

1.3.1 SAMENVATTING VAN DE PRODUKTKENMERKEN
7 PAGINA'S

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aciclovir ratiopharm 200 mg, tabletten
Aciclovir ratiopharm 400 mg, tabletten
Aciclovir ratiopharm 800 mg, tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Aciclovir ratiopharm 200 mg, 400 mg en 800 mg tabletten bevatten per tablet respectievelijk 200 mg, 400 mg of 800 mg aciclovir.

3. FARMACEUTISCHE VORM

200 mg, tabletten
400 mg, tabletten
800 mg, tabletten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Aciclovir ratiopharm 200 mg en 400 mg, tabletten

- 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 immunocompetente patiënten met varicella zoster infecties van de huid en slijmvliezen bij wie op een ernstig beloop kan worden geanticipeerd, inclusief herpes zoster ophtalmicus.
- 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 ratiopharm 800 mg, tabletten

- De behandeling van immunocompetente patiënten met varicella zoster infecties van de huid en slijmvliezen bij wie op een ernstig beloop kan worden geanticipeerd, inclusief herpes zoster ophtalmicus.

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 langduriger therapie noodzakelijk zijn.

1.3.1 SAMENVATTING VAN DE PRODUKTKENMERKEN

7 PAGINA'S

Behandeling van herpes zoster infecties

800 mg aciclovir 5 maal daags, d.w.z. elke 4 uur, gedurende 7 dagen, waarbij de nachtdosering komt te vervallen. Bij herpes ophtalmicus 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 infectie

Voor immunocompetente patiënten wordt een dosis aanbevolen van 200 mg aciclovir 4 maal daags, d.w.z. 200 mg elke 6 uur, of 400 mg aciclovir 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 aciclovir met tussenpozen van ongeveer 6 uur.

De profylactische therapie met aciclovir dient gelijktijdig met de aanvang van de risicoperiode, dus wanneer de immuunstatus verlaagd wordt, te worden begonnen. Bij beenmergtransplantatie patiënten 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 aciclovir worden overwogen. De duur van de behandeling wordt bepaald door de risicoperiode van de patiënt.

Dosering bij gestoorde nierfunctie

Herpes simplex

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 10-25 ml/min) wordt een dosering van 800 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 om de 12 uur aanbevolen.

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 aciclovir klaring gelijktijdig met de creatinine klaring afneemt.

1.3.1 SAMENVATTING VAN DE PRODUKTKENMERKEN
7 PAGINA'S

Wijze van toediening

Aciclovir ratiopharm, tabletten dienen na de maaltijd te worden ingenomen met tenminste 200 ml vloeistof.

Patiënten met een renale insufficiëntie en oudere patiënten dienen er zorg voor te dragen voldoende te drinken.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik

Aciclovir moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten die neurologische afwijkingen hebben, die ernstige hepatische of electrolytische afwijkingen of ernstige hypoxie hebben. Het moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met nierinsufficiëntie; de doses moeten aangepast worden afhankelijk van de creatinineklaring (zie 4.2). 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.

4.6 Gebruik in de zwangerschap en het geven van borstvoeding

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

In dierproeven is het geneesmiddel schadelijk gebleken. Systemische toediening van aciclovir in internationaal geaccepteerde standaardtests 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.

Het is onzeker wat hiervan de klinische relevantie is. Na orale toediening van 5 maal daags 200 mg is aciclovir in moedermelk aangetoond in concentraties die variëren van 0,6 tot 4,1 maal de overeenkomstige plasmaconcentratie.

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 Invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken

Er zijn geen gegevens bekend over het effect van aciclovir op de rijvaardigheid en het vermogen 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 gehouden te worden bij het uitoefenen van deze functies.

4.8 Bijwerkingen

Het meest frequent gemeld zijn hoofdpijn en misselijkheid. Verder kunnen optreden: braken, diarree en abdominale pijn.

Bij enkele patiënten is huiduitslag waargenomen, welke verdween na het staken van de therapie.

Reversibele neurologische reacties, met name duizeligheid, verwardheidstoestanden, hallucinaties zijn incidenteel gemeld, gewoonlijk bij patiënten met nierfunctiestoornis of andere predisponerende factoren.

Zelden zijn vermoeidheid en hoofdpijn gemeld.

Incidenteel is melding gemaakt van toegenomen diffuse haaruitval, maar een verband met aciclovir kan niet worden vastgesteld.

In zeldzame gevallen zijn lichte veranderingen van de volgende laboratorium waarden beschreven: bilirubine, leverenzymen, plasma-ureum, creatinine en hematologische indexen.

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 aciclovir ineens is niet aannemelijk.

Er zijn geen gegevens over de gevolgen van inname van hoeveelheden groter dan 5 gram aanwezig.

Enkelvoudig intraveneuze doses tot 80 mg/kg zijn abusievelijk toegediend, zonder dat er toxische verschijnselen werden geconstateerd.

Bij inname van hoeveelheden aciclovir groter dan 5 gram ineens wordt aanbevolen de patiënt te observeren.

Aciclovir kan door middel van dialyse uit het lichaam verwijderd worden.

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.

1.3.1 SAMENVATTING VAN DE PRODUKTKENMERKEN

7 PAGINA'S

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 kan blootstelling van Herpes simplex virussen aan aciclovir leiden tot virussen met een verminderde gevoeligheid. Deze virussen vertonen gewoonlijk een thymidine kinase 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 veroorzaakte geen verslechtering van het klinische beeld, terwijl het virus in een aantal gevallen weer spontaan verdween. Bij de behandeling van dergelijke ernstige immuundeficiënte patiënten zal men dan ook rekening moeten houden met het mogelijke verschijnen van minder gevoelige virussen. Meer langdurige 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 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 normaal 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
Geen bijzonderheden.

6. Farmaceutische gegevens

6.1 Lijst van hulpstoffen

Magnesiumstearaat, microkristallijne cellulose, natriumzetmeelglycolaat, polyvidon en siliciumdioxide.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

De houdbaarheid van de 200 mg, 400 mg en 800 mg tabletten bedraagt 5 jaar. De uiterste houdbaarheidsdatum is op de verpakking vermeld achter "Niet te gebruiken na", de aanduiding "Exp." op de strip betekent "Niet te gebruiken na".

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij opslag

Geen speciale voorzorgen noodzakelijk.

Geneesmiddelen altijd buiten het bereik van kinderen bewaren!

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Bedrukte kartonnen doosjes die 5 of 7 doordrukstrips (PVC/Al) met elk 5 tabletten bevatten. Ieder doosje bevat tevens een patiëntenbijsluiter.

6.6 Gebruiksaanwijzing/verwerkingsinstructies

Niet van toepassing.

6.7 Naam en adres van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen

ratiopharm Nederland bv, Florapark 4, 2012 HK Haarlem, Nederland

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

In het register ingeschreven onder:

RVG 19841 - Aciclovir ratiopharm 200 mg, tabletten

RVG 19889 - Aciclovir ratiopharm 400 mg, tabletten

RVG 19741 - Aciclovir ratiopharm 800 mg, tabletten

8. DATUM VAN GOEDKEURING VAN DE SAMENVATTING

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 6.7: november 2010