

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aciclovir Sandoz 200 mg tabletten

Aciclovir Sandoz 800 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Het werkzame bestanddeel is aciclovir.

Elke tablet bevat 200 mg of 800 mg aciclovir.

Hulpstoffen met bekend effect:

Aciclovir Sandoz 200 mg bevat lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

HERPES SIMPLEX

- Behandeling van herpes simplex infecties (HSV-infecties) van de huid en slijmvliezen, waaronder primaire en terugkerende herpes genitalis (uitgezonderd neonatale HSV-infecties en ernstige HSV-infecties bij immunodeficiënte kinderen).
- Profylaxe van herpes simplex infecties bij immunodeficiënte patiënten.
- Vermindering van recidiverende herpes simplex infecties bij immunocompetente patiënten.

HERPES ZOSTER

- Behandeling van zona (bij immunodeficiënte en immunocompetente patiënten).
- Preventie van zona-gerelateerde pijn bij immunocompetente patiënten van meer dan 50 jaar oud.
- Behandeling van varicella bij immunodeficiënte patiënten en bij immunocompetente risicopatiënten, zoals volwassenen en kinderen en adolescenten met huidletsels in het aangezicht.

Aciclovir Sandoz kan ook worden toegediend volgend op de parenterale toediening in de profylactische behandeling van cytomegalovirus infecties bij beenmergtransplantatie-patiënten. Deze orale toediening volgend op een I.V. toediening laat toe de mortaliteit en het voorkomen van viremie te verminderen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

VOLWASSENEN

-HSV

Behandeling van herpes simplex infecties:

Eén tablet Aciclovir Sandoz 200 mg, 5 x daags, met tussenpozen van 4 uur, waarbij de nachtdosis komt te vervallen.

De behandeling moet gedurende vijf dagen worden voortgezet en in gevallen van ernstige primaire infectie kan een langere behandeling noodzakelijk zijn.

De eerste dosis moet zo vlug mogelijk na het begin van de infectie worden ingenomen, terwijl bij terugkerende episodes de behandeling bij voorkeur wordt gestart tijdens het prodromale stadium, of anders direct na het verschijnen van de eerste letsels.

Bij zwaar immunodeficiënte patiënten (bijvoorbeeld na een beenmergtransplantatie) of bij patiënten met verminderde darmresorptie, kan de dosis verdubbeld worden tot 400 mg of kan I.V.-toediening worden overwogen.

Profylaxe van herpes simplex infecties bij immunodeficiënte patiënten:

Eén tablet Aciclovir Sandoz 200 mg, 4 x daags, met tussenpozen van ongeveer 6 uur.

Bij ernstig immunodeficiënte patiënten (bijvoorbeeld na een beenmergtransplantatie) of bij patiënten met een verminderde darmresorptie, kan de dosis verdubbeld worden tot 400 mg per inname of kan I.V. behandeld worden.

De duur van de profylaxe hangt af van de duur van de risicoperiode.

Vermindering van recidiverende HSV-infecties bij immuun-competente patiënten:

Aciclovir Sandoz 200 mg, 4 x daags om de 6 uur of Aciclovir Sandoz 400 mg (2 tabletten 200 mg), 2 x daags om de 12 uur.

Gedurende een immunosuppressieve behandeling met Aciclovir Sandoz aan een dagdosis van 800 mg kan bij sommige patiënten een infectie optreden.

De behandeling zal onderbroken worden om de normale evolutie van de ziekte te kunnen evalueren na periodes van 6 en 12 maanden.

Een posologie van Aciclovir Sandoz 200 mg, 3 x daags om de 8 uur en zelfs Aciclovir Sandoz 200 mg, 2 x daags, om de 12 uur kan in sommige gevallen effectief zijn.

-VZV

Behandeling van varicella en herpes zoster infecties:

De dosis bedraagt 800 mg Aciclovir Sandoz, vijfmaal daags om de 4 uur, waarbij de nachtdosis komt te vervallen, gedurende 7 dagen.

Voor de preventie van pijn geassocieerd met zona, moet de behandeling met aciclovir zo snel mogelijk gestart worden na het verschijnen van de symptomen en is enkel gegrond indien de behandeling gestart wordt ten laatste binnen de 72 uren die volgen op het begin van de huidletsels.

Bij zwaar immunodeficiënte patiënten of bij patiënten met een verminderde resorptie, dient een I.V.-toediening te worden overwogen.

De behandeling moet zo vlug mogelijk gestart worden na het begin van de infectie.

De resultaten van de behandeling zijn des te beter naarmate de behandeling vroeger gestart wordt.

Profylactische behandeling van cytomegalovirus infectie bij beenmergtransplantatiepatiënten, na I.V. toediening: Aciclovir Sandoz 800 mg 4 maal daags gedurende 6 maanden.

PEDIATRISCHE PATIËNTEN

Behandeling van herpes simplex infecties en profylaxe van herpes simplex infecties bij immunogedeprimeerde kinderen:

Aan kinderen ouder dan 2 jaar wordt dezelfde dosis als aan volwassenen toegediend.

Aan kinderen jonger dan 2 jaar oud wordt de helft van de dosis voor volwassenen toegediend.

Behandeling van varicella:

Kinderen ouder dan 6 jaar: 800 mg Aciclovir Sandoz, 4 maal daags.

Kinderen tussen 2 en 6 jaar: 400 mg Aciclovir Sandoz, 4 maal daags.

Kinderen jonger dan 2 jaar: 200 mg Aciclovir Sandoz, 4 maal daags.

De dosis kan ook worden berekend op basis van 20 mg Aciclovir Sandoz per kg lichaamsgewicht, 4 maal daags.

De behandeling dient gedurende 5 dagen voortgezet te worden.

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

OUDERE PERSONEN

Bij oudere patiënten moet men met de mogelijkheid van nierinsufficiëntie rekening houden en moet de dosering daaraan worden aangepast (zie 'Posologie bij nierinsufficiëntie' hieronder).

Men moet voldoende vochttoevoer voorzien bij ouderen die hoge dosissen Aciclovir Sandoz toegediend krijgen.

POSOLOGIE BIJ NIERINSUFFICIËNTIE

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

Behandeling en profylaxe van herpes simplex infecties:

Een dosis van 200 mg 2 maal daags met tussenpozen van ongeveer 12 uur is aanbevolen bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (creatinineklaring < 10 ml/min.).

Behandeling van varicella en herpes zoster infecties:

Bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (creatinineklaring minder dan 10 ml/min.) wordt een dosering van 800 mg 2 maal daags met tussenpozen van ongeveer 12 uur aanbevolen. Bij patiënten met een matig gestoorde nierfunctie (creatinineklaring tussen 10-25 ml/min.) wordt een dosering van 800 mg 3 maal daags met tussenpozen van ongeveer 8 uur aanbevolen.

Wijze van toediening

De tabletten Aciclovir Sandoz moeten met vloeistof worden ingeslikt.

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.

4.3 Contra-indicaties

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

De tabletten van 200 mg bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De patiënten moeten verwittigd worden van het risico op virale besmetting, vooral in aanwezigheid van letsels. Besmetting moet vermeden worden.

Een voldoende hydratatie moet verzekerd worden bij patiënten die hoge dosissen aciclovir langs orale weg krijgen.

Het gebruik van andere nefrotoxische geneesmiddelen verhoogt het risico van nierinsufficiëntie.

Gebruik bij patiënten met nierinsufficiëntie en bij oudere patiënten

Aciclovir wordt uitgescheiden via de nieren en daarom moet de dosis verlaagd worden bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2). Ouderen hebben vaker een verminderde nierfunctie en bijgevolg moet de noodzaak van dosisverlaging overwogen worden bij deze patiëntengroep. Zowel ouderen als patiënten met nierinsufficiëntie lopen een hoger risico op neurologische bijwerkingen en moeten van nabij opgevolgd worden voor uitingen van deze effecten. Voor de gemelde gevallen waren deze reacties doorgaans omkeerbaar bij stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.8).

Bij ernstig immuungecompromitteerde patiënten kunnen langdurige of herhaalde behandelingen met aciclovir aanleiding geven tot selectie van minder gevoelige virusstammen, die niet meer zouden reageren op continue behandeling met aciclovir (zie rubriek 5.1).

Aciclovir Sandoz 200 mg tabletten bevatten lactose en natrium

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

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

Aciclovir Sandoz 800 mg tabletten bevatten natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) 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 van aciclovir met theofylline, de AUC van theofylline met ongeveer 50% verhoogt. Het is aanbevolen om de plasmaconcentraties van theofylline te meten tijdens een concomiterende behandeling met aciclovir.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het gebruik van aciclovir mag enkel overwogen worden als het verwachte voordeel belangrijker is dan de mogelijke risico's.

Een zwangerschapsregister voor aciclovir, opgesteld na het in de handel brengen, 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 onzeker.

Borstvoeding

Na orale toediening van aciclovir 200 mg 5 maal per dag 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

Zie rubriek 5.1 'Klinische studies'.

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

De klinische toestand van de patiënt en het profiel van de bijwerkingen van aciclovir moeten in acht genomen worden indien de patiënt de intentie heeft om een voertuig te besturen of om machines te bedienen. Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten van aciclovir op de rijvaardigheid en op 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.

4.8 Bijwerkingen

De frequentie categorieën gelinkt aan de hieronder vermelde bijwerkingen zijn schattingen. Voor de meeste effecten, waren 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 conventie werd gebruikt voor de classificatie van bijwerkingen per frequentie:

- zeer vaak ($\geq 1/10$)
- vaak ($\geq 1/100, < 1/10$)
- soms ($\geq 1/1000, < 1/100$)
- zelden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)
- zeer zelden ($< 1/10.000$).

Bloed-en lymfestelselaandoeningen:

Zeer zelden: anemie, leukopenie, 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).

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Zelden: dyspnoe.

Maagdarmstelselaandoeningen:

Vaak: misselijkheid, braken, diarree, buikpijn.

Lever- en galaandoeningen:

Zelden: omkeerbare verhoging van de bilirubine en leverenzymes.

Zeer zelden: hepatitis, icterus.

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.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Vaak: vermoeiheid, 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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 Brussel, Madou. Website: www.fagg.be, e-mail: 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 aciclovir I.V. 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 overdosering met aciclovir I.V.

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 dus als een geschikte optie beschouwd worden om een overdosering te behandelen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antiviraal geneesmiddel tegen herpesvirussen, ATC-code: J05AB01

In vitro heeft aciclovir een antivirale activiteit, in dalende volgorde, tegen de volgende virussen uit de herpesgroep:

- Herpes Simplex Virus (HSV) type I en II
- Varicella Zoster Virus (VZV)
- Epstein-Barr Virus (EBV)
- Cytomegalovirus (CMV)

Aciclovir wordt na het binnendringen in een door herpes geïnfecteerde cel omgezet in aciclovirmonofosfaat (nucleoside-analoog) door HSV, VZV, EBV gecodeerde thymidinekinase. Nadien wordt het omgezet in aciclovir di- en trifosfaat door cellulaire enzymen.

Aciclovirtrifosfaat werkt als remmer en substraat van het herpesvirus specifieke DNA-polymerase en voorkomt verdere virale DNA-synthese, zonder invloed op de normale cellulaire processen.

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 vertoonden gewoonlijk een thymidinekinase gebrek. Gevallen van virusstammen met een gemodificeerd thymidinekinase en DNA-polymerase werden gemeld.

In vitro kan blootstelling van HSV aan aciclovir leiden tot virussen met een verminderde gevoeligheid. De correlatie tussen *in vitro* virus gevoeligheid en de klinische respons op aciclovir is niet duidelijk.

Klinische studies

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van aciclovir, orale vormen of I.V., op de vruchtbaarheid van de vrouw.

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Slechts 15 à 30% aciclovir wordt geresorbeerd in de darm na orale toediening. Na inname van 200 mg, om de 4 uur, bedraagt de gemiddelde piekplasmaconcentratie in steady state (C_{ss} max.) 0,7 microgram/ml en de gemiddelde dalplasmaconcentratie (C_{ss} min.) 0,4 mcg/ml.

Na inname van 400 en 800 mg om de 4 uur, bedragen deze waarden 1,2 microgram/ml – 1,8 microgram/ml en 0,6 microgram/ml – 0,9 microgram/ml respectievelijk.

Distributie

Aciclovir bindt zich voor 9 à 33% aan de plasmaproteïnen, men verwacht dus geen geneesmiddeleninteracties ten gevolge van het verdringen van aciclovir van de bindingsplaatsen. De cerebrospinale vochtspiegels bedragen ongeveer 50% van de plasmaspiegels.

Biotransformatie

Aciclovir wordt slechts in geringe mate gemetaboliseerd.

De enige belangrijke metaboliet is het 9-carboxymethoxymethylguanidine en bedraagt ongeveer 10-15% van de dosis die langs de urine wordt uitgescheiden.

Eliminatie

De renale klaring van aciclovir is hoger dan de creatinineklaring, wat erop wijst dat naast glomerulaire filtratie ook tubulaire secretie plaatsvindt.

Wordt aciclovir gegeven 1 uur na 1 g probenecid, dan verlengt zijn eliminatiehalfleven met 18 % en het oppervlak onder de curve met 40 %.

Bij patiënten met normale nierfunctie bedraagt het eliminatie-halfleven \pm 2,9 uur.

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 50 ml/min), is het gemiddelde eliminatiehalfleven 19,5 u.

Tijdens de dialyse dalen de plasmaspiegels met ongeveer 60 %.

Studies hebben aangetoond dat er geen verandering was in de farmacokinetiek van aciclovir of zidovudine wanneer ze samen toegediend worden aan door HIV-geïnfecteerde personen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Mutageniciteit

De resultaten van een uitgebreide reeks mutageniciteitsproeven *in vitro* en *in vivo* tonen aan 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

Zie rubriek 4.6.

Fertiliteit

Bij ratten en honden zijn alleen bij extreem hoge dosissen ver boven therapeutisch niveau, overwegend reversiebele 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

Aciclovir Sandoz 200 mg tabletten

Lactose

Natriumzetmeelglycolaat (type A)

Microkristallijne cellulose

Copolyvidon

Magnesiumstearaat

Aciclovir Sandoz 800 mg tabletten

Natriumzetmeelglycolaat (type A)

Microkristallijne cellulose

Copolyvidon

Colloïdaal siliciumdioxide

Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij kamertemperatuur (15-25°C), ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aciclovir Sandoz 200 mg, tabletten: PVC/Alu-blisterverpakking met 25 tabletten

Aciclovir Sandoz 800 mg, tabletten: PVC/Alu-blisterverpakking met 35 tabletten

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden 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

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
België

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

Aciclovir Sandoz 200 mg tabletten: BE225547

Aciclovir Sandoz 800 mg tabletten: BE225556

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

A. Datum van eerste verlening van de vergunning: 09 juli 2001

B. Datum van laatste verlenging: 27 april 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 01/2024