

ACICLO BASICS 200 mg/ 400 mg/ 800 mg Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ACICLO BASICS 200 mg
ACICLO BASICS 400 mg
ACICLO BASICS 800 mg

Tabletten

Zur Anwendung bei Kindern über 5 Jahre und Erwachsenen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

ACICLO BASICS 200 mg
1 Tablette enthält 200 mg Aciclovir.

ACICLO BASICS 400 mg
1 Tablette enthält 400 mg Aciclovir.

ACICLO BASICS 800 mg
1 Tablette enthält 800 mg Aciclovir.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

ACICLO BASICS 200 mg

Herpes-simplex-, insbesondere Herpes-genitalis-Infektion der Haut und der Schleimhäute (primärer sowie häufig rezidivierender Herpes genitalis).

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

ACICLO BASICS 400 mg

Herpes zoster (Gürtelrose).

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

ACICLO BASICS 800 mg

Herpes zoster (Gürtelrose).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

ACICLO BASICS 200 mg

Für Erwachsene

Bei Herpes-simplex-Infektionen:

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

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

Immunologisch gesunde Patienten erhalten eine Einzeldosis von 200 mg Aciclovir (1 Tablette) 4mal täglich im Abstand von 6 Stunden. Alternativ dazu können auch 400 mg Aciclovir (2 Tabletten ACICLO BASICS 200 mg) täglich im Abstand von 12 Stunden eingenommen werden. In Einzelfällen kann eine wirksame Vorbeugung auch mit einer Dosierung von 3mal täglich 200 mg Aciclovir im Abstand von 8 Stunden oder 2mal täglich 200 mg Aciclovir im Abstand von 12 Stunden erzielt werden.

Kommt es trotz dieser täglichen Gesamtdosis von 800 mg zum Rezidiv (Durchbruchinfektion), so sind - wie bei der Dosierung bei Herpes-simplex-Infektionen angegeben - 200 mg Aciclovir tagsüber 5mal im Abstand von 4 Stunden über 5 Tage zu verabreichen. Danach wird erneut die obengenannte Dosierung gegeben.

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

Stark immunsupprimierten Patienten, z. B. nach Organtransplantationen, kann eine Einzeldosis von 400 mg Aciclovir (2 Tabletten) 4mal täglich im Abstand von 6 Stunden verabreicht werden. Alternativ kann auch - insbesondere bei Patienten mit gestörter enteraler Resorption - Aciclovir-Trockensubstanz zur intravenösen Infusion angewendet werden.

Hinweis:

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

Für Kinder

Zur Behandlung von Herpes-simplex-Infektionen erhalten Kinder über 5 Jahre die Erwachsenenendosis. Für Kinder unter 5 Jahren stehen andere Darreichungsformen zur Verfügung.

ACICLO BASICS 400 mg

Für Erwachsene

Bei Herpes zoster (Gürtelrose):

Eine Einzeldosis von 800 mg Aciclovir (2 Tabletten) 5mal tagsüber im Abstand von 4 Stunden. Die Behandlungsdauer beträgt 5 - 7 Tage.

Zur Vorbeugung von Herpes-simplex-Infektionen in bestimmten Fällen:

Zur Vorbeugung von schweren Herpes-simplex-Infektionen bei Patienten mit stark geschädigter körpereigener Abwehr in der Zeit eines erhöhten Infektionsrisikos, z. B. nach Organtransplantationen, kann eine Einzeldosis von 400 mg Aciclovir (1 Tablette) 4mal täglich im Abstand von 6 Stunden verabreicht werden. Die Dauer der vorbeugenden Anwendung ist abhängig vom Schweregrad der Schädigung der körpereigenen Abwehr und wird vom Arzt im Einzelfall festgelegt.

ACICLO BASICS 800 mg

Für Erwachsene

Bei Herpes zoster (Gürtelrose):

Eine Einzeldosis von 800 mg Aciclovir (1 Tablette) 5mal tagsüber im Abstand von 4 Stunden. Die Behandlungsdauer beträgt 5 - 7 Tage.

ACICLO BASICS 200 mg / ACICLO BASICS 400 mg / ACICLO BASICS 800 mg

Für Patienten mit Niereninsuffizienz

(siehe Abschnitt 5)

Besonders bei eingeschränkter Nierenfunktion - wie sie insbesondere bei älteren Patienten vermehrt auftreten kann - ist auf eine angemessene Flüssigkeitszufuhr bei der Einnahme von Aciclovir-Tabletten zu achten.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann eine geringere Aciclovir-Dosis - wie nachfolgend angegeben - zur Behandlung ausreichen:

ACICLO BASICS 200 mg/ 400 mg/ 800 mg Tabletten

Indikation	Kreatinin-Clearance (ml/min /1,73 m ²)	Serumkreatinin (µmol/l bzw. mg/dl)		Dosierung der Einzeldosis
		Frauen	Männer	
Herpes-simplex-Infektionen	< 10	> 550	> 750	200 mg Aciclovir (1 Tablette ACICLO BASICS 200 mg) 2mal tägl. alle 12 Stunden
		> 6,22	> 8,48	
Herpes zoster	25-10	280-550	370-750	800 mg Aciclovir (2 Tabletten ACICLO BASICS 400 mg bzw. 1 Tablette ACICLO BASICS 800 mg) 3mal tägl. alle 8 Stunden
		3,17-6,22	4,18-8,45	
	< 10	> 550	> 750	800 mg Aciclovir (2 Tabletten ACICLO BASICS 400 mg bzw. 1 Tablette ACICLO BASICS 800 mg) 2mal tägl. alle 12 Stunden
		> 6,22	> 8,45	

Art der Anwendung:

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

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

Dauer der Anwendung:

ACICLO BASICS 200 mg

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 ge-

sunden 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.

ACICLO BASICS 400 mg

Beim Herpes zoster beträgt die Behandlungsdauer 5 bis 7 Tage.

Die Dauer der Anwendung bei der Prophylaxe von schweren Herpes-simplex-Infektionen bei stark immunsupprimierten Patienten (siehe Abschnitt 4) wird von der Schwere der Immunsuppression und von der Dauer des Infektionsrisikos bestimmt.

ACICLO BASICS 800 mg

Bei Herpes zoster beträgt die Behandlungsdauer 5 bis 7 Tage.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber Aciclovir-haltigen Arzneimitteln.

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Keine

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Probenecid verringert die renale Ausscheidung von Aciclovir um etwa 30 %, was zu einem Anstieg der mittleren Eliminationshalbwertszeit von Aciclovir führen kann.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:
Sollte sich eine Behandlung in der Schwangerschaft als notwendig erweisen, so sind der Nutzen und die möglichen Risiken sorgfältig gegeneinander abzuwägen.

Stillzeit:
Nach Verabreichung von Aciclovir-haltigen Arzneimitteln wurde Aciclovir

in der Muttermilch gefunden. Deshalb soll während der Behandlung mit Aciclovir-Tabletten nicht gestillt werden.

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

Keine bekannt.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig: (≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1000 bis < 1/100)
Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1000)
Sehr selten (< 1/10.000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Nach Einnahme von Aciclovir-Tabletten wurden bisher folgende Nebenwirkungen gelegentlich beobachtet:

Hautausschläge, die nach Absetzen des Arzneimittels verschwanden, wurden bei wenigen Patienten beobachtet. Über Magen-Darm-Störungen wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Abdominalschmerz berichteten einige Patienten.

Ferner kam es gelegentlich zu neurologischen Erscheinungen, hauptsächlich in Form von Schwindel, Verwirrheitszuständen, Halluzinationen und Schläfrigkeit. Diese Nebenwirkungen, die nach Absetzen des Arzneimittels wieder verschwanden, traten für gewöhnlich bei Patienten mit geschädigter Nierenfunktion oder anderen Erkrankungen, die das Auftreten dieser unerwünschten Wirkungen begünstigen, auf.

Darüber hinaus wurden in Einzelfällen Entfremdungserlebnisse, die nach Absetzen des Arzneimittels wieder verschwanden, beobachtet.

Vorübergehende Krampfanfälle und Psychosen, insbesondere bei dem Einsatz von Aciclovir als intravenöse Infusion bei komplizierten Krankheitsverläufen, wurden beobachtet.

Selten traten vorübergehende Bilirubin-, Leberenzym-, Serumharnstoff- und Kreatinin-Anstiege sowie ein leichtes Absinken hämatologischer Parameter auf.

Ebenfalls selten wurden Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit, Schlaflosigkeit sowie Müdigkeit beobachtet. In seltenen Fällen wurde auch über Atembeschwerden berichtet.

ACICLO BASICS 200 mg/ 400 mg/ 800 mg Tabletten

Gelegentlich und in unklarem Zusammenhang mit der Einnahme von Aciclovir-Tabletten wurde von vermehrter Haarausdünnung (diffuser Haarausfall) berichtet.

In sehr seltenen Fällen wurde akutes oder chronisches Nierenversagen, auch schwere Verlaufsformen, beobachtet.

4.9 Überdosierung

Aciclovir wird nur zum Teil aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert (s. a. Abschnitt Bioverfügbarkeit). Aufgrund der bisherigen Erfahrungen ist bei einer auf einmal oral eingenommenen Dosis von bis zu 5 g mit keinen Vergiftungserscheinungen zu rechnen. Erfahrungen mit der oralen Einmalgabe höherer Dosen liegen nicht vor. Deshalb sollte bei einer Einnahme von Dosen über 5 g Aciclovir der Patient engmaschig überwacht werden. Bei der versehentlichen Verabreichung einer intravenösen Dosis von bis zu 80 mg/kg konnten keine Nebenwirkungen festgestellt werden.

Aciclovir ist hämodialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Guanosin-Analogon, Virostatikum, Virus-DNS-Polymerase-Hemmstoff

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 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 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 30mal 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. Somit ermittelt man für Zellkulturen ein Verhältnis der Hemmkonzentrationen bis zu 3000.

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 5mal am Tag liegen bei durchschnittlich $3,02 \pm 0,5 \mu\text{mol/l}$ (200 mg), $5,21 \pm 1,32 \mu\text{mol/l}$ (400 mg) bzw. $8,16 \pm 1,98 \mu\text{mol/l}$ (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 $1,61 \pm 0,3 \mu\text{mol/l}$ (200 mg), $2,59 \pm 0,53 \mu\text{mol/l}$ (400 mg) bzw. $4,0 \pm 0,72 \mu\text{mol/l}$ (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 $300 - 650 \text{ mg Aciclovir/m}^2 \text{ KO}$, 5mal am Tag verabreicht wurde, konnten Plasmaspitzenwerte von durchschnittlich 5,7 bis $15,1 \mu\text{mol/l}$ ermittelt werden. Bei Säuglingen im Alter von 1 - 6 Wochen wurden nach der oralen Verabreichung von 600 mg Aciclovir/ $\text{m}^2 \text{ KO}$ alle 6 Stunden Plasmaspitzenwerte von 17,3 bzw. $8,6 \mu\text{mol/l}$ gemessen.

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.

➤ Verteilung in den Organen

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.

➤ Metabolismus und 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 nach i.v.-Gabe von Aciclovir Plasmaspitzenspitzenwerte ($t_{1/2\beta}$) von $2,87 \pm 0,76$ Stunden und für Neugeborene und Säuglinge bis zu 3 Monaten von $4,1 \pm 1,2$ 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 Plasmaspitzenspitzenzeit ($t_{1/2\beta}$) um 18 % verlängert und die Fläche unter der Plasmakonzentrationszeitkurve um 40 % vergrößert. Bei einer Bioverfügbarkeit von etwa 20 % werden ca. 80 % der Gesamt-Aciclovir-Dosis mit den Faeces ausgeschieden.

ACICLO BASICS 200 mg/ 400 mg/ 800 mg Tabletten

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 m² bei einer Dosierung von 5mal 200 mg/Tag. Eine Dosisreduktion ist deshalb ab diesem Wert angezeigt (s.a. Abschnitt Dosierung).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxikologische Eigenschaften

a) Akute Toxizität

Die LD₅₀ 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.

b) 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.

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

In folgenden Tests wurden keine mutagenen Effekte von Aciclovir beobachtet:

Ames-Test mit *S. typhimurium*, Säugetierzellen (CHO-Zellen) und Mauslymphomtest (6-Thioguanin-, AA und Ouabainresistenz) in vitro. Dominant-Letal-Test in vivo bei der Maus (25 und 50 mg/kg i.p.) und Lymphozyten von Patienten, die 5 Tage lang 3mal täglich 5 mg/kg i.v. oder 5mal 200 mg Aciclovir/Tag oral erhielten.

In folgenden Tests wurden bei hohen und zum Teil zytotoxischen Konzentrationen von Aciclovir mutagene Effekte beobachtet:

Mauslymphomzellen am Thymidinkinase (TK+/-)Locus.

Wegen der Besonderheit des TK-Locus in bezug auf die Aktivierung des Aciclovir könnten Klone als Folge der Chromosomenveränderung, aber auch als Folge einer Selektion aufgetreten sein.

In vitro traten bei menschlichen Lymphozytenkulturen Chromosomenbrüche erst ab 550 µmol/l auf. In vivo wurden lediglich an Knochenmarkzellen von weiblichen Ratten Chromosomenbrüche bei 100 mg/kg i.v. beobachtet, nicht jedoch bei männlichen Ratten.

Die i.p.-Gabe von 100 mg/kg verursachte bei chinesischen Hamstern keine Chromosomenveränderung, wohl aber 500 mg/kg, die aber auch mit einer generellen Toxizität verbunden war. Dosen von 50 mg/kg i.v. führten weder bei Ratten noch bei chinesischen Hamstern zu Chromosomenbrüchen, was einem "no effect level" von etwa 200 µmol/l entspricht.

Untersuchungen über die Gonadenkonzentration von Aciclovir nach i.v.-Gabe bei männlichen und weiblichen Ratten ergaben Gewebewerte, die 1/3 des "no effect levels" bei weiblichen und weniger als 1/10 des "no effect levels" bei männlichen Ratten betragen.

Bei Zugrundelegung eines Schwellenwertes für eine mögliche mutagene Wirkung des Aciclovir ist selbst durch die Verabreichung der oralen Höchstdosis von 5mal 800 mg Aciclovir das Erreichen eines solchen Wertes auszuschließen. Ein mutagenes Risiko besteht demnach nicht.

Im Transformationstest an Mäusefibroblasten bewirkte Aciclovir bei 200 µmol/l ein verändertes Wachstumsverhalten der Monolayer-Zellkulturen (Typ III foci).

In Langzeitstudien (2 Jahre) bei Ratten und Mäusen erwies sich Aciclovir als nicht kanzerogen.

d) Reproduktionstoxizität

1. Teratogenität / Embryotoxizität

Nach subkutaner Verabreichung von bis zu 25 mg Aciclovir/kg 2mal am Tag an Ratten während der Organogenese zwischen dem 7. und 17. bzw. 6. und 15. Tag der Trächtigkeit waren weder maternal toxische Effekte noch Entwicklungsstörungen oder Mißbil-

dungen bei den Feten oder Jungtieren feststellbar. Nach der intravenösen bzw. subkutanen Verabreichung von bis zu 25 mg Aciclovir/kg 2mal am Tag an Kaninchen zwischen dem 6. und 18. Tag der Trächtigkeit (Organogenese) waren ebenfalls weder maternal toxische Effekte noch nachteilige Wirkungen auf die Entwicklung der Embryos bzw. Feten feststellbar.

Während die o.g. Standardtests keine Hinweise auf embryotoxische bzw. teratogene Wirkungen von Aciclovir erkennen ließen, wurden in einer weiteren Untersuchung nach subkutaner Verabreichung von 3mal 100 mg Aciclovir/kg an Ratten am 10. Tag der Trächtigkeit (während der Organogenese) Fehlbildungen der Feten (Anophthalmien und Schwanzanomalien) beobachtet.

Bei der o.g. Dosis traten maternal toxische Effekte (Nephrotoxizität) auf. Darüber hinaus waren die maternalen Aciclovir-Plasmakonzentrationen 43 – 58fach, 67 – 90fach bzw. 153 – 167fach höher als die beim Menschen nach wiederholter Verabreichung von 800 mg, 400 mg bzw. 200 mg (tagsüber 5mal, alle 4 Stunden) im steady state gemessenen durchschnittlichen Aciclovirkonzentrationen im Plasma, so dass die klinische Bedeutung dieser Untersuchung sehr fraglich ist.

2. Fertilität

Weitgehend reversible ungünstige Wirkungen auf die Spermatogenese bei Ratten und Beagle-Hunden 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.

Erfahrungen bei der oralen Anwendung von Aciclovir bei Frauen liegen nicht vor.

Oral verabreichtes Aciclovir hat beim Mann keine Auswirkung auf die Zahl, Morphologie und Motilität der Spermien.

Bioverfügbarkeit

Die Bioverfügbarkeit oral applizierten Aciclovirs beträgt etwa 20 % der verabreichten Dosis.

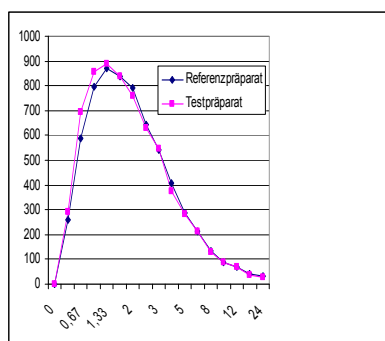
Eine im Jahr 1995 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 11 Probanden ergab im Vergleich zum Referenzpräparat:

ACICLO BASICS 200 mg/ 400 mg/ 800 mg Tabletten

	Testpräparat	Referenzpräparat
maximale Plasmakonzentration (C_{max}):	909,583 ± 30,0	929,399 ± 30,2
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t_{max}):	1,394 ± 29,9	1,303 ± 29,1
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve ($AUC_{0-\infty}$):	4091,58 ± 25,2	4053,00 ± 28,8

Angabe der Werte als Mittelwert und Streubreite

Mittlere Plasmaspiegelverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:



6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Poly(O-carboxymethyl)stärke Natriumsalz (Typ A)
vorverkleisterte Stärke (Ph. Eur.)
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Hochdisperses Siliciumdioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtshinweise für die Aufbewahrung

Keine.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

ACICLO BASICS 200 mg
OP mit 25 Tabletten (N1)
OP mit 100 Tabletten (N3)
Klinikpackung mit 200 Tabletten (8x25)

ACICLO BASICS 400 mg
OP mit 35 Tabletten (N 2)
OP mit 70 Tabletten (N 3)
Klinikpackung mit 140 Tabletten (4x35)

ACICLO BASICS 800 mg
OP mit 35 Tabletten (N 2)
Klinikpackung mit 140 Tabletten (4x35)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Basics GmbH
Hemmelrather Weg 201
D-51377 Leverkusen
Telefon: (0214) 4 03 99-0
Telefax: (0214) 4 03 99-199
E-mail: info@ranbaxy.de
Internet-Adresse: www.basics.de

8. ZULASSUNGSNUMMERN

ACICLO BASICS 200 mg
24566.00.00

ACICLO BASICS 400 mg
30096.00.00

ACICLO BASICS 800 mg
30096.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

ACICLO BASICS 200 mg
12.10.1995

ACICLO BASICS 400 mg
04.10.1995

ACICLO BASICS 800 mg
04.10.1995

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2009

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig