



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Aciclovir Hospira 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 25 mg Aciclovir als Aciclovir-Natrium.

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

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

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

Sonstige Bestandteile:

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

Die 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 ist angezeigt zur Behandlung von schwerem initialem Genitalherpes bei immungeschwächten und nicht immungeschwächten Patienten.

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

Aciclovir Hospira 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist angezeigt für die Behandlung von Gürtelrose (*Varicella zoster*-Virus) bei Patienten mit nicht geschwächter Immunabwehr, bei denen ein schwerer Krankheitsverlauf zu erwarten ist.

Aciclovir Hospira 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist angezeigt für die Behandlung erstmalig aufgetretenen und wiederkehrenden *Varicella zoster*-Infektionen bei immungeschwächten Patienten.

Aciclovir Hospira 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist angezeigt für die Behandlung von Herpes encephalitis.

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

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Die Behandlung sollte so früh wie möglich während einer aktiven Infektion begonnen werden.

Aciclovir Hospira 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist durch langsame intravenöse Infusion über eine Zeitspanne von einer Stunde zu verabreichen.

Ein Behandlungszyklus mit Aciclovir Hospira 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung dauert normalerweise 5 Tage, jedoch kann diese Zeitspanne an die Verfassung des Patienten und sein Ansprechen auf die Therapie angepasst werden. Die Behandlung von Herpes encephalitis dauert normalerweise 10 Tage. Die Behandlung von *Herpes simplex*-Infektionen bei Neugeborenen dauert normalerweise 14 Tage bei mukokutanen (Haut, Auge, Mund) Infektionen 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 hängt davon ab, wie lang die Risikoperiode ist.

Dosierung für Erwachsene:

Patienten mit *Herpes simplex* (Ausnahme: Herpes encephalitis) 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 Beeinträchtigung der Nierenfunktion).

Patienten mit *Varicella zoster*-Infektionen und geschwächter Immunabwehr oder Patienten mit Herpes encephalitis 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 Beeinträchtigung der Nierenfunktion). Bei adipösen Patienten, denen Aciclovir entsprechend ihrem tatsächlichen Körpergewicht intravenös verabreicht wird, können höhere Plasmakonzentrationen auftreten (siehe Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften). Daher sollte für adipöse Patienten, insbesondere für adipöse Patienten mit Nierenfunktionsstörung oder ältere Patienten, eine geringere Dosierung erwogen werden.

Dosierung für Kinder:

Neugeborene und Kleinkinder bis zu 3 Monaten

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

Für Neugeborene und Säuglinge bis zu 3 Monaten mit bekanntem oder vermutetem neonatalem Herpes wird empfohlen, Aciclovir Hospira 25 mg/ml Konzentrat zur Herstel-

lung einer Infusionslösung in Dosen von 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, zu verabreichen.

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 encephalitis) oder *Varicella zoster*-Infektionen (mit normaler Immunabwehr) sollte Aciclovir Hospira 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in Dosen von 250 mg pro Quadratmeter Körperoberfläche alle 8 Stunden verabreicht werden (wenn die Nierenfunktion nicht beeinträchtigt ist).

Kindern mit *Varicella zoster*-Infektionen und geschwächter Immunabwehr oder Kindern mit Herpes encephalitis sollte Aciclovir Hospira 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in Dosen von 500 mg pro Quadratmeter Körperoberfläche alle 8 Stunden verabreicht werden (wenn die Nierenfunktion nicht beeinträchtigt ist).

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

Dosierung für ältere Patienten:

Bei älteren Patienten nimmt die Aciclovir-Gesamtklearance parallel zur Kreatinin-Clearance ab. Ein besonderes Augenmerk sollte auf die Reduzierung von Dosierungen bei älteren Patienten mit gestörter Kreatinin-Clearance gerichtet werden. Es ist zu empfehlen, den Hydratationszustand und die Kreatinin-Clearance vor der Verabreichung hoher Dosen von Aciclovir zu untersuchen, insbesondere bei älteren Patienten, die trotz einer normalen Kreatinin-Konzentration im Serum eine reduzierte Nierenfunktion aufweisen können. Eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr sollte sichergestellt sein.

Dosierung bei Beeinträchtigung der Nierenfunktion:

Vorsicht ist angebracht bei der Verabreichung von Aciclovir Hospira 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung an Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion, 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 Tabelle auf Seite 2

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



Kreatinin-Clearance	Dosierung
25 bis 50 ml/min	Die oben empfohlene Dosis (5 oder 10 mg/kg Körpergewicht oder 250 bis 500 mg/m ² bei Kindern) sollte alle 12 Stunden verabreicht werden.
10 bis 25 ml/min	Die oben empfohlene Dosis (5 oder 10 mg/kg Körpergewicht oder 250 bis 500 mg/m ² bei Kindern) 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 oder 250 bis 500 mg/m ² bei Kindern) halbiert und alle 24 Stunden verabreicht werden. Bei Patienten in einer Hämodialysebehandlung sollte die oben empfohlene Dosis halbiert und sofort nach der Dialyse und danach alle 24 Stunden verabreicht werden.

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 einer Stunde verabreicht werden. Eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr sollte sichergestellt sein.

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

Bezüglich der Hinweise für die Handhabung und Entsorgung, siehe Abschnitt 6.6

4.3 Gegenanzeigen

Aciclovir Hospira 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist kontraindiziert bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Aciclovir und Valaciclovir oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1).

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Kontakt mit den Augen oder ungeschützter Haut sollte vermieden werden.

Aciclovir wird über die Nieren ausgeschieden, weshalb die Dosis von Aciclovir Hospira 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion angepasst werden muss, um eine Anreicherung von Aciclovir im Körper zu vermeiden. Aciclovir-Infusionen müssen über eine Zeitspanne von wenigstens einer Stunde verabreicht werden, um eine Schädigung der Nierentubuli zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.2 Dosierung bei Beeinträchtigung der Nierenfunktion). Bei älteren Patienten kommt es vermehrt zu Beeinträchtigungen der Nierenfunktion, weshalb bei dieser Patientengruppe eine Dosisreduktion in Betracht gezogen werden muss.

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 von

einer ausreichenden Flüssigkeitszufuhr begleitet werden. Da eine maximale Konzentration im Urin innerhalb der ersten Stunden nach der Infusion auftritt, sollte besondere Aufmerksamkeit darauf gerichtet werden, einen ausreichenden Urinfluss während dieser Zeit sicherzustellen. Die gleichzeitige Verabreichung anderer nephrotoxischer Arzneimittel, schon existierende Nierenerkrankungen und Dehydratation erhöhen das Risiko einer weiteren Beeinträchtigung der Nierenfunktion durch Aciclovir.

Bei Patienten, die Aciclovir Hospira 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in höheren Dosen verabreicht bekommen (z.B. bei Herpes encephalitis), muss man im Hinblick auf die Nierenfunktion besondere Vorsicht walten lassen, insbesondere wenn die Patienten dehydratisiert sind oder ihre Nierenfunktion beeinträchtigt ist.

Bei Patienten, die Aciclovir Hospira 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in höheren Dosen erhalten (z. B. bei Herpes encephalitis), sollte man hinsichtlich der Nierenfunktion besondere Sorgfalt walten lassen, insbesondere bei dehydrierten Patienten oder Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Aciclovir sollte mit Vorsicht bei Patienten mit zugrunde liegenden neurologischen Störungen 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 den Fallberichten waren diese Nebenwirkungen im Allgemeinen nach Absetzen der Therapie reversibel. Es sollte ebenfalls mit Vorsicht Patienten mit manifesten neurologischen Reaktionen auf zytotoxische Medikamente oder bei gleichzeitiger Gabe von Interferon oder intrathekalem Methotrexat angewendet werden.

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.

Aciclovir sollte mit Vorsicht bei Patienten mit signifikanter Hypoxie oder schweren Leber- oder Elektrolyt-Anomalien verwendet werden.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Selten wurde berichtet, dass Probenecid, Cimetidin, Theophyllin und Mycophenolatmofetil die durchschnittliche Aciclovir-Halbwertszeit und die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve erhöhen. In diesen Fällen scheint eine Anpassung der Aciclovir-Dosierung wegen der großen therapeutischen Breite von Aciclovir nicht erforderlich zu sein.

Einem Fallbericht zu Folge, verursachte die gleichzeitige Anwendung von intravenösem Aciclovir und Lithium eine 4-fache Erhöhung der Lithium-Serum-Konzentrationen. Lithium-Konzentrationen müssen engmaschig überwacht werden und eine Reduktion der Lithium-Dosis könnte erforderlich sein.

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

Bei Patienten, die intravenös Aciclovir erhalten, ist Vorsicht geboten bei der zeitgleichen Verabreichung anderer Arzneimittel, die kompetitiv zu Aciclovir eliminiert werden, da dies zu erhöhten Plasmaspiegeln eines oder beider Arzneimittel oder ihrer Metaboliten führen kann. Die Plasma-Bioverfügbarkeit (AUC) von Aciclovir und des inaktiven Metaboliten von Mycophenolat-Mofetil, ein immunsupprimierendes Arzneimittel, das bei organtransplantierten Patienten verwendet wird, erhöht sich bei zeitgleicher Anwendung.

Vorsicht ist ebenfalls angezeigt (mit Aufzeichnung von Nierenfunktionsänderungen), wenn Aciclovir Hospira 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung mit Arzneimitteln verabreicht wird, die andere Aspekte oder die Nierenphysiologie (z.B. Cyclosporine, Tacrolimus) beeinflussen, da diese die nephrotoxischen Effekte von Aciclovir beeinflussen können.

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.

4.6 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 gefun-

den, die dem 0,6–4,1-fachen der jeweiligen Aciclovir-Plasmaspiegel entsprechen. Ein Säugling wäre demnach Aciclovir-Dosen von bis zu 0,3 mg/kg KG pro Tag ausgesetzt. Es ist daher Vorsicht geboten, wenn Aciclovir während der Stillzeit verabreicht wird.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zur Wirkung von Aciclovir 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, durchgeführt.

Weiterhin kann ein nachteiliger Effekt auf solche Aktivitäten nicht aus der Pharmakologie des Arzneimittels vorhergesagt 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.

Unter hohen Dosen wurde über Durst bei Patienten berichtet, die früher mit Aciclovir behandelt worden waren.

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 Vaskulitis, Erythema multiforme

Erkrankungen der Nieren und Harnwege: Hämaturie

Gefäßerkrankungen: Hypotonie

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 der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Erbrechen			Diarrhoe, Bauchschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Anstieg Blutharnstoff und Kreatinin*			Nierenfunktionsstörungen, akutes Nierenversagen ⁺ und Nierenschmerzen, welche mit Kristallurie assoziiert sein können
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Pruritus, Urticaria, Hautausschläge (einschließlich Photosensibilität)			Angiödem
Gefäßerkrankungen		Phlebitis			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					Müdigkeit, Fieber, lokale Entzündungsreaktionen
Erkrankungen des Immunsystems					Anaphylaxie
Leber- und Gallenerkrankungen		reversible Erhöhung Leber- und verwandter Enzyme			reversible Erhöhungen des Bilirubins, Gelbsucht, Hepatitis



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)
Psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems					Kopfschmerzen, Schwindel, Unruhe, Verwirrtheit, Tremor, Ataxie, Dysarthrie, Halluzinationen, psychotische Symptome, Krämpfe, Schläfrigkeit, Enzephalopathie, Koma. Die oben genannten Ereignisse sind im Allgemeinen reversibel und wurden überwiegend bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit oder ohne prädisponierende Faktoren berichtet (siehe Abschnitt 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

* 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 angewendet werden.

+ Auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr ist zu achten. Bei Auftreten von Nierenfunktionsstörungen sollte die Dosis vermindert oder das Präparat abgesetzt werden. Auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr ist zu achten.

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

Symptome und Behandlung einer Überdosierung

Es liegen nur wenige Erfahrungen mit Aciclovir-Überdosierungen vor. Es sind jedoch versehentlich Aciclovir Hospira 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung -Einzeldosen von bis zu 80 mg/kg Körpergewicht verabreicht worden, ohne dass Nebenwirkungen auftraten. Es ist zu erwarten, dass Auswirkungen einer Überdosierung den beschriebenen Nebenwirkungen ähnlich sind. Überdosierung von Aciclovir i.v. führt zu Erhöhungen des Serum-Kreatinins, des Blut-Harnstoff-Stickstoffs und nachfolgendem Nierenversagen. 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. Aciclovir

kann durch Hämodialyse aus dem Blutkreislauf entfernt werden, weshalb es als Therapieoption bei symptomatischer Überdosierung in Betracht zu ziehen ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung – direkt wirkende antivirale Medikamente-Nukleoside und Nukleotide ohne Reverse Transkriptase-Inhibitoren: ATC J05A B01

Wirkungsweise: Aciclovir ist ein synthetisches acyclisches Purinnucleosidanalogs 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 Säugtier-Wirtszellen niedrig. Die von HSV, VZV und EBV kodierte TK jedoch wandelt Aciclovir in Aciclovirmonophosphat, ein Nucleosidanalogs, das durch zelluläre Enzyme weiter zum Diphosphat und schließlich zum Triphosphat umgesetzt wird, um. 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 75–80% 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 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 Spitzen-Plasmakonzentrationen (C^{ss}_{max}) nach einer einstündigen Infusion, wie folgt:

Siehe Tabelle unten

Bei Kindern mit einem Alter von mehr als einem 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. Bei Neugeborenen (Alter: 0 bis 3 Monate), die alle 8 Stunden eine einstündige Infusion mit einer Dosis von 10 mg/kg verabreicht bekamen, wurde ein C^{ss}_{max} von 61,2 µM (13,8 Mikrogramm/ml) und ein C^{ss}_{min} von 10,1 µM (2,3 Mikrogramm/ml) ge-

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



messen. 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 $\mu\text{g/ml}$) und einen C_{\min} -Wert von 14,1 $\mu\text{mol/l}$ (3,2 $\mu\text{g/ml}$) auf.

Die terminale Plasmahalbwertszeit bei diesen Neugeborenen betrug ca. 4 Stunden. Bei älteren Menschen sinkt die Gesamtklearance des Körpers mit steigendem Lebensalter, was mit einer Erniedrigung der Kreatinin-Clearance einhergeht, jedoch gibt es bei der terminalen Plasmahalbwertszeit nur wenig Veränderungen.

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

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

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

In Langzeitstudien mit Ratten und Mäusen erwies sich Aciclovir als nichtkarzinogen.

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.

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 Hilfsstoffe

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, Piperacillinatrium – Tazobactamnatrium, 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 Lagerungshinweise

Nicht über 25 °C aufbewahren. 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's 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.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

44501.00.00

9. DATUM DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

01.06.1999/11.02.2003/22.04.2013

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2016

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/ APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig