

ANHANG III

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS,
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

Hinweis:

Diese Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage sind das Ergebnis des Ausschussverfahrens, auf welches sich diese Entscheidung der Kommission bezieht.

Die Fachinformation kann anschließend von der zuständigen Behörde des Mitgliedstaates, gegebenenfalls in Zusammenarbeit mit dem Referenzmitgliedstaat, in Übereinstimmung mit dem Verfahren gemäß Titel III Kapitel 4 der Richtlinie 2001/83/EG, aktualisiert werden.

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS, ETIKETTIERUNG
UND PACKUNGSBEILAGE**

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cymeven und zugehörige Namen (siehe Anhang I) 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 500 mg Ganciclovir (als Ganciclovir-Natrium).

Nach Rekonstitution mit 10 ml Wasser für Injektionszwecke enthält jeder ml 50 mg Ganciclovir.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Etwa 43 mg (2 mEq) 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 bis gebrochen-weißes zusammengebackenes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

- Behandlung einer Cytomegalievirus (CMV)-Erkrankung bei immungeschwächten Patienten;
- Vorbeugung einer CMV-Erkrankung 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 bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter ab 12 Jahren mit normaler Nierenfunktion

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

Vorbeugung einer CMV-Erkrankung bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter ab 12 Jahren mit normaler Nierenfunktion zur Prophylaxe oder vorbeugenden Therapie

- Prophylaxe:

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 Prophylaxe richtet sich nach dem Risiko einer CMV-Erkrankung und lokale Behandlungsleitlinien sollten herangezogen werden.

- Präemptive Therapie:

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.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung sollte die Ganciclovir Dosis in Abhängigkeit von der Kreatininclearance, wie in der nachfolgenden Tabelle dargestellt, angepasst werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Dosisanpassungen bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung:

Kreatinin-clearance	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 3x pro Woche nach der Hämodialyse	0,625 mg/kg 3x pro Woche nach der Hämodialyse

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

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

$$\text{Frauen: } 0,85 \times \text{Wert für Männer}$$

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

Schwere Leukopenie, Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie und Panzytopenie

Vor Therapieeinleitung, siehe Abschnitt 4.4

Wenn es unter der Therapie mit Cymeven 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 4.2).

Kinder und Jugendliche

Es liegen nur eingeschränkte Informationen zur Sicherheit und Wirksamkeit von Ganciclovir bei Kindern im Alter unter 12 Jahren einschließlich Neugeborenen vor (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1). Zur Zeit verfügbare pädiatrische Daten sind in den Abschnitten 5.1 und 5.2 beschrieben, aber es können keine Empfehlungen zur Dosierung gegeben werden. Behandlungsleitlinien sollten herangezogen werden.

Art der Anwendung

Achtung:

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

Cymeven ist ein Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Nach der Rekonstitution ist Cymeven eine farblose bis hellgelbe 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 Anwendung

Kreuzallergie

Aufgrund der Ähnlichkeit der chemischen Struktur von Ganciclovir und Aciclovir sowie Penciclovir ist das Auftreten einer Kreuzallergie zwischen diesen Substanzen möglich. Vorsicht ist geboten, wenn Cymeven 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, 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 Cymeven 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 Knochenmarksdepressionen beobachtet. Eine Behandlung sollte nicht begonnen werden, wenn die absolute Neutrophilenzahl unter 500 Zellen/ μ l oder die Thrombozytenzahl unter 25.000 Zellen/ μ 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 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/ μ 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 2 mmol (43 mg) Natrium pro 500 mg-Dosis. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarmer) Diät.

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 Cymeven 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).

Mycophenolatmofetil, Stavudin, Trimethoprim und Zidovudin

Bei gleichzeitiger Anwendung von Ganciclovir und entweder Mycophenolatmofetil, Stavudin, Trimethoprim oder Zidovudin wurden keine signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen beobachtet.

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).

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 (wie z.B. Dapson, Pentamidin, Flucytosin, Vincristin, Vinblastin, Doxorubicin, Amphotericin B, Mycophenolatmofetil, Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Hydroxyharnstoff) sowie Nukleosidanaloga (einschließlich Zidovudin). 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

In tierexperimentellen Studien beeinträchtigte Ganciclovir die Fertilität von männlichen und weiblichen Mäusen. Basierend auf der Beobachtung, dass Dosierungen von Ganciclovir, die unterhalb der therapeutischen Wirkspiegel lagen, in tierexperimentellen Studien zu einer Aspermatogenese führten, gilt es als wahrscheinlich, dass Ganciclovir beim Menschen zu einer vorübergehenden oder dauerhaften Hemmung der Spermatogenese führt (siehe Abschnitt 4.4).

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. Das Stillen muss 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

Bei Patienten, die mit Ganciclovir behandelt werden, sind die schwersten und häufigsten Nebenwirkungen hämatologische Nebenwirkungen, darunter Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie. Andere Nebenwirkungen sind in der nachfolgenden Tabelle aufgelistet.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen:</i> Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Sepsis Zellgewebsentzündung Harnwegsinfektionen Candida Infektionen einschließlich oraler Candidiasis
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:</i> Sehr häufig ($\geq 1/10$): Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Neutropenie Anämie Thrombozytopenie Leukopenie Panzytopenie Knochenmarkdepression Agranulozytose* Aplastische Anämie* Granulozytopenie*
<i>Erkrankungen des Immunsystems:</i> Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$):	Anaphylaktische Reaktion
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:</i> Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Appetitverlust Anorexie Gewichtsverlust
<i>Psychiatrische Erkrankungen:</i> Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Depression Angst Verwirrtheit Denkstörungen Agitiertheit Psychose Halluzinationen*
<i>Erkrankungen des Nervensystems:</i> Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$):	Kopfschmerzen Insomnie Geschmacksstörungen Hypästhesie Parästhesie Periphere Neuropathie Krampfanfälle Schwindel Tremor

<i>Augenerkrankungen:</i>	
Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Makulaödem Netzhautablösung Mouches volantes Augenschmerzen
Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$):	Sehstörungen Konjunktivitis
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:</i>	
Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Ohrenschmerzen
Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$):	Taubheit
<i>Herzerkrankungen:</i>	
Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$):	Arrhythmien
<i>Gefäßerkrankungen:</i>	
Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$):	Hypotonie
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:</i>	
Sehr häufig ($\geq 1/10$):	Dyspnoe
Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Husten
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:</i>	
Sehr häufig ($\geq 1/10$):	Diarrhö Übelkeit Erbrechen Bauchschmerzen Oberbauchschmerzen Obstipation Flatulenz Dysphagie Dyspepsie
Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Aufgetriebenes Abdomen Mundgeschwüre Pankreatitis
Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$):	
<i>Leber- und Gallenerkrankungen:</i>	
Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Störungen der Leberfunktion Alkalische Phosphatase im Blut erhöht Aspartataminotransferase erhöht Alaninaminotransferase erhöht
Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$):	
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:</i>	
Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Dermatitis Nachtschweiß Pruritus
Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$):	Alopezie Urtikaria Trockene Haut
Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Ausschlag*
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:</i>	
Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Rückenschmerzen Myalgie Arthralgie Muskelkrämpfe
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege:</i>	
Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Reduzierte renale Kreatininclearance Nierenfunktionsstörungen Erhöhte Kreatininwerte im Blut
Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$):	Hämaturie Nierenversagen
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:</i>	
Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$):	Männliche Infertilität

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Anwendungsort:

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$):

Fatigue

Fieber

Schüttelfrost

Schmerzen

Brustschmerzen

Unwohlsein

Asthenie

Reaktionen an der Injektionsstelle

Hinweis: Valganciclovir ist ein Prodrug von Ganciclovir. Es wird erwartet, dass Nebenwirkungen, die mit Valganciclovir in Zusammenhang stehen, auch bei Ganciclovir auftreten. Orales Ganciclovir ist nicht mehr erhältlich, aber Nebenwirkungen, die bei dieser 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 Valganciclovir berichtet wurden, in der tabellarischen Auflistung der Nebenwirkungen enthalten.

** 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 ≤ 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).

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 AIDS-Patienten berichtet, die Cymeven zur Behandlung einer CMV-Retinitis erhielten.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Reaktionen an der Injektionsstelle treten bei Patienten, die Ganciclovir erhalten, häufig auf. Cymeven 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 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. Allerdings treten bestimmte Nebenwirkungen, die charakteristisch für

Kinder und Jugendliche sind, wie zum Beispiel Fieber und Bauchschmerzen, bei Kindern und Jugendlichen häufiger auf als bei Erwachsenen. Neutropenie tritt ebenfalls häufiger bei Kindern und Jugendlichen auf, es besteht aber keine Korrelation zwischen Neutropenie und infektiösen Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen.

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem 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, 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).

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 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 IC₅₀ von Ganciclovir gegenüber CMV, liegt im Bereich von 0,08 µM (0,02 µg/ml) bis 14 µM (3,57 µg/ml).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Virusresistenz

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

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

Kinder und Jugendliche

In einer prospektiven Studie erhielten 36 stark immungeschwächte Kinder und Jugendliche (im Alter von 6 Monaten bis 16 Jahren) mit HIV- und CMV-Infektion Ganciclovir intravenös in einer Dosis von 5 mg/kg pro Tag für 2 Tage, gefolgt von oral angewendetem Ganciclovir über einen medianen Zeitraum von 32 Wochen. Ganciclovir war dabei mit einem Toxizitätsprofil wirksam, ähnlich dem bei Erwachsenen, verbunden mit einer Verringerung des Nachweises von CMV durch Kultur oder Polymerase-Kettenreaktion. Neutropenie war die einzige schwerwiegende Nebenwirkung, die während der Studie beobachtet wurde, und obwohl bei keinem der Kinder ein Behandlungsabbruch notwendig war, benötigten 4 Kinder eine Behandlung mit einem Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor (G-CSF), um die absolute Neutrophilenzahl > 400 Zellen/mm³ 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 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 pharmakokinetischen Eigenschaften von Ganciclovir wurden bei HIV- und CMV-seropositiven Patienten, Patienten mit AIDS und CMV-Retinitis und bei Patienten mit solider Organtransplantation beurteilt.

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 µg/ml und 51 µg/ml betrug die Plasmaproteinbindung 1 % - 2%. Ganciclovir tritt in den Liquor cerebrospinalis über. Die beobachteten Werte betrugen 24 % - 67 % der Plasmakonzentrationen.

Biotransformation

Ganciclovir wird in keinem signifikanten Ausmaß metabolisiert.

Elimination

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

Linearität/Nicht-Linearität

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

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Es besteht eine lineare Korrelation der gesamten Plasmaclearance 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 und, abhängig von der renalen Funktion, liegt diese zwischen 6 und 17 Stunden (siehe Abschnitt 4.2 für Dosisanpassungen, die bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung erforderlich sind).

Serum-Kreatinin (µmol/l)	Kreatininclearance (ml/min)	Mittlere systemische Plasmaclearance von Ganciclovir (ml/min)	Mittlere Plasma- Halbwertszeit von Ganciclovir (Stunden)
< 125	≥ 70	208	3,0
125 – 175	50 – 69	102	4,8
176 – 350	25 – 49	87	5,5
> 350	10 – 24	34	11,5

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 Dialyse-Sitzung 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.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von intravenösem Ganciclovir wurde an Neugeborenen im Alter von 2 - 49 Tagen bei Dosierungen von 4 mg/kg (n = 14) und 6 mg/kg (n = 13) untersucht. Der mittlere $C_{\max}$ -Wert lag für die Dosierung von 4 mg/kg bei $5,5 \mu\text{g/ml} \pm 6 \mu\text{g/ml}$ und für die Dosierung von 6 mg/kg bei $7,0 \mu\text{g/ml} \pm 1,6 \mu\text{g/ml}$. Die Mittelwerte für das Verteilungsvolumen im Steady State ($0,7 \text{ l/kg}$) und für die systemische Clearance ($3,15 \pm 0,47 \text{ ml/min/kg}$ bei 4 mg/kg und $3,55 \pm 0,35 \text{ ml/min/kg}$ bei 6 mg/kg) waren mit jenen Werten vergleichbar, die bei Erwachsenen mit normaler Nierenfunktion gemessen wurden.

Die Pharmakokinetik von intravenösem Ganciclovir wurde weiterhin an Säuglingen und Kindern im Alter von 9 Monaten - 12 Jahren mit normaler Nierenfunktion untersucht. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Ganciclovir zeigten bei einfacher und mehrfacher (in 12-stündigen Abständen) intravenöser Dosierung von 5 mg/kg keine Unterschiede. Die anhand der mittleren $\text{AUC}_{0-\infty}$ an Tag 1 und Tag 14 gemessene Exposition betrug $19,4 \pm 7,1$ bzw. $24,1 \pm 14,6 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$; die entsprechenden $C_{\max}$ -Werte lagen bei $7,59 \mu\text{g/ml} \pm 3,21 \mu\text{g/ml}$ (Tag 1) und $8,31 \mu\text{g/ml} \pm 4,9 \mu\text{g/ml}$ (Tag 14). Die Größenordnung dieser Expositionen war mit den Werten vergleichbar, die bei Erwachsenen beobachtet wurden. Die entsprechenden Mittelwerte für systemische Clearance, renale Clearance und Eliminations-Halbwertszeit betrugen $4,66 \pm 1,72 \text{ ml/min/kg}$, $3,49 \pm 2,40 \text{ ml/min/kg}$ und $2,49 \pm 0,57 \text{ h}$. Die Pharmakokinetik von intravenösem Ganciclovir bei Säuglingen und Kindern entsprach derjenigen bei Neugeborenen und Erwachsenen.

Ältere Patienten

Es wurden keine klinischen Studien mit Patienten über 65 Jahren durchgeführt.

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

Natriumhydroxid (für pH-Anpassungen)

Salzsäure (für pH-Anpassungen)

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 Cymeven 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 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.

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 Cymeven 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-Durchstechflaschen aus Glas zum einmaligen Gebrauch, mit Fluorharzfilm-beschichtetem Gummistopfen und mit Aluminiumverschluss mit Flip-off Deckel.

Erhältlich in Packungen zu 1 Durchstechflasche oder 5 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 Cymeven ist erforderlich

Aufgrund des teratogenen und kanzerogenen Potenzials von Cymeven 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. Cymeven 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 Cymeven müssen über den gesamten Zeitraum aseptische Bedingungen eingehalten werden.

1. Entfernen Sie den Flip-off Deckel, um den mittleren Teil des Gummistopfens zugänglich zu machen. Ziehen Sie 10 ml Wasser für Injektionszwecke in einer Spritze auf und injizieren Sie dieses langsam durch die Mitte des Gummistopfens in die Durchstechflasche. Richten Sie die Nadel so aus, dass diese auf die Wand der Durchstechflasche gerichtet ist. **Kein bakteriostatisches Wasser für Injektionszwecke, das Parabene (para-Hydroxybenzoate) enthält, verwenden da diese mit Cymeven 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 vollständig gelöst und praktisch frei von sichtbaren Partikeln ist, bevor es mit einem kompatiblen Lösungsmittel verdünnt wird. Rekonstituierte Lösungen von Cymeven sind farblos bis hellgelb.

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 Cymeven belegt.

Cymeven 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

[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}

<{Tel.}>

<{Fax}>

<{E-Mail}>

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: {TT.Monat JJJJ}

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: {TT .Monat JJJJ}

[ist national auszufüllen]

10. STAND DER INFORMATION

{MM.JJJJ}

{TT.MM.JJJJ}

{TT Monat JJJJ}

[ist national auszufüllen]

ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

{Name (Phantasiebezeichnung) und zugehörige Namen (siehe Anhang I) Stärke Darreichungsform}
[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

Ganciclovir

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Dieses Arzneimittel enthält Natrium. Packungsbeilage beachten

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1 Durchstechflasche

5 Durchstechflaschen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung

Packungsbeilage beachten

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Direkten Kontakt oder Einatmen des Pulvers in der Durchstechflasche sowie direkten Kontakt von Haut oder Schleimhäuten mit der rekonstituierten Lösung vermeiden

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG
--

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN
--

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}

<{Tel.}>

<{Fax}>

<{E-Mail}>

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

[ist national auszufüllen]

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

[ist national auszufüllen]

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt

[ist national auszufüllen]

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**ETIKETT****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

{Name (Phantasiebezeichnung) und zugehörige Namen (siehe Anhang I) Stärke Darreichungsform}
[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

Ganciclovir
IV

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

500 mg

6. WEITERE ANGABEN

PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

CYMEVEN UND ZUGEHÖRIGE NAMEN (SIEHE ANHANG I) 500 MG PULVER FÜR EIN KONZENTRAT ZUR HERSTELLUNG EINER INFUSIONSLÖSUNG

[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

Ganciclovir

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Cymeven und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Cymeven beachten?
3. Wie ist Cymeven anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Cymeven aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Cymeven und wofür wird es angewendet?

Was Cymeven ist

Cymeven enthält den Wirkstoff Ganciclovir. Dieser gehört zu der Gruppe von sogenannten „antiviralen“ Arzneimitteln.

Wofür Cymeven angewendet wird

Cymeven wird bei Patienten mit geschwächtem Immunsystem angewendet zur Behandlung von Erkrankungen, die durch ein bestimmtes Virus, das sogenannte Cytomegalievirus (CMV) verursacht werden. Es wird auch angewendet, um einer CMV-Infektion nach einer Organverpflanzung oder während einer Chemotherapie vorzubeugen.

Es wird bei Erwachsenen und bei Jugendlichen ab 12 Jahren angewendet.

- Das Virus kann jeden Teil des Körpers betreffen. Dazu gehört auch die Netzhaut im hinteren Teil des Auges, das bedeutet, das Virus kann Probleme mit der Sehkraft verursachen.
- Das Virus kann bei jedem auftreten, ist aber insbesondere bei Personen mit einem schwachen Immunsystem problematisch. Bei diesen Personen kann das CM-Virus zu einer schwerwiegenden Erkrankung führen. Ein schwaches Immunsystem kann durch andere Erkrankungen (darunter AIDS) oder durch die Anwendung von Arzneimitteln (wie z.B. Chemotherapie oder Immunsuppressiva) hervorgerufen werden.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Cymeven beachten?

Cymeven darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Ganciclovir, Valganciclovir oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- wenn Sie stillen (siehe „Stillzeit“ in diesem Abschnitt weiter unten).

Wenden Sie Cymeven nicht an, wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind, bevor Sie Cymeven anwenden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Cymeven anwenden, wenn:

- Sie allergisch gegen Aciclovir, Valaciclovir, Penciclovir oder Famciclovir sind – dies sind andere Arzneimittel, die zur Behandlung viraler Infektionen angewendet werden
- Sie eine Verminderung der Anzahl von weißen Blutzellen, roten Blutzellen oder Blutplättchen haben – Ihr Arzt wird, bevor Sie mit der Behandlung beginnen und auch während Ihrer Behandlung, Blutuntersuchungen durchführen
- Sie in der Vergangenheit Probleme mit der Anzahl Ihrer Blutzellen hatten, die durch die Anwendung von Arzneimitteln entstanden sind
- Sie Nierenprobleme haben – Ihr Arzt wird Ihnen eine niedrigere Dosis geben und die Anzahl Ihrer Blutzellen während der Behandlung häufiger überprüfen
- Sie eine Strahlenbehandlung bekommen

Wenn einer der oben genannten Punkte bei Ihnen zutrifft (oder Sie sich nicht sicher sind), sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Cymeven anwenden.

Achten Sie auf Nebenwirkungen

Cymeven kann bestimmte schwerwiegende Nebenwirkungen hervorrufen, über die Sie Ihren Arzt sofort informieren müssen. Achten Sie auf Anzeichen dieser Nebenwirkungen, während Sie Cymeven anwenden. Ihr Arzt kann Sie dazu auffordern, die Anwendung von Cymeven abzubrechen und Sie benötigen möglicherweise eine sofortige medizinische Behandlung:

- Verminderung der Anzahl weißer Blutzellen – mit Anzeichen für Infektionen, wie z.B. Halsschmerzen, Mundgeschwüre oder Fieber
- Verminderung der Anzahl roter Blutzellen – Anzeichen schließen Gefühl der Kurzatmigkeit oder Müdigkeit, heftiges Herzklopfen oder blasse Haut ein
- Verminderung der Anzahl der Blutplättchen – Anzeichen schließen leichteres Auftreten von Blutungen oder blauen Flecken, Blut im Urin oder Stuhl oder Zahnfleischbluten ein. Die Blutungen können stark sein
- Allergische Reaktionen – die Anzeichen können rote, juckende Haut, Schwellungen von Hals, Gesicht, Lippen oder Mund, Schluckbeschwerden oder Atembeschwerden einschließen.

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie eine der oben genannten schwerwiegenden Nebenwirkungen bei sich bemerken. Siehe „Schwerwiegende Nebenwirkungen“ am Anfang von Abschnitt 4. für mehr Informationen.

Tests und Untersuchungen

Während Sie Cymeven anwenden, wird Ihr Arzt regelmäßig Blutuntersuchungen durchführen. Diese Untersuchungen sind dafür da, zu überprüfen, dass Sie die für Sie richtige Dosis erhalten. Während der ersten zwei Wochen werden diese Blutuntersuchungen häufig durchgeführt. Danach werden die Blutuntersuchungen nicht mehr so häufig durchgeführt.

Kinder und Jugendliche

Es liegen nur begrenzte Informationen vor, wie sicher oder wirksam eine Anwendung von Cymeven bei Kindern unter 12 Jahren ist.

Anwendung von Cymeven zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker insbesondere, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel anwenden:

- Imipinem/Cilastatin – angewendet bei bakteriellen Infektionen,
- Pentamidin – angewendet bei parasitären Infektionen oder Lungeninfektionen,
- Flucytosin, Amphotericin B – angewendet bei Pilzinfektionen,
- Trimethoprim, Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Dapson – angewendet bei bakteriellen Infektionen,
- Probenecid – angewendet bei Gicht,
- Mycophenolatmofetil – angewendet nach einer Organverpflanzung,
- Vincristin, Vinblastin, Doxorubicin – angewendet bei Krebs,
- Hydroxyharnstoff – angewendet bei einer sogenannten Polyzythämie, Sichelzellanämie und Krebs,
- Didanosin, Stavudin, Zidovudin oder andere Arzneimittel gegen HIV.

Wenn einer der oben genannten Punkte bei Ihnen zutrifft (oder Sie sich nicht sicher sind), sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Cymeven anwenden.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Schwangerschaft

Cymeven sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der Nutzen für die Mutter überwiegt gegenüber den möglichen Risiken für das ungeborene Baby.

Wenn Sie schwanger sind, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, wenden Sie dieses Arzneimittel nicht an, außer Ihr Arzt rät Ihnen dazu. Der Grund hierfür ist, dass Cymeven dem ungeborenen Baby schaden kann.

Verhütung

Sie sollten während der Anwendung dieses Arzneimittels nicht schwanger werden. Der Grund hierfür ist, dass dieses Arzneimittel dem ungeborenen Baby schaden kann.

Frauen

Wenn Sie eine Frau sind, die schwanger werden kann – wenden Sie eine Verhütungsmethode an, während Sie Cymeven anwenden und auch noch für mindestens 30 Tage nach der letzten Anwendung von Cymeven.

Männer

Wenn Sie ein Mann sind, dessen Partnerin schwanger werden kann – wenden Sie eine Barrieremethode zur Verhütung an (wie z.B. Kondome), während Sie Cymeven anwenden und auch noch für mindestens 90 Tage nach der letzten Anwendung von Cymeven.

Wenn Sie oder Ihre Partnerin während der Behandlung mit Cymeven schwanger werden, informieren Sie umgehend Ihren Arzt.

Stillzeit

Wenden Sie Cymeven nicht an, wenn Sie stillen. Wenn Ihr Arzt Ihnen die Anwendung von Cymeven verschreibt, müssen Sie vor Beginn der Anwendung dieses Arzneimittels abstillen. Der Grund hierfür ist, dass Cymeven in die Muttermilch übertreten kann.

Fortpflanzungsfähigkeit

Cymeven kann die Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigen. Durch Cymeven kann bei Männern die Spermaproduktion vorübergehend oder andauernd aussetzen. Wenn Sie planen, ein Kind zu bekommen, sprechen Sie vor der Anwendung von Cymeven mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Schläfrigkeit, Schwindel, Verwirrung oder Zittern sowie Gleichgewichtsstörungen oder Krampfanfälle können bei Ihnen während der Behandlung mit Cymeven auftreten. Wenn dies bei Ihnen der Fall ist, führen Sie kein Fahrzeug und bedienen Sie keine Maschinen.

Cymeven enthält Natrium

Cymeven enthält 43 mg Natrium pro Dosis von 500 mg. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarmer) Diät.

3. Wie ist Cymeven anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Anwendung des Arzneimittels

Cymeven wird Ihnen von einem Arzt oder medizinischem Fachpersonal gegeben. Es wird Ihnen über einen Tropf in die Vene gegeben. Man nennt dies eine intravenöse Infusion. Diese dauert normalerweise eine Stunde.

Die Dosis von Cymeven ist bei jedem Patienten unterschiedlich. Ihr Arzt wird berechnen, wie viel Sie benötigen. Die Dosis hängt ab von:

- Ihrem Gewicht
- Ihrem Alter
- wie gut Ihre Nieren funktionieren
- Ihrer Anzahl an Blutzellen
- wofür Sie dieses Arzneimittel anwenden.

Die Häufigkeit und die Dauer der Anwendung von Cymeven sind ebenfalls unterschiedlich.

- Normalerweise werden Sie zu Beginn eine oder zwei Infusionen am Tag erhalten.
- Wenn Sie zwei Infusionen pro Tag erhalten, wird dies über eine Dauer von 21 Tagen fortgeführt.
- Danach wird Ihr Arzt Ihnen möglicherweise eine Infusion pro Tag verschreiben.

Patienten mit Nieren- oder Blutproblemen

Wenn Sie Nieren- oder Blutprobleme haben, kann Ihr Arzt vorschlagen, dass Sie eine verringerte Dosis von Cymeven erhalten und er Ihre Blutwerte während der Behandlung häufiger überprüft.

Wenn Sie eine größere Menge von Cymeven angewendet haben, als Sie sollten

Wenn Sie glauben, dass Ihnen zu viel Cymeven gegeben wurde, informieren Sie umgehend Ihren Arzt oder gehen Sie ins Krankenhaus. Die folgenden Symptome können bei Ihnen auftreten, wenn Sie eine zu große Menge erhalten haben:

- Bauchschmerzen, Durchfall oder Übelkeit
- Zittern oder Krampfanfälle
- Blut im Urin
- Nieren- oder Leberprobleme
- Veränderungen der Anzahl der Blutzellen.

Wenn Sie die Anwendung von Cymeven abbrechen

Brechen Sie die Anwendung von Cymeven nicht ab, ohne dies vorher mit Ihrem Arzt zu besprechen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die folgenden Nebenwirkungen können bei Anwendung dieses Arzneimittels auftreten:

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden schweren Nebenwirkungen bei sich bemerken – Ihr Arzt kann Sie dazu auffordern, die Anwendung von Cymeven abubrechen und Sie benötigen möglicherweise eine sofortige medizinische Behandlung:

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

- Verminderung der Anzahl weißer Blutkörperchen – mit Anzeichen für Infektionen, wie z.B. Halsschmerzen, Mundgeschwüre oder Fieber
- Verminderung der Anzahl roter Blutkörperchen – Anzeichen schließen Gefühl der Kurzatmigkeit oder Müdigkeit, heftiges Herzklopfen oder blasse Haut ein.

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Verminderung der Anzahl der Blutplättchen – Anzeichen schließen leichteres Auftreten von Blutungen oder blauen Flecken, Blut im Urin oder Stuhl oder Zahnfleischbluten ein. Die Blutungen können stark sein.

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- Allergische Reaktionen – die Anzeichen können rote, juckende Haut, Schwellungen von Hals, Gesicht, Lippen oder Mund, Schluckbeschwerden oder Atembeschwerden einschließen.

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie eine der oben aufgeführten Nebenwirkungen bei sich bemerken.

Sonstige Nebenwirkungen

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eine der nachfolgend aufgeführten Nebenwirkungen bei sich bemerken:

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

- Durchfall
- Gefühl der Kurzatmigkeit

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Kopfschmerzen
- Schlafstörungen
- Fieber, Schüttelfrost oder nächtliches Schwitzen
- Gefühl von Müdigkeit, Schwindel, Schwäche oder generelles Unwohlsein
- Gefühl von Depression, Angst, Verwirrung oder abnormale Gedanken
- Schmerzen
- Ohrenschmerzen
- Gefühl der Schwäche oder Taubheit in Händen oder Füßen, was Ihr Gleichgewicht beeinträchtigen kann
- Muskelschmerzen oder Spasmen
- Rücken-, Brust- oder Gelenkschmerzen
- Sehbeeinträchtigungen oder Augenschmerzen
- Ekzeme, Hautprobleme, Juckreiz
- Änderungen Ihrer Empfindungen auf der Haut, Gefühl von Prickeln, Kribbeln, Pieken oder Brennen
- Krampfanfälle
- Husten
- Übelkeit oder Erbrechen

- Schluckbeschwerden
- Verändertes Geschmacksempfinden
- Appetitlosigkeit, Magersucht oder Gewichtsverlust
- Magenschmerzen, Verstopfung, Blähungen, Verdauungsstörung
- Harnwegsinfektion – Anzeichen schließen Fieber, häufigeres Wasserlassen, Schmerzen beim Wasserlassen ein
- Pilzinfektion und Pilzinfektion im Mund
- Bakterielle Hautinfektion – Anzeichen schließen Rötung, Schmerzen oder Schwellungen auf der Haut ein
- Blutvergiftung (Sepsis)
- Veränderungen der Anzahl von Blutzellen
- Leber- und Nierenprobleme, die anhand von Untersuchungen festgestellt werden
- Hautreaktion an der Injektionsstelle – wie z.B. Entzündung, Schmerzen, Schwellung.

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- Haarausfall
- Taubheit
- Mundgeschwüre
- Nesselausschlag, trockene Haut
- Gefühl von Unruhe oder Nervosität
- Augeninfektionen (Bindehautentzündung)
- Abnormale Gedanken oder Gefühle, Verlust des Bezugs zur Realität
- Blut im Urin
- Zittern, Schütteln
- Aufgetriebener Bauch
- Unregelmäßiger Herzschlag
- Niedriger Blutdruck, was dazu führen kann, dass Ihnen schwindelig wird oder Sie in Ohnmacht fallen
- Schwerwiegende Nierenprobleme, die anhand von Untersuchungen festgestellt werden
- Niedrige Anzahl roter Blutzellen, die anhand von Untersuchungen festgestellt wird
- Unfruchtbarkeit bei Männern – siehe Abschnitt „Fortpflanzungsfähigkeit“
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse – Anzeichen sind schwere Magenschmerzen, die in den Rücken ausstrahlen.

Selten: kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen

- Ausschlag
- Halluzinationen – Hören oder Sehen von Dingen, die nicht real sind.

Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen

Die folgenden Nebenwirkungen treten bei Kindern häufiger auf:

- Fieber
- Bauchschmerzen
- Niedrige Anzahl weißer Blutzellen

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Cymeven aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Pulver: Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nach Rekonstitution:

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität wurde für die rekonstituierte Lösung nach Auflösen in Wasser für Injektionszwecke für 12 Stunden bei 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.

Nach Verdünnung mit Infusionslösungen (Natriumchlorid-Lösung 0,9 %, Glucose 5 %, Ringer- oder Ringer-Lactat-Lösung für Injektionszwecke):

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

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Cymeven 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.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Cymeven enthält

- Der Wirkstoff ist: Ganciclovir. Eine Durchstechflasche enthält 500 mg Ganciclovir als Ganciclovir-Natrium. Nach Rekonstitution des Pulvers enthält 1 ml Lösung 50 mg Ganciclovir.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumhydroxid und Salzsäure.

Wie Cymeven aussieht und Inhalt der Packung

Cymeven ist ein weißes bis gebrochen-weißes Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, geliefert in Durchstechflaschen aus Glas zum einmaligen Gebrauch, mit Gummistopfen und Aluminiumverschluss mit Flip-off Deckel. Rekonstituierte Lösungen von Cymeven können farblos bis hellgelb sein.

Die Durchstechflaschen von Cymeven sind in Packungen zu 1 oder 5 erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen:

<{Name des Mitgliedstaates}> <{Name des Arzneimittels}>
<{Name des Mitgliedstaates}> <{Name des Arzneimittels}>

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im <{MM.JJJJ}> <{Monat JJJJ}>.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) verfügbar: <http://www.ema.europa.eu>

Die folgenden Informationen sind nur für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

HINWEISE ZU GEBRAUCH UND HANDHABUNG

Beachten Sie bitte für vollständige Informationen die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation).

Art der Anwendung

Achtung:

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

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

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

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

Besondere Vorsicht bei der Handhabung von Cymeven ist erforderlich

Aufgrund des teratogenen und kanzerogenen Potenzials von Cymeven 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. Cymeven Lösungen sind alkalisch (pH ~ 11). Im Falle eines solchen Kontakts sofort gründlich mit Wasser und Seife waschen, die Augen mit Leitungswasser gründlich spülen.

Herstellung des rekonstituierten Konzentrats

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

1. Entfernen Sie den Flip-off Deckel, um den mittleren Teil des Gummistopfens zugänglich zu machen. Ziehen Sie 10 ml Wasser für Injektionszwecke in einer Spritze auf und injizieren Sie dieses langsam durch die Mitte des Gummistopfens in die Durchstechflasche. Richten Sie die Nadel so aus, dass diese auf die Wand der Durchstechflasche gerichtet ist. **Kein bakteriostatisches Wasser für Injektionszwecke, das Parabene (para-Hydroxybenzoate) enthält verwenden, da diese mit Cymeven nicht kompatibel sind.**
2. Die Durchstechflasche vorsichtig schwenken, bis das Pulver vollständig benetzt ist.
3. Die Durchstechflasche für einige Minuten vorsichtig schwenken, um eine rekonstituierte, klare Lösung zu erhalten.

4. Die rekonstituierte Lösung ist sorgfältig zu prüfen, um sicherzustellen, dass das Produkt vollständig gelöst und praktisch frei von sichtbaren Partikeln ist, bevor es mit einem kompatiblen Lösungsmittel verdünnt wird. Rekonstituierte Lösungen von Cymeven sind farblos bis hellgelb.

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 Cymeven belegt.

Cymeven 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.

Beseitigung

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