17.01.2024

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Acyclovir Denk 200 mg, Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 200 mg Aciclovir.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten

Runde, weiße, beidseitig gewölbte Tabletten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Acyclovir Denk 200 mg 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.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Für Erwachsene
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 obengenannte 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.

Kinder und Jugendliche
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.

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.

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 und von der Dauer des Infektionsrisikos bestimmt und vom Arzt im Einzelfall 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

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 des Präparates 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.

Acyclovir Denk 200 mg enthält Natrium
Acyclovir Denk 200 mg 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. 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

Es liegen keine Informationen über einen Einfluss von Aciclovir auf die weibliche Fertilität beim Menschen vor.

In einer Studie an 20 männlichen Patienten mit normaler Spermienzahl, die Aciclovir 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.

Tierstudien zeigten erst in supratherapeutischen Dosen Effekte auf die Spermatogenese (siehe Abschnitt 5.3).

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

Ein post-marketing Schwangerschaftsregister dokumentierte den Ausgang von Schwangerschaften nach Anwendung von Aciclovir in jeglicher Formulierung. Dieses Register zeigt keine erhöhte Anzahl an kongenitalen Anomalien verglichen mit der Normalbevölkerung. Die aufgetretenen Anomalien zeigten weder ein spezifisches noch konsistentes Muster, das auf eine gemeinsame Ursache hindeuten würde. Allerdings sind bisher keine epidemiologischen Daten verfügbar, die ein Risiko ausschließen.
In Tierstudien nach international anerkannten Standards rief die systemische Anwendung von Aciclovir keine embryotoxischen oder teratogenen Wirkungen bei Kaninchen, Ratten oder Mäusen hervor (siehe Abschnitt 5.3).
Der Eintritt einer Schwangerschaft während einer Aciclovir-Therapie sollte möglichst vermieden werden.

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. Vorsicht ist daher geboten, wenn stillende Frauen mit Aciclovir behandelt 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 (≥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) und 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
Sehr selten: allgemeine körperliche Unruhe, Verwirrtheitszustände, Halluzinationen, Symptome von Psychosen,

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 des Nervensystems
Häufig: Schwindel, Kopfschmerzen
Sehr selten: Tremor, Ataxie, Dysarthrie, 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 Unterhautgewebes
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: 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, Krampfanfälle 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

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirales Mittel zur systemischen Anwendung, Nukleoside und Nukleotide, exkl. Inhibitoren der Reversen Transkriptase
ATC-Code: J05AB01

Wirkmechanismus
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 Virustatikum wird. Diese Aktivierung des 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 Virustatikum 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 führen Aciclovir-Monophosphat in das eigentliche Virustatikum, das Aciclovir-Triphosphat, über.

4. Aciclovir-Triphosphat besitzt eine 10-30-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 3.000-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

Resorption
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 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^2 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^2 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_{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 (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, ± 9,3 l/1,73 m^2.

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

Verteilung
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.

Elimination
Aciclovir wird bei nierengesunden Patienten zu 62-91 % in unveränderter Form und zu 10-15 % als 9-Carboxymethoxymethyl-guanin renal eliminiert. Für Erwachsene wurden 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 Plasmahalbwertzeit ($t_{1/2ß}$) um 18 % verlängert und die Fläche unter der Plasmakonzentrationszeitkurve um 40 % vergrößert. Bilär 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^2 bei einer Dosierung von 5-mal 200 mg/Tag.
Eine Dosisreduktion ist deshalb ab diesem Wert angezeigt (siehe auch Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mutagenität

Die Ergebnisse einer großen Anzahl von Mutagenitätstests *in vitro* und *in vivo* zeigen, dass es unwahrscheinlich ist, dass Aciclovir für den Menschen ein genetisches Risiko darstellt.

Kanzerogenität
Aciclovir erwies sich in Langzeitstudien an Ratten und Mäusen als nicht kanzerogen.

Teratogenität
Die systemische Verabreichung von Aciclovir führte in international anerkannten Standardtests zu keinen embryotoxischen oder teratogenen Wirkungen bei Kaninchen, Ratten oder Mäusen. Bei einem nichtstandardisierten Test bei Ratten wurden fetale Anomalien beobachtet, aber erst nach Verabreichung derart hoher subkutaner Dosen, die auch zu maternaler Toxizität führten. 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

Mikrokristalline Cellulose, Povidon K25, Poly(*O*-carboxymethyl)stärke-Natriumsalz, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich], Maisstärke, 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

PVC/PVDC/Aluminium Blisterpackungen mit 25 und 100 Tabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Denk Pharma GmbH & Co. KG
Prinzregentenstraße 79
81675 München

17.01.2024

8. ZULASSUNGSNUMMER

31346.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29.05.1995
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 08.06.2000

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig