

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

ACICLOVIR AUROBINDO 800 mg Tabletten Aciclovir

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aciclovir Aurobindo 800 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Het actieve bestanddeel is aciclovir.

Eén tablet Aciclovir Aurobindo 800 mg bevat 800 mg aciclovir.

Excipiënt met bekend effect : lactose. Elke tablet bevat 260 mg lactose monohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Deelbare tabletten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Herpes simplex.

Behandeling van herpes simplex infecties van de huid en slijmvliezen, waaronder primaire en recurrenente herpes genitalis.

Profylaxe van herpes simplex infecties bij immuungedeprimeerde patiënten.

Reductie van recidiverende herpes simplex infecties bij immunocompetente patiënten.

Herpes Zoster.

Behandeling van zona (bij immuungedeprimeerde en immunocompetente patiënten). Preventie van de pijn geassocieerd met zona bij immunocompetente patiënten van meer dan 50 jaar oud. Behandeling van varicella bij immuungedeprimeerde patiënten en bij immunocompetente risicopatiënten, zoals volwassenen en kinderen en adolescenten met huidreacties in het aangezicht.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering van 200 mg kan niet toegediend worden met Aciclovir Aurobindo 800 mg. Waar een dosis van 200 mg aanbevolen wordt, dient een andere farmaceutische specialiteit gebruikt te worden.

Volwassenen

1) HSV

Behandeling van herpes simplex infecties.

200 mg aciclovir, 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 therapie noodzakelijk zijn. De eerste dosis moet zo vlug mogelijk na het begin van de infectie worden ingenomen, terwijl bij recurrenente episodes de behandeling bij voorkeur wordt gestart tijdens het prodromale stadium, of anders direct na het verschijnen van de eerste letsels. Bij zwaar immuungedeprimeerde 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 tegen herpes simplex infecties bij immuungedeprimeerde patiënten.

200 mg aciclovir, 4 x daags met tussenpozen van ongeveer 6 uur. Bij ernstig immuungedeprimeerde patiënten (bv. na een beenmergtransplantatie) of bij patiënten met een verminderde darmresorptie, kan de dosis verdubbeld worden tot 400 mg per inname of kan I.V.-toediening worden overwogen. De duur van de profylaxe hangt af van de duur van de risicoperiode.

Reductie van recidiverende HSV infecties bij immunocompetente patiënten.

200 mg aciclovir, 4 x daags om de 6 uur of 400 mg, 2 x daags om de 12 uur. Gedurende een immunosuppressieve behandeling met Aciclovir Aurobindo aan een dagdosis van 800 mg kan bij sommige patiënten een infectie doorbreken. De behandeling zal onderbroken worden om de normale evolutie van de ziekte te kunnen evalueren na periodes van 6 tot 12 maanden.

Een posologie van aciclovir 200 mg, 3 maal daags om de 8 uur en zelfs aciclovir 200 mg, 2 maal daags, om de 12 uur zou in sommige gevallen effectief kunnen zijn.

2) VZV

Behandeling van varicella en herpes zoster infecties.

De dosis bedraagt 800 mg aciclovir 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. De behandeling dient gestart te worden ten laatste binnen de 72 uren die volgen op het begin van de huidreacties. Bij zwaar immuungedeprimeerde 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.

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 toegediend als aan volwassenen.

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

Behandeling van varicella:

Kinderen ouder dan 6 jaar: 800 mg aciclovir, 4 maal daags;

Kinderen tussen 2 en 6 jaar: 400 mg aciclovir, 4 maal daags;

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

De dosis kan ook worden berekend op basis van 20 mg aciclovir 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").

Men moet voldoende vochttoever voorzien bij ouderen die hoge dosissen aciclovir toegediend krijgen.

Posologie bij nierinsufficiëntie

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

Behandeling en profylaxe van herpes simplex infecties:

De aanbevolen orale dosissen geven geen aanleiding tot accumulatie van aciclovir boven de veilige spiegels bekomen na intraveneus infuus. Niettemin is een dosis van 200 mg, 2 maal daags om de 12 uur aanbevolen bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (creatinineklaring < 10 ml/min).

Behandeling van varicella en herpes zoster infecties:

Bij patiënten met een gestoorde nierfunctie (creatinineklaring tussen 10-25 ml/min.) wordt een dosering van 800 mg, 3 maal daags om de 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.

Wijze van toediening

De Aciclovir Aurobindo tabletten dienen met een weinig vloeistof te worden ingeslikt. De deelbare tabletten mogen verbrijzeld of opgelost worden.

4.3 Contra-indicaties

Aciclovir Aurobindo is gecontraïndiceerd bij patiënten met een gebleken overgevoeligheid voor aciclovir, voor valaciclovir of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Om de mogelijke kans op virale besmetting te vermijden moeten de patiënten verwittigd worden, voornamelijk indien letsels voorkomen.

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

Het risico van nierinsufficiëntie word verhoogd door het gebruik van andere nefrotoxische geneesmiddelen.

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 immuungecompromiteerde 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).

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

Aciclovir wordt voornamelijk in 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.

Probenecide en **cimetidine** verhogen de oppervlakte onder de curve (AUC) van aciclovir via dit mechanisme en verminderen de renale klaring ervan.

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 experimenteel onderzoek op vijf mannelijke proefpersonen geeft aan dat gelijktijdige behandeling met aciclovir verhoogt de AUC van totaal toegediende theofylline met ongeveer 50%. Het wordt aanbevolen plasmaconcentraties te meten tijdens gelijktijdige behandeling met aciclovir.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Zie rubriek 5.1 “Klinische studies”

Zwangerschap

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

Een zwangerschapregister voor aciclovir na het in de handel brengen documenteerde de zwangerschapsuitkomsten bij vrouwen die werden blootgesteld aan eender welke vorm van aciclovir.

De gegevens van deze registers brachten geen enkele stijging van het aantal gevallen van aangeboren 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.

In internationaal geaccepteerde standaard tests bij konijnen, ratten of muizen, heeft systemische toediening van aciclovir geen embryotoxische of teratogene effecten getoond. In een niet-standaard test bij ratten werden foetale afwijkingen waargenomen, maar alleen na dergelijke hoge subcutane doses dat maternale toxiciteit werd geproduceerd. De klinische relevantie van deze bevindingen is onzeker.

Borstvoeding

Na orale toediening van aciclovir 200 mg 5 maal daags is aciclovir in de moedermelk aangetoond in concentraties die variëren van 0.6 tot 4.1 maal de overeenkomstige plasmaconcentraties. 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.

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

Men dient rekening te houden met de klinische toestand van de patiënt en de mogelijke bijwerkingen van Aciclovir Aurobindo wanneer de patiënt de intentie heeft een voertuig te besturen of machines te bedienen. De effecten van Aciclovir Aurobindo op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen werden niet bestudeerd. Bovendien is het niet mogelijk om, op basis van de farmacologie van het actief bestanddeel, het effect op die activiteiten te voorspellen.

4.8 Bijwerkingen

De categorie van de hieronder opgegeven frequenties van de optredende bijwerkingen zijn schattingen. Voor het merendeel van deze effecten zijn geen geschikte gegevens voorhanden om een schatting te maken voor wat betreft de incidentie. Bovendien kan de incidentie van de bijwerkingen variëren in functie van de indicatie.

De volgende conventie werd gebruikt om de bijwerkingen te klasseren in functie van 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, leukopenie, trombopenie.

Immuunsysteemaandoeningen :

Zelden: anafylaxie.

Psychische stoornissen en zenuwstelselaandoeningen :

Vaak : hoofdpijn, duizeligheid.

Zeer zelden : agitatie, confusie, bevingen, ataxie, dysartrie, hallucinaties, psychotische symptomen, convulsies, slaperigheid, 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- en borstkasaandoeningen :

Zelden : dyspnee.

Maagdarmsstelselaandoeningen :

Vaak : nausea, braken, diarree, buikpijn.

Lever- en galaandoeningen :

Zelden : omkeerbare toename van bilirubine en leverenzymes.

Zeer zelden : hepatitis, icterus.

Huid- en onderhuidaandoeningen :

Vaak : jeuk, rash (met inbegrip van lichtgevoeligheid).

Soms : urticaria, versnelde diffuse haaruitval.

Aangezien een versnelde diffuse haaruitval is geassocieerd met verschillende pathologieën en geneesmiddelen, is het verband met aciclovir onzeker.

Zelden : Quincke-oedeem.

Nier- en urinewegaandoeningen :

Zelden : toename van ureum en creatinine in het bloed.

Zeer zelden : acute renale insufficiëntie, nierpijn.

Nierpijn kan geassocieerd zijn aan nierfalen.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen :

Vaak : moeheid, 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 :

4.9 Overdosering

Symptomen en verschijnselen

Aciclovir wordt slechts gedeeltelijk gastro-intestinaal geresorbeerd. Er zijn gevallen van 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).

Behandeling

Patiënten moeten van nabij opgevolgd worden voor teken 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 middel voor systemisch gebruik.

ATC-code: J05A B01

In vitro heeft het aciclovir een antivirale activiteit - in dalende orde - 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 en nadien omgezet in aciclovirdi- en trifosfaat door cellulaire enzymen.

Aciclovirtrifosfaat werkt als remmer van en substraat van het herpes specifieke DNA-polymerase en voorkomt verdere virale DNA-synthese, zonder de normale cellulaire processen te beïnvloeden.

Langdurige of herhaalde behandelingen met aciclovir bij ernstig immuundeficiënte patiënten zouden aanleiding kunnen geven tot een selectie van minder gevoelige virusstammen die niet meer op een continue behandeling zouden reageren.

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

5.2 Farmacokinetische gegevens

Resorptie.

Na orale toediening van aciclovir wordt slechts 15 à 30 % geresorbeerd in de darm. Na inname van 200 mg, om de 4 uur, bedraagt de gemiddelde piekplasmaconcentratie in steady state (C_{ss} max.) 0.7 mcg/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 mcg/ml – 1.8 mcg/ml en 0.6 mcg/ml – 0.9 mcg/ml respectievelijk.

Distributie.

Aciclovir bindt zich voor 9 à 33 % aan de plasmaproteïnen, zodat geneesmiddeleninteracties tengevolge van het verdringen van de bindingsplaatsen niet verwacht worden.

De cerebrospinale vochtspiegels bedragen ongeveer 50% van de plasmaspiegels.

Metabolisme.

Aciclovir wordt slechts in geringe mate gemetaboliseerd. De enige belangrijke metaboliet is het 9-carboxymethoxy-methylguanidine en bedraagt ongeveer 10 - 15 % van de dosis die langs de urine wordt uitgescheiden.

Excretie.

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 eliminatietijd met 18 % en het oppervlak onder de curve met 40 %. Bij patiënten met normale nierfunctie bedraagt het eliminatietijd $\pm$ 2.9 u. Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 50 ml/min) is het gemiddelde eliminatietijd 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

Geen gegevens bezorgd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose monohydraat, microkristallijne cellulose, maïszetmeel, povidon, magnesiumstearaat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Geen bijzondere voorzorgen voor de bewaring.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doos met 35 deelbare tabletten in blisterverpakking.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

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

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

BE212581

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15/05/2000

Datum van laatste hernieuwing: 09/10/2006

10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst : 01/2022

Datum van goedkeuring van de tekst : 02/2022