

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Aciclobene 800 mg - Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 800 mg Aciclovir.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weißer Oval-Oblongtabletten mit beidseitiger Bruchkerbe

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Therapie von Herpes zoster und Varicellen

Prophylaxe bei schwer immunsupprimierten Patienten, wie

- a) bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion (CD4 Zellen $< 200/\text{mm}^3$, einschließlich Patienten mit AIDS oder schweren ARC-Symptomen)
- b) zur CMV-Prophylaxe und Verringerung der Mortalität bei Patienten nach Knochenmarktransplantationen

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Herpes zoster und Varizellen

Erwachsene

Herpes zoster und Varizellen: 800 mg (= 1 Tablette) Aciclovir 5mal täglich alle 4 Stunden. Während der Nacht besteht eine achtstündige Einnahmepause.

Behandlungsdauer: 7 Tage.

Bei intensiv immunsupprimierten Patienten z.B. nach Knochenmarktransplantationen oder bei Patienten mit ungenügender Resorption aus dem Darm ist eine intravenöse Verabreichung von Aciclobene in Betracht zu ziehen.

Varizellen bei Kindern

Über 6 Jahre: 800 mg (= 1 Tablette) Aciclovir 4mal täglich. Genauere Dosisberechnung: 20 mg/kg/KG (nicht mehr als 800 mg) 4mal täglich. Während der Nacht besteht eine achtstündige Einnahmepause.

Behandlungsdauer: 5 Tage.

Herpes zoster bei immunkompetenten Kindern

Keine spezifischen Daten verfügbar.

Bei intensiv immunsupprimierten Patienten z.B. nach Knochenmarktransplantationen oder bei Patienten mit ungenügender Resorption aus dem Darm ist eine intravenöse Verabreichung von Aciclobene in Betracht zu ziehen.

Schwer immunsupprimierte Patienten, fortgeschrittene HIV-Infektion (CD4 < 200/mm³) oder nach Knochenmarktransplantationen

Erwachsene und Kinder über 2 Jahre

800 mg Aciclovir 4mal täglich.

Nach Knochenmarktransplantationen wird vor der oralen Aciclobene-Therapie eine 1monatige Therapie mit Aciclobene i.v. empfohlen.

Die Dauer der Studie bei Knochenmarktransplantationen betrug 6 Monate, bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion 12 Monate. Die Studienergebnisse weisen darauf hin, dass eine längere Behandlungsdauer von weiterem Nutzen für die Patienten sein könnte.

Ältere Patienten

Die Möglichkeit einer beeinträchtigten Nierenfunktion muss beachtet werden, und die Dosierung dementsprechend reduziert werden (siehe Dosierung bei Patienten mit Niereninsuffizienz). Auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr ist zu achten.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Vorsicht bei Verabreichung von Aciclovir an Patienten mit Niereninsuffizienz.

Auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr ist zu achten.

Bei Patienten mit Varizellen und Herpes-zoster-Infektionen sowie bei schwer immunsupprimierten Patienten mit Niereninsuffizienz wird folgende Dosierung empfohlen:

Kreatinin-Clearance von 10 bis 25 ml/min: 800 mg (= 1 Tablette) 3mal täglich alle 8 Stunden.

Kreatinin-Clearance unter 10 ml/min: 800 mg (= 1 Tablette) 2mal täglich alle 12 Stunden.

Art der Anwendung

Die Tabletten sind möglichst nach den Mahlzeiten mit reichlich Flüssigkeit einzunehmen.

Patienten, denen das Schlucken von Tabletten Schwierigkeiten bereitet, können die Tabletten auch in einem Glas Wasser (mindestens 50 ml) auflösen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Aciclovir und/oder Valaciclovir oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Um einen größtmöglichen Behandlungserfolg zu erzielen, sind Aciclobene 800 mg-Tabletten möglichst frühzeitig nach Auftreten der Symptome einzusetzen. Bei rezidivierenden Infektionen ist die Behandlung bereits im Prodromalstadium, d.h. bei Auftreten der ersten Anzeichen einer erneuten Erkrankung (z. B. Juckreiz, Spannungsgefühl, erste Bläschen), zu beginnen.

Während einer hochdosierten oralen Aciclobene-Behandlung ist auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten.

Das Risiko einer Niereninsuffizienz wird durch die Anwendung von Aciclovir zusammen mit anderen nephrotoxischen Arzneimitteln erhöht.

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, eine Übertragung des Virus zu vermeiden, speziell im akuten Stadium.

In Zweifelsfällen hat eine fachärztliche dermatologische Abklärung zu erfolgen.

Anwendung bei Patienten mit Niereninsuffizienz und älteren Patienten:

Aciclovir wird über die Niere ausgeschieden, daher muss die Dosis bei Patienten mit Niereninsuffizienz reduziert werden. Bei älteren Patienten kann eine verminderte Nierenfunktion vorliegen, daher muss auch in dieser Patientengruppe eine Dosisreduktion in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2). Auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr ist zu achten.

Sowohl bei älteren Patienten als auch bei Patienten mit Niereninsuffizienz besteht ein erhöhtes Risiko für neurologische Nebenwirkungen. Daher sind diese Patientengruppen bezüglich dieser Nebenwirkungen engmaschig zu kontrollieren. Bei den berichteten Fällen waren diese Reaktionen im Allgemeinen nach Beendigung der Behandlung reversibel (siehe Abschnitt 4.8).

Da über die prophylaktische Anwendung von Aciclovir bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder Anurie noch keine Angaben vorliegen, hat ein Einsatz von Aciclovir unter diesen Bedingungen nicht zu erfolgen.

Bei längerdauernder Therapie sind Blutbild-, Leber- und Nierenkontrollen angezeigt.

Länger dauernde oder wiederholte Gabe von Aciclovir bei schwer immunkomprimierten Personen kann zur Selektion von Virusstämmen mit verminderter Empfindlichkeit führen, welche auf fortgesetzte Aciclovir Behandlung möglicherweise nicht ansprechen (siehe Abschnitt 5.1).

Sonstiger Bestandteil

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Aciclovir wird hauptsächlich unverändert durch aktive renale tubuläre Sekretion über den Urin ausgeschieden. Alle Arzneimittel, die gleichzeitig verabreicht werden und über den gleichen Mechanismus ausgeschieden werden, können die Konzentration von Aciclovir im Plasma erhöhen. **Probenecid** und **Cimetidin** erhöhen durch diesen Mechanismus die AUC von Aciclovir und reduzieren die renale Clearance. Wird Aciclovir 1 Stunde nach 1 g Probenecid gegeben, wird die terminale Halbwertszeit um 18% verlängert, die Fläche unter der Plasma-Konzentrations-Zeit-Kurve um 40% vergrößert. Ähnliche Anstiege der Plasma-AUCs von Aciclovir und des inaktiven Metaboliten von **Mycophenolat mofetil**, einem Immunsuppressivum, das bei Transplantat-Patienten eingesetzt wird, traten bei gleichzeitiger Verabreichung beider Substanzen auf.

Eine experimentelle Studie an 5 männlichen Probanden weist darauf hin, dass die Begleittherapie mit Aciclovir die AUC des gesamt verabreichten **Theophyllins** um ungefähr 50 % erhöht. Es wird empfohlen die Plasma Konzentrationen während einer Begleittherapie mit Aciclovir zu messen.

Aufgrund der großen therapeutischen Breite von Aciclovir ist jedoch keine Dosisanpassung erforderlich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Siehe klinische Studien in Abschnitt 5.3.

Schwangerschaft

Ein post-marketing Schwangerschaftsregister dokumentierte den Ausgang von Schwangerschaften nach Anwendung von Aciclovir. Es zeigte sich bei Personen, die Aciclovir ausgesetzt waren, keine erhöhte Anzahl an kongenitalen Anomalien im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung. Aufgetretene Anomalien zeigten weder Eindeutigkeit noch ein konsistentes Muster, das auf eine gemeinsame Ursache hindeuten würde.

Systemische Verabreichung von Aciclovir in international anerkannten Standard Tests führte zu keinen embryotoxischen oder teratogenen Effekten bei Hasen, Ratten oder Mäusen. Bei einem Nicht-Standard-Test bei Ratten, wurden fötale Anomalien beobachtet, aber erst nach so hohen subkutanen Dosen, dass sie zur Toxizität der Mutter führten. Die klinische Relevanz dieser Erkenntnisse ist ungewiss.

Der mögliche Nutzen für die Mutter muss gegen ein potentielles Risiko für das Kind abgewogen werden.

Der Eintritt einer Schwangerschaft während einer Aciclovir-Therapie ist möglichst zu vermeiden.

Stillzeit

Nach oraler Gabe von 200 mg Aciclovir 5mal täglich betrug die Konzentration in der Muttermilch das 0,6- bis 4,1fache der entsprechenden Plasmakonzentration. Das bedeutet eine Aciclovir-Exposition von 0,3 mg/kg/Tag für den Säugling. Daher ist während einer Therapie mit Aciclovir das Stillen zu vermeiden.

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

Der klinische Status des Patienten und das Nebenwirkungsprofil (z.B.: Kopfschmerzen, Schwindel) von Aciclovir ist zu berücksichtigen, wenn die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen des Patienten überlegt wird.

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

4.8 Nebenwirkungen

Folgende Klassifikation bezüglich Häufigkeitsangaben von Nebenwirkungen wurde angewendet:

Sehr häufig:	≥1/10
Häufig:	≥1/100, <1/10
Gelegentlich:	≥1/1.000, <1/100
Selten:	≥1/10.000, <1/1.000
Sehr selten:	<1/10.000
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Anaphylaxie

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr selten: Unruhe, Verwirrtheit, Halluzinationen, Symptome von Psychosen, Entfremdungserlebnisse (verschwanden nach Absetzen des Arzneimittels), Schlaflosigkeit, Somnolenz, Koma

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen, Schwindel

Sehr selten: Tremor, Ataxie, Dysarthrie, Krampfanfälle, Encephalopathie

Die oben genannten Nebenwirkungen sind im Allgemeinen reversibel und kommen üblicherweise bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen oder mit anderen prädisponierenden Faktoren vor (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten: Dyspnoe

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und Abdominalschmerzen

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Reversibler Anstieg des Bilirubin und der Leberenzyme

Sehr selten: Hepatitis, Gelbsucht

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Pruritus, Hautausschlag (einschließlich Photosensitivität)

Gelegentlich: Urticaria, verstärkter diffuser Haarausfall

Selten: Angioödem

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten: Serumharnstoff- und Kreatininanstiege

Sehr selten: Nierenfunktionsstörungen, Hämaturie, Nierenschmerzen, akutes Nierenversagen

Nierenschmerzen können mit Nierenversagen in Zusammenhang stehen.

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 direkt über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9. Überdosierung

Symptome

Aciclovir wird vom Gastrointestinaltrakt nur teilweise resorbiert. Nach Einzeldosen bis zu 20 g sind keine toxischen Wirkungen zu erwarten. Die versehentliche wiederholte Einnahme von oralem Aciclovir über mehrere Tage wurde von gastrointestinalen Symptomen (wie Übelkeit und Erbrechen) sowie von neurologischen Effekten (Kopfschmerzen und Verwirrtheit) begleitet.

Eine Überdosierung mit i.v. verabreichtem Aciclovir führte zu erhöhten Werten von Serumkreatinin, Serumharnstoff und in der Folge zu Niereninsuffizienz.

Neurologische Symptome einschließlich Verwirrtheit, Halluzinationen, Unruhe, Anfälle und Koma wurden in Zusammenhang mit einer Überdosierung beschrieben.

Therapie

Patienten sind sorgfältig auf Zeichen von Toxizität zu beobachten. Eine Hämodialyse erhöht die Entfernung von Aciclovir aus dem Blut signifikant und kann daher im Fall einer symptomatischen Überdosierung als Therapieoption angesehen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nukleoside und Nukleotide, exkl. Inhibitoren der Reversen Transkriptase, ATC-Code: J05AB01

Aciclovir ist ein synthetisches Purinnukleosid-Analog mit *in-vitro* und *in-vivo*-Hemmwirkung auf menschliche Herpesviren, einschließlich Herpes-simplex-Viren (HSV) Typ 1 und 2, Varicella -Zoster-Viren (VZV), Epstein-Barr-Virus (EBV) und Cytomegalievirus (CMV). In Zellkulturen zeigte Aciclovir die größte antivirale Wirksamkeit gegen HSV-1, gefolgt von HSV-2, VZV, EBV und CMV. Die Hemmwirkung von Aciclovir auf HSV-1, HSV-2, VZV, EBV und CMV ist hochselektiv.

In normalen, nicht-infizierten Zellen wird Aciclovir von der Thymidinkinase (TK) nicht als Substrat angenommen, daher ist die Toxizität gegenüber vom Virus nicht befallenen menschlichen Zellen sehr gering. Durch die virale (HSV, VZV und EBV codierte) Thymidinkinase wird Aciclovir zunächst zum Monophosphat, einem Nukleosid-Analog, in weiteren Schritten unter Beteiligung zelleigener Enzyme zum Di- und Triphosphat umgewandelt. Aciclovir-Triphosphat interferiert mit der Virus-DNS-Polymerase und hemmt die virale DNS-Replikation, indem nach seinem Einbau in die virale DNS ein Kettenabbruch erfolgt.

Länger dauernde oder wiederholte Behandlungen mit Aciclovir können bei stark immun-supprimierten Patienten zur Selektion von Virusstämmen mit verminderter Empfindlichkeit führen, die auf weitere Aciclovir-Therapien nicht mehr ansprechen. Bei den meisten der klinischen Isolate mit verminderter Empfindlichkeit fehlte auch bisweilen die virale TK; ebenso wurden Stämme mit veränderter viraler TK oder DNS-Polymerase nachgewiesen. *In vitro* hat die Aciclovir-Exposition von HSV-Isolaten zur Entwicklung weniger empfindlicher Stämme geführt. Der Zusammenhang zwischen *in-vitro*-Empfindlichkeit von HSV-Isolaten und der klinischen Ansprechbarkeit auf die Aciclovir-Therapie ist noch nicht geklärt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Aciclovir wird nach oraler Verabreichung nur teilweise aus dem Darm resorbiert.

Mittlere Steady-state-Plasmaspitzenkonzentrationen (C^{ss}_{max}) nach Dosen von 200 mg 5 mal täglich betragen 3,1 μMol (0,7 $\mu\text{g/ml}$), äquivalente Plasmaspiegel (C^{ss}_{min}) 1,8 μMol (0,4 $\mu\text{g/ml}$). C^{ss}_{max} -Spiegel nach Dosen von 400 mg bzw. 800 mg 5mal täglich betragen 5,3 μMol (1,2 $\mu\text{g/ml}$) bzw. 8 μMol (1,8 $\mu\text{g/ml}$). C^{ss}_{min} -Spiegel betragen 2,7 μMol (0,6 $\mu\text{g/ml}$) und 4 μMol (0,9 $\mu\text{g/ml}$).

Verteilung

Die Aciclovirkonzentration im Liquor beträgt ca. 50% der entsprechenden Plasmakonzentration.

Die Plasmaproteinbindung ist relativ gering (9-33%), Wechselwirkungen mit anderen Substanzen durch Verdrängung von der Bindungsstelle sind nicht zu erwarten.

Biotransformation/Elimination

Bei Erwachsenen beträgt die terminale Plasmahalbwertszeit nach i.v. Applikation ca. 2,9 Stunden.

Aciclovir wird größtenteils unverändert über die Niere ausgeschieden. Die renale Aciclovir-Clearance ist wesentlich größer als die Kreatinin-Clearance, was darauf hinweist, dass die Ausscheidung nicht nur mittels glomerulärer Filtration, sondern auch mittels tubulärer Sekretion erfolgt. Als einziger

signifikanter Metabolit wurde 9-Carboxymethoxymethylguanin im Harn nachgewiesen, ca. 10-15% der verabreichten Dosis.

Bei Neugeborenen bis zu 3 Monaten, denen alle 8 Stunden 10 mg/kg KG als Infusion über 1 Stunde verabreicht wurde, betragen die Plasmaspitzenwerte 61,2 µM (13,8 µg/ml) bzw. Basiswerte 10,1 µM (2,3 µg/ml). Bei einer separaten Gruppe von Neugeborenen, denen alle 8 Stunden 15 mg/kg KG verabreicht wurden, zeigte sich eine in etwa zur Dosierung proportionale Erhöhung, mit C_{max} von 83,5 µM (18,8 µg/ml) und Basiswert von 14,1 µM (3,2 µg/ml).

Spezielle Patientengruppen

Bei Patienten mit chronischen Nierenfunktionsstörungen betrug die Plasmahalbwertszeit 19,5 Stunden.

Die mittlere Halbwertszeit während der Dialyse betrug 5,7 Stunden.

Die Aciclovir-Plasmaspiegel wurden durch die Dialyse auf 60% reduziert.

Bei älteren Patienten nimmt die Körperclearance mit zunehmenden Alter ab, verbunden mit einer herabgesetzten Kreatininclearance, obwohl es nur zu geringen Änderungen der terminalen Halbwertszeit kommt.

Studien bei HIV-Patienten, die Aciclovir zusätzlich zur Zidovudin-Therapie erhielten, zeigten keine offensichtlichen Veränderungen des pharmakokinetischen Verhaltens der beiden Substanzen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Ergebnisse einer großen Anzahl von Mutagenitätstests *in vitro* und *in vivo* lassen keine besonderen Gefahren von Aciclovir für den Menschen erkennen.

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

Bei systemischen Dosen, die weit über den therapeutisch angewendeten liegen, wurden größtenteils reversible Wirkungen auf die Spermatogenese in Verbindung mit der Gesamtoxizität bei Ratten und Hunden berichtet. Untersuchungen von oral verabreichtem Aciclovir an zwei Generationen in Mäusen ergaben keinen Hinweis einer Wirkung auf die Fertilität.

Es gibt keine Daten über die Wirkung von oral oder i.v. verabreichten Aciclovir-Formulierungen auf die weibliche Fertilität beim Menschen. In einer Studie an 20 Männern mit normaler Spermienzahl zeigte die Verabreichung von oralem Aciclovir in Dosierungen bis zu 1 g pro Tag, über einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten, keine klinisch signifikante Wirkung auf die Anzahl, Beweglichkeit oder Morphologie der Spermien.

Die systemische Verabreichung von Aciclovir führte in international anerkannten Standardtests zu keinen embryotoxischen oder teratogenen Wirkungen bei Kaninchen, Ratten oder Mäusen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Carboxymethylstärke-Natrium
Polyvidon
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

PVC-/Aluminium-Blisterpackung zu 35 Stück

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Niederlande
Tel.Nr.: +43/1/97007-0
Fax-Nr.: +43/1/97007-66
e-mail: info@ratiopharm.at

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-22291

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 9. Dezember 1997
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 05. Juni 2012

10. STAND DER INFORMATION

10.2020

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.