

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zovirax 400 mg-Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 400 mg Aciclovir.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Weißer, schildförmige Filmtabletten, auf einer Seite mit der Prägung „GXCF5“ versehen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Unterdrückung von Herpes simplex-Rezidiven bei Patienten mit normaler Immunabwehr.

Zovirax wird angewendet bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 – 18 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Erwachsene und Jugendliche

1 Zovirax 400 mg-Filmtablette 2 x täglich im Abstand von 12 Stunden.

Eine Reduzierung der Dosis auf 200 mg Aciclovir 3 x täglich im Abstand von 8 Stunden oder auf nur 2 x täglich im Abstand von 12 Stunden ist in manchen Fällen möglich.

Bei manchen Patienten können trotz einer täglichen Gesamtdosis von 800 mg Aciclovir Infektionsdurchbrüche auftreten.

Die Behandlung sollte periodisch alle 6 bis 12 Monate unterbrochen werden, um eventuelle Änderungen des natürlichen Krankheitsverlaufes feststellen zu können.

Dosierung bei Kleinkindern und Kindern

Es liegen keine spezifischen Daten vor.

Zur Behandlung einer Herpes Virusinfektion bei Neugeborenen wird Aciclovir i.v. empfohlen.

Dosierung bei älteren Patienten

Die Möglichkeit einer beeinträchtigten Nierenfunktion muss beachtet und die Dosierung dementsprechend reduziert werden (siehe Dosierung bei Patienten mit Niereninsuffizienz).

Bei älteren Patienten, die hohe Dosen Aciclovir oral verabreicht bekommen, sollte auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr geachtet werden.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Vorsicht bei Verabreichung von Aciclovir an Patienten mit Niereninsuffizienz. Auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr sollte geachtet werden.

Kreatinin-Clearance über 10 ml/min

(Serumkreatinin: Frauen < 550 µMol/l, Männer < 750 µMol/l): Standarddosierung.

Bei der Behandlung von Herpes simplex Infektionen bei Patienten mit Niereninsuffizienz führt die empfohlene orale Dosis nicht zu einer höheren Aciclovir Konzentration als jener, die bei i.v. Infusion als ungefährlich festgelegt wurde.

Kreatinin-Clearance unter 10 ml/min: 200 mg 2 x täglich im Abstand von 12 Stunden.

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

Um einen größtmöglichen Behandlungserfolg zu erzielen, sollte Zovirax möglichst frühzeitig nach Auftreten der Symptome eingesetzt werden.

Während einer i. v. oder 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).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen erkannt.

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 sollte 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 ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); 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 des 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 Medikamenten 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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Aciclovir wird nach oraler Verabreichung nur teilweise aus dem Darm resorbiert.

Mittlere steady state Plasmaspitzenkonzentrationen (C^{SSmax}) nach Dosen von 200 mg alle 4 Stunden betragen 3,1 μMol (0,7 $\mu\text{g/ml}$), äquivalente Plasmaspiegel (C^{SSmin}) 1,8 μMol (0,4 $\mu\text{g/ml}$). C^{SSmax} Spiegel nach Dosen von 400 mg bzw. 800 mg alle 4 Stunden betragen 5,3 μMol (1,2 $\mu\text{g/ml}$) bzw. 8 μMol (1,8 $\mu\text{g/ml}$) und entsprechende C^{SSmin} Spiegel betragen 2,7 μMol (0,6 $\mu\text{g/ml}$) und 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, 10 mg/kg KG und 15 mg/kg KG folgende Aciclovir-Plasmaspitzenkonzentrationen (C_{ssmax}) gemessen: 22,7 μM (5,1 $\mu\text{g/ml}$), 43,6 μM (9,8 $\mu\text{g/ml}$), 92 μM (20,7 $\mu\text{g/ml}$) und 105 μM (23,6 $\mu\text{g/ml}$). 7 Stunden später betragen die Werte 2,2 μM (0,5 $\mu\text{g/ml}$), 3,1 μM (0,7 $\mu\text{g/ml}$), 10,2 μM (2,3 $\mu\text{g/ml}$) und 8,8 μM (2,0 $\mu\text{g/ml}$).

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 Plasmaspiegel wie bei Erwachsenen festgestellt.

Bei Neugeborenen bis zu 3 Monaten, denen alle 8 Stunden 10 mg/kg KG als Infusion über 1 Stunde verabreicht wurde, betragen die Plasmaspitzenwerte 61,2 μM (13,8 $\mu\text{g/ml}$) bzw. Basiswerte 10,1 μM (2,3 $\mu\text{g/ml}$). 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 C_{max} von 83,5 μM (18,8 $\mu\text{g/ml}$) und Basiswert von 14,1 μM (3,2 $\mu\text{g/ml}$).

Verteilung

Aciclovir-Spiegel in der Cerebrospinalflüssigkeit betragen 50% der Plasmaspiegel. Die Plasmaproteinbindung ist relativ gering (9-33%). Arzneimittel Wechselwirkungen, die eine Verschiebung der Bindungsstelle zur Folge haben, werden nicht erwartet.

Biotransformation / Elimination

Bei Erwachsenen beträgt die terminale Plasmahalbwertszeit nach i.v. Applikation ca. 2,9 Stunden. Aciclovir wird größtenteils unverändert über die Niere ausgeschieden. Die renale Aciclovir-Clearance ist wesentlich größer als die Kreatinin-Clearance, was darauf hinweist, dass die Ausscheidung nicht nur mittels glomerulärer Filtration, sondern auch mittels tubulärer Sekretion erfolgt. Als einziger signifikanter Metabolit wurde 9-Carboxymethoxy-methylguanin im Harn nachgewiesen, ca. 10-15% der verabreichten Dosis.

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 Gesamtoxizität 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.

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/Aluminiumfolie oder
Kindersichere Blisterpackung aus PVC/Aluminiumfolie.
Packung zu 25 und 60 Stück.

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 entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-18445

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung 3. Juni 1988

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung 01. August 2012

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2017

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.