

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Aciclovir Noridem 250 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung  
Aciclovir Noridem 500 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 250 mg Aciclovir (als Natriumsalz).  
Jede Durchstechflasche enthält 500 mg Aciclovir (als Natriumsalz).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 1,14 mmol (oder 26,1 mg) Natrium pro Durchstechflasche.

Dieses Arzneimittel enthält 2,27 mmol (oder 52,2 mg) Natrium pro Durchstechflasche.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.

Weißes bis gebrochen-weißes Pulver.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Aciclovir Noridem ist bei immunsupprimierten Patienten indiziert für:

- Infektionen mit dem *Varizella-Zoster-Virus* (VZV)
- Infektion mit dem *Herpes-simplex-Virus* (HSV)

Aciclovir Noridem ist bei immunkompetenten Patienten indiziert für:

#### VZV-Infektionen

- Schwere Gürtelrose (aufgrund des Ausmaßes der Läsionen oder ihrer Fähigkeit zum Fortschreiten)
- Windpocken bei schwangeren Frauen, wenn der Ausschlag 8-10 Tage vor der Entbindung auftritt
- Varizellen bei Neugeborenen
- Neugeborene ohne Ausschlag, wenn der Ausbruch der Windpocken bei der Mutter innerhalb von 5 Tagen vor und 2 Tagen nach der Entbindung auftrat
- Schwere Formen von Windpocken bei Kindern unter 1 Jahr
- Komplizierte Windpocken, insbesondere Varizellen-Pneumonie

#### HSV-Infektionen

- Schwere primäre Herpesinfektion der Genitalien
- Behandlung der akuten herpetischen Gingivostomatitis, wenn die funktionellen Beschwerden eine orale Behandlung unmöglich machen
- Kaposi-Juliusberg-Dermatitis (Ekzem herpeticum)
- Behandlung der herpetischen Meningoenzephalitis

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

### Dosierung

Die Dosierung für Patienten mit normaler Nierenfunktion ist unten angegeben. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion muss die Dosierung entsprechend dem Grad der Nierenfunktionsstörung angepasst werden (siehe Abschnitt *Dosierung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen*).

Zu den Empfehlungen für die Behandlungsdauer siehe Abschnitt "Dauer der Behandlung".

### Dosierung bei Patienten mit normaler Nierenfunktion

Erwachsene und Jugendliche (>12 Jahre)

- *Varizella-Zoster-Virus (VZV)-Infektionen*: 10 mg/kg alle 8 Stunden; 10-15 mg/kg alle 8 Stunden bei schwangeren Frauen
- *Herpes-simplex-Virus (HSV)* (außer Meningoenzephalitis): 5 mg/kg alle 8 Stunden
- Herpetische Meningoenzephalitis: 10 mg/kg alle 8 Stunden

Bei übergewichtigen Patienten muss die empfohlene Dosis für Erwachsene auf der Grundlage des idealen Körpergewichts und nicht des tatsächlichen Körpergewichts verabreicht werden.

Kinder und Jugendliche ( $\geq 3$  Monate bis 12 Jahre)

Bei Kindern im Alter von 3 Monaten bis 12 Jahren muss die Dosierung nach dem Körpergewicht berechnet werden.

- HSV-Infektion (außer Meningoenzephalitis) oder VZV-Infektionen: 10 mg/kg alle 8 Stunden, mit einer Höchstdosis von 400 mg alle 8 Stunden
- HSV-Meningoenzephalitis oder VZV-Infektion bei immunsupprimierten Kindern: 20 mg/kg alle 8 Stunden, mit einer Höchstdosis von 800 mg alle 8 Stunden

Neugeborene

Bei Neugeborenen und Säuglingen bis zum Alter von 3 Monaten wird die Dosierung nach dem Körpergewicht berechnet.

- Bei bekanntem oder vermutetem Neugeborenen-Herpes beträgt die empfohlene Dosierung 20 mg/kg Körpergewicht intravenös alle 8 Stunden für 21 Tage bei disseminierter und ZNS-Erkrankung oder für 14 Tage bei auf Haut und Schleimhäute beschränkter Erkrankung.

Dosierung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Das Intervall zwischen zwei Dosen und die Dosierung ist bei Erwachsenen und Jugendlichen entsprechend der Kreatinin-Clearance in ml/min und bei Säuglingen und Kindern unter 13 Jahren in ml/min/1,73 m<sup>2</sup> anzupassen. Bei der Anwendung von Aciclovir per Infusion an Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist Vorsicht geboten. Bei diesen Patienten ist besonders auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten.

Die folgenden Dosierungsanpassungen werden vorgeschlagen:

**Empfohlene Dosierungsanpassung bei Erwachsenen und Jugendlichen > 12 Jahren mit eingeschränkter Nierenfunktion:**

Kreatinin Clearance	Empfohlene Dosierungseinheit und Dosierungshäufigkeit je nach Indikation	
	HSV oder VZV Infektionen ( <i>außer Meningoenzephalitis</i> )	VZV Infektionen bei immungeschwächten Kindern oder herpetischer Meningoenzephalitis
25-50 ml/min	5 mg/kg Körpergewicht alle 12 Stunden	10 mg/kg Körpergewicht alle 12 Stunden
10-25 ml/min	5 mg/kg Körpergewicht alle 24 Stunden	10 mg/kg Körpergewicht alle 24 Stunden
0 (Anurie) bis 10 ml/min	2,5 mg/kg Körpergewicht alle 24 Stunden	5 mg/kg Körpergewicht alle 24 Stunden
Patienten mit Hämodialyse	2,5 mg/kg Körpergewicht alle 24 Stunden und nach der Hämodialyse	5 mg/kg Körpergewicht alle 24 Stunden und nach der Hämodialyse

**Dosierungsanpassung bei Kindern ≤ 12 Jahren, Säuglingen und Neugeborenen mit eingeschränkter Nierenfunktion:**

Kreatinin Clearance (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Empfohlene Dosierungseinheit und Dosierungshäufigkeit je nach Indikation	
	HSV oder VZV Infektionen ( <i>außer Meningoenzephalitis</i> )	VZV Infektionen bei immungeschwächten Patienten oder herpetischer Meningoenzephalitis
25-50 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	10 mg/kg Körpergewicht zweimal täglich	20 mg/kg Körpergewicht zweimal täglich
10-25 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	5 mg/kg Körpergewicht zweimal täglich	10 mg/kg Körpergewicht zweimal täglich
0 (Anurie) bis 10 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	2,5 mg/kg Körpergewicht zweimal täglich	5 mg/kg Körpergewicht zweimal täglich
Patienten mit Hämodialyse	2,5 mg/kg Körpergewicht zweimal täglich und nach der Hämodialyse	5 mg/kg Körpergewicht zweimal täglich und nach der Hämodialyse

**Ältere Patienten**

Die Möglichkeit einer Nierenfunktionsstörung bei älteren Patienten muss berücksichtigt werden und die Dosierung ist entsprechend der Kreatinin-Clearance anzupassen (siehe Abschnitt "Dosierung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen").

Auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr ist zu achten.

**Dauer der Behandlung**

Die Dauer der Behandlung beträgt in der Regel 5 Tage, kann aber je nach Zustand des Patienten und Ansprechen auf die Behandlung angepasst werden. Die Dauer beträgt:

- 8-10 Tage bei Infektionen mit dem Varicella-Zoster-Virus

- 10 Tage für die Behandlung der herpetischen Meningoenzephalitis; die Dauer muss an den Zustand des Patienten und sein Ansprechen auf die Behandlung angepasst werden
- 5-10 Tage bei anderen Infektionen mit dem Herpes-simplex-Virus
- 14 Tage für die Behandlung von Herpes neonatalis bei Infektionen der Schleimhäute (Haut/Augen/Mund)
- 21 Tage für die Behandlung von Herpes neonatalis bei disseminierter Erkrankung oder Erkrankung des zentralen Nervensystems.

Die Dauer der prophylaktischen Behandlung mit Aciclovir Noridem richtet sich nach der Länge der Risikoperiode.

#### Art der Anwendung

#### **Streng intravenöse Anwendung:**

Jede Dosis ist langsam intravenös (per Pumpe oder Infusion) über mindestens eine Stunde zu injizieren.

Für Anweisungen zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Besondere Warnhinweise

Dieses Arzneimittel ist nicht zur Behandlung oder Prophylaxe von Schmerzen post-Zoster geeignet. Die gleichzeitige Anwendung von anderen nephrotoxischen Arzneimitteln erhöht das Risiko einer Nierenschädigung. Bei der Verabreichung von Aciclovir i.v. mit anderen nephrotoxischen Arzneimitteln ist Vorsicht geboten.

Beim Auftreten von Nierenschmerzen muss eine Nierenfunktionsstörung und der Abbruch der Behandlung in Betracht gezogen werden.

#### Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Hydratationsstatus des Patienten

Eine angemessene Flüssigkeitszufuhr muss insbesondere bei Patienten mit Dehydrationsrisiko, vor allem bei älteren Menschen, sowie bei Patienten, die Aciclovir intravenös oder in hohen Dosen oral erhalten, sichergestellt werden.

#### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und ältere Patienten

Da Aciclovir über die Nieren ausgeschieden wird, muss die Dosierung an die Kreatinin-Clearance angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei älteren Menschen ist eine eingeschränkte Nierenfunktion wahrscheinlich, daher sollte bei diesen Patienten eine Verringerung der Aciclovir-Dosis in Betracht gezogen werden.

Neurologische Störungen (siehe Abschnitt 4.8) treten wahrscheinlich häufiger bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und bei älteren Patienten mit potenziell eingeschränkter Nierenfunktion auf.

Ältere Menschen und/oder Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion müssen engmaschig überwacht werden, um diese unerwünschten neurologischen Wirkungen zu erkennen, die in der Regel nach Absetzen der Behandlung reversibel sind (siehe Abschnitt 4.8).

#### Vorsichtsmaßnahmen bei der intravenösen Anwendung

Intravenöse Dosen müssen als Infusion über mindestens eine Stunde verabreicht werden, um eine Ausfällung von Aciclovir in den Nieren zu vermeiden; Schnell- oder Bolusinjektionen müssen vermieden werden.

Bei Verabreichung in einem Infusionsbeutel muss die rekonstituierte Aciclovir-Lösung verdünnt werden, wobei darauf zu achten ist, dass die maximale Konzentration von 5 mg/ml Aciclovir pro Beutel nicht überschritten wird (siehe Abschnitte 4.8 und 6.6).

Bei Patienten, die Aciclovir in hohen Dosen als Infusion erhalten (z. B. zur Behandlung einer herpetischen Enzephalitis), ist besonders auf die Nierenfunktion zu achten, vor allem wenn die Patienten dehydriert sind oder eine eingeschränkte Nierenfunktion haben. Die rekonstituierte Aciclovir-Lösung für die IV-Infusion hat einen ungefähren pH-Wert von 11,0 und darf nicht oral verabreicht werden.

Es wurden Fälle von Verdünnungsfehlern bei der Verabreichung von Aciclovir durch Injektion berichtet. Es ist wichtig, dass bei der Verabreichung von Aciclovir in einem Infusionsbeutel die Verfahren zur Rekonstitution und Verdünnung genau eingehalten werden (siehe Abschnitt 6.6).

#### Verlängerte Behandlung

Eine verlängerte Behandlung oder wiederholte Verabreichung von Aciclovir bei stark immunsupprimierten Patienten kann zur Selektion von Virusstämmen mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber Aciclovir führen, was ein Ausbleiben des Ansprechens auf eine fortgesetzte Behandlung mit Aciclovir zur Folge haben kann (siehe Abschnitt 5.1).

#### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

250 mg:

Dieses Arzneimittel enthält 26,1 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 1,3 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

500 mg:

Dieses Arzneimittel enthält 52,2 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 2,6 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### Zu berücksichtigende Kombinationen

- Andere nephrotoxische Arzneimittel

#### Risiko einer erhöhten Nephrotoxizität

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit inhärenter Nierentoxizität erhöht das Risiko einer Nephrotoxizität. Wenn eine solche Kombination erforderlich ist, müssen die Nierenfunktionstests genauer überwacht werden.

Aciclovir wird im Urin hauptsächlich in unveränderter Form durch aktive renale tubuläre Sekretion ausgeschieden.

Jede Begleitmedikation, die mit diesem Mechanismus konkurriert, kann die Aciclovir-Plasmakonzentrationen erhöhen.

Probenecid und Cimetidin erhöhen die AUC von Aciclovir über diesen Mechanismus und verringern die renale Clearance von Aciclovir.

Eine Dosisanpassung ist jedoch aufgrund des breiten therapeutischen Index von Aciclovir nicht erforderlich.

Bei Patienten, die Aciclovir intravenös erhalten, ist bei der gleichzeitigen Verabreichung von Arzneimitteln, die mit Aciclovir um die Ausscheidung konkurrieren, Vorsicht geboten, da es zu einem Anstieg der Plasmaspiegel eines oder aller dieser Arzneimittel oder ihrer Metaboliten kommen kann.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Aciclovir und dem inaktiven Metaboliten von

Mycophenolatmofetil, einem Immunsuppressivum, das bei Transplantationspatienten eingesetzt wird, wurden Erhöhungen der Plasma-AUC beobachtet.

Besondere Vorsicht ist auch geboten (mit Überwachung auf Veränderungen der Nierenfunktion), wenn Aciclovir intravenös zusammen mit Arzneimitteln verabreicht wird, die andere Aspekte der Nierenphysiologie beeinflussen (z. B. Ciclosporin oder Tacrolimus).

- Lithium

Wenn **Lithium** gleichzeitig mit hohen Dosen von Aciclovir i.v. verabreicht wird, sollte das Serumlithium wegen des Potenzials für Lithiumtoxizität genau überwacht werden.

- Theophyllin

In einer klinischen Studie, die an 5 männlichen Probanden durchgeführt wurde, wurde bei gleichzeitiger Verabreichung mit Aciclovir ein Anstieg der AUC des verabreichten **Theophyllins** um etwa 50 % festgestellt. Es wird empfohlen, die Plasmakonzentrationen bei gleichzeitiger Verabreichung mit Aciclovir zu messen.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Tierstudien haben bei einer Spezies und bei sehr hohen Dosen eine teratogene Wirkung gezeigt. Die systemische Verabreichung von Aciclovir deutet jedoch in international anerkannten Standardtests nicht auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen in Bezug auf die Reproduktionstoxizität hin (siehe Abschnitt 5.3).

Ein Aciclovir-Schwangerschaftsregister hat nach dem Inverkehrbringen die Schwangerschaftsausgänge bei Frauen dokumentiert, die einer Aciclovir-Formulierung ausgesetzt waren. Die Ergebnisse des Registers haben keinen Anstieg der Zahl der Geburtsfehler bei Aciclovir-exponierten Frauen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung gezeigt, und alle Geburtsfehler wiesen keine Einzigartigkeit oder ein einheitliches Muster auf, das auf eine gemeinsame Ursache schließen ließe.

Das Nichtvorhandensein eines Risikos kann jedoch nur durch epidemiologische Studien überprüft werden.

Die Anwendung von Aciclovir soll nur in Betracht gezogen werden, wenn der potenzielle Nutzen die Möglichkeit unbekannter Risiken überwiegt.

##### Stillen

Nach oraler Verabreichung von 200 mg fünfmal täglich wurde Aciclovir in der menschlichen Muttermilch in Konzentrationen nachgewiesen, die zwischen dem 0,6- und 4,1-fachen der entsprechenden Plasmaspiegel lagen. Bei diesen Konzentrationen könnten stillende Säuglinge einer Aciclovir-Dosis von bis zu 0,3 mg/kg/Tag ausgesetzt sein.

In Anbetracht der obigen Ausführungen und der Schwere der Erkrankungen, die mit Aciclovir Noridem behandelt werden sollen, soll das Stillen vermieden werden.

##### Fruchtbarkeit

Es liegen keine Informationen über die Wirkung von Aciclovir auf die weibliche Fruchtbarkeit vor. In einer Studie mit 20 männlichen Patienten mit normaler Spermienzahl wurde gezeigt, dass oral verabreichtes Aciclovir in einer Dosierung von bis zu 1 g pro Tag über einen Zeitraum von bis zu sechs Monaten keine klinisch signifikante Wirkung auf die Spermienzahl, -motilität oder -morphologie hat. Die Ergebnisse von Fruchtbarkeitsstudien an Tieren sind in Abschnitt 5.3 aufgeführt.

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

Aciclovir Injektionslösung (i.v.) wird in der Regel bei stationären Patienten angewendet, und Informationen über die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen sind im Allgemeinen nicht von Bedeutung.

Es wurden keine Studien zur Bewertung der Auswirkungen von Aciclovir auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

## 4.8 Nebenwirkungen

Die den nachstehenden Nebenwirkungen zugeordneten Häufigkeitskategorien wurden auf der Grundlage von Daten aus klinischen Studien zur Klassifizierung von Nebenwirkungen festgelegt, wobei bekannt ist, dass diese Häufigkeit je nach Indikation variieren kann.

Die Häufigkeit anderer Nebenwirkungen konnte nicht anhand von Spontanmeldungen geschätzt werden, da keine geeigneten Daten zur Berechnung ihrer Häufigkeit vorlagen.

Für die Klassifizierung der Nebenwirkungen nach ihrer Häufigkeit wurde die folgende Konvention verwendet:

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 Blut- und Lymphsystems:**

nicht bekannt: Thrombozytopenie, Leukopenie.

### **Erkrankungen des Immunsystems:**

nicht bekannt: Anaphylaktische Reaktionen.

### **Erkrankungen des Nervensystems:**

nicht bekannt: Kopfschmerzen, Gefühl der Trunkenheit.

Gleichgewichtsstörungen, Ataxie und Dysarthrie können assoziiert oder isoliert beobachtet werden und weisen auf ein Kleinhirnsyndrom hin.

Manchmal sind schwere neurologische Störungen möglich, die Symptome einer Enzephalopathie widerspiegeln können und Verwirrung, Unruhe, Zittern, Myoklonus, Krämpfe, Halluzinationen, Psychosen, Schläfrigkeit und Koma umfassen.

Diese Symptome klingen in der Regel nach Absetzen der Behandlung ab.

Diese neurologischen Anzeichen werden in der Regel bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, die eine höhere als die empfohlene Dosis erhalten haben, oder bei älteren Patienten beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Sie können jedoch auch beobachtet werden, wenn diese Faktoren nicht vorliegen.

Beim Auftreten dieser Symptome sollte eine Untersuchung auf eine mögliche Überdosierung eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.9).

### **Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums:**

nicht bekannt: Dyspnoe.

### **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:**

Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Unterleibsschmerzen.

### **Leber- und Gallenerkrankungen:**

Häufig: Reversibler Anstieg von Serumbilirubin und Leberenzymen.

Häufigkeit nicht bekannt: Akute Leberschädigung.

### **Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes:**

Häufig: Juckreiz, Hautausschlag, Nesselsucht

Vereinzelte Fälle von Angioödemem

### **Erkrankungen der Nieren und Harnwege:**

Häufig: Erhöhte Harnstoff- und Blutkreatininwerte.

Ein rascher Anstieg der Plasmaharnstoff- und -kreatininwerte kann mit den Plasmaspitzenkonzentrationen sowie mit dem Hydratationsstatus des Patienten zusammenhängen. Um

diesen Effekt zu vermeiden, darf das Arzneimittel nicht als intravenöse Bolusinjektion, sondern muss als langsame Infusion über einen Zeitraum von einer Stunde verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).

nicht bekannt: akutes Nierenversagen, insbesondere bei älteren Personen oder bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, wenn die Dosierung überschritten wird, Nierenschmerzen. Nierenschmerzen können mit einer Nierenfunktionsstörung verbunden sein (siehe Abschnitt 4.4). Das Risiko eines akuten Nierenversagens wird durch jede Situation der Überdosierung und/oder Dehydratation oder durch die Kombination mit nephrotoxischen Arzneimitteln erhöht. Untersuchungen zu diesen Risikofaktoren sollten unabhängig vom Alter des Patienten durchgeführt werden.

Das Risiko einer Nierenschädigung kann durch Einhaltung der Dosierung, der Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (insbesondere Aufrechterhaltung einer ausreichenden Flüssigkeitszufuhr) und einer langsamen Verabreichungsrate vermieden werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

#### **Allgemeine Erkrankungen und Bedingungen am Verabreichungsort:**

nicht bekannt: Müdigkeit, Fieber.

Häufig: Entzündliche Hautveränderungen oder Venenentzündungen an der Injektionsstelle, die in Ausnahmefällen bei Paravasation oder unzureichender Verdünnung der Lösung zu Nekrosen führen können. Diese entzündlichen Läsionen stehen im Zusammenhang mit dem alkalischen pH-Wert dieses Arzneimittels.

#### 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

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

anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

### Anzeichen und Symptome

Eine Überdosierung von intravenös verabreichtem Aciclovir hat zu einem Anstieg des Serumkreatinins und des Blutharnstoffs sowie zu einer anschließenden Nierenschädigung geführt. Neurologische Wirkungen wie Verwirrung, Halluzinationen, Unruhe, Krämpfe und Koma wurden im Zusammenhang mit einer Überdosierung beschrieben.

### Behandlung

Die Patienten müssen engmaschig überwacht werden, um jegliche Anzeichen einer Toxizität zu erkennen.

Eine Hämodialyse erhöht die Ausscheidung von Aciclovir aus dem Blutkreislauf erheblich und kann daher bei einer symptomatischen Überdosierung als Behandlungsoption in Betracht gezogen werden.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Direkt wirkende antivirale Mittel, Nucleoside und Nucleotide, ausgenommen Reverse-Transkriptase-Hemmer, ATC-Code: J05AB01.

Aciclovir ist ein spezifischer Inhibitor des Herpesvirus mit *In-vitro*-Aktivität gegen *Herpes-simplex*-Viren der Typen 1 und 2 sowie das *Varizella-Zoster*-Virus (VZV).

Aciclovir hemmt, nachdem es zu Aciclovir-Triphosphat phosphoryliert wurde, die virale DNA-Synthese. Die erste Stufe der Phosphorylierung wird ausschließlich durch ein spezifisches virales Enzym vermittelt.

Bei HSV- und VZV-Viren ist dieses Enzym eine virale Thymidinkinase, die nur in mit dem Virus infizierten Zellen vorhanden ist.

Die Phosphorylierung von Aciclovir-Monophosphat zu Di- und Triphosphat wird durch zelluläre Kinasen vermittelt. Aciclovir-Triphosphat ist ein selektiver kompetitiver Inhibitor der viralen DNA-Polymerase, und der Einbau dieses Nukleosidanalogs stoppt die Verlängerung der DNA-Kette, wodurch die Synthese der viralen DNA unterbrochen wird. Die virale Replikation wird somit blockiert.

Aufgrund seiner doppelten Selektivität greift Aciclovir nicht in den Stoffwechsel gesunder Zellen ein. Die Untersuchung einer großen Zahl klinischer Isolate während einer kurativen oder präventiven Behandlung mit Aciclovir hat gezeigt, dass eine Abnahme der Empfindlichkeit gegenüber Aciclovir bei immunkompetenten Personen äußerst selten ist. Bei immungeschwächten Personen (z. B. Empfängern von Organ- und Knochenmarktransplantaten, Personen, die eine Krebschemotherapie erhalten, und Personen, die mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) infiziert sind) wurde gelegentlich eine verminderte Empfänglichkeit festgestellt.

Die seltenen Fälle von Resistenz, die beobachtet wurden, sind im Allgemeinen auf einen Mangel an viraler Thymidinkinase zurückzuführen und äußern sich in einer geringeren Virulenz. In einigen wenigen Fällen wurde eine verringerte Empfindlichkeit gegenüber Aciclovir beobachtet, die auf Veränderungen entweder der Thymidinkinase oder der viralen DNA-Polymerase zurückzuführen ist. Die Virulenz dieser Viren scheint nicht verändert zu sein.

### Klinische Studien

Es gibt keine Informationen über die Auswirkungen von oralen oder injizierbaren (IV) Formen von Aciclovir auf die Fruchtbarkeit bei Frauen.

In einer Studie mit 20 männlichen Patienten mit normaler Spermienzahl wurde gezeigt, dass oral verabreichtes Aciclovir in einer Dosierung von bis zu 1 g pro Tag über einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten keine klinisch signifikanten Auswirkungen auf die Anzahl der Spermien, ihre Beweglichkeit oder ihre Morphologie hat.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Aciclovir wird nur teilweise aus dem Darm resorbiert.

Nach Verabreichung einer Dosis von 200 mg Aciclovir alle vier Stunden an Erwachsene erreichen die maximalen durchschnittlichen Konzentrationen im Gleichgewichtszustand ( $C_{ssmax}$ ) 0,7 µg/ml (3,1 µM).

Nach Verabreichung von 400 mg und 800 mg alle vier Stunden an Erwachsene wurde ein Anstieg der  $C_{ssmax}$  proportional zur Dosis beobachtet, wobei die Werte 1,2 und 1,8 µg/ml (5,3 und 8 µM) erreichten.

### Verteilung

Aciclovir verteilt sich unter anderem im Gehirn, in den Nieren, in der Lunge, in der Leber, in den Muskeln, im Vaginalsekret und in der herpetischen Bläschenflüssigkeit.

Das durchschnittliche Verteilungsvolumen von 26 l zeigt, dass Aciclovir über das gesamte Körperwasservolumen verteilt wird. Die scheinbaren Werte nach oraler Verabreichung ( $V_d/F$ ) reichen von 2,3 bis 17,8 L/kg.

Aciclovir ist schlecht an Plasmaproteine gebunden (9-33 %), und es sind keine Arzneimittelwechselwirkungen zu erwarten, die eine Verdrängung von Aciclovir aus seinen Bindungsstellen zur Folge hätten.

Die Konzentrationen in der Zerebrospinalflüssigkeit betragen etwa 50 % der Steady-State-Plasmakonzentrationen.

### Biotransformation

Aciclovir wird hauptsächlich unverändert über die Nieren ausgeschieden. Das 9-(Carboxy-Methoxymethyl)-Guanin, der Hauptmetabolit von Aciclovir, macht etwa 10 - 15 % der mit dem Urin ausgeschiedenen Dosis aus.

### Elimination

Die durchschnittliche systemische Exposition ( $ASC_{0-\infty}$ ) gegenüber Aciclovir schwankt zwischen 1,9 und 2,2  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  nach einer Dosis von 200 mg. Bei Erwachsenen beträgt die terminale Plasmahalbwertszeit von Aciclovir nach Verabreichung von Aciclovir IV etwa 2,9 Stunden. Die renale Clearance von Aciclovir ( $CL_r=14,3 \text{ L/h}$ ) ist wesentlich höher als die Kreatinin-Clearance, was zeigt, dass neben der glomerulären Filtration auch eine tubuläre Sekretion zur Ausscheidung des Arzneimittels über die Nieren beiträgt. Die Halbwertszeit und die Gesamtclearance von Aciclovir sind von der Nierenfunktion abhängig. Es wird daher empfohlen, die Dosierung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen anzupassen. Die terminale Plasmahalbwertszeit bei Neugeborenen (0-3 Monate), die mit einer Dosis von 10 mg/kg, verabreicht als einstündige Infusion alle 8 Stunden, behandelt wurden, betrug 3,8 Stunden.

Bei älteren Menschen nimmt die Gesamtkörper-Clearance mit zunehmendem Alter ab und geht mit einer verminderten Kreatinin-Clearance einher, obwohl sich die terminale Plasmahalbwertszeit kaum verändert.

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz betrug die mittlere terminale Halbwertszeit 19,5 Stunden. Die mittlere Halbwertszeit von Aciclovir betrug 5,7 Stunden während der Hämodialyse. Die Plasmaspiegel von Aciclovir sanken während der Dialyse um etwa 60 %.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

### Mutagenität

Die Ergebnisse einer breiten Palette von Mutagenitätstests in vitro und in vivo deuten darauf hin, dass Aciclovir wahrscheinlich kein genetisches Risiko für den Menschen darstellt.

### Karzinogenität

Aciclovir erwies sich in Langzeitstudien an der Ratte und der Maus nicht als krebserregend.

### Teratogenität

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

In einem Nicht-Standard-Test an Ratten wurden fötale Anomalien beobachtet, jedoch nur nach so hohen subkutanen Dosen, dass eine maternale Toxizität auftrat. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist ungewiss.

### Fruchtbarkeit

Weitgehend reversible schädliche Wirkungen auf die Spermatogenese in Verbindung mit der Gesamttoxizität bei Ratten und Hunden wurden nur bei Aciclovir-Dosen berichtet, die weit über den therapeutisch verwendeten liegen. In Zwei-Generationen-Studien an Mäusen wurden keine Auswirkungen von (oral verabreichtem) Aciclovir auf die Fertilität festgestellt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)

### **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

30 Monate

Nach Rekonstitution für 250 mg:

Die chemische und physikalische Stabilität bei der Anwendung wurde für 24 Stunden bei 23-27°C unter künstlichem Licht und bei 2-8°C nachgewiesen, wenn das Arzneimittel in 10 ml Wasser für Injektionszwecke oder Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Lösung für Injektionszwecke gelöst wird.

Nach Rekonstitution für 500 mg:

Die chemische und physikalische Stabilität bei der Anwendung wurde für 24 Stunden bei 23-27°C unter künstlichem Licht und bei 2-8°C nachgewiesen, wenn es in 20 ml Wasser für Injektionszwecke oder Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Lösung für Injektionszwecke gelöst wird.

Nach Verdünnung auf 250 mg:

Die chemische und physikalische Stabilität bei der Anwendung wurde für 12 Stunden bei 23-27 °C mit einer Konzentration von 2,5 mg/ml Aciclovir nach Verdünnung mit den in Abschnitt 6.6 genannten kompatiblen Lösungen nachgewiesen.

Nach Verdünnung auf 500 mg:

Die chemische und physikalische Stabilität bei der Anwendung wurde bei einer Konzentration von Aciclovir 5,0 mg/ml nach Verdünnung mit den in Abschnitt 6.6 genannten kompatiblen Lösungen für 12 Stunden bei 23-27°C nachgewiesen.

Unter mikrobiologischer Sicht ist das Produkt sofort zu verwenden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerungszeiten und -bedingungen vor der Verwendung in der Verantwortung des Anwenders und betragen normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 bis 8 °C oder als die oben angegebenen Zeiten für die chemische und physikalische Stabilität bei der Verwendung, je nachdem, welcher Zeitraum kürzer ist, es sei denn, das Öffnen/Umstellen/Verdünnen hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

Nicht verwendete Lösungen sind zu verwerfen.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Zu den Lagerungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

250 mg:

Klare Typ-I-Glasfläschchen mit einem Fassungsvermögen von 10 ml, verschlossen mit einem 20-mm-Brombutylgummistopfen und 20-mm-Aluminiumdichtungen, mit abdrehbaren (dunkelblauen) Kunststoffkappen.

500 mg:

Klare Glasfläschchen vom Typ I mit einem Fassungsvermögen von 20 ml, verschlossen mit einem 20-mm-Brombutylgummistopfen und 20-mm-Aluminiumdichtungen, mit abdrehbaren (gelben) Kunststoffkappen.

Packungsgrößen: 1, 5 oder 10 Fläschchen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Aciclovir Noridem ist unmittelbar vor dem Gebrauch zuzubereiten. Nicht verwendete Lösungen sind zu verwerfen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den örtlichen Vorschriften zu entsorgen.

### Rekonstitution:

Aciclovir Noridem ist mit den folgenden Volumina von entweder Wasser für Injektionszwecke oder *Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Lösung für Injektionszwecke* zu rekonstituieren, um eine Lösung mit 25 mg Aciclovir pro ml zu erhalten:

### Formulierungsvolumen der Flüssigkeit für die Rekonstitution

Durchstechflasche mit 250 mg	10 ml
Durchstechflasche mit 500 mg	20 ml

Anhand der berechneten Dosis ist die entsprechende Anzahl und Stärke der zu verwendenden Fläschchen zu bestimmen.

Zur Rekonstitution jeder Durchstechflasche ist das empfohlene Volumen an Infusionsflüssigkeit hinzuzufügen und vorsichtig zu schütteln, bis sich der Inhalt der Durchstechflasche vollständig aufgelöst hat.

### Anwendung

Die erforderliche Dosis von Aciclovir Noridem ist durch langsame intravenöse Infusion über einen Zeitraum von einer Stunde zu verabreichen.

Nach der Rekonstitution kann Aciclovir Noridem durch eine Infusionspumpe mit kontrollierter Rate verabreicht werden. Alternativ kann die rekonstituierte Lösung weiter verdünnt werden, um eine Aciclovir-Konzentration von nicht mehr als 5 mg/ml (0,5% w/v) für die Verabreichung durch Infusion zu erhalten.

Das erforderliche Volumen der rekonstituierten Lösung ist der gewählten Infusionslösung, wie unten empfohlen, zuzusetzen und gut zu schütteln, um eine ausreichende Durchmischung zu gewährleisten.

Bei Kindern und Neugeborenen, bei denen es ratsam ist, das Volumen der Infusionsflüssigkeit so gering wie möglich zu halten, wird empfohlen, die Verdünnung auf der Grundlage von 4 ml rekonstituierter Lösung (100 mg Aciclovir) zu 20 ml Infusionsflüssigkeit vorzunehmen.

Für Erwachsene wird empfohlen, Infusionsbeutel mit 100 ml Infusionsflüssigkeit zu verwenden, auch wenn dadurch eine Aciclovirkonzentration von deutlich unter 0,5 % w/v erreicht würde. So kann ein 100-ml-Infusionsbeutel für jede Dosis zwischen 250 mg und 500 mg Aciclovir (10 und 20 ml der rekonstituierten Lösung) verwendet werden, während für Dosen zwischen 500 mg und 1000 mg ein zweiter Beutel verwendet werden muss.

Bei Verdünnung gemäß den empfohlenen Schemata ist Aciclovir Noridem bekanntermaßen mit den folgenden Infusionsflüssigkeiten kompatibel:

- Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Lösung zur Injektion
- Natriumchlorid als intravenöse Infusion (0,45 % w/v)
- Natriumchlorid (0,18 % w/v) und Glucose (4 % w/v) als intravenöse Infusion
- Natriumchlorid (0,45% w/v) und Glukose (2,5% w/v) Intravenöse Infusion
- Zusammengesetzte Natriumlactat-Intravenen-Infusion (Hartmannsche Lösung).

Aciclovir Noridem ergibt nach Verdünnung gemäß dem obigen Schema eine Aciclovir-Konzentration von nicht mehr als 0,5 % w/v.

Da kein antimikrobielles Konservierungsmittel enthalten ist, muss die Rekonstitution und Verdünnung unter vollständig aseptischen Bedingungen unmittelbar vor der Anwendung erfolgen, und die nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

Die rekonstituierten oder verdünnten Lösungen dürfen nicht gekühlt werden.

Tritt in der Lösung vor oder während der Infusion eine sichtbare Trübung oder Kristallisation auf, ist das Präparat zu verwerfen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Noridem Enterprises Limited  
Evagorou & Makariou  
Mitsi Building 3, Office 115  
1065 Nikosia  
Zypern

### Vertrieb:

hameln pharma gmbh  
Inselstraße 1  
31787 Hameln

Bei Fragen zu diesem Arzneimittel wenden Sie sich bitte an die hameln pharma gmbh.

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

Aciclovir Noridem 250 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung  
Z.Nr.:

Aciclovir Noridem 500 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung  
Z.Nr.:

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

Datum der Erteilung der Zulassung:

## **10. STAND DER INFORMATION**

17.11.2022

## **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.