

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zovirax Suspension
200 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

5 ml Suspension zum Einnehmen enthalten 200 mg Aciclovir.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Sorbitol
Methyl-4-hydroxybenzoat
Propyl-4-hydroxybenzoat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension zum Einnehmen

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Zovirax Suspension 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.

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

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

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

Behandlung von Herpes-simplex-Virus-Erkrankungen bei Erwachsenen

Zovirax sollte so früh wie möglich nach Auftreten der ersten Anzeichen einer Erkrankung eingenommen werden. Insbesondere bei rezidivierenden *Herpes-simplex*-Erkrankungen sollte die Einnahme von Zovirax beim Auftreten der ersten Anzeichen einer erneuten Erkrankung (z. B. Juckreiz, Spannungsgefühl, erste Bläschen) erfolgen.

Immunkompetente Erwachsene

Die Dosierung beträgt 200 mg Aciclovir (ein 5 ml-Messlöffel Zovirax Suspension) 5-mal tagsüber in Abständen von 4 Stunden (tägliche Gesamtdosis: 1.000 mg). Diese Dosierung sollte, falls erforderlich, entsprechend der Kreatinin-Clearance reduziert werden (siehe Abschnitt unten zu Patienten mit Nierenfunktionsstörungen).

Die Behandlung von rezidivierenden HSV-Infektionen sollte über einen Zeitraum von 5 Tagen erfolgen. Bei schweren Erstinfektionen kann es notwendig sein, die Behandlung auszudehnen.

Immungeschwächte Erwachsene

Bei stark immunsupprimierten Patienten oder bei Patienten mit gestörter enteraler

Resorption ist die Anwendung von Aciclovir zur intravenösen Infusion in Erwägung zu ziehen.

Zur Prophylaxe von schweren Verlaufsformen und sehr häufig rezidivierenden genitalen Herpes-simplex-Erkrankungen bei Erwachsenen:Immunkompetente Erwachsene

Immunologisch gesunde Patienten erhalten eine Einzeldosis von 200 mg Aciclovir (ein 5 ml-Messlöffel Zovirax Suspension) 4-mal täglich in Abständen von 6 Stunden (tägliche Gesamtdosis: 800 mg). Alternativ dazu können auch 400 mg Aciclovir (zwei 5 ml-Messlöffel Zovirax Suspension) 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 (ein 5 ml-Messlöffel Zovirax Suspension) in Abständen von 8 Stunden oder 2-mal täglich 200 mg Aciclovir (ein 5 ml-Messlöffel Zovirax Suspension) im Abstand von 12 Stunden erzielt werden.

Diese Dosierung sollte, falls erforderlich, entsprechend der Kreatinin-Clearance reduziert werden (siehe Abschnitt unten zu Patienten mit Nierenfunktionsstörungen).

Zur Vorbeugung von *Herpes-simplex*-Erkrankungen bei immunologisch gesunden Patienten ist die Dauer der Behandlung abhängig von der Schwere der Verlaufsformen und der Häufigkeit der Rezidive. Die Behandlung sollte nach 6 bis 12 Monaten erneut beurteilt werden.

Kommt es trotz der täglichen Gesamtdosis von 800 mg zum Erkrankungsrezidiv, so sind – wie bei der Dosierung bei *Herpes-simplex*-Erkrankungen angegeben – 5-mal täglich 200 mg Aciclovir (ein 5 ml-Messlöffel Zovirax Suspension) tagsüber in Abständen von 4 Stunden über 5 Tage zu verabreichen. Danach wird erneut die oben genannte Dosierung gegeben.

Immungeschwächte Erwachsene

Immunsupprimierte Patienten erhalten zur Vorbeugung eine Einzeldosis von 200 mg Aciclovir (ein 5 ml-Messlöffel Zovirax Suspension) 4-mal täglich in Abständen von 6 Stunden (tägliche Gesamtdosis 800 mg).

Stark immunsupprimierte Patienten, z. B. nach Organtransplantationen, können eine Einzeldosis von 400 mg Aciclovir (zwei 5 ml-Messlöffel Zovirax Suspension) 4-mal täglich in Abständen von 6 Stunden einnehmen (tägliche Gesamtdosis 1600 mg). Alternativ kann auch – insbesondere bei Patienten mit gestörter enteraler Resorption – Aciclovir zur intravenösen Infusion angewendet werden.

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen sollte diese Dosierung entsprechend der Kreatinin-Clearance reduziert werden (siehe Abschnitt unten zu Patienten mit Nierenfunktionsstörungen).

Die Dauer der Anwendung bei der Prophylaxe von *Herpes-simplex*-Erkrankungen bei immunsupprimierten Patienten wird von der Schwere der Immunsuppression und von der Dauer des Erkrankungsrisikos bestimmt.

Besondere PersonengruppenKinder und Jugendliche

Zur Behandlung von *Herpes-simplex*-Erkrankungen erhalten Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren die Erwachsenenendosis, Kinder unter 2 Jahren die Hälfte der Erwachsenenendosis. Die Suspension zum Einnehmen sollte nicht verdünnt werden.

Zur Behandlung von *Herpes*-Infektionen bei Neugeborenen wird die Anwendung von Aciclovir zur intravenösen Infusion empfohlen.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten muss die Möglichkeit einer eingeschränkten Nierenfunktion in Betracht gezogen und die Dosierung entsprechend angepasst werden (siehe Abschnitt zu Patienten mit Nierenfunktionsstörungen). Bei älteren Patienten, die hohe Dosen von Zovirax einnehmen, ist auf eine angemessene Flüssigkeitszufuhr zu achten.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

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

Die empfohlene Dosis für die Behandlung und für die Prophylaxe von *Herpes-simplex*-Erkrankungen führt bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen nicht zu Aciclovir-Konzentrationen im Plasma, die über jene hinausgehen, die sich bei i.v. Infusionen von Aciclovir als sicher erwiesen haben. Für Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min) wird jedoch eine Dosisanpassung auf 2-mal täglich 200 mg Aciclovir (ein 5 ml-Messlöffel Zovirax Suspension) im Abstand von 12 Stunden empfohlen (siehe Tabelle auf Seite 2).

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Hinweis für Diabetiker

5 ml Zovirax Suspension enthalten 2,25 g Sorbitol-Lösung 70 % (entsprechend 1,58 g Sorbitol bzw. 0,13 BE).

Art der Anwendung

Die Einnahme der Zovirax Suspension sollte möglichst nach den Mahlzeiten erfolgen.

Vor Gebrauch ist die Zovirax Suspension zu schütteln!

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Methyl-4-hydroxybenzoat, Propyl-4-hydroxybenzoat oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Überempfindlichkeit gegen Valaciclovir.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

Anwendungsgebiete	Kreatinin-Clearance (ml/min)	Aciclovir-Dosis
<i>Herpes-simplex-Virus (HSV)-Infektionen</i>		
Behandlung einer HSV-Erkrankung		
– immunkompetente Erwachsene	≥ 10 < 10	5-mal täglich 200 mg (alle 4 h) 2-mal täglich 200 mg (alle 12 h)
– stark immungeschwächte Erwachsene	≥ 10 < 10	Die Anwendung von Aciclovir zur intravenösen Infusion ist in Erwägung zu ziehen.
Prophylaxe einer HSV-Erkrankung		
– immunkompetente Erwachsene	≥ 10 < 10	4-mal täglich 200 mg (alle 6 h) oder 2-mal täglich 400 mg (alle 12 h) 2-mal täglich 200 mg (alle 12 h)
– immungeschwächte Erwachsene	≥ 10 < 10	4-mal täglich 200 mg (alle 6 h) 2-mal täglich 200 mg (alle 12 h)
– stark immungeschwächte Erwachsene	≥ 10 < 10	4-mal täglich 400 mg (alle 6 h) 2-mal täglich 200 mg (alle 12 h)

Anwendung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen und älteren Patienten

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

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

Bei stark 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).

Übertragung von Herpes genitalis

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

Dieses Arzneimittel enthält 1,58 g Sorbitol pro 5 ml Suspension zum Einnehmen. Sorbitol kann Magen-Darm-Beschwerden hervorrufen und kann eine leicht laxierende Wirkung haben.

Sorbitol ist eine Quelle für Fructose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz (HFI) dürfen Zovirax Suspension nicht einnehmen/erhalten.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

In Studien nach international akzeptiertem Standard führte eine systemische Exposi-

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

Bei der Anwendung in der Schwangerschaft ist Vorsicht geboten.

Stillzeit

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

Fertilität

Es liegen keine Informationen über einen Einfluss auf die weibliche Fertilität nach oraler oder intravenöser Anwendung von Aciclovir beim Menschen vor. In einer Studie an 20 männlichen Patienten mit normaler Spermienzahl, die Aciclovir oral in Dosen bis zu 1 g pro Tag über bis zu 6 Monate einnahmen, wurden keine klinisch signifikanten Auswirkungen auf die Zahl, Motilität oder Morphologie der Spermien gefunden.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

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

Zur Einteilung der Nebenwirkungen wurde folgende Konvention zugrunde gelegt: Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000) und sehr selten (< 1/10.000).

Daten aus klinischen Studien

Psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen, Schwindel

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

Daten nach der MarkteinführungPsychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems

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

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

Daten aus klinischen StudienErkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Erbrechen, Durchfall, Abdominalschmerzen, Übelkeit

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Fieber, Müdigkeit

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: vorübergehende Bilirubin- und Leberenzym-Anstiege

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten: Serumharnstoff- und Kreatinin-Anstiege

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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

Daten nach der MarkteinführungErkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Thrombozytopenie, Leukopenie, Anämie

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: Hepatitis, Gelbsucht

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: anaphylaktische Reaktionen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr selten: akutes Nierenversagen, Nierenschmerzen

Nierenschmerzen können mit Nierenversagen in Zusammenhang stehen.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten: Dyspnoe

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung**Symptome**

Aciclovir wird nur zum Teil aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert (siehe Abschnitt 5.2).

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

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

Maßnahmen

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

Wirkmechanismus

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

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

Pharmakodynamischer Effekt

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

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 Behandlung mit Aciclovir möglicherweise nicht mehr ansprechen.

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

Die meisten klinischen Isolate mit herabgesetzter Empfindlichkeit wiesen einen relativen Mangel an Virus-Thymidinkinase auf. Jedoch wurde auch von Stämmen mit veränderter Virus-Thymidinkinase oder veränderter DNA-Polymerase berichtet. Während es bei den Isolaten mit Mangel an Thymidinkinase zu einer Verminderung der Replikationsfähigkeit der Viren kam, blieb die Replikationsfähigkeit bei den Isolaten mit strukturellen Enzymveränderungen erhalten.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**Resorption**

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

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

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

Bei Erwachsenen wurde nach einer 1-stündigen Infusion von 2,5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg bzw. 15 mg/kg Aciclovir eine maximale durchschnittliche Plasmakonzentration

tration (C_{max}) im Fließgleichgewicht von 22,7 $\mu\text{mol/l}$ (5,1 $\mu\text{g/ml}$), 43,6 $\mu\text{mol/l}$ (9,8 $\mu\text{g/ml}$), 92 $\mu\text{mol/l}$ (20,7 $\mu\text{g/ml}$) bzw. 105 $\mu\text{mol/l}$ (23,6 $\mu\text{g/ml}$) gemessen. 7 Stunden später wurden zugehörige Basiswerte (C_{min}) von 2,2 $\mu\text{mol/l}$ (0,5 $\mu\text{g/ml}$), 3,1 $\mu\text{mol/l}$ (0,7 $\mu\text{g/ml}$), 10,2 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 $\mu\text{g/ml}$) bzw. 8,8 $\mu\text{mol/l}$ (2,0 $\mu\text{g/ml}$) ermittelt. Werden bei Kindern im Alter von über 1 Jahr Dosen von 250 mg/m² bzw. 500 mg/m² Aciclovir angewendet, so sind die jeweiligen maximalen Plasmawerte (C_{max}) und die Basiswerte (C_{min}) nahezu mit den Werten identisch, die bei Erwachsenen nach Anwendung von 5 mg/kg bzw. 10 mg/kg erzielt werden. Bei Neugeborenen und Säuglingen bis zu 3 Monaten, bei denen alle 8 Stunden 10 mg/kg Aciclovir als 1-stündige Infusion angewendet wurde, wurden eine C_{max} von 61,2 $\mu\text{mol/l}$ (13,8 $\mu\text{g/ml}$) und eine C_{min} von 10,1 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 $\mu\text{g/ml}$) ermittelt. Eine andere Gruppe von Neugeborenen und Säuglingen (bis zu 3 Monaten), bei denen alle 8 Stunden 15 mg/kg Aciclovir angewendet wurde, wiesen etwa dosisproportionale Anstiege mit einer C_{max} von 83,5 $\mu\text{mol/l}$ (18,8 $\mu\text{g/ml}$) und einer C_{min} von 14,1 $\mu\text{mol/l}$ (3,2 $\mu\text{g/ml}$) auf.

Verteilung

Aus dem biexponentiellen Verlauf der Aciclovir-Kinetik kann man schlussfolgern, dass Aciclovir in hohen Konzentrationen ins Gewebe und in die Organe gelangt und aus diesen wieder langsam abflutet. Das Verteilungsvolumen bei Erwachsenen im Steady State beträgt $50 \pm 8,7 \text{ l/1,73 m}^2$, bei Neugeborenen und Säuglingen bis zu 3 Monaten $28,8 \pm 9,3 \text{ l/1,73 m}^2$. Für die Eiweißbindung wurden Werte zwischen 9 % und 33 % ermittelt.

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

Biotransformation und Elimination

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

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

Wird Aciclovir eine Stunde nach Einnahme von 1 g Probenecid gegeben, so wird die Plasmahalbwertszeit ($t_{1/2\beta}$) um 18 % verlängert und die Fläche unter der Plasma-Konzentrations-Zeit-Kurve um 40 % vergrößert. Bei einer Bioverfügbarkeit von etwa 20 %

werden ca. 80 % der Gesamt-Aciclovir-Dosis mit den Faeces ausgeschieden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz beträgt die durchschnittliche Plasmahalbwertszeit etwa 19,5 Stunden. Die mittlere Plasmahalbwertszeit während der Hämodialyse beträgt 5,7 Stunden. Während der Hämodialyse fallen die Aciclovir-Plasmaspiegel um etwa 60 %.

Obleich die für die Behandlung und Prophylaxe von *Herpes-simplex*-Erkrankungen empfohlene Dosis bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht zu Aciclovir-Konzentrationen im Plasma führt, die über jene hinausgehen, die sich bei der i.v. Gabe von Aciclovir als sicher erwiesen haben, sollte bei Kreatinin-Clearance-Werten von $< 10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ eine Dosisreduktion auf 200 mg (ein 5 ml-Messlöffel Zovirax Suspension) 2-mal täglich erfolgen (siehe auch Abschnitt 4.2).

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Die Pharmakokinetik von Aciclovir bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen, die Aciclovir oral einnehmen, wurde nicht untersucht. Aciclovir wird nur in geringem Maße ($< 15\%$) über eine Verstoffwechslung eliminiert. Angesichts der therapeutischen Breite von Aciclovir sind keine klinisch relevanten Effekte einer Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von oral eingenommenem Aciclovir zu erwarten.

HIV-infizierte Patienten

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Aus den Untersuchungen zur chronischen Toxizität liegen keine Erkenntnisse vor, die zu dem Verdacht führen, dass beim Menschen bisher unbekannte Nebenwirkungen auftreten könnten.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sorbitol-Lösung 70 %, Glycerol, Mikrokristalline Cellulose und Carmellose-Natrium, Vanillin, Bananenaroma, gereinigtes Wasser, Methyl-4-hydroxybenzoat und Propyl-4-hydroxybenzoat.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen mit 62,5 ml und 125 ml Suspension zum Einnehmen. Zur Dosierung der Suspension liegt der Packung ein Dosepellöffel bei.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
80700 München
Service Tel.: 0800 1 22 33 55
Service Fax: 0800 1 22 33 66
E-Mail: produkt.info@gsk.com
http://www.glaxosmithkline.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Zul.-Nr.: 11374.00.01

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
21. Dezember 1989

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
05. Juli 2002

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

PAE 23039

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt