handa sjúklingum með þekkt ofnæmi gegn acíklóvíri eða pencíklóvíri (eða forlyfjum þeirra, valacíklóvíri eða famcíklóvíri).

#### Varúðarráðstafanir fyrir meðhöndlun

Vegna vansköpunarvaldandi eiginleika á að meðhöndla Valcyte duft og blandaða lausn með varúð. Forðast skal að anda lyfinu að sér. Komist duftið eða lausnin í beina snertingu við húð á að þvo svæðið vandlega með vatni og sápu. Komist lausnin í augu skal strax skola augað vandlega með vatni (sjá kafla 6.6).

#### Stökkbreytandi áhrif, vanskapandi áhrif, krabbameinsvaldandi áhrif, frjósemi og getnaðarvarnir

Áður en meðferð með valgancíklóvíri er hafin, skal upplýsa sjúklinga um mögulega hættu fyrir fóstur. Í dýrarannsóknunum kom í ljós að gancíklóvír veldur stökkbreytingum, vansköpunum, krabbameini og bælir frjósemi. Því ber að líta á að Valcyte 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 álitnið líklegt að Valcyte 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).

Við langtímanotkun getur valgancíklóvír valdið krabbameini og eituráhrifum á æxlun.

#### Mergbæling

Alvarleg hvítkornafæð, daufkyrningafæð, blóðleysi, blóðflagnafæð, blóðfrumnafæð, beinmergsbilun og vanmyndunarblóðleysi (aplastic anemia) hafa komið fram hjá sjúklingum á Valcyte (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 varir lengur en 100 daga skal hafa hættu á hvítfrumnafæð og daufkyrningafæð í huga (sjá kafla 4.2, 4.8 og 5.1).

Valcyte á að 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 íhuga meðferð með vaxtarþáttum blóðfrumnamyndunar og/eða gera hlé á skömmtun (sjá kafla 4.2 og 4.8).

#### Skert nýrnastarfsemi

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

#### Notkun samhliða öðrum lyfjum

Tilkynnt hefur verið um flog hjá sjúklingum sem taka imipenem-cilastatín og gancíklóvír. Valcyte 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 Valcyte og (a) dídanósíni, (b) lyfjum sem vitað er að eru mergbælandi (t.d. zídóvúdín) eða (c) efnum sem hafa áhrif á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.5).

Klíníska samanburðarrannsóknin 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.

#### Sérstakt mataræði

Hvað varðar sjúklinga á natríumskertu fæði, þá inniheldur lyfið alls 0,188 mg/ml af natríum (sem næst natríumlaust).

#### Bensósýra og bensóöt (natríumbensóat)

Lyfið inniheldur 100 mg af natríumbensóati í hverju 12 g glasi, sem jafngildir 1 mg/ml eftir blöndun. Bensósalt getur aukið á gulu (gulnun húðar og augna) nýbura (allt að 4 vikna).

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

#### Milliverkanir lyfja við valgancíklóvír

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

#### Milliverkanir lyfja við gancíklóvír

##### Milliverkanir á lyfjahvörf

###### *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 (exposure) (40%). Þessar breytingar voru í samræmi við milliverkunarhátt sem fól í sér samkeppni um nýrnapípluseytingu. 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 milliverkanir á lyfjahvörf við samhliðanotkun þessara lyfja. Engin marktæk áhrif sást 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.

##### Milliverkanir á lyfhrif

###### *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. Milliverkanir á lyfhrif 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. cíklosporín, tacrólímus og mýkófénólatmófetíl), æxlishefjandi lyf (t.d. doxórubicín, vinblastín, vincristín, hýdroxýúrea) og sýklalyf (trímetóprím/súlfónamíð, dapsón, amfóterícín 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 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 Valcyte á meðgöngu. Virka umbrotsefni þess, gancíklóvír, fer auðveldlega yfir fylgju hjá mönnum. Á grundvelli lyfjafræðilegrar verkunar og eituráhrifa á æxlun sem fram komu í dýratilraunum með gancíklóvír (sjá kafla 5.3) er fræðileg hætta á vansköpunaráhrifum í mönnum.

Valcyte 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 verður að hætta brjóstgjöf meðan á meðferð með valgancíklóvíri stendur (sjá kafla 4.3 og 5.3).

### Frjósemi

Lítill klínísk rannsókn hjá nýrnaþegum sem fengu Valcyte sem fyrirbyggjandi meðferð gegn CMV-sýkingu í allt að 200 daga sýndi fram á áhrif valgancíklóvírs 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 Valcyte lauk höfðu meðalþéttleiki og hreyfanleiki sáðfrumna aftur náð fyrri gildum, sem voru sambærileg og hjá ómeðhöndluðum samanburðarhópum.

Í dýrarannsóknnum skerti gancíklóvír 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 gancíklóvír (og valgancíklóvír) 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 eða notkunar véla. Tilkynnt hefur verið um aukaverkanir svo sem flog, sundl og rugl í tengslum við notkun Valcyte og/eða gancíklóvírs. Komi þessar aukaverkanir fram, geta þær haft áhrif á hæfni sjúklings til að aka og stjórna vélbúnaði.

## **4.8 Aukaverkanir**

### ***a. Samantekt öryggisupplýsinga***

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

Alvarlegustu og algengustu aukaverkanir eftir að fullorðnum hefur verið gefið valgancíklóvír/gancíklóvír 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 gancíklóvíri eða valgancíklóvíri. Undantekningar eru bráðaofnæmisviðbrögð, kyrningahráp 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 gancíklóvírs/valgancíklóvírs 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 valgancíklóvírs en við notkun gancíklóvírs í æð. Oftar er tilkynnt um hita, candidasýkingar, þunglyndi, alvarlega daufkyrningafæð (ANC  $< 500/\mu\text{l}$ ) og húðviðbrögð hjá sjúklingum með HIV. Oftar er tilkynnt um vanstarfsemi nýrna og lifrar hjá sjúklingum sem fengið hafa líffæraígræðslu.

**b. Tafla yfir aukaverkanir**

Aukaverkanir (MedDRA) Líffæraflokkur	Tíðniflokkur
<b>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra:</b>	
Sveppasýking (candidiasis), þ.m.t. í munni.	Mjög algengar
Sýking í efri hluta öndunarvegjar	
Blóðsýking	Algengar
Inflúensa	
Þvagfærasýking	
Netjubólga	
<b>Blóð og eitlar:</b>	
Daufkyrningafæð	Mjög algengar
Blóðleysi	
Blóðflagnafæð	Algengar
Hvítfrumnafæð	
Blóðfrumnafæð	
Beinmergsbilun	
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



<b>Aukaverkanir (MedDRA)</b> <b>Líffæraflokkur</b>	<b>Tíðniflokkur</b>
Útlægur taugakvilli	
Sundl	
Náladofi	
Minnkað snertiskyn	
Flog	
Bragðtruflanir	
Skjálfti	Sjaldgæfar
<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>	
Lágbrýstingur	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 lifrarstarfsemi	
Hækkað gildi aspartat amínótransferasa í blóði	
Hækkað gildi alanín amínótransferasa í blóði	
<b>Húð og undirhúð:</b>	
Húðbólga	Mjög algengar
Nætursviti	Algengar
Kláði	
Útbrot	

<b>Aukaverkanir (MedDRA) Líffæraflokkur</b>	<b>Tíðniflokkur</b>
Hárlos	
Húðþurrkur	Sjaldgæfar
Ofsakláði	
<b>Stoðkerfi og stoðvefur:</b>	
Bakverkur	Algengar
Vöðvaverkur	
Liðverkur	
Vöðvakippir	
<b>Nýru og þvagfæri:</b>	
Skert nýrnastarfsemi	Algengar
Minnkuð úthreinsun kreatínins um nýru	
Hækkað gildi kreatínins í blóði	
Nýrnabilun	Sjaldgæfar
Blód 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 cýtómegalóveiru

*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/μl) 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/μl) 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 kreatíníns 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 Valcyte breyttist ekki við að lengja fyrirbyggjandi meðferð í allt að 200 daga hjá nýrnaþegum í mikilli áhættu. Tilkynnt var um hvítfrumnafæð með lítilla meiri tíðni hjá sjúklingum sem fengu meðferð í 200 daga, en tíðni daufkyrningafæðar, blóðleysis og blóðflagnafæðar var svipuð í báðum hópum.

### **c. Börn**

Valcyte 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, hvítfrumnafæð og blóðleysi.

Meðal sjúklinga sem fengið höfðu líffæraígræðslu var öryggissnið svipað hjá börnum og fullorðnum. Tíðni daufkyrningafæðar var lítilla 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 ( $ANC < 500/\mu l$ ) 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 Valcyte, 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 (sjá upplýsingar hér á eftir).

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 ofskömmtun valgancíklóvírs (sjá kafla 5.2).

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirulyf með beina verkun á veirur, nukleósíðar og nukleótíðar 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 í mönnum eru mannacýtomegalóveira (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 gancíklóvír einfosfat fyrir tilstilli veirupróteínásans pUL97. Frekari fosfórun verður í gancíklóvír þrífosfat með hjálp kínasa í frumunni, en það umbrotnar síðan hægt innan frumunnar. Sýnt hefur verið fram á að þrífosfatumbrot gerist 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 deoxýgúanósín þrífosfats inn í DNA með DNA-pólýmerasa veirunnar og (b) innlimun gancíklóvír þrífosfats í DNA veirunnar sem leiðir til stöðvunar eða mjög takmarkaðrar DNA lengingar veirunnar.

#### Veirueyðandi virkni

Veirueyðandi virkni, mælt í  $IC_{50}$  gancíklóvírs gegn CMV *in vitro* er á bilinu 0,08 míkrom (0,02 míkrog/ml) til 14 míkrom (3,5 míkrog/ml).

Sýnt hefur verið fram á að klínísk veirueyðandi áhrif Valcyte 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 Valcyte.

#### Klínísk virkni og öryggi

##### Fullorðnir sjúklingar

*Meðferð á CMV-sjónubólgu:*

Í einni rannsókn voru sjúklingar með nýgreinda CMV-sjónubólgu handahófsvaldir á upphafsmeðferð annaðhvort með Valcyte 900 mg (tvisvar á dag) eða gancíklóvír í bláæð 5 mg/kg (tvisvar á dag). Hlutfall sjúklinga þar sem CMV-sjónubólga hafði versnað þegar komið var fram í 4. viku var jafnhátt í báðum meðferðarhópnum, 7/70 sjúklinga sem fengu gancíklóvír í bláæð og 7/71 sem fengu valgancíklóvír.

Eftir upphafsmeðferð fengu allir sjúklingar í þessari rannsókn viðhaldsmeðferð með Valcyte í skammtinum 900 mg á dag. Meðal (miðgildis) tími sem leið frá handahófsvali til versunar CMV-sjónubólgu í hópnum sem fékk upphafs- og viðhaldsmeðferð með Valcyte var 226 (160) dagar og hjá hópnum sem fékk upphafsmeðferð með gancíklóvíri í bláæð og viðhaldsmeðferð með Valcyte 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 annað hvort Valcyte (900 mg 1 sinni á dag) eða gancíklóvír 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 Valcyte hlutanum (n=239) samanborið við 15,2% í hlutanum sem fékk gancíklóvír til inntöku (n=125). Meirihluti tilvika kom fram eftir að fyrirbyggjandi meðferð var hætt (eftir 100. dag) þar sem tilvik innan valgancíklóvírs hlutans komu fram að meðaltali seinna en þau í hópnum sem fékk gancíklóvír til inntöku. Tíðni bráðrar höfnunar á fyrstu 6 mánuðunum var 29,7% hjá sjúklingum sem voru valdir af handahófi á valgancíklóvír borið saman við 36% hjá hlutanum sem fékk gancíklóvír 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 Valcyte 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 Valcyte töflur (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 fengu CMV-sjúkdóm á fyrstu 12 mánuðunum er sýnt í töflunni að neðan.

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

	Valgancíklóvír 900 mg od 100 dagar N = 163	Valgancíklóvír 900 mg od 200 dagar N = 155	Mismunur milli meðferðarhópa
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 Valcyte þar til 200 dagar voru liðnir frá ígræðslu, borið saman við sjúklinga sem fengu fyrirbyggjandi meðferð með Valcyte þar til 100 dagar voru liðnir frá ígræðslu.

Lifunarlutfall græðlinga og tíðni bráðrar höfnunar, sem staðfest var með vefjasýni, var svipuð í báðum meðferðarhópnum. Lifunarlutfall 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 græðlingadauda til viðbótar, öll í hópnunum 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 hópnunum 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 einfosfórun gancíklóvírs og/eða á 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 flipkjarnahvítfrumu (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 fyrirbyggjandi rannsóknar) 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 ónæmar stökkbreytingar sem komu fram í 103 sýnishornum sem rannsökuð voru (1,9%) hjá sjúklingum í samanburðarhóp 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 ónæmar stökkbreytingar sem leiðir til 6,9% ónæmistíðni.

### 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 veirubéttni (>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 Valcyte 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 II. stigs 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 IV. stigs 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 miðlægri 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 I. stigs 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 lyfjahvörf 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 fegnu 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 rannsóknartímenn. 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 Lyfjahvörf**

Lyfjahvörf 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).

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

Altæk útsetning hjá HIV+, CMV+ 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 <sub>(0-12 klst.)</sub> (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 <sub>(0-24 klst.)</sub> (µg klst./ml)	28,0 ± 10,9	46,3 ± 15,2
C <sub>max</sub> (µg/ml)	1,4 ± 0,5	5,3 ± 1,5

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

Eftir gjöf valgancíklóvírs í formi mixtúru kom fram altæk útsetning gancíklóvírs sem er jafngild og útsetning í formi taflna.

*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 milli einstaklinga minnkaði einnig þegar Valcyte var tekið með mat. Valcyte hefur eingöngu verið gefið með mat í klínískum rannsóknum. Því er mælt með því að Valcyte sé gefið með mat (sjá kafla 4.2).

Dreifing:

Vegna þess að valgancíklóvír umbreytist hratt í gancíklóvír, var próteinbinding valgancíklóvírs ekki ákvörðuð. Dreifingarrúmmál (V<sub>d</sub>) gancíklóvírs í jafnvægi 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 µg/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 rofið hratt til að mynda gancíklóvír. Gancíklóvír er fjarlægð úr blóðrásinni með gaukulsfún 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.

### Lyfjahvörf við sérstakar, klínískar aðstæður

#### *Börn*

Í II. stigs klínískri rannsókn á lyfjahvörfum 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. Lyfjahvarfabreytur voru svipaðar óháð ígræddum líffærum og svipaðar og hjá fullorðnum. Lyfjahvarfalíkon fyrir þýði bentu til að aðgengi (bioavailability) væri u.þ.b. 60%. Úthreinsun stóð í jákvæðu samhengi við bæði líkamsyfirborð og nýrnastarfsemi.

Í I. stigs rannsókn á lyfjahvörfum 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 lyfjahvörfum var aðgengi lyfsins metið 64% að meðaltali.

Samanburður á niðurstöðum úr þessum tveimur rannsóknum og niðurstöður varðandi lyfjahvörf 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 barnsaldri. Þessi tilhneiging var meira áberandi fyrir meðalgildi úthreinsunar og helmingunartíma ( $t_{1/2}$ ); en við því mátti búast þar sem breytingar á líkamsþyngd, hæð og nýrnastarfsemi, sem tengjast líkamsvexti, hafa áhrif á úthreinsun, eins og þýðisgreining á lyfjahvörfum 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:

Lyfjahvarfabreyta	Fullorðnir*	Börn			
		< 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/klst./ml)	46,3 ± 15,2	68,1 ± 19,8	64,3 ± 29,2	59,2 ± 15,1	50,3 ± 15,0
$AUC_{0-24klst}$ 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 Valcyte einu sinni á dag í báðum ofantöldum rannsóknum byggðist á líkamsyfirborði (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 staðalfrávikna, 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)
$AUC_{0-\infty}$ (míkróg/klst./ml)	25,4 ± 4,32	-	-	-
$AUC_{0-12klst}$ (míkróg/klst./ml)	-	38,2 ± 42,7	30,1 ± 15,1	20,85 ± 5,40
$C_{max}$ (míkróg/ml)	9,03 ± 1,26	12,9 ± 21,5	5,44 ± 4, 04	-
$t_{1/2}$ (klst.)	3,32 ± 0,47	2,52 ± 0, 55	2,98 ± 1, 26	2,98 ± 1,12

GAN = Gancíklóvír í æð, 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 lyfjahlöfjum valgancíklóvírs eða gancíklóvírs hjá einstaklingum eldri en 65 ára (sjá kafla 4.2).

#### Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Lyfjahlöf 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 Valcyte töflum til inntöku hjá sjúklingum með mismikla skerðingu á nýrnastarfsemi:

Áætluð úthreinsun kreatíníns (ml/mín.)	N	Sýnileg úthreinsun (ml/mín.) meðaltal ± SD	AUClast (µg·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*

Fyrir sjúklinga í blóðskilun er ráðlagt að nota Valcyte mixtúruðuft til að skammta lyfið samkvæmt þörfum hvers sjúklings (sjá kafla 4.2 og 4.4).

#### *Stöðugir lifrarþegar*

Lyfjahlöf gancíklóvírs sem myndað var úr valgancíklóvíri hjá stöðugum lifrarþegum voru rannsökuð í opinni fjögurra hluta víxlunarrannsókn (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 Valcyte við notkun handa sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Skerðing á lifrarstarfsemi ætti ekki að hafa marktæk áhrif á lyfjahlöf gancíklóvírs vegna þess að lyfið skilst út um nýru og því eru ekki gefnar neinar sérstakar skammtaráðleggingar.

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

Í I. stigs rannsókn á lyfjahlöfum hjá lungnaþegum með eða án slímseigjusjúkdóms (CF) fékk 31 sjúklingur (16 með CF/15 ekki með CF) fyrirbyggjandi meðferð með 900 mg/dag af Valcyte 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 dýrarrannsóknum benda til þess að gancíklóvír skiljist út í mjólkina hjá mjólkandi rottum.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

póvídón  
fúmarínsýra  
natríumbenzóat (E211)  
natríumsakkarín  
mannítól

Ávaxtabragðefni:  
maltóðextrín (maís)  
própýlenglýkól  
arabískt gúmmí E414 og náttúruleg bragðefni, aðallega banana, ananas og ferskjubragð

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

### 6.3 Geymsluþol

Mixtúruduft, lausn: 3 ár.  
Blönduð lausn: 49 dagar. Geymið í kæli (2°C – 8°C).

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.  
Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

### 6.5 Gerð íláts og innihald

Askja með 100 ml gulbrúnu glerglasi með áskrúfuðu barnaöryggisloki úr pólýprópýleni með innra byrði úr pólýetýleni, millistykki á glas úr lágþéttni pólýetýleni og plastpoka með 2 sprautum úr pólýprópýleni/pólýetýleni (bolur/stimpill) sem taka alls 10 ml (500 mg) og eru kvarðaðar með 0,5 ml (25 mg) millibilum.

Í hverju glasi eru 12 g af mixtúrudufti, lausn. Eftir blöndun er rúmmál lausnarinnar 100 ml og af þeim eru 88 ml hið minnsta nothæfir.

Pakkingastærð: eitt glas sem inniheldur 12 g af mixtúrudufti.

### 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Þar sem lítið er á Valcyte sem hugsanlegan vansköpunar- og krabbameinsvald hjá mönnum á að sýna aðgæslu við meðhöndlun mixtúruduftsins og blandaðrar lausnarinnar (sjá kafla 4.4). Forðist að húð og slímhúðir komist í beina snertingu við duftið og lausnina. Komi slíkt fyrir á að þvo svæðið rækilega með sápu og vatni. Komist duftið eða lausnin í augu á að skola augun vandlega í vatni.

Mælt er með því að lyfjafræðingur blandi Valcyte mixtúruduft, lausn, áður en það er afgreitt til sjúklings.

## Lausnin undirbúin

1. Mælið 91 ml af vatni í sívalt kvarðað ílát.
2. Takið barnaöryggislokið af, bætið vatninu í glasið, lokið því síðan með barnaöryggislokinu. Hristið lokað glasið þar til duftið er uppleyst og myndast hefur tær, litlaus eða brún lausn.
3. Takið barnaöryggislokið af og þrýstið millistykkinu ofan í hálsinn á glasinu.
4. Lokið glasinu vel með barnaöryggislokinu. Það tryggir að millistykkið á glasinu sitji rétt í glasinu og að öryggis barna sé gætt.
5. Skrifðið fyrningardagsetningu blandaðrar lausnarinnar á merkimiða glassins (sjá kafla 6.3).

Ráðlagt er að nota einnota hanska við blöndun lyfsins og þegar strokið er af ytra byrði glassins og tappans og vinnuborði eftir blöndun.

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

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Þýskaland

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

IS/1/07/009/01

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

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15. febrúar 2008.  
Nýjasta dagsetning síðustu endurnýjunar markaðsleyfis: 4. október 2013.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

30. september 2024.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar, <http://www.serlyfjaskra.is>.