

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Aciclovir Mylan 25 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein ml der rekonstituierten Infusionslösung enthält Aciclovir-Natrium-Dihydrat entsprechend 25 mg Aciclovir.

Jede 10-ml-Durchstechflasche enthält Aciclovir-Natrium-Dihydrat, entsprechend 250 mg Aciclovir.

Jede 20-ml-Durchstechflasche enthält Aciclovir-Natrium-Dihydrat, entsprechend 500 mg Aciclovir.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Dieses Arzneimittel enthält 24,5 mg Natrium pro Dosis.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Weißes bis fast weißes lyophilisiertes Pulver

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Aciclovir Mylan ist angezeigt zur Behandlung von Behandlung von Herpes-Simplex-Infektionen bei immungeschwächten Patienten und von schweren erstmalig auftretenden genitalen Herpes-simplex-Infektionen bei nicht immungeschwächten Patienten.

Aciclovir Mylan ist angezeigt zur Behandlung von *Varizella-zoster*-Infektionen bei immunkompetenten Patienten, bei denen ein schwerer Krankheitsverlauf zu erwarten ist.

Aciclovir Mylan ist angezeigt zur Behandlung von Herpes-simplex-Enzephalitis.

Aciclovir Mylan ist angezeigt zur Behandlung von Herpes simplex-Infektionen bei Neugeborenen und Säuglingen bis zu einem Alter von 3 Monaten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene:

Bei Patienten mit Herpes simplex (Ausnahme: Herpes-simplex-Enzephalitis) oder Varicella zoster-Infektionen sollte Aciclovir Mylan in Dosen von 5 mg/kg Körpergewicht alle 8 Stunden angewendet werden, vorausgesetzt, dass die Nierenfunktion nicht beeinträchtigt ist (siehe Dosierung bei Nierenfunktionsstörung).

Patienten mit Varicella zoster-Infektionen und geschwächter Immunabwehr oder Patienten mit Herpes-simplex-Enzephalitis sollte Aciclovir Mylan in Dosen von 10 mg/kg Körpergewicht alle 8 Stunden gegeben werden, vorausgesetzt, dass die Nierenfunktion nicht beeinträchtigt ist (siehe Dosierung bei Nierenfunktionsstörung).

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 ältere Patienten, eine geringere Dosierung erwogen werden.

Kinder und Jugendliche:

Bei Kindern ab 3 Monaten bis zu 12 Jahren wird die Dosis von Aciclovir Mylan entsprechend der Körperoberfläche ermittelt.

Bei Kindern ab 3 Monaten mit Herpes simplex (Ausnahme: Herpes-simplex-Enzephalitis) oder Varicella zoster-Infektionen sollte Aciclovir Mylan in Dosen von 250 mg/m² Körpergewicht alle 8 Stunden angewendet werden, vorausgesetzt, dass die Nierenfunktion nicht beeinträchtigt ist.

Bei Kindern mit Varicella zoster-Infektionen und geschwächter Immunabwehr oder mit Herpes-simplex-Enzephalitis sollte Aciclovir Mylan in Dosen von 500 mg/m² Körpergewicht alle 8 Stunden gegeben werden, vorausgesetzt, dass die Nierenfunktion nicht beeinträchtigt ist.

Bei Neugeborenen und Säuglingen bis zu 3 Monaten wird die Dosis von Aciclovir Mylan auf Basis des Körpergewichts berechnet.

Für Säuglingen mit bekanntem oder vermutetem neonatalem Herpes wird empfohlen, Aciclovir Mylan intravenös in einer Dosis von 20 mg/kg Körpergewicht alle 8 Stunden über 21 Tage bei disseminierter Erkrankung und Erkrankung des ZNS oder über einen Zeitraum von 14 Tagen bei Erkrankungen, die auf Haut und Schleimhäute beschränkt sind.

Bei Säuglingen und Kindern mit gestörter Nierenfunktion muss die Dosis entsprechend dem Grad der Störung angepasst werden (siehe Dosierung bei Nierenfunktionsstörung).

Ältere Patienten

Die Möglichkeit einer Nierenfunktionsstörung bei älteren Patienten muss berücksichtigt und die Dosierung entsprechend angepasst werden (siehe Dosierung bei Nierenfunktionsstörung).

Es sollte auf eine angemessene Flüssigkeitszufuhr geachtet werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Bei der Anwendung von Aciclovir Mylan bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist Vorsicht geboten. Es sollte auf eine angemessene Flüssigkeitszufuhr geachtet werden.

Die Anpassung der Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion erfolgt auf Grundlage der Kreatinin-Clearance in Einheiten von ml/min bei Erwachsenen und Jugendlichen und in Einheiten von ml/min/1,73 m² bei Säuglingen und Kindern unter 13 Jahren. Es werden folgende Dosisanpassungen empfohlen:

Dosierungsanpassung bei Erwachsenen und Jugendlichen:

<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 gegeben werden.
10 bis 25 ml/min	Die oben empfohlene Dosis (5 oder 10 mg/kg Körpergewicht) sollte alle 24 Stunden gegeben werden.
0 (anurisch) bis 10 ml/min	Für Patienten mit kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse (CAPD) sollte die oben empfohlene Dosis (5 oder 10 mg/kg Körpergewicht) halbiert und alle 24 Stunden verabreicht werden.
	Für Hämodialyse-Patienten sollte die oben empfohlene Dosis (5 oder 10 mg/kg Körpergewicht) halbiert und alle 24 Stunden sowie nach der Dialyse verabreicht werden.

Dosierungsanpassung bei Säuglingen und Kindern:

<u>Kreatinin-Clearance</u>	<u>Dosierung</u>
25 to 50 ml/min/1,73m ²	Die oben empfohlene Dosis (250 oder 500 mg/m ² Körperoberfläche oder 20 mg/kg Körpergewicht) sollte alle 12 Stunden gegeben werden.
10 to 25 ml/min/1,73m ²	Die oben empfohlene Dosis (250 oder 500 mg/m ² Körperoberfläche oder 20 mg/kg Körpergewicht) sollte alle 24 Stunden gegeben werden.
0 (anurisch) bis 10 ml/min/1,73m ²	Für Patienten mit kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse (CAPD) sollte die oben empfohlene Dosis (250 oder 500 mg/m ² Körperoberfläche oder 20 mg/kg Körpergewicht) halbiert und alle 24 Stunden verabreicht werden. Für Hämodialyse-Patienten sollte die oben empfohlene Dosis (250 oder 500 mg/m ² Körperoberfläche oder 20 mg/kg Körpergewicht) halbiert und alle 24 Stunden sowie nach der

	Dialyse verabreicht werden.
--	-----------------------------

Art der Anwendung:

Zur intravenösen Anwendung

Langsame intravenöse Infusion über 1 Stunde.

Die Behandlungsdauer mit Aciclovir Mylan beträgt üblicherweise 5 Tage, kann jedoch abhängig vom Zustand und vom Ansprechen des Patienten auf die Behandlung angepasst werden. Bei Herpes-simplex-Enzephalitis beträgt die übliche Behandlungsdauer 10 Tage. Bei neonatalen Herpes-Infektionen beträgt die Behandlungsdauer bei mukokutanen Infektionen (Haut, Augen, Mund) in der Regel 14 Tage und 21 Tage bei disseminierter Erkrankung und Erkrankung des ZNS.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Aciclovir, Valaciclovir oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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 verminderter Sensitivität führen, die nicht auf eine fortgesetzte Aciclovir-Therapie ansprechen (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Patienten, die Aciclovir Mylan in höheren Dosen erhalten (z. B. bei Herpes-simplex-Enzephalitis), sollte man hinsichtlich der Nierenfunktion besondere Sorgfalt walten lassen, insbesondere bei dehydrierten Patienten oder Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Bei Patienten, die Aciclovir intravenös oder oral in hohen Dosen erhalten, sollte auf eine angemessene Flüssigkeitszufuhr geachtet werden.

Intravenöse Dosen sollten als langsame Infusion über eine Stunde gegeben werden, um die Ausfällung von Aciclovir in der Niere zu vermeiden; rasche oder Bolus-Injektionen sollten vermieden werden.

Das Risiko einer Nierenfunktionsstörung wird durch die Anwendung von Aciclovir zusammen mit anderen nephrotoxischen Arzneimitteln erhöht. Sorgfalt ist auch geboten, wenn Aciclovir i.v. mit anderen nephrotoxischen Arzneimitteln verabreicht wird.

Rekonstituiertes Aciclovir Mylan hat einen pH-Wert von ungefähr 11 und sollte nicht durch den Mund verabreicht werden. Eine extravaskuläre Infusion kann schwere lokale Infektionen, möglicherweise mit Gewebnekrosen, verursachen.

Kontakt mit den Augen und mit ungeschützter Haut muß verhindert werden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (24,5 mg) pro Dosis, d.h. es ist nahezu "natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Aciclovir ist hauptsächlich unverändert durch die aktive renale tubuläre Sekretion ausgeschieden über den Urin ausgeschieden.

Alle gleichzeitig verabreichten Arzneimittel, die mit diesem Mechanismus konkurrieren, können zu erhöhten Aciclovir-Plasmaspiegeln führen. Cimetidin und Probenecid erhöhen über diesen Mechanismus die AUC von Aciclovir und verringern die renale Clearance von Aciclovir. Aufgrund der großen therapeutischen Breite von Aciclovir ist eine Dosisanpassung jedoch nicht erforderlich.

Bei Patienten, die Aciclovir Mylan 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.

Einigen Fallberichten zufolge verursachte die gleichzeitige Anwendung von intravenösem Aciclovir und Lithium eine 4fache Erhöhung der Lithium-Serum-Konzentrationen. Gleichzeitige Verabreichung mit Interferon kann möglicherweise zu einer gegenseitigen Potenzierung führen.

Vorsicht ist ebenfalls angezeigt (mit Überwachung in Bezug auf Änderungen der Nierenfunktion), wenn Aciclovir Mylan i.v. mit Arzneimitteln angewendet wird, die andere Aspekte oder die Nierenphysiologie (z. B. Cyclosporin, Tacrolimus) beeinflussen, da diese die nephrotoxischen Effekte von Aciclovir beeinflussen können.

Einem Fallbericht zufolge verursachte die gleichzeitige Anwendung von intravenösem Aciclovir und Lithium eine 4fache Erhöhung der Lithium-Serum-Konzentrationen.

Lithium-Konzentrationen müssen engmaschig überwacht werden und es kann eine Reduktion der Lithium-Dosis erforderlich werden.

Wenn Lithium gleichzeitig mit hoch dosierten Aciclovir i.v. verabreicht wird, sollte die Lithium-Serumkonzentration wegen der Gefahr der Lithium-Toxizität genau beobachtet werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Aciclovir mit Theophyllin werden eine engmaschige Überwachung der Theophyllin-Konzentrationen und eventuell eine Reduktion der Theophyllin-Dosis empfohlen. Eine experimentelle Studie an fünf männlichen Probanden zeigt, dass die gleichzeitige Therapie mit Aciclovir die AUC von Theophyllin um etwa 50 % erhöht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Nach Markteinführung wurde der Ausgang von Schwangerschaften unter der Behandlung mit allen Formen von Aciclovir in einem Schwangerschaftsregister dokumentiert.

Die Ergebnisse aus dem Register lassen keine erhöhte Zahl an Geburtsdefekten bei mit Aciclovir behandelten Patienten im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung erkennen; erfasste Geburtsdefekte zeigten weder Einzigartigkeit noch konstante Muster, die auf einen Zusammenhang hindeuten könnten.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität in international anerkannten Standardtests (siehe Abschnitt 5.3).

Aciclovir Mylan sollte nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen der Behandlung die möglichen unbekannten Risiken überwiegt.

Stillzeit

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

Fertilität:

Es liegen keine Informationen über die Wirkung von Aciclovir auf die humane weibliche Fertilität vor.

In einer Studie an 20 männlichen Patienten mit normaler Spermienzahl zeigte die Gabe von oralem Aciclovir in Dosen von bis zu 1 g/Tag für bis zu 6 Monate, keine klinisch signifikante Wirkung auf Anzahl, Motilität oder Morphologie der Spermien.

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

Zur Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen wurden keine Studien durchgeführt.

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:

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

Erkrankungen des Immunsystems:

Sehr selten: Anaphylaxie.

Psychiatrische Erkrankungen / Erkrankungen des Nervensystems:

Sehr selten: Kopfschmerzen, Schwindel, Unruhe, Verwirrung, Zittern, Ataxie, Dysarthrie, Halluzinationen, psychotische Symptome, Krämpfe, Schläfrigkeit, Enzephalopathie, Koma.

Die oben genannten Nebenwirkungen sind im Allgemeinen reversibel und wurden meist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen oder anderen prädisponierenden Faktoren berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Gefäßerkrankungen:

Häufig: Phlebitis.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Sehr selten: Dyspnoe.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig: Übelkeit, Erbrechen.

Sehr selten: Durchfall, Bauchschmerzen.

Leber- und Gallenerkrankungen:

Häufig: reversibler Anstieg von Leberenzymen.

Sehr selten: reversibler Anstieg von Bilirubin, Gelbsucht, Hepatitis.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Häufig: Pruritus, Urtikaria, Ausschläge (einschließlich Photosensibilität).

Sehr selten: Angioödem.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Häufig: Anstieg der Harnstoff- und Kreatininspiegel im Blut.

Es wird angenommen, dass der schnelle Anstieg der Harnstoff- und Kreatininspiegel im Blut mit den maximalen Plasmaspiegeln und dem Hydratationszustand des Patienten zusammenhängt. Um diese Nebenwirkungen zu vermeiden, sollte das Arzneimittel nicht als intravenöse Bolusinjektion, sondern als langsame Infusion über eine Zeitspanne von einer Stunde angewendet werden.

Sehr selten: Nierenfunktionsstörung, akutes Nierenversagen und renale Schmerzen.

Es sollte auf eine angemessene Flüssigkeitszufuhr geachtet werden. Eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion spricht normalerweise schnell auf eine Rehydratation des Patienten und/oder eine Verringerung der Dosis oder das Absetzen des Arzneimittels an. In Ausnahmefällen kann es jedoch zu einer Progression bis zu akutem Nierenversagen kommen.

Nierenschmerzen können mit Nierenversagen und Kristallurie in Zusammenhang stehen.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Sehr selten: Müdigkeit, Fieber, lokale Entzündungsreaktionen

Bei versehentlicher Infusion von Aciclovir Mylan in extrazelluläres Gewebe traten schwere lokale Entzündungsreaktionen auf, die manchmal zu Hautnekrosen führten.

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 nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit und Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 Wien

Österreich

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Webseite: <http://www.basg.gv.at>

4.9 Überdosierung

Symptome und Anzeichen

Überdosierung von intravenös angewendetem Aciclovir führte zum Anstieg von Serumkreatinin, Blutharnstoff(BUN) und anschließendem Nierenversagen. Neurologische Wirkungen, einschließlich Verwirrtheit, Halluzinationen, Agitation, Krampfanfälle und Koma wurden im Zusammenhang mit einer Überdosierung beschrieben.

Behandlung:

Hämodialyse verbessert deutlich die Ausscheidung von Aciclovir aus dem Blut und kann daher zur Behandlung einer Überdosierung dieses Arzneistoffs in Betracht gezogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Direkt wirkende antivirale Mittel, Nukleoside und Nukleotide, exkl. Inhibitoren der Reversen Transkriptase.
ATC-Code: J05A B01

Aciclovir ist ein synthetisches acyclisches Purinnucleosidanalogen mit *in vitro*- und *in vivo*-Hemmwirkung gegen humane Herpesviren, einschließlich Herpes simplex-Virus Typ 1 und 2 und Varicella zoster-Virus (VZV), Epstein-Barr-Virus (EBV) und Cytomegalovirus (CMV). In Zellkulturen entwickelt Aciclovir seine größte antivirale Aktivität gegen HSV-1, gefolgt von (geordnet nach abnehmender Aktivität) HSV-2, VZV, EBV und CMV.

Die Aciclovir-Hemmwirkung gegen HSV-1, HSV-2, VZV und EBV ist hochselektiv. Für das Enzym Thymidinkinase (TK) in normalen, nicht infizierten Zellen ist Aciclovir kein effektives Substrat, daher ist die Toxizität für Säugetier-Wirtszellen niedrig. Die von HSV, VZV und EBV kodierte TK jedoch wandelt Aciclovir in Aciclovirmonophosphat, ein Nucleosidanalogen um, das durch zelluläre Enzyme weiter zum Diphosphat und schließlich zum Triphosphat konvertiert wird. Aciclovirtriphosphat wirkt als Inhibitor und Substrat für die Herpes-spezifische DNA-Polymerase und verhindert so die Synthese weiterer viraler DNA.

Die Resistenz ist gewöhnlich auf einen Phenotyp mit mangelnder Thymidinkinase zurückzuführen, was mit einem erheblichen Selektionsnachteil im Wirt verbunden ist. Selten wurde eine reduzierte Empfindlichkeit auf Aciclovir als Ergebnis von geringen Veränderungen der Virus-Thymidinkinase oder der DNA-Polymerase beobachtet. Die Virulenz dieser Varianten ähnelt jener des Wildtyps.

Umfangreiche Kontrollen von klinischen HSV- und VZV-Isolaten von Patienten, die Aciclovir zur Therapie oder Prophylaxe erhielten, zeigten, dass Viren mit reduzierter Sensitivität auf Aciclovir bei Immunkompetenten extrem selten sind, und dass solche bei schwer Immunsupprimierten, z.B. bei Organ- oder Knochenmarktransplantatierten, bei Patienten unter Chemotherapie wegen malignen Erkrankungen und bei HIV-Infizierten, gelegentlich vorkommen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Bei Erwachsenen wurde nach einer 1-stündigen Infusion von 2,5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg Aciclovir eine maximale durchschnittliche Plasmakonzentration (C_{max}) im Fließgleichgewicht von 22,7 µmol/l (5,1 µg/ml), 43,6 µmol/l (9,8 µg/ml), 92 µmol/l (20,7 µg/ml) gemessen. 7 Stunden später wurden zugehörige Basiswerte (C_{min}) von 2,2 µmol/l (0,5 µg/ml), 3,1 µmol/l (0,7 µg/ml), 10,2 µmol/l (2,3 µg/ml) ermittelt. Werden bei Kindern im Alter von über 1 Jahr Dosen von 250 mg/m² bzw. 500 mg/m² Aciclovir angewendet, so sind die jeweiligen maximalen Plasmawerte (C_{max}) und die Basiswerte (C_{min}) nahezu mit den Werten identisch, die bei Erwachsenen nach Anwendung von 5 mg/kg bzw. 10 mg/kg erzielt werden. Bei Neugeborenen (Alter 0 bis 3 Monate), die alle 8 Stunden für eine Stunde mit Infusionsdosen von 10 mg/kg behandelt wurden, wurde ein C_{max}-Wert von 61,2 µmol/l (13,8 µg/ml) und ein C_{min}-Wert von 10,1 µmol/l (2,3 µg/ml) festgestellt. 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/l (18,8 µg/ml) und einem C_{min}-Wert von 14,1 µmol/l (3,2 µg/ml) auf.

Die terminale Plasmahalbwertszeit bei diesen Patienten betrug 3,8 Stunden. Bei älteren Menschen fällt die Gesamtkörper-Clearance mit zunehmendem Alter ab und ist mit einem Rückgang der Kreatinin-Clearance assoziiert, es gibt kaum Veränderungen in der terminalen Plasma-Halbwertszeit.

Bei Patienten mit chronischem Nierenversagen 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 %.

In einer klinischen Studie mit morbid adipösen weiblichen Patienten (n=7), denen Aciclovir intravenös entsprechend ihres aktuellen Körpergewichtes verabreicht wurde, zeigte sich, dass die Plasmakonzentrationen beinahe das doppelte von denen normalgewichtiger Patienten (n=5) betrugen, übereinstimmend mit der Differenz des Körpergewichts zwischen den beiden Gruppen.

Etwa 50 % der entsprechenden Plasmaspiegel werden Liquor erreicht.

Die Plasmaproteinbindung ist relativ gering (9 – 33%). Daher ist mit Wechselwirkungen infolge einer Verdrängung aus den Plasmaeiweißbindungsstellen nicht zu rechnen.

Elimination:

Bei Erwachsenen ist die terminale Plasmahalbwertszeit von Aciclovir nach Gabe von Aciclovir Mylan etwa 2,9 Stunden. Aciclovir wird unverändert über die Nieren ausgeschieden. Die renale Aciclovir-Clearance ist wesentlich grösser als die Kreatinin-Clearance, so dass neben der glomerulären Filtration auch eine tubuläre Sekretion an der renal Ausscheidung des Arzneimittels beteiligt sein muss. 9-Carboxymethoxy-Methylguanin ist der einzige bedeutende Metabolit von Aciclovir und wird zu 10 bis 15 % der Dosis im Urin ausgeschieden.

Wird Aciclovir eine Stunde nach Verabreichung von 1 g Probenecid gegeben, so wird die Plasmahalbwertszeit ($t_{1/2\beta}$) um 18 % verlängert und die Fläche unter der Plasmakonzentrationszeitkurve um 40 % vergrößert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mutagenität:

Die Ergebnisse einer großen Anzahl von *in vitro*- und *in vivo*-Mutagenitätstests lassen es unwahrscheinlich erscheinen, dass Aciclovir ein genetisches Risiko für Menschen darstellt.

Karzinogenität:

In Langzeitstudien mit Ratten und Mäusen erwies sich Aciclovir als nicht karzinogen.

Teratogenität:

Die systemische Verabreichung von Aciclovir in international anerkannten Standardtests führte bei Kaninchen, Ratten und Mäusen weder zu embryotoxischen noch zu teratogenen Effekten.

In einem Test mit Ratten, der nicht den Standards entsprach, wurden fötale Anomalitäten beobachtet, jedoch nur bei subkutanen Dosen, die so hoch waren, dass sie toxische Effekte im Muttertier verursachten. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist unsicher.

Fertilität:

Meist reversible negative Auswirkungen auf die Spermatogenese, verbunden mit einer allgemeinen Toxizität bei Ratten und Hunden, wurden nur für Aciclovir-Dosen beschrieben, die wesentlich über den für die Therapie verwendeten lagen. Bei Mäusen zeigten Untersuchungen über zwei Generationen keine Auswirkungen von (oral verabreichtem) Aciclovir auf die Zeugungsfähigkeit.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach Verdünnung mit den in Abschnitt 6.6 genannten Lösungen: Die chemische und physikalische Stabilität wurde für 24 Stunden bei 25°C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Lösung sofort angewendet werden. Wenn das Produkt nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

Die chemische und physikalische Stabilität der rekonstituierten Lösung wurde für 12 Stunden bei 25°C nachgewiesen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 ml Durchstechflasche aus Ph. Eur.-Typ 1-Glas mit Bromobutyl-Gummistopfen und hellblauem Aluminium-Flip-off-Verschluss.

20 ml Durchstechflasche aus Ph. Eur.-Typ 1-Glas mit Bromobutyl-Gummistopfen und dunkelgrünem Aluminium-Flip-off-Verschluss.

Packungsgrößen: 1, 5 oder 10 Durchstechflaschen in einem Umkarton.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Rekonstitution: Zur Herstellung einer Lösung, die 25 mg Aciclovir/ml enthält, wird Aciclovir Mylan mit den nachfolgenden Volumina von entweder Wasser für Injektionszwecke oder Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) *Infusionslösung* in rekonstituiert, um eine Lösung zu erhalten:

<i>Formulierung</i>	<i>Volumen der Lösung für die Rekonstitution</i>
250 mg Durchstechflasche	10 ml
500 mg Durchstechflasche	20 ml

Anhand der berechneten Dosis bestimmen Sie die entsprechende Anzahl und Größe der zu verwendenden Durchstechflaschen. Zur Rekonstitution jeder Durchstechflasche geben Sie das empfohlene Volumen der Infusionslösung hinzu und schütteln die Durchstechflasche leicht, bis der Inhalt der Durchstechflasche vollständig aufgelöst ist.

Anwendung:

Nach Rekonstitution kann Aciclovir Mylan in kontrollierter Geschwindigkeit mittels Infusionspumpe verabreicht werden.

Alternativ kann die rekonstituierte Lösung weiter verdünnt werden um eine Aciclovir-Konzentration von höchstens 5 mg/ml (0,5 % w/V) für die Verabreichung als Infusion zu erhalten:

Geben Sie das erforderliche Volumen der rekonstituierten Lösung zur gewählten Infusionslösung hinzu, wie nachfolgend empfohlen, und schütteln Sie die Mischung gut um ein vollständiges Vermischen sicherzustellen.

Für Kinder und Neugeborene, bei denen die Infusionslösung auf ein Minimalvolumen beschränkt werden soll, wird empfohlen, die Verdünnung auf der Basis von 4 ml

rekonstituierter Lösung (100 mg Aciclovir) durch Hinzufügen von 20 ml Infusionslösung herzustellen.

Für Erwachsene wird empfohlen, Infusionsbeutel mit 100 ml Infusionslösung zu verwenden, auch wenn dies eine Aciclovir-Konzentration weit unter 0,5 % m/v ergibt. So kann ein 100 ml Infusionsbeutel für jede Dosis zwischen 250 mg und 500 mg Aciclovir verwendet werden (10 und 20 ml der rekonstituierten Lösung), für Dosen zwischen 500 und 1000 mg muss aber ein zweiter Beutel verwendet werden.

In Übereinstimmung mit den empfohlenen Verdünnungsangaben ist Aciclovir Mylan mit folgenden Infusionslösungen kompatibel und bei Raumtemperatur (25°C) bis zu 24 Stunden stabil:

Natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45 %) and 9 mg/ml (0,9 % w/v) *Infusionslösung*

Natriumchlorid 1,8 mg/ml (0,18 %) und Glucose (4 %w/v) *Infusionslösung*

Natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45 %) und Glucose (2,5 %w/v) *Infusionslösung*

Ringer-Lactat (Hartmann-Lösung) *Infusionslösung*

Wenn Aciclovir Mylan gemäß oben genanntem Schema verdünnt wird, erhält man eine Aciclovirkonzentration von höchstens 0,5% w/v.

Dieses Arzneimittel ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

Aciclovir Mylan enthält keine antimikrobiellen Konservierungsmittel. Die Rekonstitution und Verdünnung muss daher unter aseptischen Bedingungen direkt vor der Anwendung erfolgen. Nicht verbrauchte Lösung ist zu verwerfen. Die rekonstituierten oder verdünnten Lösungen sollten nicht im Kühlschrank gelagert werden.

Das Arzneimittel muss vor der Anwendung visuell kontrolliert werden (auch nach Verdünnung). *Es dürfen nur klare Lösungen ohne sichtbare Partikel verwendet werden.* Bei sichtbarer Trübung oder Kristallisation in der Lösung vor oder während der Infusion, muss die Zubereitung verworfen werden.

Das Pulver hat ein Volumen von 0,50 ml und das Endvolumen im Behältnis nach der Rekonstitution beträgt 10,5 ml.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Arcana Arzneimittel GmbH
Hütteldorfer Straße 299
1140 Wien, Austria

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-35369

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

05/2015

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten