

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Aciclobene 500 mg-Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Injektionsflasche enthält Aciclovir als Natrium-Salz (entsprechend 500 mg Aciclovir).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Weißes bis leicht gelbliches, kristallines Lyophilisat

Weißes bis leicht gelbliches, kristallines Lyophilisat

pH-Wert: 10,5 – 11,5

Osmolalität: 150-250 mosmol/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

- Prophylaxe und Behandlung von Herpes-simplex-Infektionen bei Patienten nach Knochenmarkstransplantationen und während der Remission bei akuter Leukämie.
- Behandlung von Herpes zoster (Varicella-zoster-Virus) bei immunkompetenten Patienten mit voraussehbarer schwerer Verlaufsform.
- Behandlung primärer und rezidivierender Varicella-zoster-Infektionen bei Patienten mit geschwächter Immunabwehr.
- Behandlung schwerer primärer Herpes-genitalis-Infektionen.
- Behandlung von Herpes-simplex-Enzephalitis.
- Behandlung von neonatalem Herpes.

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung bei Erwachsenen

Therapie:

Herpes-simplex-Infektionen: 5 mg/kg Körpergewicht (KG) alle 8 Stunden, sofern die Nierenfunktion nicht beeinträchtigt ist (siehe Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion).

Herpes-simplex-Enzephalitis: 10 mg/kg KG alle 8 Stunden, sofern die Nierenfunktion nicht beeinträchtigt ist (siehe Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion).

Varicella-zoster-Infektionen:

Die Dosierung wird in Abhängigkeit von Immunlage und klinischem Bild des Patienten festgelegt:

Bei augenscheinlich **normaler Immunreaktion:** 5 mg/kg KG alle 8 Stunden, sofern die Nierenfunktion nicht beeinträchtigt ist (siehe Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion).

Immunsupprimierte Patienten: 10 mg/kg KG alle 8 Stunden, sofern die Nierenfunktion nicht beeinträchtigt ist (siehe Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion).

Prophylaxe:

Herpes-simplex-Infektionen: 5 mg/kg KG alle 8 Stunden zur Prophylaxe von Herpes-simplex-Infektionen bei Knochenmarktransplantationen.

Bei adipösen Patienten, denen Aciclovir intravenös entsprechend ihres aktuellen Körpergewichtes verabreicht wird, können höhere Plasmakonzentrationen erreicht werden (siehe Abschnitt 5.2). Es ist daher an eine Dosisreduzierung bei adipösen Patienten zu denken, vor allem bei jenen mit Niereninsuffizienz oder älteren Patienten.

Die Dauer der Aciclovir-Prophylaxe richtet sich nach der Dauer der Risikoperiode.

Dosierung bei Kindern

Therapie:

Neugeborene und Säuglinge bis zu 3 Monaten: Dosierung auf Basis des Körpergewichtes

Neonatale Herpes-simplex-Infektionen (bestätigt oder vermutet): 20 mg/kg KG alle 8 Stunden für 21 Tage bei einer disseminierten oder das zentrale Nervensystem betreffenden Erkrankung oder für 14 Tage, wenn sich die Infektion auf die Haut und die Schleimhaut beschränkt.

Kinder ab 3 Monaten bis zu 12 Jahren: Dosierung auf Basis der Körperoberfläche

Herpes-simplex (außer Herpes-Enzephalitits) oder **Varicella-zoster-Infektionen:** 250 mg/m² Körperoberfläche alle 8 Stunden, sofern die Nierenfunktion nicht beeinträchtigt ist.

Immunsupprimierte Kinder mit Varicella-zoster-Infektionen oder Kinder mit **Herpes-Enzephalitis:** 500 mg/m² Körperoberfläche alle 8 Stunden, sofern die Nierenfunktion nicht beeinträchtigt ist.

Bei Neugeborenen und **Kindern mit beeinträchtigter Nierenfunktion** muss die Dosierung, je nach dem Grad der Beeinträchtigung, entsprechend angepasst werden (siehe "Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion").

Prophylaxe:

Herpes-simplex-Infektionen:

Immunsupprimierte Kinder ab 3 Monaten bis zu 12 Jahren: 250 mg/m² Körperoberfläche alle 8 Stunden zur Prophylaxe von Herpes-simplex-Infektionen bei Knochenmarktransplantationen.

Die Dauer der Aciclovir-Prophylaxe richtet sich nach der Dauer der Risikoperiode.

Dosierung bei älteren Patienten

Die Möglichkeit einer beeinträchtigten Nierenfunktion muss beachtet und die Dosierung dementsprechend reduziert werden (siehe „Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion“).

Auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr ist zu achten.

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Vorsicht bei Verabreichung von Aciclovir an Patienten mit Niereninsuffizienz.

Auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr ist zu achten.

Die Dosisanpassung bei Patienten mit Niereninsuffizienz beruht auf der Kreatinin-Clearance, in den Einheiten ml/min für Erwachsene und Jugendliche und in den Einheiten ml/min/1,73m² für Säuglinge und Kinder jünger als 13 Jahre.

Die Intervalle zwischen den oben angeführten, empfohlenen Einzeldosen sind zu verlängern.

Folgendes Dosierungsschema wird empfohlen:

Dosierungsanpassung bei Erwachsenen und Jugendlichen:

Kreatinin-Clearance	Dosierung
---------------------	-----------

25 – 50 ml/min	die oben empfohlene Dosis (5 oder 10 mg/kg Körpergewicht) alle 12 Stunden
10 – 25 ml/min	die oben empfohlene Dosis (5 oder 10 mg/kg Körpergewicht) alle 24 Stunden
0 (Anurie) – 10 ml/min	Die Hälfte der oben empfohlenen Dosis (5 oder 10 mg/kg Körpergewicht) alle 24 Stunden bei Patienten mit kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse (CAPD); Die Hälfte der oben empfohlenen Dosis (5 oder 10 mg/kg Körpergewicht) alle 24 Stunden bei Patienten mit Hämodialyse sowie nach jeder Dialyse

Dosierungsanpassung bei Säuglingen und Kindern:

Kreatinin-Clearance	Dosierung
25 – 50 ml/min/1,73m ²	die oben empfohlene Dosis (250 oder 500 mg/m ² Körperoberfläche oder 20 mg/kg Körpergewicht) alle 12 Stunden
10 – 25 ml/min/1,73m ²	die oben empfohlene Dosis (250 oder 500 mg/m ² Körperoberfläche oder 20 mg/kg Körpergewicht) alle 24 Stunden
0 – 10 ml/min/1,73m ²	Die Hälfte der oben empfohlenen Dosis (250 oder 500 mg/m ² Körperoberfläche oder 20 mg/kg Körpergewicht) alle 24 Stunden bei Patienten mit kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse (CAPD); Die Hälfte der oben empfohlenen Dosis (250 oder 500 mg/m ² Körperoberfläche oder 20 mg/kg Körpergewicht) alle 24 Stunden bei Patienten mit Hämodialyse sowie nach jeder Dialyse

Art der Anwendung:

Zur intravenösen Anwendung

Verabreichung:

Aciclobene darf nur als intravenöse Infusion verabreicht werden.

Die Infusion jeder Einzeldosis muss **langsam über mindestens 1 Stunde** erfolgen.

Aciclobene kann zur Verabreichung als direkte, über 1 Stunde erfolgende intravenöse Injektion mittels Infusionspumpe zubereitet oder für die Verabreichung als Infusion weiterverdünnt werden.

Das Präparat darf nicht als Bolusinjektion verabreicht werden (Gefahr der Nierenschädigung, siehe Abschnitt 4.4).

Für die Verabreichung als intravenöse Injektion mittels Infusionspumpe wird eine Lösung von 25 mg Aciclovir/ml verwendet.

Behandlungsdauer:

Bei Patienten mit Herpes-simplex-Infektionen und bei Patienten mit Varicella-zoster-Infektionen beträgt die Behandlungsdauer mit Aciclobene Infusion für gewöhnlich 5 Tage, jedoch ist die Behandlungsdauer vom Zustand des Patienten und dem Therapieerfolg abhängig.

Bei Herpes-simplex-Enzephalitis beträgt die übliche Behandlungsdauer 10 Tage. Die Behandlungsdauer bei neonatalem Herpes beträgt 14 Tage für mukokutane (Haut-Augen-Mund) Infektionen und 21 Tage für eine disseminierte oder das zentrale Nervensystem betreffende Erkrankung.

4.3. Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Aciclovir und/oder Valaciclovir oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

Prophylaktische Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion bzw. bei Patienten mit Anurie (siehe Abschnitt 4.4).

Aciclobene Lösung darf nicht peroral, subkutan, intramuskulär oder lokal appliziert werden.

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Intravenöse Dosen als Infusion hat **langsam über mindestens eine Stunde** zu erfolgen, um die Präzipitation von Aciclovir in der Niere zu vermeiden; schnelle oder Bolus-Injektionen sind zu vermeiden.

Das Risiko einer Nierenfunktionsstörung ist erhöht, wenn Aciclovir i.v. zusammen mit anderen nephrotoxischen Arzneimitteln verwendet wird. Vorsicht ist geboten bei der Verabreichung von Aciclovir i.v. mit anderen nephrotoxischen Arzneimitteln.

Wird Aciclobene in einer hohen Dosis verabreicht (z.B. zur Behandlung der Herpes-Enzephalitis) hat ebenfalls eine Überprüfung der Nierenfunktion zu erfolgen. Dies gilt in besonderem Maße bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion und bei Patienten, die wenig Flüssigkeit zu sich nehmen.

Auf eine ausreichende Hydratation des Patienten während der Behandlung ist zu achten.

Eine Kontrolle des Serumharnstoffes und des Serumkreatinins vor und während der Therapie wird empfohlen, daher ist Aciclobene nur einzusetzen, wenn entsprechende Möglichkeiten zur Laborkontrolle gegeben sind.

Anwendung bei Patienten mit Niereninsuffizienz und älteren Patienten:

Aciclovir wird über die Niere ausgeschieden, daher muss Aciclobene bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit Vorsicht und in reduzierter Dosis verabreicht werden. Bei älteren Patienten kann eine verminderte Nierenfunktion vorliegen, daher muss auch in dieser Patientengruppe eine Dosisreduktion in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Sowohl bei älteren Patienten als auch bei Patienten mit Niereninsuffizienz besteht ein erhöhtes Risiko für neurologische Nebenwirkungen. Daher sind diese Patientengruppen bezüglich dieser Nebenwirkungen engmaschig zu kontrollieren. Bei den berichteten Fällen waren diese Reaktionen im Allgemeinen nach Beendigung der Behandlung reversibel (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Auftreten von Nierenfunktionsstörungen (in Ausnahmefällen bis zu akutem Nierenversagen) ist die Dosis zu vermindern oder das Präparat abzusetzen und auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten.

Da über die vorbeugende Anwendung von Aciclovir bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder Anurie noch keine Angaben vorliegen, hat ein Einsatz von Aciclobene unter diesen Bedingungen nicht zu erfolgen.

Aufgrund der stark alkalischen Reaktion der Aciclobene-Lösung (pH 10-11) muss auf eine streng intravenöse Verabreichung geachtet werden. Arterielle oder paravenöse Injektion kann zu entzündlichen Reaktionen mit Hautnekrosen führen.

Die Lösung darf nicht oral verabreicht werden.

Der Kontakt mit Augen und ungeschützter Haut ist zu vermeiden.

Die Indikationsstellung für Aciclobene hat streng zu erfolgen (siehe Abschnitt 5.3).

Um einen größtmöglichen Behandlungserfolg zu erzielen, ist Aciclobene möglichst frühzeitig nach Auftreten der Symptome einzusetzen. Bei rezidivierenden Infektionen ist die Behandlung bereits im Prodromalstadium, d.h. bei Auftreten der ersten Anzeichen einer erneuten Erkrankung (z. B. Juckreiz, Spannungsgefühl, erste Bläschen), zu beginnen.

Bei längerdauernder Therapie sind Blutbild-, Leber- und Nierenkontrollen angezeigt.

Länger dauernde oder wiederholte Gabe von Aciclovir bei schwer immunkomprimierten Personen kann zur Selektion von Virusstämmen mit verminderter Empfindlichkeit führen, welche auf fortgesetzte Aciclovir Behandlung möglicherweise nicht ansprechen (siehe Abschnitt 5.1).

Bei der prophylaktischen Langzeittherapie ist eine wirksame Kontrazeption bei Frauen indiziert.

Dieses Arzneimittel enthält 48,8 mg (2,12 mmol) Natrium pro Injektionsflasche.

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Aciclovir wird hauptsächlich unverändert durch aktive renale tubuläre Sekretion über den Urin ausgeschieden. Alle Arzneimittel, die gleichzeitig verabreicht werden und über den gleichen Mechanismus ausgeschieden werden, können die Konzentration von Aciclovir im Plasma erhöhen. **Probenecid** und **Cimetidin** erhöhen durch diesen Mechanismus die AUC von Aciclovir und reduzieren die renale Clearance. Wird Aciclovir 1 Stunde nach 1 g Probenecid gegeben, wird die terminale Halbwertszeit um 18% verlängert, die Fläche unter der Plasma-Konzentrations-Zeit-Kurve um 40% vergrößert. Aufgrund der großen therapeutischen Breite von Aciclovir ist jedoch keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten die Aciclobene i.v. erhalten, ist bei gleichzeitiger Verabreichung von Arzneimitteln, die über den gleichen Mechanismus wie Aciclovir ausgeschieden werden, Vorsicht geboten aufgrund einer möglichen Erhöhung der Plasmaspiegel von einem oder beiden Arzneimitteln oder deren Metaboliten. Anstiege der Plasma-AUCs von Aciclovir und des inaktiven Metaboliten von **Mycophenolat mofetil**, einem Immunsuppressivum, das bei Transplantat-Patienten eingesetzt wird, traten bei gleichzeitiger Verabreichung beider Substanzen auf.

Wenn **Lithium** gleichzeitig mit hohen Dosen Aciclovir i.v. verabreicht wird, ist die Lithium Serum Konzentration engmaschig zu kontrollieren, wegen dem Risiko einer Lithium Toxizität.

Bei Verabreichung von Aciclovir i.v. mit Arzneimitteln, welche andere Aspekte der renalen Physiologie beeinflussen (z.B. **Cyclosporin**, **Tacrolimus**), ist ebenso Vorsicht geboten, und es muss auf Veränderungen der Nierenfunktion geachtet werden.

Eine experimentelle Studie an 5 männlichen Probanden weist darauf hin, dass die Begleittherapie mit Aciclovir die AUC des gesamt verabreichten **Theophyllins** um ungefähr 50 % erhöht. Es wird empfohlen die Plasma Konzentrationen während einer Begleittherapie mit Aciclovir zu messen.

4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Siehe klinische Studien in Abschnitt 5.3.

Schwangerschaft

Ein post-marketing Schwangerschaftsregister dokumentierte den Ausgang von Schwangerschaften nach Anwendung von Aciclovir. Es zeigte sich bei Personen, die Aciclovir ausgesetzt waren, keine erhöhte Anzahl an kongenitalen Anomalien im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung. Aufgetretene Anomalien zeigten weder Eindeutigkeit noch ein konsistentes Muster, das auf eine gemeinsame Ursache hindeuten würde.

Systemische Verabreichung von Aciclovir in international anerkannten Standard Tests führte zu keinen embryotoxischen oder teratogenen Effekten bei Hasen, Ratten oder Mäusen. Bei einem Nicht-Standard-Test bei Ratten, wurden fötale Anomalien beobachtet, aber erst nach so hohen subkutanen Dosen, dass sie zur Toxizität der Mutter führten. Die klinische Relevanz dieser Erkenntnisse ist ungewiss.

Der mögliche Nutzen für die Mutter muss gegen ein potentielles Risiko für das Kind abgewogen werden.

Der Eintritt einer Schwangerschaft während einer Aciclovir-Therapie ist möglichst zu vermeiden.

Stillzeit

Nach oraler Verabreichung von 200 mg Aciclovir 5mal täglich betrug die Konzentration in der Muttermilch das 0,6 – 4,1fache der entsprechenden Plasmakonzentration. Das bedeutet eine Aciclovir-Exposition von 0,3 mg/kg/Tag für den Säugling. Aciclobene ist daher nicht an stillende Mütter zu verabreichen.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt, da die Anwendung von Aciclobene i.v. im Krankenhaus erfolgt.

4.8. Nebenwirkungen

Einige der unten beschriebenen Nebenwirkungen können hinsichtlich ihres Schweregrades und ihrer Häufigkeit während des Behandlungsverlaufs abnehmen und führen nicht generell zu einem Abbruch der Behandlung. Nachfolgend sind die Nebenwirkungen nach Organsystemen und Häufigkeit eingeteilt. Die Häufigkeit ist definiert als:

Sehr häufig:	≥1/10
Häufig:	≥1/100, <1/10
Gelegentlich:	≥1/1.000, <1/100
Selten:	≥1/10.000, <1/1.000
Sehr selten:	<1/10.000
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Absinken hämatologischer Parameter (Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie)

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Anaphylaxie

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr selten: Unruhe, Verwirrtheit, Halluzinationen, Symptome von Psychosen, Entfremdungserlebnisse (verschwanden nach Absetzen des Arzneimittels), Schlaflosigkeit, Somnolenz, Koma

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen, Schwindel

Sehr selten: Tremor, Ataxie, Dysarthrie, Krampfanfälle, Encephalopathie

Die oben genannten Nebenwirkungen sind im Allgemeinen reversibel und kommen üblicherweise bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen oder mit anderen prädisponierenden Faktoren vor (siehe Abschnitt 4.4).

Gefäßerkrankungen

Häufig: Phlebitis

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten: Dyspnoe

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und Abdominalschmerzen

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: Reversibler Anstieg der Leberenzyme

Sehr selten: Reversibler Anstieg von Bilirubin, Gelbsucht, Hepatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Pruritus, Urtikaria, Hautausschlag (einschließlich Photosensitivität)

Gelegentlich: , verstärkter diffuser Haarausfall

Selten: Angioödem

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Anstieg der Harnstoff- und Kreatininwerte im Blut

Rasche, reversible Anstiege des Harnstoffes und Kreatinins im Serum scheinen mit den Plasmaspitzenkonzentrationen und dem Hydrationszustand des Patienten in Zusammenhang zu stehen. Um diese Anstiege zu vermeiden, ist Aciclovir nicht als i.v. Bolusinjektion zu verabreichen, sondern als langsame Infusion über 1 Stunde.

Sehr selten: Nierenfunktionsstörungen, Hämaturie, Nierenschmerzen, akutes Nierenversagen

Eine entsprechende Hydrierung des Patienten ist aufrechtzuerhalten. Unter Aciclobene-Therapie auftretende Nierenfunktionsstörungen können normalerweise rasch durch adäquate Flüssigkeitszufuhr und/oder Dosisreduktion oder Absetzen von Aciclobene behoben werden. In extrem seltenen Ausnahmefällen kann akutes Nierenversagen auftreten.

Nierenschmerzen können mit Nierenversagen in Zusammenhang stehen.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Erschöpfung, Fieber, lokale entzündliche Reaktionen, Diaphoresis, Hypotension

Schwerwiegende lokale Entzündungen bis hin zu Hautnekrosen sind vorgekommen, wenn Aciclobene i.v. versehentlich in das extrazelluläre Gewebe infundiert wurde (siehe Abschnitt 4.3).

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 direkt über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

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

4.9. Überdosierung

Symptome

Bei Überdosierung mit Aciclobene i.v. kam es zu erhöhten Werten von Serumkreatinin, Blutharnstoffstickstoff (BUN) bis hin zum Nierenversagen. Neurologische Symptome einschließlich Verwirrtheit, Halluzinationen, Agitation, Krampfanfälle und Koma wurden in Verbindung mit einer Überdosis beschrieben.

Therapie

Patienten sind sorgfältig auf Zeichen von Toxizität zu beobachten. Eine Hämodialyse erhöht die Entfernung von Aciclovir aus dem Blut signifikant und kann daher im Fall einer symptomatischen Überdosierung als Therapieoption angesehen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nukleoside und Nukleotide, exkl. Inhibitoren der Reversen Transkriptase, ATC-Code: J05AB01

Aciclovir ist ein synthetisches Purinnukleosid-Analog mit *in-vitro* und *in-vivo*-Hemmwirkung auf menschliche Herpesviren, einschließlich Herpes-simplex-Viren (HSV) Typ 1 und 2, Varicella -Zoster-Viren (VZV), Epstein-Barr-Virus (EBV) und Cytomegalievirus (CMV). In Zellkulturen zeigte Aciclovir die größte antivirale Wirksamkeit gegen HSV-1, gefolgt von HSV-2, VZV, EBV und CMV. Die Hemmwirkung von Aciclovir auf HSV-1, HSV-2, VZV, EBV und CMV ist hochselektiv.

In normalen, nicht-infizierten Zellen wird Aciclovir von der Thymidinkinase (TK) nicht als Substrat angenommen, daher ist die Toxizität gegenüber vom Virus nicht befallenen menschlichen Zellen sehr gering. Durch die virale (HSV, VZV und EBV codierte) Thymidinkinase wird Aciclovir zunächst zum Monophosphat, einem Nukleosid-Analog, in weiteren Schritten unter Beteiligung zelleigener Enzyme zum Di- und Triphosphat umgewandelt. Aciclovir-Triphosphat interferiert mit der Virus-DNS-Polymerase und hemmt die virale DNS-Replikation, indem nach seinem Einbau in die virale DNS ein Kettenabbruch erfolgt.

Länger dauernde oder wiederholte Behandlungen mit Aciclovir können bei stark immun-supprimierten Patienten zur Selektion von Virusstämmen mit verminderter Empfindlichkeit führen, die auf weitere Aciclovir-Therapien nicht mehr ansprechen. Bei den meisten der klinischen Isolate mit verminderter Empfindlichkeit fehlte auch bisweilen die virale TK; ebenso wurden Stämme mit veränderter viraler TK oder DNS-Polymerase nachgewiesen. *In vitro* hat die Aciclovir-Exposition von HSV-Isolaten zur Entwicklung weniger empfindlicher Stämme geführt. Der Zusammenhang zwischen *In-vitro*-Empfindlichkeit von HSV-Isolaten und der klinischen Ansprechbarkeit auf die Aciclovir-Therapie ist noch nicht geklärt.

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei Erwachsenen wurden nach einstündiger Aciclovir-Infusion von 2,5 mg/kg KG, 5 mg/kg KG, 10 mg/kg und von 15 mg/kg KG entsprechend Aciclovir-Plasmaspitzenkonzentrationen (C_{ssmax}) gemessen: 22,7 μ M (5,1 μ g/ml), 43,6 μ M (9,8 μ g/ml), KG 92 μ M (22,7 μ g/ml) und 105 μ M (23,6 μ g/l). 7 Stunden später betragen die Werte 2,2 μ M (0,5 μ g/ml), 3,1 μ M (0,7 μ g/ml) 10,2 μ M (2,3 μ g/ml) und 8,8 μ M (2,0 μ g/ml).

Bei Kindern über 1 Jahr wurden nach Gabe von 250 mg/m² Körperoberfläche statt 5 mg/kg bzw. 500 mg/m² statt 10 mg/kg ähnliche Plasmaspiegel wie bei Erwachsenen festgestellt.

Bei Neugeborenen bis zu 3 Monaten, denen alle 8 Stunden 10 mg/kg als Infusion über 1 Stunde verabreicht wurde, betragen die Plasmaspitzenwerte 61,2 μ M (13,8 μ g/ml) bzw. Basiswerte 10,1 μ M (2,3 μ g/ml). Bei einer separaten Gruppe von Neugeborenen, denen alle 8 Stunden 15 mg/kg KG verabreicht wurden, zeigte sich eine in etwa zur Dosierung proportionale Erhöhung, mit C_{max} von 83,5 μ M (18,8 μ g/ml) und Basiswert von 14,1 μ M (3,2 μ g/ml).

Verteilung

Die Aciclovirkonzentration im Liquor beträgt ca. 50% der entsprechenden Plasmakonzentration.

Die Plasmaproteinbindung ist relativ gering (9-33%), Wechselwirkungen mit anderen Substanzen durch Verdrängung von der Bindungsstelle sind nicht zu erwarten.

Biotransformation/Elimination

Bei Erwachsenen beträgt die terminale Plasmahalbwertszeit nach i.v. Applikation ca. 2,9 Stunden.

Aciclovir wird größtenteils unverändert über die Niere ausgeschieden. Die renale Aciclovir-Clearance ist wesentlich größer als die Kreatinin-Clearance, was darauf hinweist, dass die Ausscheidung nicht nur mittels glomerulärer Filtration, sondern auch mittels tubulärer Sekretion erfolgt. Als einziger signifikanter Metabolit wurde 9-Carboxymethoxymethylguanin im Harn nachgewiesen, ca. 10-15% der verabreichten Dosis.

Spezielle Patientengruppen

Bei Patienten mit chronischen Nierenfunktionsstörungen betrug die Plasmahalbwertszeit 19,5 Stunden.

Die mittlere Halbwertszeit während der Dialyse betrug 5,7 Stunden.

Die Aciclovir-Plasmaspiegel wurden durch die Dialyse auf 60% reduziert.

Bei älteren Patienten nimmt die Körperclearance mit zunehmenden Alter ab, verbunden mit einer herabgesetzten Kreatinin-clearance, obwohl es nur zu geringen Änderungen der terminalen Halbwertszeit kommt.

Studien bei HIV-Patienten, die Aciclovir zusätzlich zur Zidovudin-Therapie erhielten, zeigten keine offensichtlichen Veränderungen des pharmakokinetischen Verhaltens der beiden Substanzen.

5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

Aciclovir wurde in zahlreichen *in-vitro* Systemen und Tiermodellen im Hinblick auf mutagene, kanzerogene und die Fruchtbarkeit beeinträchtigende Eigenschaften untersucht. Die Anwendung therapeutischer Dosen bzw. Konzentrationen ergab keinen Hinweis auf ein kanzerogenes, mutagenes, oder die Fertilität beeinträchtigendes Potential von Aciclovir. Nur bei Anwendung hoher, teilweise cytotoxischer Dosen, wurden größtenteils reversible Wirkungen auf die Spermatogenese in Verbindung mit der Gesamtoxizität bei Ratten und Hunden berichtet. Die Relevanz der Ergebnisse

dieser hochdosierten tierexperimentellen bzw. *in-vitro* Studien ist für die Anwendung am Menschen nicht gesichert.

Untersuchungen von oral verabreichtem Aciclovir an zwei Generationen in Mäusen ergaben keinen Hinweis einer Wirkung auf die Fertilität.

Es gibt keine Daten über die Wirkung von oral oder i.v. verabreichten Aciclovir-Formulierungen auf die weibliche Fertilität beim Menschen. In einer Studie an 20 Männern mit normaler Spermienzahl zeigte die Verabreichung von oralem Aciclovir in Dosierungen bis zu 1 g pro Tag, über einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten, keine klinisch signifikante Wirkung auf die Anzahl, Beweglichkeit oder Morphologie der Spermien.

Die systemische Verabreichung von Aciclovir führte in international anerkannten Standardtests zu keinen embryotoxischen oder teratogenen Wirkungen bei Kaninchen, Ratten oder Mäusen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

Nicht zutreffend.

6.2. Inkompatibilitäten

Aciclobene i.v. darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 angeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3. Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

Nach der Zubereitung ist die Lösung 12 Stunden bei Zimmertemperatur (15 – 25° C) chemisch stabil. Da die Aciclobene Trockensubstanz jedoch kein Konservierungsmittel enthält, ist die fertige Lösung unmittelbar vor deren Verabreichung zuzubereiten und jeglicher nicht benötigter Rest zu verwerfen. Aciclovir-Infusionslösungen dürfen nicht im Kühlschrank aufbewahrt werden, da es ansonsten zur Auskristallisation kommen kann. Getrübe oder Kristallisation aufweisende Lösungen dürfen nicht verwendet werden.

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten und verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

Injektionsflasche aus Weißglas (Typ I) mit Chlorbutylstopfen

Packung zu 5 Stück

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

Herstellung der Infusionslösung:

Die Herstellung der Infusionslösung hat in zwei Schritten zu erfolgen: Auflösung und Verdünnung.

Der Inhalt jeder Durchstichflasche ist mit 20 ml Aqua ad injectionem oder mit 0,9% Natriumchlorid-Injektionslösung aufzulösen: Die Lösung ist bei Raumtemperatur (15 bis 25° C) zu handhaben. Die so erhaltene Basislösung enthält 25 mg Aciclovir/ml. Bei Verabreichung kontrollierter Raten mittels Infusionspumpe, kann die Basislösung von 25 mg Aciclovir/ml ohne Weiterverdünnung als langsame intravenöse Infusion über 1 Stunde gegeben werden.

Verdünnung: Für die intravenöse Infusion muss diese Aciclovir 25 mg/ml Basislösung mit mindestens 100 ml einer der folgenden Infusionslösungen weiterverdünnt werden.

Aciclovir ist mit folgenden Infusionslösungen bei Raumtemperatur (15 – 25° C) kompatibel:

NaCl-Lösung 0,9%

NaCl-(0,18%) und Glukose-(4%) Lösung

NaCl-(0,45%) und Glukose-(2,5%) Lösung

Glukose-Lösung 5%

und Hartmannsche Lösung (Natrium-Laktat).

Die Konzentration der gebrauchsfertigen Lösung darf nicht mehr als 5 mg Aciclovir pro ml betragen. Weist die Infusion vor oder während der Infusionsverabreichung Trübungen oder Kristallisation auf, darf die Infusion nicht weiterverwendet werden.

Zur Rekonstitution und Entnahme sind Kanülen von max. 0,8 mm Durchmesser zu verwenden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Niederlande

Tel.Nr.: +43/1/97007-0

Fax-Nr.: +43/1/97007-66

e-mail: info@ratiopharm.at

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-22869

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20.01.1999

Datum der Verlängerung der Zulassung: 16.09.2011

10. STAND DER INFORMATION

03.2018

REZEPT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten