

Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Aciclovir-ratiopharm[®] 250 mg p.i.

Aciclovir-ratiopharm[®] 500 mg p.i.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Aciclovir-ratiopharm[®] 250 mg p.i.

Jede Durchstechflasche mit 274,4 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 274,4 mg Aciclovir-Natrium, entsprechend 250 mg Aciclovir.

Aciclovir-ratiopharm[®] 500 mg p.i.

Jede Durchstechflasche mit 548,8 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 548,8 mg Aciclovir-Natrium, entsprechend 500 mg Aciclovir.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Primärer Herpes genitalis, Herpes zoster (Gürtelrose), Herpes neonatorum, Herpes-simplex-Enzephalitis;
- Varizellen (Windpocken) und durch Herpes-simplex-Viren verursachte Infektionen der Haut und der Schleimhäute bei Patienten mit angeborener Immunschwäche oder sekundären Immundefekten, wie sie im Verlauf einer immunsuppressiven Behandlung (z. B. nach Organtransplantationen) oder einer zytostatischen Behandlung auftreten können;
- Prophylaxe von Herpes-simplex-Infektionen während intensiver immunsuppressiver Therapie, z. B. nach Organtransplantationen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Neugeborene und Säuglinge bis zu 3 Monaten sowie Kinder ab 12 Jahren und Erwachsene erhalten jeweils die gleiche Dosis, bezogen auf kg KG.

Bei Kindern ab 3 Monaten bis zu 12 Jahren wird die Dosis an *Aciclovir-ratiopharm*[®] 250 mg/500 mg p.i. entsprechend der Körperoberfläche ermittelt, um eventuelle Unterdosierungen zu vermeiden.

Weitere Angaben siehe Tabelle 1 und 2.

Tabelle 1:

Neugeborene und Säuglinge bis zu 3 Monaten sowie Kinder über 12 Jahre und Erwachsene erhalten *Aciclovir-ratiopharm*[®] 250 mg/500 mg p.i. nach folgendem Dosierungsschema:

a) Patienten mit normalem Immunsystem

Indikation	Einzeldosis Aciclovir (mg/kg KG)	durchschnittliche Behandlungszeit (in Tagen)	Tagesdosis bei normaler Nierenfunktion (mg/kg KG)
primärer Herpes genitalis	5	5 ¹⁾	15
Herpes zoster	5	5 ¹⁾	15
Herpes-Enzephalitis	10	10	30
Herpes neonatorum	20	14 ²⁾	60
Herpes neonatorum	20	21 ³⁾	60

²⁾ Für Säuglinge mit bekanntem oder vermutetem neonatalem Herpes dauert bei mukokutanen Infektionen (Haut, Augen, Mund) die Behandlung in der Regel 14 Tage;

³⁾ Die Behandlung eines neonatalen Herpes dauert bei disseminierter Erkrankung und Erkrankung des ZNS 21 Tage.

b) Patienten mit Immundefekten

Herpes-simplex-Infekt.	5	5 ¹⁾	15
Varizellen (Windpocken)	10	5 ¹⁾	30
Herpes zoster	10	5 ¹⁾	30

¹⁾ Längere Behandlungszeiten sind im Einzelfall möglich und vom klinischen Zustand des Patienten abhängig.

Tabelle 2:

Kinder ab 3 Monaten bis zu 12 Jahren erhalten *Aciclovir-ratiopharm*[®] 250 mg/500 mg p.i. nach folgendem Dosierungsschema:

a) Patienten mit normalem Immunsystem

Indikation	Einzeldosis Aciclovir (mg/m ²)	durchschnittliche Behandlungszeit (in Tagen)	Tagesdosis bei normaler Nierenfunktion (mg/m ²)
primärer Herpes genitalis	250	5 ¹⁾	750
Herpes zoster	250	5 ¹⁾	750
Herpes-Enzephalitis	500	10	1500

b) Patienten mit Immundefekten

Herpes-simplex-Infekt.	250	5*	750
Varizellen (Windpocken)	500	5*	1500
Herpes zoster	500	5*	1500

¹⁾ Längere Behandlungszeiten sind im Einzelfall möglich und vom klinischen Zustand des Patienten abhängig.

Patienten mit normaler Nierenfunktion erhalten die Einzeldosis 3-mal am Tag alle 8 Stunden.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten muss die Möglichkeit einer Nierenfunktionsstörung berücksichtigt werden und die Dosierung sollte entsprechend angepasst werden (siehe Abschnitt „Dosierung bei Nierenfunktionsstörung“ weiter unten).

Eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr sollte stets gewährleistet sein.

Dosierung bei Kindern mit Nierenfunktionsstörung

Bei Säuglingen und Kindern mit eingeschränkter Nierenfunktion ist eine entsprechend angepasste Dosis gemäß dem Grad der Funktionsstörung erforderlich (siehe Abschnitt „Dosierung bei Nierenfunktionsstörung“).

Dosierung bei Nierenfunktionsstörung

Bei Anwendung von Aciclovir i.v. zur Infusion bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist Vorsicht geboten. Eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr sollte stets gewährleistet sein.

<u>Tabelle 3: Dosisanpassungen bei Erwachsenen und Jugendlichen</u>	
<u>Kreatinin-Clearance</u>	<u>Dosierung</u>
25 bis 50 ml/min	Die oben empfohlene Dosis (5 oder 10 mg/kg Körpergewicht) sollte alle 12 Stunden verabreicht werden.
10 bis 25 ml/min	Die oben empfohlene Dosis (5 oder 10 mg/kg Körpergewicht) sollte alle 24 Stunden verabreicht werden.
0 (anurisch) bis 10 ml/min	Bei Patienten, die eine kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse (CAPD) erhalten, sollte die oben empfohlene Dosis (5 oder 10 mg/kg Körpergewicht) halbiert werden und alle 24 Stunden verabreicht werden. Bei Patienten, die eine Hämodialyse erhalten, sollte die oben empfohlene Dosis (5 oder 10 mg/kg Körpergewicht) halbiert werden und alle 24 Stunden sowie nach der Dialyse verabreicht werden.

<u>Tabelle 4: Dosisanpassungen bei Säuglingen und Kindern</u>	
<u>Kreatinin-Clearance</u>	<u>Dosierung</u>
25 bis 50 ml/min/1,73 m ²	Die oben empfohlene Dosis (250 oder 500 mg/m ² Körperoberfläche oder 20 mg/kg Körpergewicht) sollte alle 12 Stunden verabreicht werden.
10 bis 25 ml/min/1,73 m ²	Die oben empfohlene Dosis (250 oder 500 mg/m ² Körperoberfläche oder 20 mg/kg Körpergewicht) sollte alle 24 Stunden verabreicht werden.
0 (anurisch) bis 10 ml/min/1,73 m ²	Bei Patienten, die eine kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse (CAPD) erhalten, sollte die oben empfohlene Dosis (250 oder 500 mg/m ² Körperoberfläche oder 20 mg/kg Körpergewicht) halbiert werden und alle 24 Stunden verabreicht werden. Bei Patienten, die eine Hämodialyse erhalten, sollte die oben empfohlene Dosis (250 oder 500 mg/m ² Körperoberfläche oder 20 mg/kg Körpergewicht) halbiert werden und alle 24 Stunden sowie nach der Dialyse verabreicht werden.

Adipöse Patienten

Bei adipösen Patienten, denen Aciclovir entsprechend ihrem tatsächlichen Körpergewicht intravenös verabreicht wird, können höhere Plasmakonzentrationen auftreten (siehe Abschnitt 5.2). Daher sollte

für adipöse Patienten, insbesondere für adipöse Patienten mit Nierenfunktionsstörung oder in fortgeschrittenem Alter, eine geringere Dosierung erwogen werden.

Art der Anwendung

Aciclovir-ratiopharm[®] 250 mg/500 mg p.i. ist zur langsamen parenteral intravenösen Infusion nach vorgeschriebener Auflösung und Verdünnung geeignet.

Aciclovir-ratiopharm[®] 250 mg/500 mg p.i. parenteral nicht als Bolusinjektion, sondern als intravenöse Infusion verabreichen! Die Infusion jeder Einzeldosis soll langsam über eine Stunde erfolgen.

Nierengesunde Patienten erhalten die entsprechende Einzeldosis 3-mal am Tag.

Die Dauer der prophylaktischen Verabreichung von *Aciclovir-ratiopharm*[®] 250 mg/500 mg p.i. hängt von der Dauer des Gefährdungszeitraums ab.

Vorsichtsmaßnahmen vor / bei der Handhabung bzw. vor / während der Anwendung des Arzneimittels:

Aciclovir-ratiopharm[®] 250 mg/500 mg p.i. sollte nicht zusammen mit anderen Medikamenten (siehe Abschnitt 6.2) und nicht ohne ausreichende begleitende Flüssigkeitszufuhr verabreicht werden.

Bei der Verabreichung von *Aciclovir-ratiopharm*[®] 250 mg/500 mg p.i. an Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist Vorsicht geboten.
Es sollte für eine angemessene Flüssigkeitszufuhr gesorgt werden.

Hinweise zur Haltbarkeit nach Zubereitung siehe Abschnitte 6.3 und 6.4.

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Aciclovir und Valaciclovir .

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patienten, die Aciclovir i. v. erhalten oder in hohen Dosen einnehmen, sollte stets eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr gewährleistet sein.

Intravenöse Dosen sollten als Infusion über eine Stunde gegeben werden, um die Ausfällung von Aciclovir in der Niere zu verhindern; eine schnelle Verabreichung oder eine Bolusinjektion sollten vermieden werden.

Bei Anwendung zusammen mit anderen nephrotoxischen Arzneimitteln besteht ein erhöhtes Risiko für eine Nierenfunktionsstörung. Bei der Anwendung von Aciclovir i.v. zusammen mit anderen nephrotoxischen Arzneimitteln ist Vorsicht geboten

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und bei älteren Patienten

Aciclovir wird über die Nieren ausgeschieden, weshalb die Dosis bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion reduziert werden muss (siehe Abschnitt 4.2). Bei älteren Patienten kommt es vermehrt zu Beeinträchtigungen der Nierenfunktion, weshalb bei dieser Patientengruppe eine Dosisreduktion in Betracht gezogen werden muss. Sowohl ältere Patienten als auch Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion haben ein erhöhtes Risiko, neurologische Nebenwirkungen zu entwickeln und sollten engmaschig auf entsprechende Anzeichen hin überwacht werden. In den Fallberichten waren diese Nebenwirkungen im Allgemeinen nach Absetzen der Therapie reversibel (siehe Abschnitt 4.8).

Längere oder wiederholte Gaben von Aciclovir bei Patienten mit schweren Beeinträchtigungen des Immunsystems können zur Selektion von Virenstämmen mit reduzierter Empfindlichkeit führen, die nicht auf eine fortgesetzte Aciclovir-Therapie ansprechen (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Patienten, die *Aciclovir-ratiopharm*[®] 250 mg/500 mg p.i. in höheren Dosen erhalten (z. B. bei Herpes-Enzephalitis), sollte man hinsichtlich der Nierenfunktion besondere Sorgfalt walten lassen, insbesondere bei dehydrierten Patienten oder Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Die fertige Aciclovir-Infusionslösung hat einen pH-Wert von ca. 11 und sollte nicht oral verabreicht werden.

Eine Durchstechflasche *Aciclovir-ratiopharm*[®] 250 mg p.i. enthält ungefähr 1,13 mmol (26 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natrium/-kochsalzreicher) Diät.

Eine Durchstechflasche *Aciclovir-ratiopharm*[®] 500 mg p.i. enthält ungefähr 2,26 mmol (52 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natrium/-kochsalzreicher) Diät

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Aciclovir wird primär unverändert mittels aktiver renaler tubulärer Sekretion über den Urin ausgeschieden. Jedes zeitgleich verabreichte Arzneimittel, das kompetitiv an diesem Mechanismus wirkt, kann die Aciclovir-Plasma-Konzentrationen erhöhen.

Probenecid und Cimetidin erhöhen die Bioverfügbarkeit (AUC) von Aciclovir und verringern die renale Ausscheidung von Aciclovir. Es ist jedoch aufgrund der großen therapeutischen Breite von Aciclovir keine Dosisanpassung nötig.

Bei Patienten, die Aciclovir i.v. erhalten, ist Vorsicht geboten bei der zeitgleichen Verabreichung anderer Arzneimittel, die kompetitiv zu Aciclovir eliminiert werden, da dies zu erhöhten Plasmaspiegeln eines oder beider Arzneimittel oder ihrer Metaboliten führen kann. Die Plasma-Bioverfügbarkeit (AUC) von Aciclovir und des inaktiven Metaboliten von Mycophenolat-Mofetil, ein immunsupprimierendes Arzneimittel, das bei organtransplantierten Patienten verwendet wird, erhöht sich bei zeitgleicher Verabreichung.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Lithium und hohen Dosen Aciclovir i.v. sind die Lithium-Serumkonzentrationen aufgrund des Risikos einer Lithiumtoxizität engmaschig zu überwachen.

Sorgfalt (inklusive dem Überwachen auf Veränderungen in der Nierenfunktion) ist auch geboten, wenn Aciclovir i.v. mit anderen Arzneimitteln verabreicht wird, die auf andere Bereiche der Nierenphysiologie wirken (z. B. Cyclosporin, Tacrolimus).

Eine experimentelle Studie mit fünf männlichen Teilnehmern deutet darauf hin, dass eine Begleittherapie mit Aciclovir die AUC des insgesamt verabreichten Theophyllins um ca. 50 % erhöht. Es empfiehlt sich, während der gleichzeitigen Anwendung von Aciclovir die Plasmakonzentrationen zu bestimmen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Aciclovir sollte nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzens und möglicher Risiken (strenge Indikationsstellung) verabreicht werden.

Seit Markteinführung werden die Ergebnisse von Schwangerschaften, bei denen Frauen in irgendeiner Form Aciclovir erhielten, in einem Schwangerschaftsregister dokumentiert. Dieses zeigt keine Erhöhung in der Anzahl von Geburtsschäden verglichen mit der Normalbevölkerung. Die aufgetretenen Geburtsschäden zeigten weder Einzigartigkeit noch ein konsistentes Muster, so dass keine gemeinsame Ursache vermutet werden kann. Die systemische Anwendung von Aciclovir in international anerkannten Standardtests rief keine embryotoxischen oder teratogenen Wirkungen bei Kaninchen, Ratten oder Mäusen hervor. Bei einer nicht zu den Standardtests gehörenden Untersuchung wurden Anomalien bei den Föten beobachtet, allerdings erst bei subkutanen Dosierungen, die so hoch waren, dass sie zu einer maternalen Toxizität führten. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist unklar.

Stillzeit

Nach oraler Verabreichung von 5-mal täglich 200 mg Aciclovir wurden in der Muttermilch Aciclovir-Konzentrationen gefunden, die dem 0,6-4,1fachen der jeweiligen Aciclovir-Plasmaspiegel entsprechen. Ein Säugling wäre demnach Aciclovir-Dosen von bis zu 0,3 mg/kg KG pro Tag ausgesetzt. Es ist daher Vorsicht geboten, wenn Aciclovir während der Stillzeit verabreicht wird.

Fertilität

Siehe Abschnitt 5.3.

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

Aciclovir-ratiopharm[®] 250 mg/500 mg p.i. wird üblicherweise bei hospitalisierten Patienten eingesetzt, weshalb Informationen über die Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen üblicherweise nicht relevant sind. Es wurden keine Studien durchgeführt, um die Auswirkungen von Aciclovir auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen zu untersuchen.

4.8 Nebenwirkungen

Die bei den Nebenwirkungen angegebenen Häufigkeitsangaben sind Schätzungen. Für die meisten Nebenwirkungen lagen keine geeigneten Daten vor, um die Häufigkeit abschätzen zu können. Hinzu kommt, dass die Häufigkeit von Nebenwirkungen abhängig von der Indikation schwanken kann.

Zur Einteilung der Nebenwirkungen in Häufigkeitskategorien wurde folgende Konvention zugrunde gelegt: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	<i>Gelegentlich:</i> Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie
Erkrankungen des Immunsystems	<i>Sehr selten:</i> Anaphylaxie
Erkrankungen der Psyche und des Nervensystems ¹	<i>Sehr selten:</i> Kopfschmerzen, Schwindel, Unruhe, Verwirrtheit, Tremor, Ataxie, Dysarthrie, Halluzinationen, Psychosen, Krampfanfälle, Schläfrigkeit, Enzephalopathie, Koma
Gefäßerkrankungen	<i>Häufig:</i> Phlebitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<i>Sehr selten:</i> Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<i>Häufig:</i> Übelkeit, Erbrechen <i>Sehr selten:</i> Durchfall, Bauchschmerzen
Leber- und Gallenerkrankungen	<i>Häufig:</i> Reversibler Anstieg der Leberenzymwerte

	<i>Sehr selten:</i> Reversibler Bilirubin-Anstieg, Ikterus, Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<i>Häufig:</i> Juckreiz, Urtikaria, Hautausschlag (einschließlich Photosensitivität)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	<i>Häufig:</i> Anstieg von Harnstoff und Kreatinin im Blut ² <i>Sehr selten:</i> Nierenfunktionsstörungen, akutes Nierenversagen ³ , Nierenschmerzen ⁴
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<i>Sehr selten:</i> Abgeschlagenheit, Fieber, lokale Entzündungsreaktionen ⁵

¹ Die angeführten Symptome waren im Allgemeinen reversibel und traten üblicherweise bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder anderen prädisponierenden Faktoren auf (siehe Abschnitt 4.4).

² Schnelles Ansteigen der Harnstoff- und Kreatinin-Werte im Blut hängt vermutlich mit Plasmaspitzen und dem Hydratationszustand des Patienten zusammen. Um diese Erscheinungen zu vermeiden, sollte das Arzneimittel nicht als intravenöse Bolusinjektion, sondern als langsame Infusion über einen Zeitraum von etwa 1 Stunde angewendet werden.

³ Auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr ist zu achten. Nierenfunktionsstörungen reagieren üblicherweise schnell auf eine Rehydratation des Patienten und/oder Dosisreduktion oder Absetzen des Arzneimittels. Fortschreiten bis hin zum akuten Nierenversagen kann jedoch in Einzelfällen auftreten.

⁴ Nierenschmerzen können in Verbindung mit einem Nierenversagen stehen.

⁵ Schwere lokale Entzündungsreaktionen bis hin zur Zerstörung der betreffenden Hautareale traten auf, wenn *Aciclovir-ratiopharm*[®] 250 mg/500 mg p.i. versehentlich in Extrazelluläre Gewebe infundiert wurde.

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 anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome der Intoxikation

Überdosierung von Aciclovir i. v. führt zu Erhöhungen des Serum-Kreatinins, des Blut-Harnstoff-Stickstoffs und nachfolgendem Nierenversagen. Neurologische Symptome einschließlich Verwirrtheit, Halluzinationen, Unruhe, Krampfanfälle und Koma wurden im Zusammenhang mit einer Überdosierung berichtet.

Therapie von Intoxikationen

Patienten sollten engmaschig auf Intoxikationsanzeichen hin überwacht werden. Hämodialyse verbessert die Beseitigung von Aciclovir aus dem Blut deutlich, weshalb es als Therapieoption bei symptomatischer Überdosierung in Betracht gezogen werden kann.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Guanosin-Analoga, Virostatika, Virus-DNA-Polymerase-Hemmstoffe

ATC-Code: J05AB01

Aciclovir ist eine pharmakologisch inaktive Substanz, die erst nach der Penetration in eine mit Herpes-simplex-Viren (HSV) oder Varicella-zoster-Viren (VZV) infizierte Zelle zu einem Virostatikum wird. Diese Aktivierung von Aciclovir wird katalysiert durch die HSV- oder VZV-Thymidinkinase, ein Enzym, das die Viren zu ihrer Replikation dringend benötigen. Vereinfacht kann man sagen, dass das Virus sein eigenes Virostatikum synthetisiert. Im Einzelnen laufen dabei folgende Schritte ab:

1. Aciclovir penetriert vermehrt in herpesinfizierte Zellen.
2. Die in diesen Zellen vorliegende Virus-Thymidinkinase phosphoryliert Aciclovir zum Aciclovir-Monophosphat.
3. Zelluläre Enzyme überführen Aciclovir-Monophosphat in das eigentliche Virostatikum, das Aciclovir-Triphosphat.
4. Aciclovir-Triphosphat besitzt eine 10-30-mal stärkere Affinität zur Virus-DNS-Polymerase als zur zellulären DNS-Polymerase und hemmt somit selektiv die Aktivität des viralen Enzyms.
5. Die Virus-DNS-Polymerase baut darüber hinaus Aciclovir in die Virus-DNS ein, wodurch ein Kettenabbruch bei der DNS-Synthese erfolgt.

Diese Einzelschritte führen insgesamt zu einer sehr wirkungsvollen Reduktion der Virusproduktion.

Im Plaque-Reduktions-Test wurde für HSV-infizierte Vero-Zellen (Zellkultur aus dem Nierenparenchym des grünen afrikanischen Affen) ein ED₅₀-Hemmwert von 0,1 µmol Aciclovir/l gemessen, dagegen war ein ED₅₀-Wert von 300 µmol Aciclovir/l erforderlich, um das Wachstum nicht infizierter Vero-Zellkulturen zu verhindern. Somit ermittelt man für Zellkulturen therapeutische Indizes bis zu 3000.

Wirkungsspektrum in vitro:

Sehr empfindlich:

Herpes-simplex-Virus Typ I und II, Varicella-zoster-Virus

Empfindlich:

Epstein-Barr-Virus

Teilweise empfindlich bis resistent:

Zytomegalie-Virus

Resistent:

RNS-Viren, Adenoviren, Pockenviren

Bei stark immunsupprimierten Patienten kann eine längere oder wiederholte Behandlung mit Aciclovir zu einer Selektion von Virusstämmen mit reduzierter Empfindlichkeit führen, mit der Folge, dass diese Patienten auf die Behandlung mit Aciclovir möglicherweise nicht mehr ansprechen.

Die meisten klinischen Isolate mit herabgesetzter Empfindlichkeit wiesen einen relativen Mangel an Virus-Thymidinkinase auf. Jedoch wurde auch von Stämmen mit veränderter Virus-Thymidinkinase oder veränderter DNS-Polymerase berichtet. Die In-vitro-Exposition von HSV-Isolaten gegenüber Aciclovir kann ebenfalls zur Entstehung von weniger empfindlichen Stämmen führen. Der

Zusammenhang zwischen der in vitro bestimmten Empfindlichkeit von HSV-Isolaten und dem klinischen Ansprechen auf eine Behandlung mit Aciclovir ist unklar.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei Erwachsenen wurden nach einer jeweils 1-stündigen Infusion von 5 bzw. 10 mg Aciclovir/kg KG durchschnittliche Spitzenwerte im Plasma von $33,7 \pm 7,08 \mu\text{mol/l}$ bzw. $51,6 \pm 2,7 \mu\text{mol/l}$ gemessen. 7 Stunden später (vor der nächsten Infusion) wurden Basiswerte von durchschnittlich $4,11 \pm 0,75 \mu\text{mol/l}$ bzw. $6,4 \mu\text{mol/l}$ ermittelt. Diese Werte änderten sich auch nicht nach Mehrfachapplikation im Steady state (Fließgleichgewicht).

Werden Kindern bis zu 12 Jahren 250 mg bzw. 500 mg Aciclovir/m² KG verabreicht, so sind die jeweiligen Plasmaspitzen- bzw. Plasmabasiswerte nahezu mit den Werten identisch, die bei Erwachsenen nach Verabreichung von 5 bzw. 10 mg Aciclovir/kg KG erzielt werden.

Bei Neugeborenen und Säuglingen bis zu 3 Monaten, denen 5 bzw. 10 mg Aciclovir/kg KG verabreicht wurde (alle 8 Stunden als 1-stündige Infusion), wurden Plasmaspitzenwerte von $30,0 \pm 9,9 \mu\text{mol/l}$ bzw. $61,2 \pm 18,3 \mu\text{mol/l}$ gemessen. Als Plasmabasiswerte wurden $5,3 \pm 3,4 \mu\text{mol/l}$ bzw. $10,1 \pm 8,4 \mu\text{mol/l}$ ermittelt. Eine andere Gruppe von Neugeborenen und Säuglingen, bei denen alle 8 Stunden 15 mg/kg Aciclovir angewendet wurde, wies etwa dosisproportionale Anstiege mit einem C_{max}-Wert von 83,5 μmol (18,8 $\mu\text{g/ml}$) und einen C_{min}-Wert von 14,1 $\mu\text{mol/l}$ (3,2 $\mu\text{g/ml}$) auf.

Aus dem biexponentiellen Verlauf der Aciclovir-Kinetik kann man schlussfolgern, dass Aciclovir in hohen Konzentrationen ins Gewebe und in die Organe gelangt und aus diesen wieder langsam abflutet.

Das Verteilungsvolumen bei Erwachsenen im Steady state beträgt $50 \pm 8,7 \text{ l/1,73 m}^2$, bei Neugeborenen und Säuglingen bis zu 3 Monaten $28,8 \pm 9,3 \text{ l/1,73 m}^2$.

Für die Eiweißbindung wurden Werte zwischen 9 und 33 % ermittelt.

Verteilung in den Organen:

Tierexperimentelle Versuche belegen, dass im Vergleich zum Serumspiegel höhere Aciclovir-Spiegel im Darm, in den Nieren, der Leber und der Lunge, niedrigere Spiegel dagegen im Muskel, im Herzen, im Hirn sowie in den Ovarien und Testes der Tiere erreicht werden.

Post-mortem-Untersuchungen beim Menschen ergaben, dass Aciclovir im Speichel, im Vaginalsekret und in der Vesikelflüssigkeit von Herpesbläschen sowie in einigen Organen angereichert wird. 50 % der entsprechenden Serumkonzentrationen werden im Liquor erreicht.

Metabolismus und Elimination:

Aciclovir wird bei nierengesunden Patienten zu 62-91 % in unveränderter Form und zu 10-15 % als 9-Carboxymethoxymethylguanin renal eliminiert. Als Plasmahalbwertszeiten ($t_{1/2\beta}$) wurden für Erwachsene $2,87 \pm 0,76$ Stunden und für Neugeborene und Säuglinge bis zu 3 Monaten $4,1 \pm 1,2$ Stunden ermittelt. Aciclovir wird sowohl glomerulär filtriert als auch tubulär sezerniert. Wird Aciclovir 1 Stunde nach Verabreichung von 1 g Probenecid gegeben, so ist die Plasmahalbwertszeit ($t_{1/2\beta}$) um 18 % verlängert und die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve um 40 % vergrößert.

Biliär und fäkal erfolgt keine Ausscheidung von Aciclovir und seinen Metaboliten.

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz beträgt die durchschnittliche Plasmahalbwertszeit etwa 19,5 Stunden. Die mittlere Plasmahalbwertszeit während der Hämodialyse beträgt 5,7 Stunden. Während der Hämodialyse fallen die Aciclovir-Plasmaspiegel um etwa 60 %. Bei eingeschränkter Nierenfunktion mit einer Kreatinin-Clearance von unter 50 ml/min besteht Kumulationsgefahr. Eine Dosisreduktion ist deshalb ab diesem Wert angezeigt (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Bei intravenöser Verabreichung an Mäuse wurde eine LD₅₀ von 405 mg/kg KG ermittelt. Bei Ratten konnte die LD₅₀ bei intravenöser Verabreichung nicht ermittelt werden, da Dosen von über 600 mg/kg KG aus galenischen Gründen nicht überschritten werden konnten und die Tiere diese Dosen überlebten.

Subakute Toxizität

Ratten wurden über 20 Tage 5, 10, 20, 40 und 80 mg Aciclovir/kg KG/Tag mittels i.v. Bolusinjektion verabreicht. Bei Dosen über 10 mg/kg KG/Tag wurden erhöhte Serumharnstoff-Konzentrationen sowie Auskristallisationen von Aciclovir im distalen Tubulus beobachtet. Nach Verabreichung der höchsten Dosis wurde bei einigen Tieren eine leicht erhöhte Leukozytenzahl beobachtet.

Beagle-Hunden wurde Aciclovir über 31 Tage in täglichen Dosen von 0, 20, 40, 50, 100 und 200 mg/kg KG verabreicht, verteilt auf 2 Injektionen pro Tag.

In der 50-mg-Gruppe wurden neben erhöhter Urinproduktion vereinzelt Würgen, Tachykardie, hyaline Einschlüsse im Zytoplasma der Leberzellen, Veränderungen an der Darmmukosa und am Nierenparenchym sowie tubuläre Schäden beobachtet.

In der 100-mg- und 200-mg-Gruppe beobachtete man zusätzlich blutig mukoide Stühle, pathologische Veränderungen der Leberenzyme, Leukopenien, Hypoplasien des Knochenmarks und des Lymphgewebes, Tremor und Zyanosen. Alle Hunde, die mit der höchsten Dosis von 200 mg/kg KG/Tag behandelt wurden, starben innerhalb von 8 Tagen.

Mutagenität

In folgenden Tests wurden keine mutagenen Effekte von Aciclovir beobachtet:

Ames-Test mit *S. typhimurium*, Säugetierzellen (CHO-Zellen) und Mauslymphomtest (6-Thioguanin-, AA- und Ouabain-Resistenz) in vitro, Dominant-Letal-Test in vivo bei der Maus (25 und 50 mg/kg KG i.p.) und Lymphozyten von Patienten, die 5 Tage lang 3-mal täglich 5 mg/kg KG Aciclovir i.v. erhielten.

In folgenden Tests wurden bei hohen und zum Teil zytotoxischen Konzentrationen von Aciclovir mutagene Effekte beobachtet:

Mauslymphomzellen am Thymidinkinase(TK+/-)-Locus. Wegen der Besonderheit des TK-Locus in Bezug auf die Aktivierung von Aciclovir könnten Klone als Folge der Chromosomenveränderung, aber auch als Folge einer Selektion aufgetreten sein.

Menschliche Lymphozytenkulturen in vitro: Chromosomenbrüche ab 550 µmol/l

Knochenmarkszellen von weiblichen Ratten in vivo: Chromosomenbrüche bei 100 mg/kg KG i.v., jedoch nicht bei männlichen Ratten.

Die i.p.-Gabe von 100 mg/kg KG verursachte bei chinesischen Hamstern keine Chromosomenveränderung, wohl aber die i.p.-Gabe von 500 mg/kg KG, die auch mit einer generellen Toxizität verbunden war.

Dosen von 50 mg/kg KG i.v. führten weder bei Ratten noch bei chinesischen Hamstern zu Chromosomenbrüchen, was einem "no-effect-level" von etwa 200 µmol/l entspricht.

Untersuchungen über die Gonadenkonzentration von Aciclovir nach i.v.-Gabe bei männlichen und weiblichen Ratten ergaben Gewebewerte, die 1/3 des „no-effect-levels“ bei weiblichen und weniger als 1/10 des „no-effect-levels“ bei männlichen Ratten betragen.

Bei Zugrundelegung eines Schwellenwertes für eine mögliche mutagene Wirkung von Aciclovir ist selbst durch die klinische Höchstdosis von 10 mg Aciclovir/kg KG das Erreichen eines solchen Wertes auszuschließen. Ein mutagenes Risiko besteht demnach nicht.

Teratogenität/Embryotoxizität

Nach subkutaner Verabreichung von bis zu 25 mg Aciclovir/kg KG 2-mal am Tag an Ratten während der Organogenese zwischen dem 7. und 17. bzw. dem 6. und 15. Tag der Trächtigkeit waren weder maternal-toxische Effekte noch Entwicklungsstörungen oder Missbildungen bei den Feten oder Jungtieren feststellbar.

1 Stunde nach Verabreichung der 1. Aciclovir-Dosis wurden folgende Parameter bestimmt:

1. Maternale Aciclovir-Plasmaspiegel ($7,04 \pm 2,46 \mu\text{mol/l}$)
2. Aciclovir-Konzentrationen im Fruchtwasser der Tiere ($8,86 \pm 2,36 \mu\text{mol/l}$) sowie
3. Aciclovir-Konzentrationen im Feten-Homogenisat: ($8,64 \pm 2,33 \mu\text{mol/kg}$)

Wurden die Aciclovir-Konzentrationen 15 Minuten nach Verabreichung der 2. Dosis bestimmt, so wurden maternale Aciclovir-Plasmaspiegel von etwa $73 \mu\text{mol/l}$ und $6,4 \mu\text{mol Aciclovir/kg}$ im Feten-Homogenisat gemessen.

Die intravenöse bzw. subkutane Verabreichung von bis zu 25 mg Aciclovir/kg KG 2-mal am Tag an Kaninchen zwischen dem 6. und 18. Tag der Trächtigkeit (Organogenese-phase) hatte weder maternal-toxische Effekte noch nachteilige Wirkungen auf die Entwicklung der Embryos bzw. Feten.

1 Stunde nach der 1. subkutan verabreichten Aciclovir-Dosis wurden die Aciclovir-Konzentrationen 1. im Plasma, 2. im Fruchtwasser sowie 3. im Feten-Homogenisat bestimmt. Folgende Konzentrationen wurden gemessen:

1. $1,75 \pm 0,54 \mu\text{mol/l}$
2. $27,35 \pm 13,89 \mu\text{mol/l}$ sowie
3. $1,40 \pm 0,19 \mu\text{mol/kg}$

15 Minuten nach Gabe der 2. Aciclovir-Dosis wurden mit $75,6 \mu\text{mol/l}$ erheblich höhere Aciclovir-Konzentrationen im Plasma der Tiere gemessen als bei der Bestimmung, die 1 Stunde nach Verabreichung der 1. Dosis durchgeführt wurde.

Während die o. g. Routinetests keine Hinweise auf embryotoxische bzw. teratogene Wirkungen von Aciclovir erkennen ließen, wurden in einer weiterführenden Untersuchung nach subkutaner Verabreichung von 3-mal 100 mg Aciclovir/kg KG an Ratten am 10. Tag der Trächtigkeit (während der Organogenese) Fehlbildungen der Feten (Anophthalmien und Schwanzanomalien) beobachtet.

Inwieweit diesem Ergebnis eine klinische Bedeutung zukommt, ist ungewiss, zumal bei der o. g. Dosis maternal-toxische Effekte (Nephrotoxizität) auftraten. Die maternalen Plasmawerte waren 8-11fach höher als die durchschnittlichen Plasmawerte, die nach 1-stündiger Infusion der maximalen Einzeldosis von 10 mg Aciclovir/kg KG beim Menschen im Steady state gemessen wurden.

Da noch keine ausreichenden Erkenntnisse über die Sicherheit der Anwendung von intravenös verabreichtem Aciclovir in den ersten 3 Monaten der Schwangerschaft vorliegen, ist im 1. Trimenon von einer Anwendung abzuraten.

Eine Anwendung im 2. und 3. Trimenon der Schwangerschaft ohne nachteilige Wirkung für den Feten ist bisher in mindestens 72 Fällen beschrieben worden.

Fertilität

Weitgehend reversible, ungünstige Wirkungen auf die Spermatogenese bei Ratten und Beagle-Hunden traten nur bei der Verabreichung von Aciclovir-Dosen auf, die weit über dem normalen therapeutischen Bereich lagen.

Versuche über 2 Generationen von Mäusen zeigten bei oral verabreichtem Aciclovir keinerlei Auswirkungen auf die Fertilität.

Erfahrungen mit der intravenösen Anwendung von Aciclovir beim Menschen liegen nicht vor. Aciclovir-Tabletten haben beim Mann keine Auswirkung auf die Zahl, Morphologie und Motilität der Spermien.

Kanzerogenität

Im Transformationstest an Mäusefibroblasten bewirkte Aciclovir bei 220 µmol/l ein verändertes Wachstumsverhalten der Monolayer-Zellkulturen (Typ III foci).

In Langzeitstudien (2 Jahre) an Ratten und Mäusen erwies sich Aciclovir als nicht kanzerogen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine

6.2 Inkompatibilitäten

Mit sauren oder gepufferten Infusionslösungen treten Inkompatibilitäten auf.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

Die gebrauchsfertige Infusionslösung darf nicht länger als 12 Stunden nach ihrer Herstellung verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung:

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Gebrauchsfertige Infusionslösung:

Bei Raumtemperatur (15-25 °C) bis zu 12 Stunden haltbar.

Infusionslösungen keinesfalls im Kühlschrank aufbewahren!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aciclovir-ratiopharm[®] 250 mg p.i.

Packung mit 5 Durchstechflaschen mit je 274,4 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Aciclovir-ratiopharm[®] 500 mg p.i.

Packung mit 5 Durchstechflaschen mit je 548,8 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Herstellung der Infusionslösungen:

Aciclovir-ratiopharm[®] 250 mg p.i.

Der Inhalt einer Durchstechflasche wird durch Zugabe von 10 ml Wasser für Injektionszwecke oder isotonischer Natriumchlorid-Lösung aufgelöst.

Die so erhaltene konzentrierte Lösung oder Teile derselben werden sofort zu je mindestens 50 ml (max. 250 ml) Infusionslösung gegeben.

Werden als Einzeldosen mehr als 250 mg Aciclovir benötigt, so sind bis 500 mg mindestens 100 ml (max. 500 ml) Infusionslösung zu verwenden.

Aciclovir-ratiopharm® 500 mg p.i.

Der Inhalt einer Durchstechflasche wird durch Zugabe von 20 ml Wasser für Injektionszwecke oder isotonischer Natriumchlorid-Lösung aufgelöst.

Die so erhaltene konzentrierte Lösung oder Teile derselben werden sofort zu je mindestens 100 ml (max. 500 ml) Infusionslösung gegeben.

Da die konzentrierten Lösungen stark alkalisch sind (pH-Wert von ca. 11), ist von einer oralen Anwendung dieser Lösungen abzusehen.

Die Herstellung der fertigen Infusionslösungen soll unter aseptischen Bedingungen und am besten kurz vor der Verabreichung erfolgen.

Wird *Aciclovir-ratiopharm® 250 mg/500 mg p.i.* intravenös durch Infusionspumpen verabreicht, sollten Infusionslösungen verwendet werden, die 2,5 % Aciclovir (25 mg Aciclovir/ml) enthalten.

Als Infusionslösung wird eine isotonische Natriumchlorid-Lösung empfohlen, die außer *Aciclovir-ratiopharm® 250 mg/500 mg p.i.* keine weiteren Zusätze enthalten darf. Nicht benutzte Reste des Pulvers zur Herstellung einer Infusionslösung oder der konzentrierten Lösung müssen verworfen werden.

Sollten in den fertigen Infusionslösungen Trübungen oder Ausfällungen vor oder während der Infusion auftreten, muss die Infusion abgebrochen und die Infusionslösung verworfen werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Aciclovir-ratiopharm® 250 mg p.i.
28000.00.00

Aciclovir-ratiopharm® 500 mg p.i.
37667.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Aciclovir-ratiopharm® 250 mg p.i.
Datum der Erteilung der Zulassung: 31. Juli 1995
Datum der Verlängerung der Zulassung: 20. März 2003

Aciclovir-ratiopharm® 500 mg p.i.

Datum der Erteilung der Zulassung: 12. März 1997
Datum der Verlängerung der Zulassung: 20. November 2001

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig