Aciclovir 1A Pharma-Creme

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 g Creme enthält 50 mg Aciclovir.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Propylenglykol 150 mgCetylalkohol 15 mg

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Weiße bis cremefarbene homogene Creme.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Lokalbehandlung von rezidivierendem Herpes genitalis und labialis.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Creme wird 5mal täglich alle 4 Stunden tagsüber auf die infizierten Hautbereiche dünn aufgetragen.

Art der Anwendung:

Aciclovir 1A Pharma – Creme sollte mit einem Wattestäbchen aufgetragen werden, das mit einer für die Größe der infizierten Hautbereiche notwendigen Menge bestrichen wird. Beim Auftragen sollte darauf geachtet werden, dass nicht nur die bereits sichtbaren Anzeichen des Herpes (Bläschen, Schwellung, Rötung) mit der Creme bedeckt werden, sondern dass auch angrenzende Bereiche in die Behandlung mit einbezogen werden.

Falls das Auftragen mit der Hand erfolgt, sollte diese vorher und nachher gründlich gewaschen werden, um eine zusätzliche Infektion der geschädigten Hautpartie, z. B. durch Bakterien bzw. eine Übertragung der Viren auf noch nicht infizierte Schleimhaut- und Hautbereiche, zu verhindern.

Dauer der Anwendung:

Die Behandlungsdauer beträgt im Allgemeinen 5 Tage.

Im Einzelfall sollte eine Behandlung solange erfolgen, bis die Bläschen verkrustet oder abgeheilt sind. Eine Behandlungsdauer von 10 Tagen sollte jedoch nicht überschritten werden.

Hinweis:

Die Behandlung mit Aciclovir 1A Pharma – Creme sollte zum frühestmöglichen Zeitpunkt nach Ausbruch der Infektion begonnen werden. Bei rezidivierenden Infektionen sollte die Behandlung bereits im Prodromalstadium einsetzen, wenn Spannungsgefühl und Juckreiz auftreten.

4.3 Gegenanzeigen

Aciclovir 1A Pharma – Creme ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegenüber Aciclovir, Valaciclovir, Propylenglykol oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Creme darf nicht auf Schleimhäute (z. B. in der Mundhöhle, am Auge oder in der Scheide) aufgetragen werden, da sonst mit lokalen Reizungen zu rechnen ist.

Aciclovir 1A Pharma Creme darf keinesfalls am Auge angewendet werden.

Bei Vorliegen von schweren Störungen der körpereigenen Immunabwehr (z. B. AIDS oder Empfänger einer Knochenmarktransplantation) sollte die orale Verabreichung von Aciclovir in Betracht gezogen werden, und die Patienten sollten diesbezüglich vor Behandlungsbeginn ein Arzt konsultieren.

Um einen größtmöglichen Behandlungserfolg zu erzielen, sollte die Creme bereits bei den ersten Anzeichen der Herpeserkrankung (Brennen, Jucken, Spannungsgefühl und Rötung) angewendet werden.

Wenn die Hauteffloreszenzen das Krustenstadium erreicht haben, ist eine virostatische Behandlung mit Aciclovir 1A Pharma – Creme nicht mehr sinnvoll.

Bei der Behandlung mit Aciclovir 1A Pharma – Creme im Genital- oder Analbereich kann es wegen der Hilfsstoffe Paraffin und Vaselin bei gleichzeitiger Anwendung von Kondomen aus Latex zu einer Verminderung der Reißfestigkeit und damit zur Beeinträchtigung der Sicherheit solcher Kondome kommen.

Der Inhaltsstoff Propylenglykol kann Hautreizungen hervorrufen.

Cetylalkohol kann örtlich begrenzte Hautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis) hervorrufen.

Aciclovir 1A Pharma sollte nicht zur Vorbeugung der Herpes simplex-Infektionen eingesetzt werden, da keine ausreichenden Erfahrungen über die Langzeitanwendung zur Verfügung stehen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei topischer Anwendung konnten bisher keine klinisch signifikanten Interaktionen festgestellt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Siehe dazu klinische Studien in Abschnitt 5.3

Schwangerschaft

Die Anwendung von Aciclovir sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn der potenzielle Nutzen gegenüber den möglichen unbekannten Risiken überwiegt, auch wenn die systemische Exposition mit Aciclovir nach topischer Verabreichung von Aciclovir Creme sehr gering ist.

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 Eintritt einer Schwangerschaft während einer Aciclovir 1A Pharma - Therapie sollte möglichst vermieden werden.
Die systemische Applikation von Aciclovir verursachte in international anerkannten standardisierten Tests an Hasen, Ratten und Mäusen keine embryotoxischen oder teratogenen Wirkungen.
In einem nicht-standardisierten Test an Ratten wurden bei der Gabe von hohen subkutanen Dosen, die für das Muttertier toxisch sind, fetale Anomalien beobachtet. Die klinische Relevanz dieser Resultate ist jedoch ungewiss.

Stillzeit

Bei Herpes-Läsionen auf oder nahe der Brust soll nicht gestillt werden.
Limitierte Daten zeigen, dass Aciclovir nach systemischer Anwendung in die Muttermilch übertritt. Die Dosis, die die Mutter nach Anwendung von Aciclovir Creme durch das Stillen an das Kind weitergibt, ist jedoch zu vernachlässigen.

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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Folgende Klassifikation bezüglich Häufigkeitsangaben von Nebenwirkungen wurde angewendet: sehr häufig (≥1/10); häufig (≥1/100 und <1/10); gelegentlich (≥1/1.000 und <1/100); selten (≥1/10.000 und <1/1.000); sehr selten (<1/10.000)
Daten aus klinischen Studien wurden verwendet, um die Häufigkeits-Kategorien der Nebenwirkungen zu bestimmen, die während der klinischen Studien mit Aciclovir 3% Augensalbe beobachtet wurden. Aufgrund der Art der Nebenwirkungen ist es nicht möglich, eindeutig zu bestimmen, ob diese Reaktionen durch die Krankheit oder die Verabreichung des Arzneistoffs verursacht wurden. Post-Marketing Spontanberichte dienten als Grundlage für die Zuweisung der Häufigkeiten der Nebenwirkungen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: vorübergehendes Brennen oder Stechen nach dem Auftragen der Aciclovir- Creme, leichte Trockenheit oder Schuppung der Haut, Jucken

Selten: Erythem, Kontaktdermatitis nach Anwendung. Wurden allergologische Untersuchungen durchgeführt, erwiesen sich in den meisten Fällen die Hilfsstoffe der Creme-Grundlage und nicht der Wirkstoff Aciclovir als deren Ursache.

Eine Kontaktdermatitis ist daran zu erkennen, dass die oben genannten Nebenwirkungen verstärkt auftreten und über die mit der Creme behandelten Hautpartien hinausgehen.

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: akute Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich angioneurotischem Ödem und Urticaria

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

Es sind keine unerwünschten Wirkungen zu erwarten, auch wenn der gesamte Inhalt einer 2 g Tube, die 100 mg Aciclovir enthält, verschluckt wird.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel, topisch,
ATC-Code: D06BB03
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 Virostatikum 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 Virostatikum 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- Mono-

phosphat.
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 (Zellkultur 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 therapeutische Indizes bis zu 3000.

Wirkungsspektum 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

Untersuchungen zur Resorption von Aciclovir aus der Creme:

6 Probanden wurde 5mal täglich an 4 aufeinanderfolgenden Tagen Aciclovir 1A Pharma – Creme auf die Haut des Rückens aufgetragen und auf einem 710 cm^2 großen Areal solange verstrichen, bis keine Creme mehr sichtbar war.

Aciclovir-Serumspiegel waren im Verlauf der Untersuchungen nicht messbar. Die Nachweisgrenze für Aciclovir lag bei <0,01 µmol/l. Im Urin konnten am 2. Tag messbare Aciclovir-Konzentrationen festgestellt werden, wobei die Werte im Verlauf der Behandlung leicht anstiegen und am 4. Tag den Wert von 0,6 µmol/l erreichten. Dieser Wert entspricht weniger als 0,1% der auf die Haut aufgetragenen Aciclovir-Menge. Insgesamt belegen diese Werte zwar eine gewisse Resorption von Aciclovir aus der Creme, die Größenordnung lässt jedoch den Schluss zu, dass mit keinerlei systemischer Wirkung zu rechnen ist.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Lokale Verträglichkeit

Kaninchen wurde über 21 Tage Aciclovir-haltige Creme sowohl auf die skarifizierte Haut als auch auf die intakte Haut mehrfach am Tage aufgetragen. Bei wiederholter Anwendung zeigte sich eine geringfügige Reizung der Haut. Verträglichkeitsprüfungen mit einmaliger Applikation der Creme am Kaninchenauge und an der Vaginalschleimhaut des Hundes führten zu milden Schleimhautreizungen.

Subakute Toxizität

Bis zu 450 mg Aciclovir/kg wurden über 4 Wochen an Mäuse oral verabreicht. Alle Tiere überlebten und wiesen keine Anomalien auf.

Chronische Toxizität

In einer 12-Monats-Studie wurde Beagle-Hunden bis zu 60 mg Aciclovir/kg/Tag oral verabreicht, wobei häufig mukoide Durchfälle und Erbrechen, bei einigen Hunden Veränderungen an den Pfoten und Krallenverlust auftraten, die jedoch reversibel waren.

Ratten und Mäusen wurde über einen Zeitraum von 775 Tagen täglich bis zu 450 mg Aciclovir/kg verabreicht, ohne dass Veränderungen beobachtet wurden.

Mutagenität

In folgenden Tests wurden keine mutagenen Effekte von Aciclovir beobachtet: Ames-Test mit S. typhimurium, Säugetierzellen (CHO-Zellen) und Mauslymphomtest (6-Thioguanin-, AA- und Quabainresistenz) in vitro, Dominant-Letal-Test in vivo bei der Maus (25 und 50 mg/kg i.p.) und Lymphozyten von Patienten, die 5 Tage lang 3mal täglich 5 mg/kg i.v. oder 5mal 200 mg Aciclovir/Tag oral erhielten.

In einigen Tests wurden bei hohen und zum Teil zytotoxischen Konzentrationen von Aciclovir mutagene Effekte beobachtet (Mauslymphomzellen am Thymidinkinase (TK+/-)-Locus).

Bei Zugrundelegung eines Schwellenwertes für eine mögliche mutagene Wirkung des Aciclovir ist selbst durch die Verabreichung der oralen Höchstdosis von 5mal 800 mg Aciclovir das Erreichen eines solchen Wertes auszuschließen. Ein mutagenes Risiko besteht demnach nicht.

Teratogenität/Embryotoxizität

Nach subkutaner Verabreichung von bis zu 25 mg Aiclovir/kg 2mal am Tag an Ratten während der Organogenese zwischen dem 7. und 17. bzw. 6. und 15. Tag der Trächtigkeit waren weder maternal toxische Effekte noch Entwicklungsstörungen oder Missbildungen bei den Feten oder Jungtieren feststellbar.

Während die o.g. Standardtests keine Hinweise auf embryotoxische bzw. teratogene Wirkungen von Aciclovir erkennen ließen, wurden in einer weiteren Untersuchung nach subkutaner Verabreichung von 3mal 100 mg Aciclovir/kg an Ratten am 10. Tag der Trächtigkeit (während der Organogenese) Fehlbildungen der Feten (Anophthalmien und Schwanzanomalien) beobachtet. Bei der o.g. Dosis traten maternal toxische Effekte (Nephrotoxizität) auf. Darüber hinaus waren die maternalen Aciclovir-Plasmakonzentrationen 43-58fach, 67-90fach bzw. 153-167fach höher als die beim Menschen nach

wiederholter Verabreichung von 800 mg, 400 mg bzw. 200 mg (tagsüber 5mal, alle 4 Stunden) im steady state gemessenen durchschnittlichen Aciclovir-Konzentrationen im Plasma, so dass die klinische Bedeutung dieser Untersuchung sehr fraglich ist.

Fertilität

Weitgehend reversible ungünstige Wirkungen auf die Spermatogenese bei Ratten und Beagle-Hunden traten nur bei der Verabreichung von Aciclovir-Dosen auf, die weit über dem normalen therapeutischen Bereich lagen.

Versuche über 2 Generationen von Mäusen zeigten bei oral verabreichtem Aciclovir (bis zu 450 mg/kg/Tag) keinerlei Auswirkungen auf die Fertilität.

Oral verabreichtes Aciclovir hat beim Mann keine Auswirkungen auf die Zahl, Morphologie und Motilität der Spermien.

Kanzerogenität

Im Transformationstest an Mäusefibroblasten bewirkte Aciclovir bei 220 µmol/l ein verändertes Wachstumsverhalten der Monolayer-Zellkulturen (Typ III loci).

In Langzeitstudien (2 Jahre) bei Ratten und Mäusen erwies sich Aciclovir als nicht kanzerogen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glycerolmonostearat,
Polyoxyethylenstearat,
Dimeticon,
Cetylalkohol,
weißes Vaselin,
dickflüssiges Paraffin,
Propylenglycol und gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

Nach dem Öffnen 3 Jahre haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium-Tube zu 2 g.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

1A Pharma GmbH
1020 Wien
Österreich

8. Zulassungsnummer

1–22499

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

17. April 1998 / 18. August 2011

10. Stand der Information

Juli 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.