



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Aciclovir Hospira 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Milliliter Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 25 mg Aciclovir als Aciclovir-Natrium.

Jede Durchstechflasche mit 10 ml Konzentrat enthält 250 mg Aciclovir (Natriumsalz wird *in situ* gebildet).

Jede Durchstechflasche mit 20 ml Konzentrat enthält 500 mg Aciclovir (Natriumsalz wird *in situ* gebildet).

Jede Durchstechflasche mit 40 ml Konzentrat enthält 1 g Aciclovir (Natriumsalz wird *in situ* gebildet).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 ml enthält 2,67 mg Natrium (entsprechend ungefähr 0,116 mmol)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat)

Klare, farblose oder nahezu farblose Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Aciclovir Hospira 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wird zur Behandlung von schwerem initialen Genitalherpes bei immungeschwächten und nicht immungeschwächten Patienten angewendet.

Aciclovir Hospira 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wird zur Prophylaxe und Behandlung von *Herpes simplex*-Infektionen bei immungeschwächten Patienten angewendet.

Aciclovir Hospira 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wird zur Behandlung von *Varicella zoster*-Infektionen angewendet.

Aciclovir Hospira 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wird zur Behandlung der Herpes-Enzephalitis angewendet.

Aciclovir Hospira 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wird zur Behandlung von *Herpes simplex*-Infektionen bei Neugeborenen und Kleinkindern bis zu einem Alter von 3 Monaten angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Ein Behandlungszyklus mit Aciclovir Hospira 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung dauert normalerweise 5 Tage. Diese Zeitspanne sollte an die Verfassung des Patienten und sein Ansprechen auf die Therapie angepasst werden. Die Behandlung der Herpes-Enzephalitis dauert normalerweise 10 Tage. Die Behandlung von neonatalen *Herpes simplex*-Infektionen

dauert bei mukokutanen (Haut, Auge, Mund) Infektionen normalerweise 14 Tage und 21 Tage bei einer disseminierten Erkrankung oder einer Erkrankung des Zentralnervensystems.

Die Dauer einer prophylaktischen Verabreichung von Aciclovir Hospira 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist abhängig von der Dauer der Risikoperiode.

Dosierung für Erwachsene

Patienten mit *Herpes simplex* (Ausnahme: Herpes-Enzephalitis) oder *Varicella zoster*-Infektionen (mit normaler Immunabwehr) sollte Aciclovir Hospira 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in Dosen von 5 mg/kg Körpergewicht alle 8 Stunden verabreicht werden, vorausgesetzt, dass die Nierenfunktion nicht beeinträchtigt ist (siehe Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion).

Patienten mit *Varicella zoster*-Infektionen und geschwächter Immunabwehr oder Patienten mit Herpes-Enzephalitis sollte Aciclovir Hospira 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in Dosen von 10 mg/kg Körpergewicht alle 8 Stunden verabreicht werden, vorausgesetzt, dass die Nierenfunktion nicht beeinträchtigt ist (siehe Dosierung bei eingeschränkter 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 eingeschränkter Nierenfunktion oder ältere Patienten, eine geringere Dosierung erwogen werden.

Dosierung für Kinder Neugeborene und Säuglinge bis zu 3 Monaten

Die Dosierung von Aciclovir Hospira 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung bei Neugeborenen und Säuglingen bis zu 3 Monaten wird auf Basis des Körpergewichtes berechnet.

Die empfohlene Dosis von Aciclovir Hospira 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung bei bekannten oder vermuteten neonatalen Herpes-Infektionen ist 20 mg/kg Körpergewicht alle 8 Stunden über 21 Tage bei disseminierter Erkrankung und Erkrankung des Zentralnervensystems oder über einen Zeitraum von 14 Tagen bei Erkrankungen, die auf Haut und Schleimhäute beschränkt sind.

Säuglinge und Kinder im Alter zwischen 3 Monaten und 12 Jahren

Die Dosis von Aciclovir Hospira 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung für Kinder im Alter zwischen 3 Monaten und 12 Jahren wird auf Basis der Körperoberfläche berechnet.

Kindern mit *Herpes simplex* (Ausnahme: Herpes-Enzephalitis) oder *Varicella zoster*-Infektionen (mit normaler Immunabwehr) sollte Aciclovir Hospira 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in Dosen von 250 mg/m² Körperoberfläche alle

8 Stunden verabreicht werden, wenn die Nierenfunktion nicht eingeschränkt ist.

Immungeschwächten Kindern mit *Varicella zoster*-Infektionen oder Kindern mit Herpes-Enzephalitis sollte Aciclovir Hospira 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in Dosen von 500 mg/m² Körperoberfläche alle 8 Stunden verabreicht werden, wenn die Nierenfunktion nicht eingeschränkt ist.

Säuglinge und Kinder mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Säuglingen und Kindern mit eingeschränkter Nierenfunktion wendet man eine Dosis an, die dem Grad der Einschränkung entsprechend angepasst ist (siehe Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion).

Dosierung für ältere Patienten

Die Möglichkeit einer eingeschränkten Nierenfunktion bei älteren Patienten ist zu berücksichtigen und die Dosierung entsprechend anzupassen (siehe Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion). Eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr sollte sichergestellt sein.

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Aciclovir Hospira 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung sollte bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vorsichtig angewendet werden, da das Arzneimittel über die Nieren ausgeschieden wird. Eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr sollte sichergestellt sein.

Die Anpassung der Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion erfolgt auf Grundlage der Kreatinin-Clearance in Einheiten von ml/min bei Erwachsenen und Jugendlichen und in Einheiten von ml/min/1,73 m² bei Säuglingen und Kindern unter 13 Jahren. Es werden folgende Dosisanpassungen empfohlen:

Siehe Tabellen auf Seite 2

Art der Anwendung

Die erforderliche Dosis von Aciclovir Hospira 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung sollte durch langsame intravenöse Infusion über eine Zeitspanne von 1 Stunde verabreicht werden. Eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr sollte sichergestellt sein.

Aciclovir Hospira 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung kann mittels einer volumetrischen Infusionspumpe verabreicht werden.

Hinweise zur Handhabung und Entsorgung siehe Abschnitt 6.6.

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

Aciclovir-Lösungen sind basisch (pH-Wert ca. 11) und sind nur für die intravenöse Infusion vorgesehen und sollten nicht auf eine andere Art verabreicht werden.

Kontakt mit den Augen oder ungeschützter Haut sollte vermieden werden.

Dosisanpassungen bei Jugendlichen und Erwachsenen:

Kreatinin-Clearance	Dosierung
25 bis 50 ml/min	Die oben empfohlene Dosis (5 oder 10 mg/kg Körpergewicht) sollte alle 12 Stunden verabreicht werden.
10 bis 25 ml/min	Die oben empfohlene Dosis (5 oder 10 mg/kg Körpergewicht) sollte alle 24 Stunden verabreicht werden.
0 (anuretisch) bis 10 ml/min	Bei Patienten in einer kontinuierlichen ambulanten Peritonealdialysebehandlung (CAPD) sollte die oben empfohlene Dosis (5 oder 10 mg/kg Körpergewicht) halbiert und alle 24 Stunden verabreicht werden. Bei Patienten, die sich in einer Hämodialysebehandlung befinden, sollte die oben empfohlene Dosis (5 oder 10 mg/kg Körpergewicht) halbiert und alle 24 Stunden sowie nach der Dialyse verabreicht werden.

Dosisanpassungen bei Säuglingen und Kindern unter 13 Jahren:

Kreatinin-Clearance	Dosierung
25 bis 50 ml/min/ 1,73 m ²	Die oben empfohlene Dosis (250 oder 500 mg/m ² Körperoberfläche oder 20 mg/kg Körpergewicht) sollte alle 12 Stunden verabreicht werden.
10 bis 25 ml/min/ 1,73 m ²	Die oben empfohlene Dosis (250 oder 500 mg/m ² Körperoberfläche oder 20 mg/kg Körpergewicht) sollte alle 24 Stunden verabreicht werden.
0 (anuretisch) bis 10 ml/min/1,73 m ²	Bei Patienten in einer kontinuierlichen ambulanten Peritonealdialysebehandlung (CAPD) sollte die oben empfohlene Dosis (250 oder 500 mg/m ² Körperoberfläche oder 20 mg/kg Körpergewicht) halbiert und alle 24 Stunden verabreicht werden. Bei Patienten in einer Hämodialysebehandlung sollte die oben empfohlene Dosis (250 oder 500 mg/m ² Körperoberfläche oder 20 mg/kg Körpergewicht) halbiert und alle 24 Stunden sowie nach der Dialyse verabreicht werden.

Obwohl die Löslichkeit von Aciclovir in Wasser über 100 mg/ml liegt, kann es zur Ausfällung von Aciclovir-Kristallen in den Nierentubuli, und als Folge davon, zu einer Schädigung der Nierentubuli kommen, wenn die maximale Löslichkeit von freiem Aciclovir (2,5 mg/ml bei 37 °C in Wasser) überschritten wird. Aciclovir-Infusionen müssen über eine Zeitspanne von mindestens 1 Stunde verabreicht werden, um eine Schädigung der Nierentubuli zu vermeiden. Schnelle oder Bolusinjektionen sind zu vermeiden. Aciclovir-Infusionen müssen von einer ausreichenden Flüssigkeitszufuhr begleitet werden. Da die maximale Konzentration im Urin innerhalb der ersten Stunden nach der Infusion erreicht wird, sollte während dieser Zeit besonders auf einen ausreichenden Urinfluss geachtet werden. Die gleichzeitige Verabreichung anderer nephrotoxischer Arzneimittel, bereits existierende Nierenerkrankungen und Dehydrierung erhöhen das Risiko einer weiteren Einschränkung der Nierenfunktion durch Aciclovir.

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und älteren Patienten

Da Aciclovir über die Nieren ausgeschieden wird, muss die Dosis von Aciclovir Hospira 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion angepasst werden, um eine Anreicherung von Aciclovir im Körper zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.2, Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion). Ältere Patienten haben häufiger eine eingeschränkte Nierenfunktion. Deswegen sollte bei dieser Patientengruppe eine Dosisanpassung in Betracht gezogen werden.

Besonders bei Patienten, die Aciclovir Hospira 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in höheren Dosen verabreicht bekommen (z. B. bei einer Herpes-Enzephalitis), sollte die Nierenfunktion beobachtet werden, insbesondere wenn die Patienten dehydriert sind oder ihre Nierenfunktion eingeschränkt ist.

Bei Patienten mit zugrunde liegenden neurologischen Störungen sollte Aciclovir mit Vorsicht eingesetzt werden. Sowohl ältere Patienten als auch Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion haben ein erhöhtes Risiko, neurologische Nebenwirkungen zu entwickeln und sollten engmaschig auf entsprechende Anzeichen hin überwacht werden. In Fallberichten waren diese Nebenwirkungen im Allgemeinen nach Absetzen der Therapie reversibel (siehe Abschnitt 4.8).

Längere oder wiederholte Gaben von Aciclovir bei Patienten mit schweren Beeinträchtigungen des Immunsystems können zur Selektion von Virenstämmen mit reduzierter Empfindlichkeit führen, die nicht auf eine fortgesetzte Aciclovir-Therapie ansprechen (siehe Abschnitt 5.1).

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 2,67 mg/ml (0,116 mmol/ml) Natrium. Dies ist bei Patienten unter natriumkontrollierter Diät zu berücksichtigen.

Andere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Die Arzneimittletiketten und Umkartons enthalten die folgenden Hinweise:

Nur zur intravenösen Infusion

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Unter 25 °C lagern.

Unmittelbar vor der Anwendung zubereiten.

Nicht verwendetes Arzneimittel ist zu entsorgen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Aciclovir wird hauptsächlich renal als unveränderte Substanz durch aktive tubuläre Sekretion ausgeschieden. Gleichzeitig verabreichte Substanzen, die auch auf diesem Weg ausgeschieden werden, können die Plasmakonzentration von Aciclovir erhöhen. Durch diesen Mechanismus erhöhen Probenecid und Cimetidin die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) von Aciclovir und verringern die renale Clearance. In diesen Fällen ist eine Anpassung der Aciclovir-Dosierung aufgrund der großen therapeutischen Breite von Aciclovir nicht notwendig.

Die gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln, die auf gleiche Weise eliminiert werden wie Aciclovir, sollte bei Patienten, die Aciclovir intravenös erhalten, mit Vorsicht erfolgen, da dies zu erhöhten Plasmaspiegeln eines oder beider Arzneimittel oder ihrer Metaboliten führen kann. Die Plasma-AUC von Aciclovir und des inaktiven Metaboliten von Mycophenolat-Mofetil, ein immunsupprimierendes Arzneimittel, das bei organtransplantierten Patienten verwendet wird, erhöhen sich bei zeitgleicher Anwendung.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Lithium mit hoch dosiertem intravenösen Aciclovir muss die Lithium-Konzentration im Serum aufgrund des Risikos einer Lithium-Toxizität engmaschig überwacht werden, und gegebenenfalls eine Reduktion der Lithium-Dosis erfolgen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Aciclovir mit Theophyllin werden eine engmaschige Überwachung der Theophyllin-Konzentrationen und gegebenenfalls eine Reduktion der Theophyllin-Dosis empfohlen. Eine Studie hat gezeigt, dass bei Einmalgabe von 320 mg Theophyllin vor und mit der 6. Aciclovir-Dosis von 800 mg, fünfmal täglich an 2 Tagen, die AUC von Theophyllin um 45 % erhöht (von 189,9 auf 274,9 µg · h/ml) und die Gesamtkörper-Clearance um 30 % reduziert war.

Aciclovir Hospira 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung sollte vorsichtig (mit Überwachung von Nierenfunktionsänderungen) mit Arzneimitteln angewendet werden, die andere Aspekte oder die Nierenphysiologie (z. B. Ciclosporin, Tacrolimus) beeinflussen, da diese die nephrotoxischen Effekte von Aciclovir beeinflussen können.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Es liegen keine Informationen über die Wirkung von Aciclovir auf die humane weibliche Fertilität vor.



In einer Studie an 20 männlichen Patienten mit normaler Spermienzahl zeigte die Gabe von oralem Aciclovir in Dosen von bis zu 1 g/Tag für bis zu 6 Monate, keine klinisch signifikante Wirkung auf Anzahl, Motilität oder Morphologie der Spermien.

Schwangerschaft

Bezüglich der Verwendung von Aciclovir während der Schwangerschaft gibt es Belege in nur begrenzter Zahl. Nach Markteinführung wurde der Ausgang von Schwangerschaften unter der Behandlung mit allen Formen von Aciclovir in einem Schwangerschaftsregister dokumentiert. Die Ergebnisse aus dem Register lassen keine erhöhte Zahl an Geburtsdefekten bei mit Aciclovir behandelten Patienten im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung erkennen; erfasste Geburtsdefekte zeigten weder Einzigartigkeit noch ein konsistentes Muster, die auf einen Zusammenhang hindeuten könnten. 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 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.

Aciclovir sollte nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzens und möglicher Risiken verabreicht werden. Ergebnisse aus reproduktionstoxikologischen Studien sind in Abschnitt 5.3 enthalten.

Stillzeit

Nach oraler Verabreichung von fünfmal täglich 200 mg Aciclovir 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-Dosen von bis zu 0,3 mg/kg Körpergewicht pro Tag ausgesetzt. Es ist daher Vorsicht geboten, wenn Aciclovir während der Stillzeit verabreicht wird.

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

Es wurden keine Studien mit Aciclovir 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung zur Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Zudem kann kein nachteiliger Effekt auf solche Aktivitäten aus der Pharmakologie des Arzneimittels abgeleitet werden.

Dennoch sollte der klinische Zustand des Patienten und das Nebenwirkungsprofil von Aciclovir Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung bedacht werden, wenn die

Fähigkeit des Patienten, zu fahren oder Maschinen zu bedienen, beurteilt wird.

4.8 Nebenwirkungen

Die unten stehende Tabelle ist für die Klassifizierung von unerwünschten Wirkungen in Bezug auf die Häufigkeit verwendet worden:

- Sehr häufig (≥ 1/10), Häufig (≥ 1/100 und < 1/10), Gelegentlich (≥ 1/1.000 und < 1/100), Selten (≥ 1/10.000 und < 1/1.000), Sehr selten (< 1/10.000), Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die Häufigkeit ist für die folgenden Nebenwirkungen nicht abschätzbar:

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Bei versehentlicher Infusion von Aciclovir Hospira 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in extravasale Gewebe sind lokale Nekrosen und Entzündungen beobachtet worden. An der Injektionsstelle sind schwere lokale Entzündungen oder Phlebitis beobachtet worden, die in einigen Fällen zu Hautschädigungen führten. Diese lokalen Effekte treten häufiger nach versehentlicher Infusion von Aciclovir in extravasale Gewebe auf.

Bei Patienten, die früher einmal mit Aciclovir behandelt worden waren, wurde bei der Anwendung von hohen Dosen über Durst berichtet.

Systemorganklassen gemäß MedDRA-Datenbank	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			Abfall der hämatologischen Parameter (Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie)		Neutropenie
Erkrankungen des Immunsystems					Anaphylaxie
Psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems					Kopfschmerzen, Schwindel, Unruhe, Verwirrtheit, Tremor, Ataxie, Dysarthrie, Halluzinationen, psychotische Symptome, Krämpfe, Schläfrigkeit, Enzephalopathie, Koma. Die oben genannten Nebenwirkungen sind im Allgemeinen reversibel und wurden überwiegend bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ohne oder mit prädisponierende(n) Faktoren berichtet (siehe Abschnitt 4.4).
Gefäßerkrankungen		Phlebitis			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Erbrechen			Diarrhö, Bauchschmerzen
Leber- und Gallenerkrankungen		reversible Erhöhung von Leber-assoziierten Enzymen			reversible Erhöhungen des Bilirubins, Gelbsucht, Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Pruritus, Urticaria, Hautausschläge (einschließlich Photosensibilität)			Angioödem

Dezember 2016 spcde-7v1achp-kn-0

Fortsetzung auf Seite 4



Fortsetzung Tabelle

Systemorganklassen gemäß MedDRA-Datenbank	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 der Nieren und Harnwege		Anstieg Blutharnstoff und Kreatinin*			Nierenfunktionsstörungen, akutes Nierenversagen ⁺ und Nierenschmerzen, die mit Kristallurie assoziiert sein können
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					Müdigkeit, Fieber, lokale Entzündungsreaktionen. Schwere lokale Entzündungen, die in einigen Fällen zu Hautschädigungen führten, traten bei versehentlicher Infusion von Aciclovir in extravasale Gewebe auf.

* Kurzfristiges Ansteigen von Harnstoff und Kreatinin im Blut ist vermutlich auf die maximalen Plasmaspiegel und den Hydratationszustand des Patienten zurückzuführen. Um diese Erscheinungen zu vermeiden, sollte das Arzneimittel nicht als intravenöse Bolusinjektion, sondern als langsame Infusion über einen Zeitraum von etwa 1 Stunde gegeben werden.

⁺ Auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr ist zu achten. Bei Auftreten von Nierenfunktionsstörungen bessern diese sich in der Regel schnell nach der Rehydrierung der Patienten, einer Dosisreduktion oder nach Absetzen des Präparats. Ein Fortschreiten zu einem akuten Nierenversagen kann jedoch in Einzelfällen auftreten.

Psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems:

Lethargie, Parästhesie und reversible psychische Effekte

Sonstige Nebenwirkungen:

Andere, weniger häufige Nebenwirkungen, die bei Patienten während einer Behandlung mit Aciclovir Hospira 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung auftraten, waren

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Diaphoresis, leukozytoklastische Vasculitis, Erythema multiforme

Erkrankungen der Nieren und Harnwege: Hämaturie

Gefäßkrankungen: Hypotonie

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Hämolyse

Bei immungeschwächten Patienten auch: Thrombotisch thrombozytopenische Purpura/hämolytisch-urämisches Syndrom (manchmal tödlich)

Leber- und Gallenerkrankungen: Hyperbilirubinämie

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

Überdosierung von Aciclovir – intravenös verabreicht – führte zu Erhöhungen des Serum-Kreatinins, des Blut-Harnstoff-Stickstoffs und daraus resultierend zum Nieren-

versagen. Neurologische Symptome einschließlich Verwirrtheit, Halluzinationen, Unruhe, Krampfanfälle und Koma wurden im Zusammenhang mit einer Überdosierung berichtet. Eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr ist notwendig, um die Wahrscheinlichkeit von Kristallbildung im Urin zu reduzieren. Die Patienten sind engmaschig auf Anzeichen einer Toxizität hin zu überwachen. Aciclovir kann durch Hämodialyse aus dem Blutkreislauf entfernt werden, die somit als Therapieoption bei symptomatischer Überdosierung in Betracht gezogen werden kann.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Direkt wirkende antivirale Medikamente-Nucleoside und Nucleotide ohne Reverse Transkriptase-Inhibitoren. ATC-Code: J05AB01

Wirkmechanismus

Aciclovir ist ein synthetisches azyklisches Purin-Nucleosidanalogon mit *In-vitro*- und *In-vivo*-Hemmwirkung gegen Herpesviren in Menschen, einschließlich Herpes-simplex-Virus Typ 1 und 2 und *Varicella zoster*-Virus (VZV), Epstein-Barr-Virus (EBV) und Zytomegalovirus (CMV). In Zellkulturen entwickelt Aciclovir seine größte antivirale Aktivität gegen HSV-1, gefolgt von (geordnet nach abnehmender Wirksamkeit) HSV-2, VZV, EBV und CMV.

Die Aciclovir-Hemmwirkung 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 um, ein Nucleosidanalog, das durch zelluläre Enzyme weiter zum Diphosphat und schließlich zum Triphosphat umgesetzt wird. Um gegen das Virus aktiv zu werden, muss Aciclovir zum Wirkstoff Aciclovirtriphosphat phosphoryliert werden. Aciclovirtriphosphat wirkt als Inhibitor und Substrat für die Herpes-spezifische DNA-Polymerase und verhindert so die Synthese weiterer viraler DNA.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pharmakokinetik

Bei Erwachsenen liegt die terminale Plasmahalbwertszeit von Aciclovir nach der Verabreichung von Aciclovir Hospira 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung bei etwa 3 Stunden. Aciclovir verteilt sich großräumig in Gewebe- und Körperflüssigkeit. Ungefähr 75 bis 80 % 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.

Bei Erwachsenen sind die mittleren Spitzenplasmakonzentrationen (C^{ss}_{max}) nach einer einstündigen Infusion und die Minimalspiegel (C^{ss}_{min}) 7 Stunden später, wie folgt:

Siehe Tabelle unten

Bei Kindern über 1 Jahr wurden ähnliche durchschnittliche Maximalspiegel (C^{ss}_{max}) und Minimalspiegel (C^{ss}_{min}) beobachtet, wenn Dosen von 5 mg/kg und 10 mg/kg durch 250 mg/m² bzw. 500 mg/m² ersetzt wurden.

Dosis	2,5 mg/kg	5 mg/kg	10 mg/kg	15 mg/kg
C^{ss}_{max} in µmol/l (µg/ml)	22,7 (5,1)	43,6 (9,8)	92 (20,7)	105 (23,6)
C^{ss}_{min} nach 7 Stunden in µmol/l (µg/ml)	2,2 (0,5)	3,1 (0,7)	10,2 (2,3)	8,8 (2,0)



Bei Neugeborenen (Alter: 0 bis 3 Monate), die alle 8 Stunden eine 1-stündige Infusion mit einer Dosis von 10 mg/kg verabreicht bekamen, betrug C_{max}^{ss} 61,2 µM (13,8 Mikrogramm/ml) und C_{min}^{ss} 10,1 µM (2,3 Mikrogramm/ml). Eine andere Gruppe von Neugeborenen und Säuglingen, bei denen alle 8 Stunden 15 mg/kg Aciclovir angewendet wurde, wies etwa dosisproportionale Anstiege mit einem C_{max} -Wert von 83,5 µmol (18,8 µg/ml) und einen C_{min} -Wert von 14,1 µmol/l (3,2 µg/ml) auf.

Die terminale Plasmahalbwertszeit bei diesen Neugeborenen betrug ca. 4 Stunden. Bei älteren Menschen sinkt die Gesamtclearance des Körpers mit steigendem Lebensalter. Das ist mit einer Erniedrigung der Kreatinin-Clearance assoziiert, obwohl es bei der terminalen Plasmahalbwertszeit nur wenig Veränderungen gibt.

Bei Patienten mit chronischem Nierenversagen ist die Plasmahalbwertszeit bis zu einer durchschnittlichen terminalen Halbwertszeit von 20 Stunden erhöht. Die durchschnittliche Aciclovir-Halbwertszeit bei der Hämodialyse betrug 5,7 Stunden. Der Aciclovir-Plasmaspiegel sank während der Dialyse um ungefähr 60 %.

In einer klinischen Studie, in der Patientinnen mit Adipositas permagna (n = 7) intravenöses Aciclovir in einer Dosierung basierend auf ihrem tatsächlichen Körpergewicht bekamen, wurden Plasmakonzentrationen gemessen, die ungefähr doppelt so hoch waren wie bei normalgewichtigen Patienten (n = 5), d. h. entsprechend der Differenz des Körpergewichts zwischen den beiden Gruppen.

Die Spiegel im Liquor cerebrospinalis betragen ungefähr 50 % der entsprechenden Plasmaspiegel.

Die Plasmaeiweiß-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.

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.

Teratogenität

Die systemische Verabreichung von Aciclovir in international anerkannten Standardtests führte bei Kaninchen, Ratten und Mäusen weder zu embryotoxischen noch zu teratogenen Effekten. Tierstudien zeigen, dass hohe Dosen Aciclovir zytotoxisch sind.

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.

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 (oral verabreichtem) Aciclovir auf die Zeugungsfähigkeit.

Was die menschliche Zeugungsfähigkeit betrifft, gibt es keine Erfahrung über die Auswirkungen von Aciclovir Hospira 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Aciclovir-Tabletten haben keinen definitiven Effekt auf Anzahl, Morphologie und Beweglichkeit menschlicher Spermien.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydroxid
Wasser für Injektionszwecke
Bei der Herstellung des Fertigarzneimittels werden Natriumhydroxid und/oder Salzsäure zur pH-Einstellung verwendet.

6.2 Inkompatibilitäten

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

Aciclovir-Natrium ist inkompatibel mit Lösungen von Amifostin, Amsacrin, Aztreonam, Diltiazemhydrochlorid, Dobutaminhydrochlorid, Dopaminhydrochlorid, Fludarabin-phosphat, Foscarnetnatrium, Idarubicinhydrochlorid, Meropenem, Morphinsulfat, Ondansetronhydrochlorid, Pethidinhydrochlorid, Piperacillin-Natrium – Tazobactam-Natrium, Sargramostin und Vinorelbintartrat.

Kein bakteriostatisches Wasser zur Injektion mit Parabenen oder Benzylalkohol verwenden. Biologische oder kolloidale Flüssigkeiten (z. B. Blutprodukte, proteinhaltige Lösungen) sind mit Aciclovir-Natrium inkompatibel.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

In der Originalverpackung: 2 Jahre

Nach Verdünnung: Die chemische und physikalische Haltbarkeit wurde für 12 Stunden bei 25 °C nachgewiesen. Unter mikrobiologischen Aspekten sollte die fertige Lösung sofort verwendet werden. Wenn die Lösung nicht sofort verwendet wird, trägt der Anwender die Verantwortung für die Dauer und Art der Aufbewahrung vor der Anwendung. Sofern die Verdünnung unter validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt wird, kann das Arzneimittel für maximal 12 Stunden bei Raumtemperatur unter 25 °C aufbewahrt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Klare, Typ I Glasfläschchen mit Butylgummistopfen und Aluminiumbördelung mit einem „Flip-Off“ Plastikdeckel.

Packungen mit 5 Fläschchen (250 mg/10 ml) oder (500 mg/20 ml) und Packung mit einem Fläschchen (1 g/40 ml).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Aciclovir Hospira 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält keine Konservierungsstoffe. Das Produkt sollte daher unter streng aseptischen Bedingungen unmittelbar vor der Anwendung verdünnt werden, und nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

Eine Lagerung im Kühlschrank wird nicht empfohlen, da es zu Ausfällungen kommen kann.

Für Erwachsene wird empfohlen, Infusionsbeutel mit 100 ml Infusionslösung zu verwenden, auch wenn dies zu einer Aciclovir-Konzentration weit unter 0,5 % m/v führen würde. Ein 100 ml Infusionsbeutel kann für jede Dosis zwischen 250 mg und 500 mg Aciclovir benutzt werden, ein zweiter Beutel muss dann für Dosierungen zwischen 500 und 1000 mg verwendet werden. Die Konzentration/Verdünnung von Aciclovir Hospira 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung darf 5 mg/ml (0,5 % m/v) bei Anwendung als Infusion nicht überschreiten. Nach Zugabe von Aciclovir Hospira 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss die Mischung gut durchgeschüttelt werden, um ein vollständiges Mischen sicherzustellen.

Für Kinder und Neugeborene, bei denen die Infusionslösung auf das Minimalvolumen beschränkt werden soll, wird empfohlen, die Verdünnung auf der Basis von 4 ml Lösung (100 mg Aciclovir) und Hinzufügen von 20 ml Infusionslösung herzustellen.

In Übereinstimmung mit den empfohlenen Verdünnungsangaben ist Aciclovir Hospira 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung mit folgenden Infusionslösungen kompatibel:

Natriumchlorid i.v. Infusionslösung 0,9 % m/v;

Natriumchlorid (0,18 % m/v) und Glucose (4 % m/v) i.v. Infusionslösung;

Natriumchlorid (0,9 % m/v) und Glucose (5 % m/v) i.v. Infusionslösung;

Natriumchlorid (0,45 % m/v) und Glucose (2,5 % m/v) i.v. Infusionslösung;

Natriumlactat i.v. Infusionslösung (Hartmann Lösung).

Wenn Aciclovir Hospira 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung gemäß Schema verdünnt wird, erhält man eine Aciclovir-Konzentration von höchstens 0,5 % m/v.

Aciclovir Hospira 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält keine Konservierungsstoffe.

Bei sichtbarer Trübung oder Kristallen in der Lösung vor oder während der Infusion muss die Zubereitung vernichtet werden.

**Aciclovir Hospira 25 mg/ml
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung**



7. INHABER DER ZULASSUNG

PFIZER PHARMA PFE GmbH
Linkstr. 10
10785 Berlin
Tel.: 0800 8535555
Fax: 0800 8545555

8. ZULASSUNGSNUMMER

44501.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

01.06.1999/11.02.2003/22.04.2013

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin