

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Aciclovir AL 200
Aciclovir 200 mg pro Tablette
Aciclovir AL 400
Aciclovir 400 mg pro Tablette
Aciclovir AL 800
Aciclovir 800 mg pro Tablette

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Aciclovir AL 200
1 Tablette enthält 200 mg Aciclovir.
Aciclovir AL 400
1 Tablette enthält 400 mg Aciclovir.
Aciclovir AL 800
1 Tablette enthält 800 mg Aciclovir.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette
Aciclovir AL 200
Weiße, runde, bikonvexe Tablette mit der Prägung „VS 1“.
Aciclovir AL 400
Weiße, runde, bikonvexe Tablette mit der Prägung „VS 2“.
Aciclovir AL 800
Weiße, längliche Tablette mit beidseitiger Bruchkerbe und der Prägung „VS 3“.
Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Aciclovir AL 200
Herpes simplex-Infektionen, insbesondere *Herpes genitalis*-Infektion der Haut und der Schleimhäute (primärer sowie häufig rezidivierender *Herpes genitalis*).

Der Versuch einer vorbeugenden Behandlung bei erwachsenen Patienten, die an sehr schweren Verlaufsformen sehr häufig rezidivierender genitaler *Herpes simplex*-Infektionen leiden, ist angezeigt.

Aciclovir AL 400
Herpes zoster (Gürtelrose).

Zur Vorbeugung von schweren *Herpes simplex*-Infektionen bei stark immunsupprimierten erwachsenen Patienten, wenn diese einem erhöhten Infektionsrisiko ausgesetzt sind, z.B. nach Organtransplantationen.

Aciclovir AL 800
Herpes zoster (Gürtelrose).

Für alle Stärken gilt:
Aciclovir AL Tabletten sind nicht angezeigt bei *Herpes-simplex*-Infektionen bei Neugeborenen und Säuglingen bis zu 3 Monaten sowie schweren HSV-Erkrankungen bei immunsupprimierten Kindern.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Aciclovir AL 200
Erwachsene
Herpes simplex-Infektionen
5-mal täglich 200 mg Aciclovir tagsüber im Abstand von 4 Stunden.

Tabelle 1: Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Indikation	Kreatinin-Clearance [ml/min/1,73 m ²]	Serumkreatinin [µmol/l bzw. mg/dl]		Dosierung Aciclovir
		Frauen	Männer	
<i>Herpes simplex</i> -Infektionen	< 10	> 550 bzw. > 6,22	> 750 bzw. > 8,48	2-mal täglich 200 mg alle 12 Stunden
<i>Herpes zoster</i>	25 – 10	280 – 550 bzw. 3,17 – 6,22	370 – 750 bzw. 4,18 – 8,48	3-mal täglich 800 mg alle 8 Stunden
<i>Herpes zoster</i>	< 10	> 550 bzw. > 6,22	> 750 bzw. > 8,48	2-mal täglich 800 mg alle 12 Stunden

Prophylaxe von schweren Verlaufsformen und sehr häufig rezidivierenden genitalen Herpes simplex-Infektionen Immunologisch gesunde Patienten:
4-mal täglich 200 mg Aciclovir im Abstand von 6 Stunden.

Alternativ dazu können auch 2-mal täglich 400 mg Aciclovir im Abstand von 12 Stunden eingenommen werden.
In Einzelfällen kann eine wirksame Vorbeugung auch mit einer Dosierung von 3-mal täglich 200 mg Aciclovir im Abstand von 8 Stunden oder 2-mal täglich 200 mg Aciclovir im Abstand von 12 Stunden erzielt werden.

Kommt es trotz einer täglichen Gesamtdosis von 800 mg zum Rezidiv (Durchbruchinfektion), so sind – wie bei der Dosierung bei *Herpes simplex*-Infektionen angegeben – 5-mal täglich 200 mg Aciclovir tagsüber im Abstand von 4 Stunden über 5 Tage einzunehmen. Danach wird erneut die oben genannte Dosierung gegeben.

Immunsupprimierte Patienten:
4-mal täglich 200 mg Aciclovir im Abstand von 6 Stunden.

Stark immunsupprimierte Patienten z.B. nach Organtransplantationen:
4-mal täglich 400 mg Aciclovir im Abstand von 6 Stunden.

Alternativ kann auch – insbesondere bei Patienten mit gestörter enteraler Resorption – Aciclovir-Trockensubstanz zur intravenösen Infusion angewendet werden.

Hinweis:
Mögliche Resistenzentwicklungen wurden bei Immunsupprimierten beschrieben. Dies sollte bei der Dosierung beachtet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder
Zur Behandlung von *Herpes simplex*-Infektionen erhalten Kinder über 2 Jahre die Erwachsenenendosis. Für Kinder unter 2 Jahren ist Aciclovir AL 200 nicht geeignet. Für diese Patientengruppe stehen besser geeignete Darreichungsformen zur Verfügung.

Aciclovir AL 400
Vorbeugung von Herpes simplex-Infektionen in bestimmten Fällen
Zur Vorbeugung von schweren *Herpes simplex*-Infektionen bei Patienten mit stark geschädigter körpereigener Abwehr in der Zeit eines erhöhten Infektionsrisikos, z.B. nach Organtransplantationen, können 4-mal täglich 400 mg Aciclovir im Abstand von 6 Stunden eingenommen werden.

Aciclovir AL 400
Aciclovir AL 800
Erwachsene
Herpes zoster (Gürtelrose)
5-mal täglich 800 mg Aciclovir tagsüber im Abstand von 4 Stunden.

Ältere Patienten
Die Möglichkeit einer Nierenfunktionsstörung bei älteren Patienten muss berücksichtigt und die Dosierung entsprechend angepasst werden (siehe „Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion“ unten). Bei älteren Patienten, die hohe orale Aciclovir-Dosen erhalten, sollte für eine angemessene Flüssigkeitszufuhr gesorgt werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
Bei Anwendung von Aciclovir bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist Vorsicht geboten.
Es ist auf eine angemessene Flüssigkeitszufuhr zu achten.
Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird die folgende Dosisanpassung empfohlen (siehe Tabelle 1).

Art der Anwendung
Die Einnahme der Tabletten sollte möglichst nach den Mahlzeiten mit ausreichend Flüssigkeit erfolgen.

Um einen bestmöglichen Behandlungserfolg zu erzielen, sollte Aciclovir AL so früh wie möglich – d.h. möglichst nach dem Auftreten der ersten Hauterscheinungen – eingenommen werden. Insbesondere bei rezidivierenden *Herpes-simplex*-Infektionen sollte die Anwendung von Aciclovir bei Auftreten der ersten Anzeichen einer erneuten Erkrankung (z.B. Juckreiz, Spannungsgefühl, erste Bläschen) erfolgen.

Sollte eine Einnahme vergessen worden sein, soll der Patient die Einnahme wie verordnet fortsetzen. Sollten mehrere Einnahmen vergessen worden sein, so muss er seinen Arzt konsultieren.

Dauer der Anwendung
Aciclovir AL 200
Herpes simplex-Infektionen:
Die Behandlungsdauer beträgt 5 Tage, kann jedoch abhängig vom klinischen Zustand des Patienten verlängert werden.

Vorbeugung von Herpes simplex-Infektionen bei immunologisch gesunden Patienten:
Die Dauer der Behandlung ist abhängig von der Schwere der Verlaufsformen und der Häufigkeit der Rezidive. Sie sollte jedoch einen Zeitraum von 6–12 Monaten nicht überschreiten.

Prophylaxe von Herpes simplex-Infektionen bei stark immunsupprimierten Patienten:

Die Dauer der Anwendung wird von der Schwere der Immunsuppression sowie von der Dauer des Infektionsrisikos bestimmt und vom Arzt im Einzelfall festgelegt.

Aciclovir AL 400

Herpes zoster:

Die Behandlungsdauer beträgt in der Regel 7–10 Tage. Sie wird vom behandelnden Arzt unter Berücksichtigung des Zustands des Patienten und des therapeutischen Ansprechens festgelegt.

Prophylaxe von schweren Herpes simplex-Infektionen bei stark immunsupprimierten Patienten:

Die Dauer der Anwendung wird von der Schwere der Immunsuppression sowie von der Dauer des Infektionsrisikos bestimmt und vom Arzt im Einzelfall festgelegt.

Aciclovir AL 800

Herpes zoster:

Die Behandlungsdauer beträgt in der Regel 7–10 Tage. Sie wird vom behandelnden Arzt unter Berücksichtigung des Zustands des Patienten und des therapeutischen Ansprechens festgelegt.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patienten, die hohe Aciclovir-Dosen (oral oder i.v.) anwenden, sollte auf eine angemessene Flüssigkeitszufuhr geachtet werden.

Die gleichzeitige Verabreichung anderer nephrotoxischer Arzneimittel erhöht das Risiko einer Nierenschädigung.

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). Bei älteren Patienten ist eine verringerte Nierenfunktion wahrscheinlich, daher sollte die Notwendigkeit einer Dosisreduktion für diese Patientengruppe in Betracht gezogen werden. Sowohl ältere Patienten als auch Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung neurologischer Nebenwirkungen und sollten daher sorgfältig auf das Auftreten derartiger Wirkungen hin beobachtet werden. Aus den berichteten Fällen geht hervor, dass diese Reaktionen nach Absetzen der Behandlung im Allgemeinen reversibel waren (siehe Abschnitt 4.8).

Da über die vorbeugende Anwendung von Aciclovir bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder Anurie keine Angaben vorliegen, sollte ein Einsatz der Präparate unter diesen Bedingungen nicht erfolgen.

Lang dauernde oder wiederholte Behandlung

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 Behandlung mit Aciclovir möglicherweise nicht mehr ansprechen.

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.

Cimetidin und Probenecid erhöhen die AUC durch diesen Mechanismus und verringern die renale Ausscheidung.

Bei einer gemeinsamen Anwendung von Aciclovir und Mycophenolatmofetil, einem immunsuppressiven Wirkstoff, der bei Transplantations-Patienten verwendet wird, wurde ein ähnlicher Anstieg der AUC von Aciclovir und einem inaktiven Metaboliten von Mycophenolatmofetil im Plasma gefunden. Aufgrund der großen therapeutischen Breite des Aciclovirs ist eine Dosisanpassung jedoch nicht erforderlich.

Die gleichzeitige Anwendung von Aciclovir und Theophyllin führte bei 5 männlichen Anwendern zu einem Anstieg der AUC von Theophyllin um ca. 50%. Daher wird bei gleichzeitiger Anwendung eine engmaschige Überwachung der Theophyllin-Konzentrationen empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Anwendung von Aciclovir in der Schwangerschaft sollte nur dann erfolgen, wenn der potenzielle Nutzen die möglichen 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 lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf die Reproduktion schließen.

Stillzeit

Nach oraler Verabreichung 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 KG/Tag ausgesetzt. Deshalb ist bei der Behandlung von stillenden Müttern Vorsicht geboten.

Fertilität

Es liegen keine Informationen über einen Einfluss auf die weibliche Fertilität nach oraler Anwendung von Aciclovir beim Menschen vor. Bei Männern mit normaler Spermienzahl wurden nach chronisch oral verabreichtem Aciclovir keine signifikanten Auswirkungen auf die Zahl, Morphologie und Motilität der Spermien gefunden.

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

Bei der Bewertung der Verkehrstüchtigkeit sowie Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen eines Patienten ist der klinische Zustand des Patienten sowie das mögliche Nebenwirkungsprofil von Aciclovir zu berücksichtigen.

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

Auch das pharmakologische Profil von Aciclovir lässt keine Rückschlüsse auf eine Einwirkung auf diese Aktivitäten zu.

4.8 Nebenwirkungen

Die mit den unerwünschten Wirkungen weiter unten verbundenen Häufigkeitseinteilungen sind Schätzungen. Für die meisten Ereignisse liegen keine geeigneten Daten zur Berechnung der Häufigkeiten vor. Ferner können unerwünschte Ereignisse abhängig von der Indikation in ihrer Häufigkeit variieren.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie.

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: anaphylaktische Reaktionen.

Psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindel, Kopfschmerzen.
Sehr selten: allgemeine körperliche Unruhe, Verwirrheitszustände, Tremor, Ataxie, Dysarthrie, Halluzinationen, Symptome von Psychosen, Krampfanfälle, Somnolenz, Enzephalopathie, Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma.

Die oben genannten Ereignisse waren im Allgemeinen reversibel und wurden überwiegend bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit oder ohne prädisponierende Faktoren berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten: Dyspnoe.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Abdominalschmerzen.

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: vorübergehende Bilirubin- und Leberenzym-Anstiege.

Sehr selten: Hepatitis und Ikterus.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Überempfindlichkeitsreaktionen wie Juckreiz, Hautausschlag (einschließlich Photosensibilisierungsreaktionen).

Gelegentlich: Urtikaria, diffuser Haarausfall. Da diese Art des Haarausfalles einer großen Vielzahl von Krankheitsverläufen und Arzneimitteln zugeordnet wird, ist der Zusammenhang mit der Einnahme von Aciclovir-haltigen Arzneimitteln unklar.

Selten: Angioödem.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten: Serumharnstoff- und Kreatinin-Anstiege.

Sehr selten: akutes Nierenversagen, Nierenschmerzen. Nierenschmerzen können mit Nierenversagen einhergehen.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Erschöpfung, 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 dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Aciclovir wird nur zum Teil aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert (siehe Abschnitt 5.2). Nach der Einnahme von Einzeldosen von bis zu 20 g Aciclovir traten im Allgemeinen keine toxischen Effekte auf. Eine versehentliche, wiederholte Überdosierung von oral eingenommenem Aciclovir über mehrere Tage war verbunden mit gastrointestinalen Symptomen (wie Übelkeit und Erbrechen) und neurologischen Symptomen (Kopfschmerzen und Verwirrtheit).

Eine Überdosierung von intravenös verabreichtem Aciclovir führte zu einem Anstieg des Serumkreatinins und Blutharnstoffstickstoffs und nachfolgend zu Nierenversagen. Neurologische Effekte einschließlich Verwirrtheit, Halluzination, Agitation, Krampfanfälle und Koma wurden im Zusammenhang mit dieser intravenösen Überdosierung beschrieben.

Maßnahmen

Patienten sollten auf Anzeichen von Toxizität beobachtet werden. Durch Hämodialyse kann die Elimination von Aciclovir aus dem Blut signifikant beschleunigt werden. Daher kann eine Hämodialyse im Fall einer symptomatischen Überdosierung in Betracht gezogen werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nukleosid-Analogon, Virustatikum
ATC-Code: J05AB01

Aciclovir wirkt *in vitro* und *in vivo* virustatisch gegen humane Herpes-Viren einschließlich *Herpes simplex*-Virus Typ I und II sowie *Varicella zoster*-Virus. Aciclovir ist eine pharmakologisch inaktive Substanz, die erst nach der Penetration in eine Zelle, die mit humanen *Herpes simplex*-Viren infiziert ist, zu einem Virustatikum wird.

Diese Aktivierung des Aciclovirs wird katalysiert durch die HSV- oder VZV-Thymidinkinase, einem Enzym, das die Viren zu ihrer Replikation dringend benötigen. Im Einzelnen laufen dabei folgende Schritte ab:

1. Aciclovir penetriert vermehrt in Herpes-infizierte Zellen.
2. Die in diesen Zellen vorliegende Virus-Thymidinkinase phosphoryliert Aciclovir zum Aciclovir-Monophosphat.
3. Zelluläre Enzyme überführen Aciclovir-Monophosphat in das eigentliche Virustatikum, das Aciclovir-Triphosphat.
4. Aciclovir-Triphosphat besitzt eine 10- bis 30-mal stärkere Affinität zur Virus-DNS-Polymerase als zur zellulären DNS-Polymerase und hemmt somit selektiv die Aktivität des viralen Enzyms.
5. Die Virus-DNS-Polymerase baut darüber hinaus Aciclovir in die Virus-DNS ein, wodurch ein Kettenabbruch bei der DNS-Synthese erfolgt.

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 Behandlung mit Aciclovir möglicherweise nicht mehr ansprechen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Aciclovir wird nur teilweise aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert.

Die im *Steady State* ermittelten Plasmaspitzenwerte nach wiederholter oraler Gabe von 200 mg, 400 mg und 800 mg Aciclovir in einem Abstand von 4 Stunden 5-mal am Tag liegen bei durchschnittlich $3,02 \pm 0,5 \mu\text{mol/l}$ (200 mg), $5,21 \pm 1,32 \mu\text{mol/l}$ (400 mg) bzw. $8,16 \pm 1,98 \mu\text{mol/l}$ (800 mg). Diese Werte werden nach etwa $1,5 \pm 0,6$ Stunden erreicht. Die entsprechenden Plasma-Basiswerte betragen etwa 4 Stunden nach oraler Gabe von Aciclovir $1,61 \pm 0,3 \mu\text{mol/l}$ (200 mg), $2,59 \pm 0,53 \mu\text{mol/l}$ (400 mg), $4,0 \pm 0,72 \mu\text{mol/l}$ (800 mg).

24 Stunden nach Absetzen von Aciclovir-Tabletten ist kein Aciclovir im Körper mehr nachweisbar.

Bei Neugeborenen und Säuglingen bis zu 3 Monaten, bei denen alle 8 Stunden 10 mg/kg Aciclovir als 1-stündige Infusion angewendet wurden, wurden eine C_{max} von $61,2 \mu\text{mol/l}$ ($13,8 \mu\text{g/ml}$) und eine C_{min} von $10,1 \mu\text{mol/l}$ ($2,3 \mu\text{g/ml}$) ermittelt. Eine andere Gruppe von Neugeborenen und Säuglingen (bis zu 3 Monaten), bei denen alle 8 Stunden 15 mg/kg Aciclovir angewendet wurde, wiesen etwa dosisproportionale Anstiege mit

einer C_{max} von $83,5 \mu\text{mol}$ ($18,8 \mu\text{g/ml}$) und einer C_{min} von $14,1 \mu\text{mol/l}$ ($3,2 \mu\text{g/ml}$) auf.

Bei immunsupprimierten Kindern im Alter von 3–11 Jahren, die Aciclovir per os in Dosen von 400 mg (entsprechend 300–650 mg Aciclovir/m² Körperoberfläche) 5-mal am Tag eingenommen hatten, konnten Plasmaspitzenwerte von durchschnittlich $5,7–15,1 \mu\text{mol/l}$ ermittelt werden. Bei Säuglingen im Alter von 1–6 Wochen wurde nach der Einnahme von 600 mg Aciclovir/m² Körperoberfläche alle 6 Stunden Plasmaspitzenwerte von $17,3$ bzw. $8,6 \mu\text{mol/l}$ gemessen.

Aus dem biexponentiellen Verlauf der Aciclovir-Kinetik kann man schlussfolgern, dass Aciclovir in hohen Konzentrationen ins Gewebe und in die Organe gelangt und aus diesen wieder langsam abflutet. 50% der entsprechenden Serumkonzentrationen werden im Liquor erreicht.

Das Verteilungsvolumen bei Erwachsenen im *Steady State* beträgt $50 \pm 8,7/1,73 \text{ m}^2$, bei Neugeborenen und Säuglingen bis zu 3 Monaten $28,8 \pm 9,3/1,73 \text{ m}^2$.

Für die Eiweißbindung wurden Werte zwischen 90% und 33% ermittelt.

Metabolismus und Elimination

Aciclovir wird bei nierengesunden Patienten zu 62–91% in unveränderter Form und zu 10–15% als 9-Carboxymethoxymethylguanin renal eliminiert. Für Erwachsene wurden nach i.v.-Gabe von Aciclovir Plasmahalbwertszeiten ($t_{1/2\beta}$) von $2,87 \pm 0,76$ Stunden und für Neugeborene und Säuglinge bis zu 3 Monaten von $4,1 \pm 1,2$ Stunden ermittelt. Aciclovir wird sowohl glomerulär filtriert als auch tubulär sezerniert. Wird Aciclovir eine Stunde nach Verabreichung von 1 g Probenecid gegeben, so wird die Plasmahalbwertszeit ($t_{1/2\beta}$) um 18% verlängert und die Fläche unter der Plasmakonzentrationszeitkurve um 40% vergrößert. Biliär und fäkal erfolgt keine Ausscheidung des Aciclovirs und seiner Metaboliten.

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%. Bei eingeschränkter Nierenfunktion besteht eine Kumulationsgefahr bei Kreatinin-Clearance-Werten von $< 10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (bei einer Dosierung von 5-mal 200 mg/Tag) beziehungsweise $< 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (bei einer Dosierung von 5-mal 800 mg/Tag). Eine Dosisreduktion ist deshalb ab diesem Wert angezeigt (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die LD₅₀ konnte bei oraler Verabreichung von Aciclovir an Mäuse und Ratten nicht ermittelt werden, weil Dosen von über 10 g/kg bei der Maus und 20 g/kg bei der Ratte aus physiologischem Grund nicht überschritten werden konnten und die Tiere diese Dosen überlebten.

Aus den Untersuchungen zur chronischen Toxizität liegen keine Erkenntnisse vor, die zu dem Verdacht führen, dass beim Men-

schen bisher unbekannte Nebenwirkungen auftreten könnten.

Außerdem zeigten sich in *In-vivo*- und *In-vitro*-Studien keine Hinweise auf ein reproduktionstoxisches, mutagenes oder kanzerogenes Potenzial.

Fertilität

Weitgehend reversible ungünstige Wirkungen auf die Spermatogenese bei Ratten und Beagle-Hunden traten nur bei der Verabreichung von Aciclovir-Dosen auf, die weit über dem normalen therapeutischen Bereich lagen.

Versuche über 2 Generationen von Mäusen zeigten bei oral verabreichtem Aciclovir (bis zu 450 mg/kg pro Tag) keinerlei Auswirkungen auf die Fertilität.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.), Mikrokristalline Cellulose, Copovidon, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Hochdisperses Siliciumdioxid.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen

Aciclovir AL 200

Originalpackung mit 25 und 100 Tabletten

Aciclovir AL 400

Originalpackung mit 35 und 70 Tabletten

Aciclovir AL 800

Originalpackung mit 35 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA® GmbH
Gottlieb-Daimler-Str. 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333 9651-0
Telefax: 07333 9651-6004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummern

27991.00.01
27987.00.00
37210.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Aciclovir AL 200/- 400

31. Juli 1995/30. Juni 2003

Aciclovir AL 800

21. Mai 1996/30. Juni 2003

10. Stand der Information

März 2014

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin