

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aciclovir 200 PCH, 200 mg tabletten
Aciclovir 400 PCH, 400 mg tabletten
Aciclovir 800 PCH, 800 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Aciclovir 200 PCH bevat 200 mg aciclovir per tablet.
Aciclovir 400 PCH bevat 400 mg aciclovir per tablet.
Aciclovir 800 PCH bevat 800 mg aciclovir per tablet.

3. FARMACEUTISCHE VORM

tabletten

200 mg tablet: witte, ronde tabletten zonder breukstreep
400 mg tablet: witte, langwerpige tabletten met breukstreep
800 mg tablet: witte langwerpige tablet met een breukstreep aan beide zijden en aan één zijde de inscriptie "AIR 800".

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Aciclovir 200 PCH en 400 PCH

De behandeling van immunocompetente patiënten met infecties van de huid en slijmvliezen, veroorzaakt door het Herpes simplex virus, in het bijzonder initiële Herpes genitalis.

De behandeling van Herpes zoster infecties van de huid en slijmvliezen, bij immunocompetente patiënten bij wie een ernstig verloop verwacht kan worden.

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

Profylaxe van Herpes simplex infecties bij beenmerg- en orgaantransplantaties en bij remissie-inductiekuren voor acute leukemie.

Aciclovir 800 PCH

De behandeling van Herpes zoster infecties van de huid en slijmvliezen, bij immunocompetente patiënten bij wie een ernstig verloop verwacht kan worden.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Behandeling van Herpes simplex infecties:

200 mg 5 maal daags, d.w.z. elke 4 uur gedurende 5 dagen, waarbij de nachtelijke dosis wordt overgeslagen. In het geval van ernstige initiële infectie kan een langdurige therapie noodzakelijk zijn.

Behandeling van Herpes zoster infecties:

800 mg 5 maal daags, d.w.z. elke 4 uur gedurende 7 dagen, waarbij de nachtelijke dosis wordt overgeslagen. Bij Herpes ophthalmicus dient gedurende 10 dagen te worden behandeld. De therapie dient binnen 48 uur na de eerste verschijnselen van exantheem te beginnen.

Profylaxe van regelmatig recidiverende genitale Herpes infecties:

Voor immunocompetente patiënten wordt een dosis aanbevolen van 200 mg 4 maal daags, d.w.z. 200 mg elke 6 uur, of 400 mg 2 maal daags, d.w.z. elke 12 uur.

Profylaxe van Herpes simplex infecties bij beenmerg- en orgaantransplantaties en bij remissie-inductiekuren voor acute leukemie:

4 maal daags 200 mg met tussenpozen van ongeveer 6 uur.

De profylactische therapie met aciclovir dient gelijktijdig met de aanvang van de risicoperiode, dus wanneer de immunusstatus verlaagd wordt, te worden begonnen.

Bij beenmergtransplantatiepatiënten, of bij patiënten met verminderde absorptie uit de darm, is intraveneuze toediening van aciclovir de therapie van keuze. Bij Herpes zoster kan als alternatief een dosering van 4 maal daags 400 mg worden overwogen. De duur van de behandeling wordt bepaald door de risicoperiode van de patiënt.

Patiënten met renale insufficiëntie:

Hemodialyse verlaagt aciclovir plasmaspiegels en het doseerschema van een patiënt moet zodanig aangepast worden dat een extra dosis wordt toegediend na iedere dialyse. Bij patiënten met een verminderde nierfunctie moet de dosis aangepast worden afhankelijk van de creatinineklaring (zie onderstaande tabel).

Indicatie	Creatinineklaring (ml/min/)	Normale dosis <i>Aangepaste dosis</i>
Herpes simplex behandeling	>10 0-10	200 mg elke 4 uur <i>200 mg elke 12 uur</i>
recidiverende Herpes simplex profylaxe	>10 0-10	400 mg elke 12 uur <i>200 mg elke 12 uur</i>
Herpes zoster behandeling	>25 10-25 0-10	800 mg elke 4 uur <i>800 mg elke 8 uur</i> <i>800 mg elke 12 uur</i>

Kinderen

Voor kinderen ouder dan 2 jaar dient de dosering voor volwassenen voorgeschreven te worden. De tabletten zijn niet geschikt voor kinderen jonger dan 2 jaar.

Oudere patiënten

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

Wijze van gebruik

Aciclovir tabletten dienen na de maaltijd te worden ingenomen met ten minste 200 ml vloeistof. Patiënten met een renale insufficiëntie en oudere patiënten dienen er zorg voor te dragen voldoende te drinken.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor aciclovir of valaciclovir of voor één van de hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Aciclovir moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten die onderliggende neurologische afwijkingen hebben en bij degene die ernstige hepatische of elektrolytische afwijkingen of ernstige hypoxie hebben. Het moet ook met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten die eerdere neurologische reacties op cytostatica hebben laten zien.

Aciclovir moet met voorzichtigheid worden toegediend bij patiënten met nierinsufficiëntie en de dosis moet aangepast worden afhankelijk van de creatinineklaring (zie tabel).

Onvoldoende hydratatie van de patiënt verhoogt het risico van nierinsufficiëntie.

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. Na gelijktijdige toediening met interferon treedt mogelijk een wederzijdse potentiëring op. Na combinatie met zidovudine kunnen neuropathie, convulsies en lethargie optreden.

Aciclovir wordt voornamelijk onveranderd door de nieren in de urine uitgescheiden via actieve renale tubulaire secretie. Het is mogelijk dat andere medicijnen die gelijktijdig met aciclovir toegediend worden en die een vergelijkbaar eliminatiemechanisme gebruiken, de plasma spiegels van aciclovir verhogen (bijvoorbeeld probenecide, cimetidine en mycofenolaatmofetil).

Gelijktijdige toediening van aciclovir met fenytoïne of valproïnezuur kan leiden tot verlaagde plasma concentraties van fenytoïne of valproïnezuur, wat een toename van epileptische aanvallen tot gevolg kan hebben.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Over het gebruik van aciclovir in de zwangerschap bij de mens zijn onvoldoende gegevens bekend om de schadelijkheid te beoordelen.

Systemische toediening van aciclovir in internationaal geaccepteerde standaardtesten gaf geen embryotoxische of teratogene effecten te zien bij konijnen, ratten of muizen. In een niet-standaardtest bij ratten werden alleen na subcutane toediening van een dermate hoge dosis dat waarschijnlijk toxiciteit voor de moeder optrad, ernstige ontwikkelingsstoornissen waargenomen. Het is niet zeker wat hiervan de klinische relevantie is.

Borstvoeding

Na orale toediening van 5 maal daags 200 mg is aciclovir in de moedermelk aangetoond in concentraties die variëren van 0,6-4,1 maal 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 men zich dit te realiseren.

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

In geval van duizeligheid, lichthoofdigheid of visuele stoornissen wordt de patiënt afgeraden om auto te rijden of machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer zelden (<1/10.000), met inbegrip van meldingen van geïsoleerde gevallen
Anemie, leukopenie, trombocytopenie

Psychische stoornissen

Zeer zelden (<1/10.000), met inbegrip van meldingen van geïsoleerde gevallen
Hallucinaties

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak (>1/100, <1/10)

Hoofdpijn

Zeer zelden (<1/10.000), met inbegrip van meldingen van geïsoleerde gevallen

Reversibele neurologische reacties met name duizeligheid, verwardheidstoestanden, slaperigheid. Deze bijwerkingen komen gewoonlijk voor bij patiënten met nierfunctiestoornissen en andere predisponerende factoren.

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak (>1/100, <1/10)

Misselijkheid, braken, diarree, abdominale pijn

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zelden (>1/10.000, <1/1000)

Rashes, diffuse haaruitval. Er kan geen causaal verband worden gelegd tussen diffuse haaruitval en aciclovir.

Nier- en urinewegaandoeningen

Zeer zelden (<1/10.000), met inbegrip van meldingen van geïsoleerde gevallen
Acuut nierfalen

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer zelden (<1/10.000), met inbegrip van meldingen van geïsoleerde gevallen
Vermoeidheid

Onderzoeken

Zeer zelden (<1/10.000), met inbegrip van meldingen van geïsoleerde gevallen
Bilirubine verhoogd, plasma ureum verhoogd, creatinine verhoogd

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 5 gram (25 tabletten van 200 mg) is niet aannemelijk. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de gevolgen van inname van hoeveelheden groter dan 5 gram. Enkelvoudige intraveneuze doses tot 80 mg/kg zijn abusievelijk toegediend, zonder dat er bijwerkingen geconstateerd werden. Bij inname van hoeveelheden groter dan 5 gram ineens, wordt aanbevolen de patiënt te observeren. Aciclovir kan door middel van dialyse 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

Farmacotherapeutische categorie: antivirale middelen voor systemisch gebruik, directwerkende antivirale middelen, nucleosiden en nucleotiden (excl. reverse-transcr-remmers), ATC-code: J05AB01

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 het 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 leidde 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, immunodeficiënte patiënten, zoals patiënten met een beenmergtransplantatie of congenitale, ernstige gecombineerde immunodeficiëntie. Het verschijnen van deze virussen veroorzaakt geen verslechtering van het klinisch beeld, terwijl het virus in een aantal gevallen weer spontaan verdween. Bij behandeling van dergelijke, ernstig 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 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-carboxymethoxymethylguanidine; deze vormt ongeveer 10-15% van de met de urine uitgescheiden hoeveelheid.

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

De plasmahalfwaardetijd 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 accumulatie 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 veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose (E460i), natriumzetmeelglycolaat, magnesiumstearaat (E470b), polyvidon en siliciumdioxide.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC-Aluminium blisterverpakking à 25, 30 en 35 stuks en 35 en 50 stuks in eenheidsafleververpakking.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden 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

Pharmachemie BV
Swensweg 5
Postbus 552
2003 RN Haarlem

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 19833, tabletten à 200 mg.
RVG 19834, tabletten à 400 mg.
RVG 19835, tabletten à 800 mg.

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

Datum eerste verlening vergunning: 18 augustus 1997

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste volledige herziening: 27 februari 2009