ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zovirax 200 mg-Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 200 mg Aciclovir.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Weniger als 1 mmol Natrium pro Filmtablette

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Weiße, runde, bikonvexe Filmtabletten, auf einer Seite mit der Prägung „GXCF3“ versehen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zovirax ist indiziert für die Behandlung von Herpes-simplex-Virusinfektionen der Haut und der Schleimhäute, einschließlich primärem und rezidivierendem Herpes genitalis (ausgenommen neonatale HSV und schwere HSV-Infektionen bei immunsupprimierten Kindern).

Zovirax ist indiziert für die Suppression (Vorbeugung von Rezidiven) von rezidivierenden Herpes-simplex-Infektionen bei immunkompetenten Patienten.

Zovirax ist indiziert für die Prophylaxe von Herpes-simplex-Infektionen bei immunsupprimierten Patienten.

Zovirax ist indiziert für die Behandlung von Varizelleninfektionen (sofern klinisch relevant), einschließlich Windpocken, und für die Behandlung von Herpes zoster (Gürtelrose), siehe Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Tabelle 1: Zusammenfassung der Dosierung für alle Indikationen

Indikation	**Dosierung**	
Behandlung von *Herpes-simplex*-Virusinfektionen	*immunkompetente und immunsupprimierte Erwachsene*	*immunkompetente und immunsupprimierte Kinder*

der Haut und der Schleimhäute	200 mg 5-mal täglich für 5 Tage	Kinder ≥2 Jahre: 200 mg 5-mal täglich für 5 Tage Kleinkinder und Kinder unter 2 Jahren: 100 mg 5-mal täglich für 5 Tage
Suppression von rezidivierenden *Herpes-simplex*-Infektionen	*Immunkompetente Erwachsene* 200 mg 4-mal täglich 400 mg 2-mal täglich (Behandlungsdauer 6-12 Monate)	-
Prophylaxe von *Herpes-simplex*-Infektionen bei immunsupprimierten Patienten	*Immunsupprimierte Erwachsene* 200 mg 4-mal täglich (Die Behandlungsdauer richtet sich nach der Dauer des Risikozeitraums)	*Immunsupprimierte Kinder* Kinder ≥2 Jahre: 200 mg 4-mal täglich Kleinkinder und Kinder unter 2 Jahren: 100 mg 4-mal täglich (Die Behandlungsdauer richtet sich nach der Dauer des Risikozeitraums)
Behandlung von Varizelleninfektionen einschließlich Windpocken	*Immunkompetente Erwachsene* 800 mg 5-mal täglich für 7 Tage	*Immunkompetente Kinder* Ab 6 Jahren: 800 mg 4-mal täglich für 5 Tage 2 - < 6 Jahre: 400 mg 4-mal täglich für 5 Tage Unter 2 Jahren: 200 mg 4-mal täglich für 5 Tage
Behandlung von *Herpes-Zoste*r-Infektionen	*Immunkompetente Erwachsene* 800 mg 5-mal täglich für 7 Tage	

Tabelle 2: Zusammenfassung der Dosierung für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Kreatinin-Clearance	**Dosierung**

10-25 ml/min	Varizelleninfektionen einschließlich Windpocken und *Herpes Zoster*: 800 mg 3-mal täglich
< 10 ml/min	*Herpes-simplex*-Virusinfektionen: 200 mg 2-mal täglich Suppression von rezidivierenden *Herpes-simplex*-Infektionen bei immunkompetenten Patienten: 200 mg 2-mal täglich Prophylaxe von H*erpes-simplex*-Infektionen bei immunsupprimierten Patienten: 200 mg 2-mal täglich Varizelleninfektionen einschließlich Windpocken und *Herpes Zoster*: 800 mg 2-mal täglich

Eine detaillierte Dosierungsempfehlung finden Sie im folgenden Abschnitt.

Behandlung von *Herpes-simplex*

Erwachsene

Zur Behandlung von Herpes-simplex-Infektionen sollten 200 mg Aciclovir 5-mal täglich im Abstand von etwa 4 Stunden eingenommen werden, wobei die nächtliche Dosis weggelassen wird. Die Behandlung ist 5 Tage lang fortzusetzen, bei schweren Erstinfektionen kann eine längere Behandlungsdauer erforderlich sein.

Bei stark immunsupprimierten Patienten (z. B. nach Knochenmarktransplantationen) oder bei Patienten mit eingeschränkter Resorption aus dem Darm kann die Dosis auf 400 mg verdoppelt, oder alternativ eine intravenöse Verabreichung in Betracht gezogen werden.

Die Verabreichung soll so früh wie möglich nach Beginn einer Infektion beginnen. Bei wiederkehrenden Episoden hat dies vorzugsweise während der Prodromalperiode oder beim ersten Auftreten von Läsionen zu erfolgen.

Ältere Patienten

Die Möglichkeit einer beeinträchtigten Nierenfunktion bei älteren Patienten muss in Betracht gezogen und die Dosierung entsprechend angepasst werden (siehe Niereninsuffizienz).

Bei älteren Patienten, die hohe Dosen Aciclovir oral einnehmen, ist eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr aufrechtzuerhalten.

Niereninsuffizienz

Vorsicht ist geboten bei Verabreichung von Aciclovir an Patienten mit Niereninsuffizienz. Eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr ist aufrechtzuerhalten.

Bei der Behandlung von *Herpes-simplex*-Infektionen bei Patienten mit Niereninsuffizienz führen die empfohlenen oralen Dosen nicht zu einer höheren Aciclovir Konzentration als diejenige, die bei i.v. Infusion als sicher festgelegt wurde.

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance weniger als 10 ml/min) wird jedoch eine Anpassung der Dosierung auf 200 mg 2-mal täglich in Abständen von etwa 12 Stunden empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Zur Behandlung von *Herpes-simplex*-Infektionen erhalten Kinder ab 2 Jahren die Erwachsenendosis und Kleinkinder und Kinder unter 2 Jahren die Hälfte der Erwachsenendosis.

Zur Behandlung von Herpesvirusinfektionen bei Neugeborenen wird die intravenöse Verabreichung von Aciclovir empfohlen.

Andere Darreichungsformen/-stärken können für die Verabreichung an diese Bevölkerungsgruppe besser geeignet sein.

Suppression (Prävention von Rezidiven) von rezidivierenden Herpes-simplex-Infektionen bei immunkompetenten Patienten

Erwachsene

Zur Suppression von Herpes-simplex-Infektionen bei immunkompetenten Patienten sollen 200 mg Aciclovir 4-mal täglich im Abstand von etwa 6 Stunden eingenommen werden.

Viele Patienten können effektiv mit einem Dosierungsschema von 400 mg Aciclovir 2-mal täglich im Abstand von etwa 12 Stunden behandelt werden

Eine Reduzierung der Dosis auf 200 mg Aciclovir 3-mal täglich im Abstand von etwa 8 Stunden oder auf nur 2-mal täglich im Abstand von 12 Stunden kann sich als wirksam erweisen.

Bei manchen Patienten können bei einer täglichen Gesamtdosis von 800 mg Aciclovir Durchbruchsinfektionen auftreten

Die Behandlung soll in regelmäßigen Abständen von 6 bis 12 Monaten unterbrochen werden, um eventuelle Veränderungen im natürlichen Krankheitsverlauf feststellen zu können.

Ältere Patienten

Die Möglichkeit einer beeinträchtigten Nierenfunktion bei älteren Patienten muss in Betracht gezogen und die Dosierung entsprechend angepasst werden (siehe Niereninsuffizienz).

Bei älteren Patienten, die hohe Dosen Aciclovir oral einnehmen, ist eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr aufrechtzuerhalten.

Niereninsuffizienz

Vorsicht ist geboten bei Verabreichung von Aciclovir an Patienten mit Niereninsuffizienz. Eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr ist aufrechtzuerhalten.

Bei der Prophylaxe von *Herpes-simplex*-Infektionen bei Patienten mit Niereninsuffizienz führen die empfohlenen oralen Dosen nicht zu einer höheren Aciclovir Konzentration als diejenige, die bei i.v. Infusion als sicher festgelegt wurde.

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance weniger als 10 ml/min) wird jedoch eine Anpassung der Dosierung auf 200 mg 2-mal täglich in Abständen von etwa 12 Stunden empfohlen.

Kinder und Jugendlich

Es liegen keine Daten zur Suppression von Herpes-simplex-Infektionen bei immunkompetenten Kindern vor.

Prophylaxe von *Herpes-simplex*- bei immunsupprimierten Patienten

Erwachsene

Zur Prophylaxe von Herpes-simplex-Infektionen sollen immunsupprimierte Patienten 200 mg Aciclovir 4-mal täglich im Abstand von 6 Stunden einnehmen

Bei stark immunsupprimierten Patienten (z.B. nach Knochenmarktransplantationen) oder bei Patienten mit ungenügender Resorption aus dem Darm ist eine Verdopplung der Einzeldosis auf 400 mg Aciclovir oder alternativ eine intravenöse Verabreichung von Aciclovir in Betracht zu ziehen.

Die Dauer der Prophylaxe richtet sich nach der Dauer des Risikozeitraums.

Ältere Patienten

Die Möglichkeit einer beeinträchtigten Nierenfunktion bei älteren Patienten muss in Betracht gezogen und die Dosierung entsprechend angepasst werden (siehe Niereninsuffizienz).

Bei älteren Patienten, die hohe Dosen Aciclovir oral einnehmen, ist eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr aufrechtzuerhalten.

Niereninsuffizienz

Vorsicht ist geboten bei Verabreichung von Aciclovir an Patienten mit Niereninsuffizienz. Eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr ist aufrechtzuerhalten.

Bei der Prophylaxe von *Herpes-simplex*-Infektionen bei Patienten mit Niereninsuffizienz führen die empfohlenen oralen Dosen nicht zu einer höheren Aciclovir Konzentration als diejenige, die bei i.v. Infusion als sicher festgelegt wurde.

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance weniger als 10 ml/min) wird jedoch eine Anpassung der Dosierung auf 200 mg 2-mal täglich in Abständen von etwa 12 Stunden empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Zur Prophylaxe von *Herpes-simplex*-Infektionen bei immunsupprimierten Kindern erhalten Kinder ab 2 Jahren eine Erwachsenendosis und Kleinkinder und Kinder unter 2 Jahren die Hälfte der Erwachsenendosis.

Andere Darreichungsformen/-stärken können für die Verabreichung an diese Bevölkerungsgruppe besser geeignet sein.

Behandlung von Varizellen und Herpes Zoster

Erwachsene

Zur Behandlung von Varizellen- und Herpes-Zoster-Infektionen sollten 800 mg Aciclovir 5-mal täglich im Abstand von etwa 4 Stunden eingenommen werden, wobei die nächtliche Dosis weggelassen wird. Die Behandlung ist 7 Tage lang fortzusetzen.

Bei stark immunsupprimierten Patienten (z. B. nach Knochenmarktransplantationen) oder bei Patienten mit eingeschränkter Resorption aus dem Darm soll eine intravenöse Verabreichung in Betracht gezogen werden.

Die Verabreichung soll so früh wie möglich nach Beginn einer Infektion beginnen. Die Behandlung führt zu besseren Ergebnissen, wenn sie so schnell wie möglich nach dem Auftreten des Hautausschlags eingeleitet wird.

Ältere Patienten

Die Möglichkeit einer beeinträchtigten Nierenfunktion bei älteren Patienten muss in Betracht gezogen und die Dosierung entsprechend angepasst werden (siehe Niereninsuffizienz).

Bei älteren Patienten, die hohe Dosen Aciclovir oral einnehmen, ist eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr aufrechtzuerhalten.

Niereninsuffizienz

Vorsicht ist geboten bei Verabreichung von Aciclovir an Patienten mit Niereninsuffizienz. Eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr ist aufrechtzuerhalten.

Bei der Behandlung von Varizellen- und Herpes-Zoster-Infektionen wird empfohlen, die Dosierung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance weniger als 10 ml/min) auf 800 mg 2-mal täglich im Abstand von etwa 12 Stunden und bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance im Bereich von 10 bis 25 ml/min) auf 800 mg 3-mal täglich im Abstand von ca. 8 Stunden anzupassen.

Kinder und Jugendliche

Zur Behandlung von Varizelleninfektionen bei Kindern:

6 Jahre und älter: 800 mg Aciclovir 4-mal täglich
2 - < 6 Jahre: 400 mg Aciclovir 4-mal täglich
Unter 2 Jahren: 200 mg Aciclovir 4-mal täglich

Die Dosierung kann genauer berechnet werden, indem 20 mg Aciclovir pro kg Körpergewicht (maximal aber 800 mg) 4-mal täglich verabreicht werden. Die Behandlung ist 5 Tage lang fortzusetzen.

Es liegen keine Daten zur Behandlung von Herpes-Zoster-Infektionen bei immunkompetenten Kindern vor.

Andere Darreichungsformen/-stärken können für die Verabreichung an diese Bevölkerungsgruppe besser geeignet sein.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Zovirax-Filmtabletten werden mit etwas Flüssigkeit eingenommen. Zur Erleichterung der Einnahme können die Filmtabletten auch in einem Glas Wasser (mindestens 50 ml) aufgelöst werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Behandlung mit Zovirax soll zum frühestmöglichen Zeitpunkt begonnen werden, bei rezidivierenden Infektionen bereits im Prodromalstadium oder sofort nach Auftreten der ersten Symptome.

Während einer hochdosierten oralen Zovirax-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).

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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.

Bei Verabreichung von Aciclovir i.v. mit Arzneimitteln, welche andere Aspekte der renalen Physiologie beeinflussen (z.B. Cyclosporin, Tacrolimus), ist ebenso Vorsicht geboten, und es muss auf Veränderungen der Nierenfunktion geachtet werden.

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 potenzielles Risiko für das Kind abgewogen werden.

Systemische Verabreichung von Aciclovir in international anerkannten Standardtests 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.

Der Eintritt einer Schwangerschaft während einer Zovirax-Therapie soll möglichst vermieden werden.

Stillzeit

Nach oraler Gabe von 200 mg Aciclovir 5 x 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. Zovirax 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 (≥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).

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, Schwindel

Sehr selten:

Tremor, Ataxie, Dysarthrie, Krampfanfälle, Encephalopathie

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 Mediastinums

Selten:

Dyspnoe

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig:

Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und Abdominalschmerzen

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten:

Reversibler Anstieg von 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 Arzneimitteln zurückzuführen sein, die Verbindung zur Aciclovirtherapie ist demnach ungewiss.

Selten:

Angioödem

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten:

Serumharnstoff- und Kreatininanstiege

Sehr selten:

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
Traisengasse 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, direkt wirkende

antivirale Mittel, Nukleoside und Nukleotide, exkl. Inhibitoren der Reversen Transkriptase

ATC-Code: J05AB01

Wirkmechanismus

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 höchste antivirale Aktivität gegen HSV-1, gefolgt von (in absteigender Reihenfolge) HSV-2, VZV, EBV und CMV.

Die Inhibitor Aktivität von Aciclovir für HSV-1, HSV-2, VZV, EBV und CMV ist hoch selektiv.

In normalen, nicht-infizierten Zellen wird Aciclovir von der Thymidinkinase (TK) nicht als Substrat angenommen, daher ist die Toxizität gegenüber vom Virus nicht befallenen menschlichen Zellen sehr gering. Durch die virale Thymidinkinase wird Aciclovir zunächst zum Monophosphat, einem Nukleosid-Analog, in weiteren Schritten unter Beteiligung zelleigener Enzyme zum Di- und Triphosphat umgewandelt. Aciclovir-Triphosphat interferiert mit der Virus-DNS-Polymerase und hemmt die virale DNS-Replikation, indem nach seinem Einbau in die virale DNS ein Kettenabbruch erfolgt.

Pharmakodynamische Eigenschaften

Längerdauernde oder wiederholte Behandlungen mit Aciclovir können bei stark immunsupprimierten Patienten zur Selektion von Virusstämmen mit verminderter Empfindlichkeit führen, die auf weitere Aciclovir-Therapien nicht mehr ansprechen. Bei den meisten der klinischen Isolate mit verminderter Empfindlichkeit fehlte auch bisweilen die virale TK; ebenso wurden Stämme mit veränderter viraler TK oder DNS-Polymerase nachgewiesen. *In vitro* hat die Aciclovir-Exposition von HSV-Isolaten zur Entwicklung weniger empfindlicher Stämme geführt. Der Zusammenhang zwischen *in vitro*-Empfindlichkeit von HSV-Isolaten und der klinischen Ansprechbarkeit auf die Aciclovir-Therapie ist noch nicht geklärt.

Alle Patienten sollten dazu angehalten werden sicherzustellen, die Möglichkeit einer viralen Transmission zu vermeiden, besonders wenn aktive Läsionen vorhanden sind.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Studien haben gezeigt, dass eine frühzeitige Behandlung mit Aciclovir bei Gürtelrose eine positive Wirkung auf die Schmerzsymptomatik hat und die Häufigkeit einer postherapeutischen Neuralgie (zoster-assoziierte Schmerzen) reduzieren kann, siehe Abschnitt 4.1 Anwendungsgebiete.

Bei Windpocken konnte die Behandlung mit Zovirax die Anzahl schwerwiegender Komplikationen nicht reduzieren, jedoch verkürzt die Therapie die Krankheitsdauer und lindert die Symptome.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Aciclovir wird nur teilweise aus dem Darm resorbiert. Die durchschnittliche orale Bioverfügbarkeit variiert zwischen 10 und 20%. Im Fastenzustand wird eine mittlere Plasmaspitzenkonzentration (Cmax) von 0,4 Mikrogramm/ml ungefähr 1,6 Stunden nach Verabreichung von 200 mg Saft oder Kapseln erreicht. Die Die Steady State Plasmaspitzenkonzentration (Cssmax) steigt auf 0,7 Mikrogramm/ml (3,1 Mikromol) nach Verabreichung von 200 mg alle vier Stunden an. Einen unterproportionalen Anstieg des Cssmax Spiegels wurde nach Verabreichung von 400 mg und 800 mg

Dosen alle vier Stunden beobachtet, mit Werten von1,2 bzw. 1,8 Mikrogramm/ml (5,3 bzw. 8 Mikromol)

Bei Neugeborenen bis zu 3 Monaten, denen alle 8 Stunden 10 mg/kg KG als Infusion über 1 Stunde verabreicht wurde, betrugen die Plasmaspitzenwerte 61,2 µM (13,8 µg/ml) bzw. Basiswerte 10,1 µM (2,3 µg/ml). 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 Cmax von 83,5 µM (18,8 µg/ml) und Basiswert von 14,1 µM (3,2 µg/ml).

Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen von 26 l zeigt, dass Aciclovir im gesamten Körperwasser verteilt wird. Scheinbare Werte nach oraler Verabreichung (Vd/F) reichten von 2,3 bis 17,8 l/kg. Da die Plasmaproteinbindung relativ gering ist (9 bis 33%), werden keine Arzneimittelwechselwirkungen durch eine Verschiebung der Bindungstelle erwartet. Cerebrospinalflüssigkeit Spiegel betragen ungefähr 50% des entsprechenden Steady-State Plasmaspiegels.

Biotransformation / Elimination

Aciclovir wird größtenteils unverändert über die Niere ausgeschieden. Der einzig bekannte Metabolit im Harn ist 9-Carboxymethoxy-methylguanin, das sind 10-15 % der verabreichten Dosis.

Die mittlere systemische Exposition ($AUC_{0-\infty}$) von Aciclovir beträgt zwischen 1,9 und 2,2 µg/h/ml nach Verabreichung einer Dosis von 200 mg. Bei Erwachsenen zeigt sich nach oraler Verabreichung eine terminale Plasmahalbwertszeit zwischen 2,8 und 4,1 Stunden. Die renale Aciclovir Clearance (CLr = 14,3 l/h) ist erheblich größer als die Kreatinin Clearance, was darauf hinweist, dass zusätzlich zur glomerulären Filtration die tubuläre Sekretion zur renalen Elimination des Arzneimittels beiträgt. Die Halbwertszeit und die Gesamt-Clearance von Aciclovir ist abhängig von der Nierenfunktion. Deshalb wird eine Dosisanpassung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung empfohlen.

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.

Spezielle Patientengruppen

Bei Patienten mit chronischen Nierenfunktionsstörungen betrug die mittlere terminale Halbwertszeit 19,5 Stunden.

Die mittlere Halbwertszeit während der Dialyse betrug 5,7 Stunden.

Die Aciclovir-Plasmaspiegel wurden durch Dialyse auf 60 % reduziert.

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.

Bei einem nicht standardisierten Test bei Ratten, wurden fetale Abnormalitäten beobachtet, aber erst nach subkutaner Verabreichung solch hoher Dosen kam es auch zu maternaler Toxizität. Die klinische Relevanz dieser Erkenntnisse ist ungewiss.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose, Aluminiummagnesiumsilikat, Natrium-Carboxymethylstärke, Povidon, Magnesiumstearat,

im Filmüberzug: Hypromellose, Titandioxid (E171) und Macrogol.

Weitere Informationen zu den sonstigen Bestandteilen siehe Abschnitt 4.4.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung aus PVC/PVDC/Aluminiumfolie oder
kindersichere Blisterpackung aus PVC/PVDC/Aluminiumfolie oder
Blisterpackung aus PVC/Aluminiumfolie.

Packung zu 25 Stück.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z. Nr.: 1-18043

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung 11. September 1985

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung 01. August 2012

10. STAND DER INFORMATION

August 2025

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.