

Common Technical Document
Aciclovir
Poeder voor infusievloeistof

Module 1 - Section 3.1 SPC, Labelling
and Package leaflet

page 1/11

Samenvatting van de kenmerken van het produkt

1 Naam van het geneesmiddel

Aciclovir poeder voor infusievloeistof.

2 Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Een flacon 250 mg bevat Aciclovirnatrium 274,4 mg, overeenkomend met 250 mg aciclovir.

Een flacon 500 mg bevat Aciclovirnatrium 548,8 mg, overeenkomend met 500 mg aciclovir.

Voor hulpstoffen zie rubriek 6.1.

3 Farmaceutische vorm

Wit tot bijna wit kristallijn poeder voor oplossing voor infusie

4 Klinische gegevens

4.1 Therapeutische indicaties

Aciclovir i.v. voor infusie is geïndiceerd bij:

- de profylaxe en behandeling van herpes simplex infecties bij immuno-gecompromiteerde patiënten
- de behandeling van gordelroos (herpes zoster virus) bij immuno-competente patiënten bij wie een ernstig verloop verwacht kan worden
- de behandeling van primaire en recidiverende Varicella zoster infecties bij immunodeficiënte patiënten
- de behandeling van ernstige initiële herpes genitalis
- de behandeling van herpes simplex encephalitis
- de behandeling van herpes neonatorum

Common Technical Document
Aciclovir
Poeder voor infusievloeistof

Module 1 - Section 3.1 SPC, Labelling
and Package leaflet

page 2/11

4.2 Dosering en wijze van toediening

De dosering bij patiënten met een herpes simplex infectie of een ernstige initiële herpes genitalis infectie en bij patiënten met herpes zoster bij normale immuunrespons bedraagt 5 mg/kg om de 8 uur.

De dosering bij patiënten met een herpes zoster infectie bij gestoorde immuunrespons en bij patiënten met herpes simplex encefalitis bedraagt 10 mg/kg om de 8 uur.

Bij een gestoorde nierfunctie:

Zowel bij volwassenen als kinderen dient de dagdosis gereduceerd te worden door de doseringsintervallen te verlengen (zie onderstaande tabel).

Creatinineklaring (ml/min)	Oorspronkelijk doseerschema	Aangepast doseerschema
25-50	5 mg/kg, elke 8 uur 10 mg/kg, elke 8 uur	5 mg/kg, elke 12 uur 10 mg/kg, elke 12 uur
10-25	5 mg/kg, elke 8 uur 10 mg/kg, elke 8 uur	5 mg/kg, elke 24 uur 10 mg/kg, elke 24 uur
0-10	5 mg/kg, elke 8 uur 10 mg/kg, elke 8 uur	2,5 mg/kg, elke 24 uur 5 mg/kg, elke 24 uur

Aan patiënten die haemodialyse ondergaan, moet bovendien na elke haemodialyse een nieuwe dosis toegediend worden.

Dosering bij ouderen:

Bij een gestoorde nierfunctie de dagdosis reduceren als in de bovenstaande tabel.

Dosering bij kinderen:

De dosering in neonaten met een herpes simplex infectie bedraagt 10 mg/kg om de 8 uur.

Bij kinderen tussen 3 maanden en 12 jaar is de meest geschikte methode voor de berekening van de dosering van aciclovir intraveneus op basis van het lichaamsoppervlak.

De volwassen dosering van 5 mg/kg, voor wat betreft de bereikte plasmaspiegels, komt ongeveer overeen met een dosering van 250 mg per vierkante meter lichaamsoppervlak bij kinderen (10 mg/kg komt overeen met 500 mg/m²).

Bij kinderen met een gestoorde nierfunctie dient de dosering te worden aangepast.

Common Technical Document
Aciclovir
Poeder voor infusievloeistof

Module 1 - Section 3.1 SPC, Labelling
and Package leaflet

page 3/11

Therapieduur:

De duur van de behandeling met aciclovir i.v. voor infusie is 10 dagen bij patiënten met herpes simplex encefalitis en bij de behandeling van herpes neonatorum.

De duur van de behandeling met aciclovir i.v. voor infusie is gewoonlijk 5 dagen bij patiënten met herpes simplex infecties en bij patiënten met herpes zoster, doch de duur van de behandeling bij deze patiënten is afhankelijk van de toestand van de patiënt en de respons op de therapie.

Toediening:

Iedere dosis dient toegediend te worden door langzame intraveneuze infusie gedurende 1 uur.

Aciclovir poeder voor infusievloeistof kan worden gereconstitueerd voor directe intraveneuze injectie gedurende een uur met behulp van een infusiepomp ofwel verder worden verdund voor toediening als infuus.

Het produkt dient niet te worden toegediend als bolusinjectie.

Voor intraveneuze injectie met behulp van een infusiepomp wordt een oplossing van 25 mg aciclovir per ml gebruikt (zie ook de rubriek Gebruiksaanwijzing/verwerkingsinstructies).

4.3 Contra-indicaties

Aciclovir poeder voor infusievloeistof is gecontraïndiceerd bij patiënten met een gebleken overgevoeligheid voor aciclovir of ganciclovir.

4.4 Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik

Bij patiënten met een gestoorde nierfunctie moet de dosering worden aangepast. Vooral bij patiënten die met hoge doses aciclovir i.v. voor infusie worden behandeld, bijvoorbeeld wegens herpes encefalitis dient bijzondere aandacht aan de nierfunctie te worden geschonken, met name bij patiënten die gedehydrateerd zijn of een nierfunctiestoornis hebben.

Extravasculaire infusie kan ernstige lokale ontsteking veroorzaken mogelijk met weefselnecrose omdat de infusievloeistof een pH heeft van 10-11. Het produkt dient niet oraal te worden toegediend.

Contact met de ogen en onbeschermdde huid moet vermeden worden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Probenecide en cimetidine verlengen de halfwaardetijd en vergroten de biologische beschikbaarheid van aciclovir. Een aanpassing van de dosering is echter niet noodzakelijk vanwege de grote therapeutische marge van aciclovir.

Common Technical Document
Aciclovir
Poeder voor infusievloeistof

Module 1 - Section 3.1 SPC, Labelling
and Package leaflet

page 4/11

Er is mogelijk een risico op verhoogde plasmaspiegels van aciclovir bij gelijktijdig gebruik van mycofenolaatmofetil, als gevolg van concurrentie bij de eliminatie.

Er zijn enkele gevallen gerapporteerd waarin gelijktijdige toediening van intraveneuze aciclovir en lithium leidde tot een viervoudige stijging van de plasmaspiegel van lithium.

Na gelijktijdige toediening van interferon treedt mogelijk een wederzijdse potentiëring op.

Na combinatie met zidovudine kunnen neuropathie, convulsies en lethargie optreden.

Voorzichtigheid is geboden (monitoring van veranderingen in de renale functie) bij gelijktijdig gebruik van aciclovir i.v. met geneesmiddelen die effect hebben op andere aspecten van de nierfysiologie (bijv. ciclosporine, tacrolimus), omdat ze het nefrotoxische effect van aciclovir kunnen beïnvloeden.

4.6 Gebruik bij zwangerschap en het geven van borstvoeding

Zwangerschap

Er is beperkte data beschikbaar over het gebruik van aciclovir in de zwangerschap.

Gegevens afkomstig van een substantieel aantal gevallen van blootstelling aan aciclovir tijdens zwangerschap duiden op afwezigheid van ongewenste effecten op zwangerschap of de gezondheid van de foetus of het netgeboren kind. In dierstudies is mutageniteit gezien bij hoge doseringen (zie sectie 5.3). Alvorens gestart wordt met de behandeling met aciclovir tijdens zwangerschap, moeten het nut en mogelijke risico's tegen elkaar afgewogen worden.

Borstvoeding

Na orale toediening van vijfmaal daags 200 mg is aciclovir in de moedermelk aangetoond in concentraties, die variëren van 0,6 - 4,1 x de overeenkomstige plasmaconcentraties. Dit komt overeen met een theoretische dosis tot 0,3 mg/kg/dag voor de zuigeling. Bij het geven van borstvoeding dient dit meegenomen te worden in de overweging borstvoeding te geven.

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

Niet van toepassing gezien de toedieningswijze.

Common Technical Document
Aciclovir
Poeder voor infusievloeistof

Module 1 - Section 3.1 SPC, Labelling
and Package leaflet

page 5/11

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen zijn gerangschikt op frequentie, waarbij de volgende conventie is toegepast: Zeer vaak ($\geq 1/10$), Vaak ($\geq 1/100 - \leq 1/10$), Soms ($\geq 1/1000 - \leq 1/100$), Zelden ($\geq 1/10.000 - \leq 1/100$) of Zeer zelden ($\leq 1/10.000$)

De meest gerapporteerde bijwerking tijdens toediening van aciclovir is inflammatie of flebitis van de plaats van het infuus. Dit heeft plaatsgevonden bij ongeveer 9% van de patiënten.

System Class	Organ	Frequentie			
		Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Verlaging van haematologische parameters (anemie, leukopenie en thrombocytopenie)		
Immuunsysteemaandoeningen				Anafylaxis	
Psychische stoornissen				Slaperigheid Psychose	
Zenuwstelselaandoeningen*	Hoofdpijn Duizeligheid Versuftheid		Neurotoxiciteit Reversibele neurologische reacties zoals verwardheid, hallucinaties, delirium, slapeloosheid, agitatie, tremors, convulsies, coma		Tremors Ataxie Dysartrie Convulsies Encefalopathie Verminderd bewustzijn
Bloedvataandoening en			Flebitis		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen				Dyspneu	
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid en braken (gerapporteerd in parenterale aciclovir therapie) Diarree Abdominale pijn				Colitis (na orale aciclovir therapie)

Common Technical Document
Aciclovir
Poeder voor infusievloeistof

Module 1 - Section 3.1 SPC, Labelling
and Package leaflet

page 6/11

System Class	Organ	Frequentie			
		Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden
Lever- galaandoeningen	en	Verhoogde waarden van lever enzymen			Geelzucht Hepatitis
Huid- onderhuidaandoenin gen	en	Uitslag (inclusief: fotosensitiviteit en allergische huidreacties zoals bullous dermatitis, exfoliative dermatitis, allergic recall dermatitis) Pruritus	Urticaria Verhoogde diffuse haaruitval (relatie met behandeling is onduidelijk)	Angioedeem	Erythema multiforme
Nier- urine- wegaandoening en	en	Snelle stijging van ureum en creatinine spiegels in het bloed*			Acuut nierfalen* Verminderde nierfunctie*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatssto ornissen	en	Ernstige lokale ontstekingsreactie, in sommige gevallen leidend tot ulceraties (waargenomen nadat intraveneuze aciclovir abusievelijk extravasculair was toegediend); Vermoeidheid Koorts		Dorst	
Onderzoeken			Reversibele toename van bilirubine and lever enzymen Toename van ureum en creatinine in het bloed Lichte toename van hematologische parameters		

* meer details over deze bijwerkingen worden hieronder genoemd

Common Technical Document
Aciclovir
Poeder voor infusievloeistof

Module 1 - Section 3.1 SPC, Labelling
and Package leaflet

page 7/11

De reversibele neurologische effecten (zie ‘Zenuwstelselaandoeningen’) deden zich voor in patiënten met nierstoornissen en in gevallen van overdosering, als ook met andere predisponerende factoren. Deze effecten konden echter niet geheel aan deze factoren worden toegeschreven.

De nier- en urinewegaandoeningen kunnen worden toegeschreven aan de piek plasmawaarden van aciclovir en de hydratiestatus van de patiënt; dit kan allemaal een resultaat zijn van tijdelijke kristallisatie in de nieren. Om dit te voorkomen zou aciclovir niet moeten worden toegediend in een bolusinjectie, maar door middel van langzame infusie over een tijdsperiode van een uur.

Een adequate hydratatie moet gehandhaafd worden. Een verminderde nierfunctie reageert meestal snel op hydratatie van de patiënt en/of het verminderen van de dosering of stoppen van de therapie. Ontwikkeling tot acuut nierfalen kan echter in enkele gevallen plaatsvinden.

4.9 Overdosering

Overdosering met intraveneus toegediend aciclovir heeft geleid tot verhoogde waarden van serum creatinine en ureumstikstof in het bloed, gevolgd door nierfalen. Neurologische effecten waaronder verwarring, hallucinaties, agitatie, convulsies en coma zijn beschreven in associatie met overdosering. Haemodialyse draagt significant bij aan de verwijdering van aciclovir uit het bloed and is daardoor een optie in het behandelen van overdosering met aciclovir.

5 Farmacologische eigenschappen

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacodynamische eigenschappen

Aciclovir is een antivirale stof met een sterke *in vitro* activiteit tegen Herpes simplex (HSV) type I en II en Varicella zoster virussen. Aciclovir wordt na het binnendringen in een door herpes geïnfecteerde cel omgezet in het werkzame aciclovirtrifosfaat. De eerste stap in dit proces vereist de aanwezigheid van de door HSV gecodeerde thymidinekinase. Aciclovirtrifosfaat werkt als remmer van - en substraat voor de herpes specifieke DNA-polymerase en voorkomt verder virale DNA-synthese zonder de normale cellulaire processen te beïnvloeden.

Virologie

In vitro blootstelling van Herpes simplex virussen aan aciclovir leiden tot virussen met een verminderde gevoeligheid. Deze virussen vertonen

Common Technical Document
Aciclovir
Poeder voor infusievloeistof

Module 1 - Section 3.1 SPC, Labelling
and Package leaflet

page 8/11

gewoonlijk een thymidinekinase gebrek; dit enzym is verantwoordelijk voor de activering van aciclovir. In dierexperimenteel onderzoek blijken dergelijke stammen echter minder virulent te zijn.

Soortgelijke virusstammen zijn incidenteel tijdens gecontroleerde en open studies waargenomen bij enkele, merendeels ernstig, immunodeficiënte patiënten, zoals patiënten met een beenmergtransplantatie of congenitale, ernstige gecombineerde immunodeficiëntie.

Het verschijnen van deze virussen veroorzaakt geen verslechtering van het klinische beeld, terwijl het virus in een aantal gevallen weer spontaan verdween.

Bij behandeling van dergelijke, ernstige immunodeficiënte patiënten zal men dan ook rekening moeten houden met het mogelijk verschijnen van minder gevoelige virussen.

Meer langdurige klinische ervaring zal echter nog nader licht moeten werpen op de correlatie tussen *in vitro* virusgevoeligheid en de klinische respons op aciclovir therapie.

De ATC-code van aciclovir is: J05AB01.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Aciclovir wordt hoofdzakelijk onveranderd door de nieren uitgescheiden (door zowel glomerulaire filtratie als tubulaire excretie).

De plasma-halfwaardetijd van aciclovir bij patiënten met een normale nierfunctie is ongeveer 3 uur. Bij patiënten zonder nierfunctie is de halfwaardetijd ongeveer 20 uur, waardoor de normale aanbevolen dosering een cumulatie van aciclovir zal veroorzaken tot boven de, bij toepassing van aciclovir i.v. voor infusie, veilig gebleken spiegels.

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 onderzoek

Een groot aantal *in vitro* testen hebben aangetoond dat, bij hoge concentraties, chromosoombeschadiging door aciclovir kan optreden.

Chromosoombeschadiging is waargenomen tijdens een *in vivo* studie met toxische doses in Chinese hamsters. Gezien de lage concentraties die voorkomen in kiemcellen, worden geen beschadigingen verwacht bij normaal therapeutisch gebruik.

In langdurige studies bij rat en muis is aciclovir niet carcinogeen gebleken.

Er zijn geen grove structurele afwijkingen in foetussen van zijdeapen waargenomen na prenatale expositie tijdens de orgaanontwikkeling die vergelijkbaar is met de therapeutische expositie bij de mens. Verminderd

Common Technical Document
Aciclovir
Poeder voor infusievloeistof

Module 1 - Section 3.1 SPC, Labelling
and Package leaflet

page 9/11

foetaal lichaamsgewicht is waargenomen in zijdeapen en ratten tijdens expositie enkele malen hoger dan de therapeutische expositie bij de mens. In ratten zijn verhoogde resorptie en afwijkingen aan de schedel, wervelkolom en de staart waargenomen bij prenatale expositie die vijf maal hoger waren dan de geadviseerde dosering in de mens.

6 Farmaceutische gegevens

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumhydroxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Onverenigbaarheden met andere infusie-oplossingen dan de in de rubriek Gebruiksaanwijzing/verwerkingsinstructie genoemde, zijn niet onderzocht.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Na reconstitutie of verdunning is de chemische en fysische stabiliteit bewezen gedurende 24 uur bij 25°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt zou de oplossing voor infusie direct gebruikt moeten worden. Indien de oplossing voor infusie niet onmiddellijk gebruikt wordt, ligt de verantwoordelijkheid voor de manier van bewaren en de bewaartijd bij de gebruiker. Dit zou normaal gesproken niet langer moeten zijn dan 24 uur bij 2 tot 8 °C, tenzij reconstitutie heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities.

6.4 Speciale voorzorgen bij opslag

Er zijn geen speciale voorzorgen noodzakelijk. Bewaar het produkt in de originele verpakking. Bewaar het gereconstitueerde of opgeloste product niet in bevroren toestand.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze glazen flacon, afgesloten met een bromobutyl rubber stop die gefixeerd wordt door een blauwe aluminium flip-cap. De flacons zijn per vijf of tien stuks verpakt in een bedrukt kartonnen doosje.

Common Technical Document
Aciclovir
Poeder voor infusievloeistof

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

De bereiding van de infusievloeistof dient in twee stappen te geschieden, reconstitutie en verdunnen.

Elke injectieflacon van 250 mg dient gereconstitueerd te worden door de toevoeging van 10 ml water voor injecties.

Het oplosmiddel dient op kamertemperatuur (15 - 25 °C) te zijn. Hierdoor wordt een aciclovir basisoplossing verkregen met een concentratie van 25 mg aciclovir per ml.

Of

Elke injectieflacon van 500 mg dient gereconstitueerd te worden door de toevoeging van 20 ml water voor injecties.

Het oplosmiddel dient op kamertemperatuur (15 - 25 °C) te zijn. Hierdoor wordt een aciclovir basisoplossing verkregen met een concentratie van 25 mg aciclovir per ml.

Wanneer een infusiepomp met regelbare snelheid wordt gebruikt, kan de basisoplossing van 25 mg aciclovir per ml zonder verdere verdunning langzaam intraveneus toegediend worden gedurende 1 uur.

Verdunnen: De bereiding van de oplossing voor intraveneuze infusie geschiedt door het verdunnen van de aciclovir 25 mg/ml basisoplossing met een van de hieronder genoemde infusievloeistoffen:

- natriumchloride 0,9 % w/v
- natriumchloride 0,45 % m/V en glucose 2,5 % w/v
- natriumchloride 0,18 % m/V en glucose 4 % w/v
- glucose 5 % w/v
- Ringer-lactaat (Hartmann-oplossing)

De uiteindelijke aciclovir concentratie in de infusievloeistof dient niet hoger te zijn dan 5 mg/ml.

Bevriezen van aciclovir oplossing kan neerslag van aciclovir veroorzaken en wordt daarom niet aanbevolen.

Ongebruikte aciclovir oplossingen dienen vernietigd te worden, evenals oplossingen die vooraf aan - of tijdens infusie vertroebelen of kristalliseren.

Gebruik dit geneesmiddel niet na de vervaldatum (aangegeven op verpakking en flacon).

Bewaar dit geneesmiddel buiten het bereik van kinderen.

Common Technical Document
Aciclovir
Poeder voor infusievloeistof

Module 1 - Section 3.1 SPC, Labelling
and Package leaflet

page 11/11

-
- 7 Naam en permanent adres of officiële vestigingsplaats van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen
- Genthon BV
Microweg 22
6545 CM Nijmegen
- 8 Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen
- RVG 19324; Aciclovir poeder voor infusievloeistof.
- 9 Datum van de eerste vergunning/vernieuwing van de vergunning
- Datum van eerste vergunning: 20 mei 1996
Datum van hernieuwing van de vergunning 14 augustus 2007
- 10 Datum van goedkeuring/herziening van de samenvatting
- Datum van volledige herziening: 05 januari 2009