

## Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

### 1. Bezeichnung des Arzneimittels

Aciclostad 400 mg Tabletten

### 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Tablette enthält 400 mg Aciclovir.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. Darreichungsform

Tablette

Weißer längliche Tablette mit einseitiger Bruchrille.

Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

### 4. Klinische Angaben

#### 4.1 Anwendungsgebiete

- Prophylaxe von, häufig rezidivierenden Herpes-genitalis-Infektionen bei immunkompetenten Patienten.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

***Prophylaxe von, häufig rezidivierenden Herpes-genitalis-Infektionen bei immunkompetenten Patienten:***

Erwachsene:

400 mg 2 x täglich in 12-stündigen Abständen.

Die Dauer der Prophylaxe richtet sich nach der Dauer des erhöhten Infektionsrisikos des Patienten. Bei einer Langzeittherapie sollte die Behandlung, wenn möglich, nach einigen Monaten (z.B. 6-12) unterbrochen werden, um eventuelle Änderungen des natürlichen Krankheitsverlaufes feststellen zu können.

Dosierung bei Kindern:

Zur Prophylaxe von häufig rezidivierenden Herpes-genitalis-Infektionen bei immunkompetenten Kindern liegen keine spezifischen Daten vor.

Dosierung bei älteren Patienten:

Bei älteren Patienten nimmt die Aciclovir-Clearance parallel zur Kreatinin-Clearance ab.

Bei älteren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist besonders auf eine Dosisanpassung zu achten.

Während einer hochdosierten Aciclovir-Behandlung sollte bei älteren Patienten auf ausreichende Flüssigkeits-zufuhr geachtet werden.

#### Patienten mit Niereninsuffizienz

Besondere Vorsicht ist bei Verabreichung von Aciclovir an Patienten mit Niereninsuffizienz geboten. - Auf eine angemessene Flüssigkeitszufuhr sollte geachtet werden.

Kreatinin-Clearance über 10 ml/min

(Serumkreatinin: Frauen < 550 µMol/l, Männer < 750 µMol/l):

Standarddosierung.

Kreatinin-Clearance unter 10 ml/min:

200 mg 2 x täglich im Abstand von 12 Stunden.

Bei der Behandlung von Herpes simplex Infektionen bei Patienten mit Niereninsuffizienz führt die empfohlene orale Dosis nicht zu einer höheren Aciclovir Konzentration als jener, die bei i.v. Infusion als ungefährlich festgelegt wurde.

#### Art der Anwendung

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

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

Prophylaktische Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion bzw. bei Patienten mit Anurie (siehe Abschnitt 4.4 "Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung").

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Um einen größtmöglichen Behandlungserfolg zu erzielen, sollten Aciclovir 400 mg Tabletten möglichst frühzeitig nach Auftreten der ersten Symptome eingesetzt werden. Bei wiederkehrenden Herpes-simplex-Infektionen sollte die Behandlung bereits im Prodromalstadium d.h. sofort bei Auftreten der ersten

Anzeichen einer erneuten Erkrankung (z.B. Juckreiz, Spannungsgefühl, erste Bläschen) begonnen werden.

Während einer i.v. oder hochdosierten oralen Aciclostad 400 mg Tabletten-Behandlung sollte auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr geachtet werden.

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

Die Patienten sollen darauf hingewiesen werden, eine Übertragung des Virus zu vermeiden, speziell im akuten Stadium.

In Zweifelsfällen sollte eine fachärztliche dermatologische Abklärung 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 (siehe Abschnitt 4.2). Bei älteren Patienten kann eine verminderte Nierenfunktion vorliegen, daher muss auch in dieser Patientengruppe eine Dosisreduktion in Erwägung gezogen werden. Sowohl bei älteren Patienten als auch bei Patienten mit Niereninsuffizienz besteht ein erhöhtes Risiko für neurologische Nebenwirkungen. Daher sollten diese Patientengruppen bezüglich dieser Nebenwirkungen engmaschig kontrolliert werden. Bei den berichteten Fällen waren diese Reaktionen im Allgemeinen nach Beendigung der Behandlung reversibel (siehe Abschnitt 4.8).

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).

Sonstige Bestandteile

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**

Es wurden keine klinisch signifikanten Interaktionen festgestellt.

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.

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

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.

##### *Stillzeit*

Nach oraler Gabe von 200 mg Aciclovir 5x täglich betrug die Konzentration in der Muttermilch das 0,6- bis 4,1-fache der entsprechenden Plasmakonzentration, das bedeutet eine Aciclovir-Dosis bis 0,3 mg/kg/Tag. Aciclovir 400 mg Tabletten soll daher nicht an stillende Mütter verabreicht werden.

#### **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 sollte berücksichtigt werden, 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 ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ).

#### **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems**

*Gelegentlich:*

Leicht erniedrigte hämatologische Parameter

*Sehr selten:*

Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie.

#### **Erkrankungen des Immunsystems**

*Selten:*

Anaphylaxie

#### **Psychiatrische Erkrankungen**

*Gelegentlich:* Schlaflosigkeit

*Sehr selten:*

Unruhe, Verwirrtheit, Halluzinationen, Symptome von Psychosen, Somnolenz, Koma

#### **Erkrankungen des Nervensystems**

*Häufig:*

Kopfschmerzen, Schwindel

*Sehr selten*

Tremor, Ataxie, Dysarthrie Krämpfanfälle, Enzephalopathie

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 Mediastinum**

*Selten:*

Dyspnoe

#### **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

*Häufig:*

Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und Abdominalschmerz.

### **Leber- und Gallenerkrankungen**

*Gelegentlich:*

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

Verstärkter, diffuser Haarausfall kann auf einen Großteil von Krankheitsprozessen und Medikamenten zurückzuführen sein, die Verbindung zur Aciclovirtherapie ist demnach ungewiss.

*Selten:*

Angioödem

### **Erkrankungen der Nieren und Harnwege**

*Gelegentlich:*

Serumharnstoff- und Kreatininanstiege

*Sehr selten:*

Nierenfunktionsstörungen, Hämaturie, Akutes Nierenversagen.

Nierenschmerzen,

Nierenschmerzen können mit Nierenversagen in Zusammenhang stehen.

### **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**

*Häufig:*

Fatigue, 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Trasengasse 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 sollten sorgfältig auf Zeichen von Toxizität beobachtet werden. 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: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung/Aciclovir  
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 nicht Virus-infizierten Zelle wird Aciclovir von der Thymidinkinase (TK) nicht als Substrat angenommen, daher ist die Toxizität gegenüber nicht vom Virus befallene menschliche Zelle sehr gering.

Nach Eintritt in herpesinfizierte Zellen wird Aciclovir in das aktive Aciclovir-Triphosphat umgewandelt. Der erste Schritt dieses Prozesses erfordert die Präsenz einer HSV codierten Thymidinkinase. Aciclovir-Triphosphat wirkt als

Inhibitor und als Substrat für die herpesspezifische DNS-Polymerase und hemmt die weitere virale DNS-Synthese, ohne den normalen Zellprozeß zu beeinträchtigen.

In vitro führt die Aciclovir-Exposition von Herpes-simplex-Viren zur Entwicklung von Viren mit verminderter Empfindlichkeit. Diese Viren zeigen gewöhnlich eine Thymidinkinasedefizienz; dieses Enzym ist für die Aktivierung von Aciclovir verantwortlich. In experimentellen Tierversuchen erwiesen sich diese Stämme jedoch als weniger virulent. In offenen kontrollierten Studien wurden ähnliche Virusstämme gelegentlich bei einigen Patienten mit größtenteils schweren Immundefekten, wie z.B. nach Knochenmarktransplantation oder bei Patienten mit kongenitalem schwerem kombiniertem Immundefekt beobachtet. Das Auftreten dieser Viren führte zu keiner Verschlechterung des klinischen Bildes, wobei das Virus in einigen Fällen spontan verschwand. Bei der Behandlung dieser stark immunsupprimierten Patienten können weniger empfindliche Viren auftreten. Eine längere klinische Erfahrung wird jedoch mehr Aufschluß über den Zusammenhang zwischen der *in vitro*-Virusempfindlichkeit und der klinischen Ansprechbarkeit der Aciclovir-Therapie geben.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### *Resorption*

Aciclovir wird nur teilweise aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert.

Mittlere steady state Plasmaspitzenkonzentrationen ( $C^{SSmax}$ ) nach Dosen von 400 mg 5 x täglich betragen 3,1  $\mu$ Mol (0,7  $\mu$ g/ml), äquivalente Plasmaspiegel ( $C^{SSmin}$ ) 1,8  $\mu$ Mol (0,4  $\mu$ g/ml).  $C^{SSmax}$  Spiegel nach Dosen von 400 mg bzw. 800 mg 5 x täglich betragen 5,3  $\mu$ Mol (1,2  $\mu$ g/ml) bzw. 8  $\mu$ Mol (1,8  $\mu$ g/ml).  $C^{SSmin}$  Spiegel betragen 2,7  $\mu$ Mol (0,6  $\mu$ g/ml) und 4  $\mu$  Mol (0,9  $\mu$ g/ml).

Bei immunsupprimierten Kindern im Alter von 3-11 Jahren, denen Aciclovir per os in Dosen von 400 mg, entsprechend 300-650 mg Aciclovir/m<sup>2</sup> KO, 5-mal am Tag verabreicht wurde, konnten Plasmaspitzenwerte von durchschnittlich 5,7 bis 15,1  $\mu$ mol/l ermittelt werden. Bei Säuglingen im Alter von 1-6 Wochen wurden nach der oralen Verabreichung von 600 mg Aciclovir/m<sup>2</sup> KO alle 6 Stunden Plasmaspitzenwerte von 17,3 bzw. 8,6  $\mu$ mol/l gemessen. 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  $\mu$ M (18,8  $\mu$ g/ml) und Basiswert von 14,1  $\mu$ M (3,2  $\mu$ g/ml).

### *Verteilung*

Das Verteilungsvolumen bei Erwachsenen im steady state beträgt 50 $\pm$ 8,7 l/1,73 m<sup>2</sup>, bei Neugeborenen und Säuglingen bis zu 3 Monaten 28,8 $\pm$ 9,3 l/1,73 m<sup>2</sup>. . Aciclovir-Spiegel in der Cerebrospinalflüssigkeit betragen 50% der Plasmaspiegel. Die Plasmaproteinbindung ist relativ gering (9-33%). Wechselwirkungen mit anderen Substanzen durch Verdrängung von der Bindungsstelle sind nicht zu erwarten.

### *Biotransformation / Elimination*

Aciclovir wird bei nierengesunden Patienten zu 62-91% in unveränderter Form und zu 10-15% als einziger signifikanter Metabolit 9-Carboxymethoxymethylguanin renal eliminiert. Für Erwachsene wurden nach i.v.-Gabe von Aciclovir Plasmahalbwertszeiten ( $t_{1/2\beta}$ ) von  $2,87 \pm 0,76$  Stunden. Bei Neugeborenen (0 bis 3 Monate alt), die Infusionen in Dosen von 10 mg/kg über einen Zeitraum von einer Stunde in 8-stündigen Intervallen erhalten haben, betrug die terminale Halbwertszeit 3,8 Stunden.

Die Ausscheidung von Aciclovir erfolgt sowohl mittels glomerulärer Filtration als auch mittels tubulärer Sekretion.

### **Spezielle Patientengruppen**

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 älteren Patienten nimmt die Körperclearance mit zunehmendem 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 Gesamttoxizität 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, Copovidon, Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

5 Jahre.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen!

Nicht über 25 °C lagern!

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Blisterpackungen, PVC/PVDC/Al Blister

Originalpackung mit 60 Tabletten.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. Inhaber der Zulassung**

STADA Arzneimittel GmbH, A-1190 Wien

## **8. Zulassungsnummer**

1-23048

## **9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung**

Datum der Erteilung der Zulassung: 02.06.1999  
Datum der Verlängerung der Zulassung: 05.04.2004

## **10. Stand der Information**

03.2020

### **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten!