

FACHINFORMATION

(ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Valcyte 50 mg/ml - Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Flasche enthält 5,5 g Valganciclovir Hydrochlorid in 12 g Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen.

Jeder ml der rekonstituierten Lösung enthält 50 mg Valganciclovir (als Hydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Dieses Arzneimittel enthält 1 mg/ml Natriumbenzoat und insgesamt 0,188 mg/ml Natrium (als Natriumbenzoat und als Saccharin-Natrium) nach Rekonstitution (es ist nahezu „natriumfrei“).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen.

Das Pulver ist ein Granulat von weißer bis leicht gelber Farbe.

Nach Auflösen des Pulvers bildet sich eine klare, farblose bis braune Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Valcyte ist zur Initial- und Erhaltungstherapie der Cytomegalievirus (CMV)-Retinitis bei erwachsenen Patienten mit erworbenem Immundefekt-Syndrom (AIDS) angezeigt.

Valcyte ist zur Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei CMV-negativen Erwachsenen und Kindern (ab der Geburt und bis 18 Jahren) angezeigt, die ein Organtransplantat von einem CMV-positiven Spender erhalten haben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Vorsicht: Um eine Überdosierung zu vermeiden, müssen die Dosierungsempfehlungen strikt eingehalten werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.9).

Valganciclovir wird nach oraler Anwendung rasch und umfassend zu Ganciclovir metabolisiert. Oral verabreichtes Valganciclovir 900 mg zweimal täglich entspricht therapeutisch einer intravenösen Gabe von Ganciclovir 5 mg/kg zweimal täglich. Die systemische Exposition gegenüber Ganciclovir nach

Einnahme von 900 mg Valganciclovir Lösung zum Einnehmen entspricht derjenigen von 900 mg Valganciclovir Tabletten.

Behandlung der Cytomegalievirus (CMV)-Retinitis

Erwachsene Patienten

Initialtherapie der CMV-Retinitis:

Bei Patienten mit aktiver CMV-Retinitis beträgt die empfohlene Dosis 900 mg Valganciclovir zweimal täglich über 21 Tage. Eine länger dauernde Initialtherapie kann das Risiko myelotoxischer Wirkungen erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Erhaltungstherapie der CMV-Retinitis:

Nach der Initialtherapie bzw. bei Patienten mit inaktiver CMV-Retinitis beträgt die empfohlene Dosis 900 mg Valganciclovir einmal täglich. Bei Verschlechterung der Retinitis kann die Initialtherapie wiederholt werden; es ist jedoch an die Möglichkeit einer viralen Arzneimittelresistenz zu denken.

Die Dauer einer Erhaltungstherapie sollte auf individueller Basis ermittelt werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Valcyte zur Behandlung der CMV-Retinitis wurden bei Kindern und Jugendlichen nicht durch adäquate und entsprechend kontrollierte klinische Studien erwiesen.

Prophylaxe der CMV-Erkrankung nach Organtransplantation

Erwachsene Patienten

Bei Patienten nach einer Nierentransplantation beträgt die empfohlene Dosis 900 mg einmal täglich. Die Behandlung wird innerhalb von 10 Tagen nach der Transplantation begonnen und bis 100 Tage nach der Transplantation fortgeführt. Die Prophylaxe kann bis 200 Tage nach der Transplantation fortgeführt werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1).

Bei Patienten nach einer anderen Organtransplantation als Nierentransplantation beträgt die empfohlene Dosis 900 mg einmal täglich. Die Behandlung wird innerhalb von 10 Tagen nach der Transplantation begonnen und bis 100 Tage nach der Transplantation fortgeführt.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern (ab der Geburt) und Jugendlichen nach einer Organtransplantation, bei denen die Gefahr besteht, eine CMV-Erkrankung zu entwickeln, basiert die empfohlene, einmal täglich eingenommene Dosis Valcyte auf der Körperoberfläche (KOF) sowie auf der Kreatinin-clearance (CrCl) nach Schwartz (CrCLS) und wird anhand der folgenden Formel berechnet:

Pädiatrische Dosis (mg) = 7 x KOF x CrCLS (siehe Mosteller- und Schwartz-Kreatinin-clearance-Formel unten).

Wenn die berechnete Schwartz-Kreatinin-clearance den Wert von 150 ml/min/1,73 m² überschreitet, sollte ein Maximalwert von 150 ml/min/1,73 m² für die Berechnung verwendet werden:

$$\text{Mosteller KOF (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{Größe (cm)} \times \text{Gewicht (kg)}}{3600}}$$

$$\text{Schwartz Kreatininclearance (ml / min / 1,73m}^2) = \frac{k \times \text{Größe (cm)}}{\text{Serumkreatinin (mg / dl)}}$$

wobei k = 0,45* für Patienten im Alter von < 2 Jahren, 0,55 für Jungen von 2 bis < 13 Jahren sowie Mädchen von 2 bis 16 Jahren und 0,7 für Jungen von 13 bis 16 Jahren. Für Patienten älter als 16 Jahre gilt die Erwachsenenendosis.

Die zugrunde liegenden k-Werte basieren auf der Jaffé-Methode zur Bestimmung des Serumkreatinins und bedürfen einer Korrektur, wenn enzymatische Methoden verwendet werden.

*Eine Senkung der k-Werte kann für die entsprechenden Subpopulationen erforderlich sein (z.B. bei Kindern mit geringem Geburtsgewicht).

Bei Kindern und Jugendlichen nach einer Nierentransplantation sollte die Gabe der empfohlenen Dosis (mg = 7 x KOF x CrCLS) einmal täglich innerhalb von 10 Tagen nach der Transplantation begonnen und bis 200 Tage nach der Transplantation fortgeführt werden.

Bei Kindern und Jugendlichen nach einer anderen Organtransplantation als einer Nierentransplantation sollte die Gabe der empfohlenen Dosis (mg = 7 x KOF x CrCLS) einmal täglich innerhalb von 10 Tagen nach der Transplantation begonnen und bis 100 Tage nach der Transplantation fortgeführt werden.

Für die tatsächlich zu verabreichende Dosis sollten alle berechneten Dosen auf die nächsten 25 mg gerundet werden. Der orale Dispenser enthält ml-Markierungen. Eine Dosis von 50 mg entspricht 1 ml.

Dosis von Valganciclovir	Anzuwendende Menge von Valcyte Lösung zum Einnehmen
50 mg	1 ml
75 mg	1,5 ml
100 mg	2 ml
500 mg	10 ml

Wenn die berechnete Dosis 900 mg (2 x 9 ml) überschreitet, sollte eine Maximaldosis von 900 mg (2 x 9 ml) gegeben werden. Die Lösung zum Einnehmen ist die bevorzugte Darreichungsform, da diese eine Dosierung nach der obigen Formel ermöglicht. Es können jedoch auch Valcyte Filmtabletten gegeben werden, wenn die berechneten Dosen innerhalb von 10 % der verfügbaren Tablettendosis liegen und der Patient in der Lage ist, die Tabletten zu schlucken. Eine 450-mg-Tablette kann zum Beispiel eingenommen werden, wenn die berechnete Dosis zwischen 405 mg und 495 mg liegt.

Es wird empfohlen, die Serumkreatininspiegel regelmäßig zu überwachen und die Veränderungen der Körpergröße und des Körpergewichts zu berücksichtigen, um gegebenenfalls die Dosis während der Prophylaxe anzupassen.

Besondere Dosierungshinweise

Kinder und Jugendliche:

Die Dosierung der pädiatrischen Patienten nach solider Organtransplantation (SOT) wird basierend auf der Nierenfunktion und der Körperoberfläche des Patienten individualisiert.

Ältere Patienten:

Die Sicherheit und Wirksamkeit sind bei dieser Patientenpopulation nicht erwiesen. Es wurden keine Studien an Erwachsenen über 65 Jahren durchgeführt. Da die Nierenfunktion mit dem Alter abnimmt, sollte Valcyte bei älteren Patienten unter besonderer Beachtung des Nierenstatus angewendet werden (siehe tabellarische Auflistung unten) (Siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Der Serumkreatininspiegel oder die geschätzte Kreatininclearance müssen sorgfältig überwacht werden. Die Dosis ist in Abhängigkeit von der Kreatininclearance entsprechend der folgenden Tabelle anzupassen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Die geschätzte Kreatininclearance (CrCl [ml/min]) kann entsprechend dem Serumkreatinin nach folgender Formel berechnet werden:

$$\text{Für Männer} = \frac{(140 - \text{Alter [Jahre]}) \times (\text{Körpergewicht [kg]})}{(72) \times (0,011 \times \text{Serumkreatinin } [\mu\text{mol/l}])}$$

$$\text{Für Frauen} = 0,85 \times \text{Wert für Männer}$$

<u>CrCl (ml/min)</u>	Initialdosis Valganciclovir	Erhaltungs- bzw. Prophylaxedosis Valganciclovir
≥ 60	900 mg zweimal täglich	900 mg einmal täglich
40 – 59	450 mg zweimal täglich	450 mg einmal täglich
25 – 39	450 mg einmal täglich	225 mg einmal täglich
10 – 24	225 mg einmal täglich	125 mg einmal täglich
< 10	200 mg dreimal wöchentlich nach der Dialyse	100 mg dreimal wöchentlich nach der Dialyse

Dosierung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung:

Dosis von Valganciclovir	Anzuwendende Menge von Valcyte Lösung zum Einnehmen
125 mg	2,5 ml
225 mg	4,5 ml
450 mg	9 ml

Dialysepflichtige Patienten

Für dialysepflichtige Patienten (CrCl < 10 ml/min; siehe Abschnitte 4.4 und 5.2) ist eine Dosisanpassung erforderlich. Eine Dosierungsempfehlung ist in der oben stehenden Tabelle angegeben.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Valcyte bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sind nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit schwerer Leukopenie, Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie und Panzytopenie

Vor Therapieeinleitung siehe Abschnitt 4.4.

Wenn es unter der Therapie mit Valcyte zu einer deutlichen Verschlechterung der Anzahl der Blutzellen kommt, ist eine Behandlung mit hämatopoetischen Wachstumsfaktoren und/oder eine Therapieunterbrechung in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Valcyte wird oral angewendet und soll möglichst mit einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung bzw. vor der Anwendung des Arzneimittels

Valcyte Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen muss vor der Einnahme rekonstituiert werden. Es werden zwei Dispenser zur Verfügung gestellt, die in 0,5-ml-Einheiten (25 mg) bis auf 10 ml (500 mg) unterteilt sind. Es wird empfohlen, dass die Patienten den Dispenser verwenden.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitte 4.4 und 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Valganciclovir, Ganciclovir oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Valcyte ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kreuzallergie

Aufgrund der Ähnlichkeit der chemischen Struktur von Ganciclovir und der von Aciclovir und Penciclovir ist das Auftreten einer Kreuzallergie zwischen diesen Substanzen möglich. Vorsicht ist geboten, wenn Valcyte Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Aciclovir oder Penciclovir (oder deren Prodrugs Valaciclovir bzw. Famciclovir) verschrieben wird.

Zu ergreifende Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung

Aufgrund seiner teratogenen Eigenschaften ist bei der Handhabung von Valcyte Pulver und der rekonstituierten Lösung Vorsicht geboten. Ein Einatmen des Pulvers muss vermieden werden. Bei Kontakt von Pulver oder Lösung mit der Haut ist die Berührungsstelle gründlich mit Wasser und Seife zu reinigen. Bei Kontakt der Lösung mit den Augen sind diese sofort mit Wasser gründlich zu spülen. (siehe Abschnitt 6.6)

Mutagenität, Teratogenität, Karzinogenität, Fertilität und Verhütung

Vor Beginn der Behandlung mit Valganciclovir sind die Patienten hinsichtlich des potenziellen Risikos für den Fötus aufzuklären. In Tierstudien erwies sich Ganciclovir als mutagen, teratogen sowie karzinogen und beeinträchtigte die Fertilität. Valcyte ist daher beim Menschen als potenziell teratogen und karzinogen anzusehen und verursacht möglicherweise angeborene Fehlbildungen und Krebserkrankungen (siehe Abschnitt 5.3). Basierend auf klinischen und nicht klinischen Studien gilt es ferner als wahrscheinlich, dass Valcyte zu einer vorübergehenden oder dauerhaften Unterdrückung der Spermatogenese führt. Frauen im gebärfähigen Alter muss geraten werden, während der Behandlung und für mindestens 30 Tage danach eine wirksame Empfängnisverhütung zu praktizieren. Männer sollten unter der Behandlung und noch mindestens 90 Tage danach Kondome zur Kontrazeption benutzen, es sei denn, bei ihrer Partnerin ist die Möglichkeit einer Schwangerschaft ausgeschlossen (siehe Abschnitte 4.6, 4.8 und 5.3).

Valganciclovir hat langfristig ein karzinogenes und reproduktionstoxisches Potenzial.

Myelosuppression

Unter Behandlung mit Valcyte (und Ganciclovir) wurden schwere Leukopenien, Neutropenien, Anämien, Thrombozytopenien, Panzytopenien, Knochenmarkversagen und aplastische Anämien beobachtet. Die Behandlung sollte nicht begonnen werden, wenn die absolute Neutrophilenzahl unter 500 Zellen/ μ l oder die Thrombozytenzahl unter 25.000/ μ l oder der Hämoglobinspiegel unter 8 g/dl liegt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Wird die Prophylaxe länger als 100 Tage weitergeführt, sollte das mögliche Risiko zur Entwicklung einer Leukopenie und Neutropenie in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.1).

Bei der Anwendung von Valcyte bei Patienten mit bestehender hämatologischer Zytopenie oder einer arzneimittelbedingten hämatologischen Zytopenie in der Anamnese sowie bei Patienten unter Strahlenbehandlung ist Vorsicht geboten.

Es wird empfohlen, während der Behandlung das Differenzialblutbild und die Thrombozytenzahl regelmäßig zu überwachen. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sowie bei Kindern und Jugendlichen kann eine verstärkte hämatologische Überwachung angezeigt sein, die mindestens bei

jedem Besuch der Transplantationsklinik vorgenommen werden sollte. Bei Patienten, die eine schwere Leukopenie, Neutropenie, Anämie und/oder Thrombozytopenie entwickeln, wird empfohlen eine Behandlung mit hämatopoetischen Wachstumsfaktoren und/oder eine Therapieunterbrechung in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung sind Dosisanpassungen auf Basis der Kreatininclearance erforderlich (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Bei Patienten unter Imipenem-Cilastatin und Ganciclovir wurden Krampfanfälle beobachtet. Valcyte darf nur dann gleichzeitig mit Imipenem-Cilastatin angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen für den Patienten die möglichen Risiken überwiegt (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Anwendung von Valcyte zusammen mit (a) Didanosin, (b) Arzneimitteln, die bekanntermaßen myelosuppressiv sind (z.B. Zidovudin), oder (c) Stoffen, die die Nierenfunktion beeinträchtigen, sind die Patienten engmaschig auf Anzeichen zusätzlicher toxischer Wirkungen zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

In die kontrollierte klinische Studie mit Valganciclovir zur Prophylaxe der CMV-Erkrankung nach Organtransplantation, die in Abschnitt 5.1 näher beschrieben wird, waren keine Patienten nach Lungen- oder Darmtransplantation eingeschlossen. Die Erfahrungen in dieser Patientengruppe sind deshalb begrenzt.

Kontrollierte Diät

Dieses Arzneimittel enthält 0,188 mg/ml Natrium. Dies ist bei Patienten unter Natrium-kontrollierter Diät zu berücksichtigen (es ist nahezu „natriumfrei“).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel-Wechselwirkungen mit Valganciclovir

In vivo wurden keine Arzneimittelinteraktionsstudien mit Valcyte durchgeführt. Da Valganciclovir umfassend und rasch zu Ganciclovir metabolisiert wird, werden für Valganciclovir die gleichen Arzneimittel-Wechselwirkungen wie bei Ganciclovir erwartet.

Arzneimittel-Wechselwirkungen mit Ganciclovir

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Probenecid

Die gleichzeitige Anwendung von Probenecid und oralem Ganciclovir führte zu einer statistisch signifikant reduzierten renalen Clearance von Ganciclovir (20 %) und somit zu einer statistisch signifikant höheren Exposition (40 %). Diese Veränderungen entsprechen einem Interaktionsmechanismus, bei dem die Substanzen um die renale tubuläre Sekretion konkurrieren. Deshalb sollen Patienten, die Probenecid und Valganciclovir einnehmen, engmaschig auf toxische Wirkungen von Ganciclovir überwacht werden.

Didanosin

Die Plasmakonzentrationen von Didanosin waren bei gleichzeitiger Anwendung von i.v. Ganciclovir durchgängig erhöht. Bei intravenösen Dosen von 5 und 10 mg/kg/Tag wurde ein Anstieg der AUC von Didanosin von 38 % bis 67 % beobachtet, wodurch eine pharmakokinetische Interaktion während der gleichzeitigen Anwendung dieser Arzneimittel bestätigt wurde. Signifikante Auswirkungen auf die Ganciclovir-Konzentrationen traten nicht auf. Die Patienten sind engmaschig auf toxische Wirkungen von Didanosin zu überwachen, z.B. Pankreatitis (siehe Abschnitt 4.4).

Andere antiretrovirale wirksame Substanzen

Cytochrom P450 Isoenzyme beeinflussen nicht die Pharmakokinetik von Ganciclovir. Pharmakokinetische Wechselwirkungen mit Protease-Inhibitoren und nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren sind daher nicht zu erwarten.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Imipenem-Cilastatin

Bei gleichzeitiger Einnahme von Ganciclovir und Imipenem-Cilastatin wurden Krampfanfälle berichtet und eine pharmakodynamische Interaktion zwischen diesen beiden Wirkstoffen kann nicht ausgeschlossen werden. Diese Arzneimittel dürfen nur dann gleichzeitig verabreicht werden, wenn der potenzielle Nutzen für den Patienten gegenüber den möglichen Risiken überwiegt (siehe Abschnitt 4.4).

Zidovudin

Sowohl Zidovudin als auch Ganciclovir haben das Potenzial, eine Neutropenie und Anämie zu verursachen. Eine pharmakodynamische Interaktion kann bei einer gleichzeitigen Anwendung dieser Wirkstoffe auftreten. Einige Patienten könnten die gleichzeitige Anwendung mit der vollständigen Dosierung nicht vertragen (siehe Abschnitt 4.4).

