

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS****Valganciclovir-ratiopharm® 450 mg  
Filmtabletten****2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE  
ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Tablette enthält 496,3 mg Valganciclovirhydrochlorid, entsprechend 450 mg Valganciclovir.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 6,365 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette

Rosafarbene, ovale Filmtabletten mit abgeschrägten Kanten und der Prägung „93“ auf der einen Seite und „5465“ auf der anderen Seite.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

**Valganciclovir-ratiopharm®** ist zur Initial- und Erhaltungstherapie der Cytomegalievirus(CMV)-Retinitis bei Erwachsenen mit erworbenem Immundefekt-Syndrom (AIDS) angezeigt.

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

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung

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

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

**Behandlung der Cytomegalievirus(CMV)-Retinitis:**Erwachsene**Initialtherapie der CMV-Retinitis:**

Bei Patienten mit aktiver CMV-Retinitis beträgt die empfohlene Dosis 900 mg Valganciclovir (zwei **Valganciclovir-ratiopharm® 450 mg Tabletten**) 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-ratiopharm® 450 mg Tabletten**) 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.

**Prophylaxe der CMV-Erkrankung nach Organtransplantation:****Erwachsene**

Bei Patienten nach einer Nierentransplantation beträgt die empfohlene Dosis 900 mg (zwei **Valganciclovir-ratiopharm® 450 mg Tabletten**) 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 Abschnitt 4.4, 4.8 und 5.1).

Bei Patienten nach einer anderen Organtransplantation als einer Nierentransplantation beträgt die empfohlene Dosis 900 mg (zwei **Valganciclovir-ratiopharm® 450 mg Tabletten**) einmal täglich. Die Behandlung wird innerhalb von 10 Tagen nach der Transplantation begonnen und bis 100 Tage nach der Transplantation fortgeführt.

Die Tabletten werden möglichst mit einer Mahlzeit eingenommen.

**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-ratiopharm®** auf der Körperoberfläche (KOF) sowie auf der Kreatininclearance (CrCl) nach Schwartz (CrCLS) und wird anhand der folgenden Formel berechnet:

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

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

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

$$\sqrt{\frac{\text{Größe (cm)} \times \text{Gewicht (kg)}}{3.600}}$$

Schwartz – Kreatininclearance  
(ml/min/1,73m<sup>2</sup>)

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

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

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

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

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

Bei Kindern und Jugendlichen nach einer anderen Organtransplantation als einer Nierentransplantation sollte die Gabe der empfohlenen Dosis (mg =  $7 \times \text{KOF} \times \text{CrCLS}$ ) einmal täglich 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. Die Lösung zum Einnehmen ist die bevorzugte Darreichungsform, da diese eine Dosierung nach der obigen Formel ermöglicht. Es können jedoch auch Valganciclovir-ratiopharm® Filmtabletten gegeben werden, wenn die berechneten Dosen innerhalb von 10 % der verfügbaren Tabletendosis 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**Eingeschränkte Nierenfunktion:**

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

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

Für Männer =

$$(140 - \text{Alter [Jahre]}) \times (\text{Körpergewicht [kg]})$$

$$(72) \times (0,011 \times \text{Serumkreatinin } [\mu\text{mol/l}])$$

Für Frauen = 0,85 × Wert für Männer

Siehe Tabelle 1 auf Seite 2

**Hämodialyse:**

Für hämodialysepflichtige Patienten (CrCl < 10 ml/min) kann keine Dosierungsempfehlung gegeben werden. Daher soll **Valganciclovir-ratiopharm®** bei diesen Patienten nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

**Eingeschränkte Leberfunktion:**

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Valganciclovir bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wurden nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

**Kinder und Jugendliche:**

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Valganciclovir bei Kindern und Jugendlichen

Tabelle 1

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

zur Behandlung der CMV-Retinitis ist bisher nicht durch adäquate und entsprechend kontrollierte Studien erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

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

#### Ältere Patienten:

Bei dieser Patientengruppe wurden Sicherheit und Wirksamkeit nicht untersucht.

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

Vor Therapieeinleitung siehe Abschnitt 4.4.

Wenn es unter der Therapie mit **Valganciclovir-ratiopharm®** zu einer deutlichen Verschlechterung des Blutbildes kommt, ist eine Behandlung mit hämatopoetischen Wachstumsfaktoren und/oder eine Therapieunterbrechung in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

#### Art der Anwendung

**Valganciclovir-ratiopharm®** wird oral angewendet und soll möglichst mit einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

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

Die Tabletten dürfen nicht zerbrochen oder zerdrückt werden. Da **Valganciclovir-ratiopharm®** 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 Valganciclovir, Ganciclovir oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Wegen der ähnlichen chemischen Struktur von Valganciclovir (dem Wirkstoff in **Valganciclovir-ratiopharm®**) und Aciclovir sowie Valaciclovir ist eine Kreuzallergie zwischen diesen Wirkstoffen möglich.

**Valganciclovir-ratiopharm®** darf daher bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegenüber Aciclovir und Valaciclovir nicht angewendet werden.

**Valganciclovir-ratiopharm®** darf nicht während der Stillzeit angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6).

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

Vor Beginn der Behandlung mit Valganciclovir sind die Patienten hinsichtlich des potenziellen Risikos für den Fetus aufzuklären. In Tierstudien erwies sich Ganciclovir als mutagen, teratogen, aspermatogen sowie karzinogen und beeinträchtigte die weibliche Fertilität. **Valganciclovir-ratiopharm®** ist daher beim Menschen als potenziell teratogen und karzinogen anzusehen und verursacht möglicherweise angeborene Fehlbildungen und Krebserkrankungen (siehe Abschnitt 5.3). Ferner gilt es als wahrscheinlich, dass Valganciclovir zu einer vorübergehenden oder dauerhaften Unterdrückung der Spermatogenese führt. Frauen im gebärfähigen Alter sind anzuweisen, während der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung zu praktizieren. Männer müssen darauf hingewiesen werden, unter der Behandlung und noch mindestens 90 Tage danach Kondome zur Kontrazeption zu 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.

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

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

Bei der Anwendung von **Valganciclovir-ratiopharm®** 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 zu überwachen. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sowie bei Kindern und Jugendlichen kann eine verstärkte hämatologische Überwachung angezeigt sein, die mindestens bei jedem Besuch der Transplantationsklinik vorgenommen werden sollte. Wenn sich eine schwere Leukopenie, Neutropenie, Anämie und/oder Thrombozytopenie entwickelt, wird empfohlen, eine Behandlung mit hämatopoetischen Wachstumsfaktoren und/oder eine Therapieunterbrechung in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Die Bioverfügbarkeit von Ganciclovir aus einer Einzeldosis von 900 mg Valganciclovir beträgt etwa 60 %, verglichen mit etwa 6 % nach oraler Anwendung von 1000 mg Ganciclovir (in Form von 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 Dosierungsempfehlungen angebracht. Eine Umstellung von einer oralen Behandlung mit Ganciclovir (in Form von Kapseln) auf Valganciclovir in Form von **Valganciclovir-ratiopharm®** 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-ratiopharm® Tabletten** einnehmen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.9).

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

Bei Dialysepatienten soll **Valganciclovir-ratiopharm®** nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Bei Patienten unter Imipenem/Cilastatin und Ganciclovir wurden Krampfanfälle beobachtet. **Valganciclovir-ratiopharm®** 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-ratiopharm®** 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.

**Valganciclovir-ratiopharm®** enthält Lactose. Patienten mit den seltenen, hereditären Problemen einer Galactose-Intoleranz, eines Lapp-Lactasemangels oder einer Glucose-Galactose-Malabsorption dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

##### Wechselwirkungen mit Valganciclovir

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

##### Wirkungen anderer Arzneimittel auf Ganciclovir

##### Imipenem/Cilastatin

Bei gleichzeitiger Einnahme von Ganciclovir und Imipenem/Cilastatin wurden Krampfanfälle beobachtet. Diese Arzneimittel dürfen nur dann gleichzeitig gegeben werden, wenn der Nutzen für den Patienten die möglichen Risiken überwiegt (siehe Abschnitt 4.4).

##### 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-ratiopharm® einnehmen, engmaschig auf toxische Wirkungen von Ganciclovir überwacht werden.

##### Wirkungen von Ganciclovir auf andere Arzneimittel

##### Zidovudin

Wurde Zidovudin zusammen mit Ganciclovir eingenommen, so trat eine kleine (17 %), aber statistisch signifikante Erhöhung des AUC-Wertes von Zidovudin auf. Ferner wurde bei gemeinsamer Gabe mit Zidovudin eine – wenn auch nicht statistisch signifikante – Tendenz zu niedrigeren Ganciclovir-Konzentrationen beobachtet. Da jedoch sowohl Zidovudin als auch Ganciclovir potenziell Neutropenie und Anämie auslösen können, führt eine Kombinationstherapie in voller Dosisstärke unter Umständen bei einigen Patienten zu Unverträglichkeiten (siehe Abschnitt 4.4).

##### Didanosin

Die Plasmakonzentrationen von Didanosin waren bei gleichzeitiger Anwendung von Ganciclovir (sowohl intravenös als auch oral) durchgängig erhöht. Bei oralen Ganciclovir-Dosen von 3 und 6 g/Tag wurde ein Anstieg der AUC von Didanosin um 84 bis 124 % beobachtet. Ebenso wurde bei intravenösen Dosen von 5 und 10 mg/kg/Tag ein Anstieg der AUC von Didanosin um 38 bis 67 % beobachtet. Klinisch signifikante Auswirkungen auf die Ganciclovir-Konzentration traten nicht auf. Die Patienten sind engmaschig auf toxische Wirkungen von Didanosin hin zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

##### Mycophenolatmofetil

Aufgrund der Ergebnisse einer Studie mit einer Einzelgabe der empfohlenen oralen Dosis Mycophenolatmofetil (MMF) und intravenös verabreichtem Ganciclovir sowie der

bekannten Auswirkungen einer Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von MMF und Ganciclovir wird erwartet, dass die gleichzeitige Gabe dieser Substanzen (die um die renale tubuläre Sekretion konkurrieren können) zu einem Anstieg der Konzentrationen des phenolischen Glucuronids von Mycophenolsäure (MPAG) und Ganciclovir führt. Es werden keine wesentlichen Veränderungen der Pharmakokinetik von Mycophenolsäure (MPA) erwartet und eine Dosisanpassung von MMF ist daher nicht erforderlich. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, die gleichzeitig mit MMF und Ganciclovir behandelt werden, ist die empfohlene Ganciclovir-Dosis einzuhalten und die Patienten sind sorgfältig zu überwachen. Da sowohl MMF als auch Ganciclovir potenziell Neutropenie und Leukopenie verursachen können, sind die Patienten hinsichtlich additiver Toxizitäten zu überwachen.

##### Stavudin

Bei gleichzeitiger Anwendung von Stavudin und oralem Ganciclovir wurden keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen beobachtet.

##### Trimethoprim

Bei gleichzeitiger Gabe von Trimethoprim und oralem Ganciclovir wurden keine klinisch signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen beobachtet. Es besteht jedoch die Möglichkeit verstärkter Toxizität, da beide Substanzen bekanntermaßen myelosuppressiv sind. Daher sollen die beiden Arzneimittel nur dann gleichzeitig angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen die Risiken überwiegt.

##### Andere antiretrovirale wirksame Substanzen

Bei Anwendung therapeutisch wirksamer Konzentrationen ist weder eine synergistische noch eine antagonistische Wirkung auf die Hemmung von HIV (in Anwesenheit von Ganciclovir) oder CMV (in Anwesenheit einer Reihe antiretroviraler wirksamer Substanzen) wahrscheinlich. Stoffwechselinteraktionen, zum Beispiel mit Proteaseinhibitoren und nicht nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs), sind unwahrscheinlich, da Cytochrom-P450 weder am Valganciclovir noch am Ganciclovir-Metabolismus beteiligt ist.

##### Andere mögliche Arzneimittelwechselwirkungen

Es besteht die Möglichkeit einer erhöhten toxischen Wirkung, wenn Valganciclovir gleichzeitig mit oder unmittelbar vor bzw. nach anderen Arzneimitteln gegeben wird, welche die Replikation von sich rasch teilenden Zellpopulationen hemmen, wie sie im Knochenmark, den Hoden und den Keimschichten der Haut und der Magen-Darm-Schleimhaut vorkommen. Beispiele für solche Arzneimittel sind Dapson, Pentamidin, Flucytosin, Vincristin, Vinblastin, Adriamycin, Amphotericin B, Trimethoprim/Sulfonamid-Kombinationen, Nukleosidanaloga und Hydroxymethan. Es besteht die Möglichkeit einer erhöhten toxischen Wirkung, wenn Valganciclovir gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet wird, die die renale Clearance von Ganciclovir verringern und damit dessen Konzentra-

tion im Körper erhöhen könnten. Die renale Clearance von Ganciclovir könnte durch zwei Mechanismen gehemmt werden: (a) durch Nephrotoxizität, verursacht durch Wirkstoffe wie z. B. Cidofovir und Foscarnet, und (b) durch kompetitive Hemmung der aktiven tubulären Sekretion in der Niere, verursacht z. B. durch andere Nukleosidanaloga.

Deshalb sollen alle diese Arzneimittel nur dann zusammen mit Valganciclovir angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen die möglichen Risiken überwiegt (siehe Abschnitt 4.4).

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Valganciclovir bei Schwangeren vor. 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-ratiopharm® darf während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der therapeutische Nutzen für die Mutter das potenzielle teratogene Risiko für das Kind überwiegt.

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ganciclovir in die Muttermilch übergeht. Die Möglichkeit, dass Ganciclovir in die Muttermilch übergeht und bei gestillten Säuglingen schwerwiegende Nebenwirkungen auslöst, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Daher muss abgestillt werden (siehe Abschnitt 4.3).

##### Fertilität

Frauen im gebärfähigen Alter sind anzuweisen, während der Behandlung wirksame Empfängnisverhütungsmaßnahmen zu treffen. Männer müssen darauf hingewiesen werden, während der Behandlung mit Valganciclovir-ratiopharm® und für mindestens 90 Tage danach Kondome zur Kontrazeption zu benutzen, es sei denn, bei ihrer Partnerin ist die Möglichkeit einer Schwangerschaft ausgeschlossen (siehe Abschnitt 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-ratiopharm® und/oder Ganciclovir wurden Krampfanfälle, Schwindel, Schläfrigkeit, Ataxie und/oder 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

Valganciclovir ist ein Prodrug von Ganciclovir, das nach Einnahme 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. Die bei Erwachsenen am häufigsten berichteten Nebenwirkungen nach Anwendung von Valganciclovir sind Neutropenie, Anämie und Diarrhö.

Das Risiko für das Auftreten einer Diarrhö ist bei Valganciclovir höher als bei intravenös angewendetem Ganciclovir. Darüber hinaus ist das Risiko für das Auftreten einer Neutropenie und Leukopenie bei Valganciclovir höher als bei eingenommenem Ganciclovir.

Bei Patienten mit CMV-Retinitis, die mit Valganciclovir behandelt werden, wird häufiger eine schwere Neutropenie (< 500 neutrophile Zellen/ $\mu$ l) beobachtet als bei Patienten nach einer Organtransplantation, die Valganciclovir erhalten.

In Tabelle 2 auf Seite 5 sind die Häufigkeiten der Nebenwirkungen angeführt, die in klinischen Studien mit Valganciclovir, eingenommenem Ganciclovir oder Ganciclovir i. v. berichtet wurden. Die genannten Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien zur Initial- oder Erhaltungstherapie der CMV-Retinitis bei Patienten mit AIDS bzw. zur Prophylaxe einer CMV-Erkrankung bei Patienten nach Leber-, Nieren- oder Herztransplantation beobachtet. Der Klammerausdruck („schwer“) in der Tabelle weist darauf hin, dass die genannte Nebenwirkung sowohl in leichter bzw. mäßiger Intensität als auch in schwerwiegender bzw. lebensbedrohlicher Intensität bei den Patienten auftrat.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Schwere Thrombozytopenien können mit möglicherweise lebensbedrohlichen Blutungen verbunden sein.

Netzhautablösung wurde nur bei AIDS-Patienten berichtet, die Valganciclovir zur Behandlung der CMV-Retinitis erhielten.

### 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. Jedoch waren bestimmte Nebenwirkungen, die charakteristisch für

pädiatrische Patienten sein können, wie z. B. Infektionen der oberen Atemwege, Fieber, Bauchschmerzen und Dysurie, bei Kindern und Jugendlichen häufiger als bei Erwachsenen. Neutropenie wurde in den beiden durchgeführten Studien bei pädiatrischen Patienten nach Organtransplantation ebenfalls mit einer leicht höheren Inzidenz als bei Erwachsenen berichtet, jedoch gab es bei Kindern und Jugendlichen keine Korrelation zwischen Neutropenie und Infektionen.

Bei Kindern und Jugendlichen nach Nierentransplantation war die Verlängerung der Valganciclovir-Exposition bis zu 200 Tagen nicht mit einem allgemeinen Anstieg der Inzidenz von Nebenwirkungen verbunden. Die Inzidenz einer schweren Neutropenie (ANC < 500/ $\mu$ l) war bei 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](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

### Erfahrungen mit Überdosierungen von Valganciclovir

Bei einem Erwachsenen entwickelte sich nach mehreren Tagen unter einer Dosierung, die mindestens um das 10-fache höher lag als die entsprechend dem Grad der Niereninsuffizienz des Patienten (verminderte Kreatininclearance) empfohlene Dosierung, eine letale Knochenmarkdepression (medulläre Aplasie).

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

Hämodialyse und Flüssigkeitszufuhr können zur Senkung der Blutplasmaspiegel nach einer Überdosis Valganciclovir sinnvoll sein (siehe Abschnitt 5.2).

### Erfahrungen mit Überdosierung von intravenös angewendetem Ganciclovir

Aus klinischen Studien und während der Erfahrung nach Markt-Einführung sind Berichte von Überdosierungen mit i. v. Ganciclovir eingegangen. In einigen dieser Fälle wurden

keine unerwünschten Ereignisse angegeben. Bei den meisten Patienten traten eines oder mehrere der folgenden unerwünschten Ereignisse auf:

- **Hämatotoxizität:** Panzytopenie, Knochenmarkdepression, medulläre Aplasie, Leukopenie, Neutropenie, Granulozytopenie.
- **Hepatotoxizität:** Hepatitis, Leberfunktionsstörung.
- **Nephrotoxizität:** Verschlechterung einer Hämaturie bei einem Patienten mit bereits bestehender Nierenfunktionsstörung, akutes Nierenversagen, Kreatininanstieg.
- **Gastrointestinale Toxizität:** Bauchschmerzen, Diarrhö, Erbrechen.
- **Neurotoxizität:** generalisierter Tremor, Krampfanfall.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: ATC-Code: J05AB14 (Antinfektiva zur systemischen Anwendung, antivirale Arzneimittel zur systemischen Anwendung, direkt wirkende antivirale Arzneimittel).

#### 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 Ganciclovirtirphosphat, das dann im Zellinnern nur langsam metabolisiert wird. Die Halbwertszeit von Ganciclovirtirphosphat in HSV- und HCMV-infizierten Zellen beträgt nach Entzug des extrazellulären Ganciclovirs 18 bzw. 6 bis 24 Stunden. Da die Phosphorylierung größtenteils von der viralen Kinase abhängt, erfolgt die Phosphorylierung von Ganciclovir vorzugsweise in virusinfizierten Zellen.

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

#### Antivirale Aktivität

Die antivirale Aktivität *in vitro*, gemessen als IC<sub>50</sub> von Ganciclovir gegenüber CMV, liegt im Bereich von 0,08  $\mu$ M (0,02  $\mu$ g/ml) bis 14  $\mu$ M (3,5  $\mu$ g/ml).

Tabelle 2

Körpersystem	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)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Orale Candidiasis, Sepsis (Bakteriämie, Virämie), Zellulitis, Harnwegsinfektionen		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	(Schwere) Neutropenie, Anämie	Schwere Anämie, (schwere) Thrombozytopenie, (schwere) Leukopenie, (schwere) Panzytopenie	Knochenmarkversagen	Aplastische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylaktische Reaktion	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitabnahme, Anorexie		
Psychiatrische Erkrankungen		Depression, Angst, Verwirrtheit, Veränderungen des Denkens	Agitiertheit, psychotische Zustände, Halluzinationen	
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Insomnie, Dysgeusie (Geschmacksstörungen), Hypästhesie, Parästhesie, periphere Neuropathie, Schwindelgefühl, Krampfanfall	Tremor	
Augenerkrankungen		Makulaödem, Netzhautablösung, Mouches volantes, Augenschmerzen	Sehstörungen, Konjunktivitis	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Ohrenschmerzen	Taubheit	
Herzerkrankungen			Arrhythmie	
Gefäßerkrankungen			Hypotonie	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnö	Husten		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö	Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerzen, Oberbauchschmerzen, Dyspepsie, Obstipation, Flatulenz, Dysphagie	Aufgetriebenes Abdomen, Mundgeschwür, Pankreatitis	
Leber- und Gallenerkrankungen		(Schwere) Störungen der Leberfunktion, erhöhte Werte für die alkalische Phosphatase im Blut, Aspartat-Aminotransferase erhöht	Alanin-Aminotransferase erhöht	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Dermatitis, nächtliche Schweißausbrüche, Pruritus	Alopezie, Urtikaria, trockene Haut	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Rückenschmerzen, Myalgie, Arthralgie, Muskelspasmen		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Renale Kreatininclearance reduziert, Nierenfunktionsstörungen	Hämaturie, Nierenversagen	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Männliche Infertilität	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit, Fieber, Schüttelfrost, Schmerzen, Schmerzen im Brustraum, allgemeines Krankheitsgefühl, Asthenie		
Untersuchungen		Gewichtsabnahme, erhöhte Blutkreatininwerte		

Die klinische antivirale Wirkung von Valganciclovir wurde bei der Behandlung von AIDS-Patienten mit neu diagnostizierter CMV-Retinitis nachgewiesen (klinische Studie WV15376). 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

##### Erwachsene

##### Behandlung der CMV-Retinitis:

In einer Studie wurden Patienten mit neu diagnostizierter CMV-Retinitis randomisiert einer Initialtherapie mit entweder Valganciclovir

oder 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 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 Transplantation:

Bei Patienten mit hohem CMV-Erkrankungsrisiko (D+/R-) nach Herz-, Leber- oder Nierentransplantation wurde eine doppelblinde, double-dummy kontrollierte klinische Studie mit wirkstoffhaltigem Vergleichspräparat durchgeführt, bei der die Patienten entweder Valganciclovir (900 mg einmal täglich) oder Ganciclovir oral

(1000 mg dreimal täglich) erhielten, beginnend innerhalb von 10 Tagen und bis zum Tag 100 nach der Transplantation. Patienten nach Lungen- oder Darmtransplantation waren nicht in die Studie eingeschlossen. Die Inzidenz der CMV-Erkrankung (CMV-Syndrom plus gewebsinvasive 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 Tabelle 3 gezeigt.

Es haben signifikant weniger Hochrisikopatienten nach einer Nierentransplantation eine CMV-Erkrankung entwickelt, nachdem sie Valganciclovir zur CMV-Prophylaxe 200 Tage lang nach der Transplantation erhalten haben, im Vergleich zu Patienten, die Valganciclovir zur CMV-Prophylaxe bis Tag 100 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. Bis zu 24 Monate nach der Transplantation sind vier 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. Bis zu 24 Monate nach der Transplantation wurde von einem weiteren Fall in

**Tabelle 3: Prozentualer Anteil der Nierentransplantationspatienten mit einer CMV-Erkrankung<sup>1</sup>, 12 Monate ITT-Population<sup>A</sup>**

	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 Verdacht auf CMV-Erkrankung <sup>2</sup>	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 %]

<sup>1</sup> CMV-Erkrankung ist definiert entweder als CMV-Syndrom oder Gewebe-invasive CMV.

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

<sup>A</sup> Die Ergebnisse nach 24 Monaten stehen in Einklang mit den Ergebnissen nach 12 Monaten: Die bestätigten oder angenommenen CMV-Erkrankungen betrugen 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 %].

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. Viren, die Mutationen im UL97-Gen enthalten, sind nur gegen Ganciclovir resistent, während Viren mit Mutationen im UL54-Gen resistent gegen Ganciclovir sind, jedoch eine Kreuzresistenz auch gegen andere Virostatika, die ebenfalls an der viralen Polymerase angreifen, aufweisen können.

#### Behandlung der CMV-Retinitis:

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

#### Prophylaxe einer CMV-Erkrankung nach Transplantation:

##### Studie mit wirkstoffhaltigem Vergleichs-arzneimittel

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

Von den 245 Patienten, die für Valganciclovir randomisiert waren, wurden Proben von 50 Patienten mit Verdacht auf CMV-Erkrankung untersucht, wobei wiederum keine

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

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

Genotypische Analysen wurden beim UL54- und UL97-Gen 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 bis zu 12 Monate (52 Wochen) nach der Transplantation eine bestätigte CMV-Erkrankung 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 in allen pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung einer CMV-Infektion bei immungeschwächten Patienten 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 lang angewendet. Die Dosierung erfolgte mittels eines Algorithmus, 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 CMV-Virus wurde bei 7 Patienten nachgewiesen. Die beobachteten Nebenwirkungen des Arz-



neimittels 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 Verfügbarkeit von Valganciclovir ist vorübergehend und gering. Die absolute Bioverfügbarkeit von Ganciclovir aus Valganciclovir beträgt bei allen untersuchten Patientenpopulationen etwa 60 %, und die resultierende Verfügbarkeit von Ganciclovir ist vergleichbar mit der Exposition nach intravenöser Verabreichung von Ganciclovir (siehe unten). Im Vergleich dazu beträgt die Bioverfügbarkeit von Ganciclovir nach Gabe von 1000 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 4 auf Seite 8

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 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 5 auf Seite 8

Nach Einnahme 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 2625 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 Valganciclovir mit den Mahlzeiten eingenommen wird (siehe Abschnitt 4.2).

#### Verteilung:

Wegen der raschen Umwandlung von Valganciclovir zu Ganciclovir wurde die Proteinbindung von Valganciclovir nicht bestimmt. Bei Konzentrationen von 0,5 und 51 µg/ml betrug die Plasmaproteinbindung von Ganciclovir 1–2 %. Das Verteilungsvolumen von Ganciclovir im *Steady State* nach intravenöser Gabe lag bei  $0,680 \pm 0,161$  l/kg (n = 114).

#### Biotransformation

Valganciclovir wird schnell und umfassend zu Ganciclovir metabolisiert; es wurden keine anderen Metaboliten nachgewiesen. Nach oraler Anwendung von radioaktiv markiertem Ganciclovir (Einmaldosis von 1000 mg) machte kein Metabolit mehr als 1–2 % der in den Fäzes oder im Urin wiedergefundenen Radioaktivität aus.

#### Elimination

Nach Gabe von Valganciclovir stellt, genau wie nach Gabe von Ganciclovir, die renale Ausscheidung über glomeruläre Filtration und aktive tubuläre Sekretion den Haupteliminationsweg von Valganciclovir dar. Die renale Clearance hat einen Anteil von  $81,5 \% \pm 22 \%$  (n = 70) an der systemischen Clearance von Ganciclovir. Die Halbwertszeit von Ganciclovir aus Valganciclovir beträgt bei HIV- und CMV-seropositiven Patienten  $4,1 \pm 0,9$  Stunden.

#### Pharmakokinetik in besonderen klinischen Situationen

##### Eingeschränkte Nierenfunktion

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).

##### Hämodialyse

Für dialysepflichtige Patienten kann keine Dosierungsempfehlung für Valganciclovir 450 mg Filmtabletten ausgesprochen werden, weil die für diese Patienten erforderliche individuelle Valganciclovir-Dosis unter der Dosisstärke der 450 mg Tabletten liegt. Daher soll Valganciclovir bei diesen Patienten nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

##### Eingeschränkte Leberfunktion

Es liegen keine Untersuchungen zur Sicherheit und Wirksamkeit von Valganciclovir Tabletten 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; demzufolge wird auch keine spezifische Dosierungsempfehlung gegeben.

Tabelle 4

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

Tabelle 5

Parameter	Ganciclovir (1.000 mg 3 × tägl.) n = 82	Valganciclovir (900 mg, 1 × tägl.) n = 161	
		Ganciclovir	
AUC <sub>(0-24 h)</sub> (µg × h/ml)	28,0 ± 10,9	46,3 ± 15,2	
C <sub>max</sub> (µg/ml)	1,4 ± 0,5	5,3 ± 1,5	

### Kinder und Jugendliche

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 über bis zu 100 Tage verabreicht. Die pharmakokinetischen Parameter waren in Bezug auf die verschiedenen Organe und Altersbereiche ähnlich und mit denen Erwachsener vergleichbar. Populationspharmakokinetische Modellberechnungen ergaben eine Bioverfügbarkeit von ca. 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<sub>0-24 h</sub>-Werte in allen Altersgruppen, einschließlich der Erwachsenengruppe, sehr ähnlich waren. Die mittleren AUC<sub>0-24 h</sub>- und C<sub>max</sub>-Werte waren in allen pädiatrischen Altersgruppen unter 12 Jahren ebenfalls ähnlich, obwohl es einen Trend hin zu absteigenden mittleren AUC<sub>0-24 h</sub>- und C<sub>max</sub>-Werten in allen pädiatrischen Altersgruppen gab, die mit zunehmendem Alter zu korrelieren schienen. Dieser Trend war bei den mittleren Werten der Clearance und der Halbwertszeit (t<sub>1/2</sub>) deutlicher sichtbar. Dies ist allerdings zu erwarten, da Änderungen des Gewichts, der Körpergröße und der Nierenfunktion, die im Zusammenhang mit dem Wachstum der Patienten stehen, die Clearance beeinflussen, wie populationspharmakokinetische Modellberechnungen zeigen.

Die Tabelle 6 auf Seite 9 fasst die Modell-berechneten AUC<sub>0-24 h</sub>-Bereiche für Ganciclovir sowie die Mittelwerte und Standardabweichungen für AUC<sub>0-24 h</sub>, C<sub>max</sub>, CL und t<sub>1/2</sub> für die relevanten pädiatrischen Altersgruppen im Vergleich zu Daten von Erwachsenen aus diesen beiden Studien zusammen.

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

Die Pharmakokinetik von Ganciclovir nach Gabe von Valganciclovir wurde ebenfalls in 2 Studien bei Neugeborenen und Säuglingen mit symptomatischer, kongenitaler CMV-Erkrankung untersucht. In der ersten Studie erhielten 24 Neugeborene (im Alter von 8 bis 34 Tagen) zweimal täglich intravenös 6 mg/kg Ganciclovir. Anschließend wurden die Patienten zweimal täglich mit oral 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<sub>0-12 h</sub>-Wert war jedoch niedriger im Vergleich zu den mittleren AUC<sub>0-12 h</sub>-Werten aus der ersten Studie. Die Tabelle 7 auf Seite 9 zeigt die mittleren AUC-, C<sub>max</sub>- und t<sub>1/2</sub>-Werte mit der jeweiligen Standardabweichung im Vergleich zu Daten von Erwachsenen.

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

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Valganciclovir ist ein Prodrug von Ganciclovir, d. h., mit Ganciclovir beobachtete Wir-

kungen gelten genauso auch für Valganciclovir. Die in präklinischen Sicherheitsstudien beobachtete Toxizität von Valganciclovir entsprach derjenigen von Ganciclovir und wurde durch Ganciclovir-Expositionen, die der beim Menschen angewendeten Initialdosis entsprachen bzw. darunter lagen, ausgelöst.

Bei diesen toxischen Effekten handelte es sich um irreversible Gonadotoxizität (Hodenverlust) und Nephrotoxizität (Urämie, Zelldegeneration) sowie um reversible Myelotoxizität (Anämie, Neutropenie, Lymphozytopenie) und gastrointestinale Toxizität (Nekrose der Schleimhautzellen).

In weiteren Studien hat sich Ganciclovir *in vitro* im Maus-Lymphom- und Maus-Mikrokern-Test als mutagen erwiesen. Ganciclovir führte zu einer höheren Inzidenz von Tumoren der Vorhautdrüse bei männlichen Mäusen, des Vormagens bei männlichen und weiblichen Mäusen sowie der reproduktiven Gewebe und der Leber bei weiblichen Mäusen.

Darüber hinaus erhöhte die Gabe von Ganciclovir bei Mäusen und Kaninchen die Inzidenz von fetalen Resorptionen und Missbildungen (z.B. Gaumenspalte, Anophthalmie/Mikrophthalmie und Hydrocephalus).

Ganciclovir führte auch nachweislich zu einer Beeinträchtigung der Fertilität bei Mäusen und zu einer Hypospermatogenese bei Hunden. Diese karzinogenen und reproduktionstoxischen Wirkungen traten bei systemischem Expositionen auf, die unter oder nur leicht über der bei der klinischen Anwendung zu erwartenden Exposition lagen.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern  
Mikrokristalline Cellulose  
Mannitol  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Crospovidon, Typ A

Filmüberzug der Tablette  
Opadry II 32K54870 pink enthält:  
Hypromellose  
Titandioxid  
Lactose-Monohydrat  
Triacetin  
Eisen(III)-oxid

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/ACLAR/PVC//Aluminium-Blisterpackungen.

Packungsgrößen: 10, 30 und 60 Tabletten



Tabelle 6

PK-Parameter	Erwach- sene*	Kinder und Jugendliche			
	≥ 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 <sub>0–24 h</sub> (µg × h/ml)	46,3 ± 15,2	68,1 ± 19,8	64,3 ± 29,2	59,2 ± 15,1	50,3 ± 15,0
AUC <sub>0–24 h</sub> -Bereich	15,4–116,1	34–124	34–152	36–108	22–93
C <sub>max</sub> (µg/ml)	5,3 ± 1,5	10,5 ± 3,36	10,3 ± 3,3	9,4 ± 2,7	8,0 ± 2,4
Clearance (l/h)	12,7 ± 4,5	1,25 ± 0,473	2,5 ± 2,4	4,5 ± 2,9	6,4 ± 2,9
t <sub>1/2</sub> (h)	6,5 ± 1,4	1,97 ± 0,185	3,1 ± 1,4	4,1 ± 1,3	5,5 ± 1,1

\* Aus dem Studienreport PV 16000 entnommen.

Tabelle 7

PK-Parameter	Erwachsene	Kinder (Neugeborene und Säuglinge)		
	5 mg/kg GAN Einzeldosis (n = 8)	6 mg/kg GAN zweimal täglich (n = 19)	16 mg VAL zweimal täglich (n = 19)	16 mg VAL zweimal täglich (n = 100)
AUC <sub>0–∞ h</sub> (µg × h/ml)	25,4 ± 4,32	–	–	–
AUC <sub>12 h</sub> (mg · x h/l)	–	38,25 ± 42,7	30,1 ± 15,1	20,85 ± 5,40
C <sub>max</sub> (µg/ml)	9,03 ± 1,26	12,9 ± 21,5	5,44 ± 4,04	–
t <sub>1/2</sub> (h)	3,32 ± 0,47	2,52 ± 0,55	2,98 ± 1,26	2,98 ± 1,12

GAN = Ganciclovir, i. v.

VAL = Valganciclovir, oral

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 Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

#### 7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm

#### 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

89315.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung:  
4. Juli 2014

#### 10. STAND DER INFORMATION

Januar 2016

#### 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt

## Zusätzliche Angaben der Firma ratiopharm GmbH zur Bioverfügbarkeit von Valganciclovir-ratiopharm® 450 mg Filmtabletten

Für **Valganciclovir-ratiopharm® 450 mg Filmtabletten** wurde im Jahre 2012 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 34 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat (**Valcyte®**, Roche) durchgeführt. Die beteiligten Patienten haben während des Studienzeitraums standardisierte Mahlzeiten erhalten.

### Ergebnisse

Pharmakokinetische Parameter von **Valganciclovir** nach Einmalgabe von **2 Filmtabletten Valganciclovir-ratiopharm® 450 mg Filmtabletten** bzw. Referenzpräparat (geometrische Mittelwerte):

	<b>Valgan- ciclovir- ratiopharm® 450 mg Film- tabletten</b> (MW)	<b>Referenz- präparat (Valcyte® 450 mg)</b> (MW)
$C_{max}$ [ng/ml]	451,567	436,405
$t_{max}$ [h]	1,068	1,174
$AUC_{0-24h}$ [h × ng/ml]	692,389	657,207

$C_{max}$  maximale Plasmakonzentration  
 $t_{max}$  Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

$AUC_{0-24h}$  Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt 0 bis 24 h

MW Mittelwert

Siehe Abbildung 1

Pharmakokinetische Parameter von **Ganciclovir** nach Einmalgabe von **2 Filmtabletten Valganciclovir-ratiopharm® 450 mg Filmtabletten** bzw. Referenzpräparat (geometrische Mittelwerte):

	<b>Valgan- ciclovir- ratiopharm® 450 mg Film- tabletten</b> (MW)	<b>Referenz- präparat (Valcyte® 450 mg)</b> (MW)
$C_{max}$ [ng/ml]	6369,068	6403,176
$t_{max}$ [h]	1,757	1,902
$AUC_{0-24h}$ [h × ng/ml]	27871,267	27553,552

$C_{max}$  maximale Plasmakonzentration  
 $t_{max}$  Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

$AUC_{0-24h}$  Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt 0 bis 24 h

MW Mittelwert

Siehe Abbildung 2

### Relative Bioverfügbarkeit

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von **Valganciclovir-ratiopharm® 450 mg Filmtabletten** im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt für Valganciclovir **105,25%** und für Ganciclovir **101,25%** (berechnet aus den geometrischen Mittelwerten). Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC,  $C_{max}$  und  $t_{max}$  dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.

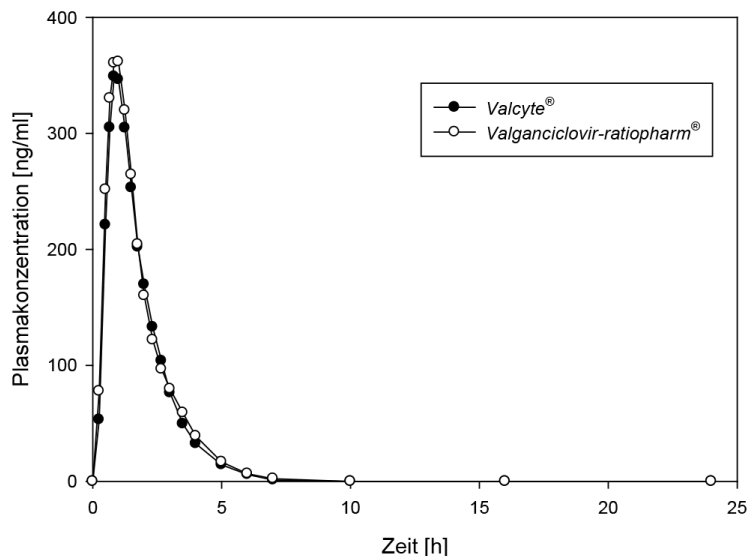


Abb. 1: Plasmakonzentration von **Valganciclovir** nach Einmalgabe von **2 Filmtabletten Valganciclovir-ratiopharm® 450 mg** bzw. Referenzpräparat mit 450 mg Valganciclovir.

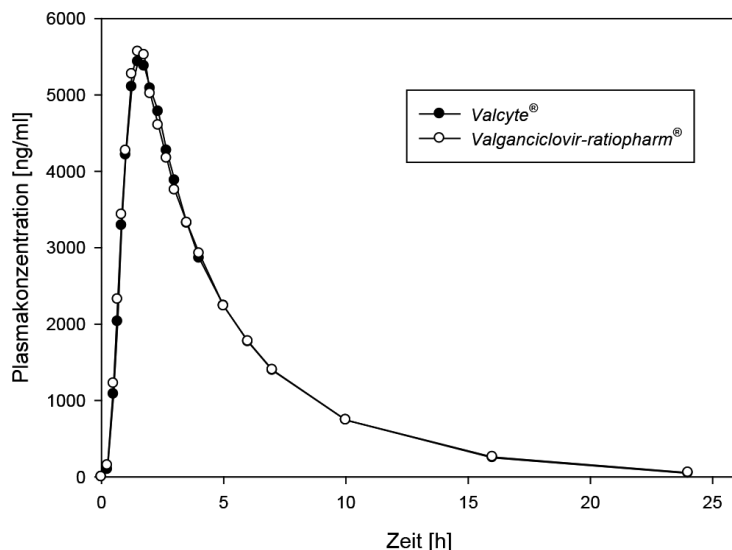


Abb. 2: Plasmakonzentration von **Ganciclovir** nach Einmalgabe von **2 Filmtabletten Valganciclovir-ratiopharm® 450 mg** bzw. Referenzpräparat mit 450 mg Valganciclovir.