

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Aciclovir Aristo 400 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 400 mg Aciclovir.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Aciclovir Aristo sind weiße, biconvexe, runde Snap-Tab-Tabletten mit beidseitiger Kreuzbruchkerbe. Die Tablette kann in gleiche Dosen (Viertel) geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Bei *Herpes zoster* (Gürtelrose):

Eine Einzeldosis von 800 mg Aciclovir (2 Tabletten) sollte 5-mal täglich im Abstand von 4 Stunden angewendet werden, wobei die nächtliche Dosis ausgelassen wird (tägliche Gesamtdosis 4 000 mg). Die Behandlungsdauer beträgt 5-7 Tage.

Zur 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, kann eine Einzeldosis von 400 mg Aciclovir (1 Tablette) 4-mal täglich im Abstand von 6 Stunden verabreicht werden (tägliche Gesamtdosis 1 600 mg). Die Dauer der vorbeugenden Anwendung ist abhängig vom Schweregrad der Schädigung der körpereigenen Abwehr und wird vom Arzt im Einzelfall festgelegt.

Für Patienten mit Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4)

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann eine geringere Aciclovir-Dosis - wie nachfolgend angegeben - zur Behandlung ausreichen:

Indikation		Serumkreatinin (µmol/l bzw. mg/dl)	
------------	--	------------------------------------	--

	Kreatinin-Clearance (ml/min/1,73 m ²)	Frauen	Männer	Dosierung der Einzeldosis
<i>Herpes zoster</i>	25-10	280-550 3,17-6,22	370-750 4,18-8,45	800 mg Aciclovir (2 Tabletten) 3-mal täglich alle 8 Stunden
	< 10	> 550 > 6,22	> 750 > 8,48	800 mg Aciclovir (2 Tabletten) 2-mal täglich alle 12 Stunden

Art der Anwendung

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

Besonders bei eingeschränkter Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.4), wie sie insbesondere bei älteren Patienten vermehrt auftreten kann, ist auf eine angemessene Flüssigkeitszufuhr während der Therapie zu achten.

Dauer der Anwendung

Bei *Herpes zoster* beträgt die Behandlungsdauer 5 bis 7 Tage.

Die Dauer der Anwendung bei der Prophylaxe von schweren *Herpes-simplex*-Infektionen bei stark immunsupprimierten Patienten wird von der Schwere der Immunsuppression und von der Dauer des Infektionsrisikos bestimmt.

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

Die Behandlung mit Aciclovir Aristo soll zum frühestmöglichen Zeitpunkt begonnen werden, bei rezidivierenden Infektionen bereits im Prodromalstadium oder sofort nach Auftreten der ersten Symptome.

Hydrationsstatus

Bei Patienten, die hohe Aciclovir-Dosen erhalten, sollte auf eine angemessene Flüssigkeitszufuhr geachtet werden.

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

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

In Zweifelsfällen sollte eine fachärztliche dermatologische Abklärung erfolgen.

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

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).

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

Resistenzentwicklung

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).

Aciclovir Aristo enthält Natrium

Aciclovir Aristo enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

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 über diesen Mechanismus die AUC von Aciclovir und verringern dessen 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 der gemeinsamen Anwendung von Aciclovir und Mycophenolat-Mofetil (ein immunsuppressiver Wirkstoff, der bei Transplantationspatienten verwendet wird) wurde ein ähnlicher Anstieg der AUCs von Aciclovir und dem inaktiven Metaboliten von Mycophenolat-Mofetil im Plasma gefunden.

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.

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.

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

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.

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 Eintritt einer Schwangerschaft während einer Aciclovir Aristo-Therapie soll möglichst vermieden werden.

Stillzeit

Nach oraler Verabreichung von 200 mg Aciclovir 5-mal täglich wurden in der Muttermilch Aciclovir-Konzentrationen gefunden, die dem 0,6–4,1-Fachen der jeweiligen Aciclovir-Plasmaspiegel entsprechen. Ein Säugling wäre demnach Aciclovir-Konzentrationen von bis zu 0,3 mg/kg KG/Tag ausgesetzt. Deshalb soll während der Behandlung mit Aciclovir nicht gestillt werden.

Fertilität

Es liegen keine Informationen über einen Einfluss auf die weibliche Fertilität nach oraler oder intravenöser Anwendung von Aciclovir 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 Monate einnahmen, wurden keine klinisch signifikanten Auswirkungen auf die Zahl, Motilität oder Morphologie der Spermien gefunden (siehe Abschnitt 5.3).

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

Der Gesundheitszustand und das Nebenwirkungsprofil von Aciclovir sollten bei der Einschätzung, ob der Patient in der Lage ist, ein Fahrzeug zu lenken oder Maschinen zu bedienen, berücksichtigt werden.

Es wurden keine Studien zum Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Die mit den untenstehenden Nebenwirkungen verbundenen Häufigkeitseinteilungen sind Schätzungen. Für die meisten Nebenwirkungen liegen keine adäquaten Daten zur Berechnung der Häufigkeiten vor. Ferner können Nebenwirkungen anhängig von der Indikation in ihrer Häufigkeit variieren.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien 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, Thrombopenie, Leukopenie

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: anaphylaktische Reaktionen

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr selten: Unruhe, Verwirrtheitszustände, Halluzinationen, Symptome von Psychosen, Somnolenz, Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma

Darüber hinaus wurden in Einzelfällen Entfremdungserlebnisse, die nach Absetzen des Arzneimittels wieder verschwanden, beobachtet.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen, Schwindel
Sehr selten: Tremor, Ataxie, Dysarthrie, Krampfanfälle, Enzephalopathie

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

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten: Dyspnoe

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Bauchschmerzen

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: vorübergehende Bilirubin- und Leberenzym-Anstiege

Sehr selten: Hepatitis, Ikterus

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Häufig: Juckreiz, Hautausschläge (einschließlich Photosensibilitätsreaktionen)

Gelegentlich: Urtikaria, vermehrter diffuser Haarausfall

Da vermehrter diffuser Haarausfall 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

Selten: Schlaflosigkeit

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

Aciclovir wird nur zum Teil aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert (siehe Abschnitt 5.2). Aufgrund der bisherigen Erfahrungen ist bei einer auf einmal oral eingenommenen Dosis von bis zu 20 g mit keinen Vergiftungserscheinungen zu rechnen. 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 Blutharnstoffs und nachfolgend zu Nierenversagen. Neurologische Effekte wie Verwirrtheit, Halluzinationen, Agitation, Krampfanfälle und Koma wurden im Zusammenhang mit Überdosierung beschrieben.

Maßnahmen

Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen von Toxizität beobachtet werden. Mittels Hämodialyse kann Aciclovir aus dem Blut entfernt werden. Eine Hämodialyse kann daher als Maßnahme zur Behandlung einer symptomatischen Überdosierung in Erwägung gezogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirales Mittel zur systemischen Anwendung, Nukleoside und Nukleotide, excl. Inhibitoren der Reversen Transkriptase, ATC-Code: J05AB01

Aciclovir ist eine pharmakologisch inaktive Substanz, die erst nach der Penetration in eine Zelle, die mit *Herpes-simplex*-Viren (HSV) oder *Varicella-zoster*-Viren (VZV) infiziert ist, zu einem Virustatikum wird. Diese Aktivierung von Aciclovir wird katalysiert durch die HSV- oder VZV-Thymidinkinase, einem Enzym, das die Viren zu ihrer Replikation dringend benötigen. Vereinfacht kann man sagen, dass das Virus sein eigenes Virustatikum synthetisiert. 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.

Diese Einzelschritte führen insgesamt zu einer sehr wirkungsvollen Reduktion der Virusproduktion.

Im Plaque-Reduktions-Test wurde für HSV-infizierte Vero-Zellen (Zellkulturen aus dem Nierenparenchym des grünen afrikanischen Affen) ein ED_{50} -Hemmwert von 0,1 μmol Aciclovir/l gemessen, dagegen war ein ED_{50} -Wert von 300 μmol Aciclovir/l erforderlich, um das Wachstum nicht infizierter Vero-Zellkulturen zu verhindern. Somit ermittelt man für Zellkulturen ein Verhältnis der Hemmkonzentrationen bis zu 3 000.

Wirkungsspektrum *in vitro*

Sehr empfindlich:

Herpes-simplex-Virus Typ I und II, *Varicella-zoster*-Virus

Empfindlich:

Epstein-Barr-Virus

Teilweise empfindlich bis resistent:

Zytomegalie-Virus

Resistent:

RNS-Viren

Adenoviren

Pockenviren

Längerdauernde oder wiederholte Behandlungen mit Aciclovir können insbesondere bei stark immunsupprimierten Patienten zur Selektion von Virusstämmen mit verminderter Empfindlichkeit führen, die auf weitere Aciclovirtherapie nicht mehr ansprechen.

Die meisten klinischen Isolate mit verminderter Empfindlichkeit weisen einen relativen Mangel an Virus-Thymidinkinase auf. Jedoch wurden auch Stämme mit veränderter viraler Thymidinkinase oder DNS-Polymerase nachgewiesen. Während es bei den Isolaten mit Mangel an Thymidinkinase zu einer Verminderung der Replikationsfähigkeit der Viren kam, blieb die Replikationsfähigkeit bei den Isolaten mit strukturellen Enzymveränderungen erhalten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption, Plasmaspiegel

Aciclovir wird nur teilweise aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Die Bioverfügbarkeit oral applizierten Aciclovirs beträgt etwa 20 % der eingenommenen Dosis. 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) bzw. $4,0 \pm 0,72 \mu\text{mol/l}$ (800 mg). 24 Stunden nach Absetzen von Aciclovir-Tabletten ist kein Aciclovir im Körper mehr nachweisbar.

Bei immunsupprimierten Kindern im Alter von 3-11 Jahren, denen Aciclovir per os in Dosen von 400 mg, entsprechend 300-650 mg Aciclovir/m² KO, 5-mal am Tag verabreicht wurde, konnten Plasmaspitzenwerte von durchschnittlich 5,7 bis 15,1 $\mu\text{mol/l}$ ermittelt werden. Bei Säuglingen im Alter von 1-6 Wochen wurden nach der oralen Verabreichung von 600 mg Aciclovir/m² KO alle 6 Stunden Plasmaspitzenwerte von 17,3 bzw. 8,6 $\mu\text{mol/l}$ gemessen.

Bei Neugeborenen und Säuglingen bis zu 3 Monaten, bei denen alle 8 Stunden 10 mg/kg Aciclovir als 1-stündige Infusion angewendet wurde, wurde 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 $\mu\text{mol/l}$ (18,8 $\mu\text{g/ml}$) und einer c_{min} von 14,1 $\mu\text{mol/l}$ (3,2 $\mu\text{g/ml}$) auf.

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.

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

Für die Eiweißbindung wurden Werte zwischen 9 und 33 % ermittelt.

Verteilung

Aciclovir-Spiegel in der Cerebrospinalflüssigkeit betragen 50 % der Plasmaspiegel. Die Plasmaproteinbindung beträgt 9-33 %.

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 ($t_{1/2\text{R}}$) 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 ($t_{1/2\text{R}}$) um 18 % verlängert und die Fläche unter der

Plasmakonzentrationszeitkurve um 40 % vergrößert. Bei einer Bioverfügbarkeit von etwa 20 % werden ca. 80 % der Gesamt-Aciclovir-Dosis mit den Faeces ausgeschieden.

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 ml/min/1,73 m² bei einer Dosierung von 5-mal 200 mg/Tag. Eine Dosisreduktion ist deshalb ab diesem Wert angezeigt (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Aus den Untersuchungen zur chronischen Toxizität liegen keine Erkenntnisse vor, die zu dem Verdacht führen, dass beim Menschen bisher unbekannte Nebenwirkungen auftreten könnten.

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

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

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

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
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 dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Es sind PVC/Al-Blisterpackungen mit 35 und 70 Tabletten sowie Musterpackungen mit 35 Tabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8–10
13435 Berlin
Deutschland
Tel.: +49 30 71094-4200
Fax: +49 30 71094-4250

8. ZULASSUNGSNUMMER

32614.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 11. Dezember 1995
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 25. Juli 2013

10. STAND DER INFORMATION

06/2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig