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 Gürtelrose (Varicella-zoster-Virus) bei immunkompetenten Patienten mit vorhersehbarer 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

<u>Dosierung</u>

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren:
Bei Patienten mit *Herpes-simplex*-Infektionen (Ausnahme: Herpes-Enzephalitis) und zur Prophylaxe oder bei *Varicella-zoster*-Infektionen ist Aciclovir Hikma in Dosen von 5 mg/kg Körpergewicht alle 8 Stunden anzuwenden, vorausgesetzt, die Nierenfunktion ist nicht beeinträchtigt (siehe Abschnitt „Beeinträchtigung der Nierenfunktion“).

Bei Patienten mit *Varicella-zoster*-Infektionen und geschwächter Immunabwehr oder Patienten mit Herpes-Enzephalitis ist Aciclovir Hikma in Dosen von 10 mg/kg Körpergewicht

alle 8 Stunden anzuwenden, vorausgesetzt, die Nierenfunktion ist nicht beeinträchtigt (siehe Abschnitt zur Dosierung bei „Beeinträchtigung der Nierenfunktion“).

Bei adipösen Patienten, bei denen Aciclovir entsprechend ihrem tatsächlichen Körpergewicht intravenös angewendet wird, können höhere Plasmakonzentrationen auftreten (siehe Abschnitt 5.2). Daher ist bei adipösen Patienten, insbesondere bei denen mit Nierenfunktionsstörung oder in fortgeschrittenem Alter, eine geringere Dosis in Erwägung zu ziehen.

Kinder und Jugendliche
Die Dosis von Aciclovir Hikma für Neugeborene und Kinder bis 12 Jahren wird auf der Basis des Körpergewichts berechnet.

Neugeborene mit *Herpes-simplex*-Infektionen (bestätigt oder vermutet):
Die Dosierung von Aciclovir Hikma bei Neugeborenen und Säuglingen bis zu 3 Monaten wird auf der Basis ihres Körpergewichts berechnet.

Aciclovir 20 mg/kg Körpergewicht intravenös alle 8 Stunden für 21 Tage bei disseminierter und das zentrale Nervensystem betreffender Erkrankung oder für 14 Tage bei Krankheiten, die sich auf die Haut und Schleimhäute beschränken.

Säuglinge, Kleinkinder und Kinder ab 3 Monaten mit *Herpes-simplex*- oder *Varizella-Zoster*-Infektion (außer Herpes-Enzephalitis) sollen 10 mg/kg Körpergewicht intravenös alle 8 Stunden erhalten, es sei denn, die Nierenfunktion ist beeinträchtigt.

Säuglingen, Kleinkindern und Kindern ab 3 Monaten mit Herpes-Enzephalitis sollen 20 mg/kg Körpergewicht intravenös alle 8 Stunden verabreicht werden, es sei denn, die Nierenfunktion ist beeinträchtigt.

Immungeschwächte Säuglinge, Kleinkinder und Kinder im Alter von 3 Monaten bis 12 Jahren mit einer *Varizella-Zoster*-Infektion sollen 20 mg/kg Körpergewicht intravenös alle 8 Stunden erhalten, es sei denn, die Nierenfunktion ist beeinträchtigt.

Immungeschwächte Säuglinge, Kleinkinder und Kinder im Alter von 3 Monaten bis 12 Jahren mit einer *Herpes-simplex*-Infektion sollen 20 mg/kg Körpergewicht intravenös alle 8 Stunden erhalten, und zwar für 21 Tage lang bei Herpes-Enzephalitis oder für 14 Tage bei einer auf Haut und Schleimhäute beschränkten Erkrankung, es sei denn, die Nierenfunktion ist beeinträchtigt.

Neugeborene, Säuglinge, Kleinkinder und Kinder mit beeinträchtigter Nierenfunktion erhalten eine an den Grad der Nierenfunktionsstörung angepasste Dosis (siehe Abschnitt „Beeinträchtigung der Nierenfunktion“).

Ältere Patienten:
Die Möglichkeit einer Nierenfunktionsstörung bei älteren Patienten muss berücksichtigt und die Dosierung entsprechend angepasst werden (siehe Abschnitt „Beeinträchtigung der Nierenfunktion“). Es muss auf eine angemessene Flüssigkeitszufuhr geachtet werden.

Beeinträchtigung der Nierenfunktion:
Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Aciclovir Hikma bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion. Es muss auf eine angemessene Flüssigkeitszufuhr geachtet werden.

Die Anpassung der Dosis für Patienten mit Nierenfunktionsstörung erfolgt auf Grundlage der Kreatinin-Clearance in ml/min für Erwachsene und Jugendliche und in ml/min/1,73 m^2 für

Neugeborene, Säuglinge, Kleinkinder und Kinder bis 12 Jahren. Die folgenden Dosisanpassungen werden empfohlen:

Dosisanpassung bei Erwachsenen und Jugendlichen > 12 Jahren:

Kreatinin-Clearance	**Dosierung für *Herpes-simplex* oder *Varicella-zoster*-Infektionen**	**Dosierung für *Herpes-simplex*-Enzephalitis oder immunsupprimierten Patienten mit *Varizella-zoster***
25 bis 50 ml/min	5 mg/kg Körpergewicht alle 12 Stunden	10 mg/kg Körpergewicht alle 12 Stunden
10 bis 25 ml/min	5 mg/kg Körpergewicht alle 24 Stunden	10 mg/kg Körpergewicht alle 24 Stunden
0 (anurisch) bis 10 ml/min	2,5 mg/kg Körpergewicht alle 24 Stunden	5 mg/kg Körpergewicht alle 24 Stunden
Dialysepflichtige Patienten	2,5 mg/kg Körpergewicht alle 24 Stunden nach der Dialyse	5 mg/kg Körpergewicht alle 24 Stunden nach der Dialyse

Dosisanpassung bei Neugeborenen, Säuglingen, Kleinkindern und Kindern ≤ 12 Jahre:

Kreatinin-Clearance	**Dosierung für *Herpes-simplex* oder *Varicella-zoster*-Infektionen**	**Dosierung für *Herpes-simplex*-Enzephalitis oder immunsupprimierten Patienten mit *Varizella-zoster***
25 bis 50 ml/min/1,73m^2	10 mg/kg Körpergewicht zweimal täglich	20 mg/kg Körpergewicht zweimal täglich
10 bis 25 ml/min/1,73m^2	5 mg/kg Körpergewicht zweimal täglich	10 mg/kg Körpergewicht zweimal täglich
0 (anurisch) bis 10 ml/min/1,73m^2	2,5 mg/kg Körpergewicht zweimal täglich	5 mg/kg Körpergewicht zweimal täglich
Dialysepflichtige Patienten	2,5 mg/kg Körpergewicht zweimal täglich nach der Dialyse	5 mg/kg Körpergewicht zweimal täglich nach der Dialyse

Art der Anwendung:

Intravenöse Anwendung
Langsame intravenöse Infusion über 1 Stunde.

Eine Behandlung mit Aciclovir Hikma dauert in der Regel 5 Tage, dies kann jedoch an den Gesundheitszustand des Patienten und den Therapieerfolg angepasst werden. Die Behandlung von Herpes-Enzephalitis dauert in der Regel 10 Tage. Die Behandlung von *Herpes*-Infektion bei Neugeborenen dauert in der Regel 14 Tage für Schleimhautinfektionen (Haut-Auge-Mund) und 21 Tage bei disseminierten oder das zentrale Nervensystem betreffenden Erkrankungen.

Die Dauer einer prophylaktischen Anwendung von Aciclovir Hikma 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 auf eine angemessene Flüssigkeitszufuhr bei Patienten, bei denen Aciclovir intravenös oder in hohen oralen Dosen angewendet wird, geachtet werden.

Intravenöse Infusionen sind über eine Zeitspanne von wenigstens einer Stunde zu verabreichen, 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 Anwendung 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 muss vermieden werden.

<u>Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und ältere Patienten</u>
Aciclovir wird renal eliminiert, daher muss die Dosis bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Dosierung bei älteren Patienten: Bei älteren Patienten nimmt die Gesamt-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 Aciclovir-Dosen zu überprüfen, insbesondere bei älteren Patienten, die trotz normaler Serum-Kreatininwerte eine eingeschränkte Nierenfunktion haben können.
Bei älteren Patienten und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung neurologischer Nebenwirkungen. Die Patienten sind engmaschig auf entsprechende Symptome zu überwachen. Aus den berichteten Fällen geht hervor, dass diese Reaktionen nach Absetzen der Behandlung im Allgemeinen reversibel waren (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten, bei denen Aciclovir Hikma in hohen Dosen angewendet wird, wie z. B. bei der Behandlung von Herpes-Enzephalitis, ist besondere Vorsicht hinsichtlich der Nierenfunktion geboten. Dies gilt in besonderem Maße bei Patienten, die dehydriert sind oder mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Die rekonstituierte Lösung von Aciclovir Hikma hat einen pH-Wert von ca. 11 und darf nicht peroral angewendet 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 durch aktive renale 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.

Bei Patienten, die intravenös Aciclovir erhalten, ist bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die ebenfalls über renale tubuläre Sekretion ausgeschieden werden, Vorsicht geboten, da die Plasmaspiegel eines oder beider Arzneimittel oder ihrer Metaboliten möglicherweise erhöht sind. Bei gleichzeitiger Anwendung von Aciclovir und **Mycophenolat-Mofetil,** ein Immunsuppressivum, das bei Transplantationspatienten angewendet wird, wurde eine Erhöhung der Plasma-AUCs von Aciclovir und des inaktiven Metaboliten von Mycophenolat-Mofetil nachgewiesen.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit hochdosiertem intravenös verabreichtem Aciclovir und **Lithium** sind die Lithium-Serumkonzentrationen wegen des Risikos einer Lithiumtoxizität engmaschig zu überwachen. Vorsicht ist ebenfalls geboten (mit Überwachung auf Veränderungen der Nierenfunktion) bei gleichzeitiger Anwendung von intravenös verabreichtem Aciclovir zusammen 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

<u>Schwangerschaft</u>
Die Anwendung von Aciclovir während der Schwangerschaft wird nur empfohlen, wenn der potentielle Nutzen für die Patientin die Möglichkeit unbekannter 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.

<u>Stillzeit</u>
Nach Einnahme von 200 mg Aciclovir 5-mal täglich wurden in der Muttermilch Aciclovir-Konzentrationen gefunden, die dem 0,6 bis 4,1-fachen der jeweiligen Aciclovir-Plasmaspiegel entsprechen. Ein Säugling wäre demnach Aciclovir-Konzentrationen von bis

zu 0,3 mg/kg Körpergewicht/Tag ausgesetzt. Es ist deshalb Vorsicht geboten, wenn Aciclovir Hikma bei stillenden Frauen angewendet wird.

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 in Dosen bis zu 1 g pro Tag über einen Zeitraum bis zu 6 Monaten einnahmen, wurden keine klinisch signifikanten Auswirkungen auf die Zahl, Motilität oder Morphologie der Spermien gefunden.

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

Aciclovir zur intravenösen Anwendung (Infusion) wird in der Regel bei hospitalisierten Patienten angewendet, weshalb Informationen über die Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen in der Regel 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 ≥ 1/10
häufig ≥ 1/100, < 1/10
gelegentlich ≥ 1/1.000, < 1/100
selten ≥ 1/10.000, < 1/1.000
sehr selten < 1/10.000

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, Verwirrtheitszustände, 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 Unterhautgewebes:
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, soll 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 muss 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 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 intravenös angewendetem Aciclovir führte zum Anstieg von Serumkreatinin, Blut-Harnstoff-Stickstoff (BUN) und anschließendem Nierenversagen. Neurologische Wirkungen, einschließlich Verwirrtheit, Halluzinationen, Agitation, Krampfanfälle und Koma wurden im Zusammenhang mit einer Überdosierung beschrieben.

Behandlung
Patienten sind engmaschig auf Anzeichen einer Toxizität überwacht werden. Hämodialyse verbessert deutlich die Ausscheidung von Aciclovir aus dem Blut und kann daher im Falle einer symptomatischen Überdosierung als Behandlungsmöglichkeit in Betracht gezogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, ATC-Code: J05AB01

Wirkungsmechanismus: 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 Nucleosidanalog, das durch zelluläre Enzyme weiter zum Diphosphat und schließlich zum Triphosphat umgesetzt wird, um. Aciclovir-Triphosphat interferiert mit der viralen DNA-Polymerase und hemmt die virale DNA-Replikation, was zu einem Kettenabbruch nach dem Einbau in die virale DNA führt.

Die Resistenz gegen Aciclovir ist in der Regel auf einen Phänotyp mit Thymidinkinase-Mangel zurückzuführen, der zu einem Virus führt, das im natürlichen Wirt benachteiligt ist. Die reduzierte Sensitivität gegenüber Aciclovir ergibt sich durch geringfügige Änderungen entweder 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, bei denen Aciclovir angewendet wurde, zeigte, dass Viren mit verminderter Sensitivität gegenüber Aciclovir sehr selten in immunkompetenten Wirten sind. Sie werden selten in stark immunkomprimierten Personen, z.B. Empfängern von Organ- oder Knochenmarkstransplantaten, Patienten, die eine Chemotherapie gegen maligne Erkrankungen erhielten und Personen, die mit HIV infiziert sind, gefunden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

<u>Resorption</u>
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 (Css_{max}) im Fließgleichgewicht (Steady State) von 22,7 Mikromol (5,1 Mikrogramm/ml), 43,6 µmol/l (9,8 Mikrogramm/ml), 92 Mikromol/l (20,7 Mikrogramm/ml) gemessen. 7 Stunden später wurden zugehörige Basiswerte (C_{SSmin}) von 2,2 Mikromol/l (0,5 Mikrogramm/ml), 3,1 Mikromol/l (0,7 Mikrogramm/ml), 10,2 Mikromol/l (2,3 Mikrogramm/ml) ermittelt. Bei Kindern im Alter von über 1 Jahr wurden ähnliche mittlere Spitzen- (C_{SSmax}) und Talspiegel (C_{SSmin}) beobachtet, wenn eine Dosis von 250 mg/m^2 an Stelle von 5 mg/kg bzw. eine Dosis von 500 mg/m^2 an Stelle von 10 mg/kg angewendet wurde.
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 Mikromol/l (13,8 Mikrogramm/ml) und ein C_{SSmin}-Wert von 10,1 Mikromol/l (2,3 Mikrogramm/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 Mikromol/l (18,8 Mikrogramm/ml) und einem C_{min}–Wert von 14,1 Mikromol/l (3,2 Mikrogramm/ml) auf.

<u>Verteilung</u>
In einer klinischen Studie mit krankhaft adipösen weiblichen Patienten (n=7), die mit intravenös angewendetem 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 cerebrospinales betrugen 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 Anwendung 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 Kreatinin-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 angewendet, 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 Kreatinin-Clearance zusammen, auch wenn es nur geringe Änderungen in der terminalen Plasma-Halbwertszeit gibt.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mutagenität
Die Ergebnisse einer Vielzahl von *in vitro*- und *in vivo*-Mutagenitätstests zeigen, dass Aciclovir wahrscheinlich kein genetisches Risiko für Menschen darstellt.

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

Teratogenität
Die systemische Anwendung von Aciclovir in international anerkannten Standardtests führte bei Kaninchen, Ratten und Mäusen weder zu embryotoxischen noch zu teratogenen Effekten. In einem nicht standardmäßigen Test mit Ratten wurden fetale 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 angewendeten lagen. Bei Mäusen zeigten Untersuchungen über zwei Generationen keine Auswirkungen von (oral angewendetem) Aciclovir auf die Zeugungsfähigkeit.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre
Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde für 12 Stunden bei 15°-25° Grad gezeigt.

Aus mikrobiologischer Sicht ist die gebrauchsfertige Lösung sofort zu verwenden. 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 lagern.
Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Typ I Glas Durchstechflaschen mit Bromobutyl-Gummistopfen und einer Aluminium-Bördel- und Flip-Off-Kappe.
10-ml-Durchstechflaschen mit 250 mg Aciclovir in einem Umkarton mit 5 oder 10 Flaschen.
20-ml-Durchstechflaschen mit 500 mg Aciclovir in einem Umkarton 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 Volumina Wasser für Injektionszwecke oder Natriumchlorid-Infusionslösung (0,9%) rekonstituiert, um eine Infusionslösung mit 25 mg Aciclovir pro ml zu erhalten:

Formulierung	Volumen an Flüssigkeit zur Rekonstitution
250 mg Flasche	10 ml
500 mg Flasche	20 ml

Anhand der kalkulierten Dosis wird die Stärke und die Anzahl der benötigten Durchstechflaschen bestimmt. Zur Rekonstitution wird das empfohlene Volumen an Flüssigkeit hinzugegeben und die Durchstechflasche leicht geschüttelt bis sich das Pulver komplett aufgelöst hat.

Anwendung:
Die erforderliche Dosis Aciclovir Hikma ist als langsame intravenöse Infusion über 1 Stunde zu verabreichen.

Nach der Rekonstitution kann Aciclovir Hikma über eine zuflussgeregelte Pumpe gegeben werden.
Alternativ kann die rekonstituierte Lösung bis zu einer Aciclovir-Konzentration von höchstens 5 mg/ml (0,5% w/v) weiter verdünnt und als Infusion verabreicht werden.
Dazu wird das benötigte Volumen der rekonstituierten Lösung zu der gewählten Infusionslösung, wie unten beschrieben, hinzugefügt und gut geschüttelt, um ein vollständiges Vermischen sicher zu stellen.

Für Kinder und Neugeborene, bei denen es ratsam ist, das Volumen der Infusionslösung auf ein Minimum zu beschränken, wird empfohlen, die Verdünnung auf der Basis von 4 ml Lösung (100 mg Aciclovir), die zu 20 ml Infusionslösung hinzugefügt wird, herzustellen.

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

Nach Verdünnung gemäß der empfohlenen Schemata ist Aciclovir Hikma mit folgenden Infusionslösungen kompatibel und für bis zu 12 Stunden bei Raumtemperatur (15°C-25°C) stabil:
- 0,45 % (w/v) und 0,9 % (w/v) Natriumchlorid-Infusionslösung
- 0,18 % (w/v) Natriumchlorid- und 4 % (w/v) Glucose-Infusionslösung
- 0,45 % (w/v) Natriumchlorid- und 2,5 % (w/v) Glucose-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 verwendete Lösung ist zu verwerfen.
Die rekonstituierte oder verdünnte 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
Datum der letzten Erneuerung der Zulassung: 22. Oktober 2020

10. STAND DER INFORMATION

12.2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig