

1. Bezeichnung des Arzneimittels**Aciclovir 400 Heumann**

Tabletten mit 400 mg Aciclovir

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Tablette enthält 400 mg Aciclovir.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette

Bei Aciclovir 400 Heumann handelt es sich um weiße, oblonge, bikonvexe Tabletten mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Für Erwachsene**Bei *Herpes zoster* (Gürtelrose)

800 mg Aciclovir (entspr. 2 Tabletten Aciclovir 400 Heumann) 5-mal tagsüber im Abstand von 4 Stunden.

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

Zur Vorbeugung von schweren *Herpes-simplex*-Infektionen bei Patienten mit stark geschädigter körpereigener Abwehr in der Zeit eines erhöhten Infektionsrisikos, z. B. nach Organtransplantationen, kann 400 mg Aciclovir (entspr. 1 Tablette Aciclovir 400 Heumann) 4-mal täglich im Abstand von 6 Stunden verabreicht werden.

Die Dauer der vorbeugenden Anwendung ist abhängig vom Schweregrad der Schädigung der körpereigenen Abwehr und wird vom Arzt im Einzelfall festgelegt.

Für Patienten mit Niereninsuffizienz

Besonders bei eingeschränkter Nierenfunktion – wie sie insbesondere bei älteren Patienten vermehrt auftreten kann – ist auf eine angemessene Flüssigkeitszufuhr bei der Einnahme von Aciclovir Heumann zu achten. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann eine geringere Aciclovir-Dosis – wie in der Tabelle angegeben – zur Behandlung ausreichen.

Die Einnahme der Tabletten sollte unzerkaut möglichst nach den Mahlzeiten mit Flüssigkeit (z. B. 1 Glas Wasser) erfolgen. Zur erleichterten Einnahme können die Tabletten geteilt oder in einem Glas Wasser suspendiert und getrunken werden. Besonders bei eingeschränkter Nierenfunktion, wie sie insbesondere bei älteren Patienten vermehrt auftreten kann, ist auf eine angemessene Flüssigkeitszufuhr während der Therapie zu achten.

Indikation	Kreatinin-Clearance (ml/min/1,73 m ²)	Serumkreatinin (μmol/l) bzw. (mg/dl)		Dosierintervalle der Einzeldosen
		Frauen	Männer	
<i>Herpes-simplex</i> - Infektionen	< 10	> 550 > 6,22	> 750 > 8,48	200 mg Aciclovir (entspr. ½ Tbl. Aciclovir 400 Heumann) 2-mal täglich alle 12 Stunden
<i>Herpes zoster</i>	25–10	280–550 3,17–6,22	370–750 4,18–8,48	800 mg Aciclovir (entspr. 2 Tbl. Aciclovir 400 Heumann) 3-mal täglich alle 8 Stunden
	< 10	> 550 > 6,22	> 750 > 8,48	800 mg Aciclovir (entspr. 2 Tbl. Aciclovir 400 Heumann) 2-mal täglich alle 12 Stunden

Dauer der Behandlung

Bei *Herpes zoster* beträgt die Behandlungsdauer 5–7 Tage.

Die Dauer der Anwendung bei der Prophylaxe von schweren *Herpes-simplex*-Infektionen bei stark immunsupprimierten Patienten (siehe Abschnitt 4.1) wird von der Schwere der Immunsuppression und von der Dauer des Infektionsrisikos bestimmt.

4.3 Gegenanzeigen

Aciclovir Heumann darf nicht angewendet werden bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff (Aciclovir), Valaciclovir oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung**Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und ältere 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 daher sorgfältig auf das Auftreten derartiger Wirkungen hin beobachtet werden. Aus den berichteten Fällen geht hervor, dass diese Reaktionen nach Absetzen der Behandlung im Allgemeinen reversibel waren (siehe Abschnitt 4.8). Längere Anwendungsdauer oder wiederholte Anwendung von Aciclovir bei stark immunsupprimierten Patienten kann zu einer Selektion von Virus-Stämmen mit verringerter Sensitivität führen, die auf eine fortgesetzte Aciclovir-Behandlung nicht mehr ansprechen (siehe Abschnitt 5.1).

Hydratationsstatus

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Klinisch signifikante Wechselwirkungen wurden bisher nicht festgestellt.

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. Probenecid und Cimetidin erhöhen die Plasmakonzentration aufgrund dieses Mechanismus, und verringern die renale Ausscheidung von Aciclovir. Bei einer gemeinsamen Anwendung von Aciclovir und Mycophenolatmofetil, einem Immunsuppressivum, wurde ein ähnlicher Anstieg im Plasma gefunden. Aufgrund der großen therapeutischen Breite von Aciclovir ist eine Dosisanpassung jedoch nicht erforderlich.

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 Fetus/Neugeborenen schließen. Bisher sind keine anderen einschlägigen epidemiologischen Daten verfügbar. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf die Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen.

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

Der Gesundheitszustand des Patienten und das Nebenwirkungsprofil von Aciclovir Heumann sind bei der Beurteilung der Verkehrstüchtigkeit und der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen zu berücksichtigen. Es wurden keine Studien durchgeführt, in denen der Einfluss von Aciclovir auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen untersucht wurde.

4.8 Nebenwirkungen

Die mit den unten aufgeführten unerwünschten Wirkungen verbundenen Häufigkeitseinteilungen sind Schätzungen. Für die meisten Ereignisse liegen keine geeigneten Daten zur Berechnung der Häufigkeiten vor. Ferner können unerwünschte Ereignisse abhängig von der Indikation in ihrer Häufigkeit variieren.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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, Thrombopenie.

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: anaphylaktische Reaktionen.

Psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindel, Kopfschmerzen.
Sehr selten: allgemeine körperliche Unruhe, Verwirrheitszustände, Tremor, Ataxie, Dysarthrie, Halluzinationen, Symptome von Psychosen, Krampfanfälle, Schläfrigkeit, Enzephalopathie, Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma.

Die oben genannten Ereignisse waren im Allgemeinen reversibel und wurden überwiegend bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder mit prädisponierenden Faktoren berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten: Dyspnoe.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Abdominalschmerzen.

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: vorübergehender Anstieg von Bilirubin und Leberenzymen.

Sehr selten: Hepatitis und Gelbsucht.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Juckreiz, Hautausschlag (einschließlich Photosensibilisierungsreaktionen).

Gelegentlich: Urtikaria, beschleunigter diffuser Haarausfall.

Selten: Angioödem.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten: Anstieg von Serumharnstoff und Kreatinin.

Sehr selten: akutes Nierenversagen, Nierenschmerzen.
Nierenschmerzen können in Verbindung mit einem Nierenversagen stehen.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Müdigkeit, 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, 53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

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

Nach der Einnahme von Einzeldosen 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 (Übelkeit und Erbrechen) und neurologischen Symptomen (Kopfschmerzen und Verwirrtheit).

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

Maßnahmen

Patienten sollten sorgfältig auf Anzeichen von Toxizität hin beobachtet werden. Durch Hämodialyse kann die Elimination von Aciclovir aus dem Blut beschleunigt werden. Daher kann eine Hämodialyse im Fall von Anzeichen einer Überdosierung in Betracht gezogen werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

ATC-Code: J05AB01

Wirkmechanismus

Aciclovir ist eine pharmakologisch inaktive Substanz, die erst nach der Penetration in eine Zelle, die mit *Herpes-simplex*-Viren (HSV) oder *Varicella-zoster*-Viren (VZV) infiziert ist, zu einem Virostatikum wird. Diese Aktivierung des Aciclovir wird katalysiert durch die HSV- oder VZV-Thymidinkinase, einem Enzym, das die Viren zu ihrer Replikation dringend benötigen. Vereinfacht kann man sagen, dass das Virus sein eigenes Virostatikum synthetisiert. Im Einzelnen laufen dabei folgende Schritte ab:

1. Aciclovir penetriert vermehrt in Herpes-infizierte Zellen.
2. Die in diesen Zellen vorliegende Virus-Thymidinkinase phosphoryliert Aciclovir zum Aciclovir-Monophosphat.
3. Zelluläre Enzyme überführen Aciclovir-Monophosphat in das eigentliche Virostatikum, das Aciclovir-Triphosphat.
4. Aciclovir-Triphosphat besitzt eine 10- bis 30-mal stärkere Affinität zur Virus-DNS-Polymerase als zur zellulären DNS-Polymerase und hemmt somit selektiv die Aktivität des viralen Enzyms.

Diese Einzelschritte führen insgesamt zu einer sehr wirkungsvollen Reduktion der Virusproduktion.

Im Plaque-Reduktions-Test wurde für HSV-infizierte Vero-Zellen (= Zellkulturen aus dem Nierenparenchym des grünen afrikanischen Affen) ein ED₅₀-Hemmwert von 0,1 µmol Aciclovir/l gemessen, dagegen war ein ED₅₀-Wert von 300 µmol Aciclovir/l erforderlich, um das Wachstum nicht infizierter Vero-Zellkulturen zu verhindern. Somit ermittelte man für Zellkulturen ein Verhältnis der Hemmkonzentration bis zu 3.000.

Wirkungsspektrum *in vitro*:

Sehr empfindlich:

- *Herpes-simplex*-Virus Typ I und II,
- *Varicella-zoster*-Virus.

Empfindlich:

- *Epstein-Barr*-Virus.

Teilweise empfindlich bis resistent:

- *Zytomegalie*-Virus.

Resistent:

- RNS-Viren, Adenoviren und Pockenviren.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption, Plasmaspiegel

Aciclovir wird nur teilweise aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Die im Steady state ermittelten Plasmaspitzenwerte nach wiederholter oraler Gabe von 200 mg, 400 mg und 800 mg Aciclovir in einem Abstand von 4 Stunden 5-mal am Tag liegen bei durchschnittlich 3,02 ± 0,5 µmol/l (200 mg), 5,21 ± 1,32 µmol/l (400 mg) bzw. 8,16 ± 1,98 µmol/l (800 mg). Diese Werte werden nach etwa 1,5 ± 0,6 Stunden erreicht. Die entsprechenden Plasma-Basiswerte betragen etwa 4 Stunden nach oraler Gabe von Aciclovir 1,61 ± 0,3 µmol/l (200 mg), 2,59 ± 0,53 µmol/l (400 mg) bzw. 4,0 ± 0,72 µmol/l (800 mg). 24 Stunden nach Absetzen von Aciclovir Tabletten ist kein Aciclovir im Körper mehr nachweisbar.

Bei Neugeborenen im Alter von 0 bis 3 Monaten, die alle 8 Stunden mit einer Dosis von 10 mg/kg (als Infusion über eine Dauer von 1 Stunde) behandelt wurden, wurden folgende Werte festgestellt: C_{SS}max =

61,2 µmol (13,8 µg/ml) und $C_{ssmin} = 10,1$ µmol (2,3 µg/ml). Bei einer anderen Gruppe von Neugeborenen, die mit einer Dosis von 15 mg/kg alle 8 Stunden behandelt wurden, trat ein dosisproportionaler Anstieg auf, mit $C_{max} = 83,5$ µmol (18,8 µg/ml) und $C_{min} = 14,1$ µmol (3,2 µg/ml).

Bei immunsupprimierten Kindern im Alter von 3–11 Jahren, denen Aciclovir per os in Dosen von 400 mg, entsprechend 300–650 mg Aciclovir/m² KO, 5-mal am Tag verabreicht wurde, konnten Plasmaspitzenwerte von durchschnittlich 5,7–15,1 µmol/l ermittelt werden. Bei Säuglingen im Alter von 1–6 Wochen wurden nach der oralen Verabreichung von 600 mg Aciclovir/m² KO alle 6 Stunden Plasmaspitzenwerte von 17,3 bzw. 8,6 µmol/l gemessen.

Aus dem biexponentiellen Verlauf der Aciclovir-Kinetik kann man schlussfolgern, dass Aciclovir in hohen Konzentrationen ins Gewebe und in die Organe gelangt und aus diesen wieder langsam abflutet.

Das Verteilungsvolumen bei Erwachsenen im Steady state beträgt $50 \pm 8,7$ l/1,73 m², bei Neugeborenen und Säuglingen bis zu 3 Monaten $28,8 \pm 9,3$ l/1,73 m².

Für die Eiweißbindung wurden Werte zwischen 9 und 33 % ermittelt.

Verteilung in den Organen

Tierexperimentelle Versuche belegen, dass im Vergleich zum Serumspiegel höhere Aciclovir-Spiegel im Darm, in der Niere, der Leber und Lunge, niedrigere Spiegel in den Muskeln 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 zu 62–91 % in unveränderter Form und zu 10–15 % als 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 und für Neugeborene und Säuglinge bis zu 3 Monaten von $4,1 \pm 1,2$ Stunden ermittelt. Aciclovir wird sowohl glomerulär filtriert als auch tubulär sezerniert. Wird Aciclovir eine Stunde nach Verabreichung von 1 g Probenecid gegeben, so wird die Plasmahalbwertszeit ($t_{1/2\beta}$) um 18 % verlängert und die Fläche unter der Plasmakonzentrationszeitkurve um 40 % vergrößert. Bei einer Bioverfügbarkeit von etwa 20 % werden ca. 80 % der Gesamt-Aciclovir-Dosis mit den Faeces ausgeschieden.

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

Bei eingeschränkter Nierenfunktion besteht eine Kumulationsgefahr bei Kreatinin-Clearance-Werten von 10 ml/min/1,73 m² und einer Dosierung von 5-mal 200 mg Aciclovir/Tag. Eine Dosisreduktion ist deshalb

ab diesem Wert indiziert (siehe auch Abschnitt 4.2).

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

Mikrokristalline Cellulose
Carboxymethylstärke-Natrium
Povidon
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
hochdisperses Siliciumdioxid
gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

Das Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen mit 35 und 70 Tabletten
Klinikpackung mit 350 Tabletten (5 × 70)

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

HEUMANN PHARMA

GmbH & Co. Generica KG
Südwestpark 50
90449 Nürnberg
Telefon/Telefax: 0700 4386 2667
E-Mail: info@heumann.de

8. Zulassungsnummer

28453.01.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
08.05.1995

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
31.08.2001

10. Stand der Information

03/2015

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt