

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aciclovir Hospira 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie.

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml bevat 25 mg aciclovir als aciclovir-natrium.

Elke injectieflacon van 10 ml oplossing bevat 250 mg aciclovir (natriumzout *in situ* gevormd)

Elke injectieflacon van 20 ml oplossing bevat 500 mg aciclovir (natriumzout *in situ* gevormd)

Elke injectieflacon van 40 ml oplossing bevat 1 g aciclovir (natriumzout *in situ* gevormd)

Hulpstof met bekend effect:

Elke injectieflacon van 10 ml oplossing bevat 26,7 mg natrium.

Elke injectieflacon van 20 ml oplossing bevat 53,4 mg natrium.

Elke injectieflacon van 40 ml oplossing bevat 106,8 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).

Een heldere, kleurloze of bijna kleurloze oplossing.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Aciclovir Hospira is geïndiceerd voor de behandeling van:

Immunocompetente patiënten	Patiënten met immunodeficiëntie
Ernstige initiële <i>herpes genitalis</i>	<i>Herpes simplex</i> -infecties
Recidiverende <i>varicella zoster</i> -virusinfecties	Primaire en recidiverende <i>varicella zoster</i> -virusinfecties
	Profylaxe van <i>herpes simplex</i> -infecties
<i>Herpes simplex encefalitis</i>	
Herpes simplex bij pasgeborenen en zuigelingen tot 3 maanden	

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De vereiste dosis Aciclovir Hospira moet worden toegediend via een langzame intraveneuze infusie gedurende één uur.

Een behandeling met Aciclovir Hospira duurt gewoonlijk 5 dagen, maar zij kan worden aangepast naargelang de toestand van de patiënt en de respons op de therapie. De behandeling van *herpes*

*encefalitis* duurt gewoonlijk 10 dagen. De behandeling van *herpes*-infecties bij pasgeborenen duurt gewoonlijk 14 dagen voor mucocutane (huid-oog-mond-) infecties en 21 dagen voor aandoeningen die uitgezaaid zijn of het centrale zenuwstelsel aantasten.

De duur van de profylactische behandeling met Aciclovir Hospira wordt bepaald door de duur van de risicoperiode.

#### Dosering bij volwassenen:

Bij patiënten met *herpes simplex*- (met uitzondering van *herpes encefalitis*) of *varicella zoster*-infecties moet Aciclovir Hospira toegediend worden in doses van 5 mg/kg lichaamsgewicht om de 8 uur, op voorwaarde dat de nierfunctie niet verstoord is (zie Dosering bij verstoorde nierfunctie).

Bij patiënten met *varicella zoster*-infecties én immunodeficiëntie, en patiënten met *herpes encefalitis* moet Aciclovir Hospira gegeven worden in doses van 10 mg/kg lichaamsgewicht om de 8 uur, op voorwaarde dat de nierfunctie niet verstoord is (zie Dosering bij verstoorde nierfunctie).

Bij obese patiënten die aciclovir intraveneus kregen toegediend op basis van hun feitelijke lichaamsgewicht, kunnen verhoogde plasmaconcentraties worden bekomen (zie rubriek 5.2 Farmacokinetische eigenschappen). Een dosisreductie moet daarom worden overwogen bij obese patiënten, zeker bij patiënten met een verstoorde nierfunctie of bij bejaarde patiënten.

#### Dosering bij pasgeborenen, zuigelingen en kinderen:

De dosis Aciclovir Hospira bij zuigelingen en kinderen van 3 maanden tot 12 jaar wordt berekend op basis van het lichaamsgewicht.

Zuigelingen van 3 maanden of ouder en kinderen met *herpes simplex*- (met uitzondering van *herpes encefalitis*) of *varicella zoster*-infecties moeten Aciclovir Hospira toegediend krijgen in doses van 10 mg/kg lichaamsgewicht om de 8 uur als de nierfunctie niet verstoord is.

Bij zuigelingen van 3 maanden of ouder en kinderen met *varicella zoster*-infecties én immunodeficiëntie of zuigelingen en kinderen met *herpes encefalitis* moet Aciclovir Hospira toegediend worden in doses van 20 mg/kg lichaamsgewicht om de 8 uur als de nierfunctie niet verstoord is.

Bij pasgeborenen en zuigelingen tot 3 maand wordt de dosis van Aciclovir Hospira berekend op basis van het lichaamsgewicht.

Het aanbevolen doseringsschema voor de behandeling van bekende of vermoede neonatale herpes is 20 mg aciclovir intraveneus toegediend (IV) per kg lichaamsgewicht om de 8 uur gedurende 21 dagen voor een gegeneraliseerde infectie of een infectie van het centraal zenuwstelsel, of gedurende 14 dagen voor een infectie die zich tot de huid en de slijmvliezen beperkt.

Patiënten met een verstoorde nierfunctie hebben een dosis nodig die aangepast is aan de ernst van de stoornis (zie Verstoorde nierfunctie).

#### Dosering bij ouderen

Bij bejaarden moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van een verstoorde nierfunctie en moet de dosering daaraan worden aangepast (zie Verstoorde nierfunctie). Voldoende hydratatie moet worden gehandhaafd.

#### *Verstoorde nierfunctie*

Voorzichtigheid is geboden wanneer aciclovir intraveneus wordt toegediend aan patiënten met een verstoorde nierfunctie. Voldoende hydratatie moet worden gehandhaafd.

Dosisaanpassingen voor patiënten met een verstoorde nierfunctie zijn gebaseerd op de creatinineklaring, in eenheden van ml/min voor volwassenen en adolescenten en in eenheden van ml/min/1,73 m<sup>2</sup> voor zuigelingen en kinderen jonger dan 12 jaar. De volgende aanpassingen in dosering worden voorgesteld:

Tabel 1 - Dosisaanpassingen voor aciclovir IV **bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar of ouder** met een verstoorde nierfunctie voor de behandeling van *herpes simplex* of *varicella zoster*-virusinfecties:

<b>Creatinineklaring</b>	<b>Dosering voor <i>herpes simplex</i>-infectie (immunocompetente en immunogecompromitteerde patiënten) of <i>varicella zoster</i> (immunocompetente patiënten)</b>	<b>Dosering voor <i>herpes encefalitis</i> (immunocompetente en immunogecompromitteerde patiënten) of <i>varicella zoster</i> (immunogecompromitteerde patiënten)</b>
25 tot 50 ml/min	5 mg/kg lichaamsgewicht om de 12 uur toegediend.	10 mg/kg lichaamsgewicht om de 12 uur toegediend.
10 tot 25 ml/min	5 mg/kg lichaamsgewicht om de 24 uur toegediend.	10 mg/kg lichaamsgewicht om de 24 uur toegediend.
0 (anurisch) tot 10 ml/min	2,5 mg/kg lichaamsgewicht om de 24 uur toegediend.	5 mg/kg lichaamsgewicht om de 24 uur toegediend.
Patiënten die hemodialyse ondergaan	2,5 mg/kg lichaamsgewicht om de 24 uur toegediend na dialyse.	5 mg/kg lichaamsgewicht om de 24 uur toegediend na dialyse.

Tabel 2 - Dosisaanpassingen voor aciclovir IV **bij pasgeborenen, zuigelingen en kinderen jonger dan 12 jaar** met een verstoorde nierfunctie voor de behandeling van *herpes simplex* of *varicella zoster*-virusinfecties:

<b>Creatinineklaring (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>	<b>Dosering voor <i>herpes simplex</i>-infectie (immunocompetente en immunogecompromitteerde patiënten) of <i>varicella zoster</i> (immunocompetente patiënten)</b>	<b>Dosering voor <i>herpes encefalitis</i> (immunocompetente en immunogecompromitteerde patiënten) of <i>varicella zoster</i> (immunogecompromitteerde patiënten)</b>
25 tot 50 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	10 mg/kg lichaamsgewicht om de 12 uur gegeven.	20 mg/kg lichaamsgewicht om de 12 uur gegeven.
10 tot 25 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	5 mg/kg lichaamsgewicht om de 12 uur gegeven.	10 mg/kg lichaamsgewicht om de 12 uur gegeven.
0 (anurisch) tot 10 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	2,5 mg/kg lichaamsgewicht 2 maal daags toegediend.	5 mg/kg lichaamsgewicht om de 12 uur gegeven.
Patiënten die hemodialyse ondergaan	2,5 mg/kg lichaamsgewicht 2 maal daags toegediend na dialyse .	5 mg/kg lichaamsgewicht om de 12 uur gegeven.

Wijze van toediening

De vereiste dosis Aciclovir Hospira moet worden toegediend via een langzame intraveneuze infusie gedurende één uur en er moet voor voldoende hydratatie worden gezorgd.

Aciclovir Hospira mag worden toegediend door een infusiepomp met gecontroleerde snelheid. Raadpleeg rubriek 6.6 voor instructies over het gebruik, de bereiding en de verwijdering.

#### **4.3 Contra-indicaties**

Aciclovir Hospira is gecontra-indiceerd voor patiënten van wie bekend is dat ze overgevoelig zijn voor aciclovir en valaciclovir of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

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

Aciclovir-oplossingen zijn alkalisch (pH van ongeveer 11) en zijn uitsluitend bestemd voor intraveneuze infusie. Ze mogen niet via een andere route worden toegediend.

Contact met de ogen of onbeschermdde huid moet worden vermeden.

Hoewel de oplosbaarheid van aciclovir in water boven 100 mg/ml ligt, kunnen aciclovir-kristallen neerslaan in de niertubuli en ze beschadigen als de maximale oplosbaarheid van vrij aciclovir (2,5 mg/ml bij 37°C in water) wordt overschreden. Aciclovir-infusies moeten gedurende ten minste één uur worden toegediend om schade aan de niertubuli te vermijden. Snelle injectie of bolusinjectie moet worden vermeden. Bij aciclovir-infusies moet voor voldoende hydratatie worden gezorgd. Aangezien de maximale concentratie in de urine binnen enkele uren na de infusie optreedt, moet er in het bijzonder op gelet worden dat de patiënt in deze periode voldoende urineert. De gelijktijdige toediening van andere nefrotoxische geneesmiddelen, al bestaande nieraandoeningen en dehydratie verhogen het risico op verdere verminderde nierfunctie door aciclovir.

#### Gebruik bij patiënten met een verstoorde nierfunctie en bij bejaarden:

Aciclovir wordt uitgescheiden via de nieren. De dosis moet worden aangepast bij patiënten met een verstoorde nierfunctie (zie rubriek 4.2).

Oudere patiënten krijgen vaak te kampen met een verminderde nierfunctie. Daarom moet een dosisaanpassing bij deze patiëntengroep overwogen worden.

Zowel oudere patiënten als patiënten met een verstoorde nierfunctie lopen een verhoogd risico op de ontwikkeling van neurologische bijwerkingen. Zij moeten goed opgevolgd worden om deze effecten op te sporen. In de gerapporteerde gevallen verdwenen deze reacties over het algemeen toen de behandeling werd stopgezet (zie rubriek 4.8).

Verlengde of herhaalde behandeling met aciclovir bij patiënten met ernstige immunodeficiëntie kan leiden tot de selectie van virusstammen met verminderde gevoeligheid, die mogelijk niet reageren op een voortgezette behandeling met aciclovir (zie rubriek 5.1).

Bij patiënten die aciclovir IV voor infusie in hogere doses krijgen (bijv. voor *herpes encefalitis*), moet de nierfunctie specifiek opgevolgd worden, zeker bij patiënten met hydratatieproblemen of een verminderde nierfunctie. Gereconstitueerd Aciclovir Hospira heeft een pH van ongeveer 11 en mag niet oraal ingenomen worden.

#### Excipiënten:

Elke injectieflacon van 10 ml oplossing bevat 26,7 mg natrium overeenkomend met 1,34% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Elke injectieflacon van 20 ml oplossing bevat 53,4 mg natrium overeenkomend met 2,67% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Elke injectieflacon van 40 ml oplossing bevat 106,8 mg natrium overeenkomend met 5,34% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Dit geneesmiddel kan worden verdund met oplossingen die natrium bevatten (zie rubriek 6.6) en hiermee dient rekening te worden gehouden in verband met de totale hoeveelheid natrium van alle bronnen die aan de patiënt zullen worden toegediend.

#### 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.

**Probenecid en cimetidine** verhogen de AUC van aciclovir via dit mechanisme en verminderen de renale klaring van aciclovir. Geen enkele dosisaanpassing is evenwel noodzakelijk, gezien de hoge therapeutische index van aciclovir.

Bij patiënten die IV aciclovir krijgen, is voorzichtigheid geboden wanneer gelijktijdig geneesmiddelen toegediend worden die met aciclovir concurreren voor de eliminatie. Er bestaat immers een kans op verhoogde plasmawaarden van een of beide geneesmiddelen of hun metabolieten. Bij gelijktijdige toediening van aciclovir en van de inactieve metaboliet van **mycofenolaatmofetil**, een immunosuppressivum dat gebruikt wordt bij transplantatiepatiënten, bleken hun beide plasma-AUC's te stijgen.

Als lithium gelijktijdig wordt toegediend met een hoge dosis intraveneus aciclovir, moeten de lithiumconcentraties in het serum nauw worden opgevolgd vanwege het risico van lithiumtoxiciteit en kan een lagere lithiumdosis nodig zijn.

Wanneer aciclovir gelijktijdig met theofylline wordt toegediend, wordt aanbevolen om de theofyllineconcentraties op te volgen en de dosis theofylline eventueel te verlagen. Een studie heeft aangetoond dat de AUC van theofylline met 45% gestegen was (van 189,9 tot 274,9 microgram.uur/ml) en de totale lichaamsklaring met 30% gedaald was als theofylline als een enkelvoudige dosis van 320 mg werd toegediend vóór en samen met de zesde dosis aciclovir 800 mg, vijf keer per dag gedurende 2 dagen.

Voorzichtigheid is ook geboden (door veranderingen in nierfunctie op te volgen) wanneer Aciclovir Hospira intraveneus toegediend wordt met geneesmiddelen die andere aspecten van de fysiologie van de nieren kunnen beïnvloeden (bijv. **ciclosporine, tacrolimus**).

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### Zwangerschap

Een matige hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (tussen 300 en 1.000 zwangerschapsuitkomsten, meestal oraal toegediend) wijst niet op misvormende of foeto/neonatale toxiciteit. Uit dieronderzoek is geen reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Het gebruik van Aciclovir Hospira kan indien nodig overwogen worden tijdens de zwangerschap.

##### Borstvoeding

Aciclovir wordt uitgescheiden in de moedermelk, voorzichtigheid is daarom geboden indien aciclovir moet worden toegediend aan een vrouw die borstvoeding geeft. Het is onwaarschijnlijk dat

therapeutische doses aciclovir effect hebben op pasgeborenen/zuigelingen die borstvoeding krijgen. Aciclovir kan worden overwogen voor gebruik tijdens de borstvoeding.

#### Vruchtbaarheid

Er is geen informatie omtrent het effect van aciclovir op de vruchtbaarheid van de vrouw. Er zijn geen effecten aangetoond op de mannelijke vruchtbaarheid. Dierstudies tonen geen effecten op de vruchtbaarheid aan bij relevante doses (zie rubriek 5.3).

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

Aciclovir Hospira is meestal gebruikt om gehospitaliseerde patiënten te verzorgen. Informatie betreffende de beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen is niet beschikbaar. Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten van Aciclovir Hospira op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### **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 conventie werd gebruikt voor de classificatie van de bijwerkingen volgens frequentie: 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 ( $< 1/10.000$ ).

<b>Systeem/ orgaanklassen volgens MedDRA</b>	<b>Zeer vaak <math>\geq 1/10</math></b>	<b>Vaak <math>1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math></b>	<b>Soms <math>\geq 1/1.000</math>, <math>&lt; 1/100</math></b>	<b>Zelden <math>\geq 1/10.000</math></b>	<b>Zeer zelden <math>&lt; 1/10.000</math></b>
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			dalingen in hematologische indices (anemie, trombocytopenie, leukopenie)		neutropenie
Immuunsysteemaandoeningen					anafylaxie
Psychische stoornissen en zenuwstelselaandoeningen					hoofdpijn, duizeligheid, agitatie, verwardheid, tremor, ataxie, dysartrie, hallucinaties, psychotische symptomen, convulsies, slaperigheid, encefalopathie, coma <sup>S</sup> . Lethargie,

					paresthesie en omkeerbaar psychiatrisch effect
Bloedvataandoeningen		flebitis			
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen					dyspneu
Maagdarmsstelselaandoeningen		misselijkheid, braken			diarree, buikpijn
Lever- en galaandoeningen		omkeerbare toename van levergerelateerde enzymen			omkeerbare toename van bilirubine, geelzucht, hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen		pruritus, urticaria, uitslag (met inbegrip van fotogevoeligheid)			angio-oedeem
Nier- en urinewegaandoeningen		stijging van bloedureum en creatinine.*			verstoorde nierfunctie, acuut nierfalen <sup>+</sup> en nierpijn <sup>&amp;</sup>
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen					vermoeidheid, koorts, lokale ontstekingsreacties. <sup>¥</sup>

§ De voorvallen zijn over het algemeen omkeerbaar en worden meestal gemeld bij patiënten met verstoorde nierfunctie of met andere voorbeschikkende factoren (zie rubriek 4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

\*Er wordt aangenomen dat een snelle toename van bloedureum- en creatinewaarden te maken heeft met de piekplasmawaarden en de hydratietoestand van de patiënt. Om dit effect bij intraveneuze toediening te vermijden, mag het geneesmiddel niet als een intraveneuze bolusinjectie worden gegeven, maar moet het worden toegediend als langzame infusie gedurende één uur.

+Voldoende hydratatie moet worden gehandhaafd. Een verminderde nierfunctie reageert gewoonlijk snel op rehydratie van de patiënt en/of dosisreductie of stopzetting van het geneesmiddel. In uitzonderlijke gevallen is progressie tot acuut nierfalen wel mogelijk.

§Nierpijn kan worden gelinkt aan acuut nierfalen.

¥ Ernstige lokale ontstekingsreacties die soms tot afbraak van de huid leiden, zijn voorgekomen wanneer Aciclovir Hospira onbedoeld in extracellulaire weefsels is toegediend. In geval van hoge doses is dorst gemeld bij patiënten die eerder met Aciclovir Hospira waren behandeld.

Dit zijn enkele andere minder frequente bijwerkingen die werden gemeld bij patiënten behandeld met Aciclovir Hospira:

*Huid- en onderhuidaandoeningen:*

diaforese, leukocytoclastische vasculitis, multiforme erythema

*Nier- en urinewegaandoeningen:*  
hematurie

*Bloedvataandoeningen:*  
hypotensie.

*Bloed- en lymfestelselaandoeningen:*  
Hemolyse

Bij patiënten met immunodeficiëntie ook: trombotische trombocytopenische purpura/hemolytisch uremisch syndroom (soms fataal)

*Lever- en galaandoeningen:*  
hyperbilirubinemie

### **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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

[www.fagg.be](http://www.fagg.be) - Afdeling Vigilantie:

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

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

## **4.9 Overdosering**

### *Symptomen en tekenen*

Een overdosering van intraveneus aciclovir resulteerde in verhoogde serumcreatinine, bloedureumstikstof en daaropvolgend nierfalen. Neurologische effecten zoals verwarring, hallucinaties, agitatie, toevallen en coma zijn beschreven naar aanleiding van een overdosering.

### *Behandeling*

Voldoende hydratatie is essentieel om de kans op kristalvorming in de urine te beperken. De patiënten moeten nauwlettend worden geobserveerd 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: groep van anti-infectiemiddelen.

ATC-code: J05A B01

### Werkingsmechanisme:

Aciclovir is een antiviraal middel dat *in vitro* zeer werkzaam is tegen *Herpes simplex virus* (HSV) types I en II en *Varicella zoster virus*. De toxiciteit voor gastheercellen van zoogdieren is gering.

Aciclovir wordt na binnendringen in met herpes geïnfecteerde cellen gefosforyleerd tot de actieve verbinding aciclovirtrifosfaat. De eerste stap in dit proces is afhankelijk van de aanwezigheid van het door HSV gecodeerde thymidinekinase.

Aciclovirtrifosfaat treedt op als remmer van en substraat voor de *herpes*-specifieke DNA-polymerase en verhindert zo verdere virale DNA-synthese zonder de normale cellulaire processen aan te tasten.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Eliminatie

Bij volwassenen werd een terminale plasmahalfwaardetijd van ongeveer 2,9 uur vastgesteld.

Het grootste deel van het geneesmiddel wordt ongewijzigd in de nieren uitgescheiden. De renale klaring van aciclovir ligt aanzienlijk hoger dan de creatinineklaring, wat erop wijst dat, naast de glomerulaire filtratie, uitscheiding via de tubuli bijdraagt tot de renale eliminatie van het geneesmiddel.

De enige significante metaboliet van aciclovir is 9-carboxymethoxymethylguanine. Het aandeel daarvan in de via de urine uitgescheiden dosis bedraagt 10 tot 15%.

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

### Absorptie

Bij volwassenen zijn gemiddelde steady-state piekplasmaspiegels ( $C_{\max}^{ss}$ ) gevonden van 22,7  $\mu\text{M}$  (5,1  $\mu\text{g/ml}$ ), 43,6  $\mu\text{M}$  (9,8  $\mu\text{g/ml}$ ) en 92  $\mu\text{M}$  (20,7  $\mu\text{g/ml}$ ) na een 1 uur durende infusie met respectievelijk 2,5 mg/kg, 5 mg/kg en 10 mg/kg aciclovir. De bijbehorende dalspiegels ( $C_{\min}^{ss}$ ) na 7 uur waren 2,2  $\mu\text{M}$  (0,5  $\mu\text{g/ml}$ ), 3,1  $\mu\text{M}$  (0,7  $\mu\text{g/ml}$ ) en 10,2  $\mu\text{M}$  (2,3  $\mu\text{g/ml}$ ). Bij kinderen ouder dan 1 jaar werden soortgelijke piek- ( $C_{\max}^{ss}$ ) en dalspiegels ( $C_{\min}^{ss}$ ) gevonden als de dosering van 5 mg/kg vervangen werd door 250 mg/m<sup>2</sup> en die van 10 mg/kg vervangen werd door 500 mg/m<sup>2</sup>. Bij pasgeborenen (0-3 maanden oud), die iedere 8 uur gedurende 1 uur behandeld werden met een infuus met een dosering van 10 mg/kg werden  $C_{\max}^{ss}$  van 61,2  $\mu\text{M}$  (13,8  $\mu\text{g/ml}$ ) en  $C_{\min}^{ss}$  van 10,1  $\mu\text{M}$  (2,3  $\mu\text{g/ml}$ ) gevonden. Bij een andere groep pasgeborenen, die iedere 8 uur behandeld werden met 15 mg/kg, werden bijna dosisproportionele toenames gevonden met  $C_{\max}^{ss}$  van 83,5  $\mu\text{M}$  (18,8  $\mu\text{g/ml}$ ) en  $C_{\min}^{ss}$  van 14,1  $\mu\text{M}$  (3,2  $\mu\text{g/ml}$ ).

De terminale plasmahalfwaardetijd bij deze patiënten bedroeg 3,8 uur. Bij bejaarden daalt de totale lichaamsklaring naarmate ze ouder zijn, wat gepaard gaat met een verlaging van de creatinineklaring. Bij de terminale plasmahalfwaardetijd zijn er daarentegen slechts weinig veranderingen.

Bij patiënten met chronisch nierfalen is de gemiddelde terminale halfwaardetijd 19,5 uur. De gemiddelde aciclovir-halfwaardetijd bedroeg bij hemodialyse 5,7 uur. De aciclovir-plasmapiegel daalde tijdens de dialyse met circa 60%.

In een klinisch onderzoek waarin vrouwelijke patiënten met morbide obesitas (n=7) intraveneus aciclovir kregen toegediend op basis van hun feitelijke lichaamsgewicht, bleken de plasmaconcentraties ongeveer tweemaal hoger dan die bij patiënten met een normaal gewicht (n=5), overeenkomend met het verschil in lichaamsgewicht tussen de twee groepen.

### Distributie

De spiegels van het cerebrospinaal vocht bedroegen ongeveer 50% van de overeenkomstige plasmapiegels.

De plasmaproteïnebinding is redelijk laag (9 tot 33%) en er wordt geen wisselwerking tussen geneesmiddelen verwacht waarbij verdringing van bindingsplaatsen een rol speelt.

### **5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

#### Teratogeniciteit

De systemische toediening van aciclovir in internationaal erkende standaardtests leidde bij konijnen, ratten of muizen niet tot embryotoxische of teratogene gevolgen. In een test met ratten die niet standaard was, werden foetale afwijkingen waargenomen, maar uitsluitend bij subcutane doses die zo hoog waren dat ze toxiciteit bij het moederdier veroorzaakten. Het is niet zeker welke klinische betekenis deze bevindingen hebben.

#### Mutageniciteit

Gezien de resultaten van een groot aantal *in-vivo*- en *in-vitro*-mutageniciteitstests lijkt het niet waarschijnlijk dat aciclovir een genetisch risico voor de mens vormt.

#### Carcinogeniciteit

In langetermijnstudies met ratten en muizen werd bij aciclovir geen carcinogeniciteit waargenomen.

#### Vruchtbaarheid

Grotendeels reversibele bijwerkingen op de spermatogenese, die gepaard gingen met algemene toxiciteit bij ratten en honden, werden slechts geconstateerd bij doses aciclovir die aanzienlijk hoger liggen dan de therapeutische dosering. Bij onderzoek naar de uitwerking van (oraal toegediend) aciclovir op twee generaties muizen werd geen invloed op de vruchtbaarheid geconstateerd.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumhydroxide  
Water voor injecties

Bij de bereiding van het eindproduct wordt natriumhydroxide en/of zoutzuur gebruikt om de pH-waarde te regelen.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

Het is gemeld dat aciclovir-natrium niet verenigbaar is met oplossingen van amifostine, amsacrine, aztreonam, diltiazemhydrochloride, dobutaminehydrochloride, dopaminehydrochloride, fludarabinefosfaat, foscarnetnatrium, idarubicinehydrochloride, meropenem, morfinesulfaat, ondansetronhydrochloride, pethidinehydrochloride, piperacillinenatrium-tazobactamnatrium, sargramostim en vinorelbinaat.

Gebruik geen bacteriostatisch water voor injectie dat parabenen of benzylalcohol bevat. Biologische of colloïdale vloeistoffen (bijv. bloedproducten, oplossingen met proteïnen) zijn niet verenigbaar met aciclovir-natrium.

### **6.3 Houdbaarheid**

Zoals verpakt: 2 jaar.

Na verdunning: De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik zijn aangetoond gedurende 12 uur bij 25°C. Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Als het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden in gebruik en de omstandigheden vóór het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Wanneer verdunning onder gevalideerde aseptische omstandigheden plaatsvindt, mag het product maximaal 12 uur bewaard worden op kamertemperatuur, onder 25°C.

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

Niet bewaren boven 25°C. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

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

Heldere glazen injectieflacons type 1 met butylrubberen stop en aluminium verzegeling met een plastic 'flip-off'-kapje. Verpakkingen van 5 injectieflacons (250 mg/10 ml of 500 mg/20 ml) per doos, en één injectieflacon (1 g/40 ml) in een doos.

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

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Aciclovir Hospira bevat geen bewaarmiddel. Daarom moet de oplossing onmiddellijk vóór gebruik worden verdund onder volledig aseptische omstandigheden. Ongebruikte oplossing moet worden weggegooid.

Gekoeld bewaren wordt niet aangeraden omdat neerslag kan ontstaan.

Voor volwassenen wordt aanbevolen infuuszakken van 100 ml te gebruiken, zelfs wanneer dat een aciclovir-concentratie oplevert die aanzienlijk lager ligt dan 0,5% g/v. Op die manier kan één infuuszak van 100 ml worden gebruikt voor een dosis aciclovir tussen 250 mg en 500 mg, maar moet een tweede zak worden gebruikt voor doses tussen 500 en 1000 mg. Aciclovir Hospira mag niet worden verdund tot een concentratie van meer dan 5 mg/ml (0,5% g/v) voor toediening via een infusie. Nadat Aciclovir Hospira is toegevoegd aan een infuusoplossing moet het mengsel geschud worden om het goed te mengen.

Wanneer het aangeraden is om het volume van de infusievloeistof tot een minimum te beperken, wordt voor kinderen en pasgeborenen aanbevolen om de oplossing te verdunnen door 4 ml oplossing (100 mg aciclovir) toe te voegen aan 20 ml infusievloeistof.

Het is bekend dat Aciclovir Hospira verenigbaar is met de onderstaande infusievloeistoffen wanneer het verdund wordt volgens de aanbevolen schema's:

natriumchloride intraveneuze infusie 0,9% g/v;

natriumchloride (0,18% g/v) en glucose (4% g/v) intraveneuze infusie;

natriumchloride (0,9% g/v) en glucose (5% g/v) intraveneuze infusie;

natriumchloride (0,45% g/v) en glucose (2,5% g/v) intraveneuze infusie;

samengestelde natriumlactaatoplossing intraveneuze infusie (Hartmann's oplossing).

Aciclovir Hospira levert een aciclovir-concentratie van maximaal 0,5% g/v wanneer het verdund wordt volgens het bovenstaande schema.

Aciclovir Hospira bevat geen bewaarmiddel.

Moest de oplossing vóór of tijdens de infusie zichtbaar troebel zijn of kristallen bevatten, gooi de bereiding dan weg.

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**

Hospira Benelux BV  
Pleinlaan 17  
1050 Brussel  
België

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

BE 207322  
BE 207331  
BE 207347

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

29 november 1999  
24 juni 2007

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

03/2026

Datum van goedkeuring van de tekst: 03/2026