

## FACHINFORMATION

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Aciclovir 089PHARM 200 mg Tabletten  
Aciclovir 089PHARM 400 mg Tabletten  
Aciclovir 089PHARM 800 mg Tabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Aciclovir 089PHARM 200 mg Tabletten  
Jede Tablette enthält 200 mg Aciclovir.

Aciclovir 089PHARM 400 mg Tabletten  
Jede Tablette enthält 400 mg Aciclovir.

Aciclovir 089PHARM 800 mg Tabletten  
Jede Tablette enthält 800 mg Aciclovir.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Aciclovir 089PHARM 200 mg  
Weiße, runde, bikonvexe Tabletten mit der Prägung „200“ auf einer Seite und einem Durchmesser von 8,8 - 9,2 mm.

Aciclovir 089PHARM 400 mg  
Weiße, runde, bikonvexe Tabletten mit einem Durchmesser von 10,8 - 11,2 mm.

Aciclovir 089PHARM 800 mg  
Weiße, längliche, bikonvexe Tabletten mit einseitiger Bruchkerbe und folgenden Abmessungen: 10,3 - 10,7 mm (Breite), 19,1 - 19,5 mm (Länge). Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Aciclovir Tabletten werden angewendet zur Behandlung von Herpes-simplex-Virusinfektionen der Haut und der Schleimhaut, einschließlich primärer sowie rezidivierendem Herpes genitalis (nicht

jedoch Infektionen durch dieses Virus bei Neugeborenen sowie schweren Infektionen durch dieses Virus bei immunsupprimierten Kindern).

Aciclovir Tabletten werden angewendet zur Suppression (Vermeidung eines wiederholten Auftretens) rezidivierender Herpes-simplex-Virusinfektionen bei immunkompetenten Patienten.

Aciclovir Tabletten werden angewendet zur Vorbeugung von Herpes-simplex-Virusinfektionen bei immunsupprimierten Patienten.

Aciclovir Tabletten werden angewendet zur Behandlung von Windpocken und Herpes zoster (Gürtelrose), einer durch das Varicella-zoster-Virus hervorgerufenen Infektion.

Aciclovir wird angewendet zur Behandlung von stark immunsupprimierten Patienten, insbesondere solchen im fortgeschrittenen Stadium der HIV-Krankheit ( $CD4^+ < 200/mm^3$ , einschließlich Patienten mit AIDS oder starkem ARC) oder nach einer Knochenmarktransplantation.

Die offiziellen Leitlinien zur ordnungsgemäßen Anwendung von Virostatika sind zu befolgen.

## **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

### **BEHANDLUNG VON HERPES-SIMPLEX-VIRUSINFEKTIONEN**

#### **• Erwachsene**

200 mg Aciclovir werden normalerweise 5-mal täglich im Abstand von ungefähr 4 Stunden angewendet, wobei die nächtliche Dosis ausgelassen wird. Die Behandlung dauert normalerweise 5 Tage, bei schweren Primärinfektionen muss die Behandlungsdauer aber verlängert werden.

Bei stark immunsupprimierten Patienten (z. B. nach einer Knochenmarktransplantation) oder Patienten mit gestörter enteraler Resorption kann die Dosis auf 400 mg verdoppelt oder eine intravenöse Anwendung erwogen werden.

Mit der Anwendung sollte umgehend nach Einsetzen der Infektion begonnen werden. Im Fall einer rezidivierenden Infektion sollte mit der Behandlung am besten während des Prodromalstadiums oder beim ersten Entdecken von Läsionen begonnen werden.

#### **• Kinder und Jugendliche**

Zur Behandlung von Herpes-simplex-Virusinfektionen sollten Kinder ab 2 Jahren die Erwachsenenendosis erhalten, während Säuglinge und Kinder unter 2 Jahren die Hälfte der Erwachsenenendosis erhalten sollten.

Zur Behandlung von Herpes-Virusinfektionen bei Neugeborenen wird intravenöses Aciclovir empfohlen.

- **Ältere Patienten**

Bei älteren Patienten muss die Möglichkeit einer verringerten Nierenfunktion berücksichtigt werden und die Dosis sollte angepasst werden (siehe „Eingeschränkte Nierenfunktion“).

Bei älteren Patienten, die orales Aciclovir in hohen Dosen erhalten, sollte stets eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr gewährleistet sein.

- **Eingeschränkte Nierenfunktion**

Bei Anwendung von Aciclovir bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist Vorsicht geboten. Es muss stets eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr gewährleistet sein.

Während der Behandlung von Herpes-simplex-Infektionen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion führen die empfohlenen oralen Dosen nicht zu einer Anreicherung von Aciclovir oberhalb des Schwellenwerts, der bei intravenöser Infusion als sicher angesehen wird. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance unter 10 ml/min) wird jedoch eine Anpassung der Dosis auf 200 mg Aciclovir 2-mal täglich im Abstand von ungefähr 12 Stunden empfohlen.

## **SUPPRESSION VON HERPES-SIMPLEX-VIRUSINFESTIONEN BEI IMMUNKOMPETENTEN PATIENTEN**

- **Erwachsene**

Zur Suppression von Herpes-simplex-Infektionen bei Personen mit normaler Funktion des Immunsystems werden Dosen von 200 mg Aciclovir 4-mal täglich im Abstand von ungefähr 6 Stunden angewendet.

Bei vielen Patienten reicht die Anwendung von 400 mg Aciclovir 2-mal täglich im Abstand von ungefähr 12 Stunden aus.

Eine Anpassung der Dosen auf 200 mg Aciclovir 3-mal täglich im Abstand von ungefähr 8 Stunden oder sogar auf 2-mal täglich im Abstand von ungefähr 12 Stunden kann ausreichend sein.

Bei manchen Patienten kann es selbst bei einer Tagesgesamtdosis von 800 mg Aciclovir zu einer Exazerbation der Infektion kommen.

Die Behandlung sollte regelmäßig nach 6 bis 12 Monaten unterbrochen werden, um mögliche Änderungen in der normalen Entwicklung der Erkrankung zu beobachten.

- **Kinder und Jugendliche**

Es liegen keine besonderen Erfahrungen zur Suppression von Herpes-simplex-Virusinfektionen bei Kindern mit normaler Immunfunktion vor.

- **Ältere Patienten**

Bei älteren Patienten muss die Möglichkeit einer verringerten Nierenfunktion berücksichtigt werden und die Dosis sollte angepasst werden (siehe „Eingeschränkte Nierenfunktion“).

Bei älteren Patienten, die orales Aciclovir in hohen Dosen erhalten, sollte stets eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr gewährleistet sein.

- **Eingeschränkte Nierenfunktion**

Bei Anwendung von Aciclovir bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist Vorsicht geboten. Es muss stets eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr gewährleistet sein.

Zur Vorbeugung von Herpes-simplex-Virusinfektionen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion führen die empfohlenen oralen Dosen nicht zu einer Anreicherung von Aciclovir oberhalb des Schwellenwerts, der bei intravenöser Infusion als sicher angesehen wird. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance unter 10 ml/min) wird jedoch eine Anpassung der Dosis auf 200 mg Aciclovir 2-mal täglich im Abstand von ungefähr 12 Stunden empfohlen.

### **VORBEUGUNG VON HERPES-SIMPLEX-VIRUSINFEKTIONEN BEI IMMUNSUPPRIMIERTEN PATIENTEN**

- **Erwachsene**

Zur Vorbeugung von Herpes-simplex-Virusinfektionen bei immunsupprimierten Patienten werden normalerweise 200 mg Aciclovir 4-mal täglich im Abstand von ungefähr 6 Stunden angewendet.

Bei stark immunsupprimierten Patienten (z. B. nach einer Knochenmarktransplantation) oder Patienten mit gestörter enteraler Resorption kann die Dosis auf 400 mg Aciclovir verdoppelt oder eine intravenöse Anwendung erwogen werden.

Die Dauer der prophylaktischen Anwendung hängt von der Länge der Risikophase ab.

- **Kinder und Jugendliche**

Zur Prophylaxe von Herpes-simplex-Virusinfektionen werden bei immunsupprimierten Kindern ab 2 Jahren die Erwachsenendosen verabreicht. Säuglinge und Kinder unter 2 Jahren erhalten die Hälfte der Erwachsenendosis.

- **Ältere Patienten**

Bei älteren Patienten muss die Möglichkeit einer verringerten Nierenfunktion berücksichtigt werden und die Dosis sollte angepasst werden (siehe „Eingeschränkte Nierenfunktion“).

Bei älteren Patienten, die orales Aciclovir in hohen Dosen erhalten, sollte stets eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr gewährleistet sein.

- **Eingeschränkte Nierenfunktion**

Bei Anwendung von Aciclovir bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist Vorsicht geboten. Es muss stets eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr gewährleistet sein.

Zur Vorbeugung von Herpes-simplex-Virusinfektionen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion führen die empfohlenen oralen Dosen nicht zu einer Anreicherung von Aciclovir oberhalb des Schwellenwerts, der bei intravenöser Infusion als sicher angesehen wird. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance unter 10 ml/min) wird jedoch eine Anpassung der Dosis auf 200 mg Aciclovir 2-mal täglich im Abstand von ungefähr 12 Stunden empfohlen.

## BEHANDLUNG VON VARIZELLEN UND HERPES ZOSTER

- **Erwachsene**

Zur Behandlung von Varizellen und Herpes zoster sollten Dosen von 800 mg Aciclovir 5-mal täglich im Abstand von ungefähr 4 Stunden angewendet werden, wobei die nächtliche Dosis ausgelassen wird. Die Behandlungsdauer beträgt 7 Tage.

Bei stark immunsupprimierten Patienten (z. B. nach einer Knochenmarktransplantation) oder Patienten mit gestörter enteraler Resorption sollte eine intravenöse Anwendung erwogen werden.

Mit der Anwendung sollte umgehend nach Einsetzen der Infektion begonnen werden. Die Behandlungsergebnisse sind besser, wenn mit der Behandlung unmittelbar nach Auftreten des Ausschlags begonnen wird.

- **Kinder und Jugendliche**

Behandlung der Varizellen bei Kindern:

ab 6 Jahren	800 mg Aciclovir 4-mal täglich
2 bis < 6 Jahren	400 mg Aciclovir 4-mal täglich
unter 2 Jahren	200 mg Aciclovir 4-mal täglich

Eine genauere Dosis kann als 4-mal täglich 20 mg Aciclovir/kg Körpergewicht bis zu einer Höchstdosis von 4-mal täglich 800 mg festgelegt werden. Die Behandlungsdauer beträgt 5 Tage.

Es liegen keine Erfahrungen zur Behandlung von Herpes zoster bei immunsupprimierten Kindern vor.

- **Ältere Patienten**

Bei älteren Patienten muss die Möglichkeit einer verringerten Nierenfunktion berücksichtigt werden und die Dosis sollte angepasst werden (siehe „Eingeschränkte Nierenfunktion“).

Bei älteren Patienten, die orales Aciclovir in hohen Dosen erhalten, sollte stets eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr gewährleistet sein.

- **Eingeschränkte Nierenfunktion**

Bei Anwendung von Aciclovir bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist Vorsicht geboten. Es muss stets eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr gewährleistet sein.

Zur Behandlung von Varizellen und Herpes zoster wird bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance unter 10 ml/min) eine Anpassung der Dosis auf 800 mg 2-mal täglich im Abstand von ungefähr 12 Stunden und bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance zwischen 10 und 25 ml/min) auf 800 mg 3-mal täglich im Abstand von ungefähr 8 Stunden empfohlen.

## **BEHANDLUNG VON PATIENTEN MIT MANIFESTATIONEN EINER SCHWEREN IMMUNDEFIZIENZ**

- **Erwachsene**

Während der Behandlung von Patienten mit Manifestationen einer schweren Immundefizienz sollte Aciclovir in einer Dosis von 800 mg 4-mal täglich im Abstand von ungefähr 6 Stunden angewendet werden.

Der Behandlung von Knochenmark-Empfängern sollte normalerweise eine Therapie mit intravenös angewendeten Aciclovir von bis zu einem Monat vorangehen.

In klinischen Studien betrug die Behandlungsdauer von Knochenmarktransplantationspatienten 6 Monate (1 bis 7 Monate nach Transplantation). In einer klinischen Studie mit Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung dauerte die Behandlung 12 Monate, und eine längere Behandlung hätte wahrscheinlich eine positive Auswirkung auf diese Patienten.

- **Kinder und Jugendliche**

Begrenzte Erfahrungen zur Behandlung von Kindern mit schwerer Immundefizienz legen nahe, dass Kinder älter als 2 Jahre die gleiche Dosis erhalten können wie erwachsene Patienten.

- **Ältere Patienten**

Bei älteren Patienten muss die Möglichkeit einer verringerten Nierenfunktion berücksichtigt werden und die Dosis sollte angepasst werden (siehe „Eingeschränkte Nierenfunktion“).

Bei älteren Patienten, die orales Aciclovir in hohen Dosen erhalten, sollte stets eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr gewährleistet sein.

- **Eingeschränkte Nierenfunktion**

Bei Anwendung von Aciclovir bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist Vorsicht geboten. Es muss stets eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr gewährleistet sein.

Zur Behandlung von Varizellen- und Herpes zoster wird bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance unter 10 ml/min) eine Anpassung der Dosis auf 800 mg 2-mal täglich im Abstand von ungefähr 12 Stunden und bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance zwischen 10 und 25 ml/min) auf 800 mg 3-mal täglich im Abstand von ungefähr 8 Stunden empfohlen.

### Art der Anwendung

Die Tabletten sind zum Einnehmen bestimmt.

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

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

Bei Patienten, die orales Aciclovir in hohen Dosen erhalten, muss stets eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr gewährleistet sein.

Bei Anwendung zusammen mit anderen nephrotoxischen Arzneimitteln besteht ein erhöhtes Risiko für eine Einschränkung der Nierenfunktion.

*Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und älteren 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 sorgfältig auf das Auftreten dieser Nebenwirkungen hin überwacht werden. Aus berichteten Fällen geht hervor, dass diese Reaktionen nach Absetzen der Behandlung im Allgemeinen reversibel waren (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. Diese Virusstämme werden auf eine weitere Behandlung mit Aciclovir möglicherweise nicht mehr ansprechen (siehe Abschnitt 5.1).

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 tubuläre Sekretion in den Urin ausgeschieden. Gleichzeitig angewendete Arzneimittel, die ebenfalls über diesen Mechanismus ausgeschieden werden, können die Plasmakonzentration von Aciclovir erhöhen.

**Probenecid** und **Cimetidin** erhöhen über diesen Mechanismus die AUC (Fläche unter der Plasmakonzentrations-Kurve) von Aciclovir und verringern dessen renale Clearance. Es wurde gezeigt, dass die AUC von Aciclovir und dem inaktiven Metaboliten von **Mycophenolatmofetil**, einem bei Transplantationspatienten angewendeten Immunsuppressivum, bei gemeinsamer Anwendung der Arzneimittel ansteigt. Aufgrund der großen therapeutischen Breite von Aciclovir ist eine Dosisanpassung jedoch nicht erforderlich.

Eine experimentelle Studie mit fünf Männern deutet darauf hin, dass eine gleichzeitige Behandlung mit Aciclovir die AUC des insgesamt angewendeten **Theophyllins** um ungefähr 50 % erhöht. Es wird empfohlen, während der gleichzeitigen Behandlung mit Aciclovir die Plasmakonzentrationen zu bestimmen.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Die Anwendung von Aciclovir sollte nur dann erfolgen, wenn der potenzielle Nutzen die Möglichkeit für unbekannte Risiken überwiegt.

Seit Markteinführung werden die Schwangerschaftsergebnisse von Frauen, die in irgendeiner Form Aciclovir erhielten, in einem Schwangerschaftsregister dokumentiert. Das Register zeigt keine Erhöhung in der Anzahl von Geburtsfehlern bei Aciclovir exponierten Personen verglichen mit der Allgemeinbevölkerung.

Die aufgetretenen Geburtsfehler zeigten weder Einzigartigkeit noch ein konsistentes Muster, sodass keine gemeinsame Ursache vermutet werden kann. Allerdings könnten nur epidemiologische Studien das Ausbleiben von Risiken bestätigen.

Die systemische Anwendung von Aciclovir in international anerkannten Standardtests rief keine embryotoxischen oder teratogenen Wirkungen bei Kaninchen, Ratten oder Mäusen hervor (siehe Abschnitt 5.3).

Bei der Abwägung des potenziellen Nutzens der Behandlung gegenüber möglichen Risiken ist allerdings Vorsicht angebracht.

#### Stillzeit

Nach Einnahme von 200 mg Aciclovir 5-mal täglich wurden in der Muttermilch Aciclovir-Konzentrationen gefunden, die dem 0,6 bis 4,1-Fachen der jeweiligen Plasmaspiegel entsprechen. Ein Säugling würde bei diesen Spiegeln potenziell Aciclovir-Dosen von bis zu 0,3 mg/kg/Tag ausgesetzt sein. Bei der Anwendung von Aciclovir bei stillenden Frauen ist daher Vorsicht angebracht.

#### Fertilität

Bisher liegen keine Informationen zur Wirkung von Aciclovir auf die Fertilität bei Frauen vor. Eine Studie mit 20 männlichen Patienten mit normaler Spermienzahl zeigte, dass die Einnahme von Aciclovir, in Dosen von bis zu 1 g pro Tag über bis zu 6 Monate, keine klinisch signifikante Wirkung auf die Anzahl, Motilität oder Morphologie der Spermien hatte.

Siehe klinische Studien in Abschnitt 5.2.

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

Der klinische Zustand 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 von Aciclovir auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Allerdings ist auf Grundlage der Pharmakologie des Wirkstoffs nicht von einer beeinträchtigenden Auswirkung auf die oben genannten Aktivitäten auszugehen.

### **4.8 Nebenwirkungen**

Die Häufigkeitskategorien der nachfolgend aufgeführten Nebenwirkungen dienen nur als Anhaltspunkte, da für viele Wirkungen keine Daten zur Berechnung der Häufigkeiten vorliegen. Ferner können Nebenwirkungen abhängig von der Indikation in ihrer Häufigkeit variieren.

Zur Einteilung der Nebenwirkungen gemäß der Häufigkeit ihres Auftretens wurde folgende Konventionen zugrunde gelegt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) und sehr selten ( $< 1/10\ 000$ ).

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

Sehr selten: Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie

## **Erkrankungen des Immunsystems**

Selten: Anaphylaxie

## **Psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems**

Häufig: Kopfschmerzen, Schwindelgefühl

Sehr selten: Agitiertheit, Verwirrtheit, Tremor, Ataxie, Dysarthrie, Halluzinationen, psychotische Symptome, Konvulsionen, Benommenheit, Enzephalopathie, Koma

Die oben aufgeführten Symptome sind im Allgemeinen reversibel und werden normalerweise bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung oder anderen prädisponierenden Faktoren berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

## **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums**

Selten: Kurzatmigkeit

## **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Abdominalschmerz

## **Leber- und Gallenerkrankungen**

Selten: Reversibler Anstieg von Bilirubin- und Leberenzymspiegeln

Sehr selten: Hepatitis und Ikterus

## **Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes**

Häufig: Jucken, Urtikaria (einschließlich Lichtempfindlichkeitsreaktion)

Gelegentlich: Urtikaria, fortgeschrittener Haarausfall

Fortgeschrittener Haarausfall wurde einer großen Vielzahl von Krankheiten und Arzneimitteln zugeordnet. Der direkte Zusammenhang dieser Erkrankung mit der Aciclovir-Behandlung ist unklar.

Selten: Angioödem

## **Erkrankungen der Nieren und Harnwege**

Selten: Anstieg der Harnstoff- und Kreatininspiegel im Blut

Sehr selten: akute Niereninsuffizienz, Nierenschmerz

Nierenschmerz kann mit Niereninsuffizienz einhergehen.

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

Häufig: Ermüdung, 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: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

### Symptome

Aciclovir wird nur zum Teil aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Nach einer Einzeldosis von 20 g Aciclovir traten im Allgemeinen keine toxischen Symptome auf. Eine versehentliche, wiederholte Einnahme von hochdosiertem Aciclovir über mehrere Tage war verbunden mit dem Auftreten von gastrointestinalen Symptomen wie Übelkeit und Erbrechen oder neurologischen Symptomen wie Kopfschmerzen und Verwirrtheit.

### Behandlung

Der Patient muss engmaschig auf das mögliche Auftreten von toxischen Manifestationen überwacht werden. Hämodialyse führt zu einem signifikanten Anstieg der Elimination von Aciclovir aus dem Blut und sollte im Falle einer symptomatischen Überdosierung daher als eine Behandlungsoption erwogen werden.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, direkt wirkende antivirale Mittel, Nucleoside und Nucleotide, exkl. Inhibitoren der Reversen Transkriptase, ATC-Code: J05AB01.

### Wirkmechanismus

Aciclovir ist ein synthetisches Purin-Nucleosid-Analogon, welches *in vitro* und *in vivo* eine hemmende Wirkung gegen humane Herpes-Viren, einschließlich Herpes-simplex-Virus (HSV) des Typs 1 und 2, Varicella-zoster-Virus (VZV), Epstein-Barr-Virus (EBV) und Cytomegalovirus (CMV) aufweist. In Zellkulturen zeigt Aciclovir die größte antivirale Wirkung gegen HSV-1 und danach (mit abnehmender Wirkung) gegen HSV-2, VZV, EBV und CMV.

Die hemmende Wirkung von Aciclovir gegen HSV-1, HSV-2, VZV, EBV und CMV ist hoch selektiv. Das Enzym Thymidinkinase (TK) der gesunden, nicht infizierten Zellen verwendet Aciclovir kaum als Substrat, daher ist die Toxizität auf Säugetier-Wirtszellen gering. Die TK hingegen, die durch das HSV-, VZV- oder EBV-Virus codiert ist, wandelt Aciclovir in Aciclovir-Monophosphat um, ein Nucleosid-Analogon, welches weiter in Diphosphat und schließlich durch Zellenzyme in Triphosphat umgewandelt wird. Aciclovir-Triphosphat interferiert mit der viralen DNA-Polymerase und hemmt die virale DNA-Replikation mit dem Resultat, dass nach Einbau in die Virus-DNA ein Kettenabbruch erfolgt.

## Pharmakodynamische Wirkungen

Längere oder wiederholte Behandlungen mit Aciclovir könnten bei stark immunsupprimierten Personen zu einer Selektion von Virusstämmen mit reduzierter Empfindlichkeit führen, die nicht mehr auf eine weitere Behandlung mit Aciclovir ansprechen könnten.

Die meisten der klinischen Isolate mit reduzierter Empfindlichkeit zeigten einen relativen Mangel an viraler TK, aber es wurde auch über Stämme mit veränderter TK oder viraler DNA-Polymerase berichtet. Auch *in vitro* kann eine Exposition von HSV-Isolaten mit Aciclovir zu weniger empfindlichen Stämmen führen. Die Beziehung zwischen der *in vitro* bestimmten Empfindlichkeit der HSV-Isolate und der klinischen Antwort auf die Behandlung mit Aciclovir ist nicht klar.

Studien haben gezeigt, dass das frühe Einleiten der Behandlung der Gürtelrose mit Aciclovir eine positive Wirkung auf Schmerzen hat und die Inzidenz einer postherpetischen Neuralgie reduzieren kann.

Klinische Studien haben gezeigt, dass orales Aciclovir, wenn es in Kombination mit anderen antiviralen Therapien gegeben wurde (hauptsächlich orales Retrovir), die Mortalität bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung reduzierte. Bei einer vorher stattfindenden einmonatigen intravenösen Therapie mit Aciclovir wird die Mortalität bei Patienten, die sich einer Knochenmarktransplantation unterziehen, reduziert.

Alle Patienten sind darauf hinzuweisen, eine mögliche Übertragung des Virus zu vermeiden, insbesondere dann, wenn aktive Läsionen vorliegen.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Aciclovir wird nur zum Teil aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Die durchschnittliche orale Bioverfügbarkeit nach Einnahme liegt zwischen 10 % und 20 %. Eine mittlere Spitzenkonzentration ( $C_{max}$ ) von 0,4 µg/ml wird ungefähr 1,6 Stunden nach Gabe einer Dosis von 200 mg in Form einer Suspension zum Einnehmen oder als Tabletten erreicht. Bei oralen Dosen von 200 mg, die alle 4 Stunden gegeben werden, steigt die mittlere Steady-state-Plasmaspitzenkonzentration ( $C_{ssmax}$ ) auf 0,7 µg/ml (3,1 µmol). Weniger als dosisproportionale Anstiege der  $C_{ssmax}$ -Werte werden nach Dosen von 400 mg und 800 mg, die in Abständen von 4 Stunden gegeben wurden, beobachtet, mit Werten von 1,2 bzw. 1,8 µg/ml (5,3 bzw. 8 µmol).

### Verteilung

Das durchschnittliche Verteilungsvolumen von 26 l weist darauf hin, dass Aciclovir in der gesamten Körperflüssigkeit verteilt wird. Die scheinbaren Werte nach oraler Gabe ( $V_d/F$ ) reichten von 2,3 bis 17,8 l/kg. Die Bindung von Aciclovir an Plasmaproteine ist relativ gering (9 % bis 33 %) und Arzneimittelwechselwirkungen aufgrund einer Verdrängung von Bindungsstellen werden nicht erwartet. Die Konzentrationen von Aciclovir in der Zerebrospinalflüssigkeit entsprechen ungefähr 50 % der entsprechenden Steady-state-Plasmakonzentrationen.

### Biotransformation

Aciclovir wird größtenteils unverändert über die Nieren ausgeschieden. Der einzig bekannte Metabolit im Urin ist 9-Carboxymethoxy-methylguanin, der 10 % bis 15 % der im Urin nachweisbaren gegebenen Dosis ausmacht.

### Elimination

Nach einer Dosis von 200 mg beträgt die mittlere systemische Exposition ( $AUC_{0-\infty}$ ) von Aciclovir 1,9 bis 2,2  $\mu\text{g}\times\text{h}/\text{ml}$ . Bei Erwachsenen betrug die terminale Plasmahalbwertszeit von Aciclovir nach oraler Gabe 2,8 bis 4,1 Stunden. Die renale Clearance von Aciclovir ( $CL_r = 14,3 \text{ l/h}$ ) ist wesentlich größer als die Kreatinin-Clearance, was darauf hinweist, dass die renale Ausscheidung nicht nur mittels glomerulärer Filtration, sondern auch mittels tubulärer Sekretion erfolgt. Die Halbwertszeit und Gesamt-Clearance von Aciclovir hängen von der Nierenfunktion ab. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird daher eine Dosierungsanpassung empfohlen.

Bei Neugeborenen (0 bis 3 Monate), die alle 8 Stunden mit Dosen von 10 mg/kg in Form einer 1-stündigen Infusion behandelt wurden, betrug die finale Plasmahalbwertszeit 3,8 Stunden.

### Besondere Patientengruppen

Bei diesen Patienten betrug die finale Plasmahalbwertszeit von Aciclovir 3,8 Stunden. Bei älteren Patienten nimmt die Gesamt-Clearance mit zunehmendem Alter ab, was mit einer herabgesetzten Kreatinin-Clearance einhergeht, obwohl es nur zu einer geringen Änderung der finalen Plasmahalbwertszeit von Aciclovir kommt.

Bei Patienten mit chronischem Nierenversagen betrug die mittlere finale Halbwertszeit von Aciclovir 19,5 Stunden. Die durchschnittliche Halbwertszeit von Aciclovir während Hämodialyse betrug 5,7 Stunden. Die Plasmakonzentrationen von Aciclovir verringerten sich während Dialyse um ungefähr 60 %.

Klinische Studien haben keine offensichtlichen Veränderungen im pharmakokinetischen Verhalten von Aciclovir oder Zidovudin gezeigt, wenn beide Substanzen gemeinsam HIV-infizierten Patienten gegeben wurden.

### Klinische Studien

Es liegen keine Informationen zur Wirkung von Aciclovir in oraler Form oder in Form von i.v. Infusionen auf die weibliche Fertilität vor. In einer klinischen Studie mit 20 Männern mit normaler Spermienzahl führte die Einnahme von oralem Aciclovir in einer Dosis von bis zu 1 g pro Tag über bis zu 6 Monate zu keiner signifikanten Wirkung auf die Anzahl, Morphologie oder Motilität der Spermien.

## **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 Anwendung von Aciclovir in international anerkannten Standardtests rief keine embryotoxischen oder teratogenen Wirkungen bei Ratten, Kaninchen oder Mäusen hervor.

Bei einem nicht standardisierten Test bei Ratten wurden fetale Abnormalitäten beobachtet, aber erst bei solch hohen subkutanen Dosen, die zu einer maternalen Toxizität führten. Die klinische Relevanz dieser Erkenntnisse ist ungewiss.

### Fertilität

Nur bei Aciclovir-Dosen, die weit über den therapeutisch angewendeten liegen, wurden größtenteils reversible Nebenwirkungen auf die Spermatogenese in Verbindung mit der Gesamttoxizität bei Ratten und Hunden berichtet.

Untersuchungen an zwei Generationen in Mäusen ergaben keinen Hinweis einer Wirkung von Aciclovir auf die Fertilität.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Mikrokristalline Cellulose  
Povidon K30  
Carboxymethylstärke-Natrium Typ A  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

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

Aciclovir 089PHARM, 200 mg und 400 mg: Nicht über 30 °C lagern.  
Aciclovir 089PHARM, 800 mg: Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

#### Aciclovir 089PHARM 200 mg Tabletten

PVC/Aluminium-Blistertpackungen mit Tabletten, in Packungsgrößen von 25 und 100 Tabletten.

#### Aciclovir 089PHARM 400 mg Tabletten

PVC/Aluminium-Blistertpackungen mit Tabletten, in Packungsgrößen von 35 und 70 Tabletten.

#### Aciclovir 089PHARM 800 mg Tabletten

PVC/Aluminium-Blistertpackungen mit Tabletten, in Packungsgrößen von 35 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

089PHARM GmbH  
Terminalstraße Mitte 18  
85356 München

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

7013743.00.00  
7013744.00.00  
7013745.00.00

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG**

04.12.2024

## **10. STAND DER INFORMATION**

04.12.2024

## **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig