

Wortlaut der für die Fachinformation vorgesehenen Angaben

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Aciclovir PUREN 200 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 200 mg Aciclovir.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiß bis beige-farbene, runde (Durchmesser 9,5 mm), bikonvexe Tablette, mit der Prägung „AR 200“ auf einer Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Aciclovir PUREN wird angewendet zur Behandlung von Infektionen mit Herpes-simplex-Viren (HSV) der Haut und der Schleimhäute, einschließlich primärer sowie rezidivierender Herpes genitalis (nicht jedoch bei HSV-Infektionen bei Neugeborenen sowie schweren HSV-Erkrankungen bei immunsupprimierten Kindern).

Aciclovir PUREN wird angewendet zur Unterdrückung (Verhinderung von Rezidiven) von wiederkehrenden Herpes-simplex-Infektionen bei immunkompetenten Patienten.

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

Aciclovir PUREN wird angewendet zur Behandlung von Varizellen-(Windpocken) und Herpes-Zoster (Gürtelrose)-Infektionen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Dosierung bei Erwachsenen

Behandlung von Herpes-simplex-Infektionen

Fünfmal täglich, im Abstand von etwa vier Stunden, sollten jeweils 200 mg Aciclovir eingenommen werden, unter Weglassen der nächtlichen Dosierung. Die Behandlung sollte für 5 Tage fortgesetzt werden, bei schweren Erstinfektionen kann es aber notwendig sein, die Behandlungsdauer zu verlängern. Bei stark immunsupprimierten Patienten (z. B. nach Knochenmarktransplantation) oder bei Patienten mit verminderter Resorption aus dem Darm kann die Dosis auf 400 mg Aciclovir verdoppelt werden, oder alternativ eine intravenöse Anwendung von Aciclovir in Betracht gezogen werden.

Die Anwendung sollte so früh wie möglich nach Beginn einer Infektion beginnen; bei wiederkehrenden Episoden vorzugsweise bereits in der Prodromalphase oder bei ersten Anzeichen von Läsionen.

Unterdrückung von Herpes-simplex-Infektionen bei immunkompetenten Patienten

Viermal täglich, im Abstand von etwa sechs Stunden sollten jeweils 200 mg Aciclovir eingenommen werden.

Viele Patienten können ausreichend mit einer Dosis von 400 mg Aciclovir zweimal täglich im Abstand von etwa zwölf Stunden behandelt werden.

Eine Senkung der Dosis bis auf 200 mg Aciclovir, dreimal täglich eingenommen im Abstand von etwa acht Stunden oder sogar nur zweimal täglich im Abstand von etwa zwölf Stunden, kann sich als wirksam erweisen.

Einige Patienten können bei einer täglichen Gesamtdosis von 800 mg Aciclovir eine Durchbruchinfektion erleiden.

Die Behandlung sollte in regelmäßigen Abständen von sechs bis zwölf Monaten unterbrochen werden, um mögliche Veränderungen im natürlichen Verlauf der Erkrankung zu beobachten.

Prophylaxe von Herpes-simplex-Infektionen bei immunsupprimierten Patienten:

Viermal täglich, etwa alle sechs Stunden, sollten jeweils 200 mg Aciclovir eingenommen werden.

Bei stark immunsupprimierten Patienten (z. B. nach Knochenmarktransplantation) oder bei Patienten mit verminderter Resorption aus dem Darm kann die Dosis auf 400 mg Aciclovir verdoppelt oder alternativ eine intravenöse Anwendung von Aciclovir in Betracht gezogen werden.

Die Dauer der prophylaktischen Anwendung wird durch die Dauer der Risikoperiode bestimmt.

Behandlung von Varizellen- und Herpes-Zoster-Infektionen:

Fünfmal täglich im Abstand von etwa vier Stunden sollten jeweils 800 mg Aciclovir eingenommen werden, unter Weglassen der nächtlichen Dosierung. Die Behandlung muss sieben Tage dauern.

Bei stark immunsupprimierten Patienten (z. B. nach Knochenmarktransplantation) oder bei Patienten mit verminderter Resorption aus dem Darm muss eine intravenöse Anwendung in Betracht gezogen werden.

Die Dosierung sollte so früh wie möglich nach Beginn einer Infektion beginnen: Die Behandlung von *Herpes Zoster* führt zu besseren Ergebnissen, wenn sie so schnell wie möglich nach Auftreten des Ausschlags eingeleitet wird. Die Behandlung von Windpocken bei immunkompetenten Patienten sollte innerhalb von 24 Stunden nach Auftreten des Ausschlags beginnen.

Kinder und Jugendliche

Behandlung von Herpes-simplex-Infektionen und Prophylaxe von Herpes-simplex-Infektionen bei Immunschwäche: Kinder im Alter von zwei Jahren und älter sollten eine Dosis für Erwachsene erhalten. Kinder unter zwei Jahren sollten die Hälfte der Dosis für Erwachsene erhalten.

Für die Behandlung von Infektionen mit Herpesviren bei Neugeborenen wird die intravenöse Anwendung von Aciclovir empfohlen.

Behandlung einer Varizellen-Infektion

6 Jahre und älter: 800 mg Aciclovir viermal täglich.

2 Jahre - 5 Jahre: 400 mg Aciclovir viermal täglich.

Unter 2 Jahren: 200 mg Aciclovir viermal täglich.

Die Behandlung sollte für fünf Tage fortgesetzt werden.

Die Dosierung kann mit 20 mg Aciclovir / kg Körpergewicht, viermal täglich, genauer berechnet werden (800 mg nicht überschreiten).

Es liegen keine spezifischen Daten zur Unterdrückung von Herpes-simplex-Infektionen oder zur Behandlung von Herpes-Zoster-Infektionen bei immunkompetenten Kindern vor.

Dosierung bei älteren Menschen:

Bei älteren Menschen muss die Möglichkeit einer eingeschränkten Nierenfunktion berücksichtigt werden und die Dosierung muss entsprechend angepasst werden (siehe Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion unten).

Bei älteren Patienten, die hohe Dosen von Aciclovir einnehmen, muss eine ausreichende Hydratation aufrechterhalten werden.

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion:

Bei der Anwendung von Aciclovir an Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist Vorsicht geboten. Eine ausreichende Hydratation muss aufrechterhalten werden.

Bei der Behandlung von Herpes-simplex-Infektionen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion führen die empfohlenen oralen Dosen nicht zu einer Akkumulation von Aciclovir über das Niveau hinaus, das durch intravenöse Infusion als sicher eingestuft wurde. Bei Patienten mit schwerer eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance weniger als 10 ml/Minute) wird jedoch eine Anpassung der Dosierung auf zweimal täglich 200 mg Aciclovir im Abstand von etwa zwölf Stunden empfohlen.

Bei der Behandlung von Herpes-Zoster-Infektionen bei Patienten mit schwerer eingeschränkter Nierenfunktion wird empfohlen, die Dosierung auf zweimal täglich 800 mg Aciclovir in etwa zwölfstündigen Abständen (Kreatinin-Clearance weniger als 10 ml/Minute) und bei Patienten mit mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance im Bereich von 10 ml/Minute - 25 ml/Minute) auf dreimal täglich 800 mg Aciclovir in Abständen von etwa acht Stunden einzustellen.

Art der Anwendung

Aciclovir PUREN Tabletten sind zum Einnehmen.

Die Tabletten sollten ganz mit etwas Wasser geschluckt werden. Stellen Sie sicher, dass Patienten, die hohe Dosierungen erhalten ausreichend mit Flüssigkeit versorgt werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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 „Dosierung und Art der Anwendung“). Bei älteren Patienten ist eine verringerte Nierenfunktion wahrscheinlich, daher muss 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 Auswirkungen hin beobachtet werden. Aus den berichteten Fällen geht hervor, dass diese Reaktionen nach Absetzen der Behandlung im Allgemeinen reversibel waren (siehe Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“).

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 (siehe Abschnitt 5.1).

Hydratationsstatus: Bei Patienten, die hohe orale Aciclovir-Dosierungen erhalten, muss auf eine angemessene Flüssigkeitszufuhr geachtet werden.

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

Die derzeit verfügbaren Daten aus klinischen Studien reichen nicht aus, um den Schluss zu ziehen, dass die Behandlung mit Aciclovir die Häufigkeit von Windpocken-assoziierten Komplikationen bei immunkompetenten Patienten reduziert.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) 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.

Eine experimentelle Studie mit fünf männlichen Teilnehmern deutet darauf hin, dass eine Begleittherapie mit Aciclovir zu einer Erhöhung der AUC des insgesamt angewendeten **Theophyllins** um ca. 50 % führt. Es empfiehlt sich, während der gleichzeitigen Anwendung von Aciclovir die Plasmakonzentrationen zu bestimmen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Anwendung von Aciclovir in der Schwangerschaft sollte nur dann erfolgen, wenn der potenzielle Nutzen die möglichen unbekannten Risiken überwiegt.

Seit Markteinführung werden die Ergebnisse von Schwangerschaften, bei denen Frauen in irgendeiner Form Aciclovir erhielten, in einem Schwangerschaftsregister dokumentiert. Dieses Register zeigt keine Erhöhung in der Anzahl von Geburtsschäden verglichen mit der Normalbevölkerung. Die aufgetretenen Geburtsschäden zeigten weder Einzigartigkeit noch ein konsistentes Muster, so dass keine gemeinsame Ursache vermutet werden kann.

Die systemische Anwendung von Aciclovir in international anerkannten Standardtests rief keine embryotoxischen oder teratogenen Wirkungen bei Kaninchen, Ratten oder Mäusen hervor. Bei einer nicht zu den Standardtests gehörenden Untersuchung an Ratten wurden Anomalien bei den Föten beobachtet, allerdings erst bei subkutanen Dosierungen, die so hoch waren, dass sie zu einer maternalen Toxizität führten. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist unklar.

Allerdings ist Vorsicht geboten, indem der potenzielle Nutzen der Behandlung gegen jede mögliche Gefahr abgewogen wird. Die Ergebnisse aus reproduktionstoxikologischen Studien sind in Abschnitt 5.3 aufgeführt.

Stillzeit

Nach Einnahme von 200 mg Aciclovir 5-mal täglich wurden in der Muttermilch Aciclovir-Konzentrationen gefunden, die dem 0,6-fachen - 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 Vorsicht geboten, wenn stillenden Müttern Aciclovir gegeben werden soll.

Fertilität

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

In einer Studie mit 20 männlichen Patienten mit normaler Spermienzahl, die Aciclovir 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 klinische Studien in Abschnitt 5.2.

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

Es wurden keine Studien zur Wirkung von Aciclovir auf die Fähigkeit, Fahrzeuge zu lenken oder Maschinen zu bedienen, durchgeführt. Eine nachteilige Auswirkung auf solche Aktivitäten kann aus der Pharmakologie des Wirkstoffs nicht vorhergesagt werden, aber das Nebenwirkungsprofil muss berücksichtigt werden.

4.8 Nebenwirkungen

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

variieren. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($> 1/10$), häufig ($> 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($> 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($> 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Sehr selten: Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie

Erkrankungen des Immunsystems:

Selten: Anaphylaxie

Psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Kopfschmerz, Schwindelgefühl.

Sehr selten: Agitiertheit, Verwirrtheit, Tremor, Ataxie, Dysarthrie, Halluzinationen, Psychotische Symptome, Konvulsionen, Somnolenz, Enzephalopathie, Koma.

Die oben genannten Nebenwirkungen sind im Allgemeinen reversibel und wurden überwiegend bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion 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, Abdominalschmerz

Leber- und Gallenerkrankungen:

Selten: vorübergehender Anstieg der Bilirubin- und Leberenzymwerte

Sehr selten: Hepatitis, Ikterus

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Häufig: Pruritus, Hautausschlag (einschließlich Photosensitivität)

Gelegentlich: Urtikaria, beschleunigter diffuser Haarausfall. Da beschleunigter 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: Blutharnstoff erhöht und Kreatinin erhöht.

Sehr selten: akutes Nierenversagen, Nierenschmerzen. Nierenschmerzen können mit Nierenversagen und Kristallurie in Verbindung stehen.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Häufig: Ermüdung, 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 und Anzeichen

Aciclovir wird nur zum Teil aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Patienten haben in Einzelfällen Überdosierungen von bis zu 20 g eingenommen und dies blieb normalerweise ohne toxische Wirkung. Eine versehentliche wiederholte Überdosierung mit eingenommenem Aciclovir über mehrere Tage war mit gastrointestinalen Symptomen (wie Übelkeit und Erbrechen) und neurologischen Symptomen (Kopfschmerzen und Verwirrtheit) verbunden.

Eine Überdosierung von intravenös angewendetem Aciclovir führte zu einem Anstieg des Serum-Kreatinins und des Harnstoff-Stickstoffs im Blut und nachfolgend zu Nierenversagen. Neurologische Auswirkungen wie Verwirrtheit, Halluzinationen, Agitation, Krampfanfälle und Koma wurden im Zusammenhang mit intravenöser Überdosierung beschrieben.

Maßnahmen

Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen von Toxizität hin beobachtet werden. Hämodialyse kann die Entfernung von Aciclovir aus dem Blut deutlich beschleunigen und kann daher als Maßnahme zur Behandlung einer symptomatischen Überdosierung in Erwägung 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

Aciclovir ist ein synthetisches Purin-Nukleosid-Analogon, welches *in vitro* und *in vivo* eine hemmende Wirkung gegen *Herpes-simplex*-Viren (HSV) des Typs I und II, und gegen Varicella-Zoster-Viren (VZV) aufweist.

Die hemmende Wirkung von Aciclovir auf HSV I, HSV II und VZV ist hoch sensitiv. Das Enzym Thymidinkinase (TK) der normalen, nicht infizierten Zelle verwendet Aciclovir kaum als Substrat, daher ist die Toxizität auf die Säugetier-Wirtszelle gering. Die TK hingegen, die durch das HSV oder VZV codiert ist, wandelt Aciclovir in Aciclovirmonophosphat um, ein Nukleosidanalogen, welches weiter in das Diphosphat umgewandelt wird und schließlich durch Zellenzyme in das Triphosphat umgewandelt wird. Das Aciclovirtriphosphat interferiert mit der viralen DNS-Polymerase und verhindert die virale DNS-Replikation mit dem Resultat, dass nach Einbau in die Virus-DNS diese Kette abgebrochen wird.

Lang andauernde oder wiederholte Anwendungen von Aciclovir bei schwer immunsupprimierten Patienten könnten zur Selektion von Virusstämmen mit reduzierter Empfindlichkeit führen, die nicht mehr auf eine Behandlung mit Aciclovir ansprechen könnten. Die meisten der klinischen Isolate mit reduzierter Empfindlichkeit zeigten einen relativen Mangel an viraler TK, aber es wurde auch über Stämme mit veränderter viraler TK oder viraler DNS-Polymerase berichtet. Auch *in vitro* kann eine Exposition von HSV-Isolaten mit Aciclovir zu weniger empfindlichen Stämmen führen. Die Beziehung zwischen der *in vitro* bestimmten Empfindlichkeit der HSV-Isolate und der klinischen Antwort auf die Behandlung mit Aciclovir ist nicht klar.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Aciclovir wird nach Einnahme nur teilweise aus dem Darm resorbiert. Mittlere *steady state* Plasmaspitzenkonzentrationen ($C_{\max}^{ss}$) nach Dosen von 200 mg alle 4 Stunden betrugen 3,1 μMol (0,7 $\mu\text{g/ml}$), die äquivalenten Basiswert-Plasmaspiegel ($C_{\min}^{ss}$) betrugen 1,8 μMol (0,4 $\mu\text{g/ml}$). $C_{\max}^{ss}$ Spiegel nach Dosen von 400 mg bzw. 800 mg alle 4 Stunden betrugen 5,3 μMol (1,2 $\mu\text{g/ml}$) bzw. 8 μMol (1,8 $\mu\text{g/ml}$) und entsprechende $C_{\min}^{ss}$ Spiegel betrugen 2,7 μMol (0,6 $\mu\text{g/ml}$) und 4 μMol (0,9 $\mu\text{g/ml}$).

Bei Erwachsenen beträgt die terminale Plasmahalbwertszeit nach i.v. Applikation von Aciclovir ca. 2,9 Stunden. Das Arzneimittel wird größtenteils unverändert über die Niere ausgeschieden. Die renale Aciclovir-*Clearance* ist wesentlich größer als die Kreatinin-*Clearance*, was darauf hinweist, dass die Ausscheidung nicht nur mittels glomerulärer Filtration, sondern auch mittels tubulärer Sekretion erfolgt. 9-Carboxymethoxy-methylguanin ist der einzige signifikante Metabolit von Aciclovir und ist für ca. 10 % - 15 % der gegebenen Dosis, die im Harn nachgewiesen werden konnte, verantwortlich. 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 Erwachsenen wurden nach einstündiger Aciclovir-Infusion von 2,5 mg/kg KG, 5 mg/kg KG und 10 mg/kg KG folgende mittlere *steady state* Aciclovir-Plasmaspitzenkonzentrationen ($C_{\max}^{ss}$) gemessen: 22,7 μMol (5,1 $\mu\text{g/ml}$), 43,6 μMol (9,8 $\mu\text{g/ml}$) und 92 μMol (20,7 $\mu\text{g/ml}$). 7 Stunden später betrugen die entsprechenden Basiswerte ($C_{\min}^{ss}$) 2,2 μMol (0,5 $\mu\text{g/ml}$), 3,1 μMol (0,7 $\mu\text{g/ml}$) und 10,2 μMol (2,3 $\mu\text{g/ml}$).

Bei Kindern über 1 Jahr wurden nach Gabe von 250 mg/m² Körperoberfläche statt 5 mg/kg KG bzw. 500 mg/m² statt 10 mg/kg KG ähnliche Plasmaspitzenkonzentrationen ($C_{\max}^{ss}$) und Basiswerte ($C_{\min}^{ss}$) wie bei Erwachsenen festgestellt. Bei Neugeborenen und jungen Säuglingen (im Alter von 0 bis 3 Monaten), denen alle 8 Stunden 10 mg/kg KG als Infusion über 1 Stunde verabreicht wurde, betrugen die $C_{\max}^{ss}$ 61,2 μMol (13,8 $\mu\text{g/ml}$) und die $C_{\min}^{ss}$ 10,1 μMol (2,3 $\mu\text{g/ml}$). Die terminale Plasmahalbwertszeit bei diesen Patienten betrug 3,8 Stunden. Bei einer separaten Gruppe von Neugeborenen, denen alle 8 Stunden 15 mg/kg KG verabreicht wurden, zeigte sich eine in etwa zur Dosierung proportionale Erhöhung, mit $C_{\max}$ von 83,5 μMol (18,8 $\mu\text{g/ml}$) und einem Basiswert von 14,1 μMol (3,2 $\mu\text{g/ml}$). Bei älteren Patienten nimmt die Körper-*Clearance* mit zunehmendem Alter ab, verbunden mit einer herabgesetzten Kreatinin-*Clearance*, obwohl es nur zu geringen Änderungen der terminalen Plasmahalbwertszeit kommt.

Bei Patienten mit chronischen Nierenversagen betrug die mittlere terminale Halbwertszeit 19,5 Stunden. Die mittlere Halbwertszeit von Aciclovir während der Dialyse betrug 5,7 Stunden. Der Aciclovir-Plasmaspiegel wurde durch Dialyse um ca. 60 % reduziert.

Die Konzentration in der Liquor Flüssigkeit beträgt etwa 50 % des entsprechenden Plasmaspiegels. Die Plasmaproteinbindung ist relativ gering (9 % bis 33 %) und Arzneimittelwechselwirkungen mit Bindungsstellenverschiebung werden nicht erwartet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mutagenität:

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

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

Teratogenität: Die systemische Verabreichung von Aciclovir führte in international anerkannten Standardtests zu keinen embryotoxischen oder teratogenen Wirkungen bei Ratten, Kaninchen oder Mäusen. Bei einem nicht standardisierten Test bei Ratten, wurden fetale Abnormalitäten beobachtet,

aber erst nach Verabreichung solch hoher subkutaner Dosen bei denen sich auch eine maternale Toxizität zeigte. Die klinische Relevanz dieser Erkenntnisse ist ungewiss.

Fertilität: 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.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)
Povidon (K30)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aciclovir PUREN ist in Blisterpackungen aus durchsichtigem PVC mit Aluminiumfolie erhältlich.

Packungsgrößen:

20, 25, 30, 35, 50, 70, 100 und 500 Tabletten.

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

PUREN Pharma GmbH & Co. KG
Willy-Brandt-Allee 2
81829 München
Telefon: 089/558909-0
Telefax: 089/558909-240

8. ZULASSUNGSNUMMER

2201009.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 04. Februar 2020
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. September 2023

10. STAND DER INFORMATION

06.2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig