

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aciclovir EG 200 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 tablet bevat 200 mg aciclovir.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Witte, ronde, biconvexe tablet

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

De behandeling van immunocompetente patiënten met een infectie van de huid en de slijmvliezen, veroorzaakt door het herpes simplexvirus, in het bijzonder wanneer een ernstig verloop kan worden verwacht, zoals primaire herpes genitalis (uitgezonderd neonatale HSV-infecties en ernstige HSV-infecties bij immunodeficiënte kinderen).

Profylaxe van ernstige vormen van frequent terugkerende infecties van herpes genitalis bij immunocompetente patiënten.

Profylaxe van infecties van herpes simplex na een beenmerg- of orgaantransplantatie en bij remissie-inductiekuren in geval van acute leukemie.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

Behandeling van infecties met het herpes simplexvirus

200 mg aciclovir 5 maal daags, d.w.z. om de 4 uur gedurende 5 dagen, waarbij 's nachts een dosis wordt overgeslagen. Bij een ernstige initiële infectie kan een langere therapie noodzakelijk zijn. De eerste dosis moet worden gegeven zodra de symptomen optreden.

Profylaxe van frequent terugkerende infecties met het virus van herpes genitalis: aanbevolen dosis voor immunocompetente patiënten

400 mg aciclovir tweemaal daags, d.w.z. om de 12 uur.

Profylaxe van infecties met herpes simplex na een beenmerg- en orgaantransplantatie en bij remissie-inductiekuren voor acute leukemie

200 mg aciclovir 4 maal daags ongeveer om de 6 uur; de dosis kan worden verhoogd tot 400 mg 4 maal daags bij patiënten met een ernstige vorm van immunodeficiëntie.

De profylactische therapie met Aciclovir EG moet gelijktijdig met het begin van de risicoperiode starten, dus op het moment waarop het immunologische systeem verminderd is.

Bij patiënten met een beenmergtransplantatie of patiënten met een verminderde absorptie uit het maag-darmstelsel is de intraveneuze toediening van aciclovir de aangewezen behandeling.

Als alternatief kan een behandeling met 2 tabletten 4 maal daags, d.w.z. om de 6 uur, overwogen worden. De duur van de behandeling stemt overeen met de duur van de risicoperiode voor de patiënt.

Ouderen

Bij ouderen dient men rekening te houden met een eventuele nierinsufficiëntie en de dosering moet dienovereenkomstig aangepast worden (zie nierinsufficiëntie hieronder).

Oudere patiënten die hoge orale doses aciclovir innemen, moeten voortdurend voldoende gehydrateerd worden.

Nierinsufficiëntie

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van aciclovir aan patiënten met een verminderde nierfunctie.

Men dient voortdurend voldoende gehydrateerd te worden.

Bij de behandeling van herpes simplexinfecties bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring minder dan 10 ml/minuut) wordt een aanpassing van de dosering tot 200 mg aciclovir tweemaal per dag met intervallen van ongeveer twaalf uur aanbevolen.

Pediatrische patiënten

Voor kinderen ouder dan 2 jaar dient de dosis voor volwassenen te worden voorgeschreven.

Wijze van toediening

Aciclovir EG 200 mg tabletten dienen met een ½ glas water of een andere vloeistof te worden ingenomen.

Duur van de behandeling

Een vroege behandeling van beginnende huidreacties wordt aanbevolen om een goede therapeutische respons te hebben.

De behandeling van infecties met het herpes simplexvirus duurt 5 dagen. Afhankelijk van de klinische toestand van de patiënt kan de behandeling worden voortgezet.

Bij profylaxe van regelmatig terugkerende infecties met het virus van herpes simplex genitalis bij immunocompetente patiënten of bij profylaxe van infecties met het herpes simplexvirus, bij beenmerg- of orgaantransplantaties of bij remissie-inductiekuren voor acute leukemie is de duur van de behandeling afhankelijk van de ernst van de infectie en van de frequentie van recidief. Bij een langdurige behandeling (na bv. 6-12 maanden) van profylaxe van een regelmatig terugkerende infectie met het virus van herpes genitalis wordt, indien mogelijk, aanbevolen om de behandeling te staken om eventuele veranderingen in het natuurlijke verloop van de ziekte te observeren.

4.3. Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor aciclovir en valaciclovir of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik.

Patiënten die aciclovir intraveneus of in hoge doses toegediend krijgen, moeten voortdurend voldoende gehydrateerd worden.

Het risico op nierinsufficiëntie wordt verhoogd door gebruik met andere nefrotoxische geneesmiddelen.

Gebruik bij patiënten met nierinsufficiëntie en bij oudere patiënten:

Aciclovir wordt geëlimineerd door renale klaring waardoor de dosis verminderd moet worden

bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2). Oudere patiënten hebben meer kans op een verminderde nierfunctie waardoor bij deze groep van patiënten de noodzaak van een dosisverlaging overwogen dient te worden. Zowel bij oudere patiënten als bij patiënten met nierinsufficiëntie is het risico op de ontwikkeling van neurologische nevenwerkingen groter. Daarom dienen zij nauwgezet gecontroleerd te worden op de eventuele aanwezigheid van deze bijwerkingen. In de gerapporteerde gevallen waren deze reacties over het algemeen reversibel bij stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.8).

Bij ernstig immuungecompromitteerde patiënten kunnen verlengde of herhaalde kuren met aciclovir leiden tot een selectie van virusstammen met een verminderde gevoeligheid, die mogelijk niet reageren op een continue behandeling met aciclovir (zie rubriek 5.1).

Als gevolg van de mogelijke besmetting van hun partners dient men patiënten met een infectie met het virus van herpes genitalis aan te raden om geen geslachtsgemeenschap te hebben zolang de laesies zichtbaar zijn.

De ernst van terugkerende infecties varieert afhankelijk van de toestand van het immuunsysteem van de patiënt, de frequentie en de duur van de perioden van infectie, de mate waarin de huid aangetast is en de aanwezigheid van systemische reacties. Tijdens de behandeling dient men met deze factoren rekening te houden. De behandeling kan bestaan uit aanbevelingen en een symptomatische verlichting of causale therapie. De lichamelijke, emotionele en psychosociale problemen die door infecties met het herpesvirus worden veroorzaakt, kunnen van patiënt tot patiënt variëren. De keuze van de therapie is ook afhankelijk van de situatie van de betrokken individuele patiënt.

Hulpstoffen

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 hoofdzakelijk onveranderd geëlimineerd in de urine via actieve renale tubulaire secretie. Alle gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die gebruik maken van dit mechanisme kunnen de plasmaconcentraties van aciclovir verhogen. **Probenecid** en **cimetidine** verhogen de AUC van aciclovir door dit mechanisme en verminderen de renale klaring van aciclovir. Op gelijkaardige wijze werden verhogingen van de AUC's van aciclovir in het plasma en van de inactieve metaboliet van **mycofenolaat mofetil**, een immunosuppressivum gebruikt bij patiënten die een transplantatie hebben ondergaan, aangetoond bij gelijktijdige toediening van de geneesmiddelen. Een dosisaanpassing is echter niet nodig gezien de brede therapeutische index van aciclovir.

Gelijktijdige toediening van **interferon** kan tot onderlinge versterking van de werkzaamheid leiden.

Na een combinatie met **zidovudine** kunnen neuropathie, convulsies en lethargie optreden.

Een experimenteel onderzoek bij vijf mannelijke patiënten geeft aan dat gelijktijdige therapie met aciclovir de AUC van de totale hoeveelheid toegediende **theofylline** met ongeveer 50% verhoogt. Tijdens een gelijktijdige behandeling met aciclovir wordt aanbevolen de plasmaconcentraties te meten.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het gebruik van aciclovir mag enkel in overweging genomen worden als de potentiële voordelen opwegen tegen de mogelijke onbekende risico's.

Een postmarketingregister betreffende aciclovir bij zwangerschap documenteert zwangerschapsresultaten bij vrouwen die blootgesteld werden aan een of andere vorm van

aciclovir. De resultaten van het register toonden geen toename aan van het aantal congenitale afwijkingen bij personen die werden blootgesteld aan aciclovir in vergelijking met de algemene bevolking en de geboortefwijkingen vertoonden geen typische kenmerken of consistente gelijkenissen die een gemeenschappelijke oorzaak laten vermoeden. Systemische toediening van aciclovir in internationaal aanvaarde gestandaardiseerde testen heeft geen toxiciteit van het embryo of teratogene effecten aangetoond bij konijnen, ratten of muizen. In een niet gestandaardiseerde test met ratten werden foetale afwijkingen waargenomen, doch enkel na subcutane toediening van zo'n hoge doses dat dit toxiciteit bij de moeder als gevolg had. De klinische relevantie van deze bevindingen is niet zeker.

Borstvoeding

De aanwezigheid van aciclovir, de werkzame stof, werd in moedermelk aangetoond. Dit moet in overweging genomen worden tijdens de lactatieperiode.

Na orale toediening van 200 mg aciclovir 5 maal daags werden concentraties variërend van 0,6 tot 4,1 keer de overeenkomstige plasmaconcentraties aangetoond in de moedermelk. Deze concentraties zouden kinderen die borstvoeding krijgen, kunnen blootstellen aan aciclovirdoseringen gaande tot 0,3 mg/kg/dag. Daarom is voorzichtigheid geboden als Aciclovir EG toegediend moet worden aan een vrouw die borstvoeding geeft.

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

Bij het beoordelen van de rijvaardigheid van de patiënt of zijn vermogen machines te bedienen dient men rekening te houden met de klinische status van de patiënt en het profiel van de bijwerkingen van aciclovir.

Er werden geen studies uitgevoerd om de effecten te onderzoeken op de rijvaardigheid of het vermogen machines te bedienen. Bovendien is het niet mogelijk een schadelijk effect op deze activiteiten te voorspellen op basis van de farmacologie van de werkzame stof. In incidentele gevallen zijn echter vermoeidheid, hoofdpijn en lichte neurologische reacties gerapporteerd. Men moet rekening houden met deze reacties wanneer men een voertuig bestuurt of machines bedient.

4.8. Bijwerkingen

De frequentiecategorieën gelinkt aan de hieronder vermelde bijwerkingen zijn schattingen. Voor de meeste voorvallen waren geen geschikte gegevens beschikbaar om een schatting te kunnen doen betreffende de incidentie. Bovendien kan de incidentie van de bijwerkingen variëren naargelang de indicatie.

Bijwerkingen zijn gerangschikt per orgaan en frequentie mbv volgende conventies: Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer zelden: anemie, leukopenie en trombocytopenie

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: anafylaxie

Psychische stoornissen

Vaak: verwardheid, hallucinaties

Soms: insomnia

Zeer zelden: vervreemding (reversibel na stopzetting van de behandeling), opgewondenheid, psychotische symptomen

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: hoofdpijn, duizeligheid, slaperigheid

Zeer zelden: beven (tremor), ataxie, dysartrie, convulsies, encefalopathie, bewustzijnsverlies (tot coma)

De bovenvermelde voorvallen zijn over het algemeen omkeerbaar en worden gewoonlijk gemeld bij patiënten met nierinsufficiëntie of met andere predisponerende factoren (zie rubriek 4.4).

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zelden: dyspneu

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak: nausea, braken, diarree, buikpijn

Lever- en galaandoeningen

Zelden: omkeerbare verhogingen van het bilirubinegehalte en de levergerelateerde enzymen

Zeer zelden: hepatitis, geelzucht

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: pruritus, huiduitslag (inclusief fotogevoeligheid)

Soms: urticaria, verhoogde diffuse haaruitval

Versnelde diffuse haaruitval werd geassocieerd met een brede verscheidenheid aan ziekteprocessen en geneesmiddelen. De relatie tussen de bijwerking en de behandeling met aciclovir is niet duidelijk.

Zelden: angio-oedeem

Nier- en urinewegaandoeningen

Zelden: verhogingen van het bloedureum- en creatininegehalte

Zeer zelden: acute nierstoornis, nierpijn

Nierpijn kan geassocieerd zijn met nierfalen.

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. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **België**: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) – Afdeling Vigilantie – Galileelaan 5/03, 1210 Brussel of Postbus 97, 1000 Brussel Madou, website: www.eenbijwerkingmelden.be of e-mail:

adr@fagg.be. **Luxemburg**: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy of Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé :

ww.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9. Overdosering

Symptomen en tekenen

Aciclovir wordt slechts gedeeltelijk geabsorbeerd in het maagdarmkanaal. Patiënten slikten overdoses aciclovir tot 20 g in eenmaal in, gewoonlijk zonder toxische werking. Accidentele, herhaalde overdoses orale aciclovir over meerdere dagen werden geassocieerd met gastro-intestinale effecten (zoals misselijkheid en braken) en neurologische effecten (hoofdpijn en verwarring).

Overdosering van intraveneus toegediende aciclovir leidde tot verhogingen van het serumcreatinine, van het bloedureumstikstofgehalte en vervolgens tot nierfalen. Neurologische

effecten waaronder verwardheid, hallucinaties, agitatie, krampaanvallen en coma werden beschreven als gevolg van overdosering.

Behandeling

Patiënten dienen nauwgezet geobserveerd te worden voor tekenen van toxiciteit. Hemodialyse bevordert aanzienlijk de verwijdering van aciclovir uit het bloed 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: antivirale middelen voor systemisch gebruik

ATC-code: J05AB01

Aciclovir zelf is een farmacodynamisch niet werkzame stof. Na penetratie in de cellen die met het herpes simplexvirus (HSV) of het Varicella zostervirus (VZV) besmet zijn, wordt het omgezet in de werkzame stof aciclovir-trifosfaat, een virostatische stof. Deze omzetting van aciclovir wordt gekatalyseerd door viraal HSV- of VZV-thymidinekinase, een enzym dat essentieel is voor de virale reproductie. Op die manier synthetiseert het virus zijn eigen virostatische stof.

Aciclovir heeft een affiniteit voor viraal DNA polymerase die 10-20 maal hoger is dan die voor cellulair DNA polymerase en daardoor wordt de werking van het virale enzym op selectieve wijze geremd.

Bij viraal DNA polymerase wordt aciclovir in het virale DNA opgenomen.

Omdat bij aciclovir een 3'-hydroxylgroep ontbreekt, kunnen nucleotiden niet meer worden toegevoegd door een 3'-5'-binding waardoor de keten wordt getermineerd. Op die manier wordt een doeltreffende reductie in de reproductie van het virus verkregen.

Herpes simplexvirus type I en II en varicella zostervirus zijn zeer gevoelig voor aciclovir.

Bij patiënten met een ernstige vorm van immunodeficiëntie kan een langdurige of herhaalde behandeling met aciclovir tot een selectie van virale stammen met een verminderde gevoeligheid leiden. Als gevolg van deze selectie reageren deze patiënten niet meer op een behandeling met aciclovir.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Aciclovir wordt gedeeltelijk uit het maag-darmstelsel geabsorbeerd. De biologische beschikbaarheid van een dosis van 200 mg aciclovir is ongeveer 20%. De biologische beschikbaarheid is afhankelijk van de dosis en neemt af met een toenemende dosis.

De belangrijkste metaboliet 9-carboxymethylguanine is niet werkzaam; het gehalte van deze metaboliet die in de urine wordt uitgescheiden, bedraagt ongeveer 10-15% van het gehalte. De hoeveelheid aciclovir die in plasma wordt geabsorbeerd, wordt hoofdzakelijk in ongewijzigde vorm door de nieren uitgescheiden (zowel door glomerulaire filtratie als tubulaire secretie).

Bij patiënten met een normale nierfunctie bedraagt de plasmahalfwaardetijd voor aciclovir ongeveer 3 uur. Bij patiënten met een gestoorde nierfunctie is de plasmahalfwaardetijd langer; deze verlengt tot ongeveer 20 uur bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie. De aanbevolen aangepaste doseringen voor patiënten met een gestoorde nierfunctie worden in de rubriek dosering vermeld (rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening).

De concentraties in cerebrospinale vloeistof bedragen ongeveer 50% van de overeenstemmende plasmaconcentraties. De plasma-eiwitbinding is relatief laag (9-33%). Daardoor verwacht men geen interacties wanneer aciclovir door een ander geneesmiddel wordt vervangen.

Bij pasgeborenen (0-3 maand) behandeld met een infusie van 10 mg/kg gedurende 1 uur, om

de 8 uur, bedroeg de C^{ss}_{max} 61,2 micromolair (13,8 microgram/ml) en de C^{ss}_{min} 10,1 micromolair (2,3 microgram/ml). Een aparte groep van pasgeborenen behandeld met 15 mg/kg om de 8 uur toonde bij benadering dosis-afhankelijke toenames, met een C_{max} van 83,5 micromolair (18,8 microgram/ml) en een C_{min} van 14,1 micromolair (3,2 microgram/ml).

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Een groot aantal in vitro tests toont aan dat bij zeer hoge concentraties chromosomale schade kan optreden. Tijdens in vivo studies is er geen chromosomale schade waargenomen. Aciclovir werd niet carcinogeen bevonden in studies op lange termijn bij ratten en muizen. Systemische toediening van aciclovir in internationaal geaccepteerde standaardtesten gaf geen embryotoxische of teratogene effecten in verscheidene species. In een niet-standaardtest met ratten werden er geen effecten op de foetus waargenomen, behalve bij hoge dosissen die ook toxiciteit bij de moeder veroorzaakten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose
Natriumzetmeelglycolaat
Copolyvidon
Magnesiumstearaat
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

5 jaar

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Tabletten in PVC/Al blisterverpakking met PVDC-sluiting.
Verpakt per 25, 50, 100 of 500 tabletten of 25x1 tabletten (unit-dose) in blisterverpakking; de blisterverpakkingen worden verpakt in een kartonnen doos.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten

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

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
1020 Brussel

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

BE189226

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28/10/1997

Datum van laatste hernieuwing: 25/01/2012

10. DATUM VAN GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 10/2023

Datum van herziening van de tekst: 08/2023