

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Aciclovir Aristo 800 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 800 mg Aciclovir.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 95 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Aciclovir Aristo sind weiße, oblonge Tabletten mit beidseitiger Bruchkerbe.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Herpes zoster (Gürtelrose)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Eine Einzeldosis von 800 mg Aciclovir (1 Tablette) 5-mal tagsüber im Abstand von 4 Stunden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann eine geringere Aciclovir-Dosis - wie nachfolgend angegeben - zur Behandlung ausreichen:

Kreatinin- Clearance (ml/min/1,73 m ²)	Serumkreatinin (µmol/l bzw. mg/dl)		Dosierung der Einzeldosis
	Frauen	Männer	
25-10	280-550 3,17-6,22	370-750 4,18-8,45	800 mg Aciclovir (1 Tablette) 3-mal täglich alle 8 Stunden
< 10	> 550 > 6,22	> 750 > 8,48	800 mg Aciclovir (1 Tablette) 2-mal täglich alle 12 Stunden

Art der Anwendung

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

Besonders bei eingeschränkter Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.4), wie sie insbesondere bei älteren Patienten vermehrt auftreten kann, ist auf eine angemessene Flüssigkeitszufuhr während der Therapie zu achten.

Dauer der Anwendung

Die Behandlungsdauer beträgt 5-7 Tage.

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 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).

Die gleichzeitige Verabreichung anderer nephrotoxischer Arzneimittel erhöht das Risiko einer Nierenschädigung.

Resistenzentwicklung

Bei stark immunsupprimierten Patienten kann eine längere oder wiederholte Behandlung mit Aciclovir zu einer Selektion von Virusstämmen mit reduzierter Empfindlichkeit führen, mit der Folge, dass diese Patienten auf die weitere Behandlung mit Aciclovir möglicherweise nicht mehr ansprechen (siehe Abschnitt 5.1).

Hydratationsstatus

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

Aciclovir Aristo enthält Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Aciclovir Aristo nicht einnehmen.

Aciclovir Aristo enthält Natrium

Aciclovir Aristo 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. Cimetidin und Probenecid erhöhen über diesen Mechanismus die AUC von Aciclovir und verringern dessen renale Clearance.

Bei der gemeinsamen Anwendung von Aciclovir und Mycophenolat-Mofetil (ein immunsuppressiver Wirkstoff, der bei Transplantationspatienten verwendet wird) wurde ein ähnlicher Anstieg der AUCs von Aciclovir und dem inaktiven Metaboliten von Mycophenolat-Mofetil im Plasma gefunden. Aufgrund der großen therapeutischen Breite von Aciclovir ist eine Dosisanpassung jedoch nicht erforderlich.

Die gleichzeitige Anwendung von Aciclovir und Theophyllin führte bei 5 männlichen Anwendern zu einem Anstieg der AUC von Theophyllin um ca. 50 %. Daher wird bei gleichzeitiger Anwendung eine engmaschige Überwachung der Theophyllin-Konzentrationen empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Nach Markteinführung wurde der Ausgang von Schwangerschaften unter der Behandlung mit allen Formen von Aciclovir in einem Schwangerschaftsregister dokumentiert. Die Befunde aus dem Register lassen keine erhöhte Zahl an Fehlbildungen bei mit Aciclovir behandelten Patienten im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung erkennen; erfasste Fehlbildungen zeigten weder einzigartige noch konstante Muster, die auf einen Zusammenhang hindeuten könnten.

Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf die Reproduktion schließen.

Stillzeit

Nach oraler Verabreichung von 200 mg Aciclovir 5-mal täglich wurden in der Muttermilch Aciclovir-Konzentrationen gefunden, die dem 0,6–4,1-fachen der jeweiligen Aciclovir-Plasmaspiegel entsprechen. Ein Säugling wäre demnach Aciclovir-Konzentrationen von bis zu 0,3 mg/kg KG/Tag ausgesetzt. Deshalb soll während der Behandlung mit Aciclovir nicht gestillt werden.

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 und das Nebenwirkungsprofil von Aciclovir sollten bei der Einschätzung, ob der Patient in der Lage ist, ein Fahrzeug zu lenken oder Maschinen zu bedienen, berücksichtigt werden.

Es wurden keine Studien zum Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

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

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Anämie, Thrombopenie, Leukopenie

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: anaphylaktische Reaktionen

Psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen, Schwindel

Sehr selten: allgemeine körperliche Unruhe, Verwirrheitszustände, Tremor, Ataxie, Dysarthrie, Halluzinationen, Symptome von Psychosen, Krampfanfälle, Somnolenz, Enzephalopathie, Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma

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

Darüber hinaus wurden in Einzelfällen Entfremdungserlebnisse, die nach Absetzen des Arzneimittels wieder verschwanden, beobachtet.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten: Dyspnoe

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Bauchschmerzen

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: vorübergehende Bilirubin- und Leberenzym-Anstiege

Sehr selten: Hepatitis, Ikterus

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Juckreiz, Hautausschläge (einschließlich Photosensibilitätsreaktionen)

Gelegentlich: Urtikaria, vermehrter diffuser Haarausfall

Da vermehrter 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: Serumharnstoff- und Kreatinin-Anstiege

Sehr selten: akutes Nierenversagen, Nierenschmerzen

Nierenschmerzen können mit Nierenversagen einhergehen.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Erschöpfung, Fieber

Selten: Schlaflosigkeit

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 anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Aciclovir wird nur zum Teil aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert (siehe Abschnitt 5.2). Aufgrund der bisherigen Erfahrungen ist bei einer auf einmal oral eingenommenen Dosis von bis zu 20 g mit keinen Vergiftungserscheinungen zu rechnen. Eine versehentliche wiederholte Überdosierung von oral 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 Blutharnstoffs und nachfolgend zu Nierenversagen. Neurologische Effekte wie Verwirrtheit, Halluzinationen, Agitation, Krampfanfälle und Koma wurden im Zusammenhang mit Überdosierung beschrieben.

Maßnahmen

Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen von Toxizität beobachtet werden. Mittels Hämodialyse kann Aciclovir aus dem Blut entfernt werden. Eine Hämodialyse kann daher als Maßnahme zur Behandlung einer symptomatischen Überdosierung in Erwägung gezogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirales Mittel zur systemischen Anwendung, Nukleoside und Nukleotide, excl. Inhibitoren der Reversen Transkriptase, ATC-Code: J05AB01

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 Virustatikum wird.

Diese Aktivierung von 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 Virustatikum 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 Virustatikum, 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.
5. Die Virus-DNS-Polymerase baut darüber hinaus Aciclovir in die Virus-DNS ein, wodurch ein Kettenabbruch bei der DNS-Synthese erfolgt.

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 ermittelt man für Zellkulturen ein Verhältnis der Hemmkonzentrationen bis zu 3000.

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
Pockenviren

Längerdauernde oder wiederholte Behandlungen mit Aciclovir können insbesondere bei stark immunsupprimierten Patienten zur Selektion von Virusstämmen mit verminderter Empfindlichkeit führen, die auf weitere Aciclovirtherapie nicht mehr ansprechen.

Die meisten klinischen Isolate mit verminderter Empfindlichkeit weisen einen relativen Mangel an Virus-Thymidinkinase auf. Jedoch wurden auch Stämme mit veränderter viraler Thymidinkinase oder DNS-Polymerase nachgewiesen. Während es bei den Isolaten mit Mangel an Thymidinkinase zu einer Verminderung der Replikationsfähigkeit der Viren kam, blieb die Replikationsfähigkeit bei den Isolaten mit strukturellen Enzymveränderungen erhalten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption, Plasmaspiegel

Aciclovir wird nur teilweise aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Die Bioverfügbarkeit oral applizierten Aciclovirs beträgt etwa 20 % der eingenommenen Dosis. 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 $3,02 \pm 0,5 \mu\text{mol/l}$ (200 mg), $5,21 \pm 1,32 \mu\text{mol/l}$ (400 mg) bzw. $8,16 \pm 1,98 \mu\text{mol/l}$ (800 mg). Diese Werte werden nach etwa $1,5 \pm 0,6$ Stunden erreicht. Die entsprechenden Plasma-Basiswerte betragen etwa 4 Stunden nach oraler Gabe von Aciclovir $1,61 \pm 0,3 \mu\text{mol/l}$ (200 mg), $2,59 \pm 0,53 \mu\text{mol/l}$ (400 mg) bzw. $4,0 \pm 0,72 \mu\text{mol/l}$ (800 mg). 24 Stunden nach Absetzen von Aciclovir-Tabletten ist kein Aciclovir im Körper mehr nachweisbar.

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 bis 15,1 $\mu\text{mol/l}$ 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 $\mu\text{mol/l}$ 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 $50 \pm 8,7 \text{ l/1,73 m}^2$, bei Neugeborenen und Säuglingen bis zu 3 Monaten $28,8 \pm 9,3 \text{ l/1,73 m}^2$. Für die Eiweißbindung wurden Werte zwischen 9 und 33 % ermittelt.

Verteilung

Aciclovir-Spiegel in der Cerebrospinalflüssigkeit betragen 50 % der Plasmaspiegel. Die Plasmaproteinbindung beträgt 9-33 %.

Metabolismus 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 bei einer Dosierung von 5-mal 200 mg/Tag. Eine Dosisreduktion ist deshalb ab diesem Wert angezeigt (siehe 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 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
Copovidon
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)

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

Es sind PP/Al- sowie PVC/PVdC/Al-Blisterpackungen mit 5 und 35 Tabletten erhältlich.

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

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8-10
13435 Berlin
Deutschland
Tel.: +49 30 71094-4200

Fax: +49 30 71094-4250

8. ZULASSUNGSNUMMER

35775.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 07. April 1997

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 27. Juni 2002

10. STAND DER INFORMATION

05/2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig