

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Aciclovir Altan 250 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält Aciclovir-Natrium entsprechend 250 mg Aciclovir.
Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 23,55 mg Natrium (als Natriumhydroxid).
Für die vollständige Liste der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
Pulver erscheint als weißer poröser Kuchen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Aciclovir Altan wird angewendet zur Behandlung von *Herpes simplex*- und *Varicella zoster*-Infektionen bei immungeschwächten Patienten.

Aciclovir Altan wird angewendet zur Prophylaxe von *Herpes simplex*-Infektionen bei immungeschwächten Patienten.

Aciclovir Altan wird angewendet zur Behandlung von rezidivierenden *Varicella zoster*-Infektionen und schwerem erstmalig auftretendem Genitalherpes bei nicht immungeschwächten Patienten.

Aciclovir Altan wird angewendet zur Behandlung von Herpes-Enzephalitis.

Aciclovir Altan wird angewendet zur Behandlung von *Herpes simplex*-Infektionen bei Neugeborenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Bei Patienten mit *Herpes simplex*- (Ausnahme: Herpes-Enzephalitis) oder rezidivierenden *Varicella zoster*-Infektionen sollte Aciclovir Altan in Dosen von 5 mg/kg Körpergewicht alle 8 Stunden angewendet werden, vorausgesetzt, dass die Nierenfunktion nicht beeinträchtigt ist (siehe Dosierung bei Beeinträchtigung der Nierenfunktion).

Immungeschwächten Patienten mit *Varicella zoster*-Infektionen oder Patienten mit Herpes-Enzephalitis sollte Aciclovir Altan in Dosen von 10 mg/kg Körpergewicht alle 8 Stunden gegeben werden, vorausgesetzt, dass die Nierenfunktion nicht beeinträchtigt ist (siehe Dosierung bei Beeinträchtigung der Nierenfunktion).

Bei adipösen Patienten, denen Aciclovir entsprechend ihrem tatsächlichen Körpergewicht intravenös verabreicht wird, können höhere Plasmakonzentrationen auftreten (siehe Abschnitt 5.2). Daher sollte für adipöse Patienten, insbesondere für adipöse Patienten mit Nierenfunktionsstörung oder in fortgeschrittenem Alter, eine geringere Dosierung erwogen werden.

Bei adipösen Patienten, die Aciclovir intravenös basierend auf ihrem tatsächlichen Körpergewicht erhalten, können erhöhte Plasmakonzentrationen auftreten (siehe Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften). Bei adipösen Patienten, insbesondere bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen oder bei älteren Patienten, sollte daher eine Dosisreduktion in Erwägung gezogen werden.

Kinder und Jugendliche

Die Dosis von Aciclovir Altan für Säuglinge und Kinder im Alter zwischen 3 Monaten und 12 Jahren wird auf der Basis der Körperoberfläche berechnet.

Bei Säuglingen und Kindern im Alter von 3 Monaten oder älter mit *Herpes simplex*- (Ausnahme: Herpes-Enzephalitis) oder rezidivierenden *Varicella zoster*-Infektionen sollte Aciclovir Altan in Dosen von 250 mg/m² Körperoberfläche alle 8 Stunden angewendet werden, vorausgesetzt, dass die Nierenfunktion nicht beeinträchtigt ist.

Bei immungeschwächten Kindern mit *Varicella zoster*-Infektionen oder Kindern mit Herpes-Enzephalitis sollte Aciclovir Altan in Dosen von 500 mg/m² Körperoberfläche alle 8 Stunden angewendet werden, vorausgesetzt, dass die Nierenfunktion nicht beeinträchtigt ist.

Neugeborene und Säuglinge im Alter von bis zu 3 Monaten

Die Dosierung von Aciclovir Altan bei Neugeborenen und Säuglingen im Alter von bis zu 3 Monaten wird auf der Basis des Körpergewichts berechnet.

Die empfohlene Dosierung für Säuglinge, welche gegen bekannten oder vermuteten neonatalen Herpes behandelt werden, ist 20 mg/kg Körpergewicht Aciclovir Altan intravenös alle 8 Stunden für 21 Tage bei disseminierter und ZNS-Krankheit oder für 14 Tage bei Krankheiten, die sich auf Haut und Schleimhäute beschränken.

Neugeborene und Kinder mit beeinträchtigter Nierenfunktion benötigen eine an den Grad der Beeinträchtigung angepasste Dosis (siehe Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion).

Ältere Patienten

Die Möglichkeit einer Nierenfunktionsstörung bei älteren Patienten muss berücksichtigt und die Dosierung entsprechend angepasst werden (siehe Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion).

Es muss für eine angemessene Flüssigkeitszufuhr gesorgt werden.

Beeinträchtigung der Nierenfunktion

Vorsicht ist angebracht bei der Anwendung von Aciclovir Altan bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion.

Es muss für eine angemessene Flüssigkeitszufuhr gesorgt werden.

Die Anpassung der Dosierung für Patienten mit Nierenfunktionsstörung erfolgt auf Grundlage der Kreatinin-Clearance in ml/min für Erwachsene und Jugendliche und in ml/min/1,73 m² für Säuglinge und Kinder unter 13 Jahren. Die folgenden Dosisanpassungen werden empfohlen:

Tabelle 1: Dosisanpassungen für Aciclovir Altan bei Erwachsenen und Jugendlichen mit Nierenfunktionsstörung

<u>Kreatinin-Clearance</u>	<u>Dosierung</u>
25 bis 50 ml/min	Die empfohlene Dosis (5 oder 10 mg/kg Körpergewicht) sollte alle 12 Stunden gegeben werden.
10 bis 25 ml/min	Die empfohlene Dosis (5 oder 10 mg/kg Körpergewicht) sollte alle 24 Stunden gegeben werden.
0 (anurisch) bis 10 ml/min	Die empfohlene Dosis (5 oder 10 mg/kg Körpergewicht) sollte halbiert und alle 24 Stunden gegeben werden.
Hämodialyse-Patienten	Bei Hämodialyse-Patienten sollte die empfohlene Dosis (5 oder 10 mg/kg Körpergewicht) halbiert und alle 24 Stunden gegeben werden mit einer zusätzlichen Dosis nach der Dialyse.

Tabelle 2: Dosisanpassungen für Aciclovir Altan bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern mit Nierenfunktionsstörung

<u>Kreatinin-Clearance</u>	<u>Dosierung</u>
25 bis 50 ml/min/1.73m ²	Die empfohlene Dosis (250 oder 500 mg/m ² Körperoberfläche oder 20 mg/kg Körpergewicht) sollte alle 12 Stunden gegeben werden.
10 bis 25 ml/min/1.73m ²	Die empfohlene Dosis (250 oder 500 mg/m ² Körperoberfläche oder 20 mg/kg Körpergewicht) sollte alle 24 Stunden gegeben werden.
0 (anurisch) bis 10 ml/min/1.73m ²	Die empfohlene Dosis (250 oder 500 mg/m ² Körperoberfläche oder 20 mg/kg Körpergewicht) sollte halbiert und alle 24 Stunden gegeben werden.
Hämodialyse-Patienten	Bei Hämodialyse-Patienten sollte die empfohlene Dosis (250 oder 500 mg/m ² Körperoberfläche oder 20 mg/kg Körpergewicht) halbiert und alle 24 Stunden gegeben werden mit einer zusätzlichen Dosis nach der Dialyse.

Dauer

Eine Behandlung mit Aciclovir Altan dauert normalerweise 5 Tage, dies kann jedoch an den Gesundheitszustand des Patienten und den Therapieerfolg angepasst werden. Die Behandlung von Herpes-Enzephalitis dauert normalerweise 10 Tage. Die Behandlung von Neugeborenen mit Herpes Infektion dauert normalerweise 14 Tage bei Schleimhautinfektionen (Haut-Auge-Mund) und 21 Tage für disseminierte oder ZNS-Krankheiten.

Die Dauer einer prophylaktischen Anwendung von Aciclovir Altan hängt davon ab, wie lang der Zeitraum ist, in dem das Risiko besteht.

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung:

Nach der Rekonstitution wird die Lösung über eine Infusionspumpe mit kontrollierter Rate über die Dauer von mindestens 1 Stunde verabreicht.

i.v. Infusion nach Verdünnung:

Die rekonstituierte Lösung kann noch weiter verdünnt werden für die Verabreichung als intravenöse Infusion.

Für Anweisungen zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Verabreichung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es muss für eine angemessene Flüssigkeitszufuhr bei Patienten, die Aciclovir intravenös oder in hohen oralen Dosen erhalten, gesorgt werden.

Intravenöse Infusionen sollten über eine Zeitspanne von einer Stunde gegeben werden, um eine Präzipitation von Aciclovir in der Niere zu vermeiden; schnelle Injektionen oder Bolusinjektionen sind zu vermeiden.

Das Risiko für eine Nierenschädigung ist bei gleichzeitiger Verabreichung anderer nephrotoxischer Arzneimittel erhöht. Vorsicht ist geboten, wenn intravenös verabreichtes Aciclovir zusammen mit anderen nephrotoxischen Arzneimitteln angewendet wird.

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und älteren Patienten

Aciclovir wird renal eliminiert, daher muss die Dosis bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2). Ältere Patienten haben häufig eine eingeschränkte Nierenfunktion, so dass bei dieser Patientengruppe eine Dosisanpassung in Betracht gezogen werden muss. Sowohl bei älteren Patienten und Patienten mit Einschränkung der Nierenfunktion besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung neurologischer Nebenwirkungen. Die Patienten sollten engmaschig auf entsprechende Symptome überwacht werden. Aus den berichteten Fällen geht hervor, dass diese Reaktionen nach Absetzen der Behandlung im Allgemeinen reversibel waren (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten, die Aciclovir Altan in höheren Dosen verabreicht bekommen (z.B. bei Herpes-Enzephalitis), sollte besonders eine Überprüfung der Nierenfunktion erfolgen, insbesondere wenn die Patienten dehydriert sind oder unter einer Nierenfunktionsstörung leiden.

Bei stark immunsupprimierten Patienten kann eine längere oder wiederholte Behandlung mit Aciclovir zu einer Selektion von Virusstämmen mit reduzierter Empfindlichkeit führen, mit der

Folge, dass diese Patienten auf die weitere Behandlung mit Aciclovir möglicherweise nicht mehr ansprechen (siehe Abschnitt 5.1).

Das Medikament sollte nicht schnell in eine Vene gespritzt werden, sondern über einen langsamen Tropf oder eine Infusionspumpe über mindestens 1 Stunde verabreicht werden.

Hilfsstoffe

Dieses Arzneimittel enthält 23,55 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 1,17 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g.

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. **Probenecid und Cimetidin** erhöhen über diesen Mechanismus die AUC von Aciclovir und verringern dessen renale Clearance. Aufgrund der großen therapeutischen Breite von Aciclovir ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich.

Die gleichzeitige Anwendung von intravenös verabreichtem Aciclovir Altan zusammen mit Arzneimitteln, die ebenfalls über renale tubuläre Sekretion ausgeschieden werden, sollte mit Vorsicht erfolgen; es besteht die Möglichkeit erhöhter Plasmaspiegel eines oder beider Arzneimittel oder ihrer Metaboliten. Bei einer gemeinsamen Anwendung von Aciclovir und **Mycophenolat-Mofetil**, ein immunsuppressiver Wirkstoff, der bei Transplantationspatienten verwendet wird, wurde ein Anstieg der AUCs von Aciclovir und dem inaktiven Metaboliten von Mycophenolat-Mofetil im Plasma gefunden.

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

Vorsicht ist ebenfalls angezeigt (mit Überwachung der Nierenfunktion) bei gleichzeitiger Anwendung von intravenösem Aciclovir Altan mit Arzneimitteln, die andere Aspekte der Nierenphysiologie beeinflussen, (z. B. **Ciclosporin, Tacrolimus**).

Eine experimentelle Studie mit 5 männlichen Probanden zeigte, dass die gleichzeitige Anwendung von Aciclovir und **Theophyllin** zu einem Anstieg der AUC von Theophyllin um ca. 50 % führt. Daher wird bei gleichzeitiger Anwendung eine engmaschige Überwachung der Theophyllin-Konzentrationen im Plasma empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Aciclovir sollte während der Schwangerschaft nur verwendet werden, wenn der potentielle Nutzen für den Patienten das potentielle Risiko nicht bekannter Risiken überwiegt.

Nach Markteinführung wurde der Ausgang von Schwangerschaften unter der Behandlung mit allen Formen von Aciclovir Altan 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. Die systemische Verabreichung von Aciclovir hat bei international anerkannten Standardtests keine embryotoxischen oder teratogenen Wirkungen bei Kaninchen, Ratten oder Mäusen gezeigt. In einem nicht-standardisierten Test an Ratten wurde fötale Anomalien beobachtet, allerdings nur nach so hohen subkutanen Dosen, dass eine maternale Toxizität auftrat. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist ungewiss.

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 Körpergewicht/Tag ausgesetzt. Vorsicht ist deshalb geboten, wenn Aciclovir Altan bei stillenden Frauen angewendet wird.

Fertilität

Siehe klinische Studien in Abschnitt 5.2 und Abschnitt 5.3.

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

Intravenöses Aciclovir wird üblicherweise bei hospitalisierten Patienten eingesetzt, weshalb Informationen über die Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen üblicherweise nicht relevant sind. Es wurden keine Studien durchgeführt, um die Auswirkungen von Aciclovir auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen zu untersuchen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Kategorien der Häufigkeitsangaben in Verbindung mit den unten genannten Nebenwirkungen sind Schätzungen. Für die meisten Nebenwirkungen liegen keine geeigneten Daten zur Bestimmung der Häufigkeit vor. Die Nebenwirkungen können außerdem in ihrer Häufigkeit in Abhängigkeit von der Indikation variieren.

Die folgende Terminologie wurde verwendet, um das Auftreten der Nebenwirkungen hinsichtlich ihrer Häufigkeit zu klassifizieren: - Sehr häufig $\geq 1/10$, häufig $\geq 1/100$ und $< 1/10$, gelegentlich $\geq 1/1.000$ und $< 1/100$, selten $\geq 1/10.000$ und $< 1/1.000$, sehr selten $< 1/10.000$.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Absinken hämatologischer Parameter (Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie).

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Anaphylaxie.

Psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems

Sehr selten: Kopfschmerzen, Schwindel, Erregung, Verwirrheitszustände, Tremor, Ataxie, Dysarthrie, Halluzinationen, psychotische Symptome, Krämpfe, Somnolenz, Enzephalopathie, Koma.

Die oben genannten Nebenwirkungen sind im Allgemeinen reversibel und wurden meist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen oder anderen prädisponierenden Faktoren berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Gefäßerkrankungen

Häufig: Phlebitis.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten: Atemnot.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, Erbrechen.

Sehr selten: Diarrhoe, Bauchschmerzen.

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: reversibler Anstieg von Leberenzymen.

Sehr selten: reversibler Anstieg von Bilirubin, Gelbsucht, Hepatitis.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Pruritus, Urtikaria, Ausschläge (einschließlich Photosensibilität).

Sehr selten: Angioödem.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Anstieg der Harnstoff- und Kreatininspiegel im Blut.

Es wird angenommen, dass der schnelle Anstieg der Harnstoff- und Kreatininspiegel im Blut mit den maximalen Plasmaspiegeln und dem Hydratationszustand des Patienten zusammenhängt. Um diese Nebenwirkungen zu vermeiden, sollte das Arzneimittel nicht als intravenöse Bolusinjektion, sondern als langsame Infusion über eine Zeitspanne von einer Stunde angewendet werden.

Sehr selten: Beeinträchtigung der Nierenfunktion, akutes Nierenversagen und Nierenschmerzen.

Es sollte auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr geachtet werden. Eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion spricht normalerweise schnell auf eine Rehydratation des Patienten und/oder eine Verringerung der Dosis oder das Absetzen des Arzneimittels an. In Ausnahmefällen kann es jedoch zu einer Progression bis zu akutem Nierenversagen kommen.

Nierenschmerzen können mit Nierenversagen in Zusammenhang stehen.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr selten: Erschöpfung, Fieber, lokale Entzündungsreaktionen.

Bei versehentlicher Infusion von Aciclovir Altan 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

Symptome und Anzeichen: Eine Überdosierung von intravenösem Aciclovir führte zum Anstieg von Serumkreatinin, Blutharnstoff (BUN) und anschließendem Nierenversagen. Neurologische Wirkungen, einschließlich Verwirrtheit, Halluzinationen, Aufregung, Krampfanfälle und Koma wurden im Zusammenhang mit einer Überdosierung beschrieben.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirales Mittel, Nukleoside und Nukleotide, ausgenommen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, ATC-Code: J05AB01.

Wirkungsweise

Aciclovir ist ein synthetisches Purin-Nukleosid-Analogon mit einer *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 *Cytomegalievirus* (CMV). In Zellkulturen zeigte Aciclovir die größte antivirale Aktivität gegen HSV-1, gefolgt von (geordnet nach abnehmender Aktivität) HSV-2, VZV, EBV und CMV.

Die Hemmwirkung von Aciclovir gegen HSV-1, HSV-2, VZV und EBV ist hochselektiv. Für das Enzym Thymidinkinase (TK) normaler, nicht infizierter Zellen ist Aciclovir kein effektives Substrat, daher ist die Toxizität für Säugetier- Wirtszellen niedrig. Die von HSV, VZV und EBV kodierte TK jedoch wandelt Aciclovir in Aciclovirmonophosphat, ein Nukleosidanalogon, das durch zelluläre Enzyme weiter zum Diphosphat und schließlich zum Triphosphat umgesetzt wird, um Aciclovirtriphosphat. Aciclovirtriphosphat interferiert mit der viralen DNA-Polymerase und hemmt die virale DNA-Replikation, was zu einem Kettenabbruch nach dem Einbau in die virale DNA führt.

Pharmakodynamische Effekte

Längere oder wiederholte Behandlungen mit Aciclovir bei stark immungeschwächten Patienten können zur Selektion von Virusstämmen mit geringerer Empfindlichkeit führen, die möglicherweise nicht mehr auf die Behandlung mit Aciclovir ansprechen.

Die meisten der isolierten Virusstämmen mit verminderter Empfindlichkeit, zeigten einen relativen Mangel an viraler Thymidin-Kinase; Stämme mit Thymidin-Kinase oder DNA-Polymerase wurden allerdings auch unter veränderten Viren beobachtet. Die *in vitro*-Exposition isolierter HSV-Stämme gegenüber Aciclovir kann auch mit dem Auftreten weniger empfindlicher Stämme verbunden sein. Der Zusammenhang zwischen der *in vitro*-ermittelten Empfindlichkeit der HSV-Isolate und dem klinischen Ansprechen auf die Aciclovir-Therapie ist unklar.

Allen Patienten sollte geraten werden, eine mögliche Übertragung des Virus zu vermeiden, insbesondere wenn aktive Läsionen vorhanden sind.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption

Bei Erwachsenen lagen die durchschnittlichen maximalen Plasmakonzentrationen (C_{ssmax}) nach einer 1-stündigen Infusion von 2,5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg und 15 mg/kg entsprechend bei 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). Die zugehörigen Basiswerte (C_{ssmin}) lagen nach 7 Stunden jeweils bei 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 im Alter von über 1 Jahr wurden ähnliche maximale Plasmawerte (C_{ssmax}) und Basiswerte (C_{ssmin}) beobachtet, wenn eine Dosis von 250 mg/m² durch 5 mg/kg ersetzt wurde und eine Dosis von 500 mg/m² durch 10 mg/kg ersetzt wurde. Bei Neugeborenen (0-3 Monate alt), die alle 8 Stunden für eine Stunde mit Infusionsdosen von 10 mg/kg behandelt wurden, wurde ein C_{ssmax} -Wert von 61,2 μ M (13,8 μ g/ml) und ein C_{ssmin} -Wert von 10,1 μ M (2,3 μ g/ml) festgestellt.

Eine andere Gruppe Neugeborener, die alle 8 Stunden mit 15 mg/kg behandelt wurde, zeigte etwa dosisproportionale Anstiege mit einem C_{max} -Wert von 83,5 μ M (18,8 μ g/ml) und einem C_{min} -Wert von 14,1 μ M (3,2 μ g/ml).

Verteilung

Die Spiegel im Liquor cerebrospinalis betrugen ungefähr 50 % der entsprechenden Plasmaspiegel. Die Plasmaprotein-Bindung ist relativ niedrig (9 bis 33 %), und es wird nicht angenommen, dass es zu Arzneimittelwechselwirkungen kommt, bei denen die Verdrängung von Bindungsstellen eine Rolle spielt.

Elimination

Bei Erwachsenen wurde eine Plasmahalbwertszeit von rund 2,9 Stunden ermittelt. Der größte Teil des Arzneimittels wird unverändert über die Niere ausgeschieden. Die renale Clearance von Aciclovir ist wesentlich größer als die Kreatinin-Clearance, was darauf hindeutet, dass zusätzlich zur glomerulären Filtration die Sekretion über die Tubuli zur renalen Elimination des Arzneimittels beiträgt. Der Hauptmetabolit von Aciclovir ist 9-Carboxymethoxymethylguanin, sein Anteil beträgt 10 bis 15 % der über den Urin ausgeschiedenen Dosis.

Wird Aciclovir eine Stunde nach Einnahme von 1 g Probenecid gegeben, so wird die Plasmahalbwertszeit um 18 % verlängert und die Fläche unter der Plasma-Konzentrations-Zeit-Kurve um 40 % vergrößert.

Bei Neugeborenen (0 bis 3 Monate alt) beträgt die Plasmahalbwertszeit 3,8 Stunden nach einer 1-stündigen Infusion von 10 mg/kg alle 8 Stunden.

Besondere Patientenpopulationen

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz wurde eine durchschnittliche Plasmahalbwertszeit etwa 19,5 Stunden festgestellt. Die mittlere Plasmahalbwertszeit von Aciclovir während der Hämodialyse beträgt 5,7 Stunden. Während der Hämodialyse fallen die Aciclovir-Plasmaspiegel um etwa 60 %.

Bei älteren Patienten sinkt die Gesamt-Clearance mit zunehmendem Alter, ebenso wie die Kreatinin-Clearance, wobei sich die terminale Plasmahalbwertszeit leicht verändert.

Klinische Studien

Es liegen keine Informationen zu den Effekten von oralem Aciclovir oder Infusionslösungen auf die Fertilität bei Frauen vor. In einer Studie mit 20 männlichen Patienten mit normaler Spermienkonzentration zeigte eine orale Gabe von Aciclovir in Dosen von bis zu 1 g pro Tag über einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten keinen klinisch bedeutsamen Effekt auf die Anzahl, Beweglichkeit oder Morphologie der Spermien.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mutagenität

Die Ergebnisse einer großen Anzahl von *in vitro*- und *in vivo*-Mutagenitätstests lassen es unwahrscheinlich erscheinen, dass Aciclovir ein genetisches Risiko für Menschen darstellt.

Karzinogenität

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

Fertilität

Meist reversible negative Auswirkungen auf die Spermatogenese, verbunden mit einer allgemeinen Toxizität bei Ratten und Hunden, wurden nur für Aciclovir-Dosen beschrieben, die wesentlich über den für die Therapie verwendeten lagen. Bei Mäusen zeigten Untersuchungen über zwei Generationen keine Auswirkungen von Aciclovir auf die Fertilität.

Teratogenität

Die systemische Verabreichung von Aciclovir in international anerkannten Standardtests führte bei Kaninchen, Ratten und Mäusen weder zu embryotoxischen noch zu teratogenen Effekten.

In einem Test mit Ratten, der nicht den Standards entsprach, wurden fötale Abnormalitäten beobachtet, jedoch nur bei subkutanen Dosen, die so hoch waren, dass sie toxische Effekte im Muttertier verursachten. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist unsicher.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

Das rekonstituierte Konzentrat und die verdünnte Infusionslösung dürfen nicht mit anderen Arzneimitteln, als den in Abschnitt 6.6 genannten, gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Für rekonstituierte Lösungen wurde die chemische und physikalische Stabilität bei Anwendung für 12 Stunden bei 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode der Öffnung/Rekonstitution/Verdünnung schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wird es nicht sofort verwendet, liegen Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung in der Verantwortlichkeit des Anwenders und sollten 12 Stunden bei 25°C nicht überschreiten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerbedingungen erforderlich. Zu den Aufbewahrungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aciclovir Altan ist in durchsichtigen Typ I-Glas-Durchstechflaschen mit Chlorbutylstopfen und einer Flip-off-Kappe aus Aluminium und Polypropylen erhältlich, welche jeweils 250 mg Aciclovir enthalten.

Packungen mit 5 Durchstechflaschen sowie Klinikpackungen mit 5 und 50 Durchstechflaschen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Aciclovir Altan sollte langsam und ausschließlich intravenös verabreicht werden. Dosen von 250 mg sollten über einen Zeitraum von 1 Stunde verabreicht werden, nicht weniger.

Rekonstitution des Lyophilisats

Eine Aciclovir Altan-Durchstechflasche zur Infusion, die 250 mg Aciclovir lyophilisiert enthält, sollte durch Zugabe von 10 ml Wasser für Injektionszwecke oder Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für die intravenöse Infusion rekonstituiert werden.

Die rekonstituierte Lösung hat eine Konzentration von 25 mg/ml.

Verdünnung

Die je nach Dosis erforderliche vollständige oder teilweise Verdünnung sollte durch Zugabe oder Mischen von mindestens 50 ml Infusionslösung erfolgen, um eine maximale Konzentration von 0,5 % (250 mg/50 ml) zu erreichen. Der Inhalt von 2 Durchstechflaschen (500 mg Aciclovir) kann zu 100 ml Infusionslösung hinzugefügt werden. Falls eine höhere Dosierung als 500 mg erforderlich ist, kann ein zweiter Ansatz der Infusionslösung verwendet werden.

Aciclovir Altan ist mit den folgenden Infusionslösungen kompatibel:

- Natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45 %)
- Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %)
- Natriumchlorid 1,8 mg/ml (0,18 %) + Glucose (4 % w/v)

- Natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45 %) + Glucose (2,5 % w/v)
- Natriumlactat (Hartmann-Lösung)

Nach Zugabe von Aciclovir Altan zur Infusionslösung sollte diese gut geschüttelt werden, um eine ausreichende Durchmischung zu gewährleisten. Es wird empfohlen, die Rekonstitution und/oder Verdünnung unmittelbar vor der Anwendung vorzunehmen. Die Durchstechflasche enthält keine Konservierungsmittel; daher sollte die nicht verwendete Lösung verworfen werden. Sollten in der Lösung vor oder während der Infusion sichtbare Trübungen oder Kristallisationen auftreten, ist das Präparat zu verwerfen. Die rekonstituierten oder verdünnten Lösungen sollten nicht gekühlt werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist gemäß den örtlichen Vorschriften zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Altan Pharmaceuticals, S.A.
C/ Cólquide N° 6, Portal 2, 1ª Planta, Oficina F. Edificio Prisma
Las Rozas, 28230 Madrid, Spanien

Mitvertrieb
ETHYPHARM GmbH
Mittelstraße 5/5a
12529 Schönefeld
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

Zul.-Nr. 7005916.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

28 Jan 2022

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2025