Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Acic 200 mg Tabletten
Acic 400 mg Tabletten
Acic 800 mg Tabletten

Aciclovir

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Acic 200
1 Tablette enthält 200 mg Aciclovir.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat.

Acic 400
1 Tablette enthält 400 mg Aciclovir.

Acic *800*
1 Tablette enthält 800 mg Aciclovir.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Acic 200 mg Tabletten
Weiße, runde, einseitig gewölbte Tablette mit einer Kreuzbruchkerbe
Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

Acic 400 mg Tabletten
Weiße, runde, beidseitig gewölbte Tablette mit einer Kreuzbruchkerbe
Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

Acic 800 mg Tabletten
Weiße, längliche, beidseitig gewölbte Tablette mit beidseitiger Bruchkerbe
Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Acic 200
- 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-Infektionen bei immunsupprimierten Kindern
- Der Versuch einer vorbeugenden Behandlung bei erwachsenen Patienten, die an sehr schweren Verlaufsformen sehr häufig rezidivierender genitaler Herpes-simplex-Infektionen leiden, ist angezeigt.

Acic 400
- Herpes zoster (Gürtelrose)
- Prophylaxe von schweren Herpes-simplex-Infektionen bei stark immunsupprimierten erwachsenen Patienten, wenn diese einem erhöhten Infektionsrisiko ausgesetzt sind, z.B. nach Organtransplantationen

Acic 800
- Herpes zoster (Gürtelrose)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Acic 200
Erwachsene
Herpes-simplex-Infektionen
200 mg Aciclovir 5-mal tagsüber im Abstand von 4 Stunden.

Prophylaxe von schweren Verlaufsformen und sehr häufig rezidivierenden genitalen Herpes-simplex-Infektionen
- Immunologisch gesunde Patienten:
  200 mg Aciclovir 4-mal täglich im Abstand von 6 Stunden.

Alternativ dazu können auch 400 mg Aciclovir 2-mal täglich im Abstand von 12 Stunden eingenommen werden.

In Einzelfällen kann eine wirksame Vorbeugung auch mit einer Dosierung von 3-mal täglich 200 mg Aciclovir im Abstand von 8 Stunden oder 2-mal täglich 200 mg Aciclovir im Abstand von 12 Stunden erzielt werden.

Kommt es trotz einer täglichen Gesamtdosis von 800 mg zum Rezidiv (Durchbruchinfektion), so beträgt die Dosierung – wie bei Herpes-simplex-Infektionen angegeben – 200 mg Aciclovir 5-mal Tagsüber im Abstand von 4 Stunden über 5 Tage. Danach wird erneut die oben genannte Dosierung gegeben.

- Immunsupprimierte Patienten:
  200 mg Aciclovir 4-mal täglich im Abstand von 6 Stunden.

- Stark immunsupprimierte Patienten, z. B. nach Organtransplantationen:
  400 mg Aciclovir 4-mal täglich im Abstand von 6 Stunden.

Hinweis
Mögliche Resistenzentwicklungen wurden bei immunsupprimierten Patienten beschrieben. Dies sollte bei der Dosierung beachtet werden.

Kinder
Herpes-simplex-Infektionen
Kinder über 2 Jahre erhalten die Erwachsenendosis, Kinder unter 2 Jahren die Hälfte der Erwachsenendosis.
Für Kinder unter 5 Jahren sind Aciclovir-Tabletten nicht geeignet. Hierfür stehen geeignete Darreichungsformen (Suspension) zur Verfügung.

Acic 400
Erwachsene
Herpes zoster
800 mg Aciclovir 5-mal tagsüber im Abstand von 4 Stunden.

Vorbeugung von Herpes-simplex-Infektionen bei stark immunsupprimierten Patienten, wenn diese einem erhöhten Infektionsrisiko ausgesetzt sind, z. B. nach Organtransplantationen
400 mg Aciclovir 4-mal täglich im Abstand von 6 Stunden.

Acic 800
Erwachsene
Herpes zoster
800 mg Aciclovir 5-mal tagsüber im Abstand von 4 Stunden.

Hinweis
Mögliche Resistenzentwicklungen wurden bei immunsupprimierten Patienten beschrieben. Dies sollte bei der Dosierung beachtet werden.

Kinder

Aciclovir 400/800 mg Tabletten sind wegen Ihres zu hohen Wirkstoffgehaltes nicht für die Anwendung bei Kindern geeignet.

Immunsupprimierte Patienten
Bei stark immunsupprimierten Patienten oder bei Patienten mit gestörter enteraler Resorption ist die intravenöse Infusion von Aciclovir mittels hierfür geeigneter Darreichungsformen in Erwägung zu ziehen.

Ältere Patienten
Die Möglichkeit einer Nierenfunktionsstörung bei älteren Patienten muss berücksichtigt und die Dosierung entsprechend angepasst werden (siehe Dosierung bei „Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion“ weiter unten). Bei älteren Patienten, die hohe orale Aciclovir-Dosen erhalten, sollte für eine angemessene Flüssigkeitszufuhr gesorgt werden.

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

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird die folgende Dosisanpassung empfohlen (siehe Tabelle):

Indikation	**Kreatinin-Clearance** (ml x min^{-1} x [1,73 m^2]$^{-1}$)	**Serumkreatinin** (µmol/l bzw. mg/dl)		**Dosierung der Einzeldosis**
		Frauen	Männer	
Herpes-simplex-Infektionen	< 10	> 550 > 6,22	> 750 > 8,48	200 mg Aciclovir 2-mal täglich alle 12 Stunden
Herpes zoster	10-25	280–550 3,17–6,22	370–750 4,18–8,48	800 mg Aciclovir 3-mal täglich alle 8 Stunden
	< 10	> 550 > 6,22	> 750 > 8,48	800 mg Aciclovir 2-mal täglich alle 12 Stunden

Art der Anwendung
Die Einnahme der Tabletten sollte möglichst nach den Mahlzeiten mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. 1 Glas Wasser) erfolgen.

Besonders bei eingeschränkter Nierenfunktion, wie sie insbesondere bei älteren Patienten vermehrt auftreten kann (siehe Abschnitt 4.4), ist auf eine angemessene Flüssigkeitszufuhr während der Therapie zu achten.

Die Behandlung mit Aciclovir sollte so früh wie möglich – d. h. am besten innerhalb von 72 Stunden nach dem Auftreten der ersten Hauterscheinungen – begonnen werden. Es wurde gezeigt, dass eine frühzeitige Therapie den Behandlungserfolg verbessert.

Insbesondere bei rezidivierenden Herpes-simplex-Infektionen sollte mit der Einnahme von Aciclovir bereits bei ersten Anzeichen einer erneuten Infektion (z. B. Juckreiz, Spannungsgefühl, erste Bläschen) begonnen werden.

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 6–12 Monaten nicht überschreiten.

Die Dauer der Anwendung bei der Prophylaxe von Herpes-simplex-Infektionen bei stark immunsupprimierten Patienten wird von der Schwere der Immunsuppression und von der Dauer des Infektionsrisikos bestimmt.

Bei Herpes zoster beträgt die Behandlungsdauer 5-7 Tage. Sie wird vom behandelnden Arzt unter Berücksichtigung des Zustands des Patienten und des therapeutischen Ansprechens festgelegt.

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

Da über die vorbeugende Anwendung von Aciclovir zur Prophylaxe von Herpes-simplex-Infektionen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder Anurie noch keine Angaben vorliegen, sollte Aciclovir unter diesen Bedingungen nicht gegeben werden.

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).

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

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

Hydratationsstatus
Bei Patienten, die hohe orale Aciclovir-Dosen erhalten, sollte auf eine angemessene Flüssigkeitszufuhr geachtet werden.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Acic® 200 nicht einnehmen.

Acic 200/400/800 enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Aciclovir wird hauptsächlich unverändert renal durch aktive tubuläre Sekretion in den Urin ausgeschieden. Gleichzeitig angewendete Arzneimittel, die ebenfalls über diesen Mechanismus ausgeschieden werden, können die Plasmakonzentration von Aciclovir erhöhen. **Probenecid** und **Cimetidin** erhöhen über diesen Mechansimus die AUC von Aciclovir und verringern dessen renale Clearance.

Bei der gemeinsamen Anwendung von Aciclovir und **Mycophenolat-Mofetil** (ein immunsuppressiver Wirkstoff, der bei Transplantationspatienten verwendet wird) wurde ein ähnlicher Anstieg der AUCs von Aciclovir und dem inaktiven Metaboliten von Mycophenolat-Mofetil im Plasma gefunden. Aufgrund der großen therapeutischen Breite von Aciclovir ist eine Dosisanpassung jedoch nicht erforderlich.

Die gleichzeitige Anwendung von Aciclovir und **Theophyllin** führte zu einem Anstieg der AUC von Theophyllin um ca. 50 %. Daher werden bei gleichzeitiger Anwendung eine engmaschige Überwachung der Theophyllin-Konzentrationen und gegebenenfalls eine Reduktion der Theophyllindosis empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

Nach Markteinführung wurde der Ausgang von Schwangerschaften unter der Behandlung mit allen Formen von Aciclovir in einem Schwangerschaftsregister dokumentiert. Die Befunde aus dem Register lassen keine erhöhte Zahl an

Fehlbildungen bei mit Aciclovir behandelten Patienten im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung erkennen; erfasste Fehlbildungen zeigten weder einzigartige noch konstante Muster, die auf einen Zusammenhang hindeuten könnten.

Die systemische Verabreichung von Aciclovir in international anerkannten Standardtests hatte keine embryotoxischen oder teratogenen Auswirkungen auf Kaninchen, Ratten oder Mäuse (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit
Nach oraler Verabreichung von 200 mg Aciclovir 5-mal täglich wurden in der Muttermilch Aciclovir-Konzentrationen gefunden, die dem 0,6–4,1fachen 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.

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 Monaten 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 zum Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.
Die Patienten sollten allerdings darüber informiert werden, dass im Zusammenhang mit der Anwendung von Aciclovir beispielsweise über Schläfrigkeit, Kopfschmerzen und Schwindel berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.8). Dies sollte bei der Einschätzung, ob der Patient in der Lage ist, ein Fahrzeug zu lenken oder Maschinen zu bedienen, berücksichtigt werden.

4.8 Nebenwirkungen

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

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten	(≥ 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, Thrombopenie, Leukopenie

Erkrankungen des Immunsystems
Selten: anaphylaktische Reaktionen

Psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems
Häufig: Kopfschmerzen, Schwindel

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

Die oben genannten Nebenwirkungen sind im Allgemeinen reversibel und wurden überwiegend bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen oder anderen prädisponierenden Faktoren berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Selten: Dyspnoe

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Bauchschmerzen

Leber- und Gallenerkrankungen
Selten: vorübergehende Bilirubin- und Leberenzym-Anstiege

Sehr selten: Hepatitis, Gelbsucht

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes
Häufig: Juckreiz, Hautausschläge (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
Häufig: Erschöpfung, Fieber

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome
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 zum Anstieg von Serumkreatinin und Blutharnstoff (BUN) und anschließendem Nierenversagen. Neurologische Wirkungen, einschließlich Verwirrtheit, Halluzinationen, Agitation, Krampfanfälle und Koma, wurden im Zusammenhang mit dieser intravenösen Überdosierung beschrieben.

Maßnahmen
Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen einer Toxizität überwacht werden. Hämodialyse verbessert deutlich die Ausscheidung von Aciclovir aus dem Blut und kann daher zur Behandlung einer Überdosierung dieses Arzneistoffs in Betracht gezogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung; Direkt wirkende antivirale Mittel; Nukleoside und Nukleotide, exkl. Inhibitoren der Reversen Transkriptase
ATC-Code: J05AB01

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 Herpes-infizierte Zellen.
2. Die in diesen Zellen vorliegende Virus-Thymidinkinase phosphoryliert Aciclovir zum Aciclovir-Monophosphat.
3. Zelluläre Enzyme überführen Aciclovir-Monophosphat in das eigentliche Virostatikum, das Aciclovir-Triphosphat.
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_{50} - Hemmwert von 0,1 µmol Aciclovir/l gemessen. Dagegen war ein ED_{50} -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 3.000fach 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

Resorption, 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 ± 0,5 µmol/l (200 mg), 5,21 ± 1,32 µmol/l (400 mg) bzw. 8,16 ± 1,98 µmol/l (800 mg). Diese Werte werden nach etwa 1,5 ± 0,6 Stunden erreicht. Die entsprechenden Plasma-Basiswerte betragen etwa 4 Stunden nach oraler Gabe von Aciclovir 1,61 ± 0,3 µmol/l (200 mg), 2,59 ± 0,53 µmol/l (400 mg) bzw. 4,0 ± 0,72 µmol/l (800 mg).
24 Stunden nach Absetzen der Arzneimittel 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^2 KOF, 5-mal am Tag verabreicht wurde, 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^2 KOF 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_{max} von 61,2 µmol/l (13,8 µg/ml) und eine C_{min} 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_{max} von 83,5 µmol/l (18,8 µg/ml) und einer C_{min} 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^2, bei Neugeborenen und Säuglingen bis zu 3 Monaten 28,8 ± 9,3 l/1,73 m^2.

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

Verteilung in den Organen
Tierexperimentelle Versuche belegen, dass im Vergleich zum Serumspiegel höhere Aciclovirspiegel im Darm, in Niere, Leber und Lunge, niedrigere Spiegel im Muskel, Herzen, 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 nach i.v. Gabe von Aciclovir Plasmahalbwertszeiten ($t_{1/2ß}$) 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 eine Stunde nach Verabreichung von 1 g Probenecid gegeben, so wird die Plasmahalbwertszeit ($t_{1/2ß}$) 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 < 25 ml x min^{-1} x $(1{,}73\ m^2)^{-1}$ bei einer Dosierung von 5-mal 800 mg/Tag (siehe Abschnitt 4.2) bzw. von < 10 ml x min^{-1} x $(1{,}73\ m^2)^{-1}$ bei einer Dosierung von 5-mal 200 mg/Tag (siehe Abschnitt 4.2).

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 unbekannte Nebenwirkungen auftreten könnten.
Außerdem zeigten sich in *In-vivo*- und *In-vitro*-Studien keine Hinweise auf ein reproduktionstoxisches, mutagenes oder kanzerogenes Potential. Ein nicht-standardisierter Test an Ratten hatte fetale Missbildungen zur Folge, allerdings nur bei Verabreichung hoher subkutaner, maternal-toxischer Dosen. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist unklar.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Copovidon
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)

zusätzlich für Acic 200

Lactose-Monohydrat

zusätzlich für Acic 400/800
Hochdisperses Siliciumdioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Acic 200/ 800
5 Jahre

Acic 400
3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

Acic 200
Packungen mit 25 und 100 Tabletten

Acic 400
Packungen mit 35 und 70 Tabletten

Acic 800
Packungen mit 35 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Acic 200
30775.00.00

Acic 400
30776.00.00

Acic 800
30776.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Acic 200 und 400

Datum der Erteilung der Zulassungen: 26. Februar 1996
Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen: 02. November 2004

Acic 800
Datum der Erteilung der Zulassung: 25. November 1996
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28. Februar 2005

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig