

**Datum:** 07.11.2012  
**Kontakt:** Mag. pharm. Dr. Ulrike Rehberger  
**Abteilung:** Institut Pharmakovigilanz  
**Tel. / Fax:** +43 (0) 505 55 – 36258, DW.Fax-36207  
**E-Mail:** ulrike.rehberger@ages.at  
**Unser Zeichen:** 16c-121106-25856-A-PHV  
**Ihr Zeichen:**

## **Betreff: Aciclovir - hältige Arzneispezialitäten – Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen aufgrund des HBD – PSUR Worksharing Projektes**

Sehr geehrte Damen und Herren,

basierend auf der Evaluierung des PSURs im EU-HBD-worksharing Projekt (Verfahrensnummer: DK/H/PSUR/0035/001) und der bereits erfolgten Anpassung der Originator-SmPC, kommt es zu der Empfehlung, Ergänzungen mit folgendem Wortlaut in die **Fach-** und **Gebrauchsinformation** aller Aciclovir – hältigen Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung aufzunehmen. Sollten diese bereits aufgenommen worden sein, betrachten Sie dieses Schreiben als gegenstandslos.

### **Fachinformation**

#### **4.3 Gegenanzeigen**

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

<Produkt>-Lösung darf nicht peroral, subkutan, intramuskulär oder lokal appliziert werden.

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Um Nierenfunktionsstörungen zu vermeiden, sollte die empfohlene <Produkt>-Dosierung nicht überschritten und die empfohlene Anwendungsweise (langsame i.v.-Infusion, siehe Abschnitt 4.2) eingehalten werden. Die gleichzeitige Gabe nephrotoxischer Substanzen sollte vermieden werden.

Wird <Produkt> in einer hohen Dosis verabreicht (z. B. zur Behandlung der Herpes-Enzephalitis) soll ebenfalls eine Überprüfung der Nierenfunktion erfolgen. Dies gilt in besonderem Maße bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion und bei Patienten, die wenig Flüssigkeit zu sich nehmen.

Auf eine ausreichende Hydratation des Patienten während der Behandlung soll geachtet werden. Eine Kontrolle des Serumharnstoffes und des Serumkreatinins vor und während der Therapie wird empfohlen, daher sollte <Produkt> nur eingesetzt werden, wenn entsprechende Möglichkeiten zur Laborkontrolle gegeben sind.

Anwendung bei Patienten mit Niereninsuffizienz und älteren Patienten:

Aciclovir wird über die Niere ausgeschieden, daher muss <Produkt> bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit Vorsicht und in reduzierter Dosis verabreicht 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 Auftreten von Nierenfunktionsstörungen (in Ausnahmefällen bis zu akutem Nierenversagen) sollte die Dosis vermindert oder das Präparat abgesetzt und auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr geachtet werden.

Aufgrund der stark alkalischen Reaktion der <Produkt>-Lösung (pH 11) muss auf eine streng intravenöse Verabreichung geachtet werden. Arterielle oder paravenöse Injektion kann zu entzündlichen Reaktionen mit Hautnekrosen führen.

Die Lösung darf nicht oral verabreicht werden.

Die Indikationsstellung für <Produkt> sollte streng erfolgen (siehe Abschnitt 5.3).

Um einen größtmöglichen Behandlungserfolg zu erzielen, sollte mit der <Produkt>-Therapie möglichst frühzeitig nach Ausbruch der Infektion begonnen werden.

Bei längerdauernder Prophylaxe werden, wie bei jeder länger dauernden medikamentösen Behandlung, regelmäßige Leberfunktions- sowie Blutbildkontrollen empfohlen.

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).

Bei der prophylaktischen Langzeittherapie ist eine wirksame Kontrazeption bei Frauen indiziert.

<Dieses Arzneimittel enthält etwa <x>mg (ca. <y> mmol) Natrium pro Stechampulle. >\*

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine klinisch signifikanten Interaktionen festgestellt.

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

Bei Patienten die <Produkt> i.v. erhalten, ist bei gleichzeitiger Verabreichung von Arzneimitteln, die über den gleichen Mechanismus wie Aciclovir ausgeschieden werden, Vorsicht geboten aufgrund einer möglichen

Erhöhung der Plasmaspiegel von einem oder beiden Arzneimitteln oder deren Metaboliten. 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.

#### 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 potentielles Risiko für das Kind abgewogen werden.

Der Eintritt einer Schwangerschaft während einer <Produkt>-Therapie sollte möglichst vermieden werden.

##### Stillzeit:

Nach oraler Verabreichung von 200 mg 5 x täglich betragen die Konzentrationen in der Muttermilch das 0,6 - 4,1fache der Plasmakonzentration. Das bedeutet eine Dosisexposition von 0,3 mg/kg/Tag für den Säugling. <Produkt> soll daher nicht an stillende Mütter verabreicht werden.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt, da die Anwendung von <Produkt> i.v. im Krankenhaus erfolgt.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Einige der unten beschriebenen Nebenwirkungen können hinsichtlich ihres Schweregrades und ihrer Häufigkeit während des Behandlungsverlaufs abnehmen und führen nicht generell zu einem Abbruch der Behandlung. Nachfolgend sind die Nebenwirkungen nach Organsystemen und Häufigkeit eingeteilt. Die Häufigkeit ist definiert als:

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**

*Gelegentlich:* Absinken hämatologischer Parameter (Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie)

##### **Erkrankungen des Immunsystems**

*Sehr selten:* Anaphylaxie

##### **Psychiatrische Erkrankungen**

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



### **Erkrankungen des Nervensystems**

*Sehr selten:* Kopfschmerzen, Schwindel, 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).

### **Gefäßkrankungen**

*Häufig:* Phlebitis

### **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums**

*Sehr selten:* Dyspnoe

### **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

*Häufig:* Übelkeit, Erbrechen

*Sehr selten:* Diarrhoe, Abdominalschmerzen

### **Leber- und Gallenerkrankungen**

*Häufig:* Reversibler Anstieg der Leberenzyme

*Sehr selten:* Reversibler Anstieg von Bilirubin, Gelbsucht, Hepatitis

### **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

*Häufig:* Pruritus, Urtikaria, Hautausschlag (einschließlich Photosensitivität)

*Sehr selten:* Angioödem

### **Erkrankungen der Nieren und Harnwege**

*Häufig:* Anstieg der Harnstoff- und Kreatininwerte im Blut

Rasche, reversible Anstiege des Harnstoffes und Kreatinins im Serum scheinen mit den Plasmaspitzenkonzentrationen und dem Hydrationszustand des Patienten in Zusammenhang zu stehen. Um diese Anstiege zu vermeiden, soll Aciclovir nicht als i.v. Bolusinjektion gegeben werden, sondern als langsame Infusion über 1 Stunde.

*Sehr selten:* Nierenfunktionsstörungen, akutes Nierenversagen, Hämaturie, Nierenschmerzen

Entsprechende Hydrierung des Patienten ist aufrechtzuerhalten. Unter <Produkt>-Therapie auftretende Nierenfunktionsstörungen können normalerweise rasch durch adäquate Flüssigkeitszufuhr und/oder Dosisreduktion oder Absetzen von <Produkt> behoben werden. In extrem seltenen Ausnahmefällen kann akutes Nierenversagen auftreten.

Nierenschmerzen können mit Nierenversagen in Zusammenhang stehen.

### **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**

*Sehr selten:* Erschöpfung, Fieber, lokale entzündliche Reaktionen, Diaphoresis, Hypotension

Schwerwiegende lokale Entzündungen bis hin zu Hautnekrosen sind vorgekommen, wenn <Produkt> i.v. versehentlich in das extrazelluläre Gewebe infundiert wurde (siehe Abschnitt 4.4).





#### 4.9 Überdosierung

Symptome:

Bei Überdosierung mit <Produkt> i.v. kam es zu erhöhten Werten von Serumkreatinin, Blutharnstoffstickstoff (BUN) bis hin zum Nierenversagen. Neurologische Symptome einschließlich Verwirrtheit, Halluzinationen, Agitation, Krampfanfälle und Koma wurden in Verbindung mit einer Überdosis 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.

\*nur anführen wenn zutreffend

Oben angeführte Textabschnitte (Core Safety Profile) stellen eine **Mindestanforderung** dar, zusätzliche nationale Hinweise in diesen Abschnitten sind zu belassen.

