

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zovirax 250 mg-Trockensubstanz zur Infusionsbereitung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche enthält 250 mg Aciclovir.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
ca. 26 mg (ca. 1,13 mmol) Natrium pro Durchstechflasche.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.

Weißes bis cremefarbenes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Therapie:

- **Herpes-simplex- und Varicella-zoster-Infektionen bei Patienten mit beeinträchtigter Immunabwehr** vor allem bei Patienten nach Organ- oder Knochenmarktransplantationen, die unter immunsuppressiver Therapie stehen oder bei Patienten, die wegen maligner Erkrankungen eine zytostatische Therapie erhalten.
- **Herpes-simplex-Infektionen bei Neugeborenen**
- **Herpes-simplex-Enzephalitis**
- **Schwere Varicella-zoster-Infektionen sowie schwerer Herpes genitalis** (nach Ausschluss anderer Geschlechtskrankheiten) bei **immunkompetenten**, vor allem älteren Patienten.

Prophylaxe:

- **Herpes-simplex- und CMV-Infektionen** insbesondere bei intensiv immunsupprimierten Patienten nach Organtransplantationen. Es konnte nachgewiesen werden, dass hohe Dosen von Aciclovir i.v. das Auftreten von CMV Infektionen reduzieren und deren Ausbruch verzögern. Bei Verabreichung von Aciclovir i.v. in hohen Dosen, gefolgt von einer 6-monatigen Behandlung mit hohen oralen Dosen Aciclovir konnten auch die Mortalität und das Auftreten einer Virämie reduziert werden (siehe Anwendungsgebiete: orale Darreichungsformen).

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung bei Erwachsenen und Jugendlichen

Therapie:

Herpes-simplex-Infektionen (außer Herpes-Enzephalitis): 5 mg/kg Körpergewicht (KG) alle 8 Stunden, sofern die Nierenfunktion nicht beeinträchtigt ist (siehe Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion).

Herpes-simplex-Enzephalitis: 10 mg/kg KG alle 8 Stunden, sofern die Nierenfunktion nicht beeinträchtigt ist (siehe Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion).

Varicella-zoster-Infektionen:

Die Dosierung wird in Abhängigkeit von Immunlage und klinischem Bild des Patienten festgelegt:

Bei augenscheinlich **normaler Immunreaktion: 5 mg/kg** KG alle 8 Stunden, sofern die Nierenfunktion nicht beeinträchtigt ist (siehe Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion).

Immunsupprimierte Patienten: 10 mg/kg KG alle 8 Stunden, sofern die Nierenfunktion nicht beeinträchtigt ist (siehe Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion).

Prophylaxe:

CMV-Infektionen: 500 mg/m² Körperoberfläche 3 x täglich alle 8 Stunden zur Prophylaxe von CMV-Infektionen bei Knochenmarktransplantationen, sofern die Nierenfunktion nicht beeinträchtigt ist. Die Behandlung soll 5 Tage vor bis 30 Tage nach der Transplantation durchgeführt werden.

Herpes-simplex-Infektionen: 5 mg/kg KG alle 8 Stunden zur Prophylaxe von Herpes-simplex-Infektionen bei Knochenmarktransplantationen.

Adipöse Patienten sollten mit der empfohlenen Dosis für Erwachsene behandelt werden, wobei eher das ideale als das tatsächliche Körpergewicht als Ausgangspunkt genommen werden sollte.

Die Dauer der Zovirax-Prophylaxe richtet sich nach der Dauer der Risikoperiode.

Dosierung bei Kleinkindern und Kindern

Therapie:

Neugeborene und Säuglinge bis zu 3 Monaten: Dosierung auf Basis des Körpergewichtes

Neonatale Herpes-simplex-Infektionen (bestätigt oder vermutet): 20 mg/kg KG alle 8 Stunden für 21 Tage bei einer disseminierten oder das zentrale Nervensystem betreffenden Erkrankung oder für 14 Tage, wenn sich die Infektion auf die Haut und die Schleimhaut beschränkt.

Kleinkinder und Kinder ab 3 Monaten bis zu 12 Jahren: Dosierung auf Basis der Körperoberfläche

Herpes-simplex (außer Herpes-Enzephalitis) oder **Varicella-zoster-Infektionen:** 250 mg/m² Körperoberfläche alle 8 Stunden, sofern die Nierenfunktion nicht beeinträchtigt ist.

Immunsupprimierte Kleinkinder und Kinder mit Varicella-zoster-Infektionen oder Kinder mit **Herpes-Enzephalitis:** 500 mg/m² Körperoberfläche alle 8 Stunden, sofern die Nierenfunktion nicht beeinträchtigt ist.

Bei Neugeborenen und **Kindern mit beeinträchtigter Nierenfunktion** muss die Dosierung, je nach dem Grad der Beeinträchtigung, entsprechend angepasst werden (siehe "Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion").

Prophylaxe:

CMV-Infektionen:

Kinder über 2 Jahren: 500 mg/m² Körperoberfläche alle 8 Stunden zur Prophylaxe von CMV-Infektionen bei Knochenmarktransplantationen.

Die Erfahrungen sind jedoch in dieser Patientengruppe begrenzt.

Herpes-simplex-Infektionen:

Immunsupprimierte Kinder ab 3 Monaten bis zu 12 Jahren: 250 mg/m² Körperoberfläche alle 8 Stunden zur Prophylaxe von Herpes-simplex-Infektionen bei Knochenmarktransplantationen.

Die Dauer der Zovirax-Prophylaxe richtet sich nach der Dauer der Risikoperiode.

Dosierung bei älteren Patienten

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

Auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr sollte geachtet werden.

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Vorsicht bei Verabreichung von Aciclovir i.v. Infusion an Patienten mit Niereninsuffizienz.

Auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr sollte geachtet werden.

Die Dosisanpassung bei Patienten mit Niereninsuffizienz beruht auf der Kreatinin Clearance, in den Einheiten ml/min für Erwachsene und Jugendliche und in den Einheiten ml/min/1,73m² für Säuglinge und Kinder jünger als 13 Jahre.

Die Intervalle zwischen den oben angeführten, empfohlenen Einzeldosen sind zu verlängern.

Folgendes Dosierungsschema wird empfohlen:

Tabelle 1: Dosierungsanpassung für Aciclovir i.v. zur Behandlung von Herpes simplex Virus Infektionen bei Erwachsenen und Jugendlichen mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Kreatinin-Clearance	Dosierung
25 - 50 ml/min	Die empfohlene Dosis (5 oder 10 mg/kg Körpergewicht) alle 12 Stunden
10 - 25 ml/min	Die empfohlene Dosis (5 oder 10 mg/kg Körpergewicht) alle 24 Stunden
0 (Anurie) - 10 ml/min	Die Hälfte der empfohlenen Dosis (5 oder 10 mg/kg Körpergewicht) alle 24 Stunden
Hämodialysepatienten	Bei Patienten mit Hämodialyse die Hälfte der empfohlenen Dosis (5 oder 10 mg/kg Körpergewicht) alle 24 Stunden sowie nach jeder Dialyse.

Tabelle 2: Dosierungsanpassung für Aciclovir i.v. zur Behandlung von Herpes simplex Virus Infektionen bei Neugeborenen, Säuglingen, Kleinkindern und Kindern mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Kreatinin-Clearance	Dosierung
25 - 50 ml/min/1,73m ²	Die empfohlene Dosis (250 oder 500 mg/m ² Körperoberfläche oder 20 mg/kg Körpergewicht) alle 12 Stunden

10 - 25 ml/min/1,73m ²	Die empfohlene Dosis (250 oder 500 mg/m ² Körperoberfläche oder 20 mg/kg Körpergewicht) alle 24 Stunden
0 (Anurie) - 10 ml/min/1,73m ²	Die Hälfte der empfohlenen Dosis (250 oder 500 mg/m ² Körperoberfläche oder 20 mg/kg Körpergewicht) alle 24 Stunden
Hämodialysepatienten	Bei Patienten mit Hämodialyse die Hälfte der empfohlenen Dosis (250 oder 500 mg/m ² Körperoberfläche oder 20 mg/kg Körpergewicht) alle 24 Stunden sowie nach jeder Dialyse.

Tabelle 3: Dosierungsanpassung für Aciclovir i.v. zur Prophylaxe von CMV Infektionen bei Erwachsenen und Jugendlichen mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Kreatinin-Clearance	Dosierung
25 - 50 ml/min	Die empfohlene Dosis (500 mg/m ²) alle 12 Stunden
10 - 25 ml/min	Die empfohlene Dosis (500 mg/m ²) alle 24 Stunden
0 (Anurie) - 10 ml/min	Die Hälfte der empfohlenen Dosis (500 mg/m ²) alle 24 Stunden
Hämodialysepatienten	Bei Patienten mit Hämodialyse die Hälfte der empfohlenen Dosis (500 mg/m ²) alle 24 Stunden sowie nach jeder Dialyse.

Tabelle 4: Dosierungsanpassung für Aciclovir i.v. zur Prophylaxe von CMV Infektionen bei Kindern ab 2 Jahren mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Kreatinin-Clearance	Dosierung
25 - 50 ml/min/1,73m ²	Die empfohlene Dosis (500 mg/m ²) alle 12 Stunden
10 - 25 ml/min/1,73m ²	Die empfohlene Dosis (500 mg/m ²) alle 24 Stunden
0 (Anurie) - 10 ml/min/1,73m ²	Die Hälfte der empfohlenen Dosis (500 mg/m ²) alle 24 Stunden
Hämodialysepatienten	Bei Patienten mit Hämodialyse die Hälfte der empfohlenen Dosis (500 mg/m ²) alle 24 Stunden sowie nach jeder Dialyse.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Zovirax darf nur als intravenöse Infusion verabreicht werden.

Die intravenöse Infusion jeder Einzeldosis soll **langsam über mindestens eine Stunde** erfolgen.

Zovirax darf nicht als Bolusinjektion verabreicht werden (Gefahr der Nierenschädigung, siehe Abschnitt 4.4).

Dauer der Anwendung

Die Behandlungsdauer mit Zovirax-Infusionslösung beträgt üblicherweise 5 Tage, jedoch sind längere Behandlungszeiten im Einzelfall möglich und vom klinischen Zustand des Patienten abhängig.

Bei Herpes-simplex-Enzephalitis beträgt die übliche Behandlungsdauer 10 Tage .Die

Behandlungsdauer bei neonatalem Herpes beträgt 14 Tage für mukokutane (Haut-Augen-Mund)

Infektionen und 21 Tage für eine disseminierte oder das zentrale Nervensystem betreffende Erkrankung.

Die Dauer der prophylaktischen Verabreichung von Zovirax i.v. richtet sich nach der Dauer der Risikoperiode.

4.3 Gegenanzeigen

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

Zovirax-Lösung darf nicht peroral, subkutan, intramuskulär oder lokal appliziert werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Auf eine ausreichende Hydratation des Patienten während der i.v. Behandlung oder der Behandlung mit hohen oralen Dosen soll geachtet werden. Eine Kontrolle des Serumharnstoffes und des Serumkreatinins vor und während der Therapie wird empfohlen, daher sollte Zovirax nur eingesetzt werden, wenn entsprechende Möglichkeiten zur Laborkontrolle gegeben sind.

Intravenöse Dosen als Infusion sollen **langsam über mindestens eine Stunde** erfolgen, um die Präzipitation von Aciclovir in der Niere zu vermeiden; schnelle oder Bolus-Injektionen sind zu vermeiden.

Das Risiko einer Nierenfunktionsstörung ist erhöht, wenn Aciclovir i.v. zusammen mit anderen nephrotoxischen Arzneimitteln verwendet wird. Vorsicht ist geboten bei der Verabreichung von Aciclovir i.v. mit anderen nephrotoxischen Arzneimitteln.

Anwendung bei Patienten mit Niereninsuffizienz und älteren Patienten:

Aciclovir wird über die Niere ausgeschieden, daher muss Zovirax bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit Vorsicht und in reduzierter Dosis verabreicht 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).

Wird Zovirax in einer hohen Dosis verabreicht (z. B. zur Behandlung der Herpes-Enzephalitis) sollte ebenfalls eine Überprüfung der Nierenfunktion erfolgen. Dies gilt in besonderem Maße bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion und bei Patienten, die wenig Flüssigkeit zu sich nehmen.

Bei Auftreten von Nierenfunktionsstörungen (in Ausnahmefällen bis zu akutem Nierenversagen) sollte die Dosis vermindert oder das Präparat abgesetzt und auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr geachtet werden.

Aufgrund der stark alkalischen Reaktion der Zovirax-Lösung (pH 11) muss auf eine streng intravenöse Verabreichung geachtet werden. Arterielle oder paravenöse Injektion kann zu entzündlichen Reaktionen mit Hautnekrosen führen.

Die Lösung darf nicht oral verabreicht werden.

Die Indikationsstellung für Zovirax sollte streng erfolgen (siehe Abschnitt 5.3).

Um einen größtmöglichen Behandlungserfolg zu erzielen, sollte mit der Zovirax-Therapie möglichst frühzeitig nach Ausbruch der Infektion begonnen werden.

Bei längerdauernder Prophylaxe werden, wie bei jeder länger dauernden medikamentösen Behandlung, regelmäßige Leberfunktions- sowie Blutbildkontrollen empfohlen.

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). Bei der prophylaktischen Langzeittherapie ist eine wirksame Kontrazeption bei Frauen indiziert.

Dieses Arzneimittel enthält etwa 26 mg (ca. 1,13 mmol) Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 1,3 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g. Wenn eine kochsalzarme Diät einzuhalten ist, sollte dies berücksichtigt werden.

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.

Bei Patienten die Zovirax i.v. erhalten, ist bei gleichzeitiger Verabreichung von Arzneimitteln, die über den gleichen Mechanismus wie Aciclovir ausgeschieden werden, Vorsicht geboten aufgrund einer möglichen Erhöhung der Plasmaspiegel von einem oder beiden Arzneimitteln oder deren Metaboliten. 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.

Wenn Lithium gleichzeitig mit hohen Dosen Aciclovir i.v. verabreicht wird, sollte die Lithium-Serumkonzentration engmaschig kontrolliert werden, wegen dem Risiko einer Lithium-Toxizität.

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.

Systemische Verabreichung von Aciclovir in international anerkannten Standardtests 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 mögliche Nutzen für die Mutter muss gegen ein potenzielles Risiko für das Kind abgewogen werden.

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

Stillzeit:

Nach oraler Verabreichung von 200 mg 5 x täglich betragen die Konzentrationen in der Muttermilch das 0,6 - 4,1fache der Plasmakonzentration. Das bedeutet eine Dosisexposition von 0,3 mg/kg/Tag für den Säugling. 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 das Bedienen von Maschinen durchgeführt, da die Anwendung von Zovirax i.v. im Krankenhaus erfolgt.

4.8 Nebenwirkungen

Einige der unten beschriebenen Nebenwirkungen können hinsichtlich ihres Schweregrades und ihrer Häufigkeit während des Behandlungsverlaufs abnehmen und führen nicht generell zu einem Abbruch der Behandlung. Nachfolgend sind die Nebenwirkungen nach Organsystemen und Häufigkeit eingeteilt. Die Häufigkeit ist definiert als:

<i>Sehr häufig:</i>	≥ 1/10
<i>Häufig:</i>	≥ 1/100, <1/10
<i>Gelegentlich:</i>	≥ 1/1.000, < 1/100
<i>Selten:</i>	≥1/10.000, < 1/1.000
<i>Sehr selten:</i>	< 1/10.000

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

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

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Anaphylaxie

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr selten: Unruhe, Verwirrtheit, Halluzinationen, Symptome von Psychosen, Somnolenz, Lethargie, Koma

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr selten: Kopfschmerzen, Schwindel, Tremor, Ataxie, Dysarthrie, Krampfanfälle, Encephalopathie

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).

Gefäßerkrankungen

Häufig: Phlebitis

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten: Dyspnoe

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, Erbrechen

Sehr selten: Diarrhoe, Abdominalschmerzen

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: Reversibler Anstieg der Leberenzyme

Sehr selten: Reversibler Anstieg von Bilirubin, Gelbsucht, Hepatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Pruritus, Urticaria, Hautausschlag (einschließlich Photosensitivität)

Sehr selten: Angioödem

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Anstieg der Harnstoff- und Kreatininwerte im Blut

Rasche, reversible Anstiege des Harnstoffes und Kreatinins im Serum scheinen mit den Plasmaspitzenkonzentrationen und dem Hydrationszustand des Patienten in Zusammenhang zu stehen. Um diese Anstiege bei intravenöser Verabreichung zu vermeiden, soll Aciclovir nicht als i.v. Bolusinjektion gegeben werden, sondern als langsame Infusion über 1 Stunde.

Sehr selten: Nierenfunktionsstörungen, akutes Nierenversagen, Hämaturie, Nierenschmerzen

Entsprechende Hydrierung des Patienten ist aufrechtzuerhalten. Unter Zovirax-Therapie auftretende Nierenfunktionsstörungen können normalerweise rasch durch adäquate Flüssigkeitszufuhr und/oder Dosisreduktion oder Absetzen von Zovirax behoben werden. In extrem seltenen Ausnahmefällen kann akutes Nierenversagen auftreten.

Nierenschmerzen können mit Nierenversagen in Zusammenhang stehen.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr selten: Erschöpfung, Fieber, lokale entzündliche Reaktionen, Diaphoresis, Hypotension

Schwerwiegende lokale Entzündungen bis hin zu Hautnekrosen sind vorgekommen, wenn Zovirax i.v. versehentlich in das extrazelluläre Gewebe infundiert wurde (siehe Abschnitt 4.4).

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

4.9 Überdosierung

Symptome:

Bei Überdosierung mit Zovirax i.v. kam es zu erhöhten Werten von Serumkreatinin, Blutharnstoffstickstoff (BUN) bis hin zum Nierenversagen. Neurologische Symptome einschließlich Verwirrtheit, Halluzinationen, Agitation, Krampfanfälle und Koma wurden in Verbindung mit einer Überdosis 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, Nucleoside und Nucleotide, exkl. Inhibitoren der Reversen Transkriptase
ATC-Code: J05AB01

Wirkmechanismus:

Aciclovir ist ein synthetisches Purinnucleosid-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 Nucleosid-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.

Es konnte nachgewiesen werden, dass mit hohen Zovirax i.v.-Dosen die Inzidenz von CMV-Infektionen reduziert und deren Auftreten verzögert werden kann. Durch anschließende 6-monatige Behandlung mit hohen oralen Dosen wurde auch die Mortalität und Inzidenz der Virämie reduziert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Bei Erwachsenen wurden nach einstündiger Aciclovir-Infusion von 2,5 mg/kg KG, 5 mg/kg KG, 10 mg/kg KG und 15 mg/kg KG folgende Aciclovir-Plasmaspitzenkonzentrationen (C^{SS}_{max}) gemessen: 22,7 μ M (5,1 μ g/ml), 43,6 μ M (9,8 μ g/ml), 92 μ M (20,7 μ g/ml) und 105 μ M (23,6 μ g/ml). 7 Stunden später betragen die Werte 2,2 μ M (0,5 μ g/ml), 3,1 μ M (0,7 μ g/ml), 10,2 μ M (2,3 μ g/ml) und 8,8 μ M (2,0 μ g/ml).

Bei Kindern über 1 Jahr wurden nach Gabe von 250 mg/m² Körperoberfläche statt 5 mg/kg KG bzw. 500 mg/m² statt 10 mg/kg KG ähnliche Plasmaspiegel wie bei Erwachsenen festgestellt.

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 μ M (13,8 μ g/ml) bzw. Basiswerte 10,1 μ M (2,3 μ 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 μ M (18,8 μ g/ml) und Basiswert von 14,1 μ M (3,2 μ g/ml).

Verteilung

Die Aciclovirkonzentration im Liquor beträgt ca. 50% der entsprechenden Plasmakonzentration. Die Plasmaproteinbindung ist relativ gering (9 - 33%). Arzneimittel Wechselwirkungen, die eine Verschiebung der Bindungsstelle zur Folge haben, werden nicht erwartet.

Biotransformation / Elimination

Bei Erwachsenen beträgt die terminale Plasmahalbwertszeit nach i.v. Applikation ca. 2,9 Stunden.

Aciclovir wird größtenteils unverändert über die Niere ausgeschieden. Die renale Aciclovir-Clearance ist wesentlich größer als die Kreatinin-Clearance, was darauf hinweist, dass die Ausscheidung nicht nur mittels glomerulärer Filtration, sondern auch mittels tubulärer Sekretion erfolgt. Als einziger signifikanter Metabolit wurde 9-Carboxymethoxymethylguanin im Harn nachgewiesen, ca. 10-15% der verabreichten Dosis.

Bei Neugeborenen (0 bis 3 Monate alt), die Infusionen in Dosen von 5-15 mg/kg über einen Zeitraum von einer Stunde in 8-stündigen Intervallen erhalten haben, betrug die terminale Halbwertszeit 3,8 Stunden.

Spezielle Patientengruppen

Bei älteren Patienten vermindert sich die Gesamtkörper Clearance mit zunehmenden Alter, verbunden mit einer herabgesetzten Kreatinin-Clearance, obwohl es nur zu geringen Änderungen der terminalen Halbwertszeit kommt.

Bei Patienten mit chronischen Nierenfunktionsstörungen wurde eine mittlere terminale Halbwertszeit von 19,5 Stunden ermittelt.

Für anurische Patienten wurde eine Halbwertszeit von 19,5 Stunden ermittelt.

Die durchschnittliche Plasmahalbwertszeit während der Hämodialyse betrug 5,7 Stunden. Während der Dialyse sanken die Aciclovir-Plasmaspiegel um ca. 60%.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Zovirax wurde in zahlreichen *in-vitro* Systemen und Tiermodellen im Hinblick auf mutagene, kanzerogene und die Fruchtbarkeit beeinträchtigende Eigenschaften untersucht. Die Anwendung therapeutischer Dosen bzw. Konzentrationen ergab keinen Hinweis auf ein kanzerogenes, mutagenes, oder die Fertilität beeinträchtigendes Potential von Zovirax. Nur bei Anwendung hoher, teilweise cytotoxischer Dosen, wurden größtenteils reversible Wirkungen auf die Spermatogenese in Verbindung mit der Gesamtoxizität bei Ratten und Hunden berichtet. Die Relevanz der Ergebnisse dieser hochdosierten tierexperimentellen bzw. *in-vitro* Studien ist für die Anwendung am Menschen nicht gesichert.

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

Natriumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

Zovirax i.v. darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

Nur zur einmaligen Entnahme. Restmengen sind zu verwerfen.

Die zubereitete Zovirax-Infusionslösung ist bei Raumtemperatur (15 - 25°C) bis zu 12 Stunden chemisch stabil. Da die Zovirax Trockensubstanz jedoch kein Konservierungsmittel enthält, sollten die Zovirax-Infusionslösungen unmittelbar vor deren Verabreichung zubereitet und jeglicher nicht benötigte Rest verworfen werden.

Zovirax-Infusionslösungen dürfen nicht im Kühlschrank aufbewahrt werden, da es ansonsten zur Auskristallisation kommen kann. Getrübte oder Kristallisation aufweisende Lösungen dürfen nicht verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen aus Klarglas (Typ I) mit Gummistopfen aus Bromobutyl oder Bromobutyl mit fluorierter Polymer-Beschichtung, Aluminiumring und Flip off-Verschluss aus Plastik.

Packung zu 5 Stück.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Herstellung der Zovirax-Infusionslösung:

Die benötigte Dosis von Aciclovir i.v. sollte über eine i.v. Infusion über eine Stunde lang verabreicht werden.

Auflösung:

Der Inhalt einer Durchstechflasche Zovirax soll mit Aqua ad injectabilia BP oder steriler, physiologischer Kochsalzlösung BP (0.9% w/v) aufgelöst werden, und zwar: 250 mg mit 10 ml. Die so erhaltene Lösung enthält 25 mg Aciclovir/ml.

Um den Inhalt der Durchstechflaschen aufzulösen, soll er mit der benötigten Menge Infusionslösung vermischt und leicht geschüttelt werden, bis sich der Inhalt der Durchstechflasche komplett aufgelöst hat.

Nach der Auflösung kann Aciclovir i.v. über eine steuerbare Infusionspumpe verabreicht werden.

Weiterverdünnung:

Die rekonstituierte Lösung kann auch weiter verdünnt werden, um als Infusion mit einer Aciclovir-Konzentration von nicht mehr als 5 mg/ml (0,5% m/v) verabreicht zu werden:

Wie unten empfohlen die benötigte Menge der rekonstituierten Lösung zur ausgewählten Infusionslösung dazugeben und gut schütteln, um eine entsprechende Vermischung zu gewährleisten.

Für Kinder und Neugeborene, wo es ratsam ist, das Volumen des Lösungsmittel auf ein Minimum zu beschränken, wird empfohlen die Verdünnung auf einer Basis von 4 ml hergestellter Lösung (100 mg Aciclovir) zu 20 ml Infusionslösung durchzuführen.

Es wird empfohlen für Erwachsene Infusionsbeutel zu verwenden, die 100 ml Infusionslösung enthalten, auch wenn dies zu einer Aciclovir Konzentration unter 0,5% w/v führt. Dadurch kann ein 100 ml Infusionsbeutel für jede Dosis zwischen 250 mg und 500 mg Aciclovir (10 und 20 ml der rekonstituierten Lösung) verwendet werden. Allerdings muss ein zweiter Beutel für Dosen zwischen 500 und 1000 mg verwendet werden.

Wenn die Verdünnung entsprechend dem empfohlenen Schema erfolgt, ist Aciclovir i.v. kompatibel mit den folgenden Infusionslösungen und stabil bis 12 Stunden bei Raumtemperatur (15-25 °C):

- NaCl-Lösung BP (0,45 % und 0,9% w/v)
- NaCl (0,18% w/v) + Glukose (4% w/v) Lösung BP
- NaCl (0,45% w/v) + Glukose (2,5% w/v) Lösung BP

- Hartmann'sche Lösung (Natriumlactat)

Aciclovir i.v. hat einen pH Wert von ca. 11, wenn es der Anweisung entsprechend hergestellt wird.

Die Konzentration der so zubereiteten Lösung soll nicht mehr als 5 mg/ml (0,5% w/v) betragen.

Getrübte oder Kristallisation aufweisende Lösungen dürfen nicht verwendet werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-18044

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 11. September 1985

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17. Dezember 2012

10. STAND DER INFORMATION

November 2018

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

NR. Apothekenpflichtig