



Datum: 25. Mai 2011
Kontakt: Mag. pharm. Dr. Ulrike Rehberger
Abteilung: Institut Pharmakovigilanz
Tel. / Fax: +43 (0) 505 55 – 36258, DW.Fax-36207
E-Mail: ulrike.rehberger@ages.at
Unser Zeichen: 16c-110525-22205-A-PHV
Ihr Zeichen:

Betreff: Valaciclovir– hältige Arzneispezialitäten – Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen aufgrund des HBD – PSUR Worksharing Projektes

Sehr geehrte Damen und Herren,

basierend auf der Evaluierung des PSURs im EU-HBD-worksharing Projekt, kommt es zu der Empfehlung, Ergänzungen mit folgendem Wortlaut in die **Fach- und Gebrauchsinformation** aller Valaciclovir - hältigen Arzneispezialitäten aufzunehmen. Sollten diese bereits aufgenommen worden sein, betrachten Sie dieses Schreiben als gegenstandslos.

Fachinformation

4.2. Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Besondere Personengruppen

Kinder

Die Wirksamkeit von >Produkt< 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 >Produkt< 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 >Produkt< 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 Synthesefunktion der Leber) 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		
<i>Behandlung eines Herpes zoster (Gürtelrose) bei immunkompetenten und immungeschwächten Erwachsenen</i>	≥ 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		
<i>Behandlung einer HSV-Infektion</i>		
- 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
<i>Behandlung eines Herpes labialis (Lippenherpes) bei immunkompetenten Erwachsenen und Jugendlichen (alternatives 1-Tages-Schema)</i>	≥ 50 30 to 49 10 to 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
<i>Suppression einer HSV-Infektion</i>		
- 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		
<i>CMV-Prophylaxe bei erwachsenen und jugendlichen Organtransplantat-Empfängern</i>	≥ 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 der Nierenfunktion erfolgen. Dies gilt für die gleichzeitige Gabe von Aminoglykosiden, organischen Platinverbindungen, Iod-haltigen Kontrastmittel, Methotrexat, Pentamidin, Foscarnet, Ciclosporin und Tacrolimus.

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 Valaciclovir die Plasmakonzentrationen der gleichzeitig angewendeten Arzneimittel erhöhen.

Bei Patienten, die höhere Dosierungen von Valaciclovir erhalten (z.B. zur Herpes-zoster-Behandlung oder CVM-Prophylaxe), ist während der gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln, die die aktive tubuläre Sekretion hemmen, besondere Vorsicht geboten.

Bei einer gemeinsamen Anwendung von Valaciclovir 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), dem aktiven 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.

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 >Produkt< 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 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	$\geq 1/10$
-------------	-------------

Häufig	$\geq 1/100, < 1/10$
--------	----------------------

Gelegentlich	$\geq 1/1.000, < 1/100$
--------------	-------------------------

Selten	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$
--------	----------------------------

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, Bewusstseinsstrübung, 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 (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 Photosensibilitätsreaktionen, Pruritus

Gelegentlich: Urtikaria

Selten: angioneurotisches Ödem (Quincke-Ödem)

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Nierenschmerzen, Hämaturie (oft in Verbindung mit anderen Zwischenfällen mit der Niere)

Selten: Nierenfunktionsstörungen, akutes Nierenversagen (besonders bei älteren Patienten oder bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, die eine höhere als die 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, Bewusstseinstörung, 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.

Oben angeführte Textabschnitte stellen eine Mindestanforderung dar, zusätzliche nationale Hinweise in diesen Abschnitten sind zu belassen.