

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Valganciclovir Accord 450 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 496,3 mg Valganciclovir-Hydrochlorid, entsprechend 450 mg Valganciclovir (als freie Base).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Etwa 16,7 x 7,8 mm große rosafarbene, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „J“ auf der einen und der Prägung „156“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Valganciclovir Accord wird zur Induktions- und Erhaltungstherapie der Cytomegalovirus (CMV)-Retinitis bei erwachsenen Patienten mit erworbenem Immunschwächesyndrom (AIDS) angewendet.

Valganciclovir Accord wird zur Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei CMV-negativen Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen (ab der Geburt bis 18 Jahre) angewendet, die ein solides Organtransplantat von einem CMV-positiven Spender erhalten haben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Vorsicht – Zur Vermeidung einer Überdosierung müssen die Dosierungsempfehlungen strikt eingehalten werden; siehe Abschnitt 4.4 und 4.9.

Valganciclovir wird nach der Einnahme rasch und umfassend zu Ganciclovir metabolisiert. Eingenommenes Valganciclovir 900 mg zweimal täglich entspricht therapeutisch einer intravenösen Gabe von Ganciclovir 5 mg/kg zweimal täglich.

Behandlung der Cytomegalievirus (CMV)-Retinitis

Erwachsene Patienten

Induktionstherapie der CMV-Retinitis:

Bei Patienten mit aktiver CMV-Retinitis beträgt die empfohlene Dosis 900 mg Valganciclovir (zwei Valganciclovir Accord 450 mg Filmtabletten) 21 Tage lang zweimal täglich, möglichst mit einer Mahlzeit eingenommen. Eine längere Induktionstherapie kann das Risiko von Knochenmarktoxizität erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Erhaltungstherapie der CMV-Retinitis:

Nach der Induktionstherapie oder bei Patienten mit inaktiver CMV-Retinitis beträgt die empfohlene Dosis 900 mg Valganciclovir (zwei Valganciclovir Accord 450 mg Filmtabletten) einmal täglich, möglichst mit einer Mahlzeit eingenommen. Bei einer Verschlechterung der Retinitis kann die Induktionstherapie wiederholt werden; es ist jedoch die Möglichkeit einer viralen Arzneimittelresistenz in Betracht zu ziehen.

Die Dauer der Erhaltungstherapie sollte auf individueller Basis ermittelt werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Valganciclovir in der Behandlung der CMV-Retinitis bei Kindern und Jugendlichen ist nicht durch adäquate und entsprechend kontrollierte Studien untersucht.

Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei soliden Organtransplantationen:

Erwachsene Patienten

Bei Nierentransplantatempfängern beträgt die empfohlene Dosis 900 mg (zwei Valganciclovir Accord 450 mg Filmtabletten) einmal täglich. Die Behandlung muss innerhalb von 10 Tagen nach der Transplantation begonnen und bis zum 100. Tag nach der Transplantation fortgeführt werden. Die prophylaktische Gabe kann bis zum 200. Tag nach der Transplantation fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4, 4.8 und 5.1).

Bei Patienten nach einer anderen soliden Organtransplantation als einer Nierentransplantation beträgt die empfohlene Dosis 900 mg (zwei Valganciclovir Accord 450 mg Filmtabletten) einmal täglich. Die Behandlung muss innerhalb von 10 Tagen nach der Transplantation begonnen und bis zum 100. Tag nach der Transplantation fortgeführt werden.

Die Filmtabletten sind möglichst zusammen mit einer Mahlzeit einzunehmen.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern (ab der Geburt) und Jugendlichen, bei denen nach einer soliden Organtransplantation ein Risiko für die Entwicklung einer CMV-Erkrankung besteht, beruht die empfohlene einmal tägliche Dosis Valganciclovir auf der Körperoberfläche (KOF) und der Kreatinin-Clearance (Clcr) nach der Schwartz-Formel (ClcrS). Die Dosisberechnung erfolgt wie folgt:

Pädiatrische Dosis (mg) = 7 x KOF x ClcrS (siehe Mosteller-Formel für KFO und Schwartz-Formel für Kreatinin-Clearance unten).

Wenn die berechnete Kreatinin-Clearance nach Schwartz 150 ml/min/1,73 m² überschreitet, ist bei der Berechnung ein maximaler Wert von 150 ml/min/1,73 m² zu verwenden:


$$\text{ClcrS (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{1,73 \cdot \text{Körperfläche (m}^2\text{)}}{3600}$$

$$\text{Dosiswert: Kreatinin-Clearance (ml / min / 1,73m}^2) = \frac{k \cdot \text{Körpergröße (cm)}}{\text{Serum-Kreatinin (mg / dl)}}$$

wobei $k = 0,45^*$ für Patienten < 2 Jahre, $0,55$ für Jungen von 2 bis < 13 Jahren und Mädchen von 2 bis 16 Jahren und $0,7$ für Jungen von 13 bis 16 Jahren. Für Patienten über 16 Jahre gilt die Erwachsenenendosis.

Die angegebenen k -Werte basieren auf der Jaffé-Methode zur Bestimmung des Serumkreatinins; sie bedürfen möglicherweise einer Korrektur, wenn enzymatische Methoden verwendet werden.

*Bei bestimmten Untergruppen (z.B. Kindern mit niedrigem Geburtsgewicht) kann ebenfalls eine Senkung des k -Werts erforderlich sein.

Bei Kindern und Jugendlichen nach einer Nierentransplantation muss die Behandlung mit der empfohlenen einmal täglichen mg-Dosis ($7 \times \text{KOF} \times \text{ClcrS}$) innerhalb von 10 Tagen nach der Transplantation begonnen und bis zum $200.$ Tag nach der Transplantation fortgeführt werden.

Bei Kindern und Jugendlichen nach einer anderen soliden Organtransplantation als einer Nierentransplantation muss die Behandlung mit der empfohlenen einmal täglichen mg-Dosis ($7 \times \text{KOF} \times \text{ClcrS}$) innerhalb von 10 Tagen nach der Transplantation begonnen und bis zum $100.$ Tag nach der Transplantation fortgeführt werden.

Zur Ermittlung der tatsächlich einzunehmenden Dosis sind alle berechneten Dosen auf die nächsten 25 mg zu runden. Wenn die berechnete Dosis 900 mg überschreitet, ist eine maximale Dosis von 900 mg zu geben. Die bevorzugte Darreichungsform ist die Lösung zum Einnehmen, da damit eine Dosierung nach der obigen Formel möglich ist. Valganciclovir Accord Filmtabletten können jedoch angewendet werden, wenn die berechneten Dosen innerhalb von 10% der verfügbaren Tablettendosis liegen und der Patient in der Lage ist, die Filmtabletten zu schlucken. Wenn die berechnete Dosis beispielsweise zwischen 405 mg und 495 mg liegt, kann eine 450 -mg-Filmtablette eingenommen werden.

Es wird empfohlen, den Serumkreatininspiegel regelmäßig zu überwachen und bei Veränderungen in Körpergröße und -gewicht die Dosis während der Prophylaxe gegebenenfalls entsprechend anzupassen.

Besondere Dosierungshinweise

Kinder und Jugendliche:

Die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen nach einer soliden Organtransplantation wird individuell auf Basis der Nierenfunktion sowie der Körperoberfläche des Patienten bestimmt.

Ältere Patienten:

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei dieser Patientengruppe wurde nicht untersucht. Es wurden keine Studien mit Erwachsenen über 65 Jahren durchgeführt. Da die Nierenfunktion mit dem Alter abnimmt, sollte Valganciclovir Accord bei älteren Patienten unter besonderer Beachtung des Nierenstatus angewendet werden (siehe Tabelle unten) (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Serumkreatininspiegel oder geschätzte Kreatinin-Clearance müssen sorgfältig überwacht werden. Die Dosis ist abhängig von der Kreatinin-Clearance gemäß der folgenden Tabelle anzupassen (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

Die geschätzte Kreatinin-Clearance (ml/min) kann mit Hilfe folgender Formel in Abhängigkeit vom gemessenen Serumkreatininwert berechnet werden:

$$\text{Männer: } \frac{(140 - \text{Alter [Jahre]}) \times (\text{Gewicht [kg]})}{72 \times (0,011 \times \text{Serumkreatinin [Mikromol/l]})}$$

Frauen: Männlicher Wert x 0,85

Clcr (ml/min)	Induktionsdosis Valganciclovir	Erhaltungs-/prophylaktische Dosis Valganciclovir
≥ 60	900 mg (2 Filmtabletten) zweimal täglich	900 mg (2 Filmtabletten) einmal täglich
40 – 59	450 mg (1 Filmtablette) zweimal täglich	450 mg (1 Filmtablette) einmal täglich
25 – 39	450 mg (1 Filmtablette) einmal täglich	450 mg (1 Filmtablette) alle 2 Tage
10 – 24	450 mg (1 Filmtablette) alle 2 Tage	450 mg (1 Filmtablette) zweimal wöchentlich
< 10	Nicht empfohlen	Nicht empfohlen

Hämodialyse-Patienten:

Bei Hämodialyse-Patienten (Clcr < 10 ml/min) kann keine Dosisempfehlung gegeben werden. Bei diesen Patienten dürfen Valganciclovir Accord Filmtabletten nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Valganciclovir Accord Filmtabletten bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wurde nicht ermittelt (siehe Abschnitt 5.2).

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

Vor Therapieeinleitung siehe Abschnitt 4.4

Falls 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 Accord wird oral angewendet und muss möglichst mit einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Bei Kindern und Jugendlichen, die Valganciclovir Accord Filmtabletten nicht schlucken können, kann Valganciclovir Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen angewendet werden.

Vorsichtsmaßnahmen bei der Handhabung oder Anwendung des Arzneimittels

Die Filmtabletten dürfen nicht zerbrochen oder zerdrückt werden. Da Valganciclovir beim Menschen als potenziell teratogen und karzinogen eingestuft wird, ist bei der Handhabung zerbrochener Filmtabletten Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4). Direkten Kontakt zerbrochener oder zerdrückter Filmtabletten mit der Haut oder den Schleimhäuten vermeiden. Falls es zu einem solchen Kontakt kommt, die betroffenen Stellen gründlich mit Seife und Wasser waschen; Augen mit sterilem Wasser oder, falls dies nicht zur Verfügung steht, mit Leitungswasser spülen.

4.3 Gegenanzeigen

Valganciclovir Accord ist kontraindiziert bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Valganciclovir, Ganciclovir oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Valganciclovir Accord ist während der Stillzeit kontraindiziert (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 Valganciclovir Accord bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Aciclovir oder Penciclovir (oder deren Prodrugs Valaciclovir bzw. Famciclovir) verschrieben wird.

Mutagenität, Teratogenität, Karzinogenität, Fertilität und Kontrazeption

Vor Beginn der Behandlung mit Valganciclovir sind die Patienten auf die potenziellen Risiken für den Fetus hinzuweisen. In Tierstudien hat sich Ganciclovir als mutagen, teratogen und karzinogen erwiesen und beeinträchtigte die Fertilität. Valganciclovir ist daher beim Menschen als potenziell teratogene und karzinogene Substanz einzustufen, die angeborene Fehlbildungen und Krebserkrankungen hervorrufen kann (siehe Abschnitt 5.3). Basierend auf klinischen und nicht klinischen Studien gilt es ferner als wahrscheinlich, dass Valganciclovir eine vorübergehende oder dauerhafte Hemmung der Spermatogenese verursacht. Frauen im gebärfähigen Alter sind anzuhalten, während und mindestens 30 Tage nach der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütungsmethode zu benutzen. Männer sind anzuweisen, während der Behandlung und mindestens 90 Tage danach eine Barrieremethode zur Empfängnisverhütung zu benutzen, es sei denn, es ist ausgeschlossen, dass ihre Partnerin schwanger werden kann (siehe Abschnitt 4.6, 4.8 und 5.3).

Valganciclovir besitzt langfristig ein karzinogenes und reproduktionstoxisches Potenzial.

Myelosuppression

Unter der Behandlung mit Valganciclovir (und Ganciclovir) wurden bei Patienten eine schwere Leukopenie, Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie, Panzytopenie, Knochenmarkversagen und aplastische Anämie beobachtet. Die Behandlung darf nicht begonnen werden, wenn die absolute Neutrophilenzahl unter 500 Zellen/ μ l oder die Thrombozytenzahl unter 25.000/ μ l oder der Hämoglobinspiegel unter 8 g/dl liegt (siehe Abschnitt 4.2 und 4.8).

Wird die Prophylaxe länger als 100 Tage weitergeführt, muss das mögliche Risiko der Entwicklung einer Leukozytopenie und Neutropenie in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2, 4.8 und 5.1).

Valganciclovir Accord ist bei Patienten mit vorbestehender hämatologischer Zytopenie oder mit einer arzneimittelbedingten hämatologischen Zytopenie in der Anamnese sowie bei Patienten unter Strahlenbehandlung mit Vorsicht anzuwenden.

Es wird empfohlen, das komplette Blutbild und die Thrombozytenzahl während der Behandlung regelmäßig zu überwachen. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sowie bei Kindern und Jugendlichen kann eine engmaschigere hämatologische Überwachung (mindestens bei jedem Besuch der Transplantationsklinik) angezeigt sein. Wenn der Patient eine schwere Leukozytopenie, Neutropenie, Anämie und/oder Thrombozytopenie entwickelt, ist eine Behandlung mit hämatopoetischen Wachstumsfaktoren und/oder eine Therapieunterbrechung in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.2).

Unterschiede in der Bioverfügbarkeit zu oral angewendetem Ganciclovir

Die Bioverfügbarkeit von Ganciclovir nach einer Einzeldosis von 900 mg Valganciclovir liegt bei rund 60 %, verglichen mit etwa 6 % nach oraler Verabreichung von 1000 mg Ganciclovir (in Kapselform). Eine Überdosierung von Ganciclovir kann lebensbedrohliche Nebenwirkungen hervorrufen. Deshalb ist bei der Einleitung der Behandlung, bei der Umstellung von der Induktions- auf die Erhaltungstherapie sowie bei der Umstellung von oralem Ganciclovir auf Valganciclovir eine sorgfältige Einhaltung der Dosisempfehlungen erforderlich, da eine Umstellung von Valganciclovir Accord auf Ganciclovir-Kapseln nicht im Verhältnis 1:1 möglich ist. Patienten, die von Ganciclovir-Kapseln umgestellt werden, sind auf das Risiko einer Überdosierung hinzuweisen, wenn sie mehr als die vorgeschriebene Anzahl Valganciclovir Accord Filmtabletten einnehmen (siehe Abschnitt 4.2 und 4.9).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Dosisanpassung auf Basis der Kreatinin-Clearance erforderlich (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2).

Valganciclovir Accord Filmtabletten dürfen nicht bei Hämodialysepatienten angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2).

Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Bei Patienten, die Imipenem-Cilastatin und Ganciclovir einnehmen, wurden Krampfanfälle berichtet. Valganciclovir darf nur dann gleichzeitig mit Imipenem-Cilastatin angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen die potenziellen Risiken überwiegt (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten, die mit Valganciclovir und (a) Didanosin, (b) bekanntlich myelosuppressiven Arzneimitteln (z.B. Zidovudin) oder (c) die Nierenfunktion beeinträchtigenden Substanzen behandelt werden, sind engmaschig auf Anzeichen zusätzlicher toxischer Wirkungen zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

An der kontrollierten klinischen Studie mit Valganciclovir zur Prophylaxe einer CMV-Erkrankung nach Transplantationen (siehe Abschnitt 5.1) nahmen keine Patienten nach Lungen- oder Darmtransplantationen teil. Die Erfahrungen bei diesen Transplantatpatienten sind deshalb begrenzt.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittelwechselwirkungen mit Valganciclovir

Es wurden keine *In-vivo*-Interaktionsstudien mit Valganciclovir durchgeführt. Da Valganciclovir rasch und umfassend zu Ganciclovir metabolisiert wird, werden die bei Ganciclovir auftretenden Wechselwirkungen auch bei Valganciclovir erwartet.

Arzneimittelwechselwirkungen mit Ganciclovir

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Probenecid

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

Didanosin

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

Andere antiretrovirale wirksame Substanzen

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

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Imipenem-Cilastatin

Bei gleichzeitig mit Ganciclovir und Imipenem-Cilastatin behandelten Patienten wurden Krampfanfälle berichtet. Eine pharmakodynamische Interaktion zwischen diesen zwei Wirkstoffen kann nicht ausgeschlossen werden. Diese Wirkstoffe dürfen nur dann gleichzeitig angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen die potenziellen 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 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. Sexuell aktive Männer müssen darauf hingewiesen werden, während und für mindestens 90 Tage nach Beendigung der Behandlung mit Valganciclovir Kondome zur Kontrazeption zu benutzen, es sei denn, bei ihrer Partnerin ist die Möglichkeit einer Schwangerschaft ausgeschlossen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.3).

Schwangerschaft

Die Sicherheit einer Anwendung von Valganciclovir bei schwangeren Frauen ist nicht erwiesen. Ganciclovir, der aktive Metabolit von Valganciclovir, passiert problemlos die Placenta. Aufgrund seines pharmakologischen Wirkungsmechanismus und der in tierexperimentellen Studien mit Ganciclovir beobachteten Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3) besteht ein theoretisches Risiko teratogener Wirkungen beim Menschen.

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

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ganciclovir beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Die Möglichkeit, dass Ganciclovir in die Muttermilch gelangt 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. Daher muss während der Behandlung mit Valganciclovir abgestillt werden (siehe Abschnitt 4.3 und 5.3).

Fertilität

Eine kleine klinische Studie mit Nierentransplantationspatienten, die zur CMV-Prophylaxe bis zu 200 Tage lang Valganciclovir Accord erhielten, zeigte einen Einfluss von Valganciclovir auf die Spermatogenese; nach Beendigung der Behandlung wurde eine verminderte Spermiedichte und -beweglichkeit beobachtet. Dieser Effekt schien reversibel zu sein; sechs Monate nach Absetzen von Valganciclovir Accord hatten die Spermiedichte und -beweglichkeit wieder ein vergleichbares Niveau wie bei unbehandelten Kontrollen erreicht.

In Tierstudien beeinträchtigte Ganciclovir die Fertilität bei männlichen und weiblichen Mäusen. In klinisch relevanten Dosen hemmte es die Spermatogenese und verursachte Hodenatrophie bei Mäusen, Ratten und Hunden.

Basierend auf klinischen und nicht klinischen Studien gilt es als wahrscheinlch, dass Ganciclovir (und Valganciclovir) eine vorübergehende oder dauerhafte Hemmung der menschlichen Spermatogenese verursachen können (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 Einnahme von Valganciclovir und/oder Ganciclovir wurden Nebenwirkungen wie Krampfanfälle, Schwindel, und Verwirrheitszustände berichtet. Solche Wirkungen können das Ausführen von Aufgaben, die Aufmerksamkeit erfordern, beeinträchtigen, wie die Verkehrstüchtigkeit 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 bei Ganciclovir beobachteten Nebenwirkungen sind daher auch bei der Anwendung von Valganciclovir zu erwarten. Alle Nebenwirkungen die in klinischen Studien mit Valganciclovir beobachtet wurden, wurden zuvor auch schon bei Ganciclovir beobachtet. Deshalb sind Nebenwirkungen, welche bei Anwendung von i.v. oder oralem Ganciclovir (letztere Darreichungsform nicht mehr erhältlich) oder von Valganciclovir berichtet wurden, in der Tabelle der Nebenwirkungen unten enthalten.

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

Die in der Tabelle 1 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) und sehr selten ($< 1/10.000$). Das allgemeine Sicherheitsprofil von Ganciclovir/Valganciclovir ist bei HIV- und Transplantat-Populationen konsistent mit Ausnahme von Netzhautablösung, welche nur bei Patienten mit CMV-Retinitis berichtet wurde. Jedoch 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 $< 500/\mu\text{l}$) und Hautreaktionen treten häufiger bei Patienten mit HIV auf. Renale und hepatische Funktionsstörungen werden häufiger bei Transplantatempfängern berichtet.

b. Tabellarische Auflistung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Systemorganklassen gemäß MedDRA-Datenbank	Häufigkeit gemäß MedDRA-Konvention
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen:</i>	
Candida-Infektion einschließlich orale Candidose	Sehr häufig
Infektionen der oberen Atemwege	
Sepsis	Häufig
Influenza	
Infektionen des Harntrakts	
Zellgewebsentzündung	
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:</i>	
Neutropenie	Sehr häufig

Systemorganklassen gemäß MedDRA-Datenbank	Häufigkeit gemäß MedDRA-Konvention
Anämie	
Thrombozytopenie	Häufig
Leukopenie	
Panzytopenie	
Knochenmarkversagen	Gelegentlich
Aplastische Anämie	Selten
Agranulozytose*	
Granulozytopenie*	
<i>Erkrankungen des Immunsystems:</i>	
Hypersensitivität	Häufig
Anaphylaktische Reaktion*	Selten
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:</i>	
Verminderter Appetit	Sehr häufig
Gewichtsverlust	Häufig
<i>Psychiatrische Erkrankungen:</i>	
Depression	Häufig
Verwirrtheit	
Angstzustände	
Agitation (innere Unruhe)	Gelegentlich
Psychose	
Denkstörungen	
Halluzinationen	
<i>Erkrankungen des Nervensystems:</i>	
Kopfschmerzen	Sehr häufig
Schlaflosigkeit	Häufig
Periphere Neuropathie	
Schwindel	
Parästhesie	
Hypästhesie	
Krampfanfälle	
Dysgeusie (Geschmacksstörungen)	
Tremor	Gelegentlich
<i>Augenerkrankungen:</i>	
Sehstörungen	Häufig
Netzhautablösung**	
Mouches volantes	
Augenschmerzen	
Konjunktivitis	
Makulaödem	
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:</i>	
Ohrenschmerzen	Häufig
Taubheit	Gelegentlich

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

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

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

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Neutropenie

Das Risiko für das Auftreten einer Neutropenie ist auf Basis der Neutrophilenzahl vor der Behandlung nicht 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 ($< 100.000/\mu\text{l}$) besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Thrombozytopenie. Bei Patienten mit einer iatrogenen Immunsuppression, verursacht durch eine Behandlung mit Immunsuppressiva, besteht ein größeres Risiko für die Entwicklung einer Thrombozytopenie als bei Patienten mit AIDS (siehe Abschnitt 4.4). Eine schwere Thrombozytopenie kann mit potenziell lebensbedrohlichen Blutungen einhergehen.

Einfluss der Behandlungsdauer oder des Anwendungsgebietes hinsichtlich Nebenwirkungen

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

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

Das allgemeine Sicherheitsprofil von 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.

c. Kinder und Jugendliche

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

Die häufigsten berichteten Nebenwirkungen in pädiatrischen klinischen Studien waren Diarrhö, Übelkeit, Neutropenie, Leukopenie und Anämie.

Das Gesamtsicherheitsprofil bei Kindern und Jugendlichen nach soliden Organtransplantationen war mit dem erwachsener Patienten vergleichbar. Neutropenie wurde in den beiden bei pädiatrischen Patienten nach soliden Organtransplantationen durchgeführten Studien mit geringfügig höherer Inzidenz berichtet als bei Erwachsenen. Bei Kindern und Jugendlichen bestand jedoch 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 eine Verlängerung der Valganciclovir-Exposition auf bis zu 200 Tage nicht mit einem Gesamtanstieg der Inzidenz unerwünschter Ereignisse verbunden. Die Inzidenz von schwerer Neutropenie ($ANC < 500/\mu l$) war bei pädiatrischen Nierentransplantatempfängern, die bis zum 200. Tag behandelt wurden, höher als bei pädiatrischen Patienten, die bis zum 100. Tag behandelt wurden, und höher als bei erwachsenen Nierentransplantationspatienten, die bis zum 100. Tag oder bis zum 200. Tag 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. Die Sicherheitsdaten scheinen jedoch mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Valganciclovir/Ganciclovir übereinzustimmen.

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

4.9 Überdosierung

Erfahrungen mit Überdosierung von Valganciclovir und intravenösem Ganciclovir

Möglicherweise ist bei Überdosierung von Valganciclovir eine höhere Nierentoxizität zu erwarten (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Berichte zu Überdosierungen von intravenös verabreichtem Ganciclovir, einige davon mit tödlichem Ausgang, liegen aus klinischen Studien und aus der Anwendungsbeobachtung vor. In einigen dieser Fälle wurden keine unerwünschten Ereignisse gemeldet. Bei den meisten Patienten traten eines oder mehrere der folgenden unerwünschten Ereignisse auf:

- *Hämatologische Toxizität*: Myelosuppression einschließlich Panzytopenie, Knochenmarkversagen, Leukopenie, Neutropenie, Granulozytopenie.
- *Hepatotoxizität*: Hepatitis, Leberfunktionsstörungen.
- *Nierentoxizität*: Verschlechterung der Hämaturie bei einem Patienten mit vorbestehender 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 Mittel zur systemischen Anwendung, Nucleoside und Nucleotide, exkl. Inhibitoren der Reversen Transkriptase
ATC-Code: J05A B14.

Wirkmechanismus

Valganciclovir ist ein L-Valyl-Ester (Prodrug) von Ganciclovir. Nach oraler Gabe wird Valganciclovir durch intestinale und hepatische Esterasen rasch und umfassend in Ganciclovir umgewandelt. Ganciclovir ist ein synthetisches Analogon von 2'-Deoxyguanosin und hemmt die Replikation von Herpesviren *in vitro* und *in vivo*. Zu den empfindlichen Viren beim Menschen gehören das humane Zytomegalievirus (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 zunächst durch die virale Proteinkinase pUL97 zu Ganciclovir-Monophosphat phosphoryliert. Eine weitere Phosphorylierung erfolgt durch zelluläre Kinasen. Das dabei gebildete Ganciclovir-Triphosphat wird dann langsam intrazellulär metabolisiert. Es wurde gezeigt, dass die Halbwertszeit des Triphosphatabbaus in HSV- und HCMV-infizierten Zellen nach Entfernen des extrazellulären Ganciclovirs 18 bzw. 6 bis 24 Stunden beträgt. Da die Phosphorylierung weitgehend von der viralen Kinase abhängt, erfolgt die Phosphorylierung von Ganciclovir bevorzugt in virusinfizierten Zellen.

Die virustatische Aktivität von Ganciclovir beruht auf der Hemmung der viralen DNA-Synthese durch: (a) die kompetitive Hemmung des Einbaus von Desoxyguanosin-Triphosphat in die DNA durch die virale DNA-Polymerase und (b) den Einbau von Ganciclovir-Triphosphat in die virale DNA, was zum Abbruch der viralen DNA-Kette führt oder nur eine sehr geringfügige weitere Verlängerung der viralen DNA-Kette zulässt.

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 von 46 % (32/69)

der Patienten bei Studienbeginn auf 7 % (4/55) der Patienten nach vierwöchiger Behandlung mit Valganciclovir ab.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Erwachsene Patienten

Behandlung der CMV-Retinitis:

In einer Studie zur Induktionstherapie wurden Patienten mit neu diagnostizierter CMV-Retinitis randomisiert entweder einer Therapie mit Valganciclovir 900 mg zweimal täglich oder mit intravenösem Ganciclovir 5 mg/kg zweimal täglich zugewiesen. Der Anteil der Patienten mit fotografisch belegtem Fortschreiten der CMV-Retinitis in Woche 4 war in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Bei 7/70 Patienten im intravenösen Ganciclovir-Arm und bei 7/71 Patienten im Valganciclovir-Arm schritt die Erkrankung fort.

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

Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei Transplantatempfängern:

Es wurde eine doppelblinde, wirkstoffkontrollierte klinische Double-Dummy-Studie bei Herz-, Leber- und Nierentransplantatempfängern (Patienten nach Lungen- und Magen-Darm-Transplantation wurden nicht in die Studie eingeschlossen) mit erhöhtem CMV-Erkrankungsrisiko (D+/R-) durchgeführt. Die Patienten erhielten entweder Valganciclovir (900 mg einmal täglich) oder orales Ganciclovir (1000 mg dreimal täglich), wobei die Behandlung innerhalb von 10 Tagen nach der Transplantation begann und bis zum 100. Tag nach der Transplantation fortgeführt wurde. Die Inzidenz einer CMV-Erkrankung (CMV-Syndrom + gewebeinvasive Erkrankung) in den ersten 6 Monaten nach der Transplantation betrug im Valganciclovir-Arm 12,1 % (n= 239), gegenüber 15,2 % im oralen Ganciclovir-Arm (n= 125). Die überwiegende Mehrzahl dieser Fälle trat nach Beendigung der Prophylaxe (d.h. nach dem 100. Tag) auf, wobei die Erkrankungen im Valganciclovir-Arm durchschnittlich später auftraten als im oralen Ganciclovir-Arm. Die Inzidenz akuter Abstoßungsreaktionen in den ersten 6 Monaten betrug bei den für Valganciclovir randomisierten Patienten 29,7 %, gegenüber 36,0 % im oralen Ganciclovir-Arm. Die Inzidenz von Transplantatverlusten war mit 0,8 % in beiden Studiengruppen gleich.

Eine doppelblinde, placebokontrollierte Studie wurde bei 326 Nierentransplantatempfängern mit hohem CMV-Erkrankungsrisiko (D+/R-) durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit einer Verlängerung der CMV-Prophylaxe mit Valganciclovir von 100 auf 200 Tage nach der Transplantation zu untersuchen. Die Patienten wurden randomisiert (1:1) einer Behandlung mit Valganciclovir-Filmtabletten (900 mg einmal täglich) zugewiesen, wobei die Behandlung innerhalb von 10 Tagen nach der Transplantation begann und entweder bis zum 200. Tag oder bis zum 100. Tag nach der Transplantation mit anschließender 100-tägiger Gabe eines Placebos fortgesetzt wurde.

Der Anteil der Patienten, die während der ersten 12 Monate nach der Transplantation eine CMV-Erkrankung entwickelten, ist in der unten stehenden Tabelle dargestellt.

Anteil der Nierentransplantatempfänger mit CMV-Erkrankung¹, ITT-Population nach 12 Monaten^A

	Valganciclovir 900 mg einmal täglich 100 Tage (n = 163)	Valganciclovir 900 mg einmal täglich 200 Tage (n = 155)	Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen
Patienten mit bestätigter oder vermuteter 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 als CMV-Syndrom oder gewebeinvasives CMV.

² Eine bestätigte CMV-Erkrankung ist ein klinisch bestätigter Fall einer CMV-Erkrankung. Das Vorliegen einer CMV-Erkrankung wurde angenommen, wenn bei den Patienten kein 52-Wochen-Untersuchungsbefund oder keine Bestätigung einer CMV-Erkrankung vor diesem Zeitpunkt vorlag.

^A Die Ergebnisse nach bis zu 24 Monaten entsprachen denen nach bis zu 12 Monaten: Eine bestätigte oder vermutete CMV-Erkrankung wurde bei 48,5 % der Patienten im 100-Tage-Behandlungsarm und bei 34,2 % der Patienten im 200-Tage-Behandlungsarm festgestellt; der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen betrug 14,3 % [3,2 %; 25,3 %].

Signifikant weniger Hochrisikopatienten nach Nierentransplantation entwickelten nach der CMV-Prophylaxe mit Valganciclovir bis zum 200. Tag nach der Transplantation eine CMV-Erkrankung als solche, die die CMV-Prophylaxe mit Valganciclovir bis zum 100. Tag nach der Transplantation erhalten hatten.

Die Transplantatüberlebensrate sowie die Inzidenz einer bioptisch belegten akuten Abstoßung war in beiden Behandlungsgruppen ähnlich. Die Transplantatüberlebensrate betrug 12 Monate nach der Transplantation 98,2 % (160/163), wenn 100 Tage lang behandelt wurde, und 98,1 % (152/155), wenn 200 Tage lang behandelt wurde. Bis zum 24. Monat nach der Transplantation wurden vier weitere Fälle von Transplantatverlust berichtet; alle vier traten in der Gruppe mit 100-tägiger Behandlung auf. Die Inzidenz einer bioptisch belegten akuten Abstoßung 12 Monate nach der Transplantation betrug 17,2 % (28/163), wenn 100 Tage lang behandelt wurde, und 11,0 % (17/155), wenn 200 Tage lang behandelt wurde. Bis zum 24. Monat nach der Transplantation wurde ein weiterer Fall in der Gruppe mit 200-tägiger Behandlung berichtet.

Virusresistenz

Nach chronischer Verabreichung von Valganciclovir können gegen Ganciclovir resistente Viren auftreten. Dies ist auf eine Selektion von Mutationen im viralen Kinase-Gen (UL97), das für die Monophosphorylierung von Ganciclovir verantwortlich ist, oder des viralen Polymerase-Gens (UL54) zurückzuführen. In klinischen Isolaten sind die sieben kanonischen UL97-Substitutionen M460V/I, H520Q, C592G, A594V, L595S und C603W die häufigsten berichteten mit Ganciclovir-Resistenz assoziierten Substitutionen. Viren, die Mutationen im UL97-Gen enthalten, sind nur gegen Ganciclovir allein resistent, während Viren mit Mutationen im UL54-Gen neben der Resistenz gegen Ganciclovir eine Kreuzresistenz gegen andere, ebenfalls an der viralen Polymerase ansetzende Virostatika aufweisen können.

Behandlung der CMV-Retinitis:

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

Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei Transplantatempfängern:

Wirkstoffkontrollierte Studie

Die Resistenz wurde anhand einer genotypischen Analyse von CMV in PMNL-Proben untersucht, die i) am 100. Tag (Ende der Prophylaxe mit dem Prüfarzneimittel) und ii) in Fällen mit Verdacht auf eine CMV-Erkrankung innerhalb von 6 Monaten nach der Transplantation entnommen worden waren. Von den 245 Patienten, die für die Behandlung mit Valganciclovir randomisiert worden waren, standen 198 am 100. Tag entnommene Proben für die Untersuchung zur Verfügung. In diesen Proben wurden keine Mutationen zu einer Resistenz gegen Ganciclovir festgestellt. Dagegen wurden in den 103 getesteten Proben von Patienten aus der Kontrollgruppe mit oralem Ganciclovir 2 Ganciclovir-Resistenzmutationen beobachtet.

Von den 245 für die Behandlung mit Valganciclovir randomisierten Patienten wurden die Proben von 50 Patienten mit Verdacht auf eine CMV-Erkrankung getestet. Es wurden keine Resistenzmutationen beobachtet. Von den 127 für die Behandlung mit Ganciclovir randomisierten Patienten wurden die Proben von 29 Patienten mit Verdacht auf eine CMV-Erkrankung getestet. Zwei davon wiesen Resistenzmutationen auf, was einer Inzidenz von 6,9 % entspricht.

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

Eine genotypische Analyse wurde an den Genen UL54 und UL97 im extrahierten Virus von 72 Patienten durchgeführt, die die Kriterien für eine Resistenzanalyse erfüllten: Patienten mit einer positiven Viruslast (> 600 Kopien/ml) am Ende der Prophylaxe und/oder Patienten mit bestätigter CMV-Erkrankung bis zu 12 Monate (52 Wochen) nach der Transplantation. Drei Patienten in jeder Behandlungsgruppe wiesen eine bestätigte Ganciclovir-Resistenzmutation auf.

Kinder und Jugendliche

Behandlung der CMV-Retinitis:

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Valganciclovir eine Freistellung von der Verpflichtung zur Durchführung von Studien zur Behandlung von CMV-Infektionen bei immungeschwächten Patienten in allen pädiatrischen Altersklassen gewährt (Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen siehe Abschnitt 4.2).

Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei Transplantatempfängern

Eine 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), die Valganciclovir entsprechend dem pädiatrischen Dosierungsalgorithmus (siehe Abschnitt 4.2) bis zu 100 Tage lang einmal täglich erhielten, zeigte bei diesen Patienten eine vergleichbare Exposition wie bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 5.2). Auf die Behandlung folgte eine 12-wöchige Nachbeobachtung. Der CMV-D/R-Serostatus zu Behandlungsbeginn war in 40 % der Fälle D+/R-, in 38 % D+/R+, in 19 % D-/R+ und in 3 % D-/R-. Bei 7 Patienten lag ein CMV-Virus vor. Die beobachteten Nebenwirkungen waren ähnlich wie bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 4.8).

In einer Phase-IV-Studie zur Untersuchung der Verträglichkeit bei pädiatrischen Nierentransplantatempfängern (im Alter von 1 bis 16 Jahren, n = 57), die Valganciclovir entsprechend dem Dosierungsalgorithmus (siehe Abschnitt 4.2) bis zu 200 Tage lang einmal täglich erhielten, war die Inzidenz von CMV-Erkrankungen gering. Auf die Behandlung folgte eine 24-wöchige Nachbeobachtung. Der CMV-D/R-Serostatus zu Behandlungsbeginn war in 45 % der Fälle D+/R+, in 39 % D+/R-, in 7 % D-/R+, in 7 % D-/R- und in 2 % ND/R+. Bei drei Patienten wurde eine CMV-Virämie berichtet und bei einem Patienten bestand ein Verdacht auf ein CMV-Syndrom, der durch eine CMV-PCR im Zentrallabor jedoch nicht bestätigt wurde. Die beobachteten Nebenwirkungen waren ähnlich wie bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 4.8).

Diese Daten unterstützen die Extrapolation von Wirksamkeitsdaten von Erwachsenen auf Kinder und ermöglichen Dosierungsempfehlungen für Kinder und Jugendliche.

Eine Phase-I-Studie zur Untersuchung der Pharmakokinetik und Sicherheit bei Herztransplantatempfängern (im Alter von 3 Wochen bis 125 Tagen, n = 14), die an zwei aufeinanderfolgenden Tagen jeweils eine Einzeldosis Valganciclovir entsprechend dem pädiatrischen Dosierungsalgorithmus (siehe Abschnitt 4.2) erhielten, zeigte eine vergleichbare Exposition wie bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 5.2). Auf die Behandlung folgte eine 7-tägige Nachbeobachtung. Das Sicherheitsprofil stimmte mit dem in anderen Studien bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten überein; die Patientenzahl und die Valganciclovir-Exposition in dieser Studie begrenzt waren allerdings begrenzt.

Kongenitale CMV-Infektion

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ganciclovir und/oder bei Neugeborenen und Säuglingen mit symptomatischer kongenitaler CMV-Infektion wurde in zwei Studien untersucht.

Die erste Studie untersuchte die Pharmakokinetik und Sicherheit einer Einzeldosis Valganciclovir (Dosisbereich 14-16-20 mg/kg/Dosis) bei 24 Neugeborenen (im Alter von 8 bis 34 Tagen) mit symptomatischer kongenitaler CMV-Erkrankung (siehe Abschnitt 5.2). Die Neugeborenen erhielten 6 Wochen lang eine antivirale Therapie; 19 der 24 Patienten erhielten bis zu vier Wochen lang eine orale Valganciclovir und in den restlichen beiden Wochen intravenöses Ganciclovir. Die restlichen 5 Patienten erhielten während des größten Teils des Studienzeitraums intravenöses Ganciclovir. In der zweiten Studie wurden die Wirksamkeit und Sicherheit einer 6-wöchigen im Vergleich zu einer 6-monatigen Valganciclovir- Behandlung bei 109 Säuglingen (im Alter von 2 bis 30 Tagen) mit symptomatischer kongenitaler CMV-Erkrankung untersucht. Alle Säuglinge erhielten Valganciclovir sechs Wochen lang oral in einer Dosis von 16 mg/kg zweimal täglich. Nach sechs Wochen wurden die Säuglinge randomisiert (1:1) entweder der fortgesetzten Behandlung mit Valganciclovir in der gleichen Dosis oder der Behandlung mit einem entsprechenden Placebo zugeteilt und die Behandlung bis zum Ende von insgesamt sechs Monaten fortgeführt.

Valganciclovir wird derzeit nicht für diese Indikation empfohlen. Das Design und die Ergebnisse der Studien sind zu begrenzt, um angemessene Schlussfolgerungen hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit von Valganciclovir ziehen zu können.

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 Empfängern von soliden Organtransplantaten 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 gut aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert und in der Darmwand und der Leber rasch und umfassend zu Ganciclovir metabolisiert. Die systemische Exposition gegenüber Valganciclovir ist vorübergehend und gering. Die Bioverfügbarkeit von Ganciclovir aus oral verabreichtem Valganciclovir beträgt bei allen untersuchten Patientenpopulationen ungefähr 60 % und die resultierende Exposition gegenüber Ganciclovir ist mit der nach intravenöser Verabreichung vergleichbar (siehe unten). Im Vergleich dazu beträgt die Bioverfügbarkeit von Ganciclovir nach Gabe von 1000 mg Ganciclovir oral (in Kapselform) 6–8 %.

Valganciclovir bei HIV- und CMV-positiven Patienten:

Die systemische Exposition bei HIV- und CMV-positiven Patienten nach zweimal täglicher Gabe von Ganciclovir und Valganciclovir über eine Woche ist wie folgt:

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

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

Valganciclovir bei Patienten nach solider Organtransplantation:

Nach täglicher oraler Verabreichung von Ganciclovir und Valganciclovir ist die systemische Ganciclovir-Exposition (Steady State) von Empfängern solider Organtransplantate wie folgt:

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

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

Einfluss von Nahrung:

Wenn Valganciclovir in der empfohlenen Dosierung von 900 mg mit Nahrung eingenommen wurde, waren sowohl die mittlere AUC von Ganciclovir (um ungefähr 30 %) als auch die mittleren C_{\max} -Werte (um ungefähr 14 %) gegenüber dem Nüchternzustand erhöht. Die interindividuelle Variabilität in Bezug auf die Ganciclovir-Exposition nimmt zudem ab, wenn Valganciclovir zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen wird. Valganciclovir wurde in klinischen Studien nur zusammen mit Nahrung angewendet. Daher wird empfohlen, Valganciclovir Accord zu einer Mahlzeit einzunehmen (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

Wegen der raschen Umwandlung von Valganciclovir zu Ganciclovir wurde die Proteinbindung von Valganciclovir nicht bestimmt. Das Verteilungsvolumen (V_d) von Ganciclovir im Steady State betrug nach intravenöser Verabreichung $0,680 \pm 0,161$ 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 rasch und umfassend zur 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 von soliden Organtransplantaten (im Alter von 4 Monaten bis 16 Jahren, $n = 63$) wurde Valganciclovir bis zu 100 Tage lang einmal täglich verabreicht. Die pharmakokinetischen Parameter waren in Bezug auf die verschiedenen Organe und Altersbereiche ähnlich und mit denen von Erwachsenen vergleichbar. Eine populationspharmakokinetische Modellierung ergab eine Bioverfügbarkeit von etwa 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 pädiatrischen Herztransplantatempfängern (im Alter von 3 Wochen bis 125 Tagen, $n = 14$) wurde Valganciclovir an zwei Studientagen einmal täglich verabreicht. Populationspharmakokinetische Schätzungen ergaben eine mittlere Bioverfügbarkeit von 64 %.

Ein Vergleich der Ergebnisse dieser beiden Studien und der pharmakokinetischen Ergebnisse aus der Erwachsenenpopulation zeigt, 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. Es bestand jedoch in allen pädiatrischen

Altersgruppen ein Trend hin zu einer Abnahme der mittleren AUC_{0-24h}- und C_{max}-Werte, der mit zunehmendem Alter zu korrelieren schien. Der Trend war bei den mittleren Werten der Clearance und der Halbwertszeit (t_{1/2}) deutlicher ausgeprägt. Dies war jedoch zu erwarten, da die Clearance, wie die wie populationspharmakokinetische Modellierung zeigt, durch wachstumsbedingte Änderungen von Gewicht, Körpergröße und Nierenfunktion der Patienten beeinflusst wird.

Die folgende Tabelle fasst die im Modell geschätzten AUC_{0-24h}-Bereiche für Ganciclovir in den beiden Studien sowie die Mittelwerte und Standardabweichungen für AUC_{0-24h}, C_{max}, CL und t_{1/2} der relevanten pädiatrischen Altersgruppen verglichen mit den Erwachsenenendaten zusammen:

PK Parameter	Erwachsene*	Kinder und Jugendliche			
		< 4 Monate (n = 14)	4 Monate – ≤ 2 Jahre (n = 17)	> 2 bis < 12Jahre (n = 21)	≥ 12 Jahre – 16 Jahre (n = 25)
AUC _{0-24h} (µg·h/ml)	46,3 ± 15,2	68,1 ± 19,8	64,3 ± 29,2	59,2 ± 15,1	50,3 ± 15,0
AUC _{0-24h} - Bereich (µg·h/ml)	15,4 – 116,1	34 – 124	34 – 152	36 – 108	22 – 93
C _{max} (µg/ml)	5,3 ± 1,5	10,5 ± 3,36	10,3 ± 3,3	9,4 ± 2,7	8,0 ± 2,4
Clearance (l/h)	12,7 ± 4,5	1,25 ± 0,473	2,5 ± 2,4	4,5 ± 2,9	6,4 ± 2,9
t _{1/2} (h)	6,5 ± 1,4	1,97 ± 0,185	3,1 ± 1,4	4,1 ± 1,3	5,5 ± 1,1

* Auszug aus dem Studienbericht PV 16000

Die einmalige tägliche Dosis in den beiden oben beschriebenen Studien basierte auf der Körperoberfläche (KOF) sowie der nach einer modifizierten Schwartz-Formel ermittelten Kreatinin-Clearance (Clcr) und wurde mit dem in Abschnitt 4.2 dargestellten Algorithmus berechnet.

Die Pharmakokinetik von Ganciclovir nach Gabe von Valganciclovir wurde ebenfalls in zwei Studien mit 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. Danach wurden die Patienten oral mit Valganciclovir weiterbehandelt. Die Dosis des Valganciclovir Pulvers zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen betrug 14 mg/kg bis 20 mg/kg zweimal täglich, die Gesamtbehandlungsdauer 6 Wochen. Eine Dosis von 16 mg/kg Valganciclovir Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen zweimal täglich ergab bei Neugeborenen eine vergleichbare Ganciclovir-Exposition wie 6 mg/kg intravenöses Ganciclovir zweimal täglich. Sie ergab zudem eine ähnliche Ganciclovir-Exposition wie die wirksame intravenöse Erwachsenenendosis von 5 mg/kg.

In der zweiten Studie erhielten 109 Neugeborene im Alter von 2 bis 30 Tagen sechs Wochen lang zweimal täglich 16 mg/kg Valganciclovir Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen. Danach wurden 96 der 109 eingeschlossenen Patienten für die Weiterbehandlung mit Valganciclovir oder Placebo für 6 Monate randomisiert. Der mittlere AUC_{0-12h}-Wert war jedoch niedriger als die mittleren AUC_{0-12h}-Werte

in der ersten Studie. Die folgende Tabelle zeigt die mittleren AUC-, C_{max}- und t_{1/2}-Werte mit der jeweiligen Standardabweichung im Vergleich zu Daten von Erwachsenen:

PK Parameter	Erwachsene	Kinder (Neugeborene und Säuglinge)		
		5 mg/kg GAN Einzeldosis (n = 8)	6 mg/kg GAN zweimal täglich (n = 19)	16 mg/kg VAL zweimal täglich (n = 19)
AUC _{0-∞} (mg.h/l)	25,4 ± 4,32	-	-	-
AUC _{12h} (mg.h/l)	-	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

Diese Daten sind zu begrenzt, um daraus Schlüsse hinsichtlich der Wirksamkeit oder Dosierungsempfehlungen für pädiatrische Patienten mit kongenitaler CMV-Infektion ableiten zu können.

Ältere Patienten

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

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

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

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

Geschätzte Kreatinin-Clearance (ml/min)	n	Scheinbare Clearance (ml/min) Mittelwert ± Standardabweichung	AUC _{last} (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

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 Accord 450 mg Filmtabletten nicht gegeben werden, weil die für diese Patienten erforderliche individuelle Valganciclovir-Dosis unter der Dosisstärke der 450-mg-Filmtabletten liegt. Valganciclovir Accord 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 vergleichbar mit der von 5 mg/kg intravenösem Ganciclovir bei Lebertransplantationspatienten.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Es liegen keine Untersuchungen zur Sicherheit und Wirksamkeit von Valganciclovir Accord 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 zystische 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. Die bei Ganciclovir beobachteten Wirkungen gelten daher auch für Valganciclovir. Die in präklinischen Sicherheitsstudien beobachtete Toxizität von Valganciclovir war mit der von Ganciclovir vergleichbar; sie wurde durch eine Ganciclovir-Exposition ausgelöst, die der beim Menschen verabreichten Induktionsdosis entsprach bzw. darunter lag.

Bei den toxischen Effekten handelte es sich um irreversible Gonadotoxizität (Hodenzellverlust) und Nephrotoxizität (Urämie, Zelldegeneration) sowie um reversible Myelotoxizität (Anämie, Neutropenie, Lymphozytopenie) und gastrointestinale Toxizität (Nekrose der Schleimhautzellen). 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 schädigt) und die weibliche Fertilität unterdrückt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Sonstige Bestandteile

Tablettenkern:

Cellulose, mikrokristallin
Crospovidon Typ A
Povidon (K 30)
Stearinsäure (50)

Filmüberzug:

Hypromellose 3 cP
Hypromellose 6 cP
Titandioxid (E171)
Macrogol 400
Rotes Eisenoxid (E172)
Polysorbat 80

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OPA-Aluminium-PVC/Aluminium-Blisterpackung mit Umkarton: 30,60, 90 und 120 Filmtabletten.

HDPE (High Density Polyethylene)-Flasche gefüllt mit Verbandwatte, mit kindersicherem Polypropylen-Schraubverschluss mit Pappeinlage (bestehend aus einer Unterschicht, Wachs, Folie, PET und Heißsiegel): 60 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterialien sind entsprechend den nationalen Vorschriften zu entsorgen.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200
3526KV Utrecht
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 136867

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12.04.2016

10. STAND DER INFORMATION

03/2019

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.