

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Aciclostad® 200 mg Tabletten

Aciclostad® 400 mg Tabletten

Aciclostad® 800 mg Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Aciclostad® 200 mg Tabletten

1 Tablette enthält 200 mg Aciclovir.

Aciclostad® 400 mg Tabletten

1 Tablette enthält 400 mg Aciclovir.

Aciclostad® 800 mg Tabletten

1 Tablette enthält 800 mg Aciclovir.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette

Aciclostad® 200 mg Tabletten

Weiß, runde, bikonvexe Tablette mit der Prägung „VS 1“.

Aciclostad® 400 mg Tabletten

Weiß, runde, bikonvexe Tablette mit der Prägung „VS 2“.

Aciclostad® 800 mg Tabletten

Weiß, oblonge Tablette mit beidseitiger Bruchkerbe mit der Prägung „VS 3“.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Aciclostad® 200 mg Tabletten sind angezeigt zur Behandlung von Herpes-simplex-, insbesondere Herpes-genitalis-Infektionen der Haut und der Schleimhäute (primärer sowie häufig rezidivierender Herpes genitalis), nicht jedoch bei Herpes-simplex-Infektionen bei Neugeborenen sowie schweren HSV-Erkrankungen bei immunsupprimierten Kindern.

Der Versuch einer vorbeugenden Behandlung bei erwachsenen Patienten mit sehr schweren Verlaufsformen von sehr häufig rezidivierenden genitalen Herpes-simplex-Infektionen, ist angezeigt.

Aciclostad® 400 mg Tabletten
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.

Aciclostad® 800 mg Tabletten
Herpes zoster (Gürtelrose).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Aciclostad® sollte so früh wie möglich nach Auftreten der ersten Hauterscheinungen angewendet werden. Insbesondere bei wiederkehrenden Herpes-simplex-Infektionen sollte mit der Einnahme von Aciclostad® 200 mg bereits bei ersten Anzeichen einer erneuten Erkrankung (z.B. Juckreiz, Spannungsgefühl, erste Bläschen) begonnen werden.

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

Herpes-simplex-Infektionen

Erwachsene

5-mal täglich 200 mg tagsüber im Abstand von jeweils etwa 4 Stunden (tägliche Gesamtdosis 1000 mg Aciclovir/Tag).

Bei Herpes-simplex-Infektionen beträgt die Behandlungsdauer 5 Tage, kann jedoch abhängig vom klinischen Zustand des Patienten verlängert werden.

Kinder

Zur Behandlung von Herpes-simplex-Infektionen erhalten Kinder ab dem 5. Lebensjahr die Erwachsenenendosis, für Kinder unter 5 Jahren sind Aciclostad® Tabletten nicht geeignet. Hierfür stehen besser geeignete Darreichungsformen (Suspension) zur Verfügung.

Zur Prophylaxe sehr schwerer Verlaufsformen von sehr häufig rezidivierenden genitalen Herpes-simplex-Infektionen

Immunkompetente Patienten

4-mal täglich 200 mg tagsüber im Abstand von jeweils 6 Stunden (tägliche Gesamtdosis 800 mg Aciclovir/Tag).

Alternativ:

2-mal täglich 400 mg im Abstand von 12 Stunden (tägliche Gesamtdosis 800

mg Aciclovir/Tag).

In Einzelfällen kann eine wirksame Vorbeugung auch mit einer Dosierung von 3-mal täglich 200 mg im Abstand von 8 Stunden (tägliche Gesamtdosis 600 mg Aciclovir/Tag) oder 2-mal täglich 200 mg im Abstand von 12 Stunden (tägliche Gesamtdosis 400 mg Aciclovir/Tag) erzielt werden.

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

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

Immunsupprimierte Patienten

4-mal täglich 200 mg im Abstand von jeweils 6 Stunden (tägliche Gesamtdosis 800 mg Aciclovir/Tag).

Stark immunsupprimierte Patienten, z.B. nach Organtransplantationen

4-mal täglich 400 mg im Abstand von 6 Stunden (tägliche Gesamtdosis 1600 mg Aciclovir/Tag).

Alternativ kann auch - insbesondere bei Patienten mit gestörter enteraler Resorption - Aciclovir Trockensubstanz zur intravenösen Infusion angewendet werden. Hierfür stehen andere Präparate zur Verfügung.

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

Hinweis

Mögliche Resistenzentwicklungen wurden bei immunsupprimierten Patienten beschrieben. Dies sollte bei der Dosierung beachtet werden.

Herpes zoster (Gürtelrose)

5-mal täglich 800 mg tagsüber im Abstand von jeweils etwa 4 Stunden (tägliche Gesamtdosis 4000 mg Aciclovir/Tag). Die Behandlungsdauer beträgt 5-7 Tage. In Abhängigkeit vom klinischen Zustand des Patienten kann die Behandlung fortgeführt werden.

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

4-mal täglich 400 mg (1600 mg Aciclovir/Tag) im Abstand von jeweils 6 Stunden.

Die Dauer der vorbeugenden Anwendung ist abhängig vom Schweregrad der Schädigung der körpereigenen Abwehr und wird vom Arzt im Einzelfall festgelegt.

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):

Indikation	Kreatinin-Clearance (ml/min/1,73 m ²)	Serumkreatinin (µmol/l bzw. mg/dl)		Dosierung der Einzeldosis Aciclovir
		Frauen	Männer	
Herpes-simplex-Infektionen	<10	>550 >6,22	>750 >8,45	2-mal täglich 200 mg alle 12 Stunden
Herpes zoster	25-10	280-550 3,17-6,22	370-750 4,18-8,45	3-mal täglich 800 mg alle 8 Stunden
Herpes zoster	<10	>550 >6,22	>750 >8,45	2-mal täglich 800 mg alle 12 Stunden

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.

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und älteren 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).

Langdauernde 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.

Sonstiger Bestandteil

Aciclostad® 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.

Probenecid und Cimetidin erhöhen die AUC von Aciclovir über diesen Mechanismus und verringern die renale Clearance von Aciclovir.

Bei einer gemeinsamen Anwendung von Aciclovir und Mycophenolatmofetil, ein nach Organtransplantationen eingesetztes Immunsuppressivum, wurde ein ähnlicher Anstieg der AUC von Aciclovir sowie des inaktiven Metaboliten von Mycophenolatmofetil gefunden. Aufgrund der großen therapeutischen Breite von Aciclovir 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 Auswirkung auf die Reproduktion schließen.

Stillzeit

Nach oraler Verabreichung von 200 mg Aciclovir 5-mal täglich wurden in der Muttermilch Aciclovir-Konzentrationen gefunden, die dem 0,6-4,1-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 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.

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.

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, Abdominalschmerz.

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: vorübergehende Bilirubin- und Leberenzym-Anstiege.

Sehr selten: Hepatitis, Ikterus.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Juckreiz, Hautausschlag (einschließlich Photosensibilitätsreaktionen).

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. 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 (Übelkeit und Erbrechen) und neurologischen Symptomen (Kopfschmerzen und Verwirrtheit).

Eine Überdosierung von intravenös verabreichtem Aciclovir führte zu einem Anstieg des Serumkreatinins und Blutharnstoff-Stickstoffs 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: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung/Aciclovir
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 Virostatikum wird.

Diese Aktivierung des 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 Virostatikum 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 Virostatikum, 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 (= Zellkultur aus dem Nierenparenchym des grünen afrikanischen Affen) ein ED₅₀-Hemmwert von 0,1 µmol Aciclovir/l gemessen, dagegen war ein ED₅₀-Wert von 300 µmol Aciclovir/l erforderlich, um das Wachstum nicht infizierter Vero-Zellkulturen zu verhindern. Somit ermittelt man für die Zellkulturen ein Verhältnis der Hemmkonzentrationen bis zu 3000.

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 eine weitere Aciclovirtherapie nicht mehr ansprechen.

Die meisten klinischen Isolate mit verminderter Empfindlichkeit wiesen 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 $300\text{-}650 \text{ mg Aciclovir/m}^2 \text{ KO}$, 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 $600 \text{ mg Aciclovir/m}^2 \text{ KO}$ 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 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.

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 ($t_{1/2\beta}$) 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. 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.

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

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 dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Al-Blisterpackung.

Aciclostad® 200 mg Tabletten

Originalpackung mit 25 und 100 Tabletten.

Aciclostad® 400 mg Tabletten

Originalpackung mit 35 und 70 Tabletten.

Aciclostad® 800 mg Tabletten

Originalpackung mit 10 und 35 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

STADAPHARM GmbH
Stadastraße 2–18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-3888
Internet: www.stadapharm.de

8. Zulassungsnummern

33289.00.00
33289.01.00
32694.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung: 07. August 1995

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 01. August 2013

10. Stand der Information

August 2020

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig