

1. Naam van het geneesmiddel

Aciclovir Sandoz tablet 200, tabletten 200 mg
Aciclovir Sandoz tablet 400, tabletten 400 mg
Aciclovir Sandoz tablet 800, tabletten 800 mg

2. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Aciclovir Sandoz tablet 200 bevat per tablet 200 mg aciclovir; Aciclovir Sandoz tablet 400 bevat per tablet 400 mg aciclovir; Aciclovir Sandoz tablet 800 bevat per tablet 800 mg aciclovir.

3. Farmaceutische vorm

Tabletten.

Aciclovir Sandoz tablet 200: witte, ronde tablet met een breukgleuf aan één zijde van de tablet.
Aciclovir Sandoz tablet 400: witte, biconvexe, langwerpige tablet met een breukgleuf aan beide zijden van de tablet.
Aciclovir Sandoz tablet 800: witte, biconvexe, langwerpige tablet met een breukgleuf aan beide zijden van de tablet.

4. Klinische gegevens

4.1 Therapeutische indicaties

Aciclovir Sandoz tablet 200:

De behandeling van herpes infecties van de huid en de slijmvliezen, veroorzaakt door het Herpes simplex virus of het Varicella zoster virus. Met name bij initiële herpes genitalis in een vroeg stadium zullen goede resultaten kunnen worden verwacht.

De profylaxe van frequent recidiverende herpes genitalis bij immunocompetente patiënten.

De profylaxe van herpes simplex infecties bij beenmerg- en orgaantransplantaties en bij remissie-inductiekuren voor acute leukemie.

Behandeling van immunocompetente patiënten met gordelroos. De eerste dosis dient binnen 48 uur na het begin van de infectie te worden toegediend.

Aciclovir Sandoz tablet 400:

De profylaxe van frequent recidiverende herpes genitalis bij immunocompetente patiënten.

Aciclovir Sandoz tablet 800:

Behandeling van immunocompetente patiënten met gordelroos. De eerste dosis dient binnen 48 uur na het begin van de infectie te worden toegediend.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling van herpes simplex infecties:

Volwassenen:

200 mg vijfmaal daags met tussenpozen van ongeveer 4 uur, waarbij de nachtdosering komt te vervallen. De behandeling dient gedurende 5 dagen te worden voortgezet, doch in het geval van een ernstige initiële infectie kan een langdurigere therapie noodzakelijk zijn. De eerste dosis dient zo spoedig mogelijk na het begin van de infectie te worden toegediend. Bij

beenmergtransplantatie-patiënten, of bij patiënten met verminderde absorptie uit de darm is intraveneuze toediening de therapie der keuze.

Kinderen:

Voor kinderen ouder dan 2 jaar wordt dezelfde dosering als voor ouderen aanbevolen. De tabletten zijn niet geschikt voor kinderen jonger dan 2 jaar.

Profylaxe van genitale herpes simplex infecties

Volwassenen:

Tweemaal daags 1 tablet à 400 mg of 2 tabletten à 200 mg om de 12 uur. De duur van de profylaxe wordt bepaald door de risicoperiode van de patiënt. Bij langdurige behandeling verdient het aanbeveling de behandeling na een aantal maanden (b.v. 6-12), indien mogelijk, te onderbreken, om mogelijke veranderingen in het natuurlijke beloop van de infectie te kunnen waarnemen.

Profylaxe van herpes simplex infecties bij beenmerg- en orgaantransplantaties en bij remissie-inductiekuren voor leukemie

Volwassenen:

Viermaal daags 1 tablet à 200 mg met tussenpozen van ongeveer 6 uur. De profylactische therapie dient gelijktijdig met de aanvang van de risicoperiode, dus wanneer de immuunstatus wordt verlaagd, te worden begonnen.

Bij beenmergtransplantatie-patiënten, of bij patiënten met verminderde absorptie uit de darm, is intraveneuze toediening de therapie der keuze. Als alternatief kan een dosering van viermaal daags 2 tabletten à 200 mg met tussenpozen van ongeveer 6 uur worden overwogen. De duur van de behandeling wordt bepaald door de risicoperiode van de patiënt.

Kinderen:

Voor kinderen ouder dan 2 jaar wordt dezelfde dosering als voor ouderen aanbevolen. De tabletten zijn niet geschikt voor kinderen jonger dan 2 jaar.

Gordelroos (recidiverende varicella zoster infectie)

Volwassenen

Vijfmaal daags 4 tabletten à 200 mg of vijfmaal daags 1 tablet à 800 mg met tussenpozen van ongeveer 4 uur, waarbij de nachtdosering komt te vervallen. De behandeling dient gedurende 7 dagen te worden voortgezet. De eerste dosis dient zo spoedig mogelijk na het begin van de infectie te worden ingenomen.

Bij beenmergtransplantatie-patiënten, immunogecompromitteerde patiënten, of bij patiënten met verminderde absorptie uit de darm, is intraveneuze toediening de therapie der keuze.

Kinderen:

Er zijn nog geen gegevens bekend over de dosering bij kinderen.

Dosering bij ouderen

Bij oudere personen neemt gelijktijdig met het afnemen van de creatinine klaring de totale klaring van aciclovir af. Vooral bij oudere patiënten met verminderde nierfunctie dient aandacht te worden gegeven aan aanpassing van de dosis.

Bij oudere patiënten die met hoge doses aciclovir worden behandeld, dient voor adequate vochtinname te worden gezorgd.

Dosering bij gestoorde nierfunctie

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

Gordelroos (recidiverende varicella zoster infectie)

Bij patiënten met een gestoorde nierfunctie (creatinineklaring tussen de 10 en 25 ml/min) wordt een dosering van 800 mg (1 tablet van 800 mg of 4 tabletten van 200 mg) 3 maal daags (d.w.z. iedere 8 uur) aanbevolen.

Bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (creatinineklaring minder dan 10 ml/min) wordt een dosering van 800 mg (1 tablet van 800 mg of 4 tabletten van 200 mg) om de 12 uur aanbevolen.

4.3 Contra-indicaties

Aciclovir tabletten zijn gecontraïndiceerd bij patiënten met een gebleken overgevoeligheid voor aciclovir of voor enige andere component van het produkt.

4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij patiënten met een gestoorde nierfunctie dient de dosis te worden aangepast (zie rubriek Dosering en wijze van toediening). 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 immunestatus 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 aanmerking te worden genomen bij de behandeling. De behandeling kan zo mogelijk bestaan uit adviezen en symptomatische ondersteuning of een causale therapie. De lichamelijke, emotionele en psychosociale problemen die door herpes infecties worden veroorzaakt, verschillen per patiënt. De keuze van de therapie is dan ook afhankelijk van de situatie van de individuele patiënt.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose- galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Probenecide verlengt de halfwaardetijd van aciclovir door inhibitie van aciclovir excretie. Hierdoor vergroot de biobeschikbaarheid van aciclovir. De mogelijkheid bestaat dat, andere geneesmiddelen, die een effect op de fysiologie van de nier hebben, de farmacokinetiek van aciclovir beïnvloeden. Een dergelijke interactie is echter klinisch niet gebleken. Aciclovir kan de bloedspiegels van natriumvalproaat en fenytoïne verlagen.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Gegevens over oraal gebruik tijdens een groot aantal zwangerschappen laten geen schadelijke effecten zien van aciclovir op de zwangerschap of op de gezondheid van de foetus/pasgeborene. Gegevens uit dierstudies hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie 5.3). Het potentiële risico voor de mens is onbekend doch waarschijnlijk gering. Voor zover bekend is er geen bezwaar tegen kortdurend gebruik van aciclovir, mits strikt noodzakelijk.

Borstvoeding

Na orale toediening van vijfmaal daags 200 mg is aciclovir in de moedermelk aangetoond. Echter de hoeveelheden zijn slechts een klein percentage van de toegestane zuigelingendosering. Er is derhalve geen bezwaar tegen het geven van borstvoeding bij een kortdurende therapie. Bij langdurig gebruik wordt aanbevolen de borstvoeding te onderbreken.

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

Er zijn geen studies verricht naar een effect van aciclovir op de rijvaardigheid en de bekwaamheid om machines te gebruiken. Hoewel een dergelijk effect niet waarschijnlijk is, dient met het incidenteel optreden van de bijwerkingen vermoeidheid, hoofdpijn en milde neurologische reacties rekening te worden gehouden.

4.8 Bijwerkingen

De volgende definities zijn van toepassing op de incidentie van de bijwerkingen:

- zeer vaak (>1/10)
- vaak (>1/100, <1/10)
- soms (>1/1.000, <1/100)
- zelden (>1/10.000, <1/1.000)
- zeer zelden (<1/10.000)

Bloed- lymfestelselaandoeningen

Zelden:

Voorbijgaande verhogingen van bilirubine, lever enzymen, serum ureum en creatinine waarden evenals een kleine daling van hematologische parameters komen voor.

Zenuwstelselaandoeningen

Zelden:

Neurologische symptomen zijn af en toe opgetreden, meestal in de vorm van hallucinaties, slaperigheid, duizeligheid en verwardheid. Deze bijwerkingen verdwenen nadat het gebruik van aciclovir gestopt was. Meestal traden deze bijwerkingen op bij patiënten met een gestoorde nierfunctie of bij patiënten die bepaalde aandoeningen hebben die bevordelijk zijn voor het optreden van deze bijwerkingen.

Uitputting, hoofdpijn, vermoeidheid en slapeloosheid zijn zelden waargenomen.

Zeer zelden:

In geïsoleerde gevallen is despersonalisatie waargenomen, welke verdween na stoppen met aciclovir.

Convulsies van voorbijgaande aard en psychoses zijn waargenomen, vooral als aciclovir als infuus werd toegediend bij gecompliceerde ziektebeelden.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zelden:

Er zijn gevallen van ademhalingsproblemen gemeld.

Maagdarmstelselaandoeningen

Soms:

Misselijkheid, braken, diarree en abdominale pijn kunnen optreden.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms:

In het algemeen zijn huid irritaties waargenomen, welke verdwenen toen aciclovir gestopt werd.

Dun worden van haar (diffuus haaruitval) is gerapporteerd, hoewel er geen causaal verband met het gebruik van aciclovir is aangetoond.

Zeer zelden:
Erythema Multiforme

4.9 Overdosering

Aciclovir wordt slechts gedeeltelijk intestinaal geabsorbeerd (ongeveer 20 % van de aanbevolen dosering). Hogere doseringen worden minder goed geabsorbeerd. Het optreden van ernstige toxische reacties na inname van 25 aciclovir tabletten à 200 mg is niet aannemelijk. Er zijn geen gegevens over de gevolgen van inname van hoeveelheden groter dan 5 gram beschikbaar. Enkelvoudige intraveneuze dosis tot 80 mg/kg zijn abusievelijk toegediend, zonder dat er bijwerkingen werden geconstateerd. Men moet een afname van perifere leukocyten, een verhoging van leverenzymen en het optreden van reacties van het centrale zenuwstelsel (b.v. tremor en verwardheid) als een mogelijk teken van overdosering beschouwen.

Bij inname van hoeveelheden aciclovir groter dan 5 gram ineens wordt aanbevolen de patiënt te observeren. Aciclovir kan door middel van dialyse of via geforceerde diurese door het alkalisch maken van de urine uit het lichaam worden verwijderd.

Bij patiënten met chronisch nierfalen was gedurende hemodialyse de gemiddelde halfwaardetijd 5,7 uur en daalden de plasmaspiegels van aciclovir met ongeveer 60 %.

5. Farmacologische eigenschappen

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Aciclovir is een antivirale stof met een in vitro grote werkzaamheid 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 het door HSV gecodeerde thymidinekinase. Aciclovirtrifosfaat werkt als remmer van en substraat voor de herpes specifieke DNA-polymerase en voorkomt verdere 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 gewoonlijk een thymidinekinase gebrek; dit enzym is verantwoordelijk voor de activering van aciclovir. In dierexperimenteel onderzoek blijken deze stammen echter minder virulent te zijn. Soortgelijke virusstammen zijn incidenteel tijdens gecontroleerde en open studies waargenomen bij enkele, merendeels ernstig, immuundeficiënte patiënten zoals patiënten met een beenmergtransplantatie of congenitale, ernstige gecombineerde immuundeficiëntie.

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 immuundeficiënte patiënten zal men dan ook rekening moeten houden met het mogelijk verschijnen van minder gevoelige virussen. Meer landurige klinische ervaring zal echter nog nader licht moeten werpen op de correlatie tussen in vitro virus-gevoeligheid en de klinische respons op aciclovir therapie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Aciclovir wordt slechts gedeeltelijk intestinaal geabsorbeerd: van de aanbevolen dosis wordt ongeveer 20 % spoedig na inname opgenomen. De belangrijkste metaboliet is 9-carboxymethoxymethylguanine; deze vormt ongeveer 10-15 % van de met de urine uitgescheiden hoeveelheid.

Het in het plasma opgenomen 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 bindingplaatsen, zijn daarom niet te verwachten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Systemische toediening van aciclovir in reproductietoxiciteitsonderzoek gaf geen embryotoxische of teratogene effecten te zien bij konijnen, ratten of muizen. Alleen na subcutane toediening van hoge doseringen die waarschijnlijk ook maternaal toxisch waren zijn ernstige ontwikkelingsstoornissen waargenomen. De klinische relevantie hiervan is onbekend, doch waarschijnlijk gering.

Alleen bij hoge doseringen die ver boven de humaan therapeutische niveaus liggen, zijn bij ratten en honden overwegend reversibele effecten op de spermatogenese gemeld. In tweegeratie studies met muizen konden echter geen fertiliteitseffecten worden aangetoond. Bij de man is aangetoond dat aciclovir geen significant effect heeft op aantal, morfologie of beweeglijkheid van de spermatozoën.

Bij proefdieren zijn verder geen aanwijzingen gevonden voor een veiligheidsrisico voor de mens. Dit is gebaseerd op gegevens uit farmacologische studies met betrekking tot de veiligheid, en gegevens over toxiciteit na herhaalde toediening, genotoxiciteit en carcinogeniciteit.

6. Farmaceutische gegevens

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat, microkristallijne cellulose (E 460), natriumzetmeelglycolaat, copovidon en magnesiumstearaat (E 470b).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Dit geneesmiddel beneden 25°C bewaren. Buiten bereik en zicht van kinderen houden. Houdbaar tot en met de op de verpakking aangegeven datum voorafgegaan door "Niet te gebruiken na" of "Exp.:".

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aciclovir Sandoz tablet 200: 25 tabletten

Aciclovir Sandoz tablet 400: 30 tabletten

Aciclovir Sandoz tablet 800: 35 tabletten

verpakt in Al/PVC blisterverpakking in een kartonnen doosje of in een HDPE pot in een kartonnen doosje.

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

Niet van toepassing.

7. Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Sandoz B.V.
Postbus 10332
1301 AH Almere

8. Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen

Aciclovir is in het register ingeschreven onder:

RVG 19803, tabletten 200 mg

RVG 19804, tabletten 400 mg

RVG 19805, tabletten 800 mg

9. Datum van goedkeuring/vernieuwing van de vergunning

6 november 1996

10. Datum van herziening van de samenvatting

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubrieken 4.5 tot en met 4.9, en 5.3: 5 december 2008