

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aciclovir AB 800 mg tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke 800 mg tablet bevat 800 mg aciclovir.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte tot gebroken witte, langwerpige, biconvexe, niet-omhulde tabletten met de inscriptie 'AR en 800' gescheiden met een breukstreep aan de ene kant en effen aan de andere kant. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

De afmeting is 21 mm x 10 mm.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Aciclovir AB 800 mg tabletten zijn geïndiceerd voor de behandeling van varicella (waterpokken) en herpes zoster (gordelroos) infecties (met uitzondering van neonatale HSV-infecties en ernstige HSV-infecties bij immunodeficiënte kinderen).

Aciclovir AB 800 mg tabletten worden aanbevolen bij kinderen ouder dan 6 jaar.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

##### *Dosering bij volwassenen*

Behandeling van varicella en herpes zoster infecties: 800 mg Aciclovir AB dient 5 maal daags, gedurende 7 dagen, te worden ingenomen met een tussenpauze van ongeveer 4 uur, waarbij de nachtdosis komt te vervallen.

Bij ernstige immunodeficiënte patiënten (bv. na een beenmergtransplantatie) of bij patiënten met een verminderde darmresorptie, dient een I.V.-toediening te worden overwogen.

De eerste dosis moet zo vlug mogelijk na het begin van de infectie worden ingenomen: de behandeling van herpes zoster levert betere resultaten op indien het zo snel mogelijk na het verschijnen van de uitslag gestart wordt. Behandeling van waterpokken bij immunocompetente patiënten dient gestart te worden binnen de 24 uren na het ontstaan van de uitslag.

##### *Pediatrische patiënten*

##### Behandeling van varicella infectie

6 jaar en ouder: 800 mg aciclovir., 4 maal daags.

De behandeling dient gedurende 5 dagen voortgezet te worden.

Men beschikt niet over specifieke gegevens voor de behandeling van herpes zoster infecties bij immunocompetente kinderen.

Voor de behandeling van infecties van de neonatale herpesvirus, wordt intraveneuze aciclovir aanbevolen.

#### *Dosering bij ouderen*

Bij oudere patiënten moet men met de mogelijkheid van nierinsufficiëntie rekening houden en moet de dosering dienovereenkomstig worden aangepast (zie hieronder bij “Dosering bij nierinsufficiëntie”). Men moet voldoende vochttoevoer voorzien bij ouderen die hoge dosissen Aciclovir AB toegediend krijgen.

#### *Dosering bij nierinsufficiëntie*

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van aciclovir aan patiënten met een verminderde nierfunctie. Er moet voor een voldoende hydratatie gezorgd worden.

Bij de behandeling van herpes zoster infecties wordt aanbevolen de dosering aan te passen tot 800 mg aciclovir tweemaal per dag met een interval van ongeveer twaalf uur bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring lager dan 10 ml/min) en tot 800 mg aciclovir driemaal per dag ongeveer om de acht uur bij patiënten met een matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 10-25 ml/minuut).

#### Wijze van toediening

Aciclovir AB tabletten zijn voor oraal gebruik. De tabletten dienen in hun geheel met een beetje water ingeslikt te worden. Er moet worden voor gezorgd dat patiënten met hoge dosissen aciclovir adequaat gehydrateerd zijn.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor aciclovir of valaciclovir, of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Gebruik bij patiënten met nierinsufficiëntie en bij oudere patiënten:

Aciclovir wordt geëlimineerd door renale klaring. Daarom moet de dosering worden verlaagd bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening). Oudere patiënten hebben vaak een verminderde nierfunctie en in die groep patiënten moet dus worden overwogen of de dosering moet worden verlaagd. Zowel oudere patiënten als patiënten met nierinsufficiëntie lopen een hoger risico op ontwikkeling van neurologische bijwerkingen en moeten van dichtbij worden gevolgd op dergelijke effecten. In de gerapporteerde gevallen waren die reacties doorgaans reversibel bij stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.8 Bijwerkingen).

Langdurige of herhaalde kuren van aciclovir bij zwaar immunogecompromitteerde individuen kunnen resulteren in selectie van virusstammen met een verminderde gevoeligheid, die misschien niet reageren op verdere behandeling met aciclovir (zie rubriek 5.1).

*Hydratiestatus:* een voldoende hydratatie moet verzekerd worden bij patiënten die hoge dosissen aciclovir langs orale weg krijgen.

Het risico op nierinsufficiëntie stijgt bij gebruik met andere nefrotoxische geneesmiddelen.

De gegevens uit klinische studies die momenteel beschikbaar zijn, zijn niet voldoende om te concluderen dat de behandeling met aciclovir de incidentie van bijvallen met betrekking tot waterpokken vermindert bij immunocompetente patiënten.

#### Natrium

Aciclovir AB bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Aciclovir wordt voornamelijk als onveranderde vorm in de urine geëlimineerd via actieve tubulaire secretie ter hoogte van de nieren. Alle geneesmiddelen die samen met aciclovir worden toegediend en invloed hebben op dit mechanisme kunnen de plasmaconcentratie van aciclovir verhogen. Probenecid en cimetidine verhogen de oppervlakte onder de curve (AUC) van aciclovir via dit mechanisme en verminderen de renale klaring van aciclovir.

Er werd eveneens een toename vastgesteld in plasma AUC van aciclovir en van de inactieve metaboliet van mofetil mycofenolaat, een immunosuppressivum gebruikt bij transplantatiepatiënten, wanneer deze geneesmiddelen samen worden toegediend. Geen enkele dosisaanpassing is evenwel noodzakelijk, gezien de hoge therapeutische index van aciclovir.

Een experimentele studie bij vijf mannelijke proefpersonen geeft aan dat een concomiterende behandeling met aciclovir de AUC van totaal toegediend **theofylline** met ongeveer 50% verhoogt. Het is aanbevolen de plasmaconcentraties te meten tijdens een concomiterende behandeling met aciclovir.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Het gebruik van aciclovir mag alleen worden overwogen als de mogelijke gunstige effecten opwegen tegen de mogelijkheid van onbekende risico's.

Een postmarketing zwangerschapsregister voor aciclovir documenteerde de zwangerschapsuitkomsten bij vrouwen die werden blootgesteld aan eender welke vorm van aciclovir. De gegevens van dit register brachten geen enkele stijging van het aantal gevallen van congenitale afwijkingen aan het licht bij blootgestelde personen ten opzichte van de algemene bevolking. De waargenomen congenitale afwijkingen vertoonden geen uniek patroon of gelijkenissen die wijzen op een gemeenschappelijke oorzaak.

Systemische toediening van aciclovir volgens internationaal aanvaarde standaardtesten heeft geen embryotoxische noch teratogene effecten veroorzaakt bij konijnen, ratten of muizen. In een niet-gestandaardiseerde test op ratten werden foetale afwijkingen vastgesteld. Dit was slechts het geval na toediening van hoge subcutane dosissen die bij het moederdier toxische effecten teweegbrachten. De klinische relevantie van deze bevindingen is onduidelijk.

Voorzichtigheid moet echter worden geboden bij de afweging van de potentiële voordelen ten opzichte van eventuele risico's. Bevindingen uit toxicologische reproductiestudies zijn opgenomen in rubriek 5.3.

##### Borstvoeding

Na orale toediening van aciclovir 200 mg; 5 maal daags, is aciclovir in de moedermelk gedetecteerd 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. Voorzichtigheid is geboden wanneer aciclovir moet worden toegediend aan een vrouw die borstvoeding geeft.

##### Vruchtbaarheid

Er is geen informatie omtrent het effect van aciclovir op de vruchtbaarheid van de vrouw.

In een studie van 20 mannelijke patiënten met een normaal aantal spermatozoa, bleek orale toediening van aciclovir aan doses tot 1 g per dag gedurende een periode tot 6 maanden geen klinisch significant effect te hebben op het aantal spermatozoa, hun beweeglijkheid of morfologie.

Zie rubriek 5.2 "Klinische studies"

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

Er zijn geen studies uitgevoerd naar de effecten van aciclovir op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. Bovendien is het niet mogelijk om het effect op deze activiteiten te voorspellen op basis van de

farmacologie van het actief bestanddeel, maar men dient rekening te houden met het profiel van de bijwerkingen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

De frequentie categorieën gelinkt aan de hieronder vermelde bijwerkingen zijn schattingen. Voor de meeste effecten, zijn er geen degelijke gegevens beschikbaar om een schatting te kunnen doen betreffende de incidentie. Bovendien, kan de incidentie van de bijwerkingen variëren naargelang de indicatie.

De volgende overeenkomst werd gebruikt voor de classificatie van de bijwerkingen per frequentie:

zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), zeer zelden ( $< 1/10\ 000$ ).

##### **Bloed- en lymfestelselaandoeningen:**

*Zeer zelden:* anemie, leukopemie, trombopenie.

##### **Immuunsysteemaandoeningen:**

*Zelden:* anafylaxie.

##### **Psychische en zenuwstelselaandoeningen:**

*Vaak:* hoofdpijn, duizeligheid.

*Zeer zelden:* opwinding, confusie, tremor, ataxie, dysartrie, hallucinaties, psychotische symptomen, convulsies, somnolentie, encefalopathie, coma.

Deze reacties zijn over het algemeen omkeerbaar en treden meestal op bij patiënten met nierinsufficiëntie of bij patiënten met andere predisponerende factoren (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

##### **Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:**

*Zelden:* dyspnoe.

##### **Maagdarmstelselaandoeningen:**

*Vaak:* misselijkheid, braken, diarree, buikpijn.

##### **Lever- en galaandoeningen:**

*Zelden:* omkeerbare verhoging van leverenzymen.

*Zeer zelden:* hepatitis, geelzucht.

##### **Huid- en onderhuidaandoeningen:**

*Vaak:* pruritus, rash (met inbegrip van fotosensibiliteit).

*Soms:* urticaria, versnelde diffuse haaruitval. Vermits diffuse en versnelde haaruitval geassocieerd is aan diverse pathologische toestanden en aan diverse geneesmiddelen, is de relatie met aciclovir niet zeker.

*Zelden:* Quincke oedeem.

##### **Nier- en urinewegaandoeningen:**

*Zelden:* toename van de ureum- en creatininespiegels in het bloed.

*Zeer zelden:* acute nierinsufficiëntie, nierpijn.

Nierpijn kan geassocieerd zijn aan nierfalen en kristalurie.

##### **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:**

*Vaak:* vermoeidheid, koorts.

##### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem :

## **België**

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Postbus 97

B-1000 Brussel Madou

Website: [www.fagg.be](http://www.fagg.be)

e-mail: [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be)

## **4.9 Overdosering**

### *Symptomen en verschijnselen*

Aciclovir wordt slechts gedeeltelijk gastro-intestinaal geresorbeerd. Er zijn patiënten die eenmalige dosissen gaande tot 20 g aciclovir hebben ingenomen, gewoonlijk zonder toxische effecten. Incidentele en herhaalde overdoseringen met oraal aciclovir gedurende meerdere dagen werden in verband gebracht met symptomen van gastro-intestinale aard (zoals misselijkheid en braken) en symptomen van neurologische aard (hoofdpijn en verwardheid).

Een overdosering met intraveneus aciclovir bracht een verhoging van de serumcreatinine en de ureumspiegels in het bloed teweeg, hetgeen aanleiding gaf tot nierinsufficiëntie. Neurologische symptomen, zoals verwardheid, hallucinaties, agitatie, aanvallen van epileptische aard en coma werden gemeld en in verband gebracht met een intraveneuze overdosering.

### *Behandeling*

Patiënten moeten van nabij opgevolgd worden voor tekenen van toxiciteit. Hemodialyse laat in grote mate toe aciclovir uit het bloed te verwijderen en kan daarom beschouwd worden als optie om het optreden van een symptomatische overdosis te behandelen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: direct werkernde antivirale middelen. Nucleosiden en nucleotiden uitgezonderd reverse transcriptaseremmers, ATC-code: J05AB01.

Aciclovir is een synthetisch purinenucleoside-analoog met remmende *in vitro*- en *in vivo*-werking tegen herpesvirussen bij de mens, inclusief herpes-simplex-virus types (HSV) 1 en 2 en varicella zoster-virus (VZV).

De remmende werking van aciclovir tegen HSV-1, HSV-2 en VZV is uiterst selectief. Voor het enzym thymidinekinase (TK) van normale, niet-geïnfecteerde cellen betekent aciclovir geen effectief substraat; vandaar dat de toxiciteit voor gastheercellen van zoogdieren gering is. Door HSV en VZV gecodeerd TK zet aciclovir echter om in aciclovirmonofosfaat, een nucleoside-analoog dat door cellulaire enzymen verder in difosfaat en uiteindelijk in trifosfaat wordt omgezet. Aciclovirtrifosfaat treedt op als remmer van en substraat voor de herpes-specifieke DNA-polymerase en verhindert zo verdere virale DNA-synthese, dat resulteert in ketenbeëindiging na opname in het virale DNA.

Langdurige of herhaalde behandelingen met aciclovir bij ernstig immunodeficiënte patiënten zouden kunnen leiden tot een selectie van minder gevoelige virusstammen die niet meer reageren op een continue behandeling. De meeste van deze virussen geïsoleerd in de kliniek, met gereduceerde sensitiviteit, vertoonden gewoonlijk een viraal TK gebrek. Gevallen van virusstammen met een gemodificeerd viraal TK of virale DNA-polymerase werden ook gemeld. *In vitro* kan blootstelling van HSV isolaten aan aciclovir ook leiden tot het opduiken van virussen met een verminderde gevoeligheid. De correlatie tussen *in vitro* virus gevoeligheid van HSV isolaten en de klinische respons op aciclovir behandeling is niet duidelijk.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Aciclovir wordt enkel gedeeltelijk uit het maagdarmsstelsel geabsorbeerd. Na inname van 800 mg om de 4 uur, bedraagt de gemiddelde piekplasmaconcentratie in steady state ( $C_{ssmax}$ ) respectievelijk 8 microMol (1,8 micrograms/ml) en de equivalente gemiddelde dalplasmaconcentratie 4 microMol (0,9 micrograms/ml).

Bij volwassenen bedraagt de terminale plasmahalfwaardetijd van aciclovir na toediening van intraveneus aciclovir ongeveer 2,9 uur. Het grootste deel van het geneesmiddel wordt ongewijzigd door de nier uitgescheiden. De renale klaring van aciclovir ligt aanzienlijk hoger dan de creatinineklaring, wat erop wijst dat, naast glomerulaire filtratie, tubulaire secretie bijdraagt tot de renale eliminatie van het geneesmiddel. De voornaamste metaboliet van aciclovir is 9-carboxymethoxymethylguanine. Het aandeel daarvan in de via de urine uitgescheiden dosis bedraagt 10 tot 15%. Wordt aciclovir gegeven 1 uur na 1 g probenecid, dan verlengt zijn eliminatiehalfleven met 18% en het oppervlak onder de curve met 40%.

Bij volwassenen waren de gemiddelde maximale steady state-plasmawaarden ( $C_{ssmax}$ ) na een infusie van één uur met een dosis van 2,5 mg/kg, 5 mg/kg en 10 mg/kg, respectievelijk 22,7 microMol (5,1 microgram/ml), 43,6 microMol (9,8 microgram/ml) en 92 microMol (20,7 microgram/ml). De bijhorende minimale waarden ( $C_{ssmin}$ ) 7 uur later waren respectievelijk 2,2 microMol (0,5 microgram/ml), 3,1 microMol (0,7 microgram/ml) en 10,2 microMol (2,3 microgram/ml).

Bij kinderen ouder dan 1 jaar werden soortgelijke gemiddelde piek- ( $C_{ssmax}$ ) en dalspiegels ( $C_{ssmin}$ ) waargenomen als een dosering van 250 mg/m<sup>2</sup> werd vervangen door 5 mg/kg en een dosering van 500 mg/m<sup>2</sup> door 10 mg/kg. Bij pasgeborenen en jonge zuigelingen (0 tot 3 maanden) die werden behandeld met 10 mg/kg toegediend via een infuus over één uur om de 8 uur, bedroeg de  $C_{ssmax}$  61,2 microMol (13,8 microgram/ml) en de  $C_{ssmin}$  10,1 microMol (2,3 microgram/ml). De terminale plasmahalfwaardetijd bij deze patiënten was 3,8 uur. Bij een aparte groep pasgeborenen die werden behandeld met 15 mg/kg om de 8 uur, werd een stijging nagenoeg in verhouding tot de dosis waargenomen met een  $C_{ssmax}$  van 83,5 micromol (18,8 microgram/ml) en  $C_{ssmin}$  van 14,1 micromol (3,2 microgram/ml). Bij ouderen daalt de lichaamsklaring naarmate de leeftijd toeneemt, en dat hangt samen met de daling van de creatinineklaring, hoewel de terminale plasmahalfwaardetijd weinig verandert.

Bij patiënten met chronisch nierfalen is de plasmahalfwaardetijd verhoogd tot een gemiddelde terminale halfwaardetijd van ongeveer 19,5 uur. De gemiddelde aciclovir halfwaardetijd tijdens hemodialyse is ongeveer 5,7 uur. De aciclovirplasmaspiegels daalden ongeveer 60% tijdens de dialyse.

Cerebrospinale vloeistofspiegels zijn ongeveer 50% van de bijhorende plasmaspiegels. De plasma-eiwitbinding is relatief laag (9 tot 33%) en geneesmiddeleninteracties op basis van verdringing van de bindingsplaatsen zijn niet te verwachten.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

*Mutageniciteit:* de resultaten van een uitgebreide reeks mutageniciteitsproeven *in vitro* en *in vivo* tonen dat aciclovir geen genetische risico's voor de mens inhoudt

*Carcinogeniciteit:* proeven op lange termijn bij ratten en muizen geven aan dat aciclovir niet carcinogeen is.

*Teratogeniciteit:* systemische toediening van aciclovir volgens internationaal aanvaarde standaardtesten heeft geen embryotoxische noch teratogene effecten veroorzaakt bij konijnen, ratten of muizen.

In een niet-gestandaardiseerde test op ratten werden foetale afwijkingen vastgesteld. Dit was slechts het geval na toediening van hoge subcutane dosissen die bij het moederdier toxische effecten teweegbrachten. De klinische relevantie van deze bevindingen is onzeker.

*Fertiliteit:* bij ratten en honden zijn alleen bij extreem hoge dosissen ver boven therapeutisch niveau, overwegend reversibele bijwerkingen op de spermatogenese, in samenhang met algemene toxiciteit, gemeld. In studies bij twee generaties muizen zijn geen fertiliteitseffecten aangetoond.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Microkristallijne cellulose [klasse 101]  
Natriumzetmeelglycolaat [Type - A]  
Povidon [K - 30]  
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide Magnesium stearaat

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Aciclovir tabletten worden verpakt in PVC/Aluminium-blisterverpakkingen.

Verpakkingen:  
25, 30, 35, 50, 70, 100 en 500 tabletten

Mogelijk worden niet alle verpakkingsgrootten in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd

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

Aurobindo N.V., E. Demunterlaan 5 box 8, 1090 Brussel

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

Aciclovir AB 800 mg tabletten: BE562782

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28/02/2019

Datum van laatste verlenging: 28/08/2024

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Datum van herziening: 08/2023

Datum van goedkeuring van de tekst: 08/2023.