Valaciclovir Mithridatum 500 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Filmtablette enthält 500 mg Valaciclovir (als Valaciclovir-Hydrochloridmonohydrat).
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette.

250 mg Tablette:

Ovale, weiße, bikonvexe Filmtablette, 13,8 x 6,9 mm mit Kennzeichnung „VC1“ auf einer Seite.

500 mg Tablette:

Ovale, weiße, bikonvexe Filmtablette, 17,6 x 8,8 mm mit Kennzeichnung „VC2“ auf einer Seite.

1000 mg Tablette:

Ovale, weiße, bikonvexe Filmtablette, 22,0 x 11,0 mm mit Kennzeichnung „VC3“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Varicella-zoster-Virus (VZV)-Infektionen – Herpes zoster

Valaciclovir Mithridatum ist angezeigt zur Behandlung von Herpes zoster (Gürtelrose) und Zoster ophthalmicus bei immunkompetenten Erwachsenen (siehe Abschnitt 4.4).
Valaciclovir Mithridatum ist angezeigt zur Behandlung von Herpes zoster bei Erwachsenen mit leichter oder mäßiger Immunsuppression (siehe Abschnitt 4.4).

Herpes-simplex-Virus (HSV)-Infektionen

Valaciclovir Mithridatum ist angezeigt

- zur Behandlung und Suppression von HSV-Infektionen der Haut und Schleimhäute, einschließlich
  - Behandlung von primärem Herpes genitalis bei immunkompetenten Erwachsenen und Jugendlichen und bei immungeschwächten Erwachsenen
  - Behandlung von rezidivierendem Herpes genitalis bei immunkompetenten Erwachsenen und Jugendlichen und bei immungeschwächten Erwachsenen
  - Suppression von rezidivierendem Herpes genitalis bei immunkompetenten Erwachsenen und Jugendlichen und bei immungeschwächten Erwachsenen
- zur Behandlung und Suppression von rezidivierenden HSV-Infektionen der Augen (siehe Abschnitt 4.4).

Es wurden keine klinischen Studien bei immungeschwächten Patienten mit einer HSV-Infektion durchgeführt, deren Immunschwäche eine andere Ursache als eine HIV-Infektion hatte (siehe Abschnitt 5.1).

Zytomegalie-Virus (CMV)-Infektionen

Valaciclovir Mithridatum ist angezeigt zur Prophylaxe einer CMV-Infektion und –Erkrankung nach einer Organtransplantation bei Erwachsenen und Jugendlichen (siehe Abschnitt 4.4).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Varicella-zoster-Virus (VZV)-Infektionen – Herpes zoster und Zoster ophthalmicus

Die Patienten sollten mit der Behandlung sobald wie möglich nach der Diagnose eines Herpes zoster beginnen. Es gibt keine Daten zu einer Behandlung, die mehr als 72 Stunden nach dem Auftreten des Hautausschlags begonnen wird.

Immunkompetente Erwachsene

Die Dosierung beträgt 3-mal täglich 1000 mg an 7 aufeinanderfolgenden Tagen (tägliche Gesamtdosis: 3000 mg). Diese Dosierung sollte entsprechend der Kreatinin-Clearance reduziert werden (siehe Abschnitt unten zu Patienten mit Nierenfunktionsstörungen).

Immungeschwächte Erwachsene

Die Dosierung beträgt 3-mal täglich 1000 mg an mindestens 7 aufeinanderfolgenden Tagen (tägliche Gesamtdosis: 3000 mg) und 2 Tage lang, nachdem die Läsionen verkrustet sind. Diese Dosierung sollte entsprechend der Kreatinin-Clearance reduziert werden (siehe Abschnitt unten zu Patienten mit Nierenfunktionsstörungen).
Bei immungeschwächten Patienten wird die Einleitung einer antiviralen Therapie innerhalb einer Woche nach der Bläschenbildung beziehungsweise zu jedem Zeitpunkt vor der vollständigen Verkrustung der Läsionen empfohlen.

Behandlung von Herpes-simplex-Virus (HSV)-Infektionen bei Erwachsenen und Jugendlichen (≥12 Jahre)

Immunkompetente Erwachsene und Jugendliche (≥12 Jahre)

Die Dosierung beträgt 2-mal täglich 500 mg (tägliche Gesamtdosis: 1000 mg). Diese Dosierung sollte entsprechend der Kreatinin-Clearance reduziert werden (siehe Abschnitt unten zu Patienten mit Nierenfunktionsstörungen).
Die Behandlung von rezidivierenden HSV-Infektionen sollte über einen Zeitraum von 3 bis 5 Tagen erfolgen. Bei Erstinfektionen, die schwerer sein können, kann es notwendig sein, die Behandlung auf 10 Tage auszudehnen. Die Behandlung sollte so früh wie möglich begonnen werden. Bei rezidivierenden Herpes-simplex-Infektionen sollte dies möglichst während des Prodromalstadiums oder sofort nach Auftreten der ersten Anzeichen und Symptome eines HSV-Rezidivs sein. Die Entwicklung von Läsionen kann verhindert werden,

wenn Valaciclovir Mithridatum bei den ersten Anzeichen und Symptomen eines HSV-Rezidivs eingenommen wird.

Herpes labialis

Eine Dosierung von 2-mal täglich 2000 mg an einem Tag ist eine wirksame Behandlung eines Herpes labialis (Lippenherpes) bei Erwachsenen und Jugendlichen. Die zweite Dosis sollte im Abstand von etwa 12 Stunden (aber nicht früher als 6 Stunden) nach der ersten Dosis genommen werden. Diese Dosierung sollte entsprechend der Kreatinin-Clearance reduziert werden (siehe Abschnitt unten zu Patienten mit Nierenfunktionsstörungen).

Bei diesem Dosierungsschema sollte die Behandlung nicht länger als einen Tag dauern, da eine längere Behandlung keinen zusätzlichen klinischen Nutzen gezeigt hat. Die Therapie sollte bei den ersten Symptomen eines Lippenherpes (z.B. Kribbeln, Jucken oder Brennen) begonnen werden.

Immungeschwächte Erwachsene

Zur Behandlung der Herpes-simplex-Virus-Infektion bei immungeschwächten Erwachsenen beträgt die Dosierung 2-mal täglich 1000 mg an mindestens 5 aufeinanderfolgenden Tagen unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung und des Immunstatus des Patienten. Bei Erstinfektionen, die schwerer sein können, kann es notwendig sein, die Behandlung auf 10 Tage auszudehnen. Die Behandlung sollte so früh wie möglich beginnen. Diese Dosierung sollte entsprechend der Kreatinin-Clearance reduziert werden (siehe Abschnitt unten zu Patienten mit Nierenfunktionsstörungen). Um den größtmöglichen klinischen Nutzen zu erzielen, sollte die Behandlung innerhalb von 48 Stunden begonnen werden. Die Entwicklung der Läsionen sollte genau beobachtet werden.

Suppression von rezidivierenden Herpes-simplex-Virus (HSV)-Infektionen bei Erwachsenen und Jugendlichen (≥ 12 Jahre)

Immunkompetente Erwachsene und Jugendliche (≥12 Jahre)

Die Dosierung beträgt 1-mal täglich 500 mg. Einige Patienten mit häufigen Rezidiven (≥10/Jahr ohne Therapie) können von einer Aufteilung der Tagesdosis von 500 mg auf 2-mal täglich 250 mg zusätzlich profitieren. Diese Dosierung sollte entsprechend der Kreatinin-Clearance reduziert werden (siehe Abschnitt unten zu Patienten mit Nierenfunktionsstörungen).

Die Behandlung sollte nach 6 bis 12 Monaten erneut beurteilt werden.

Immungeschwächte Erwachsene

Die Dosierung beträgt 2-mal täglich 500 mg. Diese Dosierung sollte entsprechend der Kreatinin- Clearance reduziert werden (siehe Abschnitt unten zu Patienten mit Nierenfunktionsstörungen). Die Behandlung sollte nach 6 bis 12 Monaten erneut beurteilt werden.

Prophylaxe einer Zytomegalie-Virus (CMV)-Infektion und –Erkrankung bei Erwachsenen und Jugendlichen (≥12 Jahre)

Die Dosierung von Valaciclovir Mithridatum beträgt 4-mal täglich 2000 mg. Die Behandlung sollte so früh wie möglich nach der Transplantation begonnen werden. Diese Dosierung sollte entsprechend der Kreatinin-Clearance reduziert werden (siehe Abschnitt unten zu Patienten mit Nierenfunktionsstörungen).

Üblicherweise beträgt die Behandlungsdauer 90 Tage, die jedoch bei Hochrisiko-Patienten möglicherweise verlängert werden muss.

Besondere Personengruppen

Kinder

Die Wirksamkeit von Valaciclovir Mithridatum bei Kindern unter 12 Jahren wurde nicht untersucht.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten muss die Möglichkeit einer eingeschränkten Nierenfunktion in Betracht gezogen und die Dosierung entsprechend angepasst werden (siehe Abschnitt unten zu Patienten mit Nierenfunktionsstörungen). Auf eine angemessene Flüssigkeitszufuhr ist zu achten.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Vorsicht ist bei der Anwendung von Valaciclovir Mithridatum bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion geboten. Auf eine angemessene Flüssigkeitszufuhr ist zu achten.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte die Dosierung wie unten in Tabelle 1 gezeigt reduziert werden.

Bei Hämodialysepatienten (intermittierende Hämodialyse) sollte die Dosis nach der Hämodialyse eingenommen werden. Die Kreatinin-Clearance sollte regelmäßig überwacht werden, besonders in der Zeit, wenn sich die Nierenfunktion rasch verändert, z.B. unmittelbar nach einer Nierentransplantation oder während des Anwachsens des Transplantats (engraftment). Die Dosierung von Valaciclovir Mithridatum ist entsprechend anzupassen.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Klinische Studien bei Erwachsenen mit einer Dosierung von 1000 mg Valaciclovir zeigen, dass eine Anpassung der Dosis bei Patienten mit einer leichten oder mäßigen Zirrhose (bei erhaltener) nicht notwendig ist. Die pharmakokinetischen Daten bei Erwachsenen mit fortgeschrittener Zirrhose (eingeschränkte Synthesefunktion der Leber und Hinweise auf einen portosystemischen Umgehungskreislauf) deuten nicht auf die Notwendigkeit einer Dosisanpassung hin. Jedoch ist die klinische Erfahrung begrenzt. Für höhere Dosierungen (4000 mg oder mehr pro Tag) siehe Abschnitt 4.4.

Tabelle 1: Dosisanpassung für Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Anwendungsgebiete	***Kreatinin-Clearance (ml/min)***	***Valaciclovir-Dosis[a]***
Varicella-zoster-Virus (VZV)-Infektionen		
Behandlung eines Herpes zoster (Gürtelrose) bei immunkompetenten und immungeschwächten Erwachsene	≥50 30 bis 49 10 bis 29 10	3-mal täglich 1000 mg 2-mal täglich 1000 mg 1-mal täglich 1000 mg 1-mal täglich 500 mg
Herpes-simplex-Virus (HSV)-Infektionen		
Behandlung einer HSV-Infektion		
immunkompetente Erwachsene und Jugendliche	≥30 <30	2-mal täglich 500 mg 1-mal täglich 500 mg
immungeschwächte Erwachsene	≥30 <30	2-mal täglich 1000 mg 1-mal täglich 1000 mg
Behandlung eines Herpes labialis (Lippenherpes) bei immunkompetenten Erwachsenen und Jugendlichen (alternatives 1-Tages-Schema)	≥50 30 bis 49 10 bis 29 <10	2-mal 2000 mg an einem Tag 2-mal 1000 mg an einem Tag 2-mal 500 mg an einem Tag 500 mg Einzeldosis
Suppression einer HSV-Infektion		
immunkompetente Erwachsene und Jugendliche	≥30 <30	1-mal täglich 500 mg[b] 1-mal täglich 250 mg
immungeschwächte Erwachsene	≥30 <30	2-mal täglich 500 mg 1-mal täglich 500 mg
Zytomegalie-Virus (CMV)-Infektionen		
CMV-Prophylaxe bei erwachsenen und jugendlichen Organtransplantat Empfängern	≥75 50 bis <75 25 bis <50 10 bis <25 <10 oder bei Dialyse	4-mal täglich 2000 mg 4-mal täglich 1500 mg 3-mal täglich 1500 mg 2-mal täglich 1500 mg 1-mal täglich 1500 mg

[a] Hämodialysepatienten (intermittierende Hämodialyse): die Dosis sollte nach der Hämodialyse eingenommen werden.

[b] Zur Suppression einer HSV-Infektion bei immunkompetenten Personen mit ≥10 Rezidiven/Jahr in der Vorgeschichte können mit 2-mal täglich 250 mg bessere Ergebnisse erzielt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Valaciclovir oder Aciclovir oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Dehydratation

Wenn das Risiko einer Dehydratation besteht, was insbesondere bei älteren Patienten vorkommen kann, ist auf eine angemessene Flüssigkeitszufuhr zu achten.

Anwendung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen und älteren Patienten

Da Aciclovir renal ausgeschieden wird, ist die Dosierung von Valaciclovir bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.2). Da bei älteren Patienten die Wahrscheinlichkeit für eine Einschränkung der Nierenfunktion erhöht ist, ist bei dieser Patientengruppe eine Dosisreduktion in Erwägung zu ziehen.

Sowohl ältere Patienten als auch Patienten mit Nierenfunktionsstörungen haben ein erhöhtes Risiko für neurologische Nebenwirkungen und sollten daher engmaschig auf entsprechende Anzeichen überwacht werden. In den berichteten Fällen waren diese Nebenwirkungen im Allgemeinen nach Beendigung der Behandlung reversibel (siehe Abschnitt 4.8).

Anwendung von höheren Dosen von Valaciclovir bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen und Lebertransplantation

Es liegen keine Daten zur Anwendung von höheren Valaciclovir-Dosen (4000 mg oder mehr pro Tag) bei Patienten mit Lebererkrankungen vor. Spezifische Studien zur Anwendung von Valaciclovir bei lebertransplantierten Patienten wurden nicht durchgeführt. Die Anwendung von mehr als 4000 mg sollte daher bei diesen Patienten mit Vorsicht erfolgen.

Anwendung zur Behandlung des Herpes zoster

Besonders bei immungeschwächten Patienten sollte das klinische Ansprechen auf die Behandlung sorgfältig überwacht werden. Eine intravenöse antivirale Therapie sollte in Erwägung gezogen werden, wenn das Ansprechen auf die orale Therapie nicht für ausreichend erachtet wird.

Patienten mit kompliziertem Herpes zoster wie solche mit Beteiligung innerer Organe, disseminiertem Herpes zoster, Motorneuropathien, Enzephalitis und zerebrovaskulären Komplikationen sollten eine intravenöse

antivirale Therapie erhalten.
Außerdem sollten immungeschwächte Patienten mit einem Zoster ophthalmicus und Patienten mit einem hohen Risiko für eine Dissemination und einer Beteiligung innerer Organe eine intravenöse antivirale Therapie erhalten.

Übertragung von Herpes genitalis

Den Patienten sollte geraten werden, bei bestehenden Symptomen keinen Geschlechtsverkehr zu haben, selbst wenn die antivirale Behandlung bereits begonnen wurde. Während der Suppressions- Therapie mit antiviralen Arzneimitteln ist die Virusausscheidung signifikant reduziert, jedoch besteht weiterhin das Risiko einer Übertragung. Es wird daher den Patienten empfohlen, zusätzlich zur Therapie mit Valaciclovir auf geschützten Geschlechtsverkehr („Safer Sex“) zu achten.

Anwendung bei HSV-Infektionen der Augen

Das klinische Ansprechen auf die Therapie sollte bei diesen Patienten eng überwacht werden. Eine intravenöse antivirale Therapie sollte in Erwägung gezogen werden, wenn es unwahrscheinlich ist, dass eine orale Therapie ausreichend ist.

Anwendung bei CMV-Infektionen

Daten zur Wirksamkeit von Valaciclovir bei etwa 200 Transplantationspatienten mit einem hohen Risiko für eine CMV-Erkrankung (z.B. Spender CMV-positiv/Empfänger CMV-negativ oder bei einer Induktionstherapie mit Antithymozytenglobulin) zeigen, dass Valaciclovir nur dann bei diesen Patienten angewendet werden sollte, wenn die Anwendung von Valganciclovir oder Ganciclovir aus Sicherheitsgründen ausgeschlossen ist.
Die zur CMV-Prophylaxe benötigten hohen Dosen von Valaciclovir können im Vergleich zu niedrigeren Dosierungen bei anderen Indikationen häufiger zu Nebenwirkungen, einschließlich neurologischen Störungen führen (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten sorgfältig auf Veränderungen der Nierenfunktion überwacht werden, und die Dosierung sollte entsprechend angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Valaciclovir sollte nur mit Vorsicht mit nephrotoxischen Arzneimitteln kombiniert werden, besonders bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen. Es sollte eine regelmäßige Überwachung derNierenfunktion erfolgen. Dies gilt für die gleichzeitige Gabe von Aminoglykosiden, organischen Platinverbindungen, Iod-haltigen Kontrastmittel, Methotrexat, Pentamidin, Foscarnet, Ciclosporin und Tacrolismus.
Aciclovir wird hauptsächlich unverändert renal durch aktive tubuläre Sekretion in den Urin ausgeschieden. Nach der Gabe von 1000 mg Valaciclovir verringern Cimetidin und Probenecid die renale Ausscheidung von Aciclovir und erhöhen die AUC von Aciclovir um etwa 25% bzw. 45%, weil die aktive renale Ausscheidung von Aciclovir gehemmt wird. Werden Cimetidin und Probenecid zusammen mit Valaciclovir gegeben, erhöht sich die AUC von Aciclovir um etwa 65%. Gleichzeitig angewendete Arzneimittel (einschließlich z.B. Tenofovir), die ebenfalls durch aktive tubuläre Sekretion ausgeschieden werden oder die die aktive tubuläre Sekretion hemmen, können die Plasmakonzentration von Aciclovir erhöhen. Genauso können sich durch die Einnahme von Valaclovir die Plasmakonzentrationen der gleichzeitig angewendeten Arzneimittel erhöhen.
Bei patienten, die höhere Dosierungen von Valaciclovir erhalten (z.B. zur Herpes-zoster-Behandlung oder CVM-Prophlaxe), ist während der gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln, die die aktive tubuläre Sekretion hemmen, besondere Vorsicht geboten.
Bei einer gemeinsamen Anwendung von Valaclovir und Mycophenolatmofetil, einem immunsuppressiven Wirkstoff, der bei Transplantationspatienten verwendet wird, wurde ein Anstieg der AUCs von Aciclovir und dem inaktiven Metaboliten von Mycophenolatmofetil im Plasma gefunden. Bei gesunden Freiwilligen wurden keine Veränderungen der Spitzenkonzentrationen oder AUCs beobachtet, wenn Valaciclovir und Mycophenolatmofetil zusammen angewendet wurden. Es gibt nur begrenzte klinische Erfahrung mit der Anwendung dieser Kombination.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Aus Schwangerschaftsregistern sind wenige Daten zur Anwendung von Valaciclovir und mäßig viele Daten zur Anwendung von Aciclovir in der Schwangerschaft verfügbar. Hierzu wurde der Ausgang der Schwangerschaft bei Frauen erfasst, die Valaciclovir oder Aciclovir (oral oder intravenös), demaktiven Metaboliten von Valaciclovir, ausgesetzt waren. Der Ausgang von 111 (Valaciclovir) und 1246 (Aciclovir) Schwangerschaften (29 bzw. 756 Schwangere hatten Valaciclovir bzw. Aciclovir während des ersten Trimenon erhalten) sowie die Erfahrungen aus der Vermarktung deuten nicht auf Missbildungen oder eine fötale/neonatale Toxizität hin. Tierexperimentelle Studien haben keine Reproduktionstoxizität von Valaciclovir gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Valaciclovir sollte in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen der Behandlung gegenüber den möglichen Risiken überwiegt.

Stillzeit

Aciclovir, der Hauptmetabolit von Valaciclovir, tritt in die Muttermilch über. Bei der Einnahme einer therapeutischen Dosis von Valaciclovir durch die Mutter wird kein Effekt auf das gestillte Neugeborene/den gestillten Säugling erwartet, da die Menge, der das Kind ausgesetzt ist, weniger als 2% der therapeutischen Dosis von intravenösem Aciclovir zur Behandlung eines neonatalen Herpes entspricht (siehe Abschnitt 5.2). Valaciclovir sollte mit Vorsicht während der Stillzeit angewendet werden und nur, wenn klinisch indiziert.

Fertilität

Bei der oralen Verabreichung von Valaciclovir an Ratten zeigten sich keine Auswirkungen auf die Fertilität. Bei Verabreichung einer hohen parenteralen Aciclovir-Dosis an Ratten und Hunde wurden eine Hodenatrophie und eine Aspermatogenese beobachtet. Es wurden keine Fertilitätsstudien mit Valaciclovir an Menschen durchgeführt, jedoch wurden nach der Behandlung von 20 Patienten mit 400 bis 1000 mg Aciclovir täglich über einen Zeitraum von 6 Monaten keine Veränderungen der Zahl, Motilität oder Morphologie der Spermien festgestellt.

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. Der klinische Zustand des Patienten und das Nebenwirkungsprofil von Valaciclovir Mithridatum sollten bei der Beurteilung der Fähigkeit des Patienten, ein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, in Betracht gezogen werden. Von der Pharmakologie des Wirkstoffs kann ein nachteiliger Einfluss auf diese Tätigkeiten nicht abgeleitet werden.

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei mindestens einer Indikation von mit Valaciclovir Mithridatum in klinischen Studien behandelten Patienten berichtet wurden, sind Kopfschmerzen und Übelkeit. Schwere Nebenwirkungen wie thrombotisch-thrombozytopenische Purpura/hämolytisch-urämisches Syndrom, akutes Nierenversagen und neurologische Störungen werden in anderen Abschnitten der Fachinformation genauer beschrieben.

Die folgenden Nebenwirkungen sind nach dem MedDRA-Organsystem und nach Häufigkeiten aufgelistet.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

Sehr häufig ≥1/10, Häufig ≥1/100, <1/10, Gelegentlich ≥1/1.000, <1/100, Selten ≥1/10.000, <1/1.000, Sehr selten <1/10.000.

Die Daten aus klinischen Studien wurden zur Bestimmung der Nebenwirkungshäufigkeiten verwendet, wenn es in den Studien einen Beleg für einen Zusammenhang mit der Valaciclovir- Behandlung gab.

Zur Bestimmung der Häufigkeit von Nebenwirkungen, die während der Vermarktung, aber nicht in klinischen Studien, festgestellt wurden, wurde der konservativste Wert der Punktschätzung (sogenannte „Dreierregel“) verwendet. Für Nebenwirkungen, die sowohl während der Vermarktung als auch in klinischen Studien im Zusammenhang mit Valaciclovir beobachtet wurden, wurde die Nebenwirkungshäufigkeit aus den klinischen Studien verwendet. Die Sicherheitsdatenbank aus klinischen Studien basiert auf Daten von 5855 Patienten, die Valaciclovir für verschiedene Indikationen erhielten (Behandlung von Herpes zoster, Behandlung/ Suppressionstherapie von Herpes genitalis und Behandlung von Lippenherpes).

Daten aus klinischen Studien

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit

Daten nach der Markteinführung

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Leukopenie, Thrombozytopenie

Leukopenie wird hauptsächlich bei immungeschwächten Patienten berichtet.

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Anaphylaxie

Psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindel

Gelegentlich: Verwirrtheit, Halluzination, Bewusstseinstrübung, Tremor, Unruhe

Selten: Ataxie, Dysarthrie, Krampfanfälle, Enzephalopathie, Koma, Psychosen, delirium.

Neurologische Störungen, die manchmal schwerwiegend sein können, können mit einer Enzephalopathie in Zusammenhang stehen und zeigen sich in Verwirrtheit, Unruhe, Krampfanfälle, Halluzinationen und Koma. Diese Ereignisse sind im Allgemeinen reversibel und werden üblicherweise bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen oder mit anderen Erkrankungen, die das Auftreten dieser Ereignisse begünstigen können (siehe Abschnitt 4.4), beobachtet. Bei Patienten nach einer Organtransplantation, die hohe Dosen Valaciclovir Mithridatum (8000 mg täglich) zur CMV-Prophylaxe erhalten hatten, traten neurologische Störungen häufiger auf als unter niedrigeren Dosierungen bei anderen Indikationen.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Dyspnoe

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Erbrechen, Durchfall

Gelegentlich: Bauchbeschwerden

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: vorübergehender Anstieg der Leber-Laborwerte (z.B. Bilirubin, Leberenzyme)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Hautausschläge einschließlich Photosensibiltätsreaktionen, Pruritus

Gelegentlich: Urtikaria

Selten: angioneurotisches Ödem (Quincke-Ödem)

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Nierenschmerzen, Hämaturie (oft mit anderen renalen Ereignissen)

Selten: Nierenfunktionsstörungen, akutes Nierenversagen (besonders bei älteren Patienten oder bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, die eine höhere alsdie empfohlene Dosierung erhielten)

Nierenschmerzen können mit Nierenversagen in Zusammenhang stehen.

Es wurde außerdem über eine intratubuläre Kristallablagerung von Aciclovir in der Niere berichtet. Auf eine angemessene Flüssigkeitsaufnahme während der Behandlung ist zu achten (siehe Abschnitt 4.4).

Zusätzliche Informationen zu besonderen Personengruppen

Bei der Behandlung von stark immunsupprimierten Patienten, insbesondere von Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung, die im Rahmen von klinischen Studien hohe Dosen Valaciclovir (8000 mg täglich) über einen längeren Zeitraum erhielten, wurde über das Auftreten folgender, manchmal auch zusammen auftretender, Nebenwirkungen berichtet: Beeinträchtigung der Nierenfunktion, mikroangiopathische hämolytische Anämie und Thrombozytopenie. Diese Nebenwirkungen wurden auch bei Patienten mit gleicher Grund- oder Begleiterkrankung beobachtet, die nicht mit Valaciclovir behandelt wurden.

4.9 Überdosierung

Symptome

Bei Patienten, die zu hohe Valaciclovir-Dosen erhielten, wurden akutes Nierenversagen und neurologische Störungen einschließlich Verwirrtheit, Halluzinationen, Unruhe, Bewusstseinstrübung, und Koma berichtet. Übelkeit und Erbrechen können ebenfalls auftreten. Es ist Vorsicht geboten, um versehentliche Überdosierungen zu vermeiden: viele der berichteten Fälle betrafen Patienten mit Nierenfunktionsstörungen und ältere Patienten, die wiederholt zu hohe Dosen erhielten, weil versäumt wurde, die Dosis angemessen zu reduzieren.

Maßnahmen

Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen von Toxizität beobachtet werden. Durch eine Hämodialyse kann Aciclovir wirkungsvoll aus dem Blut entfernt werden. Eine Hämodialyse kann daher als Maßnahme zur Behandlung einer symptomatischen Überdosierung in Erwägung gezogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nukleoside und Nukleotide, exkl. Inhibitoren der Reversen.
Transkriptase, ATC-Code: J05AB11.

Wirkungsmechanismus

Valaciclovir, ein Virustatikum, ist der L-Valin-Ester von Aciclovir. Aciclovir ist ein Purin (Guanin)-Nukleosidanalogon.

Valaciclovir wird rasch und fast vollständig, vermutlich durch das Enzym Valaciclovir-Hydrolase zu Aciclovir und Valin hydrolisiert.

Aciclovir ist ein spezifischer Inhibitor von Herpesviren mit In-Vitro-Wirksamkeit gegen Herpessimplex-Virus (HSV)- Typ 1 und 2, Varicella-zoster-Virus (VZV), Zytomegalie-Virus (CMV), Epstein-Barr-Virus (EBV) und das menschliche Herpes-Virus 6 (HHV-6). Aciclovir wird im Organismus zu Aciclovir-triphosphat phosphoryliert, welches eine Hemmung der Herpes-Virus-DNASynthese bewirkt.

Der erste Schritt der Phosphorylierung erfordert die Aktivität eines virusspezifischen Enzyms. In Herpessimplex-, Varicella-zoster- und Epstein-Barr-Virus-infizierten Zellen ist dieses Enzym die virusspezifische Thymidinkinase, die nur in virusinfizierten Zellen vorhanden ist. In CMV-infizierten Zellen wird die Phosphorylierung zumindest teilweise durch eine Phosphotransferase (UL97) vermittelt. Die Notwendigkeit des Vorhandenseins eines virusspezifischen Enzyms zur Aktivierung von Aciclovir erklärt die selektive Wirkung dieses Arzneistoffs.

Der letzte Schritt der Phosphorylierung (Umwandlung des Mono- in das Triphosphat) erfolgt dann durch zelluläre Kinasen. Aciclovir-triphosphat hemmt kompetitiv die Virus-DNA-Polymerase und führt nach Einbau in die Virus-DNA zum Kettenabbruch bei der DNA-Synthese. Diese Einzelschritte führen insgesamt zu einer Blockierung der Virusreplikation.

Pharmakodynamische Eigenschaften

Die Aciclovir-Resistenz beruht meistens auf einem Fehlen der Thymidinkinase, was mit einem Selektionsnachteil im Wirt verbunden ist. Veränderungen der Thymidinkinase oder der DNAPolymerase führen zu einer verminderten Empfindlichkeit gegenüber Aciclovir. Die Virulenz dieser Virus-Varianten ist mit denen des Wildtyps vergleichbar.

An klinischen HSV- und VZV-Isolaten von Patienten, die Aciclovir zur Behandlung oder zurProphylaxe erhielten, konnte gezeigt werden, dass eine herabgesetzte Empfindlichkeit von Viren gegenüber Aciclovir bei immunkompetenten Patienten extrem selten ist und bei stark immunsupprimierten Patienten, z. B. Organ- oder Knochenmarktransplantatempfängern, HIVInfizierten und Patienten, die wegen maligner Erkrankungen Chemotherapeutika erhielten, gelegentlich vorkommt.

Klinische Studien

Varicella-zoster-Virus-Infektionen

Valaciclovir Mithridatum beschleunigt die Beseitigung des Schmerzes: es vermindert die Schmerzdauer und den Anteil der Patienten mit durch Herpes-zoster verursachten Schmerzen, einschließlich akute Schmerzen und bei Patienten über 50 Jahre auch Schmerzen durch eine post-herpetische Neuralgie. Valaciclovir Mithridatum vermindert das Risiko von Komplikationen bei Zoster ophthalmicus.
Eine intravenöse Therapie ist bei immungeschwächten Patienten im Allgemeinen die Standard-Behandlung von Herpes zoster. Begrenzte Daten zeigten jedoch einen klinischen Nutzen von Valaciclovir bei der Behandlung von VZV-Infektionen (Herpes zoster) bei bestimmten immungeschwächten Patienten einschließlich solchen mit soliden malignen Tumoren, HIV, Autoimmunerkrankungen, Lymphomen, Leukämien und nach Stammzell-Transplantationen.

Herpes-simplex-Virus-Infektionen

Zur Behandlung einer HSV-Infektion der Augen sollte Valaciclovir gemäß der gültigen Therapie-Leitlinien angewendet werden.
Es wurden klinische Studien durchgeführt, in denen Valaciclovir zur Behandlung und Suppression von Herpes genitalis bei HIV-Patienten eingesetzt wurde. Diese Patienten hatten eine mittlere CD4-Zahl von >100 Zellen/mm^3. Zur Suppression von symptomatischen Rezidiven waren 2-mal 500 mg Valaciclovir täglich einer einmal täglichen Gabe von 1000 mg überlegen. Zur Behandlung von Rezidiven waren 2-mal 1000 mg Valaciclovir täglich vergleichbar mit der oralen Gabe von 5-mal 200 mg Aciclovir täglich in Bezug auf die Dauer der Herpes-Erkrankung. Valaciclovir wurde nicht bei stark immunsupprimierten Patienten untersucht.
Die Wirksamkeit von Valaciclovir zur Behandlung von anderen HSV-Hautinfektionen wurde beschrieben. Es wurde gezeigt, dass Valaciclovir bei der Behandlung von Herpes labialis (Lippenherpes), Schleimhautentzündung aufgrund von Chemotherapie oder Radiotherapie, Reaktivierung einer HSV-Infektion im Gesichtsbereich und Herpes gladiatorum wirksam ist. Basierend auf den Erfahrungen mit Aciclovir, ist Valaciclovir wahrscheinlich so wirksam wie Aciclovir bei der Behandlung von Erythema multiforme, Eczema herpeticum und herpetischer Paronychia.
Es hat sich gezeigt, dass Valaciclovir das Risiko einer Übertragung von Herpes genitalis bei immunkompetenten Erwachsenen reduzieren kann, wenn es zur Suppressions-Therapie in Kombination mit geschütztem Geschlechtsverkehr angewendet wird. Die Ergebnisse einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit 1484 heterosexuellen, immunkompetenten, erwachsenen Paaren, von denen ein Partner eine HSV-2-Infektion hatte, zeigten eine signifikante Reduktion des Übertragungsrisikos: um 75% (symptomatische HSV-2-Infektion), 50% (HSV-2- Serokonversion) und 48% (HSV-2-Infektion insgesamt) für Valaciclovir im Vergleich zu Placebo. Bei den Patienten, die in einer Teilstudie zur Untersuchung der Virusausscheidung teilgenommen hatten, verminderte Valaciclovir signifikant die Ausscheidung um 73% im Vergleich zu Placebo (siehe Abschnitt 4.4 für zusätzliche Informationen zur Verminderung der Übertragung).

Zytomegalie-Virus-Infektionen (siehe Abschnitt 4.4)

Wird Valaciclovir bei Patienten mit Organtransplantationen (Niere, Herz) zur CMV-Prophylaxe angewendet, wird das Auftreten von akuten Abstoßungsreaktionen, opportunistischen Infektionen und anderen Herpes-Virus-Infektionen (HSV, VZV) vermindert. Es gibt keine direkte Vergleichsstudie mit Valganciclovir, um das optimale therapeutische Management von Patienten Organtransplantation zu bestimmen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Valaciclovir ist eine Vorstufe (Prodrug) von Aciclovir. Die Bioverfügbarkeit von Aciclovir aus Valaciclovir ist ca. 3,3- bis 5,5-fach höher im Vergleich zu oralem Aciclovir. Nach der oralen Einnahme wird Valaciclovir gut resorbiert und rasch und fast vollständig zu Aciclovir und Valin hydrolisiert. Diese Umwandlung wird wahrscheinlich durch ein Enzym, das in der Leber gebildet wird, katalysiert (Valaciclovir-Hydrolase). Die Bioverfügbarkeit von Aciclovir beträgt nach Einnahme von 1000 mg Valaciclovir, 54% und nimmt durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht ab. Die Pharmakokinetik von Valaciclovir verläuft nicht dosisproportional. Der Anteil und das Ausmaß der Resorption nimmt mit steigender Dosis ab, was zu einem weniger als proportionalen Anstieg von C_{max} im therapeutischen Dosierungsbereich und zu einer verminderten Bioverfügbarkeit von Dosen über 500 mg führt. Die geschätzten pharmakokinetischen (PK-)Parameter von Aciclovir nach der Gabe einer einzelnen Dosis von 250 bis 2000 mg Valaciclovir bei gesunden Personen mit normaler Nierenfunktion sind nachfolgend dargestellt.

PK-Parameter von Aciclovir		***250 mg (N=15)***	***500 mg (N=15)***	***1000 mg (N=15)***	***2000 mg (N=8)***
C_{max}	mikrogramm/ml	2,20 ± 0,38	3,37 ± 0,95	5,20 ± 1,92	8,30 ± 1,43
T_{max}	Stunden (h)	0,75 (0,75 - 1,5)	1,0 (0,75 - 2,5)	2,0 (0,75 - 3,0)	2,0 (1,5 - 3,0)
AUC	h.mikrogramm/ ml	5,50 ± 0,82	11,1 ± 1,75	18,9 ± 4,51	29,5 ± 6,36

C_{max} = Spitzenkonzentration; T_{max} = Zeit bis zur Spitzenkonzentration; AUC = Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve. Werte für C_{max} und AUC zeigen Mittelwerte ± Standardabweichung. Werte für T_{max} zeigen den Mittelwert und den Bereich.
Die Spitzenkonzentrationen von unverändertem Valaciclovir im Plasma betrugen nur etwa 4% der entsprechenden Aciclovir-Spiegel und wurden 30 bis 100 Minuten nach oraler Gabe gemessen. Drei Stunden nach

Einnahme der Dosis war Valaciclovir im Plasma nicht mehr messbar. Valaciclovir und Aciclovir haben sowohl nach Einmal- als auch nach Mehrfachgabe ein vergleichbares pharmakokinetisches Profil. Die Pharmakokinetik von Valaciclovir und Aciclovir nach der oralen Einnahme von Valaciclovir wird durch eine Herpes-zoster-, Herpes-simplex- und HIV-Infektion im Vergleich zu der bei gesunden Erwachsenen nicht signifikant verändert. Bei Transplantat-Empfängern, die 4-mal täglich 2000 mg erhielten, waren die Spitzenkonzentrationen von Aciclovir ähnlich oder höher als bei gesunden Freiwilligen, die die gleiche Dosis erhalten hatten. Die geschätzten täglichen AUCs sind merklich größer.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Valaciclovir ist sehr gering (15%). Die Aufnahme in die Zerebrospinalflüssigkeit, die durch das Verhältnis von CSF/Plasma-AUC bestimmt wird, ist unabhängig von der Nierenfunktion und beträgt etwa 25% für Aciclovir und den Metaboliten 8-OHACV sowie etwa 2,5% für den Metaboliten CMMG.

Biotransformation

Nach Einnahme wird Valaciclovir durch einen First-pass-Metabolismus im Darm und in der Leber zu Aciclovir und L-Valin umgewandelt. Aciclovir wird zu einem kleinen Teil durch Alkohol- und Aldehyddehydrogenase bzw. durch Aldehydoxidase in die Metaboliten 9-(Carboxymethoxy)- methylguanin (CMMG) bzw. 8-Hydroxy-Aciclovir (8-OH-ACV) umgewandelt. Aciclovir macht ungefähr 88% der gesamten Plasmakonzentration aus, CMMG 11% und 8-OH-ACV 1%. Valaclovir und Aciclovir werden nicht vom Cytochrom-P-450-Enzymsystem metabolisiert.

Elimination

Valaciclovir wird im Urin hauptsächlich als Aciclovir (mehr als 80% der im Urin wiedergefundenen Dosis) und in Form des Aciclovir-Metaboliten CMMG (etwa 14% der im Urin wiedergefundenen Dosis) ausgeschieden. Der Metabolit 8-OH-ACV wird nur in geringen Mengen im Urin nachgewiesen (<2% der im Urin wiedergefundenen Dosis). Weniger als 1% der angewendeten Valaciclovir-Dosis werden im Urin unverändert ausgeschieden. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion beträgt die Eliminationshalbwertszeit von Aciclovir im Plasma sowohl nach Einmal- als auch nach Mehrfachgabe von Valaciclovir etwa 3 Stunden.

Besondere Personengruppen

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Die Ausscheidung von Aciclovir korreliert mit der Nierenfunktion. Die Plasmakonzentration von Aciclovir steigt mit der Schwere der Nierenfunktionsstörung. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz im Endstadium beträgt die durchschnittliche Eliminationshalbwertzeit von Aciclovir nach der Einnahme von Valaciclovir etwa 14 Stunden im Vergleich zu etwa 3 Stunden bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.2).

Die Konzentration von Aciclovir und seiner Metaboliten CMMG und 8-OH-ACV im Plasma und in der Zerebrospinalflüssigkeit (CSF) wurde im Steady-State untersucht, nachdem 6 Personen mit normaler Nierenfunktion (mittlere Kreatinin-Clearance 111 ml/min, Bereich 91-144 ml/min) alle 6 Stunden 2000 mg und 3 Personen mit schwerer Nierenfunktionsstörung (mittlere CLcr 26 ml/min, Bereich 17 bis 31 ml/ min) 1500 mg alle 12 Stunden erhalten hatten. Im Plasma und in der CSF waren die Konzentrationen von Aciclovir, CMMG und 8-OH-ACV bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen im Durchschnitt 2-, 4- bzw. 5-6-mal höher als bei Personen mit normaler Nierenfunktion.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Die pharmakokinetischen Daten deuten darauf hin, dass durch die eingeschränkte Leberfunktion die Umwandlung von Valaciclovir zu Aciclovir langsamer erfolgt, die Umwandlung selber aber nicht beeinträchtigt ist. Die Halbwertszeit von Aciclovir ist nicht beeinträchtigt.

Schwangere Frauen

Eine klinische Studie zur Pharmakokinetik von Valaciclovir und Aciclovir während des späten Stadiums der Schwangerschaft zeigte, dass eine Schwangerschaft die Pharmakokinetik von Valaclovir nicht beeinflusst.

Aufnahme in die Muttermilch

Nach Einnahme einer 500 mg-Dosis Valaciclovir wurden in der Muttermilch von stillenden Frauen Aciclovir-Spitzenkonzentrationen (C_{max}) gefunden, die dem 0,5 bis 2,3fachen der entsprechenden Aciclovir-Konzentration im mütterlichen Serum entsprachen. Die mittlere Aciclovir-Konzentration in der Muttermilch war 2,24 µg/ml (9,95 µmol/ l). Bei einer Valaciclovir-Dosierung für die Mutter von 500 mg 2-mal täglich wäre der zu stillende Säugling einer Aciclovir-Konzentration von ca. 0,61 mg/kg/Tag ausgesetzt. Die Eliminationshalbwertszeit von Aciclovir aus der Muttermilch war ähnlich wie die aus dem Plasma. Unverändertes Valaciclovir wurde weder im mütterlichen Serum noch in der Muttermilch oder im Urin des Kindes gemessen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Die Fertilität wurde bei männlichen und weiblichen Ratten durch die orale Gabe von Valaciclovir nicht beeinträchtigt.

Valaclovir war bei Ratten und Kaninchen nicht teratogen. Valaclovir wird fast vollständig zu Aciclovir metabolisiert. Bei international anerkannten Tests erzeugte die subkutane Verabreichung von Aciclovir keinen teratogenen Effekt bei Ratten oder Kaninchen. In weiteren Studien an Ratten wurden fötale Missbildungen

und maternaltoxische Effekte bei subkutan verabreichten Dosenbeobachtet, die einen Plasmaspiegel von Aciclovir von 100 microgramm/ml ergaben (>10-fach höher als eine 2000 mg Einzeldosis Valaciclovir bei Menschen mit normaler Nierenfunktion).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
Mikrokristalline Cellulose
Povidon
Magnesiumstearat
Tablettenfilm
Opadry weiß Y-5-7068:
Hypromellose
Hydroxypropylcellulose
Titandioxid (E 171)
Macrogol 400

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blisterpackungen.
Packungsgrößen (Blisterpackungen): 10, 21, 42 Filmtabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. Inhaber der Zulassung

Mithridatum Limited
5th Floor, 86 Jermyn Street,
London SW1 6AW
Reino Unido

8. Zulassungsnummer

1–27914

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

17. Dezember 2008

10. Stand der Information

März 2011

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.