

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ganciclovir Oresund Pharma 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält Ganciclovir-Natrium, entsprechend 500 mg Ganciclovir.

Nach Rekonstitution des Pulvers in 10 ml Wasser für Injektionszwecke enthält 1 ml der rekonstituierten Lösung 50 mg Ganciclovir.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 43 mg Natrium pro Durchstechflasche (4,3 mg Natrium pro Milliliter rekonstituierter Lösung).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Weißer, poröser Masse oder Pulver.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Ganciclovir Oresund Pharma wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter  $\geq 12$  Jahren zur:

- Behandlung einer Cytomegalievirus (CMV)-Erkrankung bei immungeschwächten Patienten;
- Prävention einer CMV-Erkrankung durch eine präemptive Behandlung bei Patienten mit arzneimittelinduzierter Immunsuppression (zum Beispiel nach einer Organtransplantation oder einer Chemotherapie bei Krebs).

Ganciclovir Oresund Pharma wird auch ab Geburt angewendet zur:

- Prävention einer CMV-Erkrankung durch eine Allgemeinprophylaxe bei Patienten mit arzneimittelinduzierter Immunsuppression (zum Beispiel nach einer Organtransplantation oder einer Chemotherapie bei Krebs).

Offizielle Leitlinien zur fachgerechten Anwendung von antiviralen Wirkstoffen sind zu beachten.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

##### ***Behandlung einer CMV-Erkrankung***

*Erwachsene sowie Kinder und Jugendliche im Alter  $\geq 12$  Jahren mit normaler Nierenfunktion:*

- Initialdosis: 5 mg/kg angewendet über eine Stunde als intravenöse Infusion, alle 12 Stunden für eine Dauer von 14–21 Tagen.

- Erhaltungsdosis: Eine Erhaltungstherapie kann bei immungeschwächten Patienten, bei denen das Risiko für einen Rückfall besteht, angewendet werden. 5 mg/kg angewendet über eine Stunde als intravenöse Infusion, einmal täglich an 7 Tagen pro Woche oder 6 mg/kg einmal täglich an 5 Tagen pro Woche. Die Dauer der Erhaltungstherapie ist individuell zu bestimmen und lokale Behandlungsleitlinien sollten herangezogen werden.
- Behandlung bei Krankheitsprogression: Jeder Patient, bei dem die CMV-Erkrankung entweder während der Erhaltungstherapie oder aufgrund des Absetzens der Behandlung mit Ganciclovir voranschreitet, kann erneut mit einer Initialdosis behandelt werden.

*Kinder und Jugendliche ab Geburt bis < 12 Jahre:*

Die derzeit verfügbaren pädiatrischen Daten sind in den Abschnitten 5.1 und 5.2 beschrieben, jedoch können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

***Prävention einer CMV-Erkrankung durch eine präemptive Therapie***

*Erwachsene sowie Kinder und Jugendliche im Alter  $\geq 12$  Jahren mit normaler Nierenfunktion:*

- Initialdosis: 5 mg/kg angewendet über eine Stunde als intravenöse Infusion, alle 12 Stunden für eine Dauer von 7–14 Tagen.
- Erhaltungstherapie: 5 mg/kg angewendet über eine Stunde als intravenöse Infusion, einmal täglich an 7 Tagen pro Woche oder 6 mg/kg einmal täglich an 5 Tagen pro Woche. Die Dauer der Erhaltungstherapie richtet sich nach dem Risiko für das Auftreten einer CMV-Erkrankung und lokale Behandlungsleitlinien sollten herangezogen werden.

*Kinder und Jugendliche ab Geburt bis < 12 Jahre:*

Die derzeit verfügbaren Daten sind in den Abschnitten 5.1 und 5.2 beschrieben, jedoch können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

***Prävention einer CMV-Erkrankung durch eine Allgemeinprophylaxe***

*Erwachsene sowie Kinder und Jugendliche ab > 16 Jahren:*

5 mg/kg angewendet als intravenöse Infusion über eine Stunde, einmal täglich an 7 Tagen pro Woche oder 6 mg/kg einmal täglich an 5 Tagen pro Woche. Die Dauer der Therapie richtet sich nach dem Risiko für das Auftreten einer CMV-Erkrankung und lokale Behandlungsleitlinien sollten herangezogen werden.

*Kinder und Jugendliche ab Geburt bis  $\leq 16$  Jahre:*

Die empfohlene einmal täglich zu verabreichende Dosis von Ganciclovir als intravenöse Infusion über eine Stunde basiert auf der Körperoberfläche (KOF) gemäß Mosteller-KOF-Formel sowie der Kreatinin-Clearance gemäß der Schwartz-Formel (CrCLS) und wird mittels der nachstehenden Gleichung berechnet. Die Dauer der Allgemeinprophylaxe richtet sich nach dem Risiko für das Auftreten einer CMV-Erkrankung und ist auf Einzelfallbasis festzulegen.

Dosis für Kinder und Jugendliche (mg) = 3 x KOF x CrCLS (siehe nachstehende Mosteller-KOF-Formel und Schwartz-Kreatinin-Clearance-Formel).

Wenn die nach Schwartz berechnete Kreatinin-Clearance 150 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> übersteigt, ist ein Maximalwert von 150 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> für die Gleichung zu verwenden:

$$\text{Mosteller KOF (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{Größe (cm)} \times \text{Gewicht (kg)}}{3600}}$$

$$\text{Schwartz Kreatinin – Clearance} \left( \frac{\text{ml}}{\text{min}} \right) = \frac{k \times \text{Größe (cm)}}{\text{Serumkreatinin (mg/dl)}}$$

K = 0,33 für Patienten < 1 Jahr mit niedrigem Geburtsgewicht, 0,45 für Patienten < 2 Jahren, 0,55 für Jungen von 2 bis < 13 Jahren und Mädchen von 2 bis 16 Jahren sowie 0,7 für Jungen von 13 bis 16 Jahren. Dosierungen für Patienten über 16 Jahren richten sich nach der Dosierung für Erwachsene.

Die genannten k-Werte basieren auf der Jaffé-Methode zur Messung des Serumkreatinins und müssen eventuell korrigiert werden, wenn enzymatische Methoden verwendet werden.

Es wird empfohlen, die Serumkreatininwerte, die Körpergröße und das Körpergewicht regelmäßig zu überprüfen und die Dosis entsprechend anzupassen.

### Besondere Dosierungsanweisungen

#### *Nierenfunktionsstörung*

Bei Kindern und Jugendlichen (von Geburt bis  $\leq 16$  Jahren) mit einer Nierenfunktionsstörung, die eine prophylaktische Dosis von Ganciclovir auf Basis eines 3 x KOF x CrCLS-Dosis-Algorithmus erhalten, müssen keine weiteren Dosismodifikationen vorgenommen werden, da die Dosis bereits an die Kreatinin-Clearance angepasst ist.

Bei Patienten ab 12 Jahren mit Nierenfunktionsstörung, die eine präemptive Behandlung bzw. Behandlung einer CMV-Erkrankung auf mg/kg-Körpergewicht-Basis erhalten, ist die mg/kg-Dosis von Ganciclovir in Abhängigkeit von der Kreatinin-Clearance, wie in der nachfolgenden Tabelle dargestellt, anzupassen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Dosisanpassungen bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung, die eine mg/kg-Dosis erhalten:

<b>Kreatinin-Clearance</b>	<b>Initialdosis</b>	<b>Erhaltungsdosis</b>
> 70 ml/min	5,0 mg/kg alle 12 Stunden	5,0 mg/kg/Tag
50–69 ml/min	2,5 mg/kg alle 12 Stunden	2,5 mg/kg/Tag
25–49 ml/min	2,5 mg/kg/Tag	1,25 mg/kg/Tag
10–24 ml/min	1,25 mg/kg/Tag	0,625 mg/kg/Tag
< 10 ml/min	1,25 mg/kg 3 x pro Woche nach der Hämodialyse	0,625 mg/kg 3 x pro Woche nach der Hämodialyse

Die geschätzte Kreatinin-Clearance kann entsprechend dem gemessenen Serumkreatinin mit den folgenden Formeln berechnet werden:

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

Frauen: 0,85 x Wert für Männer

Da Dosisanpassungen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion empfohlen werden, sind die Serumkreatininspiegel oder die geschätzte Kreatinin-Clearance zu überwachen.

#### *Leberfunktionsstörung*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ganciclovir Oresund Pharma wurden bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Schwere Leukopenie, Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie und Panzytopenie*

Vor Therapieeinleitung, siehe Abschnitt 4.4

Wenn es unter der Therapie mit Ganciclovir zu einer deutlichen Verringerung der Anzahl der Blutzellen kommt, ist eine Behandlung mit hämatopoetischen Wachstumsfaktoren und/oder eine Therapieunterbrechung in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

#### *Ältere Patienten*

Es wurden keine Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit von Ganciclovir bei älteren Patienten durchgeführt. Da die Nierenfunktion mit dem Alter nachlässt, muss bei älteren Patienten die Gabe von Ganciclovir unter besonderer Beachtung der Nierenfunktion durchgeführt werden (siehe Abschnitt 5.2).

## Art der Anwendung

### Achtung:

Ganciclovir muss als intravenöse Infusion über eine Stunde angewendet werden, wobei die Konzentration einen Wert von 10 mg/ml nicht überschreiten darf. Ganciclovir darf nicht als schnelle intravenöse Injektion oder Bolusinjektion angewendet werden, da die resultierenden erhöhten Plasmaspiegel zu einer verstärkten Toxizität von Ganciclovir führen können.

Ganciclovir darf nicht als intramuskuläre oder subkutane Injektion angewendet werden, da es durch den hohen pH-Wert (~ 11) von Ganciclovir-Lösungen zu schweren Gewebereizungen kommen kann (siehe Abschnitt 4.8).

Die empfohlene Dosierung, Wiederholungsfrequenz und Infusionsgeschwindigkeit soll nicht überschritten werden.

Ganciclovir Oresund Pharma ist ein Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Nach der Rekonstitution ist Ganciclovir Oresund Pharma eine farblose bis hellgelbe Lösung, die praktisch frei von sichtbaren Partikeln ist.

Die Infusion muss in eine Vene mit ausreichendem Blutfluss appliziert werden, bevorzugt durch eine Kunststoffkanüle.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

*Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels*  
Da Ganciclovir beim Menschen als potenziell teratogen und karzinogen erachtet wird, muss das Arzneimittel mit Vorsicht gehandhabt werden (siehe Abschnitt 6.6).

## **4.3 Gegenanzeigen**

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

Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

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

### Kreuzallergie

Aufgrund der Ähnlichkeit der chemischen Struktur von Ganciclovir und Aciclovir sowie Penciclovir ist das Auftreten einer Kreuzallergie zwischen diesen Substanzen möglich. Vorsicht ist geboten, wenn Ganciclovir Oresund Pharma Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Aciclovir oder Penciclovir (oder deren Vorstufen Valaciclovir bzw. Famciclovir) verschrieben wird.

### Mutagenität, Teratogenität, Karzinogenität, Fertilität und Verhütung

Vor Beginn der Behandlung mit Ganciclovir sind die Patienten über die möglichen Risiken für den Fetus aufzuklären. In tierexperimentellen Studien erwies sich Ganciclovir als mutagen, teratogen und karzinogen und beeinträchtigte die Fertilität. Basierend auf klinischen und nicht klinischen Studien gilt es als wahrscheinlich, dass Ganciclovir zu einer vorübergehenden oder dauerhaften Hemmung der Spermatogenese führt (siehe Abschnitte 4.6, 4.8 und 5.3).

Ganciclovir sollte daher beim Menschen als potenziell teratogen und karzinogen angesehen werden und hat das Potenzial, Fehlbildungen und Krebserkrankungen hervorzurufen. Deswegen müssen Frauen im gebärfähigen Alter darauf hingewiesen werden, eine wirksame Empfängnisverhütung während der Behandlung und für mindestens 30 Tage danach zu praktizieren. Männer müssen darauf hingewiesen werden, während der Behandlung und für mindestens 90 Tage danach Kondome zur Kontrazeption zu verwenden, außer, es kann bei ihrer Partnerin das Risiko einer Schwangerschaft ausgeschlossen werden (siehe Abschnitte 4.6, 4.8 und 5.3).

Bei der Anwendung von Ganciclovir ist insbesondere bei Kindern und Jugendlichen aufgrund des langfristigen karzinogenen und des reproduktionstoxischen Potenzials extreme Vorsicht geboten. Der Nutzen einer Behandlung ist in jedem einzelnen Fall sorgfältig abzuwägen und gegenüber den Risiken eindeutig überwiegen (siehe Abschnitt 4.2). Behandlungsleitlinien sollten herangezogen werden.

#### Myelosuppression

Bei der Anwendung von Ganciclovir Oresund Pharma bei Patienten mit einer bestehenden hämatologischen Zytopenie oder einer arzneimittelbedingten hämatologischen Zytopenie in der Anamnese sowie bei Patienten, die eine Strahlentherapie erhalten, ist Vorsicht geboten. Unter der Behandlung mit Ganciclovir wurden schwere Leukopenien, Neutropenien, Anämien, Thrombozytopenien, Panzytopenien und Knochenmarkversagen beobachtet. Eine Behandlung soll nicht begonnen werden, wenn die absolute Neutrophilenzahl unter 500 Zellen/ $\mu$ l oder die Thrombozytenzahl unter 25.000 Zellen/ $\mu$ l oder der Hämoglobinspiegel unter 8 g/dl liegt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Es wird empfohlen, während der Behandlungsdauer das große Blutbild einschließlich der Thrombozytenzahl zu überwachen. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung sowie bei Neugeborenen und Kleinkindern (siehe Abschnitt 4.8) kann eine verstärkte hämatologische Überwachung angezeigt sein. Es wird empfohlen, während der ersten 14 Tage der Anwendung, die Anzahl der Leukozyten jeden zweiten Tag (bevorzugt differenziert) zu kontrollieren. Bei Patienten mit niedrigen Neutrophilen-Ausgangswerten ( $< 1.000$  Neutrophile/ $\mu$ l) sowie bei solchen, die unter vorheriger Therapie mit anderen myelotoxischen Substanzen eine Leukopenie entwickelten und bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung sind diese Kontrollen täglich durchzuführen.

Bei Patienten mit schwerer Leukopenie, Neutropenie, Anämie und/oder Thrombozytopenie ist eine Behandlung mit hämatopoetischen Wachstumsfaktoren und/oder eine Unterbrechung der Therapie mit Ganciclovir in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

#### Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung besteht ein größeres Risiko für Toxizitäten (insbesondere hämatologische Toxizität). Eine Dosisreduktion ist erforderlich (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

#### Anwendung zusammen mit anderen Arzneimitteln

Bei Patienten unter Imipenem-Cilastatin und Ganciclovir wurden Krampfanfälle beschrieben. Ganciclovir ist nicht gleichzeitig mit Imipenem-Cilastatin anzuwenden, es sei denn, der potenzielle Nutzen überwiegt gegenüber den potenziellen Risiken (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Anwendung von Ganciclovir zusammen mit Didanosin, Arzneimitteln, die bekanntermaßen myelosuppressiv sind oder die Nierenfunktion beeinträchtigen, sind die Patienten engmaschig auf Anzeichen zusätzlicher toxischer Wirkungen zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

#### Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 43 mg Natrium pro 500-mg-Durchstechflasche, entsprechend 2% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

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

#### Pharmakokinetische Wechselwirkungen

##### *Probenecid*

Die gleichzeitige Anwendung von Probenecid und oralem Ganciclovir führte zu einer statistisch signifikant reduzierten renalen Clearance von Ganciclovir und somit zu einer klinisch signifikant höheren Exposition. Eine vergleichbare Wirkung wird auch bei gleichzeitiger Anwendung von Ganciclovir intravenös und Probenecid erwartet. Deshalb sind Patienten, die Probenecid und Ganciclovir Oresund Pharma erhalten, engmaschig auf toxische Wirkungen von Ganciclovir zu überwachen.

### *Didanosin*

Die Plasmakonzentrationen von Didanosin waren bei gleichzeitiger Anwendung von Ganciclovir durchgängig erhöht. Bei intravenösen Dosen von 5 und 10 mg/kg/Tag wurde ein Anstieg der AUC von Didanosin von 38 % bis 67 % beobachtet. Klinisch signifikante Auswirkungen auf die Ganciclovir-Konzentrationen traten nicht auf. Die Patienten sind engmaschig auf toxische Wirkungen von Didanosin zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

### *Andere antiretrovirale Arzneimittel*

Cytochrom-P450-Isoenzyme beeinflussen nicht die Pharmakokinetik von Ganciclovir. Pharmakokinetische Wechselwirkungen mit Protease-Inhibitoren und nicht nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren sind daher nicht zu erwarten.

### Pharmakodynamische Wechselwirkungen

#### *Imipenem-Cilastatin*

Bei gleichzeitiger Anwendung von Ganciclovir mit Imipenem-Cilastatin wurden Krampfanfälle berichtet. Daher sind diese Arzneimittel nicht gleichzeitig anzuwenden, es sei denn, der potenzielle Nutzen überwiegt gegenüber den potenziellen Risiken (siehe Abschnitt 4.4).

### *Zidovudin*

Sowohl Zidovudin als auch Ganciclovir können eine Neutropenie und Anämie auslösen. Während einer gleichzeitigen Anwendung dieser Arzneimittel kann es zu einer pharmakodynamischen Interaktion kommen. Manche Patienten können solch eine begleitende Therapie in der vollen Dosierung möglicherweise nicht vertragen (siehe Abschnitt 4.4).

### Andere mögliche Arzneimittelwechselwirkungen

Die Toxizität kann erhöht sein, wenn Ganciclovir gleichzeitig mit anderen Wirkstoffen angewendet wird, die myelosuppressiv sind oder mit einer Nierenfunktionsstörung in Verbindung stehen. Dies schließt Anti-Infektiva ein (wie z.B. Dapson, Pentamidin, Flucytosin, Amphotericin B, Trimethoprim/Sulfamethoxazol), Immunsuppressiva (z.B. Ciclosporin, Tacrolimus, Mycophenolatmofetil), antineoplastische Wirkstoffe (z.B. Vincristin, Vinblastin, Doxorubicin und Hydroxyharnstoff) sowie Nukleosidanaloga (einschließlich Zidovudin, Stavudin und Didanosin) und Nukleotidanaloga (einschließlich Tenofovir und Adefovir). Daher sind diese Arzneimittel nur für eine gleichzeitige Anwendung mit Ganciclovir in Betracht zu ziehen, wenn der potenzielle Nutzen gegenüber den potenziellen Risiken überwiegt (siehe Abschnitt 4.4).

### Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

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

### Fertilität

Eine klinische Studie mit einer geringen Anzahl an Nierentransplantationspatienten, die über einen Zeitraum von bis zu 200 Tagen Valcyte zur CMV-Prophylaxe erhielten, zeigte Auswirkungen von Valganciclovir/Ganciclovir auf die Spermatogenese, einschließlich verringerter Spermiendichte und Spermienmotilität, gemessen nach Behandlungsende. Diese Wirkung scheint reversibel zu sein. Etwa 6 Monate nach Beendigung der Behandlung mit Valcyte stiegen die mittlere Spermiendichte und die Spermienmotilität wieder auf Werte an, die mit denen, die in der unbehandelten Kontrollgruppe beobachtet wurden, vergleichbar waren.

In tierexperimentellen Studien beeinträchtigte Ganciclovir in als klinisch relevant erachteten Dosierungen die Fertilität von männlichen und weiblichen Mäusen und hemmte die Spermatogenese und induzierte Hodenatrophie bei Mäusen, Ratten und Hunden.

Basierend auf klinischen und nicht klinischen Studien, gilt es als wahrscheinlich, dass Ganciclovir beim Menschen zu einer vorübergehenden oder dauerhaften Hemmung der Spermatogenese führt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.3).

### Schwangerschaft

Die Sicherheit der Anwendung von Ganciclovir bei Schwangeren wurde nicht nachgewiesen. Ganciclovir passiert jedoch leicht die menschliche Plazenta. In tierexperimentellen Studien stand Ganciclovir im Zusammenhang mit Reproduktionstoxizität und Teratogenität (siehe Abschnitte 4.4 und 5.3). Daher darf Ganciclovir während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Nutzen für die schwangere Frau überwiegt gegenüber dem potenziellen teratogenen Risiko für den Fetus.

### Kontrazeption/Verhütung bei Männern und Frauen

Aufgrund des reproduktionstoxischen und teratogenen Potenzials müssen Frauen im gebärfähigen Alter angewiesen werden, während und für mindestens 30 Tage nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden. Männliche Patienten müssen angewiesen werden, während und für mindestens 90 Tage nach der Behandlung mit Ganciclovir Kondome zu verwenden, es sei denn, es ist sicher, dass bei ihrer Partnerin kein Risiko für eine Schwangerschaft besteht (siehe Abschnitte 4.4 und 5.3).

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ganciclovir in die Muttermilch übertritt. Die Möglichkeit, dass Ganciclovir in die Muttermilch übertritt und bei gestillten Säuglingen schwerwiegende Nebenwirkungen auslöst, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Tierexperimentelle Studien ergaben, dass Ganciclovir in die Milch von säugenden Ratten ausgeschieden wird. Deshalb muss das Stillen während der Behandlung mit Ganciclovir unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.3).

## **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Ganciclovir hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (siehe Abschnitt 4.8).

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Valganciclovir ist ein Prodrug von Ganciclovir. Es ist daher zu erwarten, dass Nebenwirkungen, die mit Valganciclovir in Zusammenhang stehen, auch bei Ganciclovir auftreten. Orales Ganciclovir ist nicht mehr erhältlich, aber Nebenwirkungen, die bei dessen Anwendung berichtet wurden, werden ebenfalls bei Patienten erwartet, die Ganciclovir intravenös erhalten. Deswegen sind Nebenwirkungen, die bei der Anwendung von Ganciclovir intravenös oder oral oder von Valganciclovir berichtet wurden, in der tabellarischen Auflistung der Nebenwirkungen enthalten.

Bei Patienten, die mit Ganciclovir/Valganciclovir behandelt werden, sind die schwersten und häufigsten Nebenwirkungen hämatologische Nebenwirkungen, darunter Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie (siehe Abschnitt 4.4). Andere Nebenwirkungen sind in der nachfolgenden Tabelle aufgelistet.

Die in der Tabelle aufgeführten Häufigkeiten der Nebenwirkungen stammen von einer gepoolten Population von HIV-infizierten Patienten (n = 1.704), die eine Erhaltungstherapie mit Ganciclovir oder Valganciclovir erhalten haben. Ausgenommen sind Agranulozytose, Granulozytopenie und anaphylaktische Reaktion; deren Häufigkeiten leiten sich aus den Erfahrungen nach Markteinführung ab. Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen gemäß MedDRA-Datenbank aufgeführt. Die Häufigkeitskategorien sind gemäß MedDRA-Konvention wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) und sehr selten ( $< 1/10\ 000$ ).

Das allgemeine Sicherheitsprofil von Ganciclovir/Valganciclovir ist bei HIV- und Transplantat-Populationen konsistent mit Ausnahme von Netzhautablösung, die nur bei HIV-Patienten mit CMV-Retinitis berichtet wurde. Jedoch gibt es bei bestimmten Nebenwirkungen Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeiten. Intravenös angewendetes Ganciclovir ist mit einem niedrigeren Risiko für Diarrhö als oral angewendetes Valganciclovir assoziiert. Pyrexie, Candida Infektionen, Depression, schwerwiegende Neutropenie (ANC  $< 500/\mu\text{l}$ ) und Hautreaktionen treten häufiger bei Patienten mit

HIV auf. Renale und hepatische Funktionsstörungen werden häufiger bei Transplantatempfängern berichtet.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Systemorganklassen gemäß MedDRA-Datenbank	Häufigkeit gemäß MedDRA-Konvention
<b><i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen:</i></b>	
Candida Infektionen einschließlich orale Candidose.	Sehr häufig
Infektionen der oberen Atemwege	
Sepsis	Häufig
Influenza	
Infektionen des Harntrakts	
Zellulitis	
<b><i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:</i></b>	
Neutropenie	Sehr häufig
Anämie	
Thrombozytopenie	Häufig
Leukopenie	
Panzytopenie	
Knochenmarkversagen	Gelegentlich
Aplastische Anämie	Selten
Agranulozytose*	
Granulozytopenie*	
<b><i>Erkrankungen des Immunsystems:</i></b>	
Hypersensitivität	Häufig
Anaphylaktische Reaktion*	Selten
<b><i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:</i></b>	
Verminderter Appetit	Sehr häufig
Gewichtsverlust	Häufig
<b><i>Psychiatrische Erkrankungen:</i></b>	
Depression	Häufig
Verwirrtheit	
Angstzustände	
Agitation	Gelegentlich
Psychose	
Denkstörungen	
Halluzinationen	
<b><i>Erkrankungen des Nervensystems:</i></b>	
Kopfschmerzen	Sehr häufig
Schlaflosigkeit	Häufig
Periphere Neuropathie	
Schwindel	
Parästhesie	
Hypästhesie	
Krampfanfälle	
Dysgeusie (Geschmacksstörungen)	
Tremor	Gelegentlich
<b><i>Augenerkrankungen:</i></b>	
Sehstörungen	Häufig
Netzhautablösung	
Mouches volantes	
Augenschmerzen	
Konjunktivitis	
Makulaödem	

Systemorganklassen gemäß MedDRA-Datenbank	Häufigkeit gemäß MedDRA-Konvention
<b><i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:</i></b>	
Ohrenschmerzen	Häufig
Taubheit	Gelegentlich
<b><i>Herzerkrankungen:</i></b>	
Arrhythmien	Gelegentlich
<b><i>Gefäßerkrankungen:</i></b>	
Hypotonie	Häufig
<b><i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:</i></b>	
Husten	Sehr häufig
Dyspnoe	
<b><i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:</i></b>	
Diarrhö	Sehr häufig
Übelkeit	
Erbrechen	
Bauchschmerzen	
Dyspepsie	Häufig
Flatulenz	
Oberbauchschmerzen	
Obstipation	
Mundgeschwüre	
Dysphagie	
Abdominale Überdehnung/Gebälhtes Abdomen	
Pankreatitis	
<b><i>Leber- und Gallenerkrankungen:</i></b>	
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	Häufig
Leberfunktionsstörung	
Aspartataminotransferase erhöht	
Alaninaminotransferase erhöht	
<b><i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes:</i></b>	
Dermatitis	Sehr häufig
Nachtschweiß	Häufig
Pruritus	
Ausschlag	
Alopezie	
Trockene Haut	Gelegentlich
Urtikaria	
<b><i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:</i></b>	
Rückenschmerzen	Häufig
Myalgie	
Arthralgie	
Muskelkrämpfe	
<b><i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege:</i></b>	
Nierenfunktionsstörung	Häufig
Reduzierte renale Kreatinin-Clearance	
Erhöhte Kreatininwerte im Blut	
Nierenversagen	Gelegentlich
Hämaturie	
<b><i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:</i></b>	
Männliche Infertilität	Gelegentlich
<b><i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:</i></b>	
Pyrexie	Sehr häufig
Fatigue	
Reaktionen an der Injektionsstelle	Häufig

Systemorganklassen gemäß MedDRA-Datenbank	Häufigkeit gemäß MedDRA-Konvention
Schmerzen	
Schüttelfrost	
Unwohlsein	
Asthenie	
Schmerzen im Brustraum	Gelegentlich

\* Die Häufigkeiten dieser Nebenwirkungen sind aus Erfahrungen nach der Markteinführung abgeleitet, alle anderen Häufigkeitskategorien basieren auf der Häufigkeit, die in klinischen Studien dokumentiert wurde.

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### *Neutropenie*

Das Risiko für das Auftreten einer Neutropenie ist auf Basis der Neutrophilenzahl vor der Behandlung nicht vorhersehbar. Eine Neutropenie tritt normalerweise während der ersten oder zweiten Woche der Induktionsbehandlung und im Anschluss an die Anwendung einer kumulativen Dosis von  $\leq 200$  mg/kg auf. Die Neutrophilenzahl normalisiert sich normalerweise innerhalb von 2 bis 5 Tagen nach Absetzen des Arzneimittels oder einer Dosisreduktion (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Schwere Neutropenie*

Eine schwere Neutropenie wurde häufiger bei HIV-Patienten beobachtet (14%), die eine Erhaltungstherapie mit Valganciclovir, Ganciclovir oral oder intravenös (n = 1.704) erhielten, als bei Patienten nach Organtransplantation, die Valganciclovir oder Ganciclovir oral erhielten. Bei Patienten, die Valganciclovir oder Ganciclovir oral bis Tag 100 nach der Transplantation erhielten, betrug die Inzidenz einer schweren Neutropenie 5% bzw. 3%. Hingegen betrug die Inzidenz einer schweren Neutropenie bei Patienten, die Valganciclovir bis Tag 200 nach der Transplantation erhielten, 10%.

#### *Thrombozytopenie*

Bei Patienten mit niedrigen Thrombozytenzahlen zu Beginn der Behandlung ( $< 100.000/\mu\text{l}$ ) besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Thrombozytopenie. Bei Patienten mit einer iatrogenen Immunsuppression, verursacht durch eine Behandlung mit Immunsuppressiva, besteht ein größeres Risiko für die Entwicklung einer Thrombozytopenie als bei Patienten mit AIDS (siehe Abschnitt 4.4). Eine schwere Thrombozytopenie kann mit potenziell lebensbedrohlichen Blutungen einhergehen.

#### *Krampfanfälle*

Krampfanfälle wurden bei Patienten berichtet, die Imipenem-Cilastatin und Ganciclovir angewendet haben (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

#### *Netzhautablösung*

Diese Nebenwirkung wurde nur in Studien mit HIV-Patienten berichtet, die Ganciclovir Oresund Pharma zur Behandlung einer CMV-Retinitis erhielten.

#### *Reaktionen an der Injektionsstelle*

Reaktionen an der Injektionsstelle treten bei Patienten, die Ganciclovir erhalten, häufig auf. Ganciclovir Oresund Pharma ist wie in Abschnitt 4.2 empfohlen anzuwenden, um das Risiko lokaler Gewebeerregungen zu verringern.

### Kinder und Jugendliche

Es wurden keine formalen Sicherheitsstudien mit Ganciclovir bei Kindern im Alter  $< 12$  Jahren durchgeführt, aber die Erfahrungswerte mit Valganciclovir, einem Prodrug von Ganciclovir, weisen darauf hin, dass das Gesamtsicherheitsprofil des Wirkstoffs bei Kindern und Jugendlichen ähnlich dem bei Erwachsenen ist. Neutropenien treten häufiger bei Kindern und Jugendlichen auf, es besteht aber keine Korrelation zwischen Neutropenie und infektiösen Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen. Das erhöhte Risiko für das Auftreten von Zytopenien bei Neugeborenen und Kleinkindern erfordert eine engmaschige Überwachung des Blutbildes bei diesen Altersgruppen (siehe Abschnitt 4.4).

Es liegen nur begrenzte Daten zur Behandlung von Neugeborenen und Kleinkindern mit HIV/AIDS oder symptomatischer kongenitaler CMV-Infektion mit Valganciclovir oder Ganciclovir vor. Dennoch scheint das Sicherheitsprofil mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Valganciclovir/Ganciclovir übereinzustimmen.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

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

## **4.9 Überdosierung**

### Symptome

Aus klinischen Studien und aus Erfahrungen nach der Markteinführung sind Berichte von Überdosierungen mit Ganciclovir intravenös, einige davon mit tödlichem Ausgang, eingegangen. Die Mehrzahl dieser Fälle war entweder nicht mit Nebenwirkungen assoziiert oder es traten eine oder mehrere der folgenden Nebenwirkungen auf:

- Hämatotoxizität: Myelosuppression einschließlich Panzytopenie, Knochenmarkinsuffizienz, Leukopenie, Neutropenie, Granulozytopenie
- Hepatotoxizität: Hepatitis, Leberfunktionsstörung
- Nierentoxizität: Verschlechterung einer Hämaturie bei einem Patienten mit bereits bestehender eingeschränkter Nierenfunktion, akute Nierenschädigung, Kreatininanstieg
- Gastrointestinale Toxizität: Bauchschmerzen, Diarrhö, Erbrechen
- Neurotoxizität: generalisierter Tremor, Krampfanfall

### Management

Ganciclovir ist hämodialysierbar. Deswegen kann eine Hämodialyse bei Patienten, die eine Überdosierung von Ganciclovir erhalten, nützlich sein und dazu beitragen, die Arzneimittelexposition zu senken (siehe Abschnitt 5.2).

### Zusätzliche Informationen zu speziellen Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung: Es wird erwartet, dass eine Überdosierung von Ganciclovir bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung zu erhöhter renaler Toxizität führt (siehe Abschnitt 4.4).

### Kinder und Jugendliche

Es liegen keine spezifischen Informationen vor.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, direkt wirkende antivirale Mittel, Nucleoside und Nucleotide exkl. Inhibitoren der Reversen Transkriptase, ATC-Code: J05AB06.

### Wirkmechanismus

Ganciclovir ist ein synthetisches Analogon von 2'-Desoxyguanosin, das die Replikation von Herpesviren in vitro und in vivo hemmt. Das Spektrum empfindlicher Humanviren umfasst: humanes

Cytomegalievirus (HCMV), Herpes-simplex-Virus-1 und -2 (HSV-1, HSV-2), humane Herpesviren 6, 7 und 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), Epstein-Barr-Virus (EBV), Varicella-Zoster-Virus (VZV) und Hepatitis-B-Virus. In klinischen Studien beschränkte man sich auf den Wirksamkeitsnachweis bei Patienten mit einer CMV-Infektion.

In CMV-infizierten Zellen wird Ganciclovir zuerst von der viruseigenen Proteinkinase UL97 zu Ganciclovir-Monophosphat phosphoryliert. Eine weitere Phosphorylierung erfolgt durch mehrere zelluläre Kinasen zu Ganciclovir-Triphosphat, das dann im Zellinnern langsam abgebaut wird. Dies wurde in HSV- und HCMV-infizierten Zellen, mit einer Halbwertszeit von 18 bzw. 6 bis 24 Stunden, nach Entzug des extrazellulären Ganciclovirs gezeigt. Da die Phosphorylierung größtenteils von der viralen Kinase abhängt, erfolgt die Phosphorylierung von Ganciclovir vorzugsweise in virusinfizierten Zellen. Die virostatische Aktivität von Ganciclovir basiert auf der Hemmung der viralen DNS-Synthese über folgende Mechanismen: (1) Kompetitive Hemmung des durch die DNS-Polymerase gesteuerten Einbaus von Desoxyguanosintriphosphat in die virale DNS und (2) Einbau von Ganciclovir-Triphosphat in die virale DNS, wodurch der Abbruch oder eine deutliche Beschränkung der viralen DNS-Elongation erfolgt.

#### Antivirale Aktivität

Die antivirale Aktivität *in vitro*, gemessen als IC50 von Ganciclovir gegenüber CMV, liegt im Bereich von 0,08 µM (0,02 µg/ml) bis 14 µM (3,57 µg/ml).

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

##### *Virusresistenz*

Bei Patienten, die wiederholt ein ungenügendes klinisches Ansprechen zeigen oder während der Behandlung dauerhaft Viren ausscheiden, ist die Möglichkeit einer Virusresistenz in Betracht zu ziehen.

Eine virale Resistenz gegen Ganciclovir kann durch Selektionen von Mutationen im viralen Kinase-Gen (UL97) auftreten, das für die Monophosphorylierung von Ganciclovir verantwortlich ist und/oder im viralen Polymerase-Gen (UL54). Viren, die eine Mutation im UL97-Gen aufweisen, sind allein gegenüber Ganciclovir resistent, wohingegen Viren, die eine Mutation im UL54-Gen aufweisen, gegenüber Ganciclovir resistent sind, aber auch Kreuzresistenzen gegenüber anderen antiviralen Arzneimitteln aufweisen können, die auf die virale Polymerase abzielen.

##### Kinder und Jugendliche

In einer prospektiven Studie erhielten 36 stark immungeschwächte Kinder und Jugendliche (im Alter von 6 Monaten bis 16 Jahren) mit HIV- und CMV-Infektion Ganciclovir intravenös in einer Dosis von 5 mg/kg pro Tag für 2 Tage, gefolgt von oral angewendetem Ganciclovir über einen medianen Zeitraum von 32 Wochen. Ganciclovir war dabei mit einem Toxizitätsprofil wirksam, ähnlich dem bei Erwachsenen, verbunden mit einer Verringerung des Nachweises von CMV durch Kultur oder Polymerase-Kettenreaktion. Neutropenie war die einzige schwerwiegende Nebenwirkung, die während der Studie beobachtet wurde, und obwohl bei keinem der Kinder ein Behandlungsabbruch notwendig war, benötigten 4 Kinder eine Behandlung mit einem Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor (G-CSF), um die absolute Neutrophilenzahl > 400 Zellen/mm<sup>3</sup> beizubehalten.

In einer retrospektiven Studie erhielten 122 pädiatrische Lebertransplantationsempfänger (im Alter von 16 Tagen bis 18 Jahren, medianes Alter 2,5 Jahre) für ein Minimum von 14 Tagen Ganciclovir intravenös 5 mg/kg zweimal täglich, gefolgt von präventiver CMV-PCR-Überwachung. 43 Patienten wurden als Hochrisiko-Patienten für CMV eingestuft und 79 als Routinerisiko-Patienten. Eine asymptomatische CMV-Infektion wurde durch PCR bei 34,4% der Patienten festgestellt und kam bei Hochrisiko-Patienten häufiger vor als bei Routinerisiko-Patienten (58,1% vs. 21,8%, p = 0,0001). 12 Patienten (9,8%) entwickelten eine CMV-Erkrankung (8 Hochrisiko-Patienten vs. 4 Routinerisiko-Patienten, p = 0,03). Drei Patienten entwickelten innerhalb von 6 Monaten nach dem Nachweis von CMV eine akute Abstoßung, aber bei 13 Patienten erfolgte die Abstoßung vor dem Nachweis von CMV. Es gab keine Todesfälle als Folge von CMV. Insgesamt erhielten 38,5% der Patienten nach der initialen postoperativen Prophylaxe keine antiviralen Arzneimittel.

In einer retrospektiven Analyse wurden die Sicherheit und Wirksamkeit von Ganciclovir mit Valganciclovir bei 92 pädiatrischen Nieren- und/oder Lebertransplantationspatienten (im Alter von 7 Monaten bis 18 Jahren, medianes Alter 9 Jahre) verglichen. Alle Kinder erhielten nach der Transplantation Ganciclovir intravenös 5 mg/kg zweimal täglich über 2 Wochen. Kinder, die vor 2004 behandelt wurden, erhielten dann Ganciclovir oral 30 mg/kg/Dosis bis zu 1 g/Dosis dreimal täglich (n = 41), während Kinder, die nach 2004 behandelt wurden, bis zu 900 mg Valganciclovir einmal täglich (n = 51) erhielten. Die Gesamthäufigkeit der CMV betrug 16% (15/92 Patienten). Die Zeit bis zum Auftreten einer CMV-Infektion war in beiden Gruppen vergleichbar.

In einer randomisierten, kontrollierten Studie erhielten 100 Neugeborene (im Alter von  $\leq 1$  Monat) mit kongenitaler symptomatischer CMV-Erkrankung mit ZNS-Beteiligung über 6 Wochen entweder Ganciclovir intravenös 6 mg/kg alle 12 Stunden oder keine Behandlung. Von den 100 beteiligten Patienten erfüllten 42 alle Studienkriterien; bei diesen wurden sowohl zu Behandlungsbeginn als auch während einer 6-monatigen Nachbeobachtungsphase audiometrische Auswertungen durchgeführt. 25 dieser Patienten erhielten Ganciclovir und 17 keine Behandlung. Bei 21 der 25 mit Ganciclovir behandelten Patienten verbesserte sich das Hörvermögen zwischen Therapiebeginn und 6 Monaten danach oder das normale Hörvermögen wurde beibehalten, im Vergleich zu 10 der 17 Kontrollpatienten (84% und 59%, bzw.  $p = 0,06$ ). Bei keinem der mit Ganciclovir behandelten Patienten trat zwischen Therapiebeginn und 6 Monaten danach eine Verschlechterung des Hörvermögens auf, im Vergleich zu 7 Kontrollpatienten ( $p < 0,01$ ). Ein Jahr nach Therapiebeginn wurde bei 5 von 24 mit Ganciclovir behandelten Patienten und bei 13 von 19 Kontrollpatienten eine Verschlechterung des Hörvermögens festgestellt ( $p < 0,01$ ). Im Verlauf der Studie trat bei 29 von 46 mit Ganciclovir behandelten Patienten Neutropenie auf, im Vergleich zu 9 von 43 Kontrollpatienten ( $p < 0,1$ ). Es gab 9 Todesfälle während der Studie, davon 3 in der Ganciclovir-Gruppe und 6 in der Kontrollgruppe. Keiner der Todesfälle stand in Zusammenhang mit der Studienmedikation.

In einer randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie erhielten 100 Neugeborene (im Alter von 3 bis 33 Tagen, medianes Alter 12 Tage) mit schwerer kongenitaler symptomatischer CMV mit ZNS-Beteiligung entweder Ganciclovir intravenös 6 mg/kg zweimal täglich über 6 Wochen (n = 48) oder keine antivirale Therapie (n = 52). Säuglinge, die Ganciclovir erhielten, hatten nach 6 und 12 Monaten verbesserte neurologische Entwicklungsergebnisse im Vergleich zu denen, die keine antivirale Behandlung erhielten. Obwohl Patienten, die mit Ganciclovir behandelt wurden, weniger Verzögerungen und mehr normale neurologische Ergebnisse hatten, lagen die meisten immer noch hinter dem als normal geltenden Entwicklungsstand für ein Alter von 6 Wochen, 6 Monaten oder 12 Monaten. Die Sicherheit wurde in dieser Studie nicht untersucht.

Eine retrospektive Studie untersuchte die Wirkung der antiviralen Behandlung bei spät einsetzendem Hörverlust bei Kindern mit kongenitaler CMV-Infektion (im Alter von 4 bis 34 Monaten, mittleres Alter  $10,3 \pm 7,8$  Monate, medianes Alter 8 Monate). An der Studie nahmen 21 Kinder teil, die bei Geburt ein normales Gehör hatten und einen spät einsetzenden Hörverlust entwickelten. Die antivirale Behandlung bestand aus:

- Ganciclovir intravenös 5 mg/kg täglich über 6 Wochen gefolgt von Valganciclovir oral 17 mg/kg zweimal täglich über 6 Wochen, dann einmal täglich bis zum Vollenden des ersten Lebensjahres, oder
- Valganciclovir oral 17 mg/kg zweimal täglich über 12 Wochen, dann einmal täglich über 9 Monate.

Bei keinem Kind war ein Cochlea-Implantat notwendig und der Hörverlust verbesserte sich bei 83% der zu Therapiebeginn betroffenen Gehöre. Neutropenie wurde als einzige Nebenwirkung berichtet und ein Therapieabbruch war bei keinem Patienten notwendig.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die systemische Exposition ( $AUC_{0-\infty}$ ) nach Verabreichung einer Einzelinfusion mit 5 mg/kg Ganciclovir über eine Stunde an erwachsene Lebertransplantatpatienten lag bei durchschnittlich 50,6  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (CV% 40). Bei dieser Patientenpopulation lag die maximale Plasmakonzentration ( $C_{\text{max}}$ ) bei durchschnittlich 12,2  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (CV% 24).

### Verteilung

Bei intravenös angewendetem Ganciclovir korreliert das Verteilungsvolumen mit dem Körpergewicht. Das Verteilungsvolumen beträgt im Steady-State zwischen 0,54 und 0,87 L/kg. Bei Ganciclovir-Konzentrationen zwischen 0,5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  und 51  $\mu\text{g}/\text{ml}$  betrug die Plasmaproteinbindung 1%–2%. Ganciclovir tritt in den Liquor cerebrospinalis über. Die beobachteten Werte betragen 24%–67% der Plasmakonzentrationen.

### Biotransformation

Ganciclovir wird in keinem signifikanten Ausmaß metabolisiert.

### Elimination

Ganciclovir wird vorwiegend renal über glomeruläre Filtration und aktive tubuläre Sekretion des unveränderten Wirkstoffs eliminiert. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion wurden mehr als 90% des intravenös angewendeten Ganciclovir innerhalb von 24 Stunden unmetabolisiert im Urin nachgewiesen. Die mittlere systemische Clearance lag zwischen  $2,64 \pm 0,38$  ml/min/kg (n = 15) und  $4,52 \pm 2,79$  ml/min/kg (n = 6); die renale Clearance lag zwischen  $2,57 \pm 0,69$  ml/min/kg (n = 15) und  $3,48 \pm 0,68$  ml/min/kg (n = 20). Dies entsprach 90%–101% des angewendeten Ganciclovirs. Die Halbwertszeit betrug bei Patienten ohne Nierenfunktionsstörung zwischen  $2,73 \pm 1,29$  (n = 6) und  $3,98 \pm 1,78$  Stunden (n = 8).

### Linearität/Nicht-Linearität

Bei intravenöser Anwendung zeigt Ganciclovir im Bereich von 1,6–5,0 mg/kg eine lineare Pharmakokinetik.

### Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Es besteht eine lineare Korrelation der gesamten Körper-Clearance von Ganciclovir mit der Kreatinin-Clearance. Bei Patienten mit leichter, mittlerer und schwerer Nierenfunktionsstörung wurde eine mittlere systemische Clearance von 2,1, 1 und 0,3 ml/min/kg beobachtet. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung besteht eine erhöhte Eliminations-Halbwertszeit. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung war die Eliminationshalbwertszeit um das 10-Fache erhöht (siehe Abschnitt 4.2 für Dosisanpassungen, die bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung erforderlich sind).

### Patienten mit Nierenfunktionsstörung unter Hämodialyse

Die Plasmakonzentrationen von Ganciclovir nehmen nach intravenöser Anwendung und einer 4-stündigen Hämodialyse um ca. 50% ab.

Während intermittierender Hämodialyse lagen die ermittelten Clearance-Werte für Ganciclovir zwischen 42 und 92 ml/min, was in einer intradialytischen Halbwertszeit von 3,3–4,5 Stunden resultierte. Der Anteil des während einer Dialyse-Sitzung eliminierten Ganciclovirs lag zwischen 50% und 63%. Unter kontinuierlicher Dialyse lagen die ermittelten Werte für die Ganciclovir-Clearance niedriger (4,0–29,6 ml/min), führten aber zu einer größeren Elimination von Ganciclovir während eines Dosierungsintervalls.

### Patienten mit Leberfunktionsstörung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ganciclovir Oresund Pharma wurden bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Eine Leberfunktionsstörung sollte die Pharmakokinetik von Ganciclovir nicht beeinflussen, da dieses renal ausgeschieden wird. Daher wird keine spezifische Dosierungsempfehlung gegeben (siehe Abschnitt 4.2).

### Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von intravenösem Ganciclovir (verabreicht als 200 mg/m<sup>2</sup>-Dosis) wurde in zwei Studien bei pädiatrischen Patienten im Alter von 3 Monaten bis 16 Jahren mit Lebertransplantat (n = 18) und Nierentransplantat (n = 25) anhand eines populationspharmakokinetischen Modells untersucht. Die Kreatinin-Clearance (CrCL) wurde als statistisch signifikante Kovariate der Ganciclovir-Clearance identifiziert und die Körpergröße des Patienten als statistisch signifikante Kovariate der Ganciclovir-Clearance, des Verteilungsvolumens im Steady-State und des peripheren Verteilungsvolumens. Wenn die CrCL und die Körpergröße in dem Modell enthalten waren, wurden die offensichtlichen Unterschiede in der Pharmakokinetik von Ganciclovir über verschiedene Altersgruppen berücksichtigt und weder Alter, Geschlecht noch die Art des Organtransplantats waren bei diesen Populationen signifikante Kovariaten. In Tabelle 1 sind die geschätzten pharmakokinetischen Parameter nach Altersgruppe aufgeführt.

**Tabelle 1 Pharmakokinetische Parameter nach intravenöser Ganciclovir-Gabe anhand KOF (200 mg/m<sup>2</sup>) bei Patienten mit Nieren- oder Lebertransplantation als Median (Minimum-Maximum).**

	< 6 Jahre	6 bis < 12 Jahre	≥ 12 bis ≤ 16 Jahre
	n = 17	n = 9	n = 17
Cl(L/h)	4,23 (2,11–7,92)	4,03 (1,88–7,8)	7,53 (2,89–16,8)
V <sub>cent</sub> (L)	1,83 (0,45–5,05)	6,48 (3,34–9,95)	12,1 (3,6–18,4)
V <sub>periph</sub> (L)	5,81 (2,9–11,5)	16,4 (11,3–20,1)	27 (10,6–39,3)
V <sub>ss</sub> (L)	8,06 (3,35–16,6)	22,1 (14,6–30,1)	37,9 (16,5–57,2)
AUC <sub>0-24h</sub> (µg.h/ml)	24,3 (14,1–38,9)	40,4 (17,7–48,6)	37,6 (19,2–80,2)
C <sub>max</sub> (µg/ml)	12,1 (9,17–15)	13,3 (4,73–15)	12,4 (4,57–30,8)

Außerdem wurde die Pharmakokinetik von intravenösem Ganciclovir gemäß dem Dosisregime für Erwachsene (5 mg/kg intravenöse Infusion verabreicht über 1 Stunde) an einer kleinen Gruppe von Kleinkindern und Kindern im Alter von 9 Monaten bis 12 Jahren mit normaler Nierenfunktion untersucht (n = 10, Durchschnitt 3,1 Jahre). Die anhand der mittleren AUC<sub>0-∞</sub> an Tag 1 (n = 10) und AUC<sub>0-12</sub> an Tag 14 (n = 7) gemessene Exposition betrug 19,4 ± 7,1 bzw. 24,1 ± 14,6 µg.h/ml; mit entsprechenden C<sub>max</sub>-Werten von 7,59 ± 3,21 µg/ml (Tag 1) bzw. 8,31 ± 4,9 µg/ml (Tag 14). Eine Tendenz hin zu niedrigeren Expositionen bei jüngeren pädiatrischen Patienten wurde in dieser Studie beobachtet, in der die Dosis an das Körpergewicht angepasst wurde. Bei pädiatrischen Patienten bis zu einem Alter von 5 Jahren betragen die durchschnittlichen Werte der AUC<sub>0-∞</sub> an Tag 1 (n = 7) und AUC<sub>0-12h</sub> an Tag 14 (n = 4) 17,7 ± 5,5 bzw. 17,1 ± 7,5 µg.h/ml.

Das Dosisregime von intravenös angewendetem Ganciclovir basierend auf der Körperoberfläche (KOF) und Nierenfunktion (3 x KOF x CrCLS) ist abgeleitet von dem pädiatrischen Dosis-Algorithmus für Valganciclovir. Es führt zu einer vergleichbaren Ganciclovir-Exposition bei der pädiatrischen Population ab Geburt bis zu einem Alter von 16 Jahren (siehe Tabelle 2).

**Tabelle 2 Simulierte\* Ganciclovir AUC<sub>0-24h</sub> (µg • h/ml) bei Kindern und Jugendlichen, die Ganciclovir in einer Dosis (mg) von 3 x KOF x CrCLS als 1-stündige Infusion erhalten.**

	< 4 Monate	≥ 4 Monate bis ≤2 Jahre	> 2 bis < 6 Jahre	≥ 6 bis < 12 Jahre	≥ 12 bis ≤ 16 Jahre	Alle Patienten
Anzahl simulierter Patienten	781	384	86	96	126	1473
Median	55,6	56,9	54,4	51,3	51,4	55,4
Mittelwert	57,1	58,0	55,1	52,6	51,8	56,4
Min	24,9	24,3	16,5	23,9	22,6	16,5
Max	124,1	133,0	105,7	115,2	94,1	133,0
Patienten AUC < 40 µg • h/ml	89 (11%)	38 (10%)	13/29 (15%)	23 (24%)	28 (22%)	191 (13%)
Patienten AUC 40–60 µg • h/ml	398 (51%)	195 (51%)	44 (51%)	41 (43%)	63 (50%)	741 (50%)
Patienten AUC > 60 µg • h/ml	294 (38%)	151 (39%)	29 (34%)	32 (33%)	35 (28%)	541 (37%)

*AUC = Fläche unter der Plasmakonzentration-Zeitkurve; KOF = Körperoberfläche; CrCL = Kreatinin-Clearance; Max = Maximum; Min = Minimum.*

*\* Simulationen wurden an einem validierten pädiatrischen populationspharmakokinetischen Modell mit demographischen Daten pädiatrischer Patienten, die in klinischen Studien mit Valganciclovir oder Ganciclovir (n = 1473 Datensätze) behandelt wurden, durchgeführt.*

#### Ältere Patienten

Es wurden keine klinischen Studien mit Patienten über 65 Jahren durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2).

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Ganciclovir zeigte eine mutagene Wirkung bei Maus-Lymphomzellen und klastogene Wirkung bei Säugerzellen. Diese Ergebnisse decken sich mit einer Studie, die eine Karzinogenität von Ganciclovir bei Mäusen zeigte. Ganciclovir ist potenziell karzinogen.

Ganciclovir führt bei Tieren zu einer Beeinträchtigung der Fertilität sowie zu Teratogenität. Aufgrund von Tierstudien, in denen es bei systemischen Ganciclovir-Expositionen unterhalb des therapeutischen Schwellenwertes zu einer Hemmung der Spermatogenese kam, gilt es als wahrscheinlich, dass Ganciclovir beim Menschen eine Hemmung der Spermatogenese verursacht.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumhydroxid (für pH-Wert-Anpassungen).  
Salzsäure (für pH-Wert-Anpassungen).

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zusammen mit Lösungsmitteln verwenden, die Parahydroxybenzoate enthalten, z. B. bakteriostatisches Wasser für Injektionszwecke. Dies kann zu Ausfällungen führen.

Das Arzneimittel darf, außer mit den in Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

5 Jahre

Nach Rekonstitution:

Die chemische und physikalische Stabilität der rekonstituierten Lösung in der Durchstechflasche wurde für 12 Stunden bei 20 °C - 25 °C nachgewiesen. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren. Aus mikrobiologischer Sicht ist das Arzneimittel sofort zu verwenden, es sei denn, das Rekonstitutionsverfahren schließt das Risiko einer mikrobiellen Verunreinigung aus. Wenn die Lösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

Nach Verdünnung:

Die chemische und physikalische Stabilität nach Verdünnung der rekonstituierten Lösung wurde für 24 Stunden bei 2 °C - 8 °C nachgewiesen. Nicht einfrieren. Aus mikrobiologischer Sicht ist das Arzneimittel sofort zu verwenden, es sei denn, die Verdünnungsmethode schließt das Risiko einer mikrobiellen Verunreinigung aus. Wenn die Lösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

10-ml-Durchstechflasche aus farblosem Glas mit einem Bromobutyl-Gummistopfen und einer Aluminiumkappe mit Flip-off-Schnappdeckel.

Packungsgrößen:

1, 5 oder 10 Durchstechflaschen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

*Handhabung und Entsorgung von Ganciclovir*

Da Ganciclovir beim Menschen als potenziell teratogen und karzinogen gilt, ist bei der Handhabung und Entsorgung von Ganciclovir besondere Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Ganciclovir-Lösungen haben einen hohen pH-Wert (9–11).

**VERSCHLUCKEN, EINATMEN ODER DIREKTER KONTAKT MIT DER HAUT ODER DEN SCHLEIMHÄUTEN IST ZU VERMEIDEN.**

Falls Ganciclovir in Kontakt mit der Haut oder den Schleimhäuten kommt, gründlich mit Wasser und Seife waschen. Bei Kontakt mit den Augen gründlich mit sterilem Wasser ausspülen. Falls steriles Wasser nicht zur Verfügung steht, mit Leitungswasser spülen.

*Rekonstitution*

Jede 10 ml Durchstechflasche aus farblosem Glas enthält das Äquivalent von 500 mg der freien Form von Ganciclovir. Den Inhalt der Durchstechflasche unter Anwendung aseptischer Technik wie folgt zur Verabreichung vorbereiten:

1. Zur Rekonstitution von lyophilisiertem Ganciclovir 10 ml steriles Wasser für Injektionszwecke in die Durchstechflasche injizieren. Verwenden Sie kein bakteriostatiches Wasser für Injektionszwecke, das Parabene (Para-Hydroxybenzoate) enthält, da diese nicht mit Ganciclovir kompatibel sind.
2. Die Durchstechflasche 60 Sekunden schütteln, um das Arzneimittel aufzulösen. Nach Rekonstitution enthält die Durchstechflasche eine klare Lösung und ist praktisch frei von sichtbaren Partikeln.
3. Die rekonstituierte Lösung muss vor der Zugabe zur Infusionsflüssigkeit auf das Vorhandensein von Partikeln überprüft werden.
4. Die chemische und physikalische Stabilität der rekonstituierten Lösung in der Durchstechflasche wurde für 12 Stunden bei 20 °C - 25 °C nachgewiesen. Nicht einfrieren.

#### *Zubereitung der Infusionslösung*

Auf der Grundlage des Patientengewichts und der therapeutischen Indikation das errechnete Volumen aus der Durchstechflasche nehmen und zu einer geeigneten Infusionsflüssigkeit (in der Regel 100 ml) hinzufügen. Die Infusionslösung über einen Zeitraum von 1 Stunde verabreichen.

Die folgenden Infusionsflüssigkeiten sind chemisch und physikalisch kompatibel mit Ganciclovir: Natriumchlorid 9 mg/ml, Glucose 50 mg/ml, Ringer-Lösungen, Ringer-Lactat-Lösungen.

Ganciclovir-haltige Infusionslösungen müssen innerhalb von 24 Stunden nach der Zubereitung verwendet werden, um das Risiko einer bakteriellen Kontamination zu reduzieren. In der Durchstechflasche verbleibende Reste der rekonstituierten Lösung sind nach 12 Stunden zu verwerfen.

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Øresund Pharma ApS  
Orient Plads 1  
2150 Nordhavn  
Dänemark

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

Z.Nr.: 141467

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 20.11.2022

## **10. STAND DER INFORMATION**

24.04.2024

## **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.