Andere mögliche Arzneimittelwechselwirkungen

Die Toxizität kann erhöht sein, wenn Ganciclovir/Valganciclovir gleichzeitig mit anderen Wirkstoffen angewendet wird, die myelosuppressiv sind oder eine Nierenfunktionsstörung verursachen können. Dies schließt Nukleosidanaloga (z.B. Zidovudin, Didanosin, Stavudin), Nukleotidanaloga (z.B. Tenofovir, Adefovir), Immunsuppressiva (z.B. Ciclosporin, Tacrolimus, Mycophenolatmofetil), antineoplastische Wirkstoffe (z.B. Doxorubicin, Vinblastin, Vincristin, Hydroxyharnstoff) und Anti-Infektiva (Trimethoprim/Sulfonamide, Dapson, Amphotericin B, Flucytosin, Pentamidin) ein. Daher sollten diese Arzneimittel nur für eine gleichzeitige Anwendung mit Valganciclovir in Betracht gezogen werden, wenn der potenzielle Nutzen für den Patienten gegenüber den möglichen Risiken überwiegt (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Verhütung bei Männern und Frauen

Aufgrund der möglichen reproduktionstoxischen und teratogenen Wirkungen müssen Frauen im gebärfähigen Alter darauf hingewiesen werden, während und für mindestens 30 Tage nach der Behandlung wirksame Empfängnisverhütungsmaßnahmen zu treffen. Männer müssen darauf hingewiesen werden, während und für mindestens 90 Tage nach Beendigung der Behandlung mit Valganciclovir Kondome zur Kontrazeption zu benutzen, es sei denn, bei ihrer Partnerin ist die Möglichkeit einer Schwangerschaft ausgeschlossen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.3).

Schwangerschaft

Die Sicherheit einer Anwendung von Valcyte bei schwangeren Frauen ist nicht erwiesen.

Ganciclovir, der aktive Metabolit von Valganciclovir, passiert die menschliche Plazenta. Aufgrund seines pharmakologischen Wirkungsmechanismus und der in tierexperimentellen Studien mit Ganciclovir beobachteten Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3) besteht grundsätzlich das Risiko teratogener Wirkungen beim Menschen.

Valcyte darf während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der therapeutische Nutzen für die Mutter das potenzielle teratogene Risiko für den Fötus überwiegt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ganciclovir beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Die Möglichkeit, dass Ganciclovir in die Muttermilch übergeht und bei gestillten Säuglingen schwerwiegende Nebenwirkungen auslöst, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Tierexperimentelle Studien ergaben, dass Ganciclovir in die Milch von säugenden Ratten ausgeschieden wird. Deshalb muss das Stillen während der Behandlung mit Valganciclovir unterbrochen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3).

Fertilität

Eine klinische Studie mit einer geringen Anzahl an Nierentransplantationspatienten, die über einen Zeitraum von bis zu 200 Tagen Valcyte zur CMV-Prophylaxe erhielten, zeigte Auswirkungen von Valganciclovir auf die Spermatogenese, einschließlich verringerter Spermiendichte und Spermienmotilität, gemessen nach Behandlungsende. Diese Wirkung scheint reversibel zu sein. Etwa 6 Monate nach Beendigung der Behandlung mit Valcyte, stiegen die mittlere Spermiendichte und die Spermienmotilität wieder auf Werte an, die mit denen, die in der unbehandelten Kontrollgruppe beobachtet wurden, vergleichbar waren.

In tierexperimentellen Studien beeinträchtigte Ganciclovir in als klinisch relevant erachteten Dosierungen die Fertilität von männlichen und weiblichen Mäusen und hemmte die Spermatogenese und induzierte Hodenatrophie bei Mäusen, Ratten und Hunden.

Basierend auf klinischen und nicht klinischen Studien, gilt es als wahrscheinlich, dass Ganciclovir (und Valganciclovir) beim Menschen zu einer vorübergehenden oder dauerhaften Hemmung der Spermatogenese führt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Bei Anwendung von Valcyte und/oder Ganciclovir wurden Nebenwirkungen wie zum Beispiel Krampfanfälle, Schwindel und Verwirrheitszustände berichtet. Solche Wirkungen können die Verkehrstüchtigkeit des Patienten und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Valganciclovir ist ein Prodrug von Ganciclovir, das nach oraler Anwendung rasch und umfassend zu Ganciclovir metabolisiert wird. Die für Ganciclovir bekannten Nebenwirkungen können daher auch bei der Anwendung von Valganciclovir erwartet werden. Alle Nebenwirkungen, die bei Valganciclovir in klinischen Studien beobachtet wurden, sind zuvor schon mit Ganciclovir beobachtet worden. Deshalb sind Nebenwirkungen, welche bei Anwendung von i.v. oder oralem Ganciclovir (letztere Darreichungsform nicht mehr erhältlich) oder von Valganciclovir berichtet wurden, in der Tabelle der Nebenwirkungen unten enthalten.

Die schwerwiegendsten und häufigsten Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Valganciclovir/Ganciclovir behandelt werden, sind hämatologische Reaktionen, die Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie einschließen – siehe Abschnitt 4.4.

Die in der Tabelle aufgeführten Häufigkeiten der Nebenwirkungen stammen von einer gepoolten Population von Patienten (n = 1.704), die eine Erhaltungstherapie mit Ganciclovir oder Valganciclovir erhalten haben. Ausgenommen sind anaphylaktische Reaktion, Agranulozytose und Granulozytopenie, deren Häufigkeiten leiten sich aus den Erfahrungen nach Markteinführung ab. Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen gemäß MedDRA-Datenbank aufgeführt. Die Häufigkeitskategorien sind gemäß MedDRA-Konvention wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100, < 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$), selten ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$) und sehr selten ($< 1/10.000$).

Das allgemeine Sicherheitsprofil von Ganciclovir/Valganciclovir ist bei HIV- und Transplantat-Populationen konsistent mit Ausnahme von Netzhautablösung, welche nur bei Patienten mit CMV-Retinitis berichtet wurde. Jedoch gibt es bei bestimmten Nebenwirkungen Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeiten. Valganciclovir ist im Vergleich mit intravenösem Ganciclovir mit einem höheren Risiko für Diarrhö assoziiert. Pyrexie, Candida-Infektionen, Depression, schwerwiegende Neutropenie (ANC $< 500 \mu\text{l}$) und Hautreaktionen treten häufiger bei Patienten mit HIV auf. Renale und hepatische Funktionsstörungen werden häufiger bei Transplantatempfängern berichtet.

b. Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

<i>Systemorganklassen gemäß MedDRA-Datenbank</i>	<i>Häufigkeit gemäß MedDRA-Konvention</i>
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen:</i>	
Candida-Infektionen einschließlich oraler Candidose.	Sehr häufig
Infektionen der oberen Atemwege	
Sepsis	Häufig
Influenza	
Infektionen des Harntrakts	
Zellgewebsentzündung	
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:</i>	
Neutropenie	Sehr häufig
Anämie	
Thrombozytopenie	Häufig
Leukopenie	
Panzytopenie	
Knochenmarkversagen	Gelegentlich
Aplastische Anämie	Selten
Agranulozytose*	
Granulozytopenie*	
<i>Erkrankungen des Immunsystems:</i>	
Hypersensitivität	Häufig
Anaphylaktische Reaktion*	Selten
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:</i>	
Verminderter Appetit	Sehr häufig
Gewichtsverlust	Häufig
<i>Psychiatrische Erkrankungen:</i>	
Depression	Häufig
Verwirrtheit	
Angstzustände	
Agitation (Innere Unruhe)	Gelegentlich
Psychose	
Denkstörungen	
Halluzinationen	
<i>Erkrankungen des Nervensystems:</i>	
Kopfschmerzen	Sehr häufig
Schlaflosigkeit	Häufig
Periphere Neuropathie	
Schwindel	
Parästhesie	
Hypästhesie	
Krampfanfälle	
Dysgeusie (Geschmacksstörungen)	
Tremor	Gelegentlich
<i>Augenerkrankungen:</i>	
Sehstörungen	Häufig
Netzhautablösung**	

<i>Systemorganklassen gemäß MedDRA-Datenbank</i>	<i>Häufigkeit gemäß MedDRA-Konvention</i>
Mouches volantes	
Augenschmerzen	
Konjunktivitis	
Makulaödem	
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:</i>	
Ohrenschmerzen	Häufig
Taubheit	Gelegentlich
<i>Herzerkrankungen:</i>	
Arrhythmien	Gelegentlich
<i>Gefäßerkrankungen:</i>	
Hypotonie	Häufig
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:</i>	
Husten	Sehr häufig
Dyspnö	
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:</i>	
Diarrhö	Sehr häufig
Übelkeit	
Erbrechen	
Bauchschmerzen	
Dyspepsie	Häufig
Flatulenz	
Oberbauchschmerzen	
Obstipation	
Mundgeschwüre	
Dysphagie	
Abdominale Überdehnung/ Geblähtes Abdomen	
Pankreatitis	
<i>Leber- und Gallenerkrankungen:</i>	
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	Häufig
Leberfunktionsstörung	
Aspartataminotransferase erhöht	
Alaninaminotransferase erhöht	
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes:</i>	
Dermatitis	Sehr häufig
Nachtschweiß	Häufig
Pruritus	
Ausschlag	
Alopezie	
Trockene Haut	Gelegentlich
Urtikaria	
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:</i>	
Rückenschmerzen	Häufig
Myalgie	
Arthralgie	
Muskelkrämpfe	
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege:</i>	
Nierenfunktionsstörungen	Häufig
Reduzierte renale Kreatininclearance	
Erhöhte Kreatininwerte im Blut	

<i>Systemorganklassen gemäß MedDRA-Datenbank</i>	<i>Häufigkeit gemäß MedDRA-Konvention</i>
Nierenversagen	Gelegentlich
Hämaturie	
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:</i>	
Männliche Infertilität	Gelegentlich
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:</i>	
Pyrexie	Sehr häufig
Fatigue	
Schmerzen	Häufig
Schüttelfrost	
Unwohlsein	
Asthenie	
Schmerzen im Brustraum	Gelegentlich

**Die Häufigkeiten dieser Nebenwirkungen sind aus Erfahrungen nach der Markteinführung abgeleitet*

***Netzhautablösung wurde nur bei HIV- Patienten berichtet, welche aufgrund einer CMV- Retinitis behandelt wurden*

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Neutropenie

Das Risiko für das Auftreten einer Neutropenie ist auf Basis der Neutrophilenzahl vor der Behandlung nicht vorhersehbar. Eine Neutropenie tritt normalerweise während der ersten oder zweiten Woche der Induktionsbehandlung auf. Die Neutrophilenzahl normalisiert sich normalerweise innerhalb von 2 bis 5 Tagen nach Absetzen des Arzneimittels oder einer Dosisreduktion (siehe Abschnitt 4.4).

Thrombozytopenie

Bei Patienten mit niedrigen Thrombozytenzahlen zu Beginn der Behandlung ($< 100.000/\mu\text{l}$) besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Thrombozytopenie. Bei Patienten mit einer iatrogenen Immunsuppression, verursacht durch eine Behandlung mit Immunsuppressiva, besteht ein größeres Risiko für die Entwicklung einer Thrombozytopenie als bei Patienten mit AIDS (siehe Abschnitt 4.4). Eine schwere Thrombozytopenie kann mit potenziell lebensbedrohlichen Blutungen einhergehen.

Einfluss der Behandlungsdauer oder des Anwendungsgebietes hinsichtlich Nebenwirkungen

Eine schwere Neutropenie ($\text{ANC} < 500/\mu\text{l}$) wird häufiger bei CMV-Retinitis Patienten (14 %), die mit Valganciclovir, intravenösem oder oralem Ganciclovir behandelt werden, beobachtet als bei Transplantatempfängern, die Valganciclovir oder orales Ganciclovir erhalten. Die Häufigkeit für das Auftreten einer schweren Neutropenie betrug bei Patienten, welche Valganciclovir oder orales Ganciclovir bis Tag 100 nach Transplantation erhielten, 5 % bzw. 3 %. Bei Patienten, die Valganciclovir bis Tag 200 nach Transplantation erhielten, betrug die Inzidenz einer schweren Neutropenie hingegen 10 %.

Ein größerer Anstieg der Serumkreatininspiegel wurde bei Transplantatempfängern, die bis Tag 100 oder Tag 200 nach Transplantation mit Valganciclovir und oralem Ganciclovir behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten mit CMV-Retinitis, beobachtet. Jedoch ist eine Nierenfunktionsstörung bei Patienten mit solidem Organtransplantat eine häufige Erscheinung.

Das allgemeine Sicherheitsprofil von Valcyte änderte sich nicht mit der Verlängerung der Prophylaxe bis auf 200 Tage bei Hochrisikopatienten mit einem Nierentransplantat. Die Inzidenz für das Auftreten einer Leukopenie war im 200-Tage-Arm leicht erhöht, während die Inzidenz für das Auftreten einer Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie in beiden Armen ähnlich war.

c. *Kinder und Jugendliche*

Valcyte wurde bei 179 Kindern und Jugendlichen (im Alter von 3 Wochen bis 16 Jahren) nach einer soliden Organtransplantation, bei denen die Gefahr bestand, eine CMV-Erkrankung zu entwickeln, und bei 133 Neugeborenen (im Alter von 2 bis 31 Tagen) mit symptomatischer kongenitaler CMV-Erkrankung untersucht. Die Dauer der Ganciclovir-Exposition betrug 2 bis 200 Tage.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei der Behandlung in pädiatrischen klinischen Studien waren Durchfall, Übelkeit, Neutropenie, Leukopenie und Anämie.

Das Gesamtsicherheitsprofil bei Kindern und Jugendlichen nach Organtransplantation war mit demjenigen bei Erwachsenen vergleichbar. Neutropenie wurde in den beiden durchgeführten Studien bei Pädiatrie-Patienten nach Organtransplantation mit einer leicht höheren Inzidenz als bei Erwachsenen berichtet, jedoch gab es bei Kindern und Jugendlichen keine Korrelation zwischen Neutropenie und Infektionen. Ein höheres Risiko für Zytopenie bei Neugeborenen und Säuglingen erfordert eine sorgfältige Überwachung der Blutwerte in diesen Altersgruppen (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Kindern und Jugendlichen nach Nierentransplantation war die Verlängerung der Valganciclovir-Exposition bis zu 200 Tagen nicht mit einem allgemeinen Anstieg der Inzidenz von Nebenwirkungen verbunden. Die Inzidenz einer schweren Neutropenie ($ANC < 500/\mu l$) war bei Pädiatrie-Patienten nach Nierentransplantation, die bis Tag 200 behandelt wurden, höher als bei Kindern und Jugendlichen, die bis Tag 100 behandelt wurden, und ebenfalls höher im Vergleich zu erwachsenen Patienten nach Nierentransplantation, die bis Tag 100 oder Tag 200 behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.4).

Es liegen nur begrenzte Daten zur Behandlung von Neugeborenen und Säuglingen mit symptomatischer kongenitaler CMV-Infektion mit Valcyte vor, jedoch scheint die Sicherheit mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Valganciclovir/Ganciclovir konsistent zu sein.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 WIEN
 ÖSTERREICH
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at>

4.9 Überdosierung

Erfahrungen mit Überdosierungen von Valganciclovir und intravenösem Ganciclovir

Es ist zu erwarten, dass eine Überdosierung von Valganciclovir möglicherweise zu einer stärkeren Nierentoxizität führen kann (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Aus klinischen Studien und aus der Zeit nach der Markteinführung sind Berichte zu Überdosierungen mit i.v. Ganciclovir, einige davon mit tödlichem Ausgang, eingegangen. In einigen dieser Fälle wurden keine unerwünschten Ereignisse angegeben. Bei den meisten Patienten traten eines oder mehrere der folgenden unerwünschten Ereignisse auf:

- *Hämatotoxizität*: Myelosuppression einschließlich Panzytopenie, Knochenmarkinsuffizienz, Leukopenie, Neutropenie, Granulozytopenie.
- *Hepatotoxizität*: Hepatitis, Leberfunktionsstörung.

- *Nierentoxizität*: Verschlechterung einer Hämaturie bei einem Patienten mit bereits bestehender Nierenfunktionsstörung, akute Nierenschädigung, Kreatininanstieg.
- *Gastrointestinale Toxizität*: Bauchschmerzen, Diarrhö, Erbrechen.
- *Neurotoxizität*: generalisierter Tremor, Krampfanfall.

Hämodialyse und Flüssigkeitszufuhr können zur Senkung der Blutplasmaspiegel bei Patienten, die eine Überdosis Valganciclovir erhalten haben, sinnvoll sein (siehe Abschnitt 5.2).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Substanzen zur systemischen Anwendung, Nukleoside und Nukleotide außer Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, ATC-Code: J05A B14.

Wirkmechanismus

Valganciclovir ist ein L-Valylester (Prodrug) von Ganciclovir. Nach oraler Anwendung wird Valganciclovir rasch und umfassend von den intestinalen und hepatischen Esterasen zu Ganciclovir metabolisiert. Ganciclovir ist ein synthetisches Analogon von 2'-Desoxyguanosin und hemmt sowohl *in vitro* als auch *in vivo* die Replikation von Herpesviren. Zu den empfindlichen Viren beim Menschen gehören das humane Cytomegalievirus (HCMV), die Herpes-simplex-Viren 1 und 2 (HSV-1 und HSV-2), die humanen Herpesviren 6, 7 und 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), das Epstein-Barr-Virus (EBV), das Varicella-Zoster-Virus (VZV) und das Hepatitis-B-Virus (HBV).

In CMV-infizierten Zellen wird Ganciclovir zuerst von der viruseigenen Proteinkinase pUL97 zu Ganciclovirmonophosphat phosphoryliert. Eine weitere Phosphorylierung erfolgt durch zelluläre Kinasen zu Ganciclovirtriphosphat, das dann im Zellinnern langsam abgebaut wird. Die Halbwertszeit von Ganciclovirtriphosphat in HSV- und HCMV-infizierten Zellen beträgt nach Entzug des extrazellulären Ganciclovirs 18 bzw. 6 bis 24 Stunden. Da die Phosphorylierung größtenteils von der viralen Kinase abhängt, erfolgt die Phosphorylierung von Ganciclovir vorzugsweise in virusinfizierten Zellen.

Die virostatistische Aktivität von Ganciclovir basiert auf der Hemmung der viralen DNA-Synthese durch: (a) kompetitive Hemmung des Einbaus von Desoxyguanosintriphosphat in die DNA durch die virale DNA-Polymerase und (b) Einbau von Ganciclovirtriphosphat in die virale DNA mit nachfolgendem Abbruch der viralen DNA-Elongation oder starker Einschränkung der weiteren viralen DNA-Elongation.

Antivirale Aktivität

Die antivirale Aktivität *in vitro*, gemessen als IC₅₀ von Ganciclovir gegenüber CMV, liegt im Bereich von 0,08 µM (0,02 µg/ml) bis 14 µM (3,5 µg/ml).

Die klinische antivirale Wirkung von Valcyte wurde bei der Behandlung von AIDS-Patienten mit neu diagnostizierter CMV-Retinitis nachgewiesen. Die CMV-Ausscheidung im Urin nahm ab von 46 % (32/69) der Patienten bei Studienbeginn auf 7 % (4/55) der Patienten nach vierwöchiger Behandlung mit Valcyte.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Erwachsene Patienten

Behandlung der CMV-Retinitis:

In einer Studie wurden Patienten mit neu diagnostizierter CMV-Retinitis randomisiert einer Initialtherapie mit entweder Valcyte 900 mg zweimal täglich oder i.v. Ganciclovir 5 mg/kg zweimal täglich zugewiesen. Der Anteil der Patienten mit fotografisch erfasstem Fortschreiten der CMV-Retinitis in der vierten Woche war in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar, und zwar lag der Anteil an Patienten mit fortschreitender Erkrankung bei 7/70 bzw. 7/71 in den Behandlungsarmen mit i.v. Ganciclovir bzw. Valganciclovir.

Nach der Initialtherapie erhielten alle Patienten in dieser Studie eine Erhaltungstherapie mit Valcyte in einer Dosierung von 900 mg einmal täglich. Die mittlere (mediane) Zeit von der Randomisierung bis zur Progression der CMV-Retinitis betrug in der Gruppe, die die Initial- und Erhaltungstherapie mit Valcyte erhielt, 226 (160) Tage und in der Gruppe, die eine Initialtherapie mit intravenösem Ganciclovir und eine Erhaltungstherapie mit Valcyte erhielt, 219 (125) Tage.

Prophylaxe einer CMV-Erkrankung nach einer Transplantation:

Bei Patienten mit hohem CMV-Erkrankungsrisiko (D+/R-) nach Herz-, Leber- oder Nierentransplantation wurde eine doppelblinde, *double-dummy*-kontrollierte Vergleichsstudie durchgeführt, bei der die Patienten entweder Valcyte (900 mg einmal täglich) oder Ganciclovir oral (1000 mg dreimal täglich) erhielten, beginnend innerhalb von 10 Tagen und bis zum Tag 100 nach der Transplantation. Patienten nach Lungen- oder Magen-/Darmtransplantation waren nicht in die Studie eingeschlossen. Die Inzidenz der CMV-Erkrankung (CMV-Syndrom plus invasive Gewebe-CMV-Erkrankung) betrug während der ersten 6 Monate nach Transplantation 12,1 % im Studienarm, der Valcyte erhielt (n = 239) verglichen mit 15,2 % im Studienarm, der Ganciclovir oral erhielt (n = 125). Die überwiegende Mehrzahl der Fälle trat nach Beendigung der Prophylaxe auf (d.h. nach Tag 100), wobei die Fälle im Arm mit Valganciclovir durchschnittlich später auftraten als diejenigen im Studienarm mit oralem Ganciclovir. Die Inzidenz akuter Abstoßungsreaktionen in den ersten 6 Monaten betrug 29,7 % bei Patienten, die randomisiert Valganciclovir erhielten, gegenüber 36,0 % bei Patienten, die Ganciclovir oral erhielten. Die Inzidenz eines Transplantatverlustes war mit 0,8 % in beiden Studienarmen gleich.

Eine doppelblinde, placebokontrollierte Studie wurde an 326 Nierentransplantationspatienten mit hohem CMV-Erkrankungsrisiko (D+/R-) durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit einer verlängerten CMV-Prophylaxe mit Valcyte von 100 auf 200 Tage nach der Transplantation zu bewerten. Die Patienten wurden randomisiert (1:1) und erhielten Valcyte Tabletten (900 mg einmal täglich) beginnend innerhalb von 10 Tagen nach der Transplantation, entweder bis zum Tag 200 nach der Transplantation oder bis zum Tag 100 nach der Transplantation und anschließender Placebogabe über weitere 100 Tage.

Der Anteil der Patienten, die eine CMV-Erkrankung während der ersten 12 Monate nach der Transplantation entwickelten, wird in nachstehender Tabelle gezeigt.

**Prozentualer Anteil der Nierentransplantationspatienten mit einer CMV-Erkrankung¹,
12-Monate-ITT-Population^A**

	Valganciclovir 900 mg einmal täglich 100 Tage n = 163	Valganciclovir 900 mg einmal täglich 200 Tage n = 155	Differenz zwischen den Behandlungsgruppen
Patienten mit bestätigter oder angenommener CMV- Erkrankung ²	71 (43,6 %) [35,8 %; 51,5 %]	36 (23,2 %) [16,8 %; 30,7 %]	20,3 % [9,9 %; 30,8 %]
Patienten mit bestätigter CMV-Erkrankung	60 (36,8 %) [29,4 %; 44,7 %]	25 (16,1 %) [10,7 %; 22,9 %]	20,7 % [10,9 %; 30,4 %]

¹ CMV-Erkrankung ist definiert entweder als CMV-Syndrom oder Gewebe-invasive CMV.

² Bestätigte CMV ist ein klinisch bestätigter Fall einer CMV-Erkrankung. Eine CMV-Erkrankung wurde angenommen, wenn es in Woche 52 keine Bewertung und keine Bestätigung einer CMV-Erkrankung vor diesem Zeitpunkt gab.

^A Die Ergebnisse nach 24 Monaten stehen in Einklang mit den Ergebnissen nach 12 Monaten: Die bestätigten oder angenommenen CMV-Erkrankungen betragen 48,5 % im Studienarm mit der Behandlung über eine Dauer von 100 Tagen versus 34,2 % im Studienarm mit der Behandlung über eine Dauer von 200 Tagen. Die Differenz zwischen beiden Behandlungsarmen betrug 14,3 % [3,2 %; 25,3 %].

Es haben signifikant weniger Hochrisikopatienten nach einer Nierentransplantation eine CMV-Erkrankung entwickelt, nachdem sie Valcyte zur CMV-Prophylaxe für 200 Tage nach der Transplantation erhalten haben, im Vergleich zu Patienten, die Valcyte zur CMV-Prophylaxe für 100 Tage nach der Transplantation erhalten haben.

Die Überlebensrate des Transplantats sowie das Auftreten einer durch Biopsie nachgewiesenen akuten Abstoßungsreaktion war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Die Überlebensrate des Transplantats betrug 12 Monate nach der Transplantation 98,2 % (160/163) bei dem 100-Tage-Dosierungsschema und 98,1 % (152/155) bei dem 200-Tage-Dosierungsschema. Nach bis zu 24 Monaten nach der Transplantation wurden 4 weitere Fälle von Transplantatverlust beobachtet, die alle in der Behandlungsgruppe mit einer Behandlungsdauer von 100 Tagen auftraten. Die Inzidenz, der durch Biopsie nachgewiesenen akuten Abstoßungsreaktion, betrug 12 Monate nach der Transplantation 17,2 % (28/163) bei dem 100-Tage-Dosierungsschema und 11,0 % (17/155) bei dem 200-Tage-Dosierungsschema. Nach bis zu 24 Monaten nach der Transplantation wurde von einem weiteren Fall in der Behandlungsgruppe mit einer Behandlungsdauer von 200 Tagen berichtet.

Virusresistenz

Nach Langzeitanwendung von Valganciclovir können gegen Ganciclovir resistente Viren auftreten, indem es zu einer Selektion von Mutationen im Gen der viralen Kinase (UL97), das für die Monophosphorylierung von Ganciclovir verantwortlich ist, und/oder im viralen Gen der Polymerase (UL54) kommt. Bei klinischen Isolaten sind unter den mit Ganciclovir-Resistenz assoziierten Substitutionen am häufigsten die sieben kanonischen UL97-Substitutionen M460V/I, H520Q, C592G, A594V, L595S, C603W berichtet worden. Viren, die Mutationen im UL97-Gen enthalten, sind nur gegen Ganciclovir resistent, während Viren mit Mutationen im UL54-Gen resistent gegen Ganciclovir sind, jedoch eine Kreuzresistenz auch gegen andere Virostatika, die ebenfalls an der viralen Polymerase angreifen, aufweisen können.

Behandlung der CMV-Retinitis:

Die genotypische Analyse von CMV-Isolaten in polymorphkernigen Leukozyten (PMNL) von 148 Patienten mit CMV-Retinitis, die an einer klinischen Studie teilnahmen, zeigte, dass nach 3, 6, 12 bzw. 18 Monaten Behandlung mit Valganciclovir 2,2 %, 6,5 %, 12,8 % bzw. 15,3 % der Isolate UL97-Mutationen enthielten.

Prophylaxe einer CMV-Erkrankung nach Transplantation:

Aktive Vergleichsstudie

Die Virusresistenz wurde durch genotypische Analyse von CMV in Proben polymorphkerniger Leukozyten untersucht, die am Tag 100 (d.h. am Ende der Prophylaxe mit der Studienmedikation) und, bei Verdacht auf eine CMV-Erkrankung, bis zu 6 Monate nach Transplantation genommen wurden. Von 245 Patienten, die für die Behandlung mit Valganciclovir randomisiert waren, standen 198 Tag-100-Proben für die Untersuchung zur Verfügung. Es wurden keine Resistenzmutationen bezüglich Ganciclovir beobachtet. Demgegenüber wurden in den 103 Proben der Patienten aus dem Vergleichsarm, die Ganciclovir oral erhielten, 2 Ganciclovir-Resistenzmutationen (1,9 %) festgestellt.

Von den 245 Patienten, die für Valganciclovir randomisiert waren, wurden Proben von 50 Patienten mit Verdacht auf CMV-Erkrankung untersucht, wobei keine Resistenzmutationen gefunden wurden. Von den 127 Patienten, die dem Ganciclovir-Vergleichsarm zugeteilt waren, wurden Proben von 29 Patienten mit Verdacht auf CMV-Erkrankung untersucht, wobei zwei Resistenzmutationen festgestellt wurden, entsprechend einer Resistenz-Inzidenz von 6,9 %.

Studie zur Verlängerung der Prophylaxe von 100 auf 200 Tage nach Transplantation

Genotypische Analysen wurden beim UL54- und UL97- Gen durchgeführt in extrahiertem Virus von je 72 Patienten. Die Patienten haben den Resistenzanalysekriterien entsprochen: Patienten mit positiver Viruslast (> 600 Kopien/ml) am Ende der Behandlung zur Prophylaxe und/oder Patienten, die eine bestätigte CMV-Erkrankung nach bis zu 12 Monaten (52 Wochen) nach der Transplantation entwickelt haben. Drei Patienten in jeder Behandlungsgruppe hatten eine bestätigte Ganciclovir-Resistenzmutation.

Kinder und Jugendliche

Behandlung der CMV-Retinitis:

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Valcyte eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien zur Behandlung einer CMV-Infektion bei immungeschwächten Patienten in allen pädiatrischen Altersklassen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Prophylaxe einer CMV-Erkrankung nach Transplantation

In einer Phase-II-Studie zur Untersuchung der Pharmakokinetik und Sicherheit bei pädiatrischen Empfängern eines Organtransplantats (im Alter von 4 Monaten bis 16 Jahren, n = 63) wurde Valganciclovir einmal täglich bis zu 100 Tage angewendet. Die Dosierung erfolgte nach dem pädiatrischen Algorithmus (siehe Abschnitt 4.2), der bei Kindern zu einer vergleichbaren Exposition wie bei Erwachsenen führte (siehe Abschnitt 5.2). Die Beobachtung der Patienten nach der Behandlung erstreckte sich über 12 Wochen. Der CMV D/R-Ausgangsserostatus war: D+/R- bei 40 %, D+/R+ bei 38 %, D-/R+ bei 19 % und D-/R- bei 3 % der Patienten. Das CM-Virus wurde bei 7 Patienten nachgewiesen. Die beobachteten Nebenwirkungen des Arzneimittels waren ähnlich denen bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 4.8).

Eine Phase-IV-Studie zur Untersuchung der Verträglichkeit bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von 1 bis 16 Jahren, n = 57) nach Nierentransplantation, die Valganciclovir einmal täglich bis zu 200 Tage nach dem pädiatrischen Dosierungsalgorithmus erhielten (siehe Abschnitt 4.2), zeigte eine niedrige Inzidenz von CMV. Die Nachbeobachtung der Patienten nach der Behandlung betrug 24 Wochen. Der CMV D/R-Ausgangsserostatus war: D+/R+ bei 45 %, D+/R- bei 39 %, D-/R+ bei 7 %, D-/R- bei 7 % und ND/R+ bei 2 % der Patienten. Bei 3 Patienten wurde eine CMV-Virämie beobachtet. Bei einem Patienten wurde ein CMV-Syndrom vermutet, jedoch nicht durch eine CMV-PCR im Zentrallabor bestätigt. Die beobachteten Nebenwirkungen waren der Art nach ähnlich denjenigen bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 4.8).

Diese Daten stützen die Extrapolation der Wirksamkeitsdaten bei Erwachsenen auf Kinder und erlauben Dosierungsempfehlungen für Kinder und Jugendliche.

Eine Phase-I-Studie zur Untersuchung der Pharmakokinetik und Sicherheit bei Patienten (im Alter von 3 Wochen bis 125 Tagen, n = 14) nach einer Herztransplantation, die an zwei aufeinanderfolgenden

Tagen jeweils eine tägliche Einzeldosis Valganciclovir nach dem pädiatrischen Dosierungsalgorithmus erhielten (siehe Abschnitt 4.2), zeigte eine Verfügbarkeit, die derjenigen bei Erwachsenen vergleichbar war (siehe Abschnitt 5.2). Die Patienten wurden 7 Tage nach der Behandlung nachbeobachtet. Das Sicherheitsprofil war konsistent mit demjenigen aus anderen Studien bei Kindern und Erwachsenen, obwohl die Patientenzahl und die Valganciclovir-Exposition in dieser Studie begrenzt waren.

Kongenitale CMV

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ganciclovir und/oder Valganciclovir wurden bei Neugeborenen und Säuglingen mit symptomatischer, kongenitaler CMV-Erkrankung in zwei Studien untersucht.

In der ersten Studie wurden die Pharmakokinetik und Sicherheit einer Einzeldosis Valganciclovir (Dosisbereich 14-16-20 mg/kg/Dosis) bei 24 Neugeborenen (im Alter von 8 bis 34 Tagen) untersucht, die unter einer symptomatischen, kongenitalen CMV-Erkrankung litten (siehe Abschnitt 5.2). Die Neugeborenen erhielten eine antivirale Therapie für 6 Wochen, wobei 19 der 24 Patienten bis zu 4 Wochen mit oral angewendetem Valganciclovir und anschließend 2 Wochen mit i.v. verabreichtem Ganciclovir behandelt wurden. Die verbleibenden 5 Patienten erhielten während der Studie die meiste Zeit i.v. verabreichtes Ganciclovir.

In der zweiten Studie wurden die Wirksamkeit und Sicherheit einer Valganciclovir-Behandlung über 6 Wochen im Vergleich zu einer Behandlung über 6 Monate bei 109 Säuglingen (im Alter von 2 bis 30 Tagen) mit symptomatischer, kongenitaler CMV-Erkrankung untersucht. Alle Säuglinge erhielten Valganciclovir oral in einer Dosis von 16 mg/kg zweimal täglich über 6 Wochen. Nach 6 Wochen wurden die Säuglinge randomisiert (1 : 1) einer Behandlung entweder mit Valganciclovir in der gleichen Dosis oder mit einem entsprechenden Placebo zugeteilt und die Behandlung über 6 Monate fortgeführt.

Diese Therapie wird derzeit nicht für Valganciclovir empfohlen. Sowohl das Design der Studien als auch die erhaltenen Ergebnisse sind zu eingeschränkt um angemessene Schlussfolgerungen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Valganciclovir zu ziehen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Valganciclovir wurden bei HIV- und CMV-seropositiven Patienten, bei Patienten mit AIDS und CMV-Retinitis sowie bei Patienten nach einer Organtransplantation untersucht.

Eine Dosisproportionalität hinsichtlich des AUC-Wertes von Ganciclovir nach Anwendung von Valganciclovir in einem Dosisbereich von 450 mg bis 2.625 mg konnte nur nach Nahrungsaufnahme nachgewiesen werden.

Resorption

Valganciclovir ist ein Prodrug von Ganciclovir. Es wird aus dem Magen-Darm-Trakt gut resorbiert und in der Darmwand und Leber rasch und umfassend zu Ganciclovir metabolisiert. Die systemische Exposition gegenüber Valganciclovir ist vorübergehend und gering. Die Bioverfügbarkeit von Ganciclovir bei der oralen Einnahme von Valganciclovir beträgt bei allen untersuchten Patientenpopulationen etwa 60 %, und die resultierende Konzentration von Ganciclovir ist vergleichbar mit der Konzentration nach intravenöser Verabreichung von Ganciclovir (siehe unten).

Valganciclovir bei HIV-positiven und CMV-positiven Patienten:

Die systemische Exposition bei HIV-positiven und CMV-positiven Patienten nach zweimal täglicher Anwendung von Ganciclovir und Valganciclovir über eine Woche zeigt die folgenden Werte:

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

Es wurde gezeigt, dass die Wirksamkeit von Ganciclovir bei der Verlängerung der Zeit bis zum Fortschreiten der CMV-Retinitis mit der systemischen Exposition (AUC) korreliert.

Valganciclovir bei Patienten nach Organtransplantation:

Die systemische Ganciclovir-Exposition im steady state bei Patienten nach einer soliden Organtransplantation nach täglicher oraler Gabe von Ganciclovir und Valganciclovir zeigt die folgenden Werte:

Parameter	Ganciclovir (1000 mg 3 x tägl.) n = 82	Valganciclovir (900 mg, 1 x tägl.) n = 161
		Ganciclovir
AUC _(0-24 h) (µg • h/ml)	28,0 ± 10,9	46,3 ± 15,2
C _{max} (µg/ml)	1,4 ± 0,5	5,3 ± 1,5

Nach oraler Gabe von Valganciclovir gemäß dem Nierenfunktions-Dosierungsalgorithmus ist die systemische Exposition von Ganciclovir bei Herz-, Nieren- und Lebertransplantat-Empfängern ähnlich.

Nach Gabe von Valganciclovir als Lösung zum Einnehmen entsprach die systemische Bioverfügbarkeit von Ganciclovir derjenigen nach Gabe von Valganciclovir Tabletten.

Einfluss von Nahrung:

Wurde Valganciclovir zusammen mit einer Mahlzeit in der empfohlenen Dosis von 900 mg gegeben, so wurden für Ganciclovir sowohl höhere mittlere AUC-Werte (etwa 30 %) als auch höhere mittlere C_{max}-Werte (etwa 14 %) als im Nüchternzustand festgestellt. Ebenso nimmt auch die interindividuelle Variabilität bei der Ganciclovir-Exposition ab, wenn Valcyte zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen wird. Valcyte wurde in klinischen Studien nur zusammen mit Mahlzeiten angewendet. Daher wird empfohlen, dass Valcyte zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen wird (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

Wegen des raschen Metabolismus von Valganciclovir zu Ganciclovir wurde die Proteinbindung von Valganciclovir nicht bestimmt. Das Verteilungsvolumen von Ganciclovir im steady state (V_d) nach intravenöser Gabe lag bei 0,680 l/kg ± 0,161 l/kg (n = 114). Bei intravenös angewendetem Ganciclovir korreliert das Verteilungsvolumen mit dem Körpergewicht. Das Verteilungsvolumen beträgt im Steady-State zwischen 0,54 l/kg - 0,87 l/kg. Ganciclovir tritt in den Liquor cerebrospinalis über. Bei Ganciclovir-Konzentrationen zwischen 0,5 µg/ml und 51 µg/ml betrug die Plasmaproteinbindung 1 % - 2 %.

Biotransformation

Valganciclovir wird schnell und umfassend zu Ganciclovir metabolisiert; es wurden keine anderen Metaboliten nachgewiesen. Ganciclovir selbst wird in keinem signifikanten Ausmaß metabolisiert.

Elimination

Nach Einnahme von oralem Valganciclovir wird der Wirkstoff schnell zu Ganciclovir hydrolysiert. Ganciclovir wird durch glomeruläre Filtration und aktive tubuläre Sekretion aus dem systemischen Kreislauf eliminiert. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion wurden mehr als 90 % des intravenös

angewendeten Ganciclovir innerhalb von 24 Stunden unmetabolisiert im Urin nachgewiesen. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion sinken die Ganciclovir-Konzentrationen nach Anwendung von Valganciclovir und Erreichen der Plasmaspitzenkonzentration mit einer Halbwertszeit von 0,4 bis 2,0 Stunden.

Pharmakokinetik in besonderen klinischen Situationen

Kinder und Jugendliche

In einer Phase-II-Studie zur Untersuchung der Pharmakokinetik und Sicherheit bei pädiatrischen Empfängern eines soliden Organtransplantats (im Alter von 4 Monaten bis 16 Jahren, n = 63) wurde Valganciclovir einmal täglich für bis zu 100 Tage verabreicht. Die pharmakokinetischen Parameter waren nach Transplantation der verschiedenen Organe und in den verschiedenen Altersbereichen ähnlich und vergleichbar mit denen Erwachsener. Populationspharmakokinetische Modellberechnungen ergaben eine Bioverfügbarkeit von näherungsweise 60 %. Die Clearance wurde sowohl von der Körperoberfläche als auch von der Nierenfunktion positiv beeinflusst.

In einer Phase-I-Studie zur Untersuchung der Pharmakokinetik und Sicherheit bei Kindern (im Alter von 3 Wochen bis 125 Tagen, n = 14) nach einer Herztransplantation wurde Valganciclovir einmal täglich an 2 Studientagen gegeben. Populationspharmakokinetische Schätzungen ergaben eine mittlere Bioverfügbarkeit von 64 %.

Ein Vergleich der Ergebnisse dieser beiden Studien sowie die pharmakokinetischen Ergebnisse aus der Erwachsenenpopulation zeigen, dass die Bereiche der AUC_{0-24h} -Werte in allen Altersgruppen, einschließlich der Erwachsenengruppe, sehr ähnlich waren. Die mittleren AUC_{0-24h} - und C_{max} -Werte waren in allen pädiatrischen Altersgruppen unter 12 Jahren ebenfalls ähnlich, obwohl es einen Trend hin zu absteigenden mittleren AUC_{0-24h} - und C_{max} -Werten in allen pädiatrischen Altersgruppen gab, die mit zunehmendem Alter zu korrelieren schienen. Dieser Trend war bei den mittleren Werten der Clearance und der Halbwertszeit ($t_{1/2}$) deutlicher sichtbar. Dies ist allerdings zu erwarten, da Änderungen des Gewichts, der Körpergröße und der Nierenfunktion, die im Zusammenhang mit dem Wachstum der Patienten stehen, die Clearance beeinflussen, wie populationspharmakokinetische Modellberechnungen zeigen.

Die folgende Tabelle fasst die Modell-berechneten AUC_{0-24h} -Bereiche für Ganciclovir sowie die Mittelwerte und Standardabweichungen für AUC_{0-24h} , C_{max} , CL und $t_{1/2}$ für die relevanten pädiatrischen Altersgruppen im Vergleich zu Daten von Erwachsenen aus diesen beiden Studien zusammen:

PK Parameter	Erwachsene*	Kinder und Jugendliche			
		≥ 18 Jahre (n = 160)	< 4 Monate (n = 14)	4 Monate – ≤ 2 Jahre (n = 17)	> 2 – < 12 Jahre (n = 21)
AUC _{0-24h} (µg • h/ml)	46,3 ± 15,2	68,1 ± 19,8	64,3 ± 29,2	59,2 ± 15,1	50,3 ± 15,0
AUC _{0-24h} - Bereich	15,4 – 116,1	34 - 124	34 - 152	36 - 108	22 - 93
C _{max} (µg/ml)	5,3 ± 1,5	10,5 ± 3,36	10,3 ± 3,3	9,4 ± 2,7	8,0 ± 2,4
Clearance (l/h)	12,7 ± 4,5	1,25 ± 0,473	2,5 ± 2,4	4,5 ± 2,9	6,4 ± 2,9
t _{1/2} (h)	6,5 ± 1,4	1,97 ± 0,185	3,1 ± 1,4	4,1 ± 1,3	5,5 ± 1,1

* Aus dem Studienreport PV 16000 entnommen.

Die einmalige tägliche Valcyte Dosis basierte in beiden oben beschriebenen Studien auf der Körperoberfläche (KOF) sowie der Kreatininclearance (CrCl), die mit einer modifizierten Schwartz-Formel berechnet wurde, und errechnete sich anhand des in Abschnitt 4.2 dargestellten Algorithmus.

Die Pharmakokinetik von Ganciclovir nach Gabe von Valganciclovir wurde ebenfalls in 2 Studien bei Neugeborenen und Säuglingen mit symptomatischer, kongenitaler CMV-Erkrankung untersucht. In der ersten Studie erhielten 24 Neugeborene, im Alter von 8 bis 34 Tagen zweimal täglich intravenös 6 mg/kg Ganciclovir. Anschließend wurden die Patienten zweimal täglich mit oral gegebenen Valganciclovir behandelt, wobei die Dosis von Valganciclovir Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen im Bereich von 14 mg/kg bis 20 mg/kg lag. Die gesamte Behandlungsdauer betrug 6 Wochen. Eine Dosis von zweimal täglich 16 mg/kg Valganciclovir Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen entsprach sowohl einer intravenösen Behandlung mit zweimal täglich 6 mg/kg Ganciclovir bei Neugeborenen als auch einer intravenösen Behandlung mit 5 mg/kg bei Erwachsenen.

In der zweiten Studie erhielten 109 Neugeborene im Alter von 2 bis 30 Tagen 16 mg/kg Valganciclovir Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen zweimal täglich über 6 Wochen. Anschließend erhielten 96 aus 109 der eingeschlossenen Patienten randomisiert entweder Valganciclovir oder ein Placebo über 6 Monate. Der mittlere AUC_{0-12h}-Wert war jedoch niedriger im Vergleich zu den mittleren AUC_{0-12h}-Werten aus der ersten Studie. Die folgende Tabelle zeigt die mittleren AUC-, C_{max}- und t_{1/2}-Werte mit der jeweiligen Standardabweichung im Vergleich zu Daten von Erwachsenen:

PK Parameter	Erwachsene	Kinder (Neugeborene und Säuglinge)		
	5 mg/kg GAN Einzeldosis (n = 8)	6 mg/kg GAN zweimal täglich (n = 19)	16 mg/kg VAL zweimal täglich (n = 19)	16 mg/kg VAL zweimal täglich (n = 100)
AUC _{0-∞} (µg • h/ml)	25,4 ± 4,32	-	-	-
AUC _{0-12h} (µg • h/ml)	-	38,2 ± 42,7	30,1 ± 15,1	20,85 ± 5,40

C_{\max} ($\mu\text{g/ml}$)	$9,03 \pm 1,26$	$12,9 \pm 21,5$	$5,44 \pm 4,04$	-
$t_{1/2}$ (h)	$3,32 \pm 0,47$	$2,52 \pm 0,55$	$2,98 \pm 1,26$	$2,98 \pm 1,12$

GAN = Ganciclovir, i.v.

VAL = Valganciclovir, oral

Diese Daten sind zu eingeschränkt um daraus Rückschlüsse auf die Wirksamkeit oder Dosierungsempfehlungen für pädiatrische Patienten mit kongenitaler CMV-Infektion ableiten zu können.

Ältere Patienten

Es wurden keine klinischen Studien zur Pharmakokinetik von Valganciclovir oder Ganciclovir an Patienten über 65 Jahren durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Ganciclovir nach einer einzelnen oralen Dosis von 900 mg Valganciclovir wurde in 24 ansonsten gesunden Individuen mit Nierenfunktionsstörung ausgewertet.

Die Pharmakokinetik-Parameter von Ganciclovir nach einer einzelnen oralen Dosis von 900 mg Valcyte Tabletten bei Patienten mit unterschiedlichem Grad einer Nierenfunktionsstörung:

Geschätzte Kreatinin-Clearance (ml/min)	n	Scheinbare Clearance (ml/min) Mittelwert \pm Standardabweichung	AUClast ($\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$) Mittelwert \pm Standardabweichung	Halbwertszeit (Stunden) Mittelwert \pm Standardabweichung
51 - 70	6	249 ± 99	$49,5 \pm 22,4$	$4,85 \pm 1,4$
21 - 50	6	136 ± 64	$91,9 \pm 43,9$	$10,2 \pm 4,4$
11 - 20	6	45 ± 11	223 ± 46	$21,8 \pm 5,2$
≤ 10	6	$12,8 \pm 8$	366 ± 66	$67,5 \pm 34$

Eine Abnahme der Nierenfunktion führte zu einer Abnahme der Clearance von Ganciclovir aus Valganciclovir mit einer entsprechenden Zunahme der terminalen Halbwertszeit. Deshalb ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Dialysepatienten

Für dialysepflichtige Patienten wird Valcyte Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen empfohlen, um eine individualisierte Dosis zu erreichen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Stabile Patienten nach Lebertransplantation

Die Pharmakokinetik von Ganciclovir nach Anwendung von Valganciclovir bei stabilen Patienten nach Lebertransplantation wurde in einer offenen 4-teiligen Crossover-Studie ($n = 28$) untersucht. Die Bioverfügbarkeit von Ganciclovir nach Anwendung einer einzelnen Dosis von 900 mg Valganciclovir betrug ungefähr 60% nach Nahrungsaufnahme. Die Ganciclovir AUC_{0-24h} war vergleichbar mit der von 5 mg/kg intravenösem Ganciclovir bei Lebertransplantationspatienten.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Es liegen keine Untersuchungen zur Sicherheit und Wirksamkeit von Valcyte bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen vor. Von einer Beeinflussung der Pharmakokinetik von Ganciclovir durch eine Leberfunktionsstörung ist jedoch eher nicht auszugehen, da die Substanz über die Nieren ausgeschieden wird; deshalb wird auch keine spezifische Dosisempfehlung gegeben.

Patienten mit zystischer Fibrose

In einer Phase-I-Studie zur Untersuchung der Pharmakokinetik bei Empfängern eines Lungentransplantates mit oder ohne zystischer Fibrose (ZF) wurden 31 Patienten

(16 ZF/15 non-ZF) nach der Transplantation zur Prophylaxe mit Valcyte 900 mg täglich behandelt. Die Studie zeigte, dass eine zystische Fibrose bei Empfängern eines Lungentransplantates keinen signifikanten Einfluss auf die durchschnittliche systemische Exposition von Ganciclovir hatte. Bei Empfängern eines Lungentransplantates war die Ganciclovir-Exposition vergleichbar mit derjenigen, deren Wirksamkeit in der Prävention einer CMV-Erkrankung bei Empfängern von anderen soliden Organtransplantaten gezeigt worden war.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Valganciclovir ist ein Prodrug von Ganciclovir, d.h. mit Ganciclovir beobachtete Wirkungen gelten genauso auch für Valganciclovir. In präklinischen Sicherheitsstudien entsprach die Toxizität von Valganciclovir der mit Ganciclovir beobachteten und wurde durch Exposition mit Ganciclovirspiegel ausgelöst, die vergleichbar oder niedriger waren als die verabreichte Induktionsdosis beim Menschen.

Die Befunde waren irreversible Gonadentoxizität (Verlust der Keimzellen) und Nephrotoxizität (Urämie, Zelldegeneration) sowie reversible Myelotoxizität (Anämie, Neutropenie, Lymphozytopenie) und gastrointestinale Toxizität (mukosale Zellnekrose).

Ganciclovir zeigte eine mutagene Wirkung bei Maus-Lymphomzellen und klastogene Wirkung bei Säugerzellen. Diese Ergebnisse decken sich mit einer Studie, die eine Karzinogenität von Ganciclovir bei Mäusen zeigte. Ganciclovir ist potenziell karzinogen.

Weitere Studien haben gezeigt, dass Ganciclovir teratogen und embryotoxisch ist, die Spermatogenese hemmt (d.h. die männliche Fertilität beeinträchtigt) und die weibliche Fertilität unterdrückt.

Tierexperimentelle Daten deuten darauf hin, dass Ganciclovir bei Ratten über die Muttermilch ausgeschieden wird.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Povidon

Fumarsäure

Natriumbenzoat (E 211)

Saccharin-Natrium

Mannitol

Tutti-frutti-Aroma:

Maltodextrin (aus Mais)

Propylenglycol

Arabisches Gummi (E 414) sowie naturidentische Aromastoffe, die hauptsächlich aus Bananen-, Ananas- und Pfirsicharoma bestehen

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen: 3 Jahre.

Rekonstituierte Lösung: 49 Tage. Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Aufbewahrungsbedingungen erforderlich. Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Umkarton mit einer 100 ml-Braunglasflasche mit kindersicherem Polypropylen-Drehverschluss mit einer Polyethylen-Einlage, einem Flaschenadapter aus Polyethylen geringer Dichte und einem Plastikbeutel mit 2 oralen Dispensern aus Polypropylen/ Polyethylen (Spritzenkörper/Spritzenstempel), die in 0,5-ml-Einheiten (25 mg) bis auf 10 ml (500 mg) graduiert sind.

Jede Flasche enthält 12 g Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen. Nach Rekonstitution beträgt das Lösungsvolumen 100 ml. Das entnehmbare Mindestvolumen beträgt 88 ml.

Packungsgröße: 1 Flasche mit 12 g Pulver.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Da Valcyte beim Menschen potenziell teratogen und karzinogen wirkt, ist bei der Handhabung des Pulvers und der rekonstituierten Lösung Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4). Das Einatmen und der direkte Kontakt von Pulver oder Lösung mit der Haut und den Schleimhäuten sind zu vermeiden. Bei Kontakt ist die Berührungsstelle gründlich mit Wasser und Seife zu reinigen. Bei Kontakt des Pulvers oder der Lösung mit den Augen sind diese sofort mit Wasser gründlich zu spülen.

Es wird empfohlen, Valcyte Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen vor der Abgabe an den Patienten durch den Apotheker rekonstituieren zu lassen.

Rekonstitution der Lösung

1. In einen graduierten Standzylinder 91 ml Wasser geben.
2. Den kindersicheren Verschluss entfernen, das Wasser in die Flasche geben und die Flasche wieder mit dem kindersicheren Verschluss verschließen. Die verschlossene Flasche schütteln, bis sich das Pulver aufgelöst und sich eine klare, farblose bis braune Lösung gebildet hat.
3. Den kindersicheren Verschluss entfernen und den Flaschenadapter auf den Flaschenhals aufsetzen.
4. Die Flasche mit dem kindersicheren Verschluss fest verschließen. Hierdurch werden der korrekte Sitz des Flaschenadapters in der Flasche und die Kindersicherung des Verschlusses gewährleistet.
5. Das Datum des Ablaufs der Haltbarkeit der rekonstituierten Lösung auf dem Flaschenetikett vermerken (siehe Abschnitt 6.3).

Es wird empfohlen, während der Rekonstitution und beim Abwischen der Oberfläche von Flasche/Verschluss und Tisch nach der Rekonstitution Einmalhandschuhe zu verwenden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Roche Austria GmbH
Engelhorngasse 3
1211 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-27549

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 13. Mai 2008

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17. Jänner 2013

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2020

11. VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten