

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Valganciclovir Mylan 450 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 450 mg Valganciclovir (als Valganciclovirhydrochlorid).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Rosafarbene, ovale, bikonvexe Filmtablette mit abgeschrägten Kanten und der Prägung „M“ auf der einen Seite der Tablette und „V45“ auf der anderen Seite. Die Abmessungen betragen 18,4 mm × 8,4 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

Valganciclovir Mylan 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

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

Valganciclovir Mylan 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.

Dosierung

Behandlung der Cytomegalievirus (CMV)-Retinitis

Erwachsene Patienten

Initialtherapie der CMV-Retinitis:

Bei Patienten mit aktiver CMV-Retinitis beträgt die empfohlene Dosis 900 mg Valganciclovir (zwei Valganciclovir Mylan 450 mg Filmtabletten) zweimal täglich über 21 Tage, möglichst mit einer Mahlzeit eingenommen. 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 (zwei Valganciclovir Mylan 450 mg Filmtabletten) einmal täglich, möglichst mit einer Mahlzeit eingenommen. 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 Valganciclovir zur Behandlung der CMV-Retinitis wurden bei Kindern und Jugendlichen nicht durch adäquate und gut kontrollierte klinische Studien untersucht.

Prophylaxe der CMV-Erkrankung nach Organtransplantation

Erwachsene Patienten

Bei Patienten nach einer Nierentransplantation beträgt die empfohlene Dosis 900 mg (zwei Valganciclovir Mylan 450 mg Filmtabletten) 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 (zwei Valganciclovir Mylan 450 mg Filmtabletten) 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 Valganciclovir auf der Körperoberfläche (KOF) sowie auf der Kreatininclearance (Clcr) nach Schwartz (ClcrS) und wird anhand der folgenden Formel berechnet:

Pädiatrische Dosis (mg) = $7 \times \text{KOF} \times \text{ClcrS}$ (siehe Mosteller- und Schwartz-Kreatininclearance-Formel unten).

Wenn die berechnete Schwartz-Kreatininclearance 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:

Mosteller KOF (m²) =

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

Schwartz-Kreatininclearance (ml/min/1,73 m²) =

$$\frac{k \times \text{Gewicht (cm)}}{\text{Serumkreatinin (mg/dl)}}$$

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 Untergruppen erforderlich sein (z. B. bei Kindern mit geringem Geburtsgewicht).

Bei Kindern und Jugendlichen nach einer Nierentransplantation sollte mit der Gabe der empfohlenen einmal täglichen Dosis (mg = $7 \times \text{KOF} \times \text{ClcrS}$) 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 mit der Gabe der empfohlenen einmal täglichen Dosis (mg = $7 \times \text{KOF} \times \text{ClcrS}$) innerhalb von 10 Tagen nach der Transplantation begonnen und bis 100 Tage nach der Transplantation fortgeführt werden.

Für die tatsächlich gegebene Dosis sollten alle berechneten Dosen auf die nächsten 25 mg gerundet werden. Wenn die berechnete Dosis 900 mg überschreitet, sollte eine Maximaldosis von 900 mg gegeben werden. Eine Lösung zum Einnehmen ist die bevorzugte Darreichungsform, da diese eine Dosierung nach der obigen Formel ermöglicht. Es können jedoch auch Valganciclovir Mylan 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 Valganciclovir Mylan 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 Tabelle auf Seite 2 anzupassen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

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

Für Männer =

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

Für Frauen = 0,85 × Wert für Männer

| Clcr (ml/min) | Initialdosis Valganciclovir | Erhaltungs- bzw. Prophylaxedosis Valganciclovir |
|---------------|----------------------------------|---|
| ≥ 60 | 900 mg (2 Tabletten) 2 × täglich | 900 mg (2 Tabletten) 1 × täglich |
| 40–59 | 450 mg (1 Tablette) 2 × täglich | 450 mg (1 Tablette) 1 × täglich |
| 25–39 | 450 mg (1 Tablette) 1 × täglich | 450 mg (1 Tablette) alle 2 Tage |
| 10–24 | 450 mg (1 Tablette) alle 2 Tage | 450 mg (1 Tablette) 2 × wöchentlich |
| < 10 | nicht empfohlen | nicht empfohlen |

Dialysepflichtige Patienten:

Für dialysepflichtige Patienten (Clcr < 10 ml/min) kann keine Dosierungsempfehlung gegeben werden. Daher soll Valganciclovir bei diesen Patienten nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

Sicherheit und Wirksamkeit von Valganciclovir 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 Valganciclovir zu einer deutlichen Verschlechterung des Blutbildes kommt, ist eine Behandlung mit hämatopoetischen Wachstumsfaktoren und/oder eine Therapieunterbrechung in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Valganciclovir Mylan wird oral angewendet und sollte möglichst mit einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Bei Kindern und Jugendlichen, die die Valganciclovir Mylan Tabletten nicht schlucken können, sollten andere erhaltliche Formulierungen angewendet werden.

Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels

Die Tabletten dürfen nicht zerbrochen oder zerdrückt werden. Da Valganciclovir beim Menschen potenziell teratogen und karzinogen wirkt, ist beim Umgang mit zerbrochenen Tabletten Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4). Direkter Kontakt von zerbrochenen oder zerdrückten Tabletten mit Haut oder Schleimhäuten ist zu vermeiden. Wenn es dennoch zu einem solchen Kontakt kommt, ist die Berührungsstelle gründlich mit Wasser und Seife zu reinigen, die Augen sind mit sterilem Wasser oder, wenn dies nicht zur Verfügung steht, mit Leitungswasser gründlich zu spülen.

4.3 Gegenanzeigen

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

Valganciclovir 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 daher geboten, wenn Valganciclovir an Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Aciclovir oder Penciclovir (oder deren Prodrugs Valaciclovir bzw. Famciclovir) verschrieben wird.

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 teratogen, teratogen und karzinogen und beeinträchtigte die Fertilität. Valganciclovir 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 Valganciclovir zu einer vorübergehenden oder dauerhaften Unterdrückung der Spermatogenese führt. Frauen im gebärfähigen Alter sollte 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 Valganciclovir (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/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 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 Valganciclovir bei Patienten mit bestehender 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 Nieren-

funktion sowie bei Kindern und Jugendlichen kann eine verstärkte hämatologische Überwachung angezeigt sein, die mindestens bei jedem Besuch der Transplantationsklinik vorgenommen werden sollte. Wenn sich eine schwere Leukopenie, Neutropenie, Anämie und/oder Thrombozytopenie entwickelt, wird eine Behandlung mit hämatopoetischen Wachstumsfaktoren und/oder eine Therapieunterbrechung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Unterschiede in der Bioverfügbarkeit zu oral angewendetem Ganciclovir

Die Bioverfügbarkeit von Ganciclovir aus einer Einzeldosis von 900 mg Valganciclovir beträgt etwa 60 %, verglichen mit etwa 6 % nach oraler Anwendung von 1.000 mg Ganciclovir (als Kapseln). Überdosierungen mit Ganciclovir können lebensbedrohliche Nebenwirkungen hervorrufen. Deshalb ist bei Einleitung der Behandlung und bei Umstellung von der Initial- auf die Erhaltungstherapie eine sorgfältige Einhaltung der Dosisempfehlungen angebracht; eine Umstellung von einer oralen Behandlung mit Ganciclovir-Kapseln auf Valganciclovir-Filmtabletten ist nicht im Verhältnis von 1:1 möglich. Patienten, die von Ganciclovir-Kapseln umgestellt werden, sind auf das Risiko einer Überdosierung hinzuweisen, wenn sie mehr als die vorgeschriebene Anzahl Valganciclovir Mylan Tabletten einnehmen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.9).

Nierenfunktionsstörung

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

Bei Dialysepatienten sollte Valganciclovir nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Bei Patienten unter Imipenem/Cilastatin und Ganciclovir wurden Krampfanfälle beobachtet. Valganciclovir 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 Valganciclovir 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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**Wechselwirkungen mit Valganciclovir**

In-vivo wurden keine Arzneimittelinteraktionsstudien mit Valganciclovir 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 um 38 % bis 67 % beobachtet, wodurch eine pharmakokinetische Interaktion während der gleichzeitigen Anwendung dieser Arzneimittel bestätigt wurde. Signifikante Auswirkungen auf die Ganciclovir-Konzentration 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 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 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).

Mögliche Arzneimittelwechselwirkungen

Die Toxizität kann erhöht sein, wenn Ganciclovir/Valganciclovir gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet wird, die myelosuppressiv sind oder eine Nierenfunktionsstörung verursachen können. Dies schließt Nukleosidanaloga (z. B. Zidovudin, Didanosin, Stavudin) und 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. Männliche Patienten müssen darauf hingewiesen werden, während der Behandlung mit Valganciclovir und für mindestens 90 Tage danach 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 Valganciclovir 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.

Valganciclovir 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 Valganciclovir 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 Valganciclovir, stiegen die mittlere Spermiedichte und die Spermien-

motilität 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 Valganciclovir 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 Valganciclovir berichtet wurden, in der Tabelle der Nebenwirkungen auf Seite 4 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 auf Seite 4 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 ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) und selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$).

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 zu intravenösem Ganciclovir mit einem höheren Risiko für Diarrhö assoziiert. Pyrexie, Candida-Infektionen, Depression, schwerwiegende Neutropenie (ANC < 500/ μ l) und Hautreaktionen treten häufiger bei Patienten mit HIV auf. Renale und hepatische Funktionsstörungen werden häufiger bei Transplantatempfängern berichtet.

b. Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Siehe Tabelle unten

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/ μ 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 (ANC < 500/ μ 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 Valganciclovir 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.

| Systemorganklasse | Sehr häufig ($\geq 1/10$) | Häufig ($\geq 1/100$ bis < 1/10) | Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis < 1/100) | Selten ($\geq 1/10.000$ bis < 1/1.000) |
|--|--|---|---|---|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | Candida-Infektion einschließlich oraler Candidose. Infektionen der oberen Atemwege. | Sepsis. Influenza. Zellulitis. Harnwegsinfektionen. | | |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | Neutropenie. Anämie. | Thrombozytopenie. Leukopenie. Pancytopenie. | Knochenmarkversagen. | Aplastische Anämie. Agranulozytose*. Granulozytopenie*. |
| Erkrankungen des Immunsystems | | Hypersensitivität. | | Anaphylaktische Reaktion*. |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | Verminderter Appetit. | Gewichtsverlust. | | |
| Psychiatrische Erkrankungen | | Depression. Angstzustände. Verwirrtheit. | Agitiertheit. Psychotische Zustände. Denkstörungen. Halluzinationen. | |
| Erkrankungen des Nervensystems | Kopfschmerzen. | Insomnie. Dysgeusie (Geschmacksstörungen). Hypästhesie. Parästhesie. Periphere Neuropathie. Schwindel. Krampfanfälle. | Tremor. | |
| Augenerkrankungen | | Sehstörungen. Makulaödem. Netzhautablösung**. Mouches volantes. Augenschmerzen. Konjunktivitis. | | |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | | Ohrenscherzen. | Taubheit. | |
| Herzerkrankungen | | | Arrhythmie. | |
| Gefäßerkrankungen | | Hypotonie. | | |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Husten. Dyspnö. | | | |

Fortsetzung Tabelle auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle

| Systemorganklasse | Sehr häufig (≥ 1/10) | Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10) | Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100) | Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000) |
|--|--|---|---|---|
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Diarrhö. Übelkeit. Erbrechen. Abdominalschmerzen. | Oberbauchschmerzen. Dyspepsie. Obstipation. Flatulenz. Dysphagie. Abdominale Überdehnung/ geblähtes Abdomen. Mundgeschwüre. Pankreatitis. | | |
| Leber- und Gallenerkrankungen | | Störungen der Leberfunktion. Erhöhte Werte für die alkalische Phosphatase im Blut. Aspartat Aminotransferase (ASAT (= GOT)) erhöht. Alanin Aminotransferase (ALAT (= GPT)) erhöht. | | |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | Dermatitis. | Nächtliche Schweißausbrüche. Pruritus. Ausschlag. Alopezie. | Urtikaria. Trockene Haut. | |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | | Rückenschmerzen. Myalgie. Arthralgie. Muskelspasmen. | | |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | | Renale Kreatininclearance reduziert. Nierenfunktionsstörungen. Erhöhte Kreatininwerte im Blut. | Hämaturie. Nierenversagen. | |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | | | Männliche Infertilität. | |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Pyrexie. Müdigkeit. | Schüttelfrost. Schmerzen. Unwohlsein. Asthenie. | Schmerzen im Brustraum. | |

* 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.

c. Kinder und Jugendliche

Valganciclovir 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 demjenigen 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 Neu-

geborenen 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 Valganciclovir 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** anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

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 während der Postmarketing-Erfahrung sind Berichte von 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, akutes Nierenversagen, Kreatininanstieg.
- **Gastrointestinale Toxizität:** Bauchschmerzen, Diarrhö, Erbrechen.
- **Neurotoxizität:** generalisierter Tremor, Krampfanfall.

Gegenmaßnahmen

Hämodialyse und Flüssigkeitszufuhr können zur Senkung der Blutplasmaspiegel bei Patienten nach einer Überdosis Valganciclovir 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 Ganciclovirtri-

phosphat 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 Valganciclovir 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 Valganciclovir.

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 Valganciclovir 900 mg zweimal täglich oder i. v. Ganciclovir 5 mg/kg zweimal täglich zugewiesen. Der Anteil der Patienten mit photographisch 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 Valganciclovir 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 Valganciclovir erhielt, 226 (160) Tage und in der Gruppe, die eine Initialtherapie mit intravenösem Ganciclovir und eine Erhaltungstherapie mit Valganciclovir erhielt, 219 (125) Tage.

Prophylaxe einer CMV-Erkrankung nach einer Transplantation:

Bei Patienten mit hohem CMV-Erkrankungsrisiko (D+/R-) nach Herz-, Leber- oder Nieren-

transplantation wurde eine doppelblinde, *double-dummy* kontrollierte Vergleichsstudie durchgeführt, bei der die Patienten entweder Valganciclovir (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 Valganciclovir 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 Valganciclovir zu bewerten. Die Patienten wurden randomisiert (1 : 1) und erhielten Valganciclovir 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 untenstehender Tabelle gezeigt.

Es haben signifikant weniger Hochrisikopatienten nach einer Nierentransplantation eine CMV-Erkrankung entwickelt, nachdem

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 Behandlungs- gruppen |
|---|--|--|---|
| 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 über die Behandlung von 100 Tagen und 34,2 % im Studienarm über die Behandlung von 200 Tagen. Die Differenz zwischen beiden Behandlungsarmen betrug 14,3 % [3,2 %; 25,3 %].

sie Valganciclovir zur CMV-Prophylaxe für 200 Tage nach der Transplantation erhalten haben, im Vergleich zu Patienten, die Valganciclovir zur CMV-Prophylaxe für 100 Tage nach der Transplantation erhalten haben.

Die Überlebensrate des Transplantats sowie das Auftreten einer durch Biopsie nachgewiesenen akuten Abstoßungsreaktion waren 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 sind 4 weitere Fälle von Transplantatverlust aufgetreten, die alle in der Behandlungsgruppe mit einer Behandlungsdauer von 100 Tagen aufgetreten sind. 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 chronischer Anwendung 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 enthalten.

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 Gan-

ciclovir 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 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 Valganciclovir 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 mit 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 auf 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) nach Nierentransplantation (n = 57), 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) nach einer Herztransplantation (n = 14), die an zwei aufeinanderfolgenden Tagen jeweils eine 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 wurde 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.

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). Im Vergleich dazu beträgt die Bioverfügbarkeit von Ganciclovir nach Gabe von 1.000 mg Ganciclovir oral (als Kapseln) 6%–8 %.

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:

Siehe Tabelle oben

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 Organtransplantation nach täglicher oraler Gabe von Ganciclovir und Valganciclovir zeigt die folgenden Werte:

Siehe Tabelle unten

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

Einfluss von Nahrung:

Eine Dosisproportionalität hinsichtlich des AUC-Wertes von Ganciclovir nach Anwendung von Valganciclovir in einem Dosisbereich von 450 bis 2.625 mg konnte nur nach Nahrungsaufnahme nachgewiesen werden. 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 Valganciclovir zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen wird. Valganciclovir wurde in klinischen Studien nur zusammen mit den Mahlzeiten angewendet. Daher wird empfohlen, dass Val-

ganciclovir mit den Mahlzeiten 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 $0,680 \text{ l/kg} \pm 0,161 \text{ l/kg}$ ($n = 114$). Bei intravenös angewendetem Ganciclovir korreliert das Verteilungsvolumen mit dem Körpergewicht. Das Verteilungsvolumen beträgt im Steady-State zwischen $0,54 \text{ l/kg} - 0,87 \text{ l/kg}$. Ganciclovir tritt in den Liquor cerebrospinalis über. Bei Ganciclovir-Konzentrationen zwischen $0,5 \mu\text{g/ml}$ und $51 \mu\text{g/ml}$ 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) nach einer Herztransplantation ($n = 14$) 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 Erwachsenenpopulation, 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 Tabelle auf Seite 9 fasst die Modellberechneten 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:

Die einmalige tägliche Valganciclovir 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 intra-

| Parameter | Ganciclovir (5 mg/kg, i. v.) n = 18 | Valganciclovir (900 mg, p. o.) n = 25 | |
|---|---|--|-----------------|
| | | Ganciclovir | Valganciclovir |
| $AUC_{(0-12 \text{ h})}$ ($\mu\text{g} \times \text{h/ml}$) | 28,6 \pm 9,0 | 32,8 \pm 10,1 | 0,37 \pm 0,22 |
| C_{max} ($\mu\text{g/ml}$) | 10,4 \pm 4,9 | 6,7 \pm 2,1 | 0,18 \pm 0,06 |

| Parameter | Ganciclovir (1.000 mg 3 x tägl.) n = 82 | Valganciclovir (900 mg, 1 x tägl.) n = 161 |
|---|---|--|
| | | Ganciclovir |
| $AUC_{(0-24 \text{ h})}$ ($\mu\text{g} \times \text{h/ml}$) | 28,0 \pm 10,9 | 46,3 \pm 15,2 |
| C_{max} ($\mu\text{g/ml}$) | 1,4 \pm 0,5 | 5,3 \pm 1,5 |

| PK Parameter | Erwachsene* | | Kinder | | |
|--|-------------------------|------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|
| | ≥ 18 Jahre (n = 160) | < 4 Monate (n = 14) | 4 Monate – ≤ 2 Jahre (n = 17) | > 2 – < 12 Jahre (n = 21) | ≥ 12 Jahre – 16 Jahre (n = 25) |
| AUC _(0–24 h) (μg × h/ml) | 46,3 ± 15,2 | 68,1 ± 19,8 | 64,3 ± 29,2 | 59,2 ± 15,1 | 50,3 ± 15,0 |
| AUC _{0–24 h} -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 (1/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.

venös 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) 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:

Siehe untenstehende Tabelle

Diese Daten sind zu eingeschränkt, um daraus Schlüsse über 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 von Ganciclovir nach einer einzelnen oralen Dosis von 900 mg Valganciclovir Tabletten bei Patienten mit unterschiedlichem Grad einer Nierenfunktionsstörung:

Siehe Tabelle 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 kann eine Dosisempfehlung für Valganciclovir Mylan Tabletten nicht gegeben werden, weil die für diese Patienten erforderliche individuelle Valganciclovir Dosis unter der Dosisstärke der 450 mg Tabletten liegt. Valganciclovir Filmtabletten sollten daher bei diesen Patienten nicht angewendet werden (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 nach Nahrungsaufnahme ungefähr 60%. Die Ganciclovir AUC_{0–24h} war ver-

gleichbar mit der von 5 mg/kg intravenösem Ganciclovir bei Lebertransplantationspatienten.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Es liegen keine Untersuchungen zur Sicherheit und Wirksamkeit von Valganciclovir 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 Valganciclovir 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, 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

Tablettenkern
Mikrokristalline Cellulose
Crospovidon (Typ A)
Steinsäure (Ph. Eur.) [pflanzlich]

| 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 _(0–24 h) (μg × h/ml) | 25,4 ± 4,32 | – | – | – |
| AUC _{0–24 h} (μg × h/ml) | – | 38,25 ± 42,7 | 30,1 ± 15,1 | 20,85 ± 5,40 |
| C _{max} (μg × ml) | 9,03 ± 1,26 | 12,9 ± 21,5 | 5,44 ± 4,04 | – |
| t _{1/2} (h) | 3,32 ± 0,47 | 2,52 ± 0,55 | 2,98 ± 1,26 | 2,98 ± 1,12 |

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

| 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 \pm 99 | 49,5 \pm 22,4 | 4,85 \pm 1,4 |
| 21–50 | 6 | 136 \pm 64 | 91,9 \pm 43,9 | 10,2 \pm 4,4 |
| 11–20 | 6 | 45 \pm 11 | 223 \pm 46 | 21,8 \pm 5,2 |
| \leq 10 | 6 | 12,8 \pm 8 | 366 \pm 66 | 67,5 \pm 34 |

Filmüberzug
Hydromellose
Titandioxid (E171)
Macrogol 400
Eisen(III)-oxid (E172)
Polysorbat 80

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

HDPE-Flaschen: 3 Jahre. Nach dem ersten Öffnen innerhalb von 3 Monate verwenden.

Blisterpackungen: 3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Aufbewahrungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Mit Aluminiumfolie versiegelte HDPE-Flaschen mit kindersicherem Polypropylen (PP)-Verschluss mit 60 Filmtabletten. PVC/PE/PVdC/Al-Blisterpackungen mit 60 Filmtabletten. PVC/PE/PVdC/Al-Blisterpackungen mit perforierten Blistern zur Abgabe von Einzeldosen mit 60 \times 1 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Mylan Germany GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

Mitvertrieb:
Viartis Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

8. ZULASSUNGSNUMMER

91077.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
6. Februar 2015
Datum der Verlängerung der Zulassung:
14 Mai 2019

10. STAND DER INFORMATION

September 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt