

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Acyclovir Denk 200 mg, Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 200 mg Aciclovir.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten

Runde, weiße, beidseitig gewölbte Tabletten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Acyclovir-Denk 200 mg ist angezeigt zur Behandlung von Herpes-simplex-, insbesondere Herpes-genitalis-Infektionen der Haut und der Schleimhäute (primärer sowie häufig rezidivierender Herpes genitalis), nicht jedoch bei Herpes-simplex-Infektionen bei Neugeborenen und Säuglingen bis zu 3 Monaten sowie schweren HSV-Erkrankungen bei immunsupprimierten Kindern.

Der Versuch einer vorbeugenden Behandlung bei erwachsenen Patienten, die an sehr schweren Verlaufsformen sehr häufig rezidivierender genitaler Herpes-simplex-Infektionen leiden, ist angezeigt.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Für Erwachsene

Bei Herpes-simplex-Infektionen:

Eine Einzeldosis von 200 mg Aciclovir (1 Tablette) 5mal tagsüber im Abstand von 4 Stunden.

Zur Prophylaxe von schweren Verlaufsformen und sehr häufig rezidivierenden genitalen Herpes-simplex-Infektionen :

Immunologisch gesunde Patienten erhalten eine Einzeldosis von 200 mg Aciclovir (1 Tablette) 4mal täglich im Abstand von 6 Stunden.

Alternativ dazu können auch 400 mg Aciclovir (2 Tabletten Acyclovir Denk 200 mg) täglich im Abstand von 12 Stunden verabreicht werden. In Einzelfällen kann eine wirksame Vorbeugung auch mit einer Dosierung von 3mal täglich 200 mg Aciclovir im Abstand von 8 Stunden oder 2mal täglich 200 mg Aciclovir im Abstand von 12 Stunden erzielt werden.

Kommt es trotz dieser täglichen Gesamtdosis von 800 mg zum Rezidiv (Durchbruchinfektion), so sind – wie bei der Dosierung bei Herpes-simplex-Infektionen angegeben – 200 mg Aciclovir tagsüber 5mal im Abstand von 4 Stunden über 5 Tage zu verabreichen. Danach wird erneut die oben genannte Dosierung gegeben.

Immunsupprimierte Patienten erhalten zur Vorbeugung eine Einzeldosis von 200 mg Aciclovir (1 Tablette) 4mal täglich im Abstand von 6 Stunden.

Stark immunsupprimierten Patienten, z.B. nach Organtransplantationen, kann eine Einzeldosis von 400 mg Aciclovir (2 Tabletten) 4mal täglich im Abstand von 6 Stunden verabreicht werden. Alternativ kann auch – insbesondere bei Patienten mit gestörter enteraler Resorption – Aciclovir-Trockensubstanz zur intravenösen Infusion angewendet werden.

Hinweis :

Mögliche Resistenzentwicklungen wurden bei Immunsupprimierten beschrieben. Dies sollte bei der Dosierung beachtet werden.

Kinder

Zur Behandlung von Herpes-simplex-Infektionen erhalten Kinder über 2 Jahre die Erwachsenendosis, Kinder unter 2 Jahren die Hälfte der Erwachsenendosis.

Für Patienten mit Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 5)

Indikation	Kreatinin- Clearance (ml/min/1,73 m ²)	Serumkreatinin (µmol/l) bzw. (mg/dl)		Dosierung der Einzeldosis
		Frauen	Männer	
Herpes-simplex-Infektionen	< 10	> 550 > 6,22	> 750 > 8,48	200 mg Aciclovir (1 Tablette) 2mal täglich alle 12 Stunden

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

Besonders bei eingeschränkter Nierenfunktion (siehe Abschnitt 5) ist auf eine angemessene Flüssigkeitszufuhr während der Therapie zu achten.

Bei Herpes-simplex-Infektionen beträgt die Behandlungsdauer 5 Tage, kann jedoch abhängig vom klinischen Zustand des Patienten verlängert werden.

Zur Vorbeugung von Herpes-simplex-Infektionen bei immunologisch gesunden Patienten ist die Dauer der Behandlung abhängig von der Schwere der Verlaufsformen und der Häufigkeit der Rezidive. Sie sollte jedoch einen Zeitraum von 6–12 Monaten nicht überschreiten.

Die Dauer der Anwendung bei der Prophylaxe von Herpes-simplex-Infektionen bei stark immunsupprimierten Patienten wird von der Schwere der Immunsuppression und von der Dauer des Infektionsrisikos bestimmt.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Aciclovir, Valaciclovir oder einen der sonstigen Bestandteile.

Da über die vorbeugende Anwendung von Aciclovir-200 mg-Tabletten bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder Anurie noch keine Angaben vorliegen, sollte ein Einsatz des Präparates unter diesen Bedingungen nicht erfolgen.

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).

Eine länger andauernde oder wiederholte Gabe von Aciclovir kann bei Patienten mit schwer beeinträchtigtem Immunsystem zu einer Selektion von Virusstämmen mit verminderter Empfindlichkeit, welche nicht auf eine fortgesetzte Behandlung mit Aciclovir ansprechen, führen.

Hydratationsstatus

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen

Klinisch signifikante Wechselwirkungen wurden bisher nicht festgestellt.

Aciclovir wird hauptsächlich unverändert renal durch aktive tubulare Sekretion in den Urin ausgeschieden. Gleichzeitig verabreichte Arzneimittel, die ebenfalls über diesen Mechanismus ausgeschieden werden, können die Plasmakonzentration von Aciclovir erhöhen. Probenecid und Cimetidin erhöhen die AUC von Aciclovir durch diesen Mechanismus und führen so zu einer verringerten renalen Ausscheidung von Aciclovir. Ähnliche Anstiege der Plasma-AUC von Aciclovir und dem inaktiven Metaboliten von Mycophenolatmofetil, einem Immunsuppressivum, das bei Transplantations-Patienten angewendet wird, wurden bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel beobachtet.

Aufgrund der großen therapeutischen Breite von Aciclovir ist eine Dosisanpassung jedoch nicht erforderlich.

4.6 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.

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

Bei Betrachtung der Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen sollten der Gesundheitszustand des Patienten und das Nebenwirkungsprofil von Aciclovir berücksichtigt werden.

Der Einfluss von Aciclovir auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen wurde nicht untersucht. Allein anhand der Pharmakologie des Wirkstoffs können keine nachteiligen Auswirkungen auf diese Aktivitäten abgeleitet werden.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten 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 ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: anaphylaktische Reaktionen

Psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindel, Kopfschmerzen

Sehr selten: allgemeine körperliche Unruhe, Verwirrtheitzustände, Tremor, Ataxie, Dysarthrie, Halluzinationen, Symptome von Psychosen, Krampfanfälle, Schläfrigkeit, Enzephalopathie, Koma

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

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten: Dyspnoe

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Abdominalschmerzen

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: vorübergehende Anstiege von Bilirubin und Leberenzymen

Sehr selten: Hepatitis, Gelbsucht

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Juckreiz, Hautausschlag (einschließlich Photosensibilitätsreaktionen)

Gelegentlich: Urtikaria, diffuser Haarausfall

Da diese Art des Haarausfalles 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 Serumharnstoff und Kreatinin

Sehr selten: akutes Nierenversagen, Nierenschmerzen

Nierenschmerzen können mit Nierenversagen assoziiert sein.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: 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

D-53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Aciclovir wird nur zum Teil aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert.

Nach der Einnahme von Einzeldosen von 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, Halluzination, Agitation, Krampfanfällen und Koma wurden im Zusammenhang mit dieser intravenösen Überdosierung beschrieben.

Maßnahmen

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Guanosin-Analogon, Virustatikum, Virus-DNS-Polymerase-Hemmstoff

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 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 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 10-30mal 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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption, 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 5mal 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, 5mal am Tag verabreicht wurde, konnten Plasmaspitzenwerte von durchschnittlich $5,7\text{--}15,1 \mu\text{mol/l}$ 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.

Bei Neugeborenen und Säuglingen bis zu 3 Monaten, bei denen alle 8 Stunden 10 mg/kg Aciclovir als 1-stündige Infusion angewendet wurden, wurden eine C_{max} von $61,2 \mu\text{mol/l}$ ($13,8 \mu\text{g/ml}$) und eine C_{min} von $10,1 \mu\text{mol/l}$ ($2,3 \mu\text{g/ml}$) ermittelt. Eine andere Gruppe von Neugeborenen und Säuglingen (bis zu 3 Monaten), bei denen alle 8 Stunden 15 mg/kg Aciclovir angewendet wurde, wiesen etwa dosisproportionale Anstiege mit einer C_{max} von $83,5 \mu\text{mol}$ ($18,8 \mu\text{g/ml}$) und einer C_{min} von $14,1 \mu\text{mol/l}$ ($3,2 \mu\text{g/ml}$) auf.

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 abfließt.

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 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 im Muskel, 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.

Metabolismus und Elimination

Aciclovir wird bei nierengesunden Patienten zu 62–91% in unveränderter Form und zu 10–15% als 9-Carboxymethoxymethyl-guanin 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/1,73m² bei einer Dosierung von 5mal 200 mg/Tag. Eine Dosisreduktion ist deshalb ab diesem Wert angezeigt (siehe auch Abschnitt Dosierung).

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; Povidon K-25; Poly(0-carboxymethyl)stärke, Natriumsalz; Magnesiumstearat; Maisstärke; hochdisperses Siliciumdioxid.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtshinweise für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen mit 25 und 100 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtshinweise für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

DENK PHARMA GmbH & Co. KG
Prinzregentenstraße 79
81675 München

8. ZULASSUNGSNUMMER

31346.00.00

9. DATUM DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

29.05.1995 / 08.06.2000

10. STAND DER INFORMATION

08/2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig