

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zovirax Infuus, poeder voor oplossing voor infusie 250 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Zovirax Infuus bevat 250 mg aciclovir (als gevriesdroogd natriumzout) per injectieflacon.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor infusie
Wit poeder

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Zovirax Infuus is bestemd voor:

- behandeling en profylaxe van herpes simplex infecties
 - bij beenmergtransplantaties
 - bij remissie-inductiekuren voor acute leukemie

- behandeling van:
 - primaire en recidiverende varicella zoster infecties bij immunogecompromitteerde patiënten
 - ernstige gordelroos (recidiverende varicella zoster infecties) bij patiënten met een normale immuunrespons
 - ernstige initiële herpes genitalis
 - herpes simplex encefalitis
 - herpes neonatorum

4.2 Dosering en wijze van toediening

Zovirax Infuus dient alleen te worden toegediend door langzame intraveneuze infusie gedurende 1 uur. Zovirax Infuus mag nooit worden toegediend als bolusinjectie (zie verder rubriek 6.6).

Therapieduur

Bij patiënten met herpes simplex encefalitis is de duur van de behandeling met Zovirax Infuus 10 dagen. Bij patiënten met herpes neonatorum is de duur van de behandeling met Zovirax Infuus gewoonlijk 14-21 dagen.

Bij patiënten met andere herpes simplex infecties en bij patiënten met herpes zoster is de duur van de behandeling met Zovirax Infuus gewoonlijk 5 dagen. De duur van de behandeling bij deze patiënten is echter afhankelijk van de toestand van de patiënt en van de respons op de therapie.

De duur van de profylactische toediening van Zovirax Infuus wordt bepaald door de periode at-risk.

Dosering bij volwassenen en adolescenten >12 jaar

Bij patiënten met herpes simplex infecties (met normale of deficiënte immuunrespons) en bij patiënten met varicella zoster infecties (met normale immuunrespons) is de dosering van Zovirax Infuus 5 mg/kg lichaamsgewicht om de 8 uur bij patiënten met een normale nierfunctie.

Bij immunogecompromitteerde patiënten met varicella zoster infecties en bij patiënten met een herpes simplex encefalitis is de dosering van Zovirax Infuus 10 mg/kg lichaamsgewicht om de 8 uur bij patiënten met een normale nierfunctie.

Dosering bij neonaten, zuigelingen en kinderen ≤ 12 jaar

De dosering van Zovirax Infuus kan worden berekend op basis van het lichaamsgewicht.

Bij kinderen met herpes simplex infecties (met normale of deficiënte immuunrespons) en bij kinderen met varicella zoster infecties (met normale immuunrespons) is de dosering van Zovirax Infuus 10 mg/kg lichaamsgewicht om de 8 uur bij kinderen met normale nierfunctie.

Bij immunogecompromitteerde kinderen met varicella zoster infecties en bij kinderen met herpes simplex encefalitis infecties is de dosering van Zovirax Infuus 20 mg/kg lichaamsgewicht om de 8 uur bij kinderen met normale nierfunctie.

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie moet de dosering aciclovir worden aangepast overeenkomstig de mate van nierfunctievermindering (zie “Dosering bij patiënten met een verminderde nierfunctie”).

Het aanbevolen doseringsschema bij de behandeling van bevestigde of bij het vermoeden van herpes neonatorum is 20 mg/kg lichaamsgewicht Zovirax Infuus om de 8 uur gedurende 21 dagen bij verspreid ziektebeeld en infectie van het centraal zenuwstelsel, of gedurende 14 dagen wanneer het ziektebeeld beperkt is tot de huid en slijmvliezen. Bij patiënten met een verminderde nierfunctie moet de dosering worden aangepast overeenkomstig de mate van nierfunctievermindering (zie “Dosering bij patiënten met een verminderde nierfunctie”).

Dosering bij oudere patiënten (ouder dan 65 jaar)

Bij de oudere patiënt moet rekening worden gehouden met een mogelijk verminderde nierfunctie. De dosering aciclovir moet overeenkomstig worden aangepast (zie “Dosering bij patiënten met een verminderde nierfunctie”). Men moet zorgen voor een goede vochtbalans.

Dosering bij patiënten met een verminderde nierfunctie

Voorzichtigheid is geboden wanneer Zovirax Infuus wordt toegediend aan patiënten met een verminderde nierfunctie, omdat aciclovir renaal wordt geklaard. Bij deze patiënten moet men zorgen voor een goede vochtbalans.

Aanpassing van de dosering bij patiënten met verminderde nierfunctie is gebaseerd op creatinineklaring. Bij volwassenen en adolescenten ouder dan 12 jaar wordt de eenheid ml/min gehanteerd en bij zuigelingen en bij kinderen tot en met 12 jaar wordt de eenheid ml/min/1,73m² gehanteerd.

Tabel 1: Aanbevolen dosisaanpassingen bij volwassenen en adolescenten ouder dan 12 jaar met verminderde nierfunctie voor de behandeling van herpes simplex of varicella zoster virus infecties

Creatinineklaring	Dosering voor herpes simplex infectie of varicella zoster	Dosering voor herpes simplex encefalitis of immunogecompromitteerde patiënten met varicella zoster
25 – 50 ml/min	5 mg/kg lichaamsgewicht, toegediend om de 12 uur	10 mg/kg lichaamsgewicht, toegediend om de 12 uur
10 – 25 ml/min	5 mg/kg lichaamsgewicht, toegediend om de 24 uur	10 mg/kg lichaamsgewicht, toegediend om de 24 uur
0 – 10 ml/min	2,5 mg/kg lichaamsgewicht, toegediend om de 24 uur	5 mg/kg lichaamsgewicht, toegediend iedere 24 uur
Hemodialysepatiënten	2,5 mg/kg lichaamsgewicht, toegediend om de 24 uur na dialyse	5 mg/kg lichaamsgewicht, toegediend iedere 24 uur na dialyse

Dosisaanpassing is niet noodzakelijk voor patiënten met een creatinineklaring groter dan 50 ml/min.

Tabel 2: Aanbevolen dosisaanpassingen bij neonaten, zuigelingen en kinderen tot en met 12 jaar oud met verminderde nierfunctie voor de behandeling van herpes simplex of varicella zoster virus infecties

Creatinineklaring	Dosering voor herpes simplex infectie of varicella zoster	Dosering voor herpes simplex encefalitis of immunogecompromitteerde patiënten met varicella zoster
25 – 50 ml/min/1,73m ²	10 mg/kg lichaamsgewicht, tweemaal daags	20 mg/kg lichaamsgewicht, tweemaal daags
10 – 25 ml/min/1,73m ²	5 mg/kg lichaamsgewicht, tweemaal daags	10 mg/kg lichaamsgewicht, tweemaal daags
0 – 10 ml/min/1,73m ²	2,5 mg/kg lichaamsgewicht, tweemaal daags	5 mg/kg lichaamsgewicht, tweemaal daags
Hemodialysepatiënten	2,5 mg/kg lichaamsgewicht, tweemaal daags na dialyse	5 mg/kg lichaamsgewicht, tweemaal daags na dialyse

Dosisaanpassing is niet noodzakelijk voor patiënten met een creatinineklaring groter dan 50 ml/min.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof (aciclovir) of voor de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof.
Overgevoeligheid voor valaciclovir.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De intraveneuze dosering mag alleen door middel van infusie over een periode van één uur worden toegediend om precipitatie van aciclovir in de nieren te voorkomen; het geneesmiddel mag niet als een snelle of bolusinjectie worden toegediend.

Aciclovir wordt renaal geklaard, daarom moet bij patiënten met een verminderde nierfunctie de dosering worden verlaagd. Ook bij oudere patiënten, die een verhoogde kans hebben op een verminderde nierfunctie, moet bij een verminderde nierfunctie altijd de dosering worden verlaagd (zie rubriek 4.2). Deze patiëntengroepen hebben een groter risico op het optreden van neurologische bijwerkingen en moeten daarom nauwkeurig worden gecontroleerd op tekenen van deze bijwerkingen. In de gemelde gevallen waren deze bijwerkingen meestal reversibel en verdwenen ze zodra de behandeling met Zovirax werd gestopt (zie rubriek 4.8).

Bij patiënten die met Zovirax Infuus worden behandeld, moet men zorgen voor een goede vochtbalans. Ook bij patiënten, die met hoge doseringen Zovirax Infuus worden behandeld, bijvoorbeeld vanwege herpes encefalitis, dient bijzondere aandacht aan de nierfunctie te worden geschonken, met name bij patiënten die gedehydrateerd zijn of een verminderde nierfunctie hebben.

Het risico op een verminderde nierfunctie neemt toe bij het gebruik in combinatie met andere nefrotoxische geneesmiddelen. Voorzichtigheid is geboden wanneer intraveneus aciclovir wordt toegediend in combinatie met nefrotoxische geneesmiddelen.

Verlengde of herhaalde kuren van aciclovir bij ernstig immunogecompromitteerde patiënten kan aanleiding geven tot selectie van virussen met verminderde gevoeligheid, die niet meer reageren op behandeling met aciclovir (zie rubriek 5.1).

Bij obese patiënten die intraveneus aciclovir krijgen op basis van hun werkelijke lichaamsgewicht, kunnen verhoogde plasmaconcentraties worden gemeten (zie 5.2 Farmacokinetische eigenschappen). Een dosisverlaging moet daarom overwogen worden bij obese patiënten en met name bij patiënten met een verminderde nierfunctie of bij oudere patiënten.

Na reconstitutie heeft een Zovirax Infuusoplossing een pH van ongeveer 11. Deze oplossing dient niet oraal toegediend te worden.

Zovirax Infuus bevat 26 mg (ongeveer 1,13 mmol) natrium per 250 mg, overeenkomend met 1,3% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Aciclovir wordt hoofdzakelijk onveranderd door middel van actieve tubulaire excretie door de nieren uitgescheiden. De mogelijkheid bestaat dat andere geneesmiddelen, die een effect op de fysiologie van de nier hebben, de farmacokinetiek van aciclovir beïnvloeden. Probenecide en cimetidine verlengen de halfwaardetijd en vergroten de plasmaconcentratie van aciclovir. Vanwege de grote therapeutische breedte van aciclovir zijn echter geen doseringsaanpassingen noodzakelijk.

Bij patiënten die intraveneus Zovirax toegediend krijgen, is oplettendheid vereist indien andere geneesmiddelen worden toegediend met eenzelfde eliminatiemechanisme als aciclovir, vanwege het risico op verhoogde plasmaconcentraties van één van beide geneesmiddelen of één van hun metabolieten. Stijgingen van de plasma-AUC's van aciclovir en van de inactieve metaboliet van mycofenolaatmofetil, een immuunsuppressivum bij transplantatie patiënten, zijn aangetoond bij gelijktijdige toediening.

Wanneer lithium samen met hoge doseringen intraveneus aciclovir wordt toegediend, moet de lithium serumconcentratie nauwkeurig worden gecontroleerd vanwege het risico op lithiumtoxiciteit.

Bij gelijktijdige toediening van geneesmiddelen, die andere aspecten van de fysiologie van de nier beïnvloeden (bijvoorbeeld ciclosporine, tacrolimus), moet goed worden opgelet en worden gecontroleerd of er geen veranderingen optreden in de nierfunctie.

Een experimenteel onderzoek bij vijf mannelijke deelnemers liet zien dat een gelijktijdige behandeling met aciclovir de AUC van het totaal aan toegediende theofylline met ongeveer 50% verhoogt. Er wordt aanbevolen de plasmaconcentraties te meten tijdens een gelijktijdige behandeling met aciclovir.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van aciclovir op de fertiliteit bij vrouwen. In een onderzoek bij 20 mannen met een normaal aantal zaadcellen, is aangetoond dat orale toediening van 1 gram aciclovir per dag gedurende 6 maanden geen klinisch significant effect heeft op het aantal zaadcellen, beweeglijkheid of morfologie van de zaadcellen.

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens bij de mens over intraveneus gebruik van aciclovir tijdens de zwangerschap beschikbaar. Gegevens over oraal gebruik tijdens een groot aantal zwangerschappen laten geen schadelijke effecten zien van aciclovir op de zwangerschap of op de gezondheid van de

foetus/pasgeborene. Gegevens uit dierstudies hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is onbekend doch waarschijnlijk gering. Voor zover bekend is er geen gevaar tegen kortdurend gebruik van aciclovir bij ernstige indicaties. Het gebruik van aciclovir tijdens de zwangerschap dient alleen in overweging te worden genomen als het verwachte voordeel voor de moeder groter is dan het mogelijke risico voor de foetus.

Borstvoeding

Aciclovir wordt in beperkte hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. De maximale hoeveelheid die de zuigeling via de moedermelk binnen kan krijgen is slechts een klein percentage van de toegestane zuigelingendosering. Er is derhalve geen bezwaar tegen het geven van borstvoeding bij een kortdurende therapie. Bij langdurig gebruik wordt aanbevolen de borstvoeding te onderbreken.

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

Zovirax Infuus wordt meestal gebruikt bij patiënten die in een ziekenhuis worden verpleegd en informatie over de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen is derhalve in de regel niet relevant. Er zijn geen studies uitgevoerd om het effect te onderzoeken van Zovirax Infuus op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De frequentieverdeling gekoppeld aan de bijwerkingen zoals hieronder aangegeven, zijn schattingen. Voor de meeste bijwerkingen zijn geen geschikte gegevens beschikbaar voor een schatting van de incidentie. Bovendien treden er verschillen op in de incidentie, afhankelijk van de indicatie. De volgende afspraken zijn gebruikt voor de classificatie van de bijwerkingen in termen van frequentie:

zeer vaak: $\geq 1/10$

vaak $\geq 1/100$ en $< 1/10$

soms $\geq 1/1.000$ en $< 1/100$

zelden $\geq 1/10.000$ en $< 1/1.000$

zeer zelden $< 1/10.000$

niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Soms: afname van hematologische waarden (anemie, trombocytopenie, leukopenie)

Immuunsysteemaandoeningen

Zeer zelden: anafylaxie

Psychische stoornissen

Zeer zelden: agitatie, verwardheid, hallucinaties, psychotische symptomen

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer zelden: hoofdpijn, duizeligheid, tremor, ataxie, dysartrie, convulsies, slaperigheid, encefalopathie, coma

Deze zenuwstelselaandoeningen zijn meestal reversibel en worden vooral gemeld bij patiënten met verminderde nierfunctie of bij patiënten die om andere redenen aanleg hebben voor deze bijwerkingen.

Bloedvataandoeningen

Vaak: flebitis

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zeer zelden: kortademigheid

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: misselijkheid, braken
Zeer zelden: diarree, buikpijn

Lever- en galaandoeningen

Vaak: reversibele verhogingen van levergerelateerde enzymen
Zeer zelden: geelzucht, hepatitis, reversibele verhogingen van bilirubine

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: pruritus, urticaria, huiduitslag (inclusief fotosensibiliteit)
Zeer zelden: angio-oedeem

Nier- en urinewegaandoeningen

Vaak: verhoging van ureum en creatinine in het bloed

Snelle verhogingen van ureum- en creatininespiegels in het bloed worden in verband gebracht met hoge piekplasmawaarden van aciclovir en de hydratatie-toestand van de patiënt. Om dit effect te vermijden als het geneesmiddel intraveneus wordt toegediend, mag het geneesmiddel niet als een bolusinjectie intraveneus worden gegeven maar alleen door middel van langzame infusie over een periode van één uur.

Zeer zelden: verminderde nierfunctie, acuut nierfalen, nierpijn

Voldoende hydratatie dient te worden behouden. Verminderde nierfunctie reageert normaal gesproken snel op het rehydrateren van de patiënt en/of een doseringsvermindering van/stoppen met Zovirax. Verergering tot aan acuut nierfalen kan echter in uitzonderlijke gevallen plaatsvinden. Nierpijn kan in verband worden gebracht met nierfalen.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer zelden: moeheid, koorts, lokale ontstekingsreacties

Ernstige lokale ontstekingsreacties, die soms zelfs afbraak van de huid tot gevolg had, zijn voorgekomen wanneer aciclovir als oplossing voor infusie per ongeluk werd toegediend in extracellulaire weefsels.

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

Bij overdosering van intraveneus aciclovir zijn stijgingen van ureum- en creatininespiegels in het bloed waargenomen, gevolgd door nierfalen. Neurologische bijwerkingen, zoals verwardheid, hallucinaties, agitatie, convulsies en coma zijn in verband gebracht met overdosering.

Behandeling

Hemodialyse versnelt de verwijdering van aciclovir uit het bloed aanzienlijk en kan daarom als therapie bij overdosering worden beschouwd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antivirale middelen voor systemisch gebruik, nucleosiden en nucleotiden excl. reverse transcriptase inhibitoren, ATC-code: J05AB01

Werkingsmechanisme

Aciclovir is een purine (guanine) nucleoside-analoon. Aciclovir is een antivirale stof met een *in vitro* grote werkzaamheid tegen herpes simplex virussen (HSV) type I en II, varicella zoster virus (VZV).

De remmende activiteit van aciclovir voor HSV-1, HSV-2, VZV is selectief. Het enzym thymidinekinase (TK) van normale, ongeïnfecteerde cellen gebruikt aciclovir niet effectief als substraat, hetgeen de geringe toxiciteit bij deze cellen verklaart. Echter indien TK geëncodeerd is door HSV, VZV wordt aciclovir gefosforyleerd tot de monofosfaatvorm. Aciclovirmonofosfaat wordt verder gefosforyleerd door cellulaire enzymen tot de bifosfaat- en uiteindelijk de trifosfaatvorm. Aciclovirtrifosfaat remt competitief met het virale DNA-polymerase en door de incorporatie in het virale DNA wordt de virale DNA-replicatie gestopt.

Resistentiemechanisme

Resistentie is gewoonlijk het gevolg van een TK deficiënt fenotype, echter veranderingen in het virale TK of virale DNA-polymerase zijn ook gemeld.

Gevoeligheid

Verlengde of herhaalde kuren van aciclovir bij ernstig immunogecompromitteerde patiënten kan aanleiding geven tot selectie van virussen met verminderde gevoeligheid, die niet meer reageren op behandeling met aciclovir. In vitro blootstelling van herpes simplex virussen aan aciclovir kan ook aanleiding geven tot het ontstaan van minder gevoelige stammen. De relatie tussen in vitro vastgestelde gevoeligheid van HSV-isolaten en de klinische respons op aciclovir therapie is niet duidelijk.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Bij volwassenen zijn gemiddelde steady-state piekplasmaspiegels gevonden van 22,7 μM (5,1 $\mu\text{g/ml}$), 43,6 μM (9,8 $\mu\text{g/ml}$), 92 μM (20,7 $\mu\text{g/ml}$) en 105 μM (23,6 $\mu\text{g/ml}$) na een 1 uur durende infusie met respectievelijk 2,5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg en 15 mg/kg aciclovir. De bijbehorende dalspiegels na 7 uur waren 2,2 μM (0,5 $\mu\text{g/ml}$), 3,1 μM (0,7 $\mu\text{g/ml}$), 10,2 μM (2,3 $\mu\text{g/ml}$) en 8,8 μM (2,0 $\mu\text{g/ml}$). Bij kinderen ouder dan 1 jaar werden soortgelijke piek- en dalspiegels gevonden als de dosering van 5 mg/kg vervangen werd door 250 mg/m² en die van 10 mg/kg vervangen werd door 500 mg/m². Bij neonaten (0-3 maanden oud), die iedere 8 uur gedurende 1 uur behandeld werden met een infuus met een dosering van 10 mg/kg aciclovir werden piekplasmaspiegels van 61,2 μM (13,8 $\mu\text{g/ml}$) en dalplasmaspiegels van 10,1 μM (2,3 $\mu\text{g/ml}$) gevonden. De plasmahalfwaardetijd bij deze patiënten was 3,8 uur. Bij een andere groep neonaten, die iedere 8 uur behandeld werden met een infuus met een dosering van 15 mg/kg aciclovir, werden bijna dosisproportionele toenames gevonden met piekplasmaspiegels van 83,5 μM (18,8 $\mu\text{g/ml}$) en dalplasmaspiegels van 14,1 μM (3,2 $\mu\text{g/ml}$).

Distributie

Het gemiddelde verdelingsvolume van 26 liter duidt erop dat aciclovir over het gehele lichaamswater wordt gedistribueerd. Schijnbare waarden na orale toediening (Vd/F) varieerden van 2,3 tot 17,8 l/kg. Omdat plasma-eiwitbinding relatief laag is (9 tot 33%), worden geen geneesmiddelinteracties verwacht op basis van verdringing van de bindingsplaats. In de steady state situatie zijn de cerebrospinale vloeistofspiegels ongeveer 50% van de bijbehorende plasmaspiegels.

Metabolisme

Aciclovir wordt hoofdzakelijk onveranderd door de nieren uitgescheiden. De enige bekende metabooliet in de urine is 9-carboxymethoxymethylguanine en ongeveer 10-15% van een toegediende dosis wordt als deze metabooliet uitgescheiden in de urine.

Eliminatie

De halfwaardetijd van aciclovir bij volwassen patiënten met een normale nierfunctie is ongeveer 2,9 uur. Na intraveneuze toediening wordt aciclovir hoofdzakelijk onveranderd door de nieren uitgescheiden (door zowel glomerulaire filtratie als tubulaire excretie). De enige relevante metabooliet van aciclovir is 9-carboxymethoxymethylguanine en ongeveer 10-15 % van een toegediende dosis aciclovir wordt als deze metabooliet uitgescheiden in de urine.

Bij neonaten (0-3 maanden oud) die behandeld werden met 10 mg/kg aciclovir, was de plasmahalfwaardetijd 3,8 uur.

Speciale patiëntengroepen

Bij ouderen daalt bij het ouder worden de totale klaring, in samenhang met de daling van de creatinineklaring, maar er is weinig verandering in de plasmahalfwaardetijd.

Bij patiënten met chronisch nierfalen is de gemiddelde halfwaardetijd 19,5 uur. De gemiddelde halfwaardetijd gedurende hemodialyse is ongeveer 5,7 uur. De aciclovir plasmaspiegels daalden ongeveer 60% tijdens dialyse.

Obese patiënten die intraveneuze doses aciclovir kregen op basis van het totale lichaamsgewicht, hadden hogere piekconcentraties dan patiënten met een normaal lichaamsgewicht die een dosis kregen op basis van het totale lichaamsgewicht. Bij morbide obese patiënten (n=7) die intraveneuze doses aciclovir kregen op basis van het ideale lichaamsgewicht in plaats van het totale lichaamsgewicht, waren de piekconcentraties echter 29,3% lager dan bij patiënten met een normaal lichaamsgewicht die een dosis kregen op basis van het totale lichaamsgewicht. De gevolgen van de lagere piekconcentraties voor de werkzaamheid zijn onbekend.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Systemische toediening van aciclovir in reproductietoxiciteitsonderzoek gaf geen embryotoxische of teratogene effecten te zien bij konijnen, ratten of muizen. Alleen na subcutane toediening van hoge doseringen die waarschijnlijk ook matернаal toxisch waren, zijn ernstige ontwikkelingsstoornissen waargenomen. De klinische relevantie hiervan is onbekend, doch waarschijnlijk gering.

Alleen bij hoge doseringen die ver boven de humaan therapeutische niveaus liggen, zijn bij ratten en honden overwegend reversibele effecten op de spermatogenese gemeld. In tweegeneratie studies met muizen konden echter geen fertiliteitseffecten worden aangetoond.

Bij proefdieren zijn verder geen aanwijzingen gevonden voor een veiligheidsrisico voor de mens. Dit is gebaseerd op gegevens uit farmacologische studies met betrekking tot de veiligheid, en gegevens over toxiciteit na herhaalde toediening, genotoxiciteit en carcinogeniteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumhydroxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Het gereconstitueerde concentraat en de verdunde oplossing voor infusie dienen niet gemengd te worden met andere middelen dan die vermeld worden in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

Zovirax Infuus bevat geen conserveermiddelen. Zovirax Infuus is na reconstitutie en/of na verdere verdunning tot een concentratie niet hoger dan 5 mg aciclovir per ml (met de in rubriek 6.6 vermelde oplossingen voor infusie) gedurende 12 uur stabiel, mits bewaard tussen 15 en 25°C. De gereconstitueerde en/of verdunde oplossing voor infusie niet in de koelkast bewaren.

Als de volgens de instructie in rubriek 6.6 bereide oplossing voor infusie voor of gedurende de infusie vertroebelt of kristalliseert, dient deze vernietigd te worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Niet in de koelkast of in de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van de gereconstitueerde en verdunde Zovirax Infuus oplossing voor infusie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aciclovir is een gelyofiliseerd poeder in een 17 ml injectieflacon van glas (type I) met rubber stop (bromobutyl of butyl) en aluminium seal met een plastic flip-top afdekkapje. Het geneesmiddel wordt geleverd in een injectieflacon voor eenmalig gebruik zonder een conserveermiddel.

Verpakking met 5 injectieflacons.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Zovirax Infuus kan na reconstitutie direct worden toegediend met behulp van een infusiepomp met gecontroleerde snelheid ofwel als infuus na verdere verdunning tot een concentratie van niet meer dan 5 mg aciclovir/ml.

Reconstitutie en/of verdunning dienen onmiddellijk voor gebruik onder aseptische condities te gebeuren en een ongebruikte oplossing dient vernietigd te worden.

Reconstitutie van Zovirax Infuus poeder voor oplossing voor infusie

Bepaal van te voren hoeveel injectieflacons Zovirax Infuus moeten worden gebruikt om de berekende dosering toe te kunnen dienen.

Zovirax Infuus poeder voor oplossing voor infusie moet worden gereconstitueerd met water voor injectie of met een natriumchloride-oplossing voor infusie (0,9 % g/v) als oplosmiddel:

- voeg 10 ml van het oplosmiddel toe aan Zovirax Infuus 250 mg

Na toevoegen van het oplosmiddel wordt de injectieflacon zacht geschud totdat de inhoud volledig op is gelost.

De op deze wijze gereconstitueerde Zovirax Infuus oplossing voor infusie heeft een concentratie van 25 mg aciclovir per ml en een pH van ongeveer 11. Deze Zovirax Infuus oplossing voor infusie met een concentratie van 25 mg aciclovir/ml kan direct worden toegediend met behulp van een infusiepomp (zie rubriek 4.2).

Verdunning van de gereconstitueerde Zovirax Infuus oplossing voor infusie

De gereconstitueerde Zovirax Infuus oplossing voor infusie kan ook na verdere verdunning tot een concentratie van niet meer dan 5 mg aciclovir/ml worden toegediend als infuus (zie rubriek 4.2).

Volg eerst de instructies onder “Reconstitutie van Zovirax Infuus poeder voor oplossing voor infusie”. Verdun vervolgens het benodigde aantal milliliter van de oplossing met een concentratie van 25 mg aciclovir per ml door deze oplossing toe te voegen aan één van de hieronder vermelde oplossingen voor infusie en vervolgens goed te schudden. De uiteindelijke concentratie mag niet meer worden dan 5 mg aciclovir per ml

Verdun daarom de:

- gereconstitueerde Zovirax Infuus oplossing voor infusie 250 mg in 10 ml oplosmiddel met tenminste 50 ml

van de hieronder vermelde oplossingen voor infusie:

- natriumchloride intraveneus infuus 0,45 % g/v
- natriumchloride intraveneus infuus 0,9 % g/v
- natriumchloride (0,18 % g/v) en glucose (4 % g/v) intraveneus infuus
- natriumchloride (0,45 % g/v) en glucose (2,5 % g/v) intraveneus infuus
- Hartmann oplossing

Voor gegevens betreffende de houdbaarheid van de gereconstitueerde en verdunde Zovirax Infuus oplossing voor infusie, zie onder rubriek 6.3.

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

GlaxoSmithKline BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort

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

RVG 09696

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 januari 1983

Datum van laatste hernieuwing: 4 januari 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

De laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.2: 9 september 2022