

**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 Valganciclovirhydrochlorid 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 Jahre) 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 angewendetes Valganciclovir 900 mg zweimal täglich entspricht therapeutisch einer intravenösen Gabe von Ganciclovir 5 mg/kg zweimal täglich. Nach Einnahme von 900 mg Valganciclovir-Lösung zum Einnehmen entspricht die systemische Verfügbarkeit von Ganciclovir 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 gut 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 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.

**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 Kreatininclearance (Clcr) nach Schwartz (ClcrS) und wird anhand der folgenden Formel berechnet:

Pädiatrische Dosis (mg) = 7 × KOF × ClcrS (siehe Mosteller- und Schwartz-Kreatininclearance-Formel unten).

Wenn die berechnete Schwartz-Kreatininclearance den Wert von 150 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> überschreitet, sollte für die Berechnung ein Maximalwert von 150 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> verwendet werden:

Mosteller KOF (m<sup>2</sup>) =

$$\sqrt{\frac{\text{Größe (cm)} \times \text{Gewicht (kg)}}{3600}}$$

Schwartz-Kreatininclearance

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

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 × KOF × ClcrS) einmal täglich innerhalb von 10 Tagen nach der Transplantation begonnen und für 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 × KOF × ClcrS) einmal täglich innerhalb von 10 Tagen nach der Transplantation begonnen und für 100 Tage nach der Transplantation fortgeführt werden.

Für die tatsächlich anzuwendende 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 × 9 ml) überschreitet, sollte eine Maximaldosis von 900 mg (2 × 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 nicht mehr als 10% von der verfügbaren Tablettendosis abweichen 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 SOT-Patienten 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 ange-

wendet werden (siehe tabellarische Auflistung unten).

**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 (Cl<sub>cr</sub> [ml/min]) kann entsprechend dem gemessenen Serumkreatinin nach folgender Formel berechnet werden:

Für Männer =

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

Für Frauen = 0,85 × Wert für Männer

| Cl <sub>cr</sub> (ml/min) | 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 (Cl<sub>cr</sub> < 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 sind bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion 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 Verminderung 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 darf während der Stillzeit nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6).

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Kreuzhypersensitivität

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 beim Umgang mit 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 Fetus 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 mindestens für 30 Tage danach eine wirksame Empfängnisverhütung zu praktizieren. Männer sollten unter der Behandlung und noch mindestens 90 Tage danach Kondome zur Kontrazep-

tion 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, Knochenmarksversagen und aplastische Anämien beobachtet. Die Behandlung sollte nicht begonnen werden, wenn die absolute Neutrophilenzahl unter 500 Zellen/µl oder die Thrombozytenzahl unter 25.000/µl oder der Hämoglobinspiegel unter 8 g/dl liegt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Wird die Prophylaxe länger als 100 Tage angewendet, 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 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 eine Behandlung mit hämatopoetischen Wachstumsfaktoren und/oder eine Therapieunterbrechung empfohlen (siehe Abschnitte 4.2).

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 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

Ein ml der rekonstituierten Lösung enthält 0,188 mg Natrium, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“. Dies ist bei Patienten unter kochsalzärmer Diät zu berücksichtigen.

#### Benzoessäure und Benzoate (Natriumbenzoat)

Dieses Arzneimittel enthält 100 mg Natriumbenzoat pro Flasche mit 12 g Pulver entsprechend 1 mg/ml nach Rekonstitution. Natriumbenzoat kann Gelbsucht (Gelbfärbung von Haut und Augen) bei Neugeborenen (im Alter bis zu 4 Wochen) verstärken.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

#### Wechselwirkungen mit Valganciclovir

*In vivo* wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Valcyte durchgeführt. Da Valganciclovir rasch und umfassend zu Ganciclovir metabolisiert wird, werden für Valganciclovir die gleichen Wechselwirkungen wie bei Ganciclovir erwartet.

#### 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. Pancreatitis (siehe Abschnitt 4.4).

#### Andere antiretrovirale wirksame Substanzen

Cytochrom-P450-Isoenzyme spielen bei der Ganciclovir-Pharmakokinetik keine Rolle. Folglich wird eine pharmakokinetische Wechselwirkung mit Protease-Inhibitoren und nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren nicht erwartet.

#### Pharmakodynamische Wechselwirkungen Imipenem-Cilastatin

Bei gleichzeitiger Einnahme von Ganciclovir und Imipenem-Cilastatin wurden Krampfanfälle beobachtet, und eine pharmakodynamische Interaktion zwischen diesen beiden Wirkstoffen kann nicht ausgeschlossen werden. Diese Arzneimittel dürfen nur dann gleichzeitig gegeben werden, wenn der potenzielle Nutzen für den Patienten gegen-

über 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. Cyclosporin, 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. Sexuell aktive Männer müssen darauf hingewiesen werden, während und für mindestens 90 Tage nach Beendigung der Behandlung mit Valcyte 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 Mutter-

milch 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 Spermiedichte und Spermienmotilität, gemessen nach Behandlungsende. Diese Wirkung scheint reversibel zu sein. Etwa 6 Monate nach Beendigung der Behandlung mit Valcyte, stiegen die mittlere Spermiedichte 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 Aufgaben, die Aufmerksamkeit erfordern, beeinträchtigen, darunter auch die Verkehrstüchtigkeit des Patienten und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

### 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

Tabelle 1:

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

Fortsetzung Tabelle 1 auf Seite 5

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. Eine Ausnahme wird bei anaphylaktischer Reaktion, Agranulozytose und Granulozytopenie gemacht, deren Häufigkeiten sich aus den Erfahrungen nach Markteinführung ableiten. Die Nebenwirkungen sind gemäß den MedDRA-Systemorganklassen aufgeführt. Die Häufigkeitskategorien sind gemäß MedDRA-Konvention wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 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 bestehen bei bestimmten Nebenwirkungen einige 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 µl) und Hautreaktionen treten häufiger bei Patienten mit HIV auf. Renale und hepatische Funktionsstörungen werden häufiger bei Transplantatempfängern berichtet.

**b. Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen**

Siehe Tabelle 1

**Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen**

**Neutropenie**

Das Risiko für das Auftreten einer Neutropenie ist auf Basis der Neutrophilenzahl vor der Behandlung nicht vorhersagbar. Eine Neutropenie tritt normalerweise während der ersten oder zweiten Woche der Initialtherapie 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/µl) 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.

Fortsetzung Tabelle 1

| Systemorganklassen gemäß MedDRA-Datenbank                            | Häufigkeit gemäß MedDRA-Konvention |
|--|------------------------------------|
| <b>Gefäßberkrankungen:</b>   |                                    |
| Hypotonie  | Häufig                             |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:</b>   |                                    |
| Husten   | Sehr häufig                        |
| Dyspnö   |                                    |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:</b>                      |                                    |
| Diarrhö  | Sehr häufig                        |
| Übelkeit   |                                    |
| Erbrechen  |                                    |
| Bauchschmerzen   | Häufig                             |
| Dyspepsie  |                                    |
| Flatulenz  |                                    |
| Oberbauchschmerzen   |                                    |
| Obstipation  |                                    |
| Mundgeschwüre  |                                    |
| Dysphagie  |                                    |
| Abdominale Überdehnung / geblähtes Abdomen                           |                                    |
| Pankreatitis   |                                    |
| <b>Leber- und Gallenerkrankungen:</b>                                |                                    |
| Alkalische Phosphatase im Blut erhöht                                | Häufig                             |
| Störungen der Leberfunktion  |                                    |
| Aspartataminotransferase erhöht                                      |                                    |
| Alaninaminotransferase erhöht  |                                    |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes:</b>               |                                    |
| Dermatitis   | Sehr häufig                        |
| Nachtschweiß   | Häufig                             |
| Pruritus   |                                    |
| Ausschlag  |                                    |
| Alopezie   | Gelegentlich                       |
| Trockene Haut  |                                    |
| Urtikaria  |                                    |
|  |                                    |
| <b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:</b>       |                                    |
| Rückenschmerzen  | Häufig                             |
| Myalgie  |                                    |
| Arthralgie   |                                    |
| Muskelkrämpfe  |                                    |
| <b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege:</b>                         |                                    |
| Nierenfunktionsstörungen   | Häufig                             |
| Reduzierte renale Kreatininclearance                                 |                                    |
| Erhöhte Kreatininwerte im Blut                                       |                                    |
| Nierenversagen   | Gelegentlich                       |
| Hämaturie  |                                    |
| <b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:</b>        |                                    |
| Männliche Infertilität   | Gelegentlich                       |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:</b> |                                    |
| 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

Einfluss der Behandlungsdauer oder des Anwendungsgebiets hinsichtlich Nebenwirkungen

Eine schwere Neutropenie (ANC < 500/μl) wird häufiger bei CMV-Retinitis-Patienten (14 %), welche 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, welche 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 ein häufiger Befund.

Das allgemeine Sicherheitsprofil von Valcyte änderte sich nicht mit der Verlängerung der Prophylaxe auf bis zu 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 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 in pädiatrischen klinischen Studien waren Durchfall, Übelkeit, Neutropenie, Leukopenie und Anämie.

Das Gesamtsicherheitsprofil bei Kindern und Jugendlichen nach Organtransplantation war mit dem bei Erwachsenen vergleichbar. Neutropenie wurde in den beiden durchgeführten Studien bei pädiatrischen 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/μl) war bei pädiatrischen 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 dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
D-53175 Bonn  
Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de)

anzuzeigen.

#### 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 von Überdosierungen, einige mit tödlichem Ausgang, mit i.v. Ganciclovir 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-Valinester (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 nur 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 virostatische 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 IC<sub>50</sub> 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 Be-

handlungsarmen 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 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 (1.000 mg dreimal täglich) erhielten, beginnend innerhalb von 10 Tagen und bis zum Tag 100 nach der Transplantation. Patienten nach Lungen- oder Darmtransplantation waren nicht in die Studie eingeschlossen. Die Inzidenz der CMV-Erkrankung (CMV-Syndrom plus invasive 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 von 100 auf 200 Tage nach der Transplantation verlängerten CMV-Prophylaxe mit Valcyte 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, gefolgt von einer Placebogabe für weitere 100 Tage. Der Anteil der Patienten, die eine CMV-Erkrankung während der ersten 12 Monate nach der Transplantation entwickelten, wird in Tabelle 2 auf Seite 7 gezeigt.

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 die CMV-Prophylaxe für 100 Tage nach der Transplantation erhalten haben.

**Tabelle 2: Prozentualer Anteil der Nierentransplantationspatienten mit einer CMV-Erkrankung<sup>1</sup>, 12-Monate-ITT-Population<sup>A</sup>**

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

<sup>1</sup> CMV-Erkrankung ist definiert entweder als CMV-Syndrom oder Gewebe-invasive CMV.  
<sup>2</sup> 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.  
<sup>A</sup> 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 über die Behandlung von 100 Tagen versus 34,2% im Studienarm über die Behandlung von 200 Tagen. Die Differenz zwischen beiden Behandlungsarmen betrug 14,3% [3,2%; 25,3 %].

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 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 wiederum 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 Inzidenz von 6,9%.

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

Genotypische Analysen wurden beim UL54- und UL97- Gen in extrahiertem Virus von je 72 Patienten durchgeführt. Die Patienten haben den Resistenzzustandentscheidungskriterien 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-Infek-

tion 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 Anwendung 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- und CMV-positiven Patienten:**

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

Siehe Tabelle 3

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:

Siehe Tabelle 4

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 entsprechen 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<sub>max</sub>-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<sub>d</sub>) 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 in Bezug auf die verschiedenen Organe und Altersbereiche 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

**Tabelle 3:**

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

**Tabelle 4:**

| Parameter                           | Ganciclovir (1000 mg 3 × tägl.) n = 82 | Valganciclovir (900 mg, 1 × tägl.) n = 161 |  |
|-------------------------------------|--|--|--|
|                                     |  | Ganciclovir                                |  |
| AUC <sub>(0-24 h)</sub> (µg · h/ml) | 28,0 ± 10,9                            | 46,3 ± 15,2                                |  |
| C <sub>max</sub> (µg/ml)            | 1,4 ± 0,5                              | 5,3 ± 1,5                                  |  |



AUC<sub>0-24h</sub>-Werte in allen Altersgruppen, einschließlich der Erwachsenengruppe, sehr ähnlich waren. Die mittleren AUC<sub>0-24h</sub>- und C<sub>max</sub>-Werte waren in allen pädiatrischen Altersgruppen unter 12 Jahren ebenfalls ähnlich, obwohl es einen Trend hin zu absteigenden mittleren AUC<sub>0-24h</sub>- und C<sub>max</sub>-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<sub>1/2</sub>) 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 Modellberechneten AUC<sub>0-24h</sub>-Bereiche für Ganciclovir sowie die Mittelwerte und Standardabweichungen für AUC<sub>0-24h</sub>, C<sub>max</sub>, CL und t<sub>1/2</sub> für die relevanten pädiatrischen Altersgruppen im Vergleich zu Daten von Erwachsenen aus diesen beiden Studien zusammen:

Siehe Tabelle 5

Die einmalige tägliche Valcyte Dosis basierte in beiden oben beschriebenen Studien auf der Körperoberfläche (KOF) sowie der Kreatininclearance (Clcr), 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 gegebenem 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 Herstel-

lung 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<sub>0-12h</sub>-Wert war jedoch niedriger im Vergleich zu den mittleren AUC<sub>0-12h</sub>-Werten aus der ersten Studie. Die folgende Tabelle zeigt die mittleren AUC-, C<sub>max</sub>- und t<sub>1/2</sub>-Werte mit der jeweiligen Standardabweichung im Vergleich zu Daten von Erwachsenen:

Siehe Tabelle 6 auf Seite 10

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.

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

Siehe Tabelle 7 auf Seite 10

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<sub>0-24h</sub> 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 450 mg Filmtabletten 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 Ganciclovirspiegeln ausgelöst, die vergleichbar oder niedriger waren als die verabreichte Induktionsdosis beim Menschen.

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

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.

**Tabelle 5:**

| 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 <sub>0-24h</sub> (µg · h/ml) | 46,3 ± 15,2 | 68,1 ± 19,8            | 64,3 ± 29,2         | 59,2 ± 15,1                   | 50,3 ± 15,0               |
| AUC <sub>0-24h</sub> -Bereich    | 15,4–116,1  | 34–124                 | 34–152              | 36–108                        | 22–93                     |
| C <sub>max</sub> (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 <sub>1/2</sub> (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

Tabelle 6:

| 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) |
| AUC <sub>0-∞</sub> (µg · h/ml)   | 25,4 ± 4,32 | –                                  | –                                    | –                                     |
| AUC <sub>0-12h</sub> (µg · h/ml) | –           | 38,2 ± 42,7                        | 30,1 ± 15,1                          | 20,85 ± 5,40                          |
| C <sub>max</sub> (µg/ml)         | 9,03 ± 1,26 | 12,9 ± 21,5                        | 5,44 ± 4,04                          | –                                     |
| t <sub>1/2</sub> (h)             | 3,32 ± 0,47 | 2,52 ± 0,55                        | 2,98 ± 1,26                          | 2,98 ± 1,12                           |

GAN = Ganciclovir, i.v.  
VAL = Valganciclovir, oral

Tabelle 7:

| Geschätzte Kreatinin-Clearance (ml/min) | n | Scheinbare Clearance (ml/min) Mittelwert ± Standardabweichung | AUC <sub>last</sub> (µg·h/ml) Mittelwert ± Standardabweichung | Halbwertszeit (Stunden) Mittelwert ± Standardabweichung |
|---|---|---|---|---|
| 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   |

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 (E211)  
Saccharin-Natrium  
Mannitol

Tutti-frutti-Aroma:  
Maltodextrin (aus Mais)  
Propylenglykol  
Arabisches Gummi E414 sowie naturidentische Aromastoffe, hauptsächlich aus Bananen-, Ananas- und Pfirsicharoma

### 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

Faltschachtel mit einer 100-ml-Braunglasflasche mit kindergesichertem 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) unterteilt 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 beim Umgang mit dem Pulver und der rekonstituierten Lösung Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4). Das Einatmen und der direkte Kontakt von Pulver oder Lösung mit der Haut oder der Schleimhaut sind zu vermeiden. Bei Kontakt 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.

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

- In einen Standmesszylinder werden 91 ml Wasser gegeben.
- Der kindergesicherte Verschluss wird entfernt, das Wasser in die Flasche gegeben und die Flasche wieder mit dem kindergesicherten Verschluss verschlossen. Die verschlossene Flasche wird geschüttelt, bis sich das Pulver aufgelöst

und sich eine klare, farblose bis braune Lösung gebildet hat.

- Der kindergesicherte Verschluss wird entfernt und der Flaschenadapter auf den Flaschenhals aufgesetzt.
- Die Flasche wird fest mit dem kindergesicherten Verschluss verschlossen. Hierdurch werden der korrekte Sitz des Flaschenadapters und die Kindersicherung des Verschlusses gewährleistet.
- Das Datum des Ablaufs der Haltbarkeit der rekonstituierten Lösung wird auf dem Flaschenetikett vermerkt (siehe Abschnitt 6.3).

Es wird empfohlen, während der Rekonstitution und des Abwischens 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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

68145.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
01. August 2008  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
10. September 2013

## 10. STAND DER INFORMATION

April 2022

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

## 12. PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

1 Flasche mit 12 g Pulver N 1

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind in Deutschland auf den Internetseiten des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt