

Wortlaut der für die Fachinformation vorgesehenen Angaben

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Aciclovir Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Milliliter enthält 25 mg Aciclovir als Aciclovir-Natrium.

Jede Durchstechflasche mit 10 ml Konzentrat enthält Aciclovir-Natrium, entsprechend 250 mg Aciclovir.

Jede Durchstechflasche mit 20 ml Konzentrat enthält Aciclovir-Natrium, entsprechend 500 mg Aciclovir.

Jede Durchstechflasche mit 40 ml Konzentrat enthält Aciclovir-Natrium, entsprechend 1 g Aciclovir.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jeder Milliliter Lösung enthält 2,67 mg Natrium (entsprechend ungefähr 0,116 mmol).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Klare, farblose oder nahezu farblose Flüssigkeit in einer Durchstechflasche aus Glas. Bei Betrachtung unter geeigneten Sichtbedingungen sollte die Lösung praktisch partikelfrei sein.

Der pH-Wert liegt zwischen 10,7 und 11,7.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Aciclovir Accord wird angewendet:

- zur Behandlung und Prophylaxe von Herpes-simplex-Infektionen
 - bei Patienten, die sich einer Knochenmarktransplantation unterziehen
 - während der Remissions-Induktionstherapie bei Patienten mit akuter Leukämie
- zur Behandlung von
 - primären und rezidivierenden Varicella-zoster-Infektionen bei immunsupprimierten Patienten
 - schwerer Gürtelrose (rezidivierenden Varicella-zoster-Infektionen) bei immunkompetenten Patienten
 - schwerem primärem Herpes genitalis
 - Herpes-simplex-Enzephalitis
 - Neugeborenen-Herpes

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Aciclovir Accord soll ausschließlich durch langsame intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 1 Stunde gegeben werden. Aciclovir Accord darf nie als Bolusinjektion angewendet werden (siehe auch Abschnitt 6.6).

Therapiedauer

Bei Patienten mit Herpes-simplex-Enzephalitis beträgt die Behandlungsdauer mit Aciclovir Accord 10 Tage. Bei Patienten mit Neugeborenen-Herpes beträgt die Behandlungsdauer mit Aciclovir Accord gewöhnlich 14 bis 21 Tage.

Bei Patienten mit anderen Herpes-simplex-Infektionen und bei Patienten mit Herpes zoster beträgt die Behandlungsdauer mit Aciclovir Accord gewöhnlich 5 Tage. Die Dauer der Behandlung bei diesen Patienten hängt jedoch vom Zustand des Patienten und von seinem Therapieansprechen ab.

Die Dauer der prophylaktischen Anwendung von Aciclovir Accord hängt von der Dauer des Gefährdungszeitraums ab.

Dosierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren

Bei immunkompetenten oder immunsupprimierten Patienten mit Herpes-simplex-Infektionen und bei immunkompetenten Patienten mit Varicella-zoster-Infektionen beträgt die Dosis von Aciclovir Accord 5 mg/kg Körpergewicht alle 8 Stunden, sofern die Nierenfunktion nicht beeinträchtigt ist.

Bei immunsupprimierten Patienten mit Varicella-zoster-Infektionen und bei Patienten mit Herpes-simplex-Enzephalitis beträgt die Dosis von Aciclovir Accord 10 mg/kg Körpergewicht alle 8 Stunden, sofern die Nierenfunktion nicht beeinträchtigt ist.

Dosierung bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern unter 12 Jahren

Die Dosis von Aciclovir Accord bei Säuglingen und Kindern kann auf Basis des Körpergewichts berechnet werden.

Bei immunkompetenten oder immunsupprimierten Kindern mit Herpes-simplex-Infektionen und bei immunkompetenten Patienten mit Varicella-zoster-Infektionen beträgt die Dosis von Aciclovir Accord 10 mg/kg Körpergewicht alle 8 Stunden, sofern die Nierenfunktion nicht beeinträchtigt ist.

Bei immunsupprimierten Kindern mit Varicella-zoster-Infektionen und bei Patienten mit Herpes-simplex-Enzephalitis beträgt die Dosis von Aciclovir Accord 20 mg/kg Körpergewicht alle 8 Stunden, sofern die Nierenfunktion nicht beeinträchtigt ist.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte die Aciclovir-Dosis entsprechend dem Ausmaß der Nierenfunktionsstörung angepasst werden (siehe „Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion“).

Die empfohlene Dosierung für die Behandlung von bestätigtem oder vermutetem Neugeborenen-Herpes beträgt 20 mg Aciclovir Accord/kg Körpergewicht alle 8 Stunden für 21 Tage bei disseminierter Erkrankung oder Erkrankung des Zentralnervensystems bzw. 14 Tage bei Erkrankungen, die auf Haut und Schleimhäute beschränkt sind. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion muss die Dosierung entsprechend dem Ausmaß der Nierenfunktionsstörung angepasst werden (siehe „Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion“).

Dosierung bei älteren Patienten (über 65 Jahre)

Die Möglichkeit einer beeinträchtigten Nierenfunktion muss beachtet und die Dosierung dementsprechend reduziert werden (siehe „Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion“). Auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr ist zu achten.

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Vorsicht bei Verabreichung von Aciclovir Accord an Patienten mit Niereninsuffizienz. Auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr ist zu achten.

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/1,73 m² für Säuglinge und Kinder jünger als 13 Jahre. Folgendes Dosierungsschema wird empfohlen:

Tabelle 1: Empfohlene Dosierungsanpassungen zur Behandlung von Herpes-simplex oder Varicella-zoster Virus Infektionen bei Erwachsenen und Jugendlichen über 12 Jahren mit eingeschränkter Nierenfunktion

Kreatinin-Clearance	Dosierung für Herpes-simplex oder Varicella-zoster-Infektionen	Dosierung für Herpes-simplex-Enzephalitis oder immunsupprimierten Patienten mit Varizella-zoster
25 - 50 ml/min	5 mg/kg Körpergewicht alle 12 Stunden.	10 mg/kg Körpergewicht alle 12 Stunden.
10 - 25 ml/min	5 mg/kg Körpergewicht alle 24 Stunden.	10 mg/kg Körpergewicht alle 24 Stunden.
0 - 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 angewendet werden.	5 mg/kg Körpergewicht alle 24 Stunden nach der Dialyse

Eine Dosisanpassung bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von mehr als 50 ml/min ist nicht erforderlich.

Tabelle 2: Empfohlene Dosierungsanpassungen zur Behandlung von Herpes-simplex oder Varicella-zoster Virus Infektionen bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern bis einschließlich 12 Jahren mit eingeschränkter Nierenfunktion

Kreatinin-Clearance	Dosierung für Herpes-simplex oder Varicella-zoster-Infektionen	Dosierung für Herpes-simplex-Enzephalitis oder immunsupprimierten Patienten mit Varizella-zoster
25 - 50 ml/min/1,73 m ²	10 mg/kg Körpergewicht zweimal täglich	20 mg/kg Körpergewicht zweimal täglich
10 - 25 ml/min/1,73 m ²	5 mg/kg Körpergewicht zweimal täglich	10 mg/kg Körpergewicht zweimal täglich
0 - 10 ml/min/1,73 m 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

Eine Dosisanpassung bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von mehr als 50 ml/min ist nicht erforderlich.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die intravenöse Dosierung als Infusion darf nur über eine Zeitspanne von 1 Stunde gegeben werden, um eine Präzipitation von Aciclovir in der Niere zu vermeiden. Schnelle oder Bolusinjektionen sind zu vermeiden.

Aciclovir wird über die Nieren ausgeschieden, deshalb sollte bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion die Dosierung reduziert werden. Bei älteren Patienten besteht ein erhöhtes Risiko für eine Nierenfunktionsstörung. Bei diesen Patienten sollte im Falle einer eingeschränkten Nierenfunktion die Dosierung immer reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2). Diese Patientengruppen haben ein höheres Risiko, neurologische Nebenwirkungen zu entwickeln, und sollten daher engmaschig auf entsprechende Anzeichen hin überwacht werden. In den berichteten Fällen waren diese Nebenwirkungen im Allgemeinen reversibel und verschwanden unmittelbar nach Absetzen der Behandlung mit Aciclovir (siehe Abschnitt 4.8).

Eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr muss bei Patienten, die mit Aciclovir Accord behandelt werden, sichergestellt sein. Bei Patienten, die Aciclovir Accord in höheren Dosen erhalten (z. B. bei Herpes-Enzephalitis), muss besonders auf die Nierenfunktion geachtet werden, insbesondere wenn die Patienten dehydriert sind oder ihre Nierenfunktion beeinträchtigt ist.

Bei Anwendung zusammen mit anderen nephrotoxischen Arzneimitteln besteht ein erhöhtes Risiko für eine Nierenfunktionsstörung. Bei der Anwendung von intravenösem Aciclovir zusammen mit anderen nephrotoxischen Arzneimitteln ist Vorsicht geboten.

Länger andauernde oder wiederholte Behandlungszyklen mit Aciclovir bei Patienten mit stark eingeschränktem Immunsystem können zur Selektion von Virenstämmen mit reduzierter Empfindlichkeit führen, die nicht mehr auf eine Aciclovir-Therapie ansprechen (siehe Abschnitt 5.1).

Bei adipösen Patienten, die intravenöses Aciclovir basierend auf ihrem derzeitigen Körpergewicht erhalten, können höhere Plasmakonzentrationen auftreten (siehe Abschnitt 5.2). Daher sollte bei adipösen Patienten, insbesondere bei solchen mit Nierenfunktionsstörung oder bei älteren Patienten, eine Reduktion der Dosierung erwogen werden.

Aciclovir Accord enthält 26,7 mg Natrium pro 10 ml Durchstechflasche, (entsprechend 1,41 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g), 53,4 mg Natrium pro 20 ml Durchstechflasche, (entsprechend 2,82 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g) und 106,8 mg Natrium pro 40 ml Durchstechflasche, (entsprechend 5,65 % 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 primär unverändert durch aktive renale tubuläre Sekretion über den Urin ausgeschieden. Gleichzeitig angewendete Arzneimittel, die ebenfalls über diesen Mechanismus ausgeschieden werden, können die Plasmakonzentrationen von Aciclovir erhöhen. Probenecid und Cimetidin erhöhen durch diesen Mechanismus die AUC von Aciclovir und reduzieren dessen renale Clearance. Aufgrund der großen therapeutischen Breite von Aciclovir ist jedoch keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten, die intravenöses Aciclovir Accord erhalten, ist Vorsicht bei der gleichzeitigen Anwendung anderer Arzneimittel geboten, die kompetitiv zu Aciclovir eliminiert werden, da dies zu erhöhten Plasmaspiegeln eines oder beider Arzneimittel oder ihrer Metaboliten führen kann. Bei gleichzeitiger Anwendung von Aciclovir und Mycophenolatmofetil, eines immunsuppressiven Wirkstoffs, der bei Transplantationspatienten angewendet wird, wurde ein Anstieg der AUC von Aciclovir und des inaktiven Metaboliten von Mycophenolatmofetil im Plasma gefunden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von **Lithium** und hochdosiertem intravenösem Aciclovir sind die Lithium-Serumkonzentrationen wegen des Risikos einer Lithium-Toxizität engmaschig zu überwachen.

Vorsicht (einschließlich einer Überwachung auf Veränderungen der Nierenfunktion) ist ebenfalls bei gleichzeitiger Anwendung von intravenösem Aciclovir Accord mit Arzneimitteln geboten, die andere Aspekte der Nierenphysiologie beeinflussen (z. B. Ciclosporin, Tacrolimus).

Eine experimentelle Studie an fünf männlichen Probanden zeigte, dass die Begleittherapie von Aciclovir und **Theophyllin** zu einem Anstieg der AUC des gesamt angewendeten Theophyllins um ca. 50 % führt. Daher wird bei einer Begleittherapie mit Aciclovir eine engmaschige Überwachung der Plasmakonzentrationen empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Es liegen keine Informationen über einen Einfluss von Aciclovir auf die weibliche Fertilität beim Menschen vor.

In einer Studie an 20 männlichen Patienten mit normaler Spermienzahl, die Aciclovir oral in Dosen bis zu 1 g pro Tag über bis zu 6 Monaten einnahmen, wurden keine klinisch signifikanten Auswirkungen auf die Anzahl, Motilität oder Morphologie der Spermien gefunden (siehe Abschnitt 5.2.).

Schwangerschaft

Zur intravenösen Anwendung von Aciclovir beim Menschen in der Schwangerschaft liegen unzureichende Daten vor. Daten zur oralen Anwendung bei einer großen Zahl von Schwangerschaften zeigen keine schädlichen Auswirkungen von Aciclovir auf die Schwangerschaft oder auf die Gesundheit des Fetus/Neugeborenen. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für Menschen ist nicht bekannt, ist jedoch wahrscheinlich niedrig. Soweit bekannt, ist die kurzfristige Anwendung von Aciclovir bei schweren Indikationen mit keinen Gefahren verbunden. Die Anwendung von Aciclovir während der Schwangerschaft sollte nur dann erwogen werden, wenn der erwartete Nutzen für die Mutter das potenzielle Risiko für den Fetus überwiegt.

Stillzeit

Aciclovir geht beim Menschen in begrenzten Mengen in die Muttermilch über. Die maximale Menge, die der Säugling über die Muttermilch aufnehmen kann, ist nur ein kleiner Prozentsatz der zulässigen Dosis für Säuglinge. Bei kurzfristiger Anwendung bestehen daher keine Einwände gegen das Stillen. Bei längerer Anwendung wird empfohlen abzustillen.

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

Intravenöses Aciclovir wird im Allgemeinen bei hospitalisierten Patienten angewendet, weshalb Informationen über die Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen normalerweise nicht relevant sind. Es wurden keine Studien zur Untersuchung der Auswirkungen von Aciclovir auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Die für die folgenden Nebenwirkungen angegebenen Häufigkeiten sind Schätzungen. Für die meisten Ereignisse lagen keine geeigneten Daten zur Abschätzung der Häufigkeit vor. Die Nebenwirkungen können in ihrer Häufigkeit außerdem in Abhängigkeit von der Indikation variieren.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben 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

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

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Anaphylaxie

Psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems

Sehr selten: Kopfschmerzen, Schwindel, Agitation, Verwirrtheit, Tremor, Ataxie, Dysarthrie, Halluzinationen, psychotische Symptome, Krämpfe, Somnolenz, Enzephalopathie, Koma

Die oben genannten Nebenwirkungen sind im Allgemeinen reversibel und traten meist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder anderen prädisponierenden Faktoren auf (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: Durchfall, 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, Hautausschläge (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 Nebenwirkung zu vermeiden, sollte das Arzneimittel nicht als intravenöse Bolusinjektion, sondern als langsame Infusion über eine Zeitspanne von einer Stunde verabreicht werden.

Sehr selten: Beeinträchtigung der Nierenfunktion, akutes Nierenversagen und Nierenschmerzen

Es sollte auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr geachtet werden. Eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion spricht gewöhnlich schnell auf eine Rehydratation des Patienten und/oder eine Verringerung der Dosierung oder das Absetzen des Arzneimittels an. In Ausnahmefällen kann es jedoch zu einer Progression zum akuten 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 und Blut-Harnstoff-Stickstoff und anschließendem Nierenversagen. Neurologische Symptome einschließlich Verwirrtheit, Halluzinationen, Agitation, Krampfanfälle und Koma wurden im Zusammenhang mit einer Überdosierung berichtet.

Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen einer Toxizität überwacht werden. Eine Hämodialyse verbessert deutlich die Elimination von Aciclovir aus dem Blut und kann daher zur Behandlung einer Überdosierung dieses Arzneimittels in Betracht gezogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Direkt wirkende antivirale Mittel, Nukleoside und Nukleotide, exkl. Inhibitoren der Reversen Transkriptase, ATC-Code: J05AB01

Wirkmechanismus

Aciclovir ist ein synthetisches Purin-Nukleosid-Analogon 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 Hemmwirkung von Aciclovir gegenüber HSV-1, HSV-2, VZV und EBV ist hochselektiv. Für das Enzym Thymidinkinase (TK) in normalen, nicht infizierten Zellen ist Aciclovir kein effektives Substrat, daher ist die Toxizität für Säugetier-Wirtszellen niedrig. Die von HSV, VZV und EBV kodierte TK wandelt jedoch Aciclovir in Aciclovir-Monophosphat um, ein Nucleosid-Analogon, um, das durch zelluläre Enzyme weiter zum Diphosphat und schließlich zum Triphosphat umgewandelt wird. Aciclovir-

Triphosphat stört die virale DNA-Polymerase und hemmt die Replikation der viralen DNA und führt damit nach Einbau in die virale DNA zu einem Kettenabbruch.

Resistenzmechanismen

Die Resistenz ist in der Regel auf einen TK-defizienten Phänotyp zurückzuführen, es wurde jedoch auch über Veränderungen der viralen TK oder der viralen DNA-Polymerase berichtet.

Sensitivität

Bei stark immungeschwächten Patienten können längere oder wiederholte Behandlungen mit Aciclovir zur Selektion von Viren mit geringerer Empfindlichkeit führen, die nicht mehr auf die Behandlung mit Aciclovir ansprechen. Die In-vitro-Exposition von Herpes-simplex-Viren gegenüber Aciclovir kann auch zum Entstehen weniger empfindlicher Stämme führen. Der Zusammenhang zwischen der In-vitro-Empfindlichkeit von HSV-Isolaten und dem klinischen Ansprechen auf eine Aciclovir-Therapie ist nicht eindeutig.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Bei Erwachsenen wurden nach einer einstündigen Infusion von 2,5 mg/kg Körpergewicht, 5 mg/kg Körpergewicht, 10 mg/kg Körpergewicht und 15 mg/kg Körpergewicht durchschnittliche maximale Steady-State-Plasmaspiegel (C_{ssmax}) von 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) bzw. 105 μ M (23,6 μ g/ml) gemessen. Die entsprechenden Talspiegel (C_{ssmin}) nach 7 Stunden betrugen 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 einem Jahr wurden ähnliche durchschnittliche maximale Spiegel (C_{ssmax}) und Talspiegel (C_{ssmin}) beobachtet, wenn Dosen von 5 mg/kg Körpergewicht durch 250 mg/m² und von 10 mg/kg Körpergewicht durch 500 mg/m² ersetzt wurden. Bei Neugeborenen (Alter 0 bis 3 Monate), die alle 8 Stunden eine einstündige Infusion mit einer Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht erhielten, wurde ein C_{ssmax} von 61,2 μ M (13,8 μ g/ml) und ein C_{ssmin} von 10,1 μ M (2,3 μ g/ml) gemessen. Eine separate Gruppe von Neugeborenen, die mit 15 mg/kg Körpergewicht alle 8 Stunden behandelt wurden, wies in etwa dosisproportionale Anstiege mit einer C_{max} von 83,5 μ M (18,8 μ g/ml) und einer C_{min} von 14,1 μ M (3,2 μ g/ml) auf.

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

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

Elimination

Bei Erwachsenen mit normaler Nierenfunktion beträgt die Halbwertszeit nach der Gabe von Aciclovir rund 2,9 Stunden. Nach intravenöser Gabe wird der größte Teil des Arzneimittels unverändert über die Niere ausgeschieden. Die renale Clearance von Aciclovir ist wesentlich größer als die Kreatinin-Clearance; dies deutet darauf hin, dass die tubuläre Sekretion neben der glomerulären Filtration zur renalen Elimination des Arzneimittels beiträgt. Der einzige signifikante Metabolit von Aciclovir ist 9-Carboxymethoxymethylguanin; sein Anteil an der über den Urin ausgeschiedenen Dosis beträgt 10 bis 15 %.

Bei Neugeborenen (0-3 Monate), die mit 10 mg Aciclovir/kg behandelt wurden, beträgt die Plasmahalbwertszeit 3,8 Stunden.

Spezielle Patientengruppen

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

Bei Patienten mit chronischen Nierenfunktionsstörungen wurde eine mittlere terminale Halbwertszeit von 19,5 Stunden ermittelt. Die durchschnittliche Halbwertszeit von Aciclovir während der Hämodialyse betrug 5,7 Stunden. Während der Dialyse nahmen die Aciclovir-Plasmaspiegel um ca. 60 % ab.

Adipöse Patienten, denen Aciclovir intravenös entsprechend ihrem aktuellen Körpergewicht verabreicht wurde, erreichten höhere Spitzenkonzentrationen als normalgewichtige Patienten, bei denen die Dosierung anhand des aktuellen Körpergewichts erfolgte. Bei krankhaft adipösen Patienten (n=7), die Aciclovir intravenös entsprechend ihrem idealen Körpergewicht anstelle ihres aktuellen Körpergewichts erhielten, waren die Spitzenkonzentrationen jedoch um 29,3% niedriger als bei normalgewichtigen Patienten, bei denen die Dosierung anhand ihres des aktuellen Körpergewichts erfolgte. Die Auswirkungen der niedrigeren Spitzenkonzentrationen auf die Wirksamkeit sind unbekannt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mutagenität

Aufgrund der Ergebnisse zahlreicher *In-vitro*- und *In-vivo*-Mutagenitätstests ist es unwahrscheinlich, dass Aciclovir ein genetisches Risiko für den Menschen darstellt.

Karzinogenität

Aciclovir hat sich in Langzeitstudien mit Ratten und Mäusen als nicht karzinogen erwiesen.

Teratogenität

Die systemische Verabreichung von Aciclovir in international anerkannten Standardtests hatte bei Kaninchen, Ratten und Mäusen keine embryotoxischen oder teratogenen Wirkungen.

In einem nicht standardmäßigen Test mit Ratten wurden fetale Anomalitäten beobachtet, jedoch nur bei subkutanen Dosen, die so hoch waren, dass sie zu einer maternalen Toxizität führten. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist unklar.

Fertilität

Meist reversible negative Auswirkungen auf die Spermatogenese in Verbindung mit einer allgemeinen Toxizität wurden bei Ratten und Hunden nur für Aciclovir-Dosen berichtet, die deutlich über dem normalen therapeutischen Bereich lagen. Bei Mäusen zeigten Untersuchungen über zwei Generationen keine Auswirkungen von (oral verabreichtem) Aciclovir auf die Zeugungsfähigkeit.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)
Konzentrierte Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

Nach Verdünnung:

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde bei Raumtemperatur (20 - 25 °C) für 24 Stunden nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Wenn das Produkt nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung vor der Anwendung verantwortlich. Wenn die Verdünnung unter validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, kann das Produkt bis zu 24 Stunden lang bei Raumtemperatur (unter 25 °C) aufbewahrt werden.

Warnhinweis: Ähnliche zugelassene Arzneimittel haben eine unterschiedliche Haltbarkeit der gebrauchsfertigen Lösung nach Verdünnung.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 ml-, 20 ml- oder 50 ml Durchstechflaschen aus Klarglas (mit einem Füllvolumen von 10 ml, 20 ml bzw. 40 ml), Gummistopfen und Aluminium-Flipp-Off-Verschluss.

Das Arzneimittel ist in Packungen mit 1, 5 oder 10 Durchstechflaschen erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nur zum einmaligen Gebrauch. Nicht verwendete Lösungen sind zu entsorgen.

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

Die Anzahl und Stärke der zu verwendenden Durchstechflaschen ist anhand der berechneten Dosis zu bestimmen.

Anwendung:

Die erforderliche Dosis Aciclovir sollte durch langsame intravenöse Infusion über eine Zeitspanne von 1 Stunde verabreicht werden. Aciclovir Accord kann mittels einer Infusionspumpe mit kontrollierter Geschwindigkeit verabreicht werden.

Alternativ kann Aciclovir Accord weiter verdünnt werden, um eine Aciclovir-Konzentration von höchstens 5 mg/ml (0,5 % w/v) zur Verabreichung als Infusion zu erhalten.

Dazu das benötigte Volumen von Aciclovir Accord zu der gewählten Infusionslösung (siehe Empfehlung unten) geben und gut schütteln, um eine ausreichende Vermischung zu gewährleisten.

Bei Kindern und Neugeborenen, bei denen das Volumen der Infusionsflüssigkeit möglichst geringgehalten werden sollte, wird eine Verdünnung auf der Basis von 4 ml Lösung (100 mg Aciclovir) in 20 ml Infusionslösung empfohlen.

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

Bei Verdünnung gemäß den empfohlenen Schemata ist Aciclovir mit folgenden Infusionslösungen kompatibel und bei Raumtemperatur (unter 25 °C) bis zu 24 Stunden lang stabil:

Natriumchlorid-Infusionslösung (0,45 % und 0,9 % w/v)

Natriumchlorid- (0,18 % w/v) und Glucose-Infusionslösung (4 % w/v)

Natriumchlorid- (0,45 % w/v) und Glucose-Infusionslösung (2,5 % w/v)

Natriumlactat-Infusionslösung (Hartmann-Lösung)

Wenn Aciclovir nach dem oben genannten Schema verdünnt wird, erhält man eine Aciclovir-Konzentration von höchstens 0,5 % w/v.

Da das Arzneimittel keine antimikrobiellen Konservierungsmittel enthält, muss die Verdünnung unter streng aseptischen Bedingungen direkt vor der Anwendung durchgeführt werden. Unverbrauchte Lösung ist zu verwerfen.

Bei sichtbarer Trübung oder Kristallisation in der Lösung vor oder während der Infusion muss die Zubereitung verworfen werden.

Eine Kompatibilität wurde mit Spritzen aus Polypropylen (PP), PVC (Polyvinylchlorid)-freien Infusionssets und PVC (Polyvinylchlorid)-freien Infusionsbeuteln nachgewiesen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526KV Utrecht
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER

2203354.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

17.12.2020

10. STAND DER INFORMATION

07/2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig