

## 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

*Aciclovir-ratiopharm<sup>®</sup> 200 mg Tabletten*

*Aciclovir-ratiopharm<sup>®</sup> 400 mg Tabletten*

*Aciclovir-ratiopharm<sup>®</sup> 800 mg Tabletten*

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

*Aciclovir-ratiopharm<sup>®</sup> 200 mg Tabletten*

Jede Tablette enthält 200 mg Aciclovir.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 203,0 mg Lactose-Monohydrat

*Aciclovir-ratiopharm<sup>®</sup> 400 mg Tabletten*

Jede Tablette enthält 400 mg Aciclovir.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 406,0 mg Lactose-Monohydrat

*Aciclovir-ratiopharm<sup>®</sup> 800 mg Tabletten*

Jede Tablette enthält 800 mg Aciclovir.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

*Aciclovir-ratiopharm<sup>®</sup> 200 mg Tabletten*

Weiß, runde, bikonvexe Tabletten mit einseitiger Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

*Aciclovir-ratiopharm<sup>®</sup> 400 mg Tabletten*

Weiß, oblonge, bikonvexe Tabletten mit beidseitiger Bruchkerbe.

*Aciclovir-ratiopharm<sup>®</sup> 800 mg Tabletten*

Weiß, Oval-Oblongtabletten mit beidseitiger Bruchkerbe.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

*Aciclovir-ratiopharm<sup>®</sup> 200 mg Tabletten* ist angezeigt

- zur Behandlung von Herpes-simplex-, insbesondere Herpes-genitalis-Infektionen der Haut und der Schleimhäute (primärer sowie häufig rezidivierender Herpes genitalis), nicht jedoch bei Herpes-simplex-Infektionen bei Neugeborenen sowie schweren HSV-Erkrankungen bei immunsupprimierten Kindern;
- zur vorbeugenden Behandlung bei erwachsenen Patienten, die an sehr schweren Verlaufsformen sehr häufig rezidivierender genitaler Herpes-simplex-Infektionen leiden.

*Aciclovir-ratiopharm<sup>®</sup> 400 mg Tabletten*

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

*Aciclovir-ratiopharm<sup>®</sup> 800 mg Tabletten*

- Herpes zoster

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

### *Dosierung*

#### Erwachsene

##### **Aciclovir-ratiopharm<sup>®</sup> 200 mg Tabletten**

###### *Bei Herpes-simplex-Infektionen*

Eine Einzeldosis von 200 mg Aciclovir (1 Tablette) 5-mal täglich im Abstand von 4 Stunden.

###### *Zur Prophylaxe von schweren Verlaufsformen und sehr häufig rezidivierenden genitalen Herpes-simplex-Infektionen*

###### Immunologisch gesunde Patienten

Immunologisch gesunde Patienten erhalten eine Einzeldosis von 200 mg Aciclovir (1 Tablette) 4-mal täglich im Abstand von 6 Stunden.

Alternativ dazu können auch 2-mal täglich 400 mg Aciclovir (2 Tabletten) im Abstand von 12 Stunden eingenommen werden. In Einzelfällen kann eine wirksame Vorbeugung auch mit einer Dosierung von 3-mal täglich 200 mg Aciclovir (1 Tablette) im Abstand von 8 Stunden oder 2-mal täglich 200 mg Aciclovir (1 Tablette) im Abstand von 12 Stunden erzielt werden.

Kommt es trotz Prophylaxe zum Rezidiv (Durchbruchinfektion), so sind - wie bei der Dosierung für Herpes-simplex-Infektionen angegeben - 200 mg Aciclovir (1 Tablette) 5-mal täglich im Abstand von 4 Stunden über 5 Tage zu verabreichen. Danach wird erneut die oben genannte Dosierung gegeben.

###### Immunsupprimierte Patienten

Immunsupprimierte Patienten erhalten zur Vorbeugung eine Einzeldosis von 200 mg Aciclovir (1 Tablette) 4-mal täglich im Abstand von 6 Stunden.

###### Stark immunsupprimierte Patienten

Stark immunsupprimierten Patienten, z. B. nach Organtransplantationen, kann eine Einzeldosis von 400 mg Aciclovir (2 Tabletten) 4-mal täglich im Abstand von 6 Stunden verabreicht werden.

##### **Aciclovir-ratiopharm<sup>®</sup> 400 mg Tabletten**

###### *Bei Herpes zoster*

Eine Einzeldosis von 800 mg Aciclovir (2 Tabletten) 5-mal täglich im Abstand von 4 Stunden.

###### *Zur Prophylaxe von Herpes-simplex-Infektionen in bestimmten Fällen*

Zur Prophylaxe von schweren Herpes-simplex-Infektionen bei stark immunsupprimierten Patienten, wenn diese einem erhöhten Infektionsrisiko ausgesetzt sind, z. B. nach Organtransplantationen, kann eine Einzeldosis von 400 mg Aciclovir (1 Tablette) 4-mal täglich im Abstand von 6 Stunden verabreicht werden.

##### **Aciclovir-ratiopharm<sup>®</sup> 800 mg Tabletten**

###### *Bei Herpes zoster*

Eine Einzeldosis von 800 mg Aciclovir (1 Tablette) 5-mal täglich im Abstand von 4 Stunden.

###### Immunsupprimierte Patienten

Alternativ kann auch - insbesondere bei Patienten mit gestörter enteraler Resorption - Aciclovir zur intravenösen Infusion angewendet werden.

###### Hinweis:

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

###### Kinder

##### **Aciclovir-ratiopharm<sup>®</sup> 200 mg Tabletten**

###### *Bei Herpes-simplex-Infektionen*

Zur Behandlung von Herpes-simplex-Infektionen erhalten Kinder über 2 Jahre die Erwachsenendosis, Kinder unter 2 Jahren die Hälfte der Erwachsenendosis. Die Tabletten können geteilt werden oder zur Erleichterung der Einnahme in einem Glas Wasser suspendiert werden.

***Dosierung bei älteren Patienten***

Bei älteren Patienten muss die Möglichkeit einer Nierenfunktionsstörung berücksichtigt werden und die Dosierung sollte entsprechend angepasst werden (siehe Abschnitt „Dosierung bei Nierenfunktionsstörung“ weiter unten).

Bei älteren Patienten, die Aciclovir in hohen Dosen einnehmen, sollte stets eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr gewährleistet sein.

***Dosierung bei Nierenfunktionsstörung***

Bei Anwendung von Aciclovir bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist Vorsicht geboten.

Es sollte stets eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr gewährleistet sein.

Bei der Behandlung von Herpes-simplex-Infektionen bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin Clearance unter 10 ml/min) wird eine Anpassung der Dosis auf 200 mg Aciclovir zweimal täglich im Abstand von ca. 12 Stunden empfohlen.

Bei der Behandlung von Herpes-zoster-Infektionen wird empfohlen, die Dosis auf 800 mg Aciclovir zweimal täglich mit ungefähr 12-stündigem Abstand anzupassen, wenn es sich um Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance unter 10 ml/min) handelt, sowie bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance im Bereich von 10–25 ml/min) auf 800 mg Aciclovir dreimal täglich im Abstand von ca. 8 Stunden.

***Art der Anwendung***

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

Um einen bestmöglichen Behandlungserfolg zu erzielen, sollte mit der Einnahme der Arzneimittel so früh wie möglich, d. h. möglichst nach dem Auftreten der ersten Hauterscheinungen, begonnen werden. Insbesondere bei rezidivierenden Herpes-simplex-Infektionen sollte die Anwendung von Aciclovir bei Auftreten der ersten Anzeichen einer erneuten Erkrankung (z. B. Juckreiz, Spannungsgefühl, erste Bläschen) erfolgen.

Besonders bei eingeschränkter Nierenfunktion, wie sie bei älteren Patienten vermehrt auftreten kann, ist auf eine angemessene Flüssigkeitszufuhr während der Therapie zu achten.

***Dauer der Anwendung***

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

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

Die Dauer der Anwendung bei der Prophylaxe von Herpes-simplex-Infektionen bei stark immunsupprimierten Patienten wird von der Schwere der Immunsuppression sowie von der Dauer des Infektionsrisikos bestimmt und vom Arzt im Einzelfall festgelegt.

Beim Herpes zoster beträgt die Behandlungsdauer 5 bis 7 Tage.

**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**

Bei Patienten, die Aciclovir i. v. erhalten oder in hohen Dosen einnehmen, sollte stets eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr gewährleistet sein.

Bei Anwendung zusammen mit anderen nephrotoxischen Arzneimitteln besteht ein erhöhtes Risiko für eine Nierenfunktionsstörung.

***Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und ältere Patienten***

Aciclovir wird renal eliminiert, daher muss die Dosis bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei älteren Patienten ist eine verringerte Nierenfunktion wahrscheinlich, daher sollte die Notwendigkeit einer Dosisreduktion für diese Patientengruppe in Betracht gezogen werden. Sowohl ältere Patienten als auch Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung neurologischer Nebenwirkungen und sollten daher sorgfältig auf das Auftreten derartiger Wirkungen hin beobachtet werden. Aus den berichteten Fällen geht hervor, dass diese Reaktionen nach Absetzen der Behandlung im Allgemeinen reversibel waren (siehe Abschnitt 4.8).

Da über die vorbeugende Anwendung von Aciclovir bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder Anurie noch keine Angaben vorliegen, sollte ein Einsatz der Präparate unter diesen Bedingungen nicht erfolgen.

## Resistenzentwicklung

Bei stark immunsupprimierten Patienten kann eine längere oder wiederholte Behandlung mit Aciclovir zu einer Selektion von Virusstämmen mit reduzierter Empfindlichkeit führen. Diese Virusstämme werden auf eine weitere Behandlung mit Aciclovir möglicherweise nicht mehr ansprechen.

## Aciclovir-ratiopharm<sup>®</sup> 200/400 mg Tabletten

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Aciclovir-ratiopharm<sup>®</sup> 200/400 mg Tabletten nicht einnehmen.

## Aciclovir-ratiopharm<sup>®</sup> 200/400/800 mg Tabletten

Aciclovir-ratiopharm<sup>®</sup> Tabletten enthalten weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., sie sind 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 dessen renale Clearance. Ein ähnlicher Anstieg der AUC im Plasma von Aciclovir und dem inaktiven Metaboliten von Mycophenolatmofetil wurde gefunden, wenn beide Wirkstoffe gemeinsam angewendet wurden. Aufgrund der großen therapeutischen Breite des Aciclovirs ist eine Dosisanpassung jedoch nicht erforderlich.

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

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Fertilität

Siehe Abschnitt 5.3.

### Schwangerschaft

Die Anwendung von Aciclovir in der Schwangerschaft sollte nur dann erfolgen, wenn der potenzielle Nutzen die möglichen Risiken überwiegt. Seit Markteinführung werden die Ergebnisse von Schwangerschaften, bei denen Frauen in irgendeiner Form Aciclovir erhielten, in einem Schwangerschaftsregister dokumentiert. Dieses zeigt keine Erhöhung in der Anzahl von Geburtsschäden verglichen mit der Normalbevölkerung. Die aufgetretenen Geburtsschäden zeigten weder Einzigartigkeit noch ein konsistentes Muster, so dass keine gemeinsame Ursache vermutet werden kann (siehe auch Abschnitt 5.3). 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.

### Stillzeit

Nach oraler Verabreichung von 200 mg Aciclovir 5-mal täglich wurden in der Muttermilch Aciclovir-Konzentrationen gefunden, die dem 0,6–4,1-fachen der jeweiligen Aciclovir-Plasmaspiegel entsprechen. Ein Säugling wäre demnach Aciclovir-Konzentrationen von bis zu 0,3 mg/kg KG/Tag ausgesetzt. Deshalb soll während der Behandlung mit Aciclovir nicht gestillt werden.

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

Der klinische Status eines Patienten und das Nebenwirkungsprofil von Aciclovir sollten bei der Einschätzung berücksichtigt werden, ob ein Patient in der Lage ist, ein Fahrzeug zu lenken oder Maschinen zu bedienen.

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

## 4.8 Nebenwirkungen

Die mit den unerwünschten Wirkungen weiter unten verbundenen Häufigkeitseinteilungen sind Schätzungen. Für die meisten Ereignisse liegen keine geeigneten Daten zur Berechnung der Häufigkeiten vor. Ferner können unerwünschte Ereignisse abhängig von der Indikation in ihrer Häufigkeit variieren.

Zur Einteilung der Nebenwirkungen in Häufigkeitskategorien wurde folgende Konvention zugrunde gelegt: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

*Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*

Sehr selten: Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie

*Erkrankungen des Immunsystems*

Selten: anaphylaktische Reaktionen

*Psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems*

Häufig: Schwindel, Kopfschmerzen

Sehr selten: allgemeine körperliche Unruhe, Verwirrheitszustände, Tremor, Ataxie, Dysarthrie, Halluzinationen, Symptome von Psychosen, Krampfanfälle, Schläfrigkeit, Enzephalopathie, Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma

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

*Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*

Selten: Dyspnoe

*Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*

Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Abdominalschmerzen

*Leber- und Gallenerkrankungen*

Selten: vorübergehende Bilirubin- und Leberenzym-Anstiege

Sehr selten: Hepatitis, Gelbsucht

*Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*

Häufig: Juckreiz, Hautausschlag (einschließlich Photosensibilitätsreaktionen)

Gelegentlich: Urtikaria, vermehrter diffuser Haarausfall

Da vermehrter diffuser Haarausfall einer großen Vielzahl von Krankheitsverläufen und Arzneimitteln zugeordnet wird, ist der Zusammenhang mit der Einnahme von Aciclovir-haltigen Arzneimitteln unklar.

Selten: Angioödem

*Erkrankungen der Nieren und Harnwege*

Selten: Serumharnstoff- und Kreatinin-Anstiege

Sehr selten: akutes Nierenversagen, Nierenschmerzen

Nierenschmerzen können mit Nierenversagen einhergehen.

*Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*

Gelegentlich: Müdigkeit, Fieber

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website:

[www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

*Symptome*

Aciclovir wird nur zum Teil aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert.

Nach der Einnahme von Einzeldosen von bis zu 20 g Aciclovir traten im Allgemeinen keine toxischen Effekte auf. Eine versehentliche, wiederholte Überdosierung von oral eingenommenem Aciclovir über mehrere Tage war verbunden mit gastrointestinalen Symptomen (wie Übelkeit und Erbrechen) und neurologischen Symptomen (Kopfschmerzen und Verwirrtheit).

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

*Maßnahmen*

Patienten sollten auf Anzeichen von Toxizität beobachtet werden. Durch Hämodialyse kann die Elimination von Aciclovir aus dem Blut signifikant beschleunigt werden. Daher kann eine Hämodialyse im Fall einer symptomatischen Überdosierung in Betracht gezogen werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

## 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

*Allgemeine Eigenschaften*

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirales Mittel zur systemischen Anwendung, Nukleoside und Nukleotide, exkl. Inhibitoren der Reversen Transkriptase

ATC-Code: J05AB01

*Wirkungsweise*

Aciclovir ist eine pharmakologisch inaktive Substanz, die erst nach der Penetration in eine Zelle, die mit Herpes-simplex-Viren (HSV) oder Varicella-Zoster-Viren (VZV) infiziert ist, zu einem Virostatikum wird. Diese Aktivierung von Aciclovir wird katalysiert durch die HSV- oder VZV-Thymidinkinase, einem Enzym, das die Viren zu ihrer Replikation dringend benötigen. Vereinfacht kann man sagen, dass das Virus sein eigenes Virostatikum synthetisiert. Im Einzelnen laufen dabei folgende Schritte ab:

1. Aciclovir penetriert vermehrt in herpesinfizierte Zellen.
2. Die in diesen Zellen vorliegende Virus-Thymidinkinase phosphoryliert Aciclovir zum Aciclovir-Monophosphat.
3. Zelluläre Enzyme führen Aciclovir-Monophosphat in das eigentliche Virostatikum, das Aciclovir-Triphosphat, über.
4. Aciclovir-Triphosphat besitzt eine 10- bis 30-mal stärkere Affinität zur Virus-DNS-Polymerase als zur zellulären DNS-Polymerase und hemmt somit selektiv die Aktivität des viralen Enzyms.
5. Die Virus-DNS-Polymerase baut darüber hinaus Aciclovir in die Virus-DNS ein, wodurch ein Kettenabbruch bei der DNS-Synthese erfolgt. Diese Einzelschritte führen insgesamt zu einer sehr wirkungsvollen Reduktion der Virusproduktion.

Im Plaque-Reduktions-Test wurde für HSV-infizierte Vero-Zellen (Zellkulturen aus dem Nierenparenchym des grünen afrikanischen Affen) ein ED<sub>50</sub>-Hemmwert von 0,1 µmol Aciclovir/l gemessen; dagegen war ein ED<sub>50</sub>-Wert von 300 µmol Aciclovir/l erforderlich, um das Wachstum nicht infizierter Vero-Zellkulturen zu verhindern. So ist bei nicht infizierten Zellkulturen eine bis zu 3.000-fach erhöhte Aciclovir-Konzentration erforderlich, um eine entsprechende Hemmung zu erreichen.

*Wirkungsspektrum in vitro:**Sehr empfindlich:*

Herpes-Simplex-Virus Typ I und II, Varicella-zoster-Virus

*Empfindlich:*

Epstein-Barr-Virus

*Teilweise empfindlich bis resistent:*

Zytomegalie-Virus

*Resistent:*

RNS-Viren, Adenoviren, Pockenviren

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

*Absorption, Plasmaspiegel*

Aciclovir wird nur teilweise aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Die im steady state ermittelten Plasmaspitzenwerte nach wiederholter oraler Gabe von 200 mg, 400 mg und 800 mg Aciclovir in einem Abstand von 4 Stunden 5-mal am Tag liegen bei durchschnittlich  $3,02 \pm 0,5$  µmol/l (200 mg),  $5,21 \pm 1,32$  µmol/l (400 mg) bzw.  $8,16 \pm 1,98$  µmol/l (800 mg). Diese Werte werden nach etwa  $1,5 \pm 0,6$  Stunden erreicht. Die entsprechenden Plasma-Basiswerte betragen etwa 4 Stunden nach oraler Gabe von Aciclovir  $1,61 \pm 0,3$  µmol/l (200 mg),  $2,59 \pm 0,53$  µmol/l (400 mg) bzw.  $4,0 \pm 0,72$  µmol/l (800 mg). 24 Stunden nach Absetzen von Aciclovir-Tabletten ist kein Aciclovir im Körper mehr nachweisbar.

Bei immunsupprimierten Kindern im Alter von 3-11 Jahren, denen Aciclovir per os in Dosen von 400 mg, entsprechend 300-650 mg Aciclovir/m<sup>2</sup> KO, 5-mal am Tag verabreicht wurden, konnten Plasmaspitzenwerte von durchschnittlich 5,7-15,1 µmol/l ermittelt werden.

Bei Säuglingen im Alter von 1-6 Wochen wurden nach der oralen Verabreichung von 600 mg Aciclovir/m<sup>2</sup> KO alle 6 Stunden Plasmaspitzenwerte von 17,3 bzw. 8,6 µmol/l gemessen. Bei Neugeborenen und Säuglingen bis zu 3 Monaten, bei denen alle 8 Stunden 10 mg/kg Aciclovir als 1-stündige Infusion angewendet wurden, wurden eine C<sub>max</sub> von 61,2 µmol/l (13,8 µg/ml) und eine C<sub>min</sub> von 10,1 µmol/l (2,3 µg/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<sub>max</sub> von 83,5 µmol (18,8 µg/ml) und einer C<sub>min</sub> von 14,1 µmol/l (3,2 µg/ml) auf.

Aus dem biexponentiellen Verlauf der Aciclovir-Kinetik kann man schlussfolgern, dass Aciclovir in hohen Konzentrationen ins Gewebe und in die Organe gelangt und aus diesen wieder langsam abflutet.

Das Verteilungsvolumen bei Erwachsenen im steady state beträgt 50 ± 8,7 l/1,73 m<sup>2</sup>, bei Neugeborenen und Säuglingen bis zu 3 Monaten 28 ± 9,3 l/1,73 m<sup>2</sup>.

Für die Eiweißbindung wurden Werte zwischen 9 und 33 % ermittelt.

#### *Verteilung in den Organen*

Tierexperimentelle Versuche belegen, dass im Vergleich zum Serumspiegel höhere Aciclovir-Spiegel 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.

#### *Metabolismus und Elimination*

Aciclovir wird bei nierengesunden Patienten zu 62-91 % in unveränderter Form und zu 10-15 % als 9-Carboxymethoxymethylguanin renal eliminiert. Für Erwachsene wurden Plasmahalbwertszeiten (t<sub>1/2β</sub>) von 2,87 ± 0,76 Stunden und für Neugeborene und Säuglinge bis zu 3 Monaten von 4,1 ± 1,2 Stunden ermittelt. Aciclovir wird sowohl glomerulär filtriert als auch tubulär sezerniert. Wird Aciclovir 1 Stunde nach Verabreichung von 1 g Probenecid gegeben, so wird die Plasmahalbwertszeit (t<sub>1/2β</sub>) um 18 % verlängert und die Fläche unter der Plasmakonzentrationszeitkurve um 40 % vergrößert. Biliär und fäkal erfolgt keine Ausscheidung des Aciclovirs und seiner Metaboliten.

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz beträgt die durchschnittliche Plasmahalbwertszeit etwa 19,5 Stunden. Die mittlere Plasmahalbwertszeit während der Hämodialyse beträgt 5,7 Stunden. Während der Hämodialyse fallen die Aciclovir-Plasmaspiegel um etwa 60 %. Bei eingeschränkter Nierenfunktion besteht eine Kumulationsgefahr bei Kreatinin-Clearance-Werten von <10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bei einer Dosierung von 5-mal 200 mg/Tag.

Eine Dosisreduktion ist deshalb ab diesem Wert angezeigt (siehe Abschnitt 4.2).

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

#### *Akute Toxizität*

Die LD<sub>50</sub> konnte bei oraler Verabreichung von Aciclovir an Mäusen und Ratten nicht ermittelt werden, weil Dosen von über 10 g/kg bei der Maus und 20 g/kg bei der Ratte aus physiologischem Grund nicht überschritten werden konnten und die Tiere diese Dosen überlebten.

#### *Chronische Toxizität*

Bis zu 450 mg Aciclovir/kg wurden über 4 Wochen an Mäusen oral verabreicht. Alle Tiere überlebten und wiesen keine Anomalien auf.

In einer 12-Monats-Studie wurden Beagle-Hunden bis zu 60 mg Aciclovir/kg/Tag oral verabreicht. Bei dieser Dosis traten häufiger mukoide Durchfälle und Erbrechen auf. Bei einigen Hunden wurden Veränderungen an den Pfoten und Krallenverlust beobachtet. Diese Erscheinungen waren jedoch reversibel. Weitere Auffälligkeiten wurden nicht beobachtet.

Ratten und Mäusen wurden über einen Zeitraum von 775 Tagen täglich bis zu 450 mg Aciclovir/kg verabreicht, ohne dass Veränderungen beobachtet wurden.

#### *Mutagenes und tumorerzeugendes Potential*

*In-vitro*-Tests ergaben, dass bei hohen Konzentrationen Chromosomenschäden auftreten können. In einer *In-vivo*-Studie am Chinesischen Hamster wurden in toxischen Dosen Chromosomenschäden beobachtet. Keimzellschäden bei therapeutischem Einsatz sind aufgrund der in den Keimzellen auftretenden niedrigen Konzentrationen nicht zu erwarten.

In Langzeitstudien an Ratte und Maus erwies sich Aciclovir als nicht kanzerogen.

**Reproduktionstoxizität**

Eine systemische Aciclovir-Exposition in Studien nach international akzeptiertem Standard führte nicht zu embryotoxischen oder teratogenen Wirkungen an Kaninchen, Ratten oder Mäusen. In einem Nicht-Standardtest an Ratten wurden fetale Anomalien bei derart hohen subkutanen Dosen, die zu maternaler Toxizität führten, gefunden. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist unklar.

**Fertilität**

Weitgehend reversible ungünstige Wirkungen auf die Spermatogenese bei Ratten und Hunden bei gleichzeitiger allgemeiner Toxizität traten nur bei der Verabreichung von Aciclovir-Dosen auf, die weit über dem normalen therapeutischen Bereich lagen.

Versuche über 2 Generationen von Mäusen zeigten bei oral verabreichtem Aciclovir (bis zu 450 mg/kg/Tag) keinerlei Auswirkungen auf die Fertilität.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN****6.1 Liste der sonstigen Bestandteile****Aciclovir-ratiopharm<sup>®</sup> 200 mg Tabletten**

Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.), Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Copovidon, Hochdisperses Siliciumdioxid.

**Aciclovir-ratiopharm<sup>®</sup> 400 mg Tabletten**

Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.), Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Copovidon, Hochdisperses Siliciumdioxid.

**Aciclovir-ratiopharm<sup>®</sup> 800 mg Tabletten**

Mikrokristalline Cellulose, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.), Povidon K25, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Hochdisperses Siliciumdioxid.

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

4 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses****Aciclovir-ratiopharm<sup>®</sup> 200 mg Tabletten**

Packung mit 25 Tabletten

Packung mit 100 Tabletten

**Aciclovir-ratiopharm<sup>®</sup> 400 mg Tabletten**

Packung mit 35 Tabletten

**Aciclovir-ratiopharm<sup>®</sup> 800 mg Tabletten**

Packung mit 35 Tabletten

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

*Aciclovir-ratiopharm<sup>®</sup> 200 mg Tabletten*  
27480.01.00

*Aciclovir-ratiopharm<sup>®</sup> 400 mg Tabletten*  
27480.02.00

*Aciclovir-ratiopharm<sup>®</sup> 800 mg Tabletten*  
27482.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

*Aciclovir-ratiopharm<sup>®</sup> 200 mg Tabletten*  
Datum der Erteilung der Zulassung: 10. April 1992  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. März 2012

*Aciclovir-ratiopharm<sup>®</sup> 400 mg Tabletten*  
Datum der Erteilung der Zulassung: 26. Mai 1992  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. Januar 2009

*Aciclovir-ratiopharm<sup>®</sup> 800 mg Tabletten*  
Datum der Erteilung der Zulassung: 29. Januar 1992  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. Januar 2009

**10. STAND DER INFORMATION**

November 2020

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig