

Fachinformation

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Aciclovir 800 Heumann

Tabletten mit 800 mg Aciclovir

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Tablette enthält 800 mg Aciclovir.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette

Bei Aciclovir 800 Heumann handelt es sich um weiße, bikonvexe, oblonge Tabletten mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten.

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

Herpes zoster (Gürtelrose).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Bei Herpes zoster (Gürtelrose)

800 mg Aciclovir (entspr. 1 Tablette Aciclovir 800 Heumann) 5-mal tagsüber im Abstand von 4 Stunden. Die Behandlungsdauer beträgt 5 - 7 Tage.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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 nachfolgend angegeben – zur Behandlung ausreichen:

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

Art der Anwendung

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.

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

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 muss 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 Auswirkungen hin beobachtet werden. Aus den 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 Virus-Stämmen mit reduzierter Empfindlichkeit führen, mit der Folge, dass diese Patienten auf die Aciclovir-Behandlung möglicherweise nicht mehr ansprechen (siehe Abschnitt 5.1).

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.

Hydratationsstatus

Bei Patienten, die hohe orale Aciclovir-Dosierungen erhalten, muss auf eine angemessene Flüssigkeitszufuhr geachtet werden.

Aciclovir Heumann enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, 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. Probenecid und Cimetidin erhöhen die AUC von Aciclovir über diesen Mechanismus und verringern die renale Ausscheidung (Clearance) von Aciclovir. Bei einer gemeinsamen Anwendung von Aciclovir und Mycophenolatmofetil, ein nach Organtransplantationen eingesetztes Immunsuppressivum, wurde ein ähnlicher Anstieg der AUC von Aciclovir sowie des inaktiven Metaboliten von Mycophenolatmofetil gefunden. Aufgrund der großen therapeutischen Breite von Aciclovir ist eine Dosisanpassung jedoch nicht erforderlich.

Eine experimentelle Studie mit fünf männlichen Teilnehmern deutet darauf hin, dass eine Begleittherapie mit Aciclovir zu einer Erhöhung der AUC des insgesamt angewendeten Theophyllins um ca. 50 % führt. Es empfiehlt sich, während der gleichzeitigen Anwendung von Aciclovir die Plasmakonzentrationen zu bestimmen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Anwendung von Aciclovir in der Schwangerschaft sollte nur dann erfolgen, wenn der potentielle Nutzen die möglichen unbekannten Risiken überwiegt.

Ein post-marketing Schwangerschaftsregister dokumentierte den Ausgang von Schwangerschaften nach Anwendung von Aciclovir in jeglicher Formulierung. Dieses Register zeigt keine erhöhte Anzahl an kongenitalen Anomalien verglichen mit der Normalbevölkerung. Die aufgetretenen Anomalien zeigten weder ein spezifisches noch konsistentes Muster, das auf eine gemeinsame Ursache hindeuten würde. Allerdings sind bisher keine epidemiologischen Daten verfügbar, die ein Risiko ausschließen.

In Tierstudien nach international anerkannten Standards rief die systemische Anwendung von Aciclovir keine embryotoxischen oder teratogenen Wirkungen bei Kaninchen, Ratten oder Mäusen hervor, während in einer nicht zu den Standardtests gehörenden Rattenstudie nach hohen subkutanen Dosen Anomalien in Verbindung mit maternaler Toxizität bei den Feten beobachtet wurden (siehe Abschnitt 5.3). Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist unklar.

Der Eintritt einer Schwangerschaft während einer Aciclovir-Therapie sollte möglichst vermieden werden.

Stillzeit

Nach Einnahme von 200 mg Aciclovir 5-mal täglich wurden in der Muttermilch Aciclovir-Konzentrationen gefunden, die dem 0,6-Fachen – 4,1-Fachen der jeweiligen Aciclovir-Plasmaspiegel entsprechen. Ein Säugling wäre demnach Aciclovir-Konzentrationen von bis zu 0,3 mg/kg KG/Tag ausgesetzt. Ist eine Behandlung der Mutter mit Aciclovir 800 Heumann erforderlich, soll das Stillen während der Behandlung unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine Informationen über einen Einfluss von Aciclovir auf die weibliche Fertilität beim Menschen vor.

In einer Studie an 20 männlichen Patienten mit normaler Spermienzahl, die Aciclovir 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.

Tierstudien haben erst in suprathérapeutischen Dosen Effekte auf die Spermatogenese gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

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

Es wurden keine Studien durchgeführt, in denen der Einfluss von Aciclovir auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen untersucht wurde. Eine nachteilige Auswirkung auf solche Aktivitäten kann aus der Pharmakologie des Wirkstoffs nicht vorhergesagt werden, aber das Nebenwirkungsprofil muss berücksichtigt werden.

4.8 Nebenwirkungen

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

Bei den Häufigkeitsangaben zu 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, Thrombozytopenie

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Anaphylaxie

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr selten: Unruhe, Verwirrtheit, Halluzinationen, Symptome von Psychosen, Somnolenz, Koma

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen, Schwindelgefühl

Sehr selten: Tremor, Ataxie, Dysarthrie, Konvulsionen, Enzephalopathie

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

Aciclovir 800 Heumann

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten: Dyspnoe

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Abdominalschmerzen

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: vorübergehender Anstieg der Bilirubin- und Leberenzymwerte

Sehr selten: Hepatitis, Ikterus

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Häufig: Pruritus, Hautausschlag (einschließlich Photosensitivität)

Gelegentlich: Urtikaria, beschleunigter diffuser Haarausfall

Da beschleunigter diffuser Haarausfall einer großen Vielzahl von Krankheitsverläufen und Arzneimitteln zugeordnet wird, ist der Zusammenhang mit der Einnahme von Aciclovir-haltigen Arzneimitteln unklar.

Selten: Angioödem

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten: Anstieg von Blutharnstoff und Kreatinin

Sehr selten: akutes Nierenversagen, Nierenschmerzen

Nierenschmerzen können in Verbindung mit Nierenversagen und Kristallurie 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 und Anzeichen

Aciclovir wird nur zum Teil aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert.

Patienten haben in Einzelfällen Überdosierungen von bis zu 20 g eingenommen, und dies blieb normalerweise ohne toxische Wirkung. Eine versehentliche, wiederholte Überdosierung mit 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 des Harnstoff-Stickstoffs im Blut und nachfolgend zu Nierenversagen. Neurologische Auswirkungen wie Verwirrtheit, Halluzinationen, Agitation, Krampfanfälle und Koma wurden im Zusammenhang mit dieser intravenösen Überdosierung beschrieben.

Maßnahmen

Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen von Toxizität hin beobachtet werden. Durch Hämodialyse kann die Elimination von Aciclovir aus dem Blut deutlich beschleunigt werden. Daher kann eine Hämodialyse als Maßnahme zur Behandlung einer symptomatischen Überdosierung in Betracht gezogen werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Direkt wirkende antivirale Mittel, Nukleoside und Nukleotide, exkl. Inhibitoren der reversen Transkriptase, ATC-Code: J05AB01

Wirkmechanismus

Aciclovir ist ein synthetisches Purin-Nukleosid-Analogon, welches *in vitro* und *in vivo* eine hemmende Wirkung gegen *Herpes-simplex*-Viren (HSV) des Typs I und II und gegen *Varicella-zoster*-Viren (VZV) aufweist.

Die hemmende Wirkung von Aciclovir auf HSV I, HSV II und VZV ist hoch sensitiv. Das Enzym Thymidinkinase (TK) der normalen, nicht infizierten Zelle verwendet Aciclovir kaum als Substrat, daher ist die Toxizität auf die Säugetier-Wirtszelle gering. Die TK hingegen, die durch das HSV oder VZV codiert ist, wandelt Aciclovir in Aciclovir-Monophosphat um, ein Nukleosid-Analogon, welches weiter in das Diphosphat und schließlich durch Zellenzyme in das Triphosphat umgewandelt wird. Das Aciclovir-Triphosphat interferiert mit der viralen DNS-Polymerase und verhindert die virale DNS-Replikation mit dem Resultat, dass nach Einbau in die Virus-DNS diese Kette abgebrochen wird.

Pharmakodynamische Wirkungen

Lang andauernde oder wiederholte Anwendungen von Aciclovir bei stark immunsupprimierten Patienten könnten zur Selektion von Virusstämmen mit reduzierter Empfindlichkeit führen, die nicht mehr auf eine 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 viraler TK oder viraler DNS-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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Aciclovir wird nach Einnahme nur teilweise aus dem Darm resorbiert. Mittlere Steady-state-Plasmaspitzenkonzentrationen (C^{ss}_{max}) nach Dosen von 800 mg Aciclovir alle 4 Stunden betrugen 8 μmol (1,8 $\mu\text{g/ml}$) und entsprechende C^{ss}_{min} -Spiegel betrugen 4 μmol (0,9 $\mu\text{g/ml}$).

Bei Erwachsenen wurden nach einstündiger Aciclovir-Infusion von 2,5 mg/kg KG, 5 mg/kg KG und 10 mg/kg KG folgende mittlere Steady-state-Aciclovir-Plasmaspitzenkonzentrationen (C^{ss}_{max}) gemessen: 22,7 μmol (5,1 $\mu\text{g/ml}$), 43,6 μmol (9,8 $\mu\text{g/ml}$) und 92 μmol (20,7 $\mu\text{g/ml}$). 7 Stunden später betrugen die entsprechenden Basiswerte (C^{ss}_{min}) 2,2 μmol (0,5 $\mu\text{g/ml}$), 3,1 μmol (0,7 $\mu\text{g/ml}$) und 10,2 μmol (2,3 $\mu\text{g/ml}$).

Bei Kindern über 1 Jahr wurden nach Gabe von 250 mg/m² Körperoberfläche statt 5 mg/kg KG bzw. 500 mg/m² statt 10 mg/kg KG ähnliche Plasmaspitzenkonzentrationen ($C_{ss_{max}}^{ss}$) und Basiswerte ($C_{ss_{min}}^{ss}$) wie bei Erwachsenen festgestellt.

Bei Neugeborenen und jungen Säuglingen (im Alter von 0 bis 3 Monaten), denen alle 8 Stunden 10 mg/kg KG als Infusion über 1 Stunde verabreicht wurde, betrugen die $C_{ss_{max}}^{ss}$ 61,2 µmol (13,8 µg/ml) und die $C_{ss_{min}}^{ss}$ 10,1 µmol (2,3 µg/ml). Die terminale Plasmahalbwertszeit bei diesen Patienten betrug 3,8 Stunden. 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 µmol (18,8 µg/ml) und einem Basiswert von 14,1 µmol (3,2 µg/ml).

Verteilung

Die Konzentration in der Liquor-Flüssigkeit beträgt etwa 50 % des entsprechenden Plasmaspiegels. Die Plasmaproteinbindung ist relativ gering (9 % bis 33 %), und Arzneimittelwechselwirkungen mit Bindungsstellenverschiebung werden nicht erwartet.

Biotransformation und Elimination

Bei Erwachsenen beträgt die terminale Plasmahalbwertszeit nach i.v. Applikation von Aciclovir ca. 2,9 Stunden. Das Arzneimittel wird größtenteils unverändert über die Niere ausgeschieden. Die renale Aciclovir-Clearance ist wesentlicher größer als die Kreatinin-Clearance, was darauf hinweist, dass die Ausscheidung nicht nur mittels glomerulärer Filtration, sondern auch mittels tubulärer Sekretion erfolgt. 9-Carboxymethoxy-methylguanin ist der einzige signifikante Metabolit von Aciclovir und ist für ca. 10 % – 15 % der gegebenen Dosis, die im Harn nachgewiesen werden konnte, verantwortlich. Wird Aciclovir eine Stunde nach 1 g Probenecid gegeben, wird die terminale Halbwertszeit um 18 % verlängert, die Fläche unter der Plasmakonzentrationszeitkurve um 40 % vergrößert.

Spezielle Patientengruppen

Bei Patienten mit chronischen Nierenversagen betrug die mittlere terminale Halbwertszeit 19,5 Stunden. Die mittlere Halbwertszeit von Aciclovir während der Dialyse betrug 5,7 Stunden. Der Aciclovir-Plasmaspiegel wurde durch die Dialyse um ca. 60 % reduziert.

Bei älteren Patienten nimmt die Körper-Clearance mit zunehmendem Alter ab, verbunden mit einer herabgesetzten Kreatinin-Clearance, obwohl es nur zu geringen Änderungen der terminalen Plasmahalbwertszeit kommt.

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 Verabreichung von Aciclovir führte in international anerkannten Standardtests zu keinen embryotoxischen oder teratogenen Wirkungen bei Ratten, Kaninchen oder Mäusen. Bei einem nicht standardisierten Test bei Ratten wurden fetale Abnormalitäten beobachtet, aber erst nach Verabreichung solch hoher subkutaner Dosen, bei denen sich auch eine maternale Toxizität zeigte. Die klinische Relevanz dieser Erkenntnisse ist ungewiss.

Fertilität

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.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)
Povidon (K 25)
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
Hochdisperses Siliciumdioxid
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 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

Blisterpackung (PVC/PVdC//Alu)
Packungen mit 35 Tabletten
Klinikpackung mit 175 Tabletten (5 x 35)

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

E-Mail: info@heumann.de

8. Zulassungsnummer

33542.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung: 01. Dezember 1995

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 31. August 2001

10. Stand der Information

11/2022

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig