

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Aciclovir Hikma 250 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Aciclovir Hikma 500 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche Aciclovir 250 mg enthält 250 mg Aciclovir als Natriumsalz.

Jede Durchstechflasche Aciclovir 500 mg enthält 500 mg Aciclovir als Natriumsalz.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Aciclovir Hikma 250 mg: Jede Durchstechflasche enthält 26,2 mg Natrium.

Aciclovir Hikma 500 mg: Jede Durchstechflasche enthält 52,2 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Weißes Pulver

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Aciclovir Hikma ist indiziert zur

- Behandlung von Herpes simplex-Infektionen bei immungeschwächten Patienten und schweren erstmalig auftretenden genitalen Herpes-simplex-Infektionen bei nicht immungeschwächten Patienten.
- Prophylaxe von Herpes simplex-Infektionen bei immungeschwächten Patienten.
- 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 von Herpes enzephalitis.
- 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 enzephalitis) oder Varicella zoster-Infektionen sollte Aciclovir Hikma in Dosen von 5 mg/kg Körpergewicht alle 8 Stunden angewendet werden, vorausgesetzt, dass die Nierenfunktion nicht beeinträchtigt ist (siehe Dosierung bei Beeinträchtigung der Nierenfunktion).

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

Bei adipösen Patienten, denen Aciclovir entsprechend ihrem tatsächlichen Körpergewicht intravenös verabreicht wird, können höhere Plasmakonzentrationen auftreten (siehe Abschnitt 5.2). Daher sollte für adipöse Patienten, insbesondere für adipöse Patienten mit Nierenfunktionsstörung oder in fortgeschrittenem Alter, eine geringere Dosierung erwogen werden.

Kinder und Jugendliche

Die Dosis von Aciclovir Hikma für Kinder im Alter zwischen 3 Monaten und 12 Jahren wird auf der Basis der Körperoberfläche berechnet.

Bei Kindern im Alter von 3 Monaten oder älter mit Herpes simplex (Ausnahme: Herpes encephalitis) oder Varicella zoster-Infektionen sollte Aciclovir Hikma in Dosen von 250 mg pro Quadratmeter Körperoberfläche alle 8 Stunden angewendet werden, vorausgesetzt, dass die Nierenfunktion nicht beeinträchtigt ist.

Bei Kindern mit Varicella zoster-Infektionen und geschwächter Immunabwehr oder Kindern mit Herpes encephalitis sollte Aciclovir Hikma in Dosen von 500 mg pro Quadratmeter Körperoberfläche alle 8 Stunden angewendet werden, vorausgesetzt, dass die Nierenfunktion nicht beeinträchtigt ist.

Die Dosierung von Aciclovir Hikma bei Neugeborenen und Säuglingen bis zu 3 Monaten wird auf der Basis Ihres Körpergewichts berechnet.

Die empfohlene Dosis für Neugeborene und Kleinkinder bis zu 3 Monaten mit Herpes simplex-Infektionen ist 20 mg/kg Körpergewicht Aciclovir Hikma intravenös alle 8 Stunden für 21 Tage bei disseminierter und CNS Krankheit oder für 14 Tage bei Krankheiten, die sich auf die Haut und Schleimhäute beschränken.

Kleinkinder und Kinder mit beeinträchtigter Nierenfunktion erhalten eine an den Grad der Nierenfunktionsstörung angepasste Dosis (siehe Beeinträchtigung der Nierenfunktion).

Ältere Patienten:

Die Möglichkeit einer Nierenfunktionsstörung bei älteren Patienten muss berücksichtigt und die Dosierung entsprechend angepasst werden (siehe Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion). Es muss für eine angemessene Flüssigkeitszufuhr gesorgt werden.

Beeinträchtigung der Nierenfunktion:

Vorsicht ist angebracht bei der Anwendung von Aciclovir Hikma bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion. Es muss für eine angemessene Flüssigkeitszufuhr gesorgt werden.

Die Anpassung der Dosierung für Patienten mit Nierenfunktionsstörung erfolgt auf Grundlage der Kreatinin-Clearance in ml/min für Erwachsene und Jugendliche und in ml /min/1,73 m² für Säuglinge und Kinder unter 13 Jahren. Die folgenden Dosisempfehlungen werden gegeben:

Dosisanpassung bei Erwachsenen und Jugendlichen:

Kreatinin-Clearance	Dosierung
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.

0 (anurisch) bis
10 ml/min

Bei Patienten in einer kontinuierlichen ambulanten Peritonealdialysebehandlung (CAPD) sollte die oben empfohlene Dosis (5 oder 10 mg/kg Körpergewicht) halbiert und alle 24 Stunden gegeben werden.
Bei Hämodialysepatienten sollte die oben empfohlene Dosis (5 oder 10 mg/kg Körpergewicht) halbiert und sofort nach der Dialyse und danach alle 24 Stunden gegeben werden.

Dosisanpassung bei Kleinkindern und Kindern

Kreatinin-Clearance	Dosierung
25 bis 50 ml/min/1,73m ²	Die oben empfohlene Dosis (250-500 mg/m ² Körperoberfläche oder 20 mg/kg Körpergewicht) sollte alle 12 Stunden gegeben werden.
10 bis 25 ml/min/1,73m ²	Die oben empfohlene Dosis (250-500 mg/m ² Körperoberfläche oder 20 mg/kg Körpergewicht) sollte alle 24 Stunden gegeben werden.
0 (anurisch) bis 10 ml/min/1,73m ²	Bei Patienten in einer kontinuierlichen ambulanten Peritonealdialysebehandlung (CAPD) sollte die oben empfohlene Dosis (250-500 mg/m ² Körperoberfläche oder 20 mg/kg Körpergewicht) halbiert und alle 24 Stunden gegeben werden. Bei Hämodialysepatienten sollte die oben empfohlene Dosis (250-500 mg/m ² Körperoberfläche oder 20 mg/kg Körpergewicht) halbiert und sofort nach der Dialyse und danach alle 24 Stunden gegeben werden.

Art der Anwendung:

Intravenöse Anwendung

Langsame intravenöse Infusion über 1 Stunde.

Eine Behandlung mit Aciclovir dauert normalerweise 5 Tage, dies kann jedoch an den Gesundheitszustand des Patienten und den Therapieerfolg angepasst werden. Die Behandlung von Herpes Encephalitis dauert normalerweise 10 Tage. Die Behandlung von Neugeborenen mit Herpes Infektion dauert normalerweise 14 Tage für Schleimhautinfektionen (Haut-Auge-Mund) und 21 Tage für disseminierte und CNS Krankheiten.

Die Dauer einer prophylaktischen Anwendung von Aciclovir hängt davon ab, wie lang der Zeitraum ist, in dem das Risiko besteht.

Bezüglich der Hinweise für die Handhabung und Entsorgung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es muss für eine angemessene Flüssigkeitszufuhr bei Patienten, die Aciclovir intravenös oder in hohen oralen Dosen erhalten, gesorgt werden.

Intravenöse Infusionen sollten über eine Zeitspanne von wenigstens einer Stunde gegeben werden, um eine Präzipitation von Aciclovir in der Niere zu vermeiden. Schnelle Injektionen oder Bolusinjektionen sind zu vermeiden.

Das Risiko für eine Nierenschädigung ist bei gleichzeitiger Verabreichung anderer nephrotoxischer Arzneimittel erhöht. Vorsicht ist geboten, wenn intravenös verabreichtes Aciclovir zusammen mit anderen nephrotoxischen Arzneimitteln angewendet wird.

Der Kontakt mit den Augen oder ungeschützter Haut sollte vermieden werden.

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und ältere Patienten

Aciclovir wird renal eliminiert, daher muss die Dosis bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Ältere Patienten: Bei älteren Patienten nimmt die globale Aciclovir-Clearance parallel mit der Kreatinin-Clearance ab. Besondere Vorsicht ist bei der Dosisreduzierung bei älteren Patienten mit eingeschränkter Kreatinin-Clearance erforderlich. Es wird empfohlen die Flüssigkeitszufuhr und die Kreatinin-Clearance vor der Anwendung von hohen Dosen Aciclovir, besonders bei älteren Patienten, die eine eingeschränkte Nierenfunktion bei normalen Serum Kreatininwerten, zu überprüfen.

Bei älteren Patienten und Patienten mit Einschränkung der Nierenfunktion besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung neurologischer Nebenwirkungen. Die Patienten sollten engmaschig auf entsprechende Symptome überwacht werden. Aus den berichteten Fällen geht hervor, dass diese Reaktionen nach Absetzen der Behandlung im Allgemeinen reversibel waren (siehe Abschnitt 4.8).

Wird Aciclovir Hikma in einer hohen Dosis verabreicht, wie z. B. bei der Behandlung von Herpes-Enzephalitis, sollte ebenfalls eine Überprüfung der Nierenfunktion erfolgen. Dies gilt in besonderem Maße bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und bei Patienten, die wenig Flüssigkeit zu sich nehmen.

Die rekonstituierte Lösung hat einen pH-Wert von ca. 11 und darf nicht peroral verabreicht werden.

Bei stark immunsupprimierten Patienten kann eine längere oder wiederholte Behandlung mit Aciclovir zu einer Selektion von Virusstämmen mit reduzierter Empfindlichkeit führen, mit der Folge, dass diese Patienten auf die weitere Behandlung mit Aciclovir möglicherweise nicht mehr ansprechen (siehe Abschnitt 5.1).

Aciclovir Hikma 250 mg:

Dieses Arzneimittel enthält 26,2 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 1,31% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Aciclovir Hikma 500 mg:

Dieses Arzneimittel enthält 52,2mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 2,61% 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

Aciclovir wird hauptsächlich unverändert renal durch aktive tubuläre Sekretion in den Urin ausgeschieden. Gleichzeitig angewendete Arzneimittel, die ebenfalls über diesen Mechanismus ausgeschieden werden, können die Plasmakonzentration von Aciclovir erhöhen. **Probenecid** und **Cimetidin** erhöhen über diesen Mechanismus die AUC von Aciclovir und verringern dessen renale Clearance. Aufgrund der großen therapeutischen Breite von Aciclovir ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich.

Die gleichzeitige Anwendung von intravenös verabreichtem Aciclovir zusammen mit Arzneimitteln, die ebenfalls über renale tubuläre Sekretion ausgeschieden werden, sollte mit Vorsicht erfolgen; es besteht die Möglichkeit erhöhter Plasmaspiegel eines oder beider Arzneimittel oder ihrer Metaboliten. Bei einer gemeinsamen Anwendung von Aciclovir und **Mycophenolat-Mofetil**, ein immunsuppressiver Wirkstoff, der bei Transplantationspatienten verwendet wird, wurde ein Anstieg der AUCs von Aciclovir und dem inaktiven Metaboliten von Mycophenolat-Mofetil im Plasma gefunden. Bei gleichzeitiger Anwendung von hochdosiertem intravenösem Aciclovir und **Lithium** sind die Lithium-Serumkonzentrationen wegen des Risikos einer Lithium-Toxizität engmaschig zu überwachen. Vorsicht ist ebenfalls angezeigt (mit Überwachung der Nierenfunktion) bei gleichzeitiger Anwendung von intravenösem Aciclovir mit Arzneimitteln, die andere Aspekte der Nierenphysiologie beeinflussen, (z. B. **Ciclosporin**, **Tacrolimus**).

Eine experimentelle Studie mit 5 männlichen Probanden zeigte, dass die gleichzeitige Anwendung von Aciclovir und **Theophyllin** zu einem Anstieg der AUC von Theophyllin um ca. 50 % führt. Daher wird bei gleichzeitiger Anwendung eine engmaschige Überwachung der Theophyllin-Konzentrationen im Plasma empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Es liegen keine Informationen über einen Einfluss auf die weibliche Fertilität beim Menschen vor. In einer Studie an 20 männlichen Patienten mit normaler Spermienzahl, die Aciclovir oral in Dosen bis zu 1 g pro Tag über bis zu 6 Monaten einnahmen, wurden keine klinisch signifikanten Auswirkungen auf die Zahl, Motilität oder Morphologie der Spermien gefunden.

Schwangerschaft

Aciclovir sollte während der Schwangerschaft nur verwendet werden, wenn der potentielle Nutzen für den Patienten das potentielle Risiko nicht bekannter Risiken überwiegt.

Nach Markteinführung wurde der Ausgang von Schwangerschaften unter der Behandlung mit allen Formen von Aciclovir in einem Schwangerschaftsregister dokumentiert. Die Befunde aus dem Register lassen keine erhöhte Zahl an Fehlbildungen bei mit Aciclovir behandelten Patienten im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung erkennen; erfasste Fehlbildungen zeigten weder einzigartige noch konstante Muster, die auf einen Zusammenhang hindeuten könnten.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte Effekte in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität.

Stillzeit

Nach oraler Verabreichung von 200 mg Aciclovir 5-mal täglich wurden in der Muttermilch Aciclovir-Konzentrationen gefunden, die dem 0,6 bis 4,1fachen der jeweiligen Aciclovir-Plasmaspiegel entsprechen. Ein Säugling wäre demnach Aciclovir-Konzentrationen von bis zu 0,3 mg/kg KG/Tag ausgesetzt. Vorsicht ist deshalb geboten wenn Aciclovir Hikma bei stillenden Frauen angewendet wird.

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

Intravenöses Aciclovir wird üblicherweise bei hospitalisierten Patienten eingesetzt, weshalb Informationen über die Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen üblicherweise nicht relevant sind. Es wurden keine Studien durchgeführt, um die Auswirkungen von Aciclovir auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen zu untersuchen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Kategorien der Häufigkeitsangaben in Verbindung mit den unten genannten Nebenwirkungen sind Schätzungen. Für die meisten Nebenwirkungen liegen keine geeigneten Daten zur Bestimmung der Häufigkeit vor. Die Nebenwirkungen können außerdem in ihrer Häufigkeit in Abhängigkeit von der Indikation variieren.

Die folgende Terminologie wurde verwendet, um das Auftreten der Nebenwirkungen zu klassifizieren:

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 $< 1/10.000$.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

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

Erkrankungen des Immunsystems:

Sehr selten: Anaphylaxie.

Psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems:

Sehr selten: Kopfschmerzen, Schwindel, Erregung, Verwirrheitszustände, Tremor, Ataxie, Dysarthrie, Halluzinationen, psychotische Symptome, Krämpfe, Somnolenz, 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: Atemnot.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig: Übelkeit, Erbrechen.

Sehr selten: Diarrhoe, 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: Beeinträchtigung der Nierenfunktion, akutes Nierenversagen und Nierenschmerzen.

Es sollte auf eine ausreichende 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: Erschöpfung, Fieber, lokale Entzündungsreaktionen.

Bei versehentlicher Infusion von Aciclovir i.v. 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt.

Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung von intravenösem 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

Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen einer Toxizität überwacht werden. 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: Antivirales Mittel, ATC-Code: J05AB01

Wirkungsweise: Aciclovir ist ein synthetisches acyclisches Purinnucleosidanalogon 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) normaler, nicht infizierter 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 Nucleosidanalogue, das durch zelluläre Enzyme weiter zum Diphosphat und schließlich zum Triphosphat umgesetzt wird, um. Aciclovirtriphosphat wirkt als Inhibitor und Substrat für die Herpes-spezifische DNA-Polymerase und verhindert so die Synthese weiterer viraler DNA.

Die Resistenz gegenüber Aciclovir resultiert normalerweise aus einem Mangel an Virus-Thymidinkinase, wodurch das Virus im normalen Wirt im Nachteil ist. Die reduzierte Sensitivität gegenüber Aciclovir ergibt sich durch geringe Änderungen in der Virus-Thymidinkinase oder der DNA-Polymerase. Die Virulenz dieser Varianten ähnelt der des Wildtyp Virus. Die Kontrolle von klinischen HSV und VZV Isolaten von Patienten, die Aciclovir erhielten, zeigte, dass Viren mit verminderter Sensitivität gegenüber Aciclovir sehr selten im immunkompetenten Wirten sind. Sie werden selten in stark immunkomprimierten Personen, z.B. Empfänger von Organ- oder Knochenmarkstransplantaten, Patienten die eine Chemotherapie gegen maligne Erkrankungen erhielten und Personen, die mit HIV infiziert sind, gefunden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Bei Erwachsenen wurde nach einer 1-stündigen Infusion von 2,5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg bzw. Aciclovir eine maximale durchschnittliche Plasmakonzentration (C_{ssmax}) im Fließgleichgewicht (Steady State) von 22,7 $\mu\text{mol/l}$ (5,1 $\mu\text{g/ml}$), 43,6 $\mu\text{mol/l}$ (9,8 $\mu\text{g/ml}$), 92 $\mu\text{mol/l}$ (20,7 $\mu\text{g/ml}$) gemessen. 7 Stunden später wurden zugehörige Basiswerte (C_{ssmin}) von 2,2 $\mu\text{mol/l}$ (0,5 $\mu\text{g/ml}$), 3,1 $\mu\text{mol/l}$ (0,7 $\mu\text{g/ml}$), 10,2 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 $\mu\text{g/ml}$) 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_{ssmax}) und die Basiswerte (C_{ssmin}) 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_{ssmax} -Wert von 61,2 $\mu\text{mol/l}$ (13,8 $\mu\text{g/ml}$) und ein C_{ssmin} -Wert von 10,1 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 $\mu\text{g/ml}$) 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 $\mu\text{mol/l}$ (18,8 $\mu\text{g/ml}$) und einem C_{min} -Wert von 14,1 $\mu\text{mol/l}$ (3,2 $\mu\text{g/ml}$) auf.

Verteilung

In einer klinischen Studie mit krankhaft adipösen weiblichen Patienten (n=7), die mit intravenösem Aciclovir auf Grundlage des aktuellen Körpergewichts behandelt wurden, erreichte die Plasmakonzentration ungefähr den doppelten Wert von normalgewichtigen Patienten (n=5), was dem Unterschied im Körpergewicht zwischen den beiden Gruppen entsprach.

Die Spiegel im Liquor cerebrospinalis betragen ungefähr 50 % der entsprechenden Plasmaspiegel.

Die Plasmaeiweiß-Bindung ist relativ niedrig (9 bis 33 %), und es wird nicht angenommen, dass es zu Arzneimittelwechselwirkungen kommt, bei denen die Verdrängung von Bindungsstellen eine Rolle spielt.

Elimination

Für Erwachsene wurden nach Gabe von Aciclovir Plasmahalbwertszeiten von rund 2,9 Stunden ermittelt. Der größte Teil des Arzneimittels wird unverändert über die Niere ausgeschieden. Die renale Clearance von Aciclovir ist wesentlich größer als die Creatinin-Clearance, was darauf hindeutet, dass zusätzlich zur glomerulären Filtration Sekretion über die Tubuli zur renalen Elimination des Arzneimittels beiträgt. Der Hauptmetabolit von

Aciclovir ist 9- Carboxymethoxymethylguanin, sein Anteil beträgt 10 bis 15 % der über den Urin ausgeschiedenen Dosis.

Wird Aciclovir eine Stunde nach Einnahme von 1 g Probenecid gegeben, so wird die Plasmahalbwertszeit um 18 % verlängert und die Fläche unter der Plasma-Konzentrations-Zeit-Kurve um 40 % vergrößert.

Die terminale Plasma-Halbwertszeit bei diesen Patienten betrug 3,8 Stunden. Bei älteren Patienten sinkt die Gesamtkörper-Clearance mit zunehmendem Alter und hängt mit einem Absinken der Creatinin-Clearance zusammen, auch wenn es nur geringe Änderungen in der terminalen Plasma-Halbwertszeit gibt.

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz beträgt die durchschnittliche Plasmahalbwertszeit etwa 19,5 Stunden. Die mittlere Plasmahalbwertszeit während der Hämodialyse beträgt 5,7 Stunden. Während der Hämodialyse fallen die Aciclovir-Plasmaspiegel um etwa 60 %.

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.

Cancerogenität

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 foetale Abnormalitäten 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

Natriumhydroxid (zur pH Einstellung).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Die chemische und physikalische Haltbarkeit der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 12 Stunden bei 15°-25° Grad gezeigt.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wird sie nicht sofort verwendet, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C aufbewahren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Typ I Glas Durchstechflaschen mit Bromobutylgummi-Stopfen und einer Aluminium-Bördelkappe.

10 ml Durchstechflaschen mit 250 mg Aciclovir in einem Karton mit 5 oder 10 Flaschen.

20 ml Durchstechflaschen mit 500 mg Aciclovir in einem Karton mit 5 oder 10 Flaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Rekonstitution:

Aciclovir Hikma wird in den folgenden Volumen Wasser für Injektionszwecke oder Natriumchlorid Lösung (0,9%) aufgelöst. Die fertige Lösung hat dann eine Konzentration von 25 mg Aciclovir pro ml.

<u>Formulierung</u>	<u>Volume für Rekonstitution</u>
250 mg Flasche	10 ml
500 mg Flasche	20 ml

Anhand der kalkulierten Dosis wird die Stärke und die Anzahl der Fläschchen bestimmt. Um das Pulver aufzulösen, wird die empfohlene Menge Infusionslösung hinzugegeben und leicht geschüttelt bis sich das Pulver komplett aufgelöst hat.

Anwendung:

Die erforderliche Dosis Aciclovir Hikma wird als langsame intravenöse Infusion über 1 Stunde gegeben.

Nach der Rekonstitution kann Aciclovir Hikma über eine zuflussgeregelterte Pumpe gegeben werden.

Alternativ kann die rekonstituierte Lösung bis zu einer Aciclovir Konzentration von höchstens 5 mg/ml (0,5% w/v) für eine Infusionslösung weiter verdünnt werden.

Dazu wird das benötigte Volumen der rekonstituierten Lösung zu der gewählten Infusionslösung, wie unten beschrieben, gegeben. Gut schütteln, um ein vollständiges Mischen sicher zu stellen.

Für Kinder und Neugeborene, bei denen die Infusionslösung auf ein Minimalvolumen beschränkt werden soll, wird empfohlen, die Verdünnung auf der Basis von 4 ml Lösung (100 mg Aciclovir) und 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. Ein 100 ml Infusionsbeutel kann für jede Dosis zwischen 250 mg und 500 mg Aciclovir verwendet werden, für Dosen zwischen 500 und 1000 mg muss dann aber ein zweiter Beutel verwendet werden.

In Übereinstimmung mit den empfohlenen Verdünnungsangaben ist Aciclovir Hikma mit folgenden Infusionslösungen kompatibel und für bis zu 12 Stunden bei Raumtemperatur (15°C-25°C) haltbar:

- Natriumchlorid (0,45 % w/v und 0,9 % w/v) Infusionslösung
- Natriumchlorid (0,18 % w/v) und Glucose (4 % w/v) Infusionslösung
- Natriumchlorid (0,45 % w/v) und Glucose (2,5 % w/v) Infusionslösung
- Natriumlactat Infusionslösung (Hartmann-Lösung)

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

Da keine Konservierungsmittel enthalten sind, muss die Rekonstitution und Verdünnung unter aseptischen Bedingungen direkt vor der Anwendung durchgeführt werden. Nicht gebrauchte Lösung ist zu verwerfen.

Die rekonstituierte Lösung darf nicht im Kühlschrank aufbewahrt werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó 8, 8A - 8B, Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugal

Mitvertrieb:
Hikma Pharma GmbH
Lochhamer Str. 13
82152 Martinsried
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

91119.00.00
91120.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 13. März 2015

10. STAND DER INFORMATION

05/ 2019