

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aciclovir EG 800 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 tablet bevat 800 mg aciclovir.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Langwerpige witte tablet met breukstreep aan beide zijden

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Behandeling van infecties van de huid en de slijmvliezen met het Varicella zostervirus bij immunocompetente patiënten bij wie een ernstig verloop kan worden verwacht.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

800 mg aciclovir 5 maal daags, ongeveer om de 4 uur, waarbij 's nachts een dosis wordt overgeslagen. De therapie moet binnen 48 uur na het uitbreken van de infectie worden gestart. De behandeling moet 7 dagen duren.

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

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 zosterinfecties wordt een aanpassing van de dosering tot 800 mg aciclovir tweemaal per dag met intervallen van ongeveer twaalf uur aanbevolen bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring minder dan 10 ml/minuut), en tot 800 mg aciclovir driemaal per dag met intervallen van ongeveer acht uur bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring tussen 10 – 25 ml/minuut).

Pediatrische patiënten

Voor de behandeling van infecties met het Varicella zostervirus bij kinderen zijn er geen gegevens beschikbaar met betrekking tot de optimale dosis.

Wijze van toediening

Aciclovir EG 800 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 Varicella zostervirus duurt minstens 7 dagen. Afhankelijk van de klinische toestand van de patiënt kan de behandeling worden voortgezet.

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 immuungecompromiteerde patiënten kunnen verlengde of herhaalde kuren met aciclovir leiden tot een selectie van virusstammen met een verminderde gevoeligheid, die mogelijk niet reageren op een continu 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, epileptische aanvallen 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 in moedermelk werd 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. Voor de behandeling van infecties met het herpes simplexvirus bij neonaten wordt aciclovir echter intraveneus toegediend in dosissen van maximaal 30 mg/kg lichaamsgewicht/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: insomnie

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

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: hoofdpijn, duizeligheid, slaperigheid

Zeer zelden: beven (tremor), ataxie, dysarthria, convulsies, encefalopatie, 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: dyspnoe

Maagdarmstelaandoeningen

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: angioedeem

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 : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9. Overdosering

Symptomen en tekenen

Aciclovir wordt slechts gedeeltelijk geabsorbeerd in het maag-darmkanaal. 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-werkzaam bestanddeel. Na penetratie in de cellen die met het herpes simplexvirus (HSV) of het Varicella zostervirus (VZV) besmet zijn, wordt het omgezet in het werkzame bestanddeel 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; ongeveer 20% van de toegediende dosis wordt snel geabsorbeerd na administratie. De belangrijkste metaboliet is 9-carboxymethylguanine; het gehalte van deze metaboliet bedraagt ongeveer 10-15% van het gehalte en

wordt in de urine uitgescheiden.

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 ongeveer 20 uur, met als gevolg dat de normaal aanbevolen dosissen van aciclovir geen ophoping veroorzaken tot dosisniveaus hoger dan diegene die zonder gevaar worden gebruikt bij intraveneuze toediening van aciclovir.

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.

In studies op lange termijn met ratten en muizen bleek aciclovir niet carcinogeen te zijn. De systemische toediening van aciclovir in internationaal aanvaarde standaardtests brachten bij diverse soorten geen embryotoxische of teratogene effecten aan het licht. 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
Colloidaal 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 35, 50 of 500 tabletten, 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

BE189244

**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: 11/2022
Datum van herziening van de tekst: 11/2019