

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zovirax 400 mg/5 ml-Saft

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

5 ml enthalten 400 mg Aciclovir.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

2,25 g Sorbitlösung 70 % pro 5 ml

5 mg Methyl-4-hydroxybenzoat pro 5ml

1 mg Propyl-4-hydroxybenzoat pro 5 ml

Weniger als 1 mg Benzylalkohol (enthalten in Orangenaroma) pro 5 ml

Weniger als 1 mmol Natrium pro 5 ml

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension zum Einnehmen.

Cremerfarbene Suspension.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zovirax-Saft ist vor allem für die Anwendung bei Kindern, jedoch auch für Erwachsene und Jugendliche, denen das Schlucken von Tabletten Schwierigkeiten bereitet, vorgesehen und zwar bei folgenden Indikationen:

- *Herpes simplex*-Infektionen der Haut und Schleimhäute (ausgenommen neonatale HSV und schwere HSV Infektionen bei immunsupprimierten Kindern)
- Unterdrückung von *Herpes simplex*-Rezidiven bei Patienten mit normaler Immunabwehr
- Prophylaxe von *Herpes simplex*-Infektionen bei immunsupprimierten Patienten
- Varizellen- und *Herpes zoster*-Infektionen

Zovirax wird angewendet bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 – 18 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung bei Kleinkindern und Kindern:

Der Saft darf nicht verdünnt werden.

Behandlung von *Herpes simplex*-Infektionen

Kleinkinder unter 2 Jahre: 100 mg (1,25 ml) 5 x täglich alle 4 Stunden

Kinder über 2 Jahre: 200 mg (2,5 ml) 5 x täglich alle 4 Stunden

Während der Nacht besteht eine 8-stündige Einnahmepause.

Prophylaxe von *Herpes simplex*-Infektionen bei immunsupprimierten Kindern

Kleinkinder unter 2 Jahre: 100 mg (1,25 ml) 4 x täglich alle 6 Stunden

Kinder über 2 Jahre: 200 mg (2,5 ml) 4 x täglich alle 6 Stunden

Behandlung von Varizellen-Infektionen

Kleinkinder unter 2 Jahre: 200 mg (2,5 ml) 4 x täglich alle 6 Stunden

Kinder zw. 2 und 6 Jahre: 400 mg (5 ml) 4 x täglich alle 6 Stunden

Kinder über 6 Jahre: 800 mg (10 ml) 4 x täglich alle 6 Stunden

Zur Behandlung von *Herpes simplex*-Infektionen und Varizellen wird Zovirax 5 Tage gegeben.

Eine genauere Dosis kann auf Basis des Körpergewichtes berechnet werden:

20 mg/kg KG (nicht mehr als 800 mg) 4 x täglich. Die Behandlung soll 5 Tage fortgesetzt werden.

Die Dauer der prophylaktischen Verabreichung richtet sich nach der Dauer des Infektionsrisikos.

Für die **Therapie des *Herpes zoster*** und die **Unterdrückung von *Herpes simplex*-Rezidiven bei Kindern mit normaler Immunabwehr** liegen keine spezifischen Daten vor.

Zur Behandlung einer *Herpes* Virusinfektion bei Neugeborenen wird Aciclovir i.v. empfohlen.

Dosierung bei Erwachsenen und Jugendlichen:

Nach dem Beginn einer Infektion soll mit der Behandlung so früh wie möglich begonnen werden. Bei wiederkehrenden Episoden soll dies vorzugsweise während der Prodromalphase oder beim ersten Auftreten von Läsionen geschehen.

Behandlung von *Herpes simplex*-Infektionen

5 x täglich 200 mg (= 2,5 ml).

Die Behandlung soll 5 Tage fortgesetzt werden, bei schweren Infektionen kann eine längere Behandlungsdauer erforderlich sein.

Bei schwer immunsupprimierten Patienten (z.B. nach Knochenmarktransplantation) oder bei Patienten mit ungenügender Resorption aus dem Darm kann die Dosis auf 400 mg erhöht oder eine parenterale Verabreichung in Erwägung gezogen werden.

Unterdrückung von *Herpes simplex*-Rezidiven bei Patienten mit normaler Immunabwehr

2 x täglich 400 mg (= 5 ml) im Abstand von 12 Stunden.

Eine Verminderung der Dosis auf 3 x täglich 200 mg (= 2,5 ml) in 8-stündigen Abständen oder auf nur 2 x täglich 200 mg (= 2,5 ml) in 12-stündigen Abständen ist in manchen Fällen möglich.

Bei einigen Patienten können trotz einer täglichen Gesamtdosis von 800 mg Infektionen auftreten.

Die Behandlung soll periodisch alle 6 bis 12 Monate unterbrochen werden, um eventuelle Änderungen des natürlichen Krankheitsverlaufes und die Notwendigkeit der Fortsetzung der Medikation feststellen zu können.

Behandlung von *Herpes zoster* und Varizellen-Infektionen

5 x täglich 800 mg (= 10 ml) im Abstand von 4 Stunden.

Während der Nacht besteht eine 8-stündige Einnahmepause.

Die Behandlungsdauer soll 7 Tage betragen.

Bei schwer immunsupprimierten Patienten oder bei Patienten mit ungenügender Resorption aus dem Darm ist eine intravenöse Verabreichung von Zovirax in Betracht zu ziehen.

Prophylaxe von *Herpes simplex*-Infektionen bei immunsupprimierten Patienten

4 x täglich 200 mg (= 2,5 ml) im Abstand von 6 Stunden.

Bei schwer immunsupprimierten Patienten (z.B. nach Knochenmarktransplantation) oder bei Patienten mit ungenügender Resorption aus dem Darm kann die Dosis auf 400 mg (= 5 ml) erhöht oder eine parenterale Verabreichung in Erwägung gezogen werden.

Die Dauer der prophylaktischen Verabreichung richtet sich nach der Dauer des Infektionsrisikos.

Dosierung bei Patienten mit Niereninsuffizienz:

Vorsicht bei Verabreichung von Aciclovir an Patienten mit Niereninsuffizienz.

Auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr soll geachtet werden.

Indikation	Kreatinin-Clearance (ml/min)	Serumkreatinin ($\mu\text{mol/l}$)		Dosierung der Einzeldosis
		weibl.	männl.	
<i>Herpes simplex</i> -Infektionen	< 10	>550	>750	200 mg Aciclovir 2 x täglich alle 12 Stunden
<i>Herpes zoster</i> + Varizellen	25 - 10	280-550	370-750	800 mg Aciclovir 3 x täglich alle 6-8 Stunden
	< 10	>550	>750	800 mg Aciclovir 2 x täglich alle 12 Stunden

Dosierung bei älteren Patienten:

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

Bei älteren Patienten, die hohe Dosen Aciclovir oral verabreicht bekommen, soll auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr geachtet werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Vor Gebrauch ist der Zovirax-Saft zu schütteln.

Den Saft nicht verdünnen.

Bei der Verabreichung der 100 mg Dosis kann entweder der beigegefügte Messlöffel oder alternativ eine Dosierspritze verwendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Aciclovir, Valaciclovir oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Zovirax-Saftes.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Während einer hochdosierten oralen Zovirax-Behandlung sollte auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr geachtet werden.

Das Risiko einer Niereninsuffizienz wird durch die Anwendung von Aciclovir zusammen mit anderen nephrotoxischen Arzneimitteln erhöht.

Die Patienten sollen darauf hingewiesen werden eine Übertragung des Virus zu vermeiden, speziell im akuten Stadium.

In Zweifelsfällen sollte eine fachärztliche dermatologische Abklärung erfolgen.

Anwendung bei Patienten mit Niereninsuffizienz und älteren Patienten:

Aciclovir wird über die Niere ausgeschieden, daher muss die Dosis bei Patienten mit Niereninsuffizienz reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei älteren Patienten kann eine verminderte Nierenfunktion vorliegen, daher muss auch in dieser Patientengruppe eine Dosisreduktion in Erwägung gezogen werden. Sowohl bei älteren Patienten als auch bei Patienten mit Niereninsuffizienz besteht ein erhöhtes Risiko für neurologische Nebenwirkungen. Daher sollten diese Patientengruppen bezüglich dieser Nebenwirkungen engmaschig kontrolliert werden. Bei den berichteten Fällen waren diese Reaktionen im Allgemeinen nach Beendigung der Behandlung reversibel (siehe Abschnitt 4.8).

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

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

Methyl-4-hydroxybenzoat und Propyl-4-hydroxybenzoat können allergische Reaktionen, auch Spätreaktionen hervorrufen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mg Benzylalkohol pro 5 ml Saft.

Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Benzylalkohol wurde mit dem Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen, einschließlich Atemproblemen (so genanntes "Gasping- Syndrom") bei Kleinkindern in Verbindung gebracht.

Dieses Arzneimittel sollte nicht bei Neugeborenen (jünger als 4 Wochen) angewendet werden.

Dieses Arzneimittel sollte bei Kleinkindern (unter 3 Jahren) nicht länger als eine Woche angewendet werden.

Große Mengen sollten wegen des Risikos der Akkumulation und Toxizität („metabolische Azidose“) nur mit Vorsicht und wenn absolut nötig angewendet werden, insbesondere bei Schwangeren oder stillenden Frauen sowie bei Personen mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion.

Dieses Arzneimittel enthält 1,575 g Sorbitol pro 5 ml.

Sorbitol ist eine Quelle für Fructose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Sorbitol kann Magen-Darm-Beschwerden hervorrufen und kann eine leicht abführende Wirkung haben.

Hinweis für Diabetiker

5 ml Saft enthalten 2,25 g Sorbitlösung 70 % entsprechend ca. 0,18 BE (Broteinheiten).

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 5 ml, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Aciclovir wird hauptsächlich unverändert durch aktive renale tubuläre Sekretion über den Urin ausgeschieden. Alle Arzneimittel, die gleichzeitig verabreicht werden und über den gleichen Mechanismus ausgeschieden werden, können die Konzentration von Aciclovir im Plasma erhöhen. Probenecid und Cimetidin erhöhen durch diesen Mechanismus die AUC von Aciclovir und reduzieren die renale Clearance. Wird Aciclovir 1 Stunde nach 1 g Probenecid gegeben, wird die terminale Halbwertszeit um 18 % verlängert, die Fläche unter der Plasma-Konzentrations-Zeit-Kurve um 40 % vergrößert. Ähnliche Anstiege der Plasma-AUCs von Aciclovir und des inaktiven Metaboliten von Mycophenolat mofetil, einem Immunsuppressivum, das bei Transplantat-Patienten eingesetzt wird, traten bei gleichzeitiger Verabreichung beider Substanzen auf.

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

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

Aufgrund der großen therapeutischen Breite von Aciclovir ist jedoch keine Dosisanpassung erforderlich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Siehe klinische Studien in Abschnitt 5.3

Schwangerschaft

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

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

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

Der Eintritt einer Schwangerschaft während einer Zovirax-Therapie soll möglichst vermieden werden.

Stillzeit

Nach oraler Gabe von 200 mg Aciclovir 5 x täglich betrug die Konzentration in der Muttermilch das 0,6 bis 4,1-fache der entsprechenden Plasmakonzentration, das bedeutet eine Aciclovir-Dosis bis 0,3 mg/kg/Tag. Zovirax soll daher nicht an stillende Mütter verabreicht werden.

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

Der klinische Status des Patienten und das Nebenwirkungsprofil (z.B.: Kopfschmerzen, Schwindel) von Aciclovir sollte berücksichtigt werden, wenn die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen des Patienten überlegt wird.

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Folgende Klassifikation bezüglich Häufigkeitsangaben von Nebenwirkungen wurde angewendet: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten:

Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie

Erkrankungen des Immunsystems

Selten:

Anaphylaxie

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr selten:

Unruhe, Verwirrtheit, Halluzinationen, Symptome von Psychosen, Somnolenz, Koma

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig:

Kopfschmerzen, Schwindel

Sehr selten:

Tremor, Ataxie, Dysarthrie, Krampfanfälle, Enzephalopathie

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

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten:

Dyspnoe

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig:

Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und Abdominalschmerzen

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten:

Reversibler Anstieg von Bilirubin und der Leberenzyme

Sehr selten:

Hepatitis, Gelbsucht

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig:

Pruritus, Hautausschlag (einschließlich Photosensitivität)

Gelegentlich:

Urticaria, verstärkter diffuser Haarausfall

Verstärkter, diffuser Haarausfall kann auf einen Großteil von Krankheitsprozessen und Arzneimitteln zurückzuführen sein, die Verbindung zur Aciclovirtherapie ist demnach ungewiss.

Selten:

Angioödem

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten:

Serumharnstoff- und Kreatininanstiege

Sehr selten:

Akutes Nierenversagen, Nierenschmerzen

Nierenschmerzen können mit Nierenversagen in Zusammenhang stehen.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig:

Fatigue, Fieber

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

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

4.9 Überdosierung

Symptome

Aciclovir wird vom Gastrointestinaltrakt nur teilweise resorbiert. Nach Einzeldosen bis zu 20 g sind keine toxischen Wirkungen zu erwarten. Die versehentliche wiederholte Einnahme von oralem Aciclovir über mehrere Tage wurde von gastrointestinalen Symptomen (wie Übelkeit und Erbrechen) sowie von neurologischen Effekten (Kopfschmerzen und Verwirrtheit) begleitet.

Eine Überdosierung mit i.v. verabreichtem Aciclovir führte zu erhöhten Werten von Serumkreatinin, Serumharnstoff und in der Folge zu Niereninsuffizienz. Neurologische Symptome einschließlich Verwirrtheit, Halluzinationen, Unruhe, Anfälle und Koma wurden in Zusammenhang mit einer Überdosierung beschrieben.

Therapie

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, direkt wirkende antivirale Mittel, Nukleoside und Nukleotide, exkl. Inhibitoren der Reversen Transkriptase

ATC-Code: J05AB01

Wirkmechanismus:

Aciclovir ist ein synthetisches Purinnukleosid-Analog mit *in vitro* und *in vivo* Hemmwirkung auf menschliche Herpesviren, einschließlich *Herpes simplex*-Viren (HSV) Typ 1 und 2, *Varicella Zoster*-Viren (VZV), Epstein Barr-Virus (EBV) und *Cytomegalievirus* (CMV).

In Zellkulturen zeigte Aciclovir die höchste antivirale Aktivität gegen HSV-1, gefolgt von (in absteigender Reihenfolge) HSV-2, VZV, EBV und CMV.

Die Inhibitor Aktivität von Aciclovir für HSV-1, HSV-2, VZV, EBV und CMV ist hoch selektiv.

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

Pharmakodynamische Eigenschaften:

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

Alle Patienten sollten dazu angehalten werden sicherzustellen, die Möglichkeit einer viralen Transmission zu vermeiden, besonders wenn aktive Läsionen vorhanden sind.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Aciclovir wird nur teilweise aus dem Darm resorbiert. Die durchschnittliche orale Bioverfügbarkeit variiert zwischen 10 und 20%. Im Fastenzustand wird eine mittlere Plasmaspitzenkonzentration (C_{max}) von 0,4 Mikrogramm/ml ungefähr 1,6 Stunden nach Verabreichung von 200 mg Saft oder Kapseln erreicht. Die Steady State Plasmaspitzenkonzentration (C_{ssmax}) steigt auf 0,7 Mikrogramm/ml (3,1 Mikromol) nach Verabreichung von 200 mg alle vier Stunden an. Ein unterproportionaler Anstieg des C_{ssmax} Spiegels wurde nach Verabreichung von 400 mg und 800 mg

Dosen alle vier Stunden beobachtet, mit Werten von 1,2 bzw. 1,8 Mikrogramm/ml (5,3 bzw. 8 Mikromol).

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

Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen von 26 l zeigt, dass Aciclovir im gesamten Körperwasser verteilt wird. Scheinbare Werte nach oraler Verabreichung (V_d/F) reichten von 2,3 bis 17,8 l/kg. Da die Plasmaproteinbindung relativ gering ist (9 bis 33%), werden keine Arzneimittelwechselwirkungen durch eine Verschiebung der Bindungsstelle erwartet. Cerebrospinalflüssigkeit Spiegel betragen ungefähr 50% des entsprechenden Steady-State Plasmaspiegels.

Biotransformation / Elimination

Aciclovir wird größtenteils unverändert über die Niere ausgeschieden. Der einzig bekannte Metabolit im Harn ist 9-Carboxymethoxy-methylguanin, das sind 10-15% der verabreichten Dosis.

Die mittlere systemische Exposition ($AUC_{0-\infty}$) von Aciclovir beträgt zwischen 1,9 und 2,2 $\mu\text{g/h/ml}$ nach Verabreichung einer Dosis von 200 mg. Bei Erwachsenen zeigt sich nach oraler Verabreichung eine terminale Plasmahalbwertszeit zwischen 2,8 und 4,1 Stunden. Die renale Aciclovir Clearance ($CL_r = 14,3 \text{ l/h}$) ist erheblich größer als die Kreatinin Clearance, was darauf hinweist, dass zusätzlich zur glomerulären Filtration die tubuläre Sekretion zur renalen Elimination des Arzneimittels beiträgt. Die Halbwertszeit und die Gesamt-Clearance von Aciclovir ist abhängig von der Nierenfunktion. Deshalb wird eine Dosisanpassung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung empfohlen.

Bei Neugeborenen (0 bis 3 Monate alt), die Infusionen in Dosen von 10 mg/kg über einen Zeitraum von einer Stunde in 8-stündigen Intervallen erhalten haben, betrug die terminale Halbwertszeit 3,8 Stunden.

Spezielle Patientengruppen

Bei Patienten mit chronischen Nierenfunktionsstörungen betrug die mittlere terminale Halbwertszeit 19,5 Stunden.

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

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

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Ergebnisse einer großen Anzahl von Mutagenitätstests *in vitro* und *in vivo* lassen keine besonderen Gefahren von Aciclovir für den Menschen erkennen.

Aciclovir erwies sich in Langzeitstudien an Ratten und Mäusen als nicht kanzerogen.

Bei systemischen Dosen, die weit über den therapeutisch angewendeten liegen, wurden größtenteils reversible Wirkungen auf die Spermatogenese in Verbindung mit der Gesamtoxizität bei Ratten und Hunden berichtet. Untersuchungen von oral verabreichtem Aciclovir an zwei Generationen in Mäusen ergaben keinen Hinweis einer Wirkung auf die Fertilität.

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

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

Bei einem nicht standardisierten Test bei Ratten, wurden fetale Abnormalitäten beobachtet, aber erst nach subkutaner Verabreichung solch hoher Dosen kam es auch zu maternaler Toxizität. Die klinische Relevanz dieser Erkenntnisse ist ungewiss.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sorbitlösung 70 % (nicht kristallisierend), Glycerol, mikrokristalline Cellulose und Carmellose-Natrium, Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218), Propyl-4-hydroxybenzoat (E 216), Orangenaroma und gereinigtes Wasser.

Weitere Informationen zu den sonstigen Bestandteilen siehe Abschnitt 4.4.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach dem ersten Öffnen der Flasche 16 Tage haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflasche mit einem Schraubverschluss aus Metall oder einem kindersicheren Verschluss aus Kunststoff.

Doppelter Messlöffel aus Polypropylen, an einem Ende mit einem Löffel zur Abmessung von 5 ml, am anderen Ende ein Löffel zur Abmessung von 2,5 ml. Der 2,5 ml Löffel enthält eine Messlinie zur Abmessung von 1,25 ml.

Flasche mit 100 ml.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-19562

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung 16. Dezember 1991

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung 26. März 2013

10. STAND DER INFORMATION

September 2022

REZEPTPFLICHTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.