



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zovirax Suspension
200 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

5 ml Suspension zum Einnehmen enthalten 200 mg Aciclovir.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Dieses Arzneimittel enthält 1,58 g Sorbitol pro 5 ml Suspension zum Einnehmen, Methyl-4-hydroxybenzoat und Propyl-4-hydroxybenzoat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension zum Einnehmen

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zovirax Suspension wird angewendet zur Behandlung von *Herpes-simplex*-Virus-Infektionen der Haut und Schleimhäute, einschließlich erstmaligem sowie rezidivierendem Genitalherpes (ausgenommen HSV bei Neugeborenen und schwerwiegende HSV-Infektionen bei immungeschwächten Kindern).

Zovirax Suspension wird angewendet zur Suppression (Vorbeugung von Rezidiven) wiederkehrender *Herpes-simplex*-Infektionen bei immunkompetenten Patienten.

Zovirax Suspension wird angewendet zur Prophylaxe von *Herpes-simplex*-Infektionen bei immungeschwächten Patienten.

Zovirax Suspension wird angewendet zur Behandlung von *Varizellen*-Infektionen (sofern klinisch relevant), einschließlich Windpocken, sowie zur Behandlung von *Herpes zoster* (Gürtelrose), siehe Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Zur Dosierung der Suspension liegt der Packung ein Doppellöffel bei. Mit dem großen Messlöffel können 5 ml Zovirax Suspension (entspricht 200 mg Aciclovir) und mit dem kleinen Messlöffel 2,5 ml (entspricht 100 mg Aciclovir) abgemessen werden.

Siehe Tabelle 1 und Tabellen 2 und 3 auf Seite 2

Bitte beachten Sie den nachfolgenden Abschnitt für detaillierte Dosierungsempfehlungen.

Behandlung von Herpes simplex

Erwachsene

Zur Behandlung von *Herpes-simplex*-Infektionen sollen 200 mg Aciclovir 5-mal täglich in etwa 4-stündigen Abständen eingenommen werden, wobei die Dosis in der Nacht ausgelassen wird. Die Behandlung soll über einen Zeitraum von 5 Tagen erfolgen, kann jedoch bei schwerwiegenden Erstinfektionen verlängert werden.

Bei stark immungeschwächten Patienten (z. B. nach einer Knochenmarktransplantation) oder bei Patienten mit eingeschränkter

Resorption im Darm kann die Dosis auf 400 mg verdoppelt werden, oder es kann alternativ eine intravenöse Anwendung in Betracht gezogen werden.

Die Behandlung soll so früh wie möglich nach Beginn einer Infektion gestartet werden. Bei wiederkehrenden Episoden geschieht dies vorzugsweise während der Prodromalphase oder sobald die Läsionen erstmals auftreten.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten muss die Möglichkeit einer eingeschränkten Nierenfunktion in Betracht gezogen und die Dosierung entsprechend angepasst werden (siehe Abschnitt zu Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion).

Bei älteren Patienten, die hohe orale Dosen Aciclovir einnehmen, ist auf eine angemessene Flüssigkeitszufuhr zu achten.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist bei der Anwendung von Aciclovir Vorsicht geboten. Auf eine angemessene Flüssigkeitszufuhr ist zu achten.

Bei der Behandlung von *Herpes-simplex*-Infektionen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion führen die empfohlenen oralen Dosen nicht zu einer Akkumulation von Aciclovir über die bei intravenöser Infusion als sicher erwiesenen Werte hinaus. Für Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance unter 10 ml/min) wird jedoch eine Dosisanpassung auf 2-mal täglich 200 mg in etwa 12-stündigen Abständen empfohlen.

Tabelle 1: Zusammenfassung der Dosierung für alle Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet	Dosierung	
Behandlung von <i>Herpes-simplex</i> -Virus-Infektionen der Haut und Schleimhäute	<i>Immunkompetente und immungeschwächte Erwachsene</i> 200 mg 5-mal täglich für 5 Tage	<i>Immunkompetente und immungeschwächte Kinder</i> Kinder ≥ 2 Jahre: 200 mg 5-mal täglich für 5 Tage Kleinkinder und Kinder unter 2 Jahren: 100 mg 5-mal täglich für 5 Tage
Suppression wiederkehrender <i>Herpes-simplex</i> -Infektionen	<i>Immunkompetente Erwachsene</i> 200 mg 4-mal täglich; 400 mg 2-mal täglich (Behandlungsdauer 6 – 12 Monate)	–
Prophylaxe von <i>Herpes-simplex</i> -Infektionen bei immungeschwächten Patienten	<i>Immungeschwächte Erwachsene</i> 200 mg 4-mal täglich (Die Behandlungsdauer wird durch die Dauer der Risikoexposition bestimmt.)	<i>Immungeschwächte Kinder</i> Kinder ≥ 2 Jahre: 200 mg 4-mal täglich Kleinkinder und Kinder unter 2 Jahren: 100 mg 4-mal täglich (Die Behandlungsdauer wird durch die Dauer der Risikoexposition bestimmt.)
Behandlung von <i>Varizellen</i> -Infektionen, einschließlich Windpocken	<i>Immunkompetente Erwachsene</i> 800 mg 5-mal täglich für 7 Tage	<i>Immunkompetente Kinder</i> Ab 6 Jahren: 800 mg 4-mal täglich für 5 Tage 2 – < 6 Jahre: 400 mg 4-mal täglich für 5 Tage Unter 2 Jahren: 200 mg 4-mal täglich für 5 Tage
Behandlung von <i>Herpes-zoster</i> -Infektionen	<i>Immunkompetente Erwachsene</i> 800 mg 5-mal täglich für 7 Tage	–

Zovirax Suspension



Tabelle 2: Zusammenfassung der Dosierung für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Kreatinin-Clearance	Dosierung
10–25 ml/min	Varizellen-Infektionen, einschließlich Windpocken und <i>Herpes zoster</i> : 800 mg 3-mal täglich
< 10 ml/min	<i>Herpes-simplex</i> -Virus-Infektionen: 200 mg 2-mal täglich Suppression wiederkehrender <i>Herpes-simplex</i> -Infektionen bei immunkompetenten Patienten: 200 mg 2-mal täglich Prophylaxe von <i>Herpes-simplex</i> -Infektionen bei immungeschwächten Patienten: 200 mg 2-mal täglich Varizellen-Infektionen, einschließlich Windpocken und <i>Herpes zoster</i> : 800 mg 2-mal täglich

Tabelle 3: Umrechnungstabelle für Zovirax Suspension

Dosis	Volumen
100 mg	2,5 ml
200 mg	5 ml
400 mg	10 ml
800 mg	20 ml

Kinder und Jugendliche

Zur Behandlung von *Herpes-simplex*-Infektionen sollen Kinder ab 2 Jahren die Erwachsenenendosis erhalten. Kleinkinder und Kinder unter 2 Jahren sollen die Hälfte der Erwachsenenendosis erhalten.

Die Suspension zum Einnehmen darf nicht verdünnt werden.

Zur Behandlung von *Herpes*-Infektionen bei Neugeborenen wird die intravenöse Anwendung von Aciclovir empfohlen.

Der mitgelieferte Messlöffel kann zur Einnahme der verordneten Dosis verwendet werden oder alternativ kann auch eine andere geeignete Dosierhilfe verwendet werden.

Suppression (Vorbeugung von Rezidiven) wiederkehrender *Herpes-simplex*-Infektionen bei immunkompetenten Patienten

Erwachsene

Zur Suppression von *Herpes-simplex*-Infektionen bei immunkompetenten Patienten sollen 4-mal täglich 200 mg Aciclovir in etwa 6-stündigen Abständen eingenommen werden.

Viele Patienten können bequem mit einem Schema behandelt werden, bei dem 400 mg Aciclovir 2-mal täglich in etwa 12-stündigen Abständen eingenommen werden.

Eine Dosisreduktion auf 200 mg Aciclovir, eingenommen 3-mal täglich in etwa 8-stündigen Abständen oder sogar 2-mal täglich in 12-stündigen Abständen, kann sich als wirksam erweisen.

Manche Patienten könnten unter einer Gesamttagesdosis von 800 mg Aciclovir Durchbruchinfektionen erleiden.

Die Therapie soll regelmäßig in Abständen von sechs bis zwölf Monaten unterbrochen werden, um mögliche Veränderungen im natürlichen Verlauf der Erkrankung feststellen zu können.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten muss die Möglichkeit einer eingeschränkten Nierenfunktion in Betracht gezogen und die Dosierung entspre-

chend angepasst werden (siehe Abschnitt Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion).

Bei älteren Patienten, die hohe orale Dosen Aciclovir einnehmen, ist auf eine angemessene Flüssigkeitszufuhr zu achten.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei der Anwendung von Aciclovir bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist Vorsicht geboten. Auf eine angemessene Flüssigkeitszufuhr ist zu achten.

Bei der Prophylaxe von *Herpes-simplex*-Infektionen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion führen die empfohlenen oralen Dosen nicht zu einer Akkumulation von Aciclovir über die bei intravenöser Infusion als sicher erwiesenen Werte hinaus. Für Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance unter 10 ml/min) wird jedoch eine Dosisanpassung auf 2-mal täglich 200 mg in etwa 12-stündigen Abständen empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Zur Suppression von *Herpes-simplex*-Infektionen bei immunkompetenten Kindern liegen keine Daten vor.

Prophylaxe von *Herpes-simplex*-Infektionen bei immungeschwächten Patienten

Erwachsene

Zur Prophylaxe von *Herpes-simplex*-Infektionen bei immungeschwächten Patienten sollen 4-mal täglich 200 mg Aciclovir in etwa 6-stündigen Abständen eingenommen werden.

Bei stark immungeschwächten Patienten (z. B. nach einer Knochenmarktransplantation) oder bei Patienten mit eingeschränkter Resorption im Darm kann die Dosis auf 400 mg verdoppelt werden, oder es kann alternativ eine intravenöse Anwendung in Betracht gezogen werden.

Die Dauer der prophylaktischen Einnahme wird durch die Dauer der Risikoexposition bestimmt.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten muss die Möglichkeit einer eingeschränkten Nierenfunktion in Betracht gezogen und die Dosierung entsprechend angepasst werden (siehe Abschnitt zu Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion).

Bei älteren Patienten, die hohe orale Dosen Aciclovir einnehmen, ist auf eine angemessene Flüssigkeitszufuhr zu achten.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei der Anwendung von Aciclovir bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist Vorsicht geboten. Auf eine angemessene Flüssigkeitszufuhr ist zu achten.

Bei der Prophylaxe von *Herpes-simplex*-Infektionen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion führen die empfohlenen oralen Dosen nicht zu einer Akkumulation von Aciclovir über die bei intravenöser Infusion als sicher erwiesenen Werte hinaus. Für Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance unter 10 ml/min) wird jedoch eine Dosisanpassung auf 2-mal täglich 200 mg in etwa 12-stündigen Abständen empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Zur Prophylaxe von *Herpes-simplex*-Infektionen erhalten immungeschwächte Kinder ab 2 Jahren die Erwachsenenendosis. Kleinkinder und Kinder unter 2 Jahren sollen die Hälfte der Erwachsenenendosis erhalten.

Die Suspension zum Einnehmen darf nicht verdünnt werden.

Der mitgelieferte Messlöffel kann zur Einnahme der verordneten Dosis verwendet werden oder alternativ kann auch eine andere geeignete Dosierhilfe verwendet werden.

Behandlung von Varizellen und *Herpes zoster*

Erwachsene

Zur Behandlung von Varizellen- und *Herpes-zoster*-Infektionen sollen 800 mg Aciclovir 5-mal täglich in etwa 4-stündigen Abständen eingenommen werden, wobei die Dosis in der Nacht ausgelassen wird. Die Behandlung soll über einen Zeitraum von 7 Tagen andauern.

Bei stark immungeschwächten Patienten (z. B. nach einer Knochenmarktransplantation) oder bei Patienten mit eingeschränkter Resorption im Darm sollte eine intravenöse Anwendung in Betracht gezogen werden.

Die Behandlung soll so früh wie möglich nach Beginn einer Infektion gestartet werden. Die Behandlung erzielt bessere Ergebnisse, wenn sie so früh wie möglich nach Auftreten des Ausschlags begonnen wird.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten muss die Möglichkeit einer eingeschränkten Nierenfunktion in Betracht gezogen und die Dosierung entsprechend angepasst werden (siehe Abschnitt zu Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion).

Bei älteren Patienten, die hohe orale Dosen Aciclovir einnehmen, ist auf eine angemessene Flüssigkeitszufuhr zu achten.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei der Anwendung von Aciclovir bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist Vorsicht geboten. Auf eine angemessene Flüssigkeitszufuhr ist zu achten.

Bei der Behandlung von *Varizellen*- und *Herpes-zoster*-Infektionen wird für Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance unter 10 ml/min) eine Dosisanpassung auf 2-mal täglich 800 mg in etwa 12-stündigen Abständen empfohlen. Für Patienten mit mittelgradig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance zwischen 10 ml/min und 25 ml/min) wird eine Dosisanpassung auf 3-mal täglich 800 mg in etwa 8-stündigen Abständen empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Zur Behandlung von *Varizellen*-Infektionen bei Kindern:

Ab 6 Jahren: 800 mg Aciclovir 4-mal täglich
Ab 2 Jahren und unter 6 Jahren: 400 mg Aciclovir 4-mal täglich

Unter 2 Jahren: 200 mg Aciclovir 4-mal täglich

Die Dosis kann präziser berechnet werden als 20 mg Aciclovir pro kg Körpergewicht (nicht mehr als 800 mg), 4-mal täglich. Die Behandlung soll über einen Zeitraum von 5 Tagen andauern.

Zur Behandlung von *Herpes-zoster*-Infektionen bei immunkompetenten Kindern liegen keine Daten vor.

Der mitgelieferte Messlöffel kann zur Einnahme der verordneten Dosis verwendet werden oder alternativ kann auch eine andere geeignete Dosierhilfe verwendet werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Vor Gebrauch ist die Zovirax Suspension zu schütteln!

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Überempfindlichkeit gegen Valaciclovir.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patienten, die hohe orale Dosen Aciclovir einnehmen, ist auf eine angemessene Flüssigkeitszufuhr zu achten.

Das Risiko einer Nierenfunktionsstörung ist bei der Anwendung von Zovirax mit anderen nephrotoxischen Arzneimitteln erhöht.

Schwere Hautreaktionen

Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) und akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden im Zusammenhang mit einer Behandlung mit Aciclovir berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome schwerer Hautreaktionen aufgeklärt und angewiesen werden, beim Auftreten entsprechender Symptome umgehend

ärztlichen Rat einzuholen. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Reaktionen hindeuten, muss Aciclovir sofort abgesetzt und (gegebenenfalls) eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden. Wenn der Patient unter der Einnahme von Aciclovir eine schwere Hautreaktion wie SJS, TEN, DRESS oder AGEP entwickelt hat, darf die Behandlung mit Aciclovir oder Valaciclovir bei diesem Patienten zu keinem Zeitpunkt wieder aufgenommen werden.

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und älteren Patienten

Da Aciclovir renal ausgeschieden wird, ist die Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.2). Da bei älteren Patienten die Wahrscheinlichkeit für eine Einschränkung der Nierenfunktion erhöht ist, ist bei dieser Patientengruppe eine Dosisreduktion in Erwägung zu ziehen.

Sowohl ältere Patienten als auch Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion haben ein erhöhtes Risiko für neurologische Nebenwirkungen und sollten daher engmaschig auf entsprechende Anzeichen überwacht werden. In den berichteten Fällen waren diese Nebenwirkungen im Allgemeinen nach Beendigung der Behandlung reversibel (siehe Abschnitt 4.8).

Bei stark immungeschwächten Patienten kann eine längere oder wiederholte Behandlung mit Aciclovir zu einer Selektion von Virusstämmen mit reduzierter Empfindlichkeit führen, mit der Folge, dass diese Patienten auf die weitere Behandlung mit Aciclovir möglicherweise nicht mehr ansprechen (siehe Abschnitt 5.1).

Übertragung von Genitalherpes

Den Patienten sollte geraten werden, bei bestehenden Symptomen keinen Geschlechtsverkehr zu haben, selbst wenn die antivirale Behandlung bereits begonnen wurde. Während der Suppressions-Therapie mit antiviralen Mitteln ist die Virusausscheidung signifikant reduziert, jedoch besteht weiterhin das Risiko einer Übertragung. Es wird daher empfohlen, zusätzlich zur Therapie mit Aciclovir auf geschützten Geschlechtsverkehr („Safer Sex“) zu achten.

Sonstige Bestandteile von Zovirax Suspension**Sorbitol**

Sorbitol kann Magen-Darm-Beschwerden hervorrufen und kann eine leicht laxierende Wirkung haben.

Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen/erhalten.

Methyl-4-hydroxybenzoat und Propyl-4-hydroxybenzoat

Methyl-4-hydroxybenzoat und Propyl-4-hydroxybenzoat können Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 5 ml Lösung zum Einnehmen, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Aciclovir wird hauptsächlich unverändert renal durch aktive tubuläre Sekretion in den Urin ausgeschieden. Gleichzeitig angewendete Arzneimittel, die ebenfalls über diesen Mechanismus ausgeschieden werden, können die Plasmakonzentration von Aciclovir erhöhen. Cimetidin und Probenecid erhöhen über diesen Mechanismus die AUC von Aciclovir und verringern die renale Clearance von Aciclovir. Bei einer gemeinsamen Anwendung von Aciclovir und Mycophenolatmofetil, einem immunsuppressiven Wirkstoff, der bei Transplantations-Patienten verwendet wird, wurde ein ähnlicher Anstieg der AUCs von Aciclovir und dem inaktiven Metaboliten von Mycophenolatmofetil im Plasma gefunden. Aufgrund der großen therapeutischen Breite von Aciclovir ist eine Dosisanpassung jedoch nicht erforderlich.

Eine experimentelle Studie an fünf männlichen Probanden zeigt, dass bei gleichzeitiger Therapie mit Aciclovir und Theophyllin die AUC der eingenommenen Gesamtmenge an Theophyllin um ca. 50 % erhöht ist. Es wird empfohlen, die Plasmakonzentration von Theophyllin während der gleichzeitigen Therapie mit Aciclovir zu überprüfen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**Schwangerschaft**

Daten über eine begrenzte Anzahl von exponierten Schwangeren lassen nicht auf Nebenwirkungen von Aciclovir auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Fötus/Neugeborenen schließen. Bisher sind keine anderen einschlägigen epidemiologischen Daten verfügbar.

In Studien nach international akzeptiertem Standard führte eine systemische Exposition mit Aciclovir nicht zu embryotoxischen oder teratogenen Wirkungen an Kaninchen, Ratten oder Mäusen. In einer nicht dem Standard entsprechenden Untersuchung an Ratten wurden fötale Anomalien gefunden, jedoch erst bei derart hohen subkutanen Dosen, die zu maternaler Toxizität führten. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist unklar.

Bei der Anwendung in der Schwangerschaft ist Vorsicht geboten.

Stillzeit

Aciclovir tritt in die Muttermilch über. Ist eine systemische Behandlung der Mutter wegen einer schweren Infektion erforderlich, sollte das Stillen aufgrund des Infektionsrisikos beendet werden. Andernfalls sollte eine lokale Behandlung erfolgen, um das Stillen weiter zu ermöglichen.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Der klinische Zustand des Patienten und das Nebenwirkungsprofil von Zovirax sollten bei der Beurteilung der Fähigkeit des Patienten, ein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, in Betracht gezogen werden. Von der Pharmakologie des Wirkstoffs kann ein nachteiliger Einfluss auf diese Tätigkeiten nicht abgeleitet werden.

4.8 Nebenwirkungen

Die mit den untenstehenden Nebenwirkungen verbundenen Häufigkeitseinteilungen beruhen auf Schätzwerten. Für die meisten Nebenwirkungen liegen keine adäquaten Daten zur Berechnung der Häufigkeiten vor. Weiterhin können Nebenwirkungen abhängig vom Anwendungsgebiet in ihrer Häufigkeit variieren.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Daten aus klinischen Studien

Psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen, Schwindel

Die oben genannten Ereignisse sind im Allgemeinen reversibel und werden überwiegend bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder mit anderen prädisponierenden Faktoren beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Daten nach der Markteinführung

Psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems

Sehr selten: Koma, Enzephalopathie, Krampfanfälle, Psychosen, Ataxie, Dysarthrie, Tremor, Halluzinationen, Agitation, Verwirrheitszustände, Schläfrigkeit

Die oben genannten Ereignisse sind im Allgemeinen reversibel und werden überwiegend bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder mit anderen prädisponierenden Faktoren beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Daten aus klinischen Studien

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Erbrechen, Durchfall, Abdominalschmerzen, Übelkeit

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: vorübergehende Bilirubin- und Leberenzym-Anstiege

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Häufig: Juckreiz, Hautausschlag
Gelegentlich: Urtikaria, vermehrter diffus Haarausfall

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten: Serumharnstoff- und Kreatinin-Anstiege

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Fieber, Müdigkeit

Daten nach der Markteinführung

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Thrombozytopenie, Leukopenie, Anämie

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: anaphylaktische Reaktionen

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten: Dyspnoe

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: Hepatitis, Gelbsucht

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Selten: angioneurotisches Ödem (Quincke-Ödem), Hautausschlag (einschließlich Photosensibilisierungsreaktionen)

Sehr selten: toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr selten: akutes Nierenversagen, Nierenschmerzen

Nierenschmerzen können mit Nierenversagen in Zusammenhang stehen.

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 (siehe Abschnitt 5.2).

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

Eine Überdosierung von intravenös verabreichtem Aciclovir führte zu einem Anstieg des Serumkreatinins und Blut-Harnstoff-Stickstoffs und nachfolgend zu Nierenversagen. Neurologische Effekte einschließlich Verwirrtheit, Halluzination, Agitation, Krampfanfälle und Koma wurden im Zusammenhang mit dieser intravenösen Überdosierung beschrieben.

Maßnahmen

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, Nucleoside und Nucleotide, exkl. Inhibitoren der reversen Transkriptase, ATC-Code: J05AB01

Wirkmechanismus

Aciclovir ist eine pharmakologisch inaktive Substanz (sog. Prodrug), die erst nach der Penetration in eine Zelle, die mit *Herpes simplex*-Viren (HSV) oder *Varicella-zoster*-Viren (VZV) infiziert ist, aktiviert und damit zu einem Virustatikum wird. Im Einzelnen laufen dabei folgende Schritte ab:

1. Aciclovir penetriert in *Herpes*-infizierte Zellen.
2. Das in diesen Zellen vorkommende virale Enzym Thymidinkinase phosphoryliert Aciclovir zum Aciclovir-Monophosphat.
3. Zelluläre Enzyme überführen Aciclovir-Monophosphat in das eigentliche Virustatikum, das Aciclovir-Triphosphat.
4. Aciclovir-Triphosphat besitzt eine 10- bis 30-mal stärkere Affinität zur Virus-DNA-Polymerase als zur zellulären DNA-Polymerase und hemmt somit selektiv die Aktivität des viralen Enzyms.
5. Die Virus-DNA-Polymerase baut darüber hinaus Aciclovir in die Virus-DNA ein, wodurch ein Kettenabbruch bei der DNA-Synthese erfolgt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Bei immunkompetenten Erwachsenen ist eine Resistenz auf Aciclovir selten, mit einer Prävalenz von weniger als 1 %.

Bei stark immungeschwächten 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.

Bei immungeschwächten Patienten liegt die Prävalenz von Resistenzen bei etwa 5 %. Bei Patienten nach allogener Knochenmarkstransplantation ist die Prävalenz von Resistenzen mit 30 % besonders hoch.

Die meisten klinischen Isolate mit herabgesetzter Empfindlichkeit wiesen einen relativen Mangel an Virus-Thymidinkinase auf. Jedoch wurde auch von Stämmen mit veränderter

Virus-Thymidinkinase oder veränderter DNA-Polymerase berichtet. 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.

Die *in-vitro*-Exposition von HSV-Isolaten gegenüber Aciclovir kann ebenfalls zur Entstehung von weniger empfindlichen Stämmen führen. Der Zusammenhang zwischen der *in vitro* bestimmten Empfindlichkeit von HSV-Isolaten und dem klinischen Ansprechen auf eine Behandlung mit Aciclovir ist unklar.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Studien haben gezeigt, dass eine frühzeitige Behandlung von Gürtelrose mit Aciclovir einen positiven Einfluss auf Schmerzen hat und die Häufigkeit postherpetischer Neuralgie (Zoster-assoziierte Schmerzen) reduzieren kann, siehe Abschnitt 4.1 Anwendungsgebiete.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Aciclovir wird nur teilweise aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Die Bioverfügbarkeit oral applizierten Aciclovirs beträgt etwa 20 % der eingenommenen Dosis.

Die im *Steady State* ermittelten maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) nach wiederholter oraler Einnahme von 200 mg, 400 mg bzw. 800 mg Aciclovir in einem Abstand von 4 Stunden liegen bei durchschnittlich 3,1 $\mu\text{mol/l}$ (0,7 $\mu\text{g/ml}$) (für 200 mg), 5,3 $\mu\text{mol/l}$ (1,2 $\mu\text{g/ml}$) (für 400 mg) bzw. 8,0 $\mu\text{mol/l}$ (1,8 $\mu\text{g/ml}$) (für 800 mg). Die entsprechenden Plasma-Talspiegel (C_{min}) betragen 1,8 $\mu\text{mol/l}$ (0,4 $\mu\text{g/ml}$) (für 200 mg), 2,7 $\mu\text{mol/l}$ (0,6 $\mu\text{g/ml}$) (für 400 mg) bzw. 4,0 $\mu\text{mol/l}$ (0,9 $\mu\text{g/ml}$) (für 800 mg). 24 Stunden nach Absetzen von Zovirax ist kein Aciclovir im Körper mehr nachweisbar.

Bei immungeschwächten Kindern im Alter von 3 bis 11 Jahren, die Aciclovir oral in Dosen von 400 mg, entsprechend 300 bis 650 mg Aciclovir/m² Körperoberfläche, 5-mal täglich eingenommen haben, konnten Plasmaspitzenwerte von durchschnittlich 5,7 bis 15,1 $\mu\text{mol/l}$ ermittelt werden. Bei Säuglingen im Alter von 1 bis 6 Wochen wurden nach der oralen Einnahme von 600 mg Aciclovir/m² Körperoberfläche alle 6 Stunden maximale Plasmakonzentrationen von 17,3 bzw. 8,6 $\mu\text{mol/l}$ gemessen.

Bei Erwachsenen wurde nach einer 1-stündigen Infusion von 2,5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg bzw. 15 mg/kg Aciclovir eine maximale durchschnittliche Plasmakonzentration (C_{max}) im Fließgleichgewicht von 22,7 $\mu\text{mol/l}$ (5,1 $\mu\text{g/ml}$), 43,6 $\mu\text{mol/l}$ (9,8 $\mu\text{g/ml}$), 92 $\mu\text{mol/l}$ (20,7 $\mu\text{g/ml}$) bzw. 105 $\mu\text{mol/l}$ (23,6 $\mu\text{g/ml}$) gemessen. 7 Stunden später wurden zugehörige Basiswerte (C_{min}) von 2,2 $\mu\text{mol/l}$ (0,5 $\mu\text{g/ml}$), 3,1 $\mu\text{mol/l}$ (0,7 $\mu\text{g/ml}$), 10,2 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 $\mu\text{g/ml}$) bzw. 8,8 $\mu\text{mol/l}$ (2,0 $\mu\text{g/ml}$) ermittelt. Werden bei Kindern im Alter von über 1 Jahr Dosen von 250 mg/m² bzw. 500 mg/m² Aciclovir angewendet, so sind die jeweiligen maximalen Plasmawerte (C_{max}) und die Basiswerte (C_{min}) nahezu mit den Werten identisch, die bei

Erwachsenen nach Anwendung von 5 mg/kg bzw. 10 mg/kg erzielt werden. Bei Neugeborenen und Säuglingen bis zu 3 Monaten, bei denen alle 8 Stunden 10 mg/kg Aciclovir als 1-stündige Infusion angewendet wurde, 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 $\mu\text{mol/l}$ (18,8 $\mu\text{g/ml}$) und einer C_{min} von 14,1 $\mu\text{mol/l}$ (3,2 $\mu\text{g/ml}$) auf.

Verteilung

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.

Tierexperimentelle Versuche belegen, dass im Vergleich zum Serumspiegel höhere Aciclovirspiegel im Darm, in der Niere, der Leber und Lunge, niedrigere Spiegel im Muskel, im Herzen, im Hirn, in Ovarien und Testes der Tiere erreicht werden. *Post-mortem*-Untersuchungen beim Menschen ergaben, dass Aciclovir im Speichel, im Vaginalsekret und in der Vesikelflüssigkeit von Herpesbläschen sowie in einigen Organen angereichert wird. 50 % der entsprechenden Serumkonzentrationen werden im Liquor erreicht.

Biotransformation und Elimination

Aciclovir wird bei nierengesunden Patienten überwiegend in unveränderter Form und zu 10 bis 15 % als 9-Carboxymethoxymethylguanin, dem einzigen bedeutenden Metaboliten von Aciclovir, renal eliminiert. Aciclovir wird sowohl glomerulär filtriert als auch tubulär sezerniert.

Für Erwachsene wurden nach i. v. Gabe von Aciclovir Plasmahalbwertszeiten ($t_{1/2\beta}$) von rund 2,9 Stunden ermittelt. Für Neugeborene und Säuglinge bis zu 3 Monaten, denen 10 mg/kg Aciclovir alle 8 Stunden als 1-stündige Infusion gegeben wurde, betrug die Plasmahalbwertszeit 3,8 Stunden.

Wird Aciclovir eine Stunde nach Einnahme von 1 g Probenecid gegeben, so wird die Plasmahalbwertszeit ($t_{1/2\beta}$) um 18 % verlängert und die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve um 40 % vergrößert. Bei einer Bioverfügbarkeit von etwa 20 % werden ca. 80 % der Gesamt-Aciclovir-Dosis mit den Faeces ausgeschieden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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 %.

Für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird eine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

HIV-infizierte Patienten

In klinischen Studien waren keine Änderungen der Pharmakokinetik von Aciclovir oder Zidovudin erkennbar, wenn diese beiden Arzneimittel gleichzeitig bei HIV-infizierten Patienten angewendet wurden.

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 unbekannt Nebenwirkungen auftreten könnten.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sorbitol-Lösung 70 % (nicht kristallisierend) (Ph. Eur.) (E 420), Glycerol, mikrokristalline Cellulose und Carmellose-Natrium, Vanillin, Bananenaroma, gereinigtes Wasser, Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 218) und Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 216).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Die Zovirax Suspension darf nach Anbruch nicht länger als 4 Wochen verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Glasflasche mit kindergesichertem Verschluss. Zur Dosierung der Suspension liegt der Packung ein Doppellöffel bei.

Packungsgrößen:

62,5 ml Suspension zum Einnehmen
125 ml Suspension zum Einnehmen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
80700 München
Tel.: 0800 1 22 33 55
E-Mail: produkt.info@gsk.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

11374.00.01

Zovirax Suspension



9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
21. Dezember 1989
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 05. Juli 2002

10. STAND DER INFORMATION

April 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

A1A_17V277

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

