



## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Dieses Arzneimittel enthält insgesamt 0,188 mg/ml Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen.

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

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

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

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

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

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

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

Valganciclovir wird nach oraler Anwendung rasch und umfassend zu Ganciclovir metabolisiert. Oral angewendetes Valganciclovir 900 mg zweimal täglich entspricht therapeutisch einer intravenösen Gabe von Ganciclovir 5 mg/kg zweimal täglich. Nach Einnahme von 900 mg Valganciclovir Lösung zum Einnehmen entspricht die systemische Verfügbarkeit von Ganciclovir derjenigen von 900 mg Valganciclovir Tabletten.

#### Behandlung der Cytomegalievirus(CMV)-Retinitis

##### Erwachsene Patienten

##### Initialtherapie der CMV-Retinitis:

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

##### Erhaltungstherapie der CMV-Retinitis:

Nach der Initialtherapie bzw. bei Patienten mit inaktiver CMV-Retinitis beträgt die empfohlene Dosis 900 mg Valganciclovir

einmal täglich. Bei Verschlechterung der Retinitis kann die Initialtherapie wiederholt werden; es ist jedoch an die Möglichkeit einer viralen Arzneimittelresistenz zu denken.

##### Kinder und Jugendliche

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

#### Prophylaxe der CMV-Erkrankung nach Organtransplantation

##### Erwachsene Patienten

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

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

##### Kinder und Jugendliche

Bei Kindern (ab der Geburt) und Jugendlichen nach einer Organtransplantation, bei denen die Gefahr besteht, eine CMV-Erkrankung zu entwickeln, basiert die empfohlene, einmal täglich eingenommene Dosis Valcyte auf der Körperoberfläche (KOF) sowie auf der Kreatininclearance (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>) =

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

Schwartz-Kreatininclearance

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

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

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

\* Eine Senkung der k-Werte kann für die entsprechenden Untergruppen erforder-

lich 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 Valcyte Filmtabletten gegeben werden, wenn die berechneten Dosen innerhalb von 10 % der verfügbaren Tablettendosis liegen und der Patient in der Lage ist, die Tabletten zu schlucken. Eine 450-mg-Tablette kann zum Beispiel eingenommen werden, wenn die berechnete Dosis zwischen 405 mg und 495 mg liegt.

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

#### Besondere Dosierungshinweise

##### Patienten mit eingeschränkter 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 Kreatininclearance (CrCl [ml/min]) kann entsprechend dem gemessenen Serumkreatinin nach folgender Formel berechnet werden:

Für Männer =

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

Für Frauen = 0,85 × Wert für Männer

CrCl (ml/min)	Initialdosis Valganciclovir	Erhaltungs- bzw. Prophylaxedosis Valganciclovir
≥ 60	900 mg zweimal täglich	900 mg einmal täglich
40–59	450 mg zweimal täglich	450 mg einmal täglich
25–39	450 mg einmal täglich	225 mg einmal täglich
10–24	225 mg einmal täglich	125 mg einmal täglich

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

Roche

CrCl (ml/min)	Initialdosis Valganciclovir	Erhaltungs- bzw. Propy- laxedosis Valganciclovir
< 10	200 mg dreimal wöchentlich nach der Dialyse	100 mg dreimal wöchentlich nach der Dialyse

## Dialysepflichtige Patienten

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

## Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

## Kinder und Jugendliche

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 die Sicherheit und Wirksamkeit von Valcyte nicht untersucht.

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

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

## Art der Anwendung

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

## Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung bzw. vor der Anwendung des Arzneimittels

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

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

## 4.3 Gegenanzeigen

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

Wegen der ähnlichen chemischen Struktur von Valganciclovir (dem arzneilich wirksamen Bestandteil von Valcyte) und Aciclovir sowie Valaciclovir ist eine Kreuzallergie zwischen diesen Wirkstoffen möglich. Valcyte darf daher bei Patienten mit Überemp-

findlichkeit gegen Aciclovir und Valaciclovir nicht angewendet werden.

Valcyte darf während der Stillzeit nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6).

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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. Valcyte 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 Valcyte zu einer vorübergehenden oder dauerhaften Unterdrückung der Spermatogenese führt. Frauen im gebärfähigen Alter muss geraten werden, während der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung zu praktizieren. Männer sollten unter der Behandlung und noch mindestens 90 Tage danach Kondome zur Kontrazeption benutzen, es sei denn, bei ihrer Partnerin ist die Möglichkeit einer Schwangerschaft ausgeschlossen (siehe Abschnitte 4.6, 4.8 und 5.3).

Valganciclovir hat langfristig ein karzinogenes und reproduktionstoxisches Potenzial.

Unter Behandlung mit Valcyte (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/µl oder die Thrombozytenzahl unter 25 000/µl oder der Hämoglobinspiegel unter 8 g/dl liegt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

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

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

Es wird empfohlen, während der Behandlung das Differenzialblutbild und die Thrombozytenzahl regelmäßig zu überwachen. Bei Patienten mit eingeschränkter 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 eine Behandlung mit hämatopoetischen Wachstumsfaktoren und/oder eine Therapieunterbrechung empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

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

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

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

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

Ein ml der rekonstituierten Lösung enthält 0,188 mg Natrium. Dies ist bei Patienten unter kochsalzarmer Diät zu berücksichtigen.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

### Wechselwirkungen mit Valganciclovir

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

### Wechselwirkungen mit Ganciclovir

#### 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 Valcyte einnehmen, engmaschig auf toxische Wirkungen von Ganciclovir überwacht werden.

### **Trimethoprim**

Bei gleichzeitiger Gabe von Trimethoprim und Ganciclovir oral 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.

### **Mycophenolatmofetil**

Da sowohl Mycophenolatmofetil (MMF) als auch Ganciclovir potenziell Neutropenie und Leukopenie verursachen können, sind die Patienten hinsichtlich additiver Toxizitäten zu überwachen.

### Antiviral wirksame Substanzen

#### **Stavudin**

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

#### **Zidovudin**

Wurde Zidovudin zusammen mit Ganciclovir oral angewendet, 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 Dosishöhe unter Umständen bei einigen Patienten zu Unverträglichkeiten (siehe Abschnitt 4.4).

#### **Didanosin**

Die Plasmakonzentrationen von Didanosin waren bei gleichzeitiger Anwendung mit Ganciclovir (sowohl intravenös als auch oral) durchgängig erhöht. Bei oralen Ganciclovir-Dosen von 3 g/Tag und 6 g/Tag wurde ein Anstieg der AUC von Didanosin um 84 % bis 124 % beobachtet. Ebenso wurde bei intravenösen Dosen von 5 mg/kg/Tag 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 zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

### **Andere antiretrovirale wirksame Substanzen (einschließlich Therapie gegen HIV, HBV/HCV)**

Bei Anwendung therapeutisch wirksamer Plasmakonzentrationen von Ganciclovir und anderen antiviralen Substanzen zur Inhibition des humanen Immundefizienz-Virus (HIV) oder des Hepatitis B- (HBV) oder Hepatitis C-Virus (HCV), ist eine synergistische oder antagonistische Wirkung auf die Aktivität von Ganciclovir oder anderer antiviral wirksamer Substanzen unwahrscheinlich.

Das Stoffwechselinteraktions-Potenzial von Valganciclovir oder Ganciclovir ist aufgrund der Nicht-Beteiligung von Cytochrom-P450 am Valganciclovir- oder am Ganciclovir-Metabolismus niedrig. Darüber hinaus ist Ganciclovir kein Substrat von P-Glykoprotein und wirkt auch nicht auf die UDP-Glu-

curonosyltransferase (UGT-Enzym). Deswegen werden Wechselwirkungen auf den Metabolismus oder den Arzneimitteltransport durch Valganciclovir oder Ganciclovir mit Arzneimitteln aus den folgenden antiviralen Substanzklassen als unwahrscheinlich angesehen:

- Nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs), z. B. Rilpivirin, Etravirin, Efavirenz
- Protease-Inhibitoren (PIs), z. B. Darunavir, Boceprevir und Telaprevir
- Entry-Inhibitoren (Fusionsinhibitoren und CCR5 Co-Rezeptorantagonisten), z. B. Enfuvirtid und Maraviroc
- HIV-Integrase-Strangtransfer-Inhibitor (INSTI), z. B. Raltegravir

Da Ganciclovir durch glomeruläre Filtration und aktive tubuläre Sekretion über die Niere ausgeschieden wird (Abschnitt 5.2), kann die gleichzeitige Anwendung von Valganciclovir mit antiviralen Arzneimitteln, die ebenfalls über tubuläre Sekretion ausgeschieden werden, die Plasmakonzentrationen von Valganciclovir und/oder den gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln verändern. Einige Beispiele umfassen nukleosidale/nukleotidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs) (einschließlich solche, die bei einer HBV-Therapie angewendet werden), wie z. B. Lamivudin, Emtricitabin, Tenofovir, Adefovir und Entecavir. Die renale Clearance von Ganciclovir kann auch aufgrund von Nephrotoxizität, die durch Arzneimittel wie Cidofovir, Foscarnet und NRTIs (z. B. Tenofovir, Adefovir) verursacht wird, gehemmt werden. Die gleichzeitige Anwendung von Valganciclovir mit allen diesen Arzneimitteln soll nur dann erwogen werden, wenn der potenzielle Nutzen die möglichen Risiken überwiegt (siehe Abschnitt 4.4).

### **Andere mögliche Arzneimittelwechselwirkungen**

Es besteht die Möglichkeit einer erhöhten toxischen Wirkung, wenn Valganciclovir gleichzeitig mit oder unmittelbar vor bzw. nach anderen Arzneimitteln angewendet 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, Hydroxycarbamid und pegylierte Interferone/Ribavirin (mit oder ohne Boceprevir oder Telaprevir).

Die gleichzeitige Anwendung von Valganciclovir mit allen diesen Arzneimitteln soll nur dann in Erwägung gezogen werden, wenn der potenzielle Nutzen die möglichen Risiken überwiegt (siehe Abschnitt 4.4).

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Verhütung bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen darauf hingewiesen werden, während der Behandlung wirksame Empfängnisverhütungsmaßnahmen zu treffen. Männer müssen darauf hingewiesen werden, während der Behand-

lung mit Valcyte 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).

#### Schwangerschaft

Es liegen keine Angaben zur Anwendung von Valcyte bei schwangeren Frauen 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.

Valcyte 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 abgestellt werden (siehe Abschnitt 4.3).

#### Fertilität

Für Menschen liegen keine Daten über den Einfluss von Valganciclovir auf die Fertilität vor. Wegen der schnellen und umfassenden Umwandlung von Valganciclovir zu Ganciclovir im Körper wurden keine Fertilitätsstudien mit Valganciclovir durchgeführt. Ganciclovir wurde in Tierstudien mit einer Beeinträchtigung der Fortpflanzungsfähigkeit in Verbindung gebracht (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 Valcyte und/oder Ganciclovir wurden Krampfanfälle, Sedierung, Schwindel, 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**

#### **a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils**

Valganciclovir ist ein Prodrug von Ganciclovir, das nach oraler Anwendung rasch und umfassend zu Ganciclovir metabolisiert wird. Die für Ganciclovir bekannten Nebenwirkungen können daher auch bei der Anwendung von Valganciclovir erwartet werden. Alle Nebenwirkungen, die bei Valganciclovir in klinischen Studien beobachtet wurden, sind zuvor schon mit Ganciclovir beobachtet worden.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen nach Anwendung von Valganciclovir



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


bei Erwachsenen sind Neutropenie, Anämie und Diarrhö.

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

Bei AIDS-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 (siehe Abschnitt 4.4).

In der Tabelle 1 sind die Häufigkeiten der Nebenwirkungen angeführt, die in klinischen Studien mit Valganciclovir, oral gegebenem Ganciclovir oder Ganciclovir i. v. berichtet wurden. Die genannten Nebenwir-

kungen 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 in gleicher Häufigkeit in leichter bzw. mäßiger Intensität und in schwerwiegender bzw. lebensbedrohlicher Intensität auftrat. Das Gesamtsicherheitsprofil von Valcyte hat sich mit der Verlängerung der Prophylaxe auf bis zu 200 Tage bei Erwachsenen nach Nierentransplantation mit hohem Risiko für eine CMV-Erkrankung (D+/R-) nicht verändert. Leukopenie wurde mit einer leicht höheren Inzidenz im 200-Tage-Arm berichtet, während die Inzidenz einer Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie in beiden Armen ähnlich war.

**b. Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen**

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 1

Schwere Thrombozytopenien können mit möglicherweise lebensbedrohlichen Blutungen verbunden sein.

Eine Netzhautablösung wurde nur bei AIDS-Patienten berichtet, die mit Valcyte gegen eine CMV-Retinitis behandelt wurden.

**c. Kinder und Jugendliche**

Valcyte wurde bei 179 Kindern und Jugendlichen (im Alter von 3 Wochen bis 16 Jahren) nach einer Organtransplantation, bei denen die Gefahr bestand, eine CMV-Erkrankung zu entwickeln, und bei 133 Neugeborenen (im Alter von 2 bis 31 Tagen) mit

**Tabelle 1**

Körpersystem	Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )	Häufig ( $\geq 1/100$ bis < 1/10)	Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ bis < 1/100)	Selten ( $\geq 1/10.000$ bis < 1/1.000)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		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), Hypoästhesie, Parästhesie, periphere Neuropathie, Schwindelgefühl, Krampfanfall	Tremor	
Augenerkrankungen		Makulaödem, Netzhautablösung, Mouches volantes, Augenschmerzen	Sehstörungen, Konjunktivitis	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Ohrenscherzen	Taubheit	
Herzerkrankungen			Arrhythmien	
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, Mundgeschwüre, Pankreatitis	
Leber- und Gallenerkrankungen		(Schwere) Störungen der Leberfunktion, erhöhte Werte für die alkalische Phosphatase im Blut, ASAT (= GOT) erhöht	ALAT (= GPT) erhöht	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Dermatitis, nächtliche Schweißausbrüche, Pruritus	Alopezie, Urtikaria, trockene Haut	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Rückenschmerzen, Myalgie, Arthralgie, Muskelspasmen		

Fortsetzung auf Seite 5



Fortsetzung Tabelle 1

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)
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, Brustschmerzen, allgemeines Krankheitsgefühl, Asthenie		
Untersuchungen		Gewichtsverlust, erhöhte Blutkreatininwerte		

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/μl) war bei pädiatrischen Patienten nach Nierentransplantation, die bis Tag 200 behandelt wurden, höher als bei Kindern und Jugendlichen, die bis Tag 100 behandelt wurden, und ebenfalls höher im Vergleich zu erwachsenen Patienten nach Nierentransplantation, die bis Tag 100 oder Tag 200 behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.4).

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

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

anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

##### Erfahrungen mit Überdosierungen von Valganciclovir

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 verabreichtem Ganciclovir

Aus klinischen Studien und aus der Zeit nach der Markteinführung 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.
- **Nierentoxizität:** 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: Antivirale Substanzen zur systemischen Anwendung, Nukleoside und Nukleotide außer Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, ATC-Code: J05A B14.

#### Wirkmechanismus

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

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

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

#### Antivirale Aktivität

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

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

Roche

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

## Klinische Wirksamkeit und Sicherheit Erwachsene Patienten

### Behandlung der CMV-Retinitis:

In einer Studie wurden Patienten mit neu diagnostizierter CMV-Retinitis randomisiert einer Initialtherapie mit entweder Valcyte 900 mg zweimal täglich oder i.v. Ganciclovir 5 mg/kg zweimal täglich zugewiesen. Der Anteil der Patienten mit 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 Valcyte in einer Dosierung von 900 mg täglich. Die mittlere (mediane) Zeit von der Randomisierung bis zur Progression der CMV-Retinitis betrug in der Gruppe, die die Initial- und Erhaltungstherapie mit Valcyte erhielt, 226 (160) Tage und in der Gruppe, die eine Initialtherapie mit intravenösem Ganciclovir und eine Erhaltungstherapie mit Valcyte erhielt, 219 (125) Tage.

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

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

Eine doppelblinde, placebokontrollierte Studie wurde an 326 Nierentransplantationspatienten mit hohem CMV-Erkrankungsrisiko (D+/R-) durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit einer von 100 auf 200 Tage nach der Transplantation verlängerten CMV-

Prophylaxe mit Valcyte zu bewerten. Die Patienten wurden randomisiert (1:1) und erhielten Valcyte Tabletten (900 mg einmal täglich) beginnend innerhalb von 10 Tagen nach der Transplantation, entweder bis zum Tag 200 nach der Transplantation oder bis zum Tag 100 nach der Transplantation, gefolgt von einer Placebogabe für weitere 100 Tage.

Der Anteil der Patienten, die eine CMV-Erkrankung während der ersten 12 Monate nach der Transplantation entwickelten, wird in Tabelle 2 gezeigt.

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

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

### Virusresistenz

Nach chronischer Anwendung von Valganciclovir können gegen Ganciclovir resistente Viren auftreten, indem es zu einer Selektion von Mutationen im Gen der viralen Kinase (UL97), das für die Monophosphorylierung

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

### Behandlung der CMV-Retinitis:

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

### Prophylaxe einer CMV-Erkrankung nach Transplantation:

#### Aktive Vergleichsstudie

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

**Tabelle 2** 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 angenommener 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> 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 %].



Proben von 29 Patienten mit Verdacht auf CMV-Erkrankung untersucht, wobei zwei Resistenzmutationen festgestellt wurden, entsprechend einer Inzidenz von 6,9 %.

Studie zur Verlängerung der Prophylaxe von 100 auf 200 Tage nach Transplantation  
Genotypische Analysen wurden beim UL54 und UL97 Gen in extrahiertem Virus von je 72 Patienten durchgeführt. Die Patienten haben den Resistenzanalysekriterien entsprochen: Patienten mit positiver Viruslast ( $> 600$  Kopien/ml) am Ende der Behandlung zur Prophylaxe und/oder Patienten, die eine bestätigte CMV-Erkrankung nach bis zu 12 Monaten (52 Wochen) nach der Transplantation entwickelt haben. Drei Patienten in jeder Behandlungsgruppe hatten eine bestätigte Ganciclovir-Resistenzmutation.

#### Kinder und Jugendliche

##### **Behandlung der CMV-Retinitis:**

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

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

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

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

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

Eine Phase-I-Studie zur Untersuchung der Pharmakokinetik und Sicherheit bei Patienten im Alter von 3 Wochen bis 125 Tagen nach einer Herztransplantation ( $n = 14$ ), die an zwei aufeinanderfolgenden Tagen jeweils eine Einzeldosis Valganciclovir nach dem pädiatrischen Dosierungsalgorithmus erhielten (siehe Abschnitt 4.2), zeigte eine Verfügbarkeit, die derjenigen bei Erwachsenen vergleichbar war (siehe Abschnitt 5.2). Die Patienten wurden 7 Tage nach der Behandlung nachbeobachtet. Das Sicherheitsprofil war konsistent mit demjenigen aus anderen Studien bei Kindern und Erwachsenen, obwohl die Patientenzahl und die Valganciclovir-Exposition in dieser Studie begrenzt waren.

##### **Kongenitale CMV**

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

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

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

Diese Therapie wird derzeit nicht für Valganciclovir empfohlen. Sowohl das Design der Studien als auch die erhaltenen Ergeb-

nisse sind zu eingeschränkt, um angemessene Schlussfolgerungen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Valganciclovir zu ziehen.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

#### Resorption

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

##### **Valganciclovir bei HIV- und CMV-positiven Patienten:**

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

Siehe Tabelle 3

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

##### **Valganciclovir bei Patienten nach Organtransplantation:**

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

Siehe Tabelle 4

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

Nach Gabe von Valganciclovir als Lösung zum Einnehmen entsprach die systemische

**Tabelle 3**

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

**Tabelle 4**

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



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



Bioverfügbarkeit von Ganciclovir derjenigen nach Gabe von Valganciclovir Tabletten.

## Einfluss von Nahrung:

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

## Verteilung

Wegen des raschen Metabolismus von Valganciclovir zu Ganciclovir wurde die Proteinbindung von Valganciclovir nicht bestimmt. Bei Konzentrationen von 0,5 µg/ml 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 l/kg  $\pm$  0,161 l/kg (n = 114).

## Biotransformation

Valganciclovir wird schnell und umfassend zu Ganciclovir metabolisiert; es wurden keine anderen Metaboliten nachgewiesen. Nach oraler Gabe 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 Einnahme von Valcyte stellt, genau wie nach Einnahme 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. Bei Patienten mit einer Kreatininclearance (CrCl) > 60 ml/min beträgt der Post-hoc-Bayes-Schätzer für die populationsbezogene, mittlere scheinbare Clearance von Ganciclovir 14,05 l/h  $\pm$  4,13 l/h. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion beträgt die mittlere scheinbare Clearance von Ganciclovir 8,46 l/h  $\pm$  1,67 l/h (CrCl zwischen 40 ml/min und 60 ml/min) und 7,00 l/h

$\pm$  1,08 l/h (CrCl zwischen 25 ml/min und 40 ml/min).

Die Halbwertszeit von Ganciclovir aus Valganciclovir beträgt bei HIV- und CMV-seropositiven Patienten 4,1  $\pm$  0,9 Stunden.

## Pharmakokinetik in besonderen klinischen Situationen

### Patienten mit eingeschränkter 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).

### Dialysepatienten

Für dialysepflichtige Patienten wird die Anwendung von Valcyte Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen empfohlen, da mit dieser Darreichungsform eine individuelle Dosierung möglich ist (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

### Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

### Patienten mit Mukoviszidose

In einer Phase-I-Studie zur Untersuchung der Pharmakokinetik bei Empfängern eines Lungentransplantates mit oder ohne Mukoviszidose (zystische Fibrose [ZF]) wurden 31 Patienten (16 ZF/15 non-ZF) nach der Transplantation zur Prophylaxe mit Valcyte 900 mg täglich behandelt. Die Studie zeigte, dass Mukoviszidose bei Empfängern eines Lungentransplantates keinen signifikanten Einfluss auf die 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.

### Kinder und Jugendliche

In einer Phase-II-Studie zur Untersuchung der Pharmakokinetik und Sicherheit bei pädiatrischen Empfängern eines soliden Organtransplantats (im Alter von 4 Monaten bis 16 Jahren, n = 63) wurde Valganciclovir

einmal täglich für bis zu 100 Tage verabreicht. Die pharmakokinetischen Parameter waren in Bezug auf die verschiedenen Organe und Altersbereiche ähnlich und vergleichbar mit denen Erwachsener. Populationspharmakokinetische Modellberechnungen ergaben eine Bioverfügbarkeit von näherungsweise 60 %. Die Clearance wurde sowohl von der Körperoberfläche als auch von der Nierenfunktion positiv beeinflusst.

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

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

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

Siehe Tabelle 5

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

Die Pharmakokinetik von Ganciclovir nach Gabe von Valganciclovir wurde ebenfalls in 2 Studien bei Neugeborenen und Säuglingen mit symptomatischer, kongenitaler

Tabelle 5

PK Parameter	Erwachsene*	Kinder			
	≥ 18 Jahre (n = 160)	< 4 Monate (n = 14)	4 Monate–≤ 2 Jahre (n = 17)	> 2–< 12 Jahre (n = 21)	≥ 12 Jahre–16 Jahre (n = 25)
AUC <sub>0–24h</sub> (µg · h/ml)	46,3 ± 15,2	68,1 ± 19,8	64,3 ± 29,2	59,2 ± 15,1	50,3 ± 15,0
AUC <sub>0–24h</sub> -Bereich	15,4–116,1	34–124	34–152	36–108	22–93
C <sub>max</sub> (µg/ml)	5,3 ± 1,5	10,5 ± 3,36	10,3 ± 3,3	9,4 ± 2,7	8,0 ± 2,4
Clearance (l/h)	12,7 ± 4,5	1,25 ± 0,473	2,5 ± 2,4	4,5 ± 2,9	6,4 ± 2,9
t <sub>1/2</sub> (h)	6,5 ± 1,4	1,97 ± 0,185	3,1 ± 1,4	4,1 ± 1,3	5,5 ± 1,1

\* Aus dem Studienreport PV 16000 entnommen





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  $AUC_{0-12h}$ -Wert war jedoch niedriger im Vergleich zu den mittleren  $AUC_{0-12h}$ -Werten aus der ersten Studie. Die folgende Tabelle zeigt die mittleren  $AUC$ -,  $C_{max}$ - und  $t_{1/2}$ -Werte mit der jeweiligen Standardabweichung im Vergleich zu Daten von Erwachsenen:

Siehe Tabelle 6

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

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

In anderen präklinischen Studien wurde gezeigt, dass Ganciclovir mutagen, karzi-

nogen, teratogen, embryotoxisch sowie aspermatogen (d. h. es beeinflusst die männliche Fertilität) ist und die weibliche Fertilität beeinträchtigt.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Povidon  
Fumarsäure  
Natriumbenzoat (E211)  
Saccharin-Natrium  
Mannitol

Tutti-frutti-Aroma:  
Maltodextrin (aus Mais)  
Propylenglykol

Arabisches Gummi E414 sowie naturidentische Aromastoffe, hauptsächlich aus Bananen-, Ananas- und Pfirsicharoma

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen: 3 Jahre.

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

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Aufbewahrungsbedingungen erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Faltschachtel mit einer 100-ml-Braunglasflasche mit kindergesichertem Polypropylen-Drehverschluss mit einer Polyethylen-Einlage, einem Flaschenadapter aus Polyethylen geringer Dichte und einem Plastikbeutel mit 2 Dosisspendern aus Polypropylen, die in 25-mg-Einheiten bis auf 500 mg graduert sind.

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

Packungsgröße: 1 Flasche mit 12 g Pulver.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Da Valcyte beim Menschen potenziell teratogen und karzinogen wirkt, ist beim Umgang mit dem Pulver und der rekonstituierten Lösung Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4). Das Einatmen und der direkte Kontakt von Pulver oder Lösung mit der Haut oder der Schleimhaut sind zu vermeiden. Bei Kontakt ist die Berührungsstelle gründlich mit Wasser und Seife zu reinigen. Bei Kontakt der Lösung mit den Augen sind diese sofort mit Wasser gründlich zu spülen. Es wird empfohlen, Valcyte Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen vor der Abgabe an den Patienten durch den Apotheker rekonstituieren zu lassen.

### Rekonstitution der Lösung

1. In einen graduierten Standzylinder werden 91 ml Wasser gegeben.
2. Der kindergesicherte Verschluss wird entfernt, das Wasser in die Flasche gegeben und die Flasche wieder mit dem kindergesicherten Verschluss verschlossen. Die verschlossene Flasche wird geschüttelt, bis sich das Pulver aufgelöst und sich eine klare, farblose bis braune Lösung gebildet hat.
3. Der kindergesicherte Verschluss wird entfernt und der Flaschenadapter auf den Flaschenhals aufgesetzt.
4. Die Flasche wird fest mit dem kindergesicherten Verschluss verschlossen. Hierdurch werden der korrekte Sitz des Flaschenadapters und die Kindersicherung des Verschlusses gewährleistet.
5. Das Datum des Ablaufs der Haltbarkeit der rekonstituierten Lösung wird auf dem Flaschenetikett vermerkt (siehe Abschnitt 6.3).

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Str. 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Telefon: (07624) 14-0  
Telefax: (07624) 10 19

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

68145.00.00

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

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

## 10. STAND DER INFORMATION

März 2015

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Tabelle 6

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

**Valcyte® 50 mg/ml Pulver  
zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen****12. PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCH-  
LAND**

1 Flasche mit 12 g Pulver N 1

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt