



## Ganciclovir HEXAL® 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ganciclovir HEXAL® 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche enthält 546 mg 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: 45 mg Natrium pro Durchstechflasche (4,5 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 poröse Substanz/Pulver

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Ganciclovir HEXAL wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter ab  $\geq 12$  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 gegen Krebs)

Ganciclovir HEXAL wird auch ab der Geburt angewendet zur:

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

Offizielle Leitlinien zur fachgerechten Anwendung von antiviralen Wirkstoffen sollten beachtet werden.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

##### Behandlung einer CMV-Erkrankung

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

- Initialdosis: 5 mg/kg angewendet über

1 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 1 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 sollte individuell bestimmt und lokale Behandlungsleitlinien sollten herangezogen werden.
- Behandlung bei Krankheitsprogression: Jeder Patient, bei dem die CMV-Erkrankung sowohl während der Erhaltungstherapie als auch aufgrund des Absetzens der Behandlung mit Ganciclovir voranschreitet, kann erneut mit einer Initialdosis behandelt werden.

*Kinder und Jugendliche ab Geburt bis < 12 Jahren*

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 ab  $\geq 12$  Jahren mit normaler Nierenfunktion*

Initialdosis: 5 mg/kg angewendet als intravenöse Infusion über 1 Stunde, alle 12 Stunden für eine Dauer von 7-14 Tagen. Erhaltungstherapie: 5 mg/kg angewendet als intravenöse Infusion über 1 Stunde, 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 eine CMV-Erkrankung und lokale Behandlungsleitlinien sollten herangezogen werden.

*Kinder und Jugendliche ab Geburt bis < 12 Jahren*

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 Jahre*

5 mg/kg angewendet über 1 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 Prophylaxe richtet sich nach dem Risiko 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 1 Stunde basiert auf der Körperoberfläche (Body Surface Area, BSA) gemäß der Mosteller-BSA-Formel sowie der Kreatininclearance gemäß der Schwartz-Formel (CrCLS) und wird mittels der untenstehenden Gleichung berechnet. Die Dauer der Allgemeinprophylaxe richtet sich nach dem Risiko für das Auftreten einer CMV-Erkrankung und sollte auf Einzelfallbasis festgelegt werden.

Dosis für Kinder und Jugendliche (mg) =  $3 \times \text{BSA} \times \text{CrCLS}$  (siehe untenstehende Mosteller-BSA-Formel und Schwartz-Kreatininclearance-Formel).

Wenn die nach Schwartz berechnete Kreatininclearance  $150 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  übersteigt, sollte ein Maximalwert von  $150 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  für die Gleichung verwendet werden:

$$\text{Mosteller-BSA (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{Größe (cm)} \times \text{Gewicht (kg)}}{3.600}}$$

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

$k = 0,33$  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 2-16 Jahren, sowie  $0,7$  für Jungen von 13-16 Jahren. Dosierungen für Patienten über 16 Jahre 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  $3 \times \text{BSA} \times \text{CrCLS}$ -Dosierungs-Algorithmus erhalten, müssen keine weiteren Dosismodifikationen vorgenommen werden, da die Dosis bereits an die Kreatininclearance angepasst ist.

Bei Patienten ab 12 Jahren mit Nierenfunktionsstörung, die eine präemptive Behandlung bzw. aufgrund einer CMV-Erkrankung eine Behandlung auf mg/kg-Körpergewicht-Basis erhalten, sollte die Ganciclovir



## Ganciclovir HEXAL® 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

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

Kreatininclearance	Initialdosis	Erhaltungsdosis
> 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-mal pro Woche nach der Hämodialyse	0,625 mg/kg 3-mal pro Woche nach der Hämodialyse

mg/kg-Dosis in Abhängigkeit von der Kreatininclearance, wie in der nachfolgenden Tabelle dargestellt, angepasst werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

#### Siehe Tabelle oben

Die geschätzte Kreatininclearance kann entsprechend dem gemessenen Serumkreatinin mit den folgenden Formeln berechnet werden:

Männer:

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

Frauen: 0,85 × Wert für Männer

Da Dosisanpassungen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion empfohlen werden, sollten die Serumkreatininspiegel oder die geschätzte Kreatininclearance überwacht werden.

#### Leberfunktionsstörung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ganciclovir 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, sollte 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 1 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 könnten.

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 sollten nicht überschritten werden.

Ganciclovir HEXAL ist ein Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Nach der Rekonstitution ist Ganciclovir HEXAL eine klare Lösung ohne sichtbare Partikel.

Die Infusion sollte in eine Vene mit ausreichendem Blutfluss appliziert werden, bevorzugt durch eine Plastikkanüle.

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, sollte 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 so-

wie Penciclovir, ist das Auftreten einer Kreuzallergie zwischen diesen Substanzen möglich. Vorsicht ist geboten, wenn Ganciclovir HEXAL Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Aciclovir oder Penciclovir (oder deren Vorstufen Valganciclovir bzw. Famciclovir) verschrieben wird.

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

Vor Beginn der Behandlung mit Ganciclovir sollten die Patienten über die möglichen Risiken für den Fetus aufgeklärt werden. In tierexperimentellen Studien erwies sich Ganciclovir als mutagen, teratogen, aspermatogen, karzinogen und beeinträchtigte die Fertilität. Es gilt 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 sollte in jedem einzelnen Fall sorgfältig abgewogen werden und gegenüber den Risiken eindeutig überwiegen (siehe Abschnitt 4.2). Behandlungsleitlinien sollten herangezogen werden.

#### Myelosuppression

Bei der Anwendung von Ganciclovir HEXAL 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 sollte nicht begonnen werden, wenn die absolute Neutrophilenzahl unter 500 Zellen/µl oder die Thrombozytenzahl unter 25.000 Zellen/µl oder der Hämoglobin-



spiegel 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 den ersten 14 Tagen 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 sollten diese Kontrollen täglich durchgeführt werden.

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 sollte nicht gleichzeitig mit Imipenem-Cilastatin angewendet werden, 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 45 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 2,3 % 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 sowie zu einer klinisch signifikant höheren Exposition. Eine vergleichbare Wirkung wird auch bei gleichzeitiger Anwendung von Ganciclovir intravenös und Probenecid erwartet. Deshalb sollten Patienten, die Probenecid und Ganciclovir HEXAL erhalten, engmaschig auf toxische Wirkungen von Ganciclovir überwacht werden.

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 %-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.

##### 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 sollten diese Arzneimittel nicht gleichzeitig angewendet werden, 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/oder Anämie auslösen. Während einer gleichzeitigen Anwendung dieser Arzneimittel kann es zu einer pharmakodynamischen Interaktion kommen. Manche Patienten könnten solch eine begleitende Therapie in der vollen Dosierung 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 sollten diese Arzneimittel nur für eine gleichzeitige Anwendung mit Ganciclovir in Betracht gezogen werden, 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 Valganciclovir zur CMV-Prophylaxe erhielten, zeigte Auswirkungen von Valganciclovir/Ganciclovir auf die Spermatogenese, einschließlich verringerter Spermiedichte und Spermienmotilität, gemessen nach Behandlungsende. Diese Wirkung scheint reversibel zu sein. Etwa 6 Monate nach Beendigung der Behandlung mit Valganciclovir, stiegen die mittlere Spermiedichte 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 sollte Ganciclovir nicht bei Schwangeren angewendet werden, es sei denn, der klinische Nutzen für die schwangere Frau überwiegt gegenüber dem potenziellen teratogenen Risiko für den Fetus.



## Ganciclovir HEXAL® 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

### 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 kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen wesentlich beeinflussen (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 tabellarischen Auflistung aufgeführten Häufigkeiten 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 Reaktionen; 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.

**Siehe Tabelle auf Seite 5 und 6**

#### 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 2-5 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). 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 zur Behandlung einer CMV-Retinitis erhielten.

##### Reaktionen an der Injektionsstelle

Reaktionen an der Injektionsstelle treten bei Patienten, die Ganciclovir erhalten, häufig auf. Ganciclovir HEXAL sollte wie in Abschnitt 4.2 empfohlen angewendet werden, um das Risiko lokaler Gewebeerirritationen 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. Neutropenie tritt häufiger bei Kindern und Jugendlichen auf, es besteht aber keine Korrelation zwischen Neutropenie und infektiösen Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen. Das erhöhte Risiko 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.



## Ganciclovir HEXAL® 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	
Sehr häufig	Candida Infektionen einschließlich oraler Candidiasis, Infektionen der oberen Atemwege
Häufig	Sepsis, Influenza, Infektionen des Harntrakts, Zellgewebsentzündung
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Sehr häufig	Neutropenie, Anämie
Häufig	Thrombozytopenie, Leukopenie, Panzytopenie
Gelegentlich	Knochenmarkversagen
Selten	Agranulozytose*, aplastische Anämie, Granulozytopenie*
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
Häufig	Hypersensitivität
Selten	anaphylaktische Reaktion*
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Sehr häufig	verminderter Appetit
Häufig	Gewichtsverlust
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
Häufig	Depression, Angstzustände, Verwirrtheit
Gelegentlich	Agitation, Psychose, Denkstörungen, Halluzinationen
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Sehr häufig	Kopfschmerzen
Häufig	Insomnie, Dysgeusie (Geschmacksstörungen), Hypästhesie, Parästhesie, periphere Neuropathie, Krampfanfälle, Schwindel
Gelegentlich	Tremor
<b>Augenerkrankungen</b>	
Häufig	Makulaödem, Netzhautablösung, Mouches volantes, Augenschmerzen, Sehstörungen, Konjunktivitis
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	
Häufig	Ohrenscherzen
Gelegentlich	Taubheit
<b>Herzerkrankungen</b>	
Gelegentlich	Arrhythmien
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Häufig	Hypotonie
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Sehr häufig	Dyspnoe, Husten
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Sehr häufig	Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen
Häufig	Oberbauchschmerzen, Obstipation, Flatulenz, Dysphagie, Dyspepsie, geblähtes Abdomen, Mundgeschwüre, Pankreatitis
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	
Häufig	Leberfunktionsstörung, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Alaninaminotransferase erhöht
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Sehr häufig	Dermatitis
Häufig	Nachtschweiß, Pruritus, Ausschlag, Alopezie
Gelegentlich	Urtikaria, trockene Haut
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	
Häufig	Rückenschmerzen, Myalgie, Arthralgie, Muskelkrämpfe

Fortsetzung auf Seite 6

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

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

anzuzeigen.

### 4.9 Überdosierung

#### Symptome

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

- Hämatoxizität:  
Myelosuppression einschließlich Panzytopenie, medulläre Aplasie, Leukopenie, Neutropenie, Granulozytopenie
- Hepatotoxizität:  
Hepatitis, Leberfunktionsstörung
- Nierentoxizität:  
Verschlechterung einer Hämaturie bei einem Patienten mit bereits bestehender eingeschränkter Nierenfunktion, akutes Nierenversagen, 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 Patientenpopulationen

##### Nierenfunktionsstörung

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



## Ganciclovir HEXAL® 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig	renale Kreatininclearance reduziert, Nierenfunktionsstörung, Kreatininwerte im Blut erhöht
Gelegentlich	Hämaturie, Nierenversagen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Gelegentlich	männliche Infertilität
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Fatigue, Pyrexie
Häufig	Schüttelfrost, Schmerzen, Unwohlsein, Asthenie, Reaktionen an der Injektionsstelle
Gelegentlich	Schmerzen im Brustraum

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

### Kinder und Jugendliche

Es liegen keine spezifischen Informationen vor.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Arzneimittel zur systemischen Anwendung, direkt wirkende antivirale Arzneimittel, Nukleoside und Nukleotide, 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. 6-24 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 virostatistische 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 IC<sub>50</sub> 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 präemptiver 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). 3 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 Medikamente.

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 ≤ 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



## Ganciclovir HEXAL® 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

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 3-33 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 Gehörverlust bei Kindern mit kongenitaler CMV-Infektion (im Alter von 4-34 Monaten, mittleres Alter 10,3 ± 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 Einzelninfusion mit 5 mg/kg Ganciclovir über 1 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 l/kg-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 Ganciclovirs innerhalb von 24 Stunden unmetabolisiert im Urin nachgewiesen. Die mittlere systemische Clearance lag zwischen 2,64 ± 0,38 ml/min/kg ( $n = 15$ ) und 4,52 ± 2,79 ml/min/kg ( $n = 6$ ); die renale Clearance lag zwischen 2,57 ± 0,69 ml/min/kg ( $n = 15$ ) und 3,48 ± 0,68 ml/min/kg ( $n = 20$ ). Dies entsprach 90 %-101 % des angewendeten Ganciclovirs. Die Halbwertszeit betrug bei Patienten ohne Nierenfunktionsstörung zwischen 2,73 ± 1,29 ( $n = 6$ ) und 3,98 ± 1,78 Stunden ( $n = 8$ ).

#### Linearität/Nicht-Linearität

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

#### Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Es besteht eine lineare Korrelation der gesamten Körperclearance von Ganciclovir mit der Kreatininclearance. 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 mit Hämodialyse

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

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

#### Patienten mit Leberfunktionsstörung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ganciclovir 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 2 Studien bei pädiatrischen Patienten im Alter von 3 Monaten bis 16 Jahren mit Lebertransplantat ( $n = 18$ ) und Nierentransplantat ( $n = 25$ ) anhand eines populations-pharmakokinetischen Modells untersucht. Die Kreatininclearance (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 Gan-



## Ganciclovir HEXAL® 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

ciclovir-Pharmakokinetik 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.

### Siehe Tabelle 1 unten

Außerdem wurde die Pharmakokinetik von intravenösem Ganciclovir gemäß dem Dosierungsregime für Erwachsene (5mg/kg intravenöse Infusion verabreicht über 1 Stunde) an einer kleinen Gruppe von Kleinkindern und Kindern im Alter von 9 Monaten - 12 Jahren mit normaler Nierenfunktion untersucht (n = 10, Durchschnitt 3,1 Jahre). Die anhand der mittleren  $AUC_{0-\infty}$  an Tag 1 (n = 10) und  $AUC_{0-12}$  an Tag 14 (n = 7) gemessene Exposition betrug  $19,4 \pm 7,1$  bzw.  $24,1 \pm 14,6 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ; mit entsprechenden  $C_{\text{max}}$ -Werten bei  $7,59 \mu\text{g}/\text{ml} \pm 3,21 \mu\text{g}/\text{ml}$  (Tag 1) und  $8,31 \mu\text{g}/\text{ml} \pm 4,9 \mu\text{g}/\text{ml}$  (Tag 14). Eine Tendenz 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  $AUC_{0-\infty}$  an Tag 1 (n = 7) und  $AUC_{0-12\text{h}}$  an Tag 14 (n = 4)  $17,7 \pm 5,5$  und  $17,1 \pm 7,5 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ .

Das Dosierungsregime von intravenös angewendetem Ganciclovir basierend auf der Körperoberfläche (BSA) und Nierenfunktion ( $3 \times \text{BSA} \times \text{CrCLS}$ ) ist abgeleitet von dem pädiatrischen Dosierungs-Algorithmus für Valganciclovir. Es führt zu einer vergleichbaren Ganciclovir-Exposition bei pädiatrischen Patienten ab der Geburt bis zu einem Alter von 16 Jahren (siehe Tabelle 2).

### Siehe Tabelle 2 auf Seite 9

#### Ältere Patienten

Es wurden keine klinischen Studien mit Patienten über 65 Jahre 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 Aspermatogenese kam, gilt es als wahrscheinlich, dass Ganciclovir beim Menschen eine Hemmung der Spermatogenese verursacht.

### 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

#### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine

#### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht mit parabenhaltigen Lösungen zusammen anwenden, da dies eine Präzipitation von Ganciclovir bewirken kann.

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

#### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Die chemische und physikalische Haltbarkeit der rekonstituierten Lösung in der Durchstechflasche beträgt 12 Stunden bei 20-25 °C. Nicht einfrieren.

Die chemische und physikalische Haltbarkeit der rekonstituierten Lösung nach Verdünnung beträgt 24 Stunden bei 2-8 °C. Nicht einfrieren.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Präparat sofort verbraucht werden, es sei denn, das Rekonstitutionsverfahren schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn das Präparat nicht sofort verbraucht wird, liegt es in der

Verantwortung des Anwenders, die Dauer der Haltbarkeit und die Aufbewahrungsbedingungen zu beachten.

#### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

#### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Faltschachtel mit 1 oder 5 klaren 10-ml-Glasdurchstechflaschen mit 500 mg Ganciclovir in Form von sterilem lyophilisiertem Ganciclovir-Natrium.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

##### Handhabung und Beseitigung von Ganciclovir

Aufgrund des teratogenen und karzinogenen Potenzials von Ganciclovir beim Menschen ist bei der Handhabung und Beseitigung von Ganciclovir Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Ganciclovir-Lösungen haben einen hohen pH-Wert (~ 11).

INGESTION, INHALATION ODER DIREKTEN KONTAKT MIT DER HAUT ODER DEN SCHLEIMHÄUTEN VERMEIDEN.

Im Falle eines Haut- oder Schleimhautkontaktes sofort gründlich mit Wasser und Seife waschen. Die Augen sind mit sterilem Wasser oder, wenn dies nicht zur Verfügung steht, mit Leitungswasser gründlich zu spülen.

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

Ganciclovir sollte als potenziell teratogen und karzinogen für Menschen betrachtet werden.

##### Rekonstitution

Jede klare 10-ml-Glasdurchstechflasche enthält das Äquivalent von 500 mg Ganciclovir (Freie-Base-Form). Der Inhalt der Durchstechflasche ist folgendermaßen für die Anwendung vorzubereiten:

1. Zur Rekonstitution des lyophilisierten Ganciclovirs 10 ml Wasser für Injektionszwecke in die Durchstechflasche injizieren.
2. Durchstechflasche etwa 60 Sekunden lang schütteln, um das Pulver vollstän-

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

	< 6 Jahre n = 17	6 bis < 12 Jahre n = 9	≥ 12 bis < 16 Jahre 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)



**Ganciclovir HEXAL® 500 mg  
Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung**

**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 BSA 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	1.473
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 (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; Körperoberfläche (BSA = body surface area); CrCL = Kreatininclearance; Max = Maximum; Min = Minimum

\* Simulationen wurden an einem validierten pädiatrischen populations-pharmakokinetischen Modell mit demographischen Daten pädiatrischer Patienten, die in klinischen Studien mit Valganciclovir oder Ganciclovir (n = 1.473 Datensätze) behandelt wurden, durchgeführt.

dig aufzulösen. Nach der Rekonstitution enthält die Durchstechflasche eine klare Lösung ohne sichtbare Partikel.

3. Die rekonstituierte Lösung ist vor der Zugabe zur Infusionsflüssigkeit auf sichtbare Partikel zu prüfen.

4. Die chemische und physikalische Haltbarkeit der rekonstituierten Lösung in der Durchstechflasche beträgt 12 Stunden bei 20-25 °C. Nicht einfrieren.

**Zubereitung der Infusionslösung**

Je nach Gewicht des Patienten und therapeutischer Indikation wird die berechnete Menge aus der Durchstechflasche entnommen und einer geeigneten Infusionsflüssigkeit (üblicherweise 100 ml) zur Anwendung über einen Zeitraum von 1 Stunde hinzugegeben. Folgende Infusionsflüssigkeiten sind nachgewiesenermaßen chemisch und physikalisch mit Ganciclovir kompatibel: Natriumchlorid 0,9 % w/v, Glukose 5 % w/v, Ringer-Lösung, Ringer-Laktat-Lösung.

Bitte beachten: Um das Risiko einer bakteriellen Kontamination zu verringern, sollte eine Infusionslösung mit Ganciclovir innerhalb von 24 Stunden nach der Zubereitung verbraucht werden. Die restliche rekonstituierte Lösung in der Durchstechflasche sollte nach 12 Stunden verworfen werden.

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

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Hexal AG  
Industriestraße 25  
83607 Holzkirchen

Telefon: (08024) 908-0  
Telefax: (08024) 908-1290  
E-Mail: medwiss@hexal.com

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

89276.00.00

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

*Datum der Erteilung der Zulassung*  
04. April 2014

*Datum der letzten Verlängerung der Zulassung*  
25. September 2018

**10. STAND DER INFORMATION**

Februar 2019

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig