

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Aciclovir CF 400 mg , tabletten	RVG 18844	
Aciclovir 400 mg		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-1

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aciclovir CF 400 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 tablet bevat 400 mg aclovir.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet
Ronde, biconvexe, witte tablet.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

De behandeling van infecties van de huid en slijmvliezen veroorzaakt door het Varicella zoster virus, bij immunocompetente patiënten bij wie een ernstig verloop verwacht kan worden.

Ter profylaxe van ernstige vormen van frequent recidiverende herpes genitalis bij immunocompetente patiënten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling van Varicella zoster infecties

800 mg aciclovir 5 maal daags: bij benadering elke 4 uur een dosis, waarbij de nachtelijke dosis komt te vervallen. Met behandeling dient binnen 48 uur na het begin van de infectie te worden begonnen; de behandeling dient gedurende 7 dagen te worden voortgezet.

Bij patiënten die een beenmergtransplantatie ondergaan of bij patiënten met een verminderde absorptie vanuit het maagdarmkanaal is intraveneuze toediening de methode van eerste keuze.

Profylaxe van regelmatig recidiverende genitale herpesinfecties:

Aanbevolen dosis voor immunocompetente patiënten:

400 mg aciclovir 2 maal daags, d.w.z. elke 12 uur.

Kinderen:

Voor kinderen ouder dan 2 jaar dient de dosering van volwassenen te worden voorgeschreven.

Voor de behandeling van infecties met het Varicella zoster virus bij kinderen zijn nog geen gegevens over een optimale dosering bekend.

Patiënten met renale insufficiëntie:

Department of Regulatory Affairs	Date: 09-2011	Authorisation	Disk: JW013558	Rev. 4.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Aciclovir CF 400 mg , tabletten	RVG 18844	
Aciclovir 400 mg		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-2

Herpes simplex virus infecties

Bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (creatinineklaring minder dan 10 ml/min.) wordt een dosering van 200 mg om de 12 uur aanbevolen.

Behandeling van Varicella zoster infecties

Bij een gestoorde nierfunctie (creatinineklaring tussen 10-25 ml/min) dient, ingeval van behandeling met enkelvoudige doses van 800 mg, de doseerfrequentie te worden verlaagd tot 3 maal daags 800 mg. Indien de creatinineklaring minder is dan 10 ml/min wordt een dosering van 800 mg om de 12 uur aanbevolen.

Oudere patiënten:

Bij oudere patiënten met een verminderde nierfunctie dient de dosering uiterst zorgvuldig bepaald te worden, aangezien de klaring van aciclovir gelijktijdig afneemt met de creatinineklaring.

Wijze en duur van toediening:

Aciclovir CF 400 mg tabletten dienen met een ½ glas water of andere vloeistof te worden ingenomen.

Om het innemen voor kinderen te vergemakkelijken kunnen de tabletten worden fijngemaakt of kan men de tabletten uiteen laten vallen in een glas water.

Patiënten met renale insufficiëntie en oudere patiënten dienen er zorg voor te dragen voldoende te drinken. Voldoende opname van vocht is ook van groot belang bij patiënten, die met hoge doses aciclovir behandeld worden.

Een vroegtijdige behandeling van beginnende huidreacties wordt aanbevolen om een goede therapeutische reactie te verkrijgen.

De duur van de behandeling bij Varicella zoster infecties is tenminste 7 dagen. Afhankelijk van de klinische toestand van de patiënt kan de behandeling voortgezet worden.

Bij de behandeling ter profylaxe van regelmatig recidiverende genitale herpes simplex infecties bij immunocompetente patiënten is de duur van de behandeling afhankelijk van de ernst van de infectie en de frequentie van de recidiven. Bij een langdurige behandeling (bijvoorbeeld na 6-12 maanden) ter profylaxe van regelmatig recidiverende genitale herpes infecties, wordt aangeraden, indien mogelijk, de behandeling te onderbreken om eventuele veranderingen waar te kunnen nemen in het natuurlijk verloop van de ziekte.

4.3 Contra-indicaties

Aciclovir tabletten zijn gecontra-indiceerd bij patiënten met een overgevoeligheid voor aciclovir en valaciclovir of voor één van de hulpstoffen.

Department of Regulatory Affairs	Date: 09-2011	Authorisation	Disk: JW013558	Rev. 4.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Aciclovir CF 400 mg , tabletten	RVG 18844	
Aciclovir 400 mg		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-3

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gebruik bij patiënten met een verminderde nierfunctie en bij oudere patiënten: Aciclovir wordt uitgescheiden door renale klaring, daarom moet de dosering bij patiënten met een verminderde nierfunctie worden verlaagd (zie rubriek 4.2). Omdat oudere patiënten een verhoogde kans op een verminderde nierfunctie hebben moet de noodzaak tot een dosisverlaging voor deze groep patiënten worden overwogen. Zowel oudere patiënten als patiënten met een verminderde nierfunctie hebben een groter risico op het optreden van neurologische bijwerkingen en moeten daarom nauwkeuring worden gecontroleerd op tekenen van deze bijwerkingen. In de gemelde gevallen waren deze bijwerkingen meestal reversibel en verdwenen zodra de behandeling werd gestopt (zie rubriek 4.8).

Langdurige of herhaalde behandeling met aciclovir bij ernstig immunogecompromitteerde patiënten kan leiden tot selectie van virusstammen met een verminderde gevoeligheid die niet reageren op verdere behandeling met aciclovir (zie rubriek 5.1).

In verband met mogelijke besmetting van partners is het van belang patiënten met herpes genitalis te adviseren zich te onthouden van seksueel contact indien er laesies zichtbaar zijn.

De ernst van recidiverende infecties varieert afhankelijk van de immunstatus van de patiënt, de frequentie en de duur van de episodes, de mate waarin de huid is aangedaan en het al dan niet aanwezig zijn van systemische reacties. Deze factoren dienen in ogenschouw te worden genomen bij de behandeling. De behandeling kan zo mogelijk bestaan uit adviezen en symptomatische ondersteuning of uit een causale therapie. De lichamelijke, emotionele en psychosociale problemen die door herpes infecties kunnen worden veroorzaakt verschillen per patiënt. De keuze van de therapie is dan ook afhankelijk van de situatie van de individuele patiënt.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen klinisch relevante interacties bekend.

Aciclovir wordt hoofdzakelijk onveranderd door middel van actieve tubulaire excretie door de nieren uitgescheiden. De mogelijkheid bestaat dat andere geneesmiddelen, die een effect op de fysiologie van de nier hebben, de farmacokinetiek van aciclovir beïnvloeden. **Probenecide** en **cimetidine** vergroten met dit mechanisme de plasmaconcentratiecurve (AUC) van aciclovir en verlagen de renale klaring van aciclovir. Soortgelijke stijgingen van de plasmaconcentratiecurve van aciclovir en van de inactieve metaboliet van **mycofenolaatmofetil**, een immuunsuppressivum bij transplantatiepatiënten, zijn aangetoond bij gelijktijdige toediening. Vanwege de grote therapeutische breedte van aciclovir zijn echter geen dosisaanpassingen noodzakelijk.

Gelijktijdige toediening van interferon kan leiden tot wederzijdse versterking van de werkzaamheid. Na combinatie met zidovudine kunnen neuropathie, convulsies en lethargie optreden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het gebruik van aciclovir moet alleen worden overwogen als de verwachte voordelen opwegen tegen de mogelijkheid van onbekende risico's.

Een post-marketing aciclovir zwangerschapsregister bevat zwangerschapsuitkomsten van vrouwen die aan verschillende formuleringen van aciclovir zijn blootgesteld. De bevindingen uit dit register hebben bij aan aciclovir blootgestelde personen geen toename van het aantal aangeboren afwijkingen aangetoond in vergelijking met de algemene bevolking. Eventueel aangeboren afwijkingen vertoonden geen opmerkelijk of consistent patroon die een gemeenschappelijk oorzaak kunnen suggereren.

Department of Regulatory Affairs	Date: 09-2011	Authorisation	Disk: JW013558	Rev. 4.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Aciclovir CF 400 mg , tabletten	RVG 18844	
Aciclovir 400 mg		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-4

In dierproeven is het werkzame bestanddeel aciclovir schadelijk gebleken. Systemische toediening van aciclovir in internationaal geaccepteerde standaard tests gaf geen embryotoxische of teratogene effecten te zien bij konijnen, ratten of muizen. In een niet-standaard test bij ratten werden alleen na subcutane toediening van dermate hoge doses dat waarschijnlijk toxiciteit voor de moeder optrad, ernstige ontwikkelingsstoornissen waargenomen. De klinische relevantie van deze resultaten is onzeker.

Lactatie

Het werkzame bestanddeel aciclovir is in moedermelk aangetoond. Bij het geven van borstvoeding dient men zich dat te realiseren.

Na orale toediening van vijfmaal daags 200 mg aciclovir is de stof in moedermelk aangetoond in concentraties, die liggen tussen de 0,6 en 4,1 maal de overeenkomstige plasmaconcentraties van aciclovir. Deze spiegels kan zuigelingen mogelijk blootstellen aan een dosis aciclovir tot 0,3 mg/kg/dag. Derhalve dient voorzichtigheid betracht te worden wanneer Aciclovir CF 400 mg wordt toegediend aan een zogende vrouw.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

De klinische status van de patiënt en het bijwerkingenprofiel van aciclovir moeten in ogenschouw genomen worden wanneer de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen wordt beoordeeld.

Er zijn geen studies verricht naar het effect van aciclovir op de rijvaardigheid en de bekwaamheid om machines te bedienen. De farmacologische eigenschappen van aciclovir maken een dergelijk effect niet waarschijnlijk. Echter, in incidentele gevallen zijn vermoeidheid, hoofdpijn en milde neurologische reacties gerapporteerd. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij het uitoefenen van deze functies.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen zijn gerangschikt naar frequentie volgens de volgende conventie:

Zeer vaak: $\geq 1/10$

Vaak: $\geq 1/100$, $< 1/10$

Soms: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$

Zelden: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$

Zeer zelden: $< 1/10.000$, met inbegrip van geïsoleerde gevallen

Bloed- en lymfestelstoelaandoeningen

Zeer zelden: anemie, leukopenie, trombocytopenie

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: anafylaxie

Psychische stoornissen

Vaak: verwardheid, hallucinaties

Soms: slapeloosheid

Zeer zelden: vervreemding (reversiebel na het staken van de behandeling), agitatie, psychotische symptomen

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: hoofdpijn, duizeligheid, slaperigheid

Zeer zelden: tremor, ataxie, dysartrie, convulsies, encefalopathie, bewustzijnsvermindering tot coma

Department of Regulatory Affairs	Date: 09-2011	Authorisation	Disk: JW013558	Rev. 4.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Aciclovir CF 400 mg , tabletten	RVG 18844	
Aciclovir 400 mg		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-5

De hierboven genoemde, vaak reversibele bijwerkingen zijn gemeld bij patiënten met nierfunctiestoornissen en bij overschrijden van de doseringsadviezen evenals bij andere predisponerende factoren, Het is echter niet zo dat de bijwerkingen in het geheel toegeschreven kunnen worden aan deze bijzonderheden.

Ademhalingsstelsel, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zelden: dyspneu

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: misselijkheid, braken, diarree, abdominale pijn

Lever- en galaandoeningen

Zelden: reversibele verhoging van bilirubine en van levergerelateerde enzymen

Zeer zelden: hepatitis, geelzucht

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: pruritus, huiduitslag (inclusief fotosensitiviteit)

Soms: urticaria, toename in diffuse haaruitval

In enkele gevallen is melding gemaakt van versnelde diffuse haaruitval. Er is echter geen causaal verband gevonden met de behandeling met aciclovir.

Zelden: angio-oedeem

Nier- en urinewegaandoeningen

Zelden: verhoging van ureum en creatinine in het bloed.

Zeer zelden: acuut nierfalen, nierpijn

Nierpijn kan in verband staan met nierfalen.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: vermoeidheid, koorts

4.9 Overdosering

Aciclovir wordt slechts gedeeltelijk gastro-intestinaal geabsorbeerd. Bij sommige gelegenheden hebben patiënten enkelvoudige doseringen tot 20 gram ingenomen, zonder toxische effecten. Herhaalde overdoseringen van orale aciclovir gedurende enkele dagen zijn in verband gebracht met gastro-intestinale bijwerkingen (zoals misselijkheid en braken) en neurologische bijwerkingen (hoofdpijn en verwarring).

Bij overdosering van intraveneus aciclovir zijn stijgingen van ureum- en creatinespiegels in het bloed waargenomen, gevolgd door nierfalen. Neurologische bijwerkingen, zoals verwardheid, hallucinaties, agitatie, convulsies en coma zijn in verband gebracht met overdosering.

Behandeling

Patiënten dienen nauwlettend te worden gecontroleerd op tekenen van toxiciteit. Hemodialyse versnelt de verwijdering van aciclovir uit het bloed aanzienlijk en kan daarom als therapie bij overdosering worden beschouwd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antivirale middelen voor systemisch gebruik

Department of Regulatory Affairs	Date: 09-2011	Authorisation	Disk: JW013558	Rev. 4.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Aciclovir CF 400 mg , tabletten	RVG 18844	
Aciclovir 400 mg		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-6

ATC-Code: J05AB01

Aciclovir is van zichzelf een inactieve substantie. Na binnendringen in cellen die zijn geïnfecteerd met het herpes simplex virus (HSV) of varicella zoster virus (VZV) wordt het omgezet in een actieve verbinding aciclovirtrifosfaat die virostatisch werkt. Deze omzetting van aciclovir wordt gekatalyseerd door viraal HSV- en VZV-thymidinekinase, een enzym dat essentieel is voor de vermenigvuldiging van virussen. Het virus produceert op deze manier zijn eigen virostaticum.

Aciclovir heeft 10-20 maal grotere affiniteit voor viraal DNA-polymerase dan voor cellulair DNA-polymerase, zodat de activiteit van het virale enzym selectief wordt tegengegaan.

Aciclovir wordt via het viraal DNA-polymerase opgenomen in het viraal DNA. Aangezien aciclovir geen 3'-hydroxylgroep heeft kunnen nucleotiden niet meer worden toegevoegd door 3'5'-brugvorming, zodat de keten afbreekt. Op deze wijze leidt dit tot een effectieve reductie van de vermenigvuldiging van het virus.

Herpes simplex virus type I en II en varicella zoster virus zijn te kenschetsen als zeer gevoelig voor aciclovir.

Bij patiënten met een ernstige immunodeficiëntie kan een langdurige of herhaalde behandeling met aciclovir leiden tot selectie van virusstammen met een verminderde gevoeligheid. Het gevolg hiervan is dat deze patiënten niet langer reageren op behandeling met aciclovir.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Aciclovir wordt slechts gedeeltelijk geabsorbeerd vanuit het maagdarmkanaal; De biologische beschikbaarheid van een 200 mg dosis van aciclovir bedraagt ongeveer 20%. De biologische beschikbaarheid is dosisafhankelijk en neemt af bij oplopende doseringen.

De hoofdmethaboliet 9-carboxymethylguanine is niet actief; deze vormt ongeveer 10-15% van de hoeveelheid, die in urine wordt uitgescheiden.

Het in het plasma opgenomen aciclovir wordt hoofdzakelijk onveranderd door de nieren uitgescheiden (door zowel glomerulaire filtratie als tubulaire excretie).

Bij patiënten met een normale nierfunctie bedraagt de plasma-halfwaardetijd ongeveer 3 uur. Bij patiënten met een verminderde nierfunctie is de plasmahalfwaardetijd verlengd, toenemend tot ongeveer 20 uur bij patiënten in een vergevorderd stadium van nierfalen. Aanbevelingen voor een aanpassing van de dosering bij patiënten met een verminderde nierfunctie zijn opgenomen in de rubriek dosering (sectie 4.2 *Dosering en wijze van toediening*).

De spiegels in de cerebrospinale vloeistof zijn ongeveer 50% van de corresponderende plasmaspiegels. De plasma-eiwitbinding is relatief laag (9-33%). Interacties, die berusten op het verdringen uit bindingsplaatsen, zijn daarom niet te verwachten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Een groot aantal in vitro testen laten zien dat bij zeer hoge concentraties, er schade aan de chromosomen kan optreden. Tijdens in vivo studies is er geen chromosoomschade waargenomen. Aciclovir was niet carcinogeen in langdurige studies in ratten en muizen. Systemische toediening van aciclovir in internationaal geaccepteerde standaardtesten gaf geen aanleiding tot embryotoxische of teratogene effecten in verschillende diersoorten. In een niet-standaardtest in ratten werd er geen

Department of Regulatory Affairs	Date: 09-2011	Authorisation	Disk: JW013558	Rev. 4.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Aciclovir CF 400 mg , tabletten	RVG 18844	
Aciclovir 400 mg		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-7

invloed op de foetus waargenomen, behalve bij hoge doseringen waarbij ook toxiciteit van het moederdier optrad.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose (E460), natriumzetmeelglycolaat, povidon (E120), magnesiumstearaat (E470b), colloïdaal watervrij siliciumdioxide (E551).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bewaren boven 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten zijn verpakt in PVC/Al doordrukstrip met een PVDC-coating.
Verpakkingsgroottes: 30, 50, 56, 60 of 500 tabletten in doordrukstrip in een kartonnen doos.

Niet alle verpakkingsgroottes worden in Nederland in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Centrafarm B.V.
Nieuwe Donk 3
4879 AC Etten-Leur
Nederland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

In Nederland in het register ingeschreven onder nummer:
RVG 18844, Aciclovir CF 400, tabletten

Department of Regulatory Affairs	Date: 09-2011	Authorisation	Disk: JW013558	Rev. 4.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Aciclovir CF 400 mg , tabletten	RVG 18844	
Aciclovir 400 mg		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-8

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van goedkeuring: 7 februari 1996
Datum eerste vernieuwing: 7 februari 2001
Datum tweede vernieuwing: 7 februari 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubrieken 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8 en 4.9: 20 oktober 2011

Department of Regulatory Affairs	Date: 09-2011	Authorisation	Disk: JW013558	Rev. 4.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------