

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

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

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Durchstechflasche enthält 500 mg Ganciclovir (als Ganciclovir-Natrium). Nach der Rekonstitution mit 10 ml Wasser für Injektionszwecke beinhaltet jeder ml 50 mg Ganciclovir.

Die empfohlene Endkonzentration der Infusion nach Rekonstitution mit einem Verdünnungsmittel (siehe Abschnitt 6.6) beträgt nicht mehr als 10 mg/ml.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Durchstechflasche enthält etwa 46 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Pulver zur Herstellung eines Konzentrats).

Weißes lyophilisiertes Pulver.

Der pH-Wert der zubereiteten Lösung beträgt 10,8–11,4.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

Ganciclovir Accord wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter ab 12 Jahren zur:

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

Ganciclovir Accord wird auch ab der Geburt angewendet zur:

- Prävention einer CMV-Erkrankung als allgemeine Prophylaxe bei Patienten mit arzneimittelinduzierter Immunsuppression (zum Beispiel nach einer Organtransplantation oder einer Chemotherapie gegen 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 und Jugendliche ≥ 12 Jahre 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 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 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 ab Geburt bis < 12 Jahre:*

Die zurzeit erhältlichen Daten zu Kindern werden in den Abschnitten 5.1 und 5.2 beschrieben. Es können jedoch keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

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

*Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre 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 einer CMV-Erkrankung und lokale Behandlungsleitlinien sollten herangezogen werden.

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

Die zurzeit erhältlichen Daten sind in den Abschnitten 5.1 und 5.2 beschrieben. Es können jedoch keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

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

*Erwachsene und Jugendliche > 16 Jahre:*

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 richtet sich nach dem Risiko einer CMV-Erkrankung. Lokale Behandlungsleitlinien sollten beachtet werden.

*Kinder ab Geburt bis ≤ 16 Jahre:*

Die empfohlene einmal täglich anzuwendende Dosis von Ganciclovir als intravenöse Infusion über eine 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 den untenstehenden Gleichungen 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 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> übersteigt, sollte ein Maximalwert von 150 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> für die Gleichung verwendet werden:

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

**Formeln zur Berechnung der Dosis für Kinder**

$$\text{Mosteller BSA (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{Körpergröße (cm)} \times \text{Körpergewicht (kg)}}{3600}}$$

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

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.

**Formeln zur Berechnung der Kreatininclearance**

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

Frauen = 0,85 x Wert für Männer

Besondere DosierungsanweisungenNierenfunktionsstörung

Bei Kindern und Jugendlichen (von Geburt bis  $\leq 16$  Jahren) mit einer Nierenfunktionsstörung, die eine prophylaktische Dosis von Ganciclovir auf Basis eines  $3 \times \text{BSA} \times \text{CrCLS}$  Dosierungsalgorithmus 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 mg/kg-Dosis in Abhängigkeit von der Kreatininclearance, wie in Tabelle 1 dargestellt, angepasst werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

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

Siehe Tabelle 1.

Die geschätzte Kreatininclearance kann entsprechend dem gemessenen Serumkreatinin mit den auf Seite 1 dargestellten Formeln berechnet werden.

Siehe Formeln zur Berechnung der Kreatininclearance auf Seite 1.

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 Accord 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 Accord 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 AnwendungAchtung:

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 könnten.

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

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

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

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 AnwendungKreuzallergie

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 Accord 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 sollten die Patienten über die möglichen Risiken für den Fetus aufgeklärt werden. In tierexperimentellen Studien erwies sich Ganciclovir als mutagen, teratogen, 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 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 Accord 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.

**Tabelle 1: 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 x pro Woche nach der Hämodialyse	0,625 mg/kg 3 x pro Woche nach der Hämodialyse

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/ $\mu$ 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 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

Das Arzneimittel enthält 46 mg Natrium pro 500 mg 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 Accord 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 % 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 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, Trime-thoprim/Sulfamethoxazol), Immunsuppressiva (z. B. Cyclosporin, Tacrolimus, Mycophenolatmofetil), anti-neoplastische Wirkstoffe (z. B. Vincristin, Vinblastin, Doxorubicin und Hydroxyharnstoff) sowie Nukleoside (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 Spermien-dichte und Spermienmotilität, gemessen nach Behandlungsende. Diese Wirkung scheint reversibel zu sein. Etwa 6 Monate nach Beendigung der Behandlung mit Valganciclovir stiegen die mittlere Spermien-dichte 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.

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 (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 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/μl) und Hautreaktionen treten häufiger bei Patienten mit HIV auf. Renale und hepatische Funktionsstörungen werden häufiger bei Transplantatempfängern berichtet.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Siehe Tabelle 2.

**Tabelle 2: Nebenwirkungen**

<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	
Sehr häufig	Candida-Infektionen einschließlich orale Candidose
	Infektionen der oberen Atemwege
Häufig	Sepsis
	Influenza
	Infektionen des Harntrakts
	Zellgewebsentzündung
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	
Sehr häufig	Neutropenie
	Anämie
Häufig	Thrombozytopenie
	Leukopenie
	Panzytopenie
Gelegentlich	Knochenmarkversagen
Selten	Agranulozytose*
	Aplastische Anämie
	Granulozytopenie*
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	
Häufig	Hypersensitivität
Selten	Anaphylaktische Reaktion*
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	
Sehr häufig	Verminderter Appetit
Häufig	Gewichtsverlust

<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	
Häufig	Depression
	Angstzustände
	Verwirrtheit
Gelegentlich	Agitation
	Psychose
	Denkstörungen
	Halluzinationen
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Sehr häufig	Kopfschmerzen
Häufig	Schlaflosigkeit
	Dysgeusie (Geschmacksstörungen)
	Hypästhesie
	Parästhesie
	Periphere Neuropathie
	Krampfanfälle
	Schwindel
Gelegentlich	Tremor
<i>Augenerkrankungen</i>	
Häufig	Makulaödem
	Netzhautablösung
	Mouches volantes
	Augenschmerzen
	Sehstörungen
	Konjunktivitis
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>	
Häufig	Ohrenscherzen
Gelegentlich	Taubheit
<i>Herzerkrankungen</i>	
Gelegentlich	Arrhythmien
<i>Gefäßerkrankungen</i>	
Häufig	Hypotonie
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	
Sehr häufig	Dyspnoe
	Husten
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
Sehr häufig	Diarrhö
	Übelkeit
	Erbrechen
	Bauchschmerzen
Häufig	Oberbauchschmerzen
	Obstipation
	Flatulenz
	Dysphagie
	Dyspepsie
	Gebülhtes Abdomen
	Mundgeschwüre
	Pankreatitis
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	
Häufig	Leberfunktionsstörung
	Alkalische Phosphatase im Blut erhöht
	Aspartataminotransferase erhöht
	Alaninaminotransferase erhöht

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig	Dermatitis
Häufig	Nachtschweiß
	Pruritus
	Ausschlag
	Alopezie
Gelegentlich	Urtikaria
	Trockene Haut
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Häufig	Rückenschmerzen
	Myalgie
	Arthralgie
	Muskelkrämpfe
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
	Reaktionen an der Injektionsstelle
	Unwohlsein
	Asthenie
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.

#### 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 ( $< 100.000/\text{ml}$ ) 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 Accord sollte wie in Abschnitt 4.2 empfohlen angewendet werden, um das Risiko lokaler Gewebeerregungen zu verringern.

##### Kinder und Jugendliche

Es wurden keine formalen Sicherheitsstudien mit Ganciclovir bei Kindern im Alter unter 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.

#### 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:

- 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 Patientenpopulationen

Nierenfunktionsstörung: Es wird erwartet, dass eine Überdosierung von Ganciclovir bei Patienten mit Nieren-

funktionsstörung 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 Arzneimittel zur systemischen Anwendung, direkt wirkende antivirale Arzneimittel, Nucleoside und Nucleotide außer Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, 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 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 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 Einzeldosis 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  $0,54 \text{ l}/\text{kg}$ – $0,87 \text{ l}/\text{kg}$ . 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  $2,64 \pm 0,38 \text{ ml}/\text{min}/\text{kg}$  (n = 15) und  $4,52 \pm 2,79 \text{ ml}/\text{min}/\text{kg}$  (n = 6); die renale Clearance

lag zwischen  $2,57 \pm 0,69 \text{ ml}/\text{min}/\text{kg}$  (n = 15) und  $3,48 \pm 0,68 \text{ ml}/\text{min}/\text{kg}$  (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  $1,6 \text{ mg}/\text{kg}$ – $5,0 \text{ mg}/\text{kg}$  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  $0,3 \text{ ml}/\text{min}/\text{kg}$  beobachtet. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung besteht eine erhöhte Eliminations-Halbwertszeit. Bei Patienten mit einer schweren 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  $42 \text{ ml}/\text{min}$  und  $92 \text{ ml}/\text{min}$ , 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 ( $4,0 \text{ ml}/\text{min}$ – $29,6 \text{ ml}/\text{min}$ ), führten aber zu einer größeren Elimination von Ganciclovir während eines Dosierungsintervalls.

### Patienten mit Leberfunktionsstörung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ganciclovir Accord 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  $200 \text{ mg}/\text{m}^2$  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 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 Ganciclovir-Pharmakokinetik über verschiedene Altersgruppen berücksichtigt und weder Alter, Geschlecht noch die Art des Organtransplantats waren bei diesen Populationen signifikante Kovariaten. In Tabelle 3 sind die geschätzten pharmakokinetischen Parameter nach Altersgruppe aufgeführt.

Siehe Tabelle 3.

Außerdem wurde die Pharmakokinetik von intravenösem Ganciclovir gemäß dem Dosierungsregime für Erwachsene (5 mg/kg intravenöse Infusion angewendet 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<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 bei 7,59 µg/ml ± 3,21 µg/ml (Tag 1) und 8,31 µg/ml ± 4,9 µg/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<sub>0-∞</sub> an Tag 1 (n = 7) und AUC<sub>0-12h</sub> an Tag 14 (n = 4) 17,7 ± 5,5 und 17,1 ± 7,5 µg.h/ml.

Das Dosierungsregime von intravenös angewendetem Ganciclovir basierend auf der Körperoberfläche (BSA) und Nierenfunktion (3 × BSA × 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 4).  
Siehe Tabelle 4.

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**

Keine.

**6.2 Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, gemischt werden. Es darf kein bakteriostatisches Wasser für Injektionszwecke, das Parabene (para-Hydroxybenzoate) enthält verwendet werden, da diese mit Ganciclovir Accord nicht kompatibel sind und zu Präzipitationen führen können.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

Nach Rekonstitution:

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität wurde für die rekonstituierte Lösung nach Auflösen in Wasser für Injektionszwecke für 12 Stunden bei Raumtemperatur (unter 25 °C) nachgewiesen. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die rekonstituierte Lösung sofort verwendet werden. Wenn sie nicht sofort verwendet wird, liegt die Verantwortung für die Lagerzeiten und Lagerbedingungen nach Anbruch in der Verantwortung des Anwenders.

**Tabelle 3: 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)
Vcent (l)	1,83 (0,45-5,05)	6,48 (3,34-9,95)	12,1 (3,6-18,4)
Vperiph (l)	5,81 (2,9-11,5)	16,4 (11,3-20,1)	27 (10,6-39,3)
Vss (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)

**Tabelle 4: Simulierte\* Ganciclovir AUC<sub>0-24h</sub> (µg • h/ml) bei Kindern und Jugendlichen, die Ganciclovir in einer Dosis (mg) von 3 × BSA × 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 stimulierter 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	89	38	13	23	28	191
AUC < 40 µg h/ml	(11 %)	(10 %)	(15 %)	(24 %)	(22 %)	(13 %)
Patienten	398	195	44	41	63	741
AUC 40-60 µg h/ml	(51 %)	(51 %)	(51 %)	(43 %)	(50 %)	(50 %)
Patienten	294	151	29	32	35	541
AUC >60 µg h/ml	(38 %)	(39 %)	(34 %)	(33 %)	(28 %)	(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 = 1473 Datensätze) behandelt wurden, durchgeführt.

Nach Verdünnung:

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität wurde für 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen (nicht einfrieren).

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Ganciclovir Accord Infusionslösung sofort verwendet werden. Wenn sie nicht sofort verwendet wird, liegt die Verantwortung für die Lagerzeiten und Lagerbedingungen nach Anbruch in der Verantwortung des Anwenders und sollten 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, Rekonstitution und Verdünnung wurden unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt.

#### 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 Typ-I-Klarglas zur einmaligen Anwendung mit einem Chlorbutyl- Gummistopfen, der mit einem Aluminiumbördelverschluss und einer Polypropylen-Kappe versehen ist.

Erhältlich in Packungen mit 1, 5 oder 25 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

##### Besondere Vorsicht bei der Handhabung von Ganciclovir Accord ist erforderlich

Aufgrund des teratogenen und kanzerogenen Potenzials von Ganciclovir Accord beim Menschen ist bei der Handhabung Vorsicht geboten. Einatmen sowie direkter Kontakt mit dem Pulver aus den Durchstechflaschen oder direkter Kontakt der rekonstituierten Lösung mit der Haut oder den Schleimhäuten sind zu vermeiden. Ganciclovir Accord-Lösungen sind alkalisch (pH ~ 11). Im Falle eines Haut- oder Schleimhautkontaktes sofort gründlich mit Wasser und Seife waschen, die Augen mit Leitungswasser gründlich spülen.

##### Herstellung des rekonstituierten Konzentrats

Zur Rekonstitution von lyophilisiertem Ganciclovir Accord müssen über den gesamten Zeitraum aseptische Bedingungen eingehalten werden.

1. Den Flip-off Deckel entfernen, um den mittleren Teil des Gummistopfens zugänglich zu machen. 10 ml Wasser für Injektionszwecke in einer Spritze aufziehen und langsam

durch die Mitte des Gummistopfens in die Durchstechflasche injizieren. Die Nadel so ausrichten, dass diese auf die Wand der Durchstechflasche gerichtet ist. **Kein bakteriostatisches Wasser für Injektionszwecke, das Parabene (para-Hydroxybenzoate) enthält, verwenden da diese mit Ganciclovir Accord nicht kompatibel sind.**

2. Die Durchstechflasche vorsichtig schwenken, bis das Pulver vollständig benetzt ist.
3. Die Durchstechflasche für einige Minuten vorsichtig schwenken, um eine klare, rekonstituierte Lösung zu erhalten.
4. Die rekonstituierte Lösung ist sorgfältig zu prüfen, um sicherzustellen, dass das Produkt eine klare, farblose Lösung und praktisch frei von sichtbaren Partikeln ist, bevor es mit einem kompatiblen Lösungsmittel verdünnt wird. Mit Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert ist Ganciclovir Accord eine klare, farblose Lösung.
5. Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3

##### Herstellung der gebrauchsfertigen Infusionslösung

Mit einer Spritze das dem Körpergewicht des Patienten entsprechende Volumen aus der Durchstechflasche entnehmen und mit einer geeigneten Infusionslösung verdünnen. Der rekonstituierten Lösung ist ein Volumen von 100 ml der zur Verdünnung verwendeten Infusionslösung zuzusetzen. Infusionskonzentrationen von mehr als 10 mg/ml werden nicht empfohlen. Für Natriumchlorid-Lösung, Glucose 5 %, Ringer- oder Ringer-Lactat-Lösungen wurde die chemische oder physikalische Kompatibilität mit Ganciclovir Accord belegt.

Ganciclovir Accord darf nicht mit anderen Substanzen zur intravenösen Anwendung gemischt werden.

Die gebrauchsfertige Infusionslösung ist über einen Zeitraum von 1 Stunde mittels Tropfinfusion intravenös, wie in Abschnitt 4.2 beschrieben anzuwenden. Nicht als intramuskuläre oder subkutane Injektion anwenden, da es durch den hohen pH-Wert (~ 11) von Ganciclovir-Lösungen zu schweren Gewebereizungen kommen kann.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

##### Beseitigung

Nur zum einmaligen Gebrauch. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

#### 7. INHABER DER ZULASSUNG

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526 KV Utrecht  
Niederlande

#### 8. ZULASSUNGSNUMMER

2200616.00.00

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

10. Juli 2019 / 22. Mai 2024

#### 10. STAND DER INFORMATION

05/2024

#### 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig