

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aciclovir Baxter 25 mg/ml, concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml bevat 25 mg aciclovir als aciclovirnatrium

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

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

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke ml oplossing bevat 2.67 mg natrium.

Voor de volledige lijst met hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie

Een heldere, kleurloze oplossing, vrij van zichtbare deeltjes.

Met een pH tussen 10.70 en 11.70 en de osmolariteit van de oplossing is 353.01 mosmol/kg

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Aciclovir is geïndiceerd ter behandeling van ernstige initiële genitale herpes bij immuun-gecompromitteerde patiënten, en patiënten met adequate immuunreactie.

Aciclovir is geïndiceerd ter profylaxe en behandeling van *Herpes simplex* infecties bij patiënten met een verminderde immuunrespons.

Aciclovir is geïndiceerd ter behandeling van gordelroos (*Varicella zoster virus*) bij patiënten met een adequate immuunrespons waarbij een ernstig verloop van de ziekte verwacht kan worden.

Aciclovir is geïndiceerd ter behandeling van initiële en terugkerende *Varicella zoster* infecties bij patiënten met een verminderde immuunrespons.

Aciclovir is geïndiceerd ter behandeling van herpes encefalitis.

Aciclovir is geïndiceerd ter behandeling van *Herpes simplex* infecties bij pasgeborenen en zuigelingen tot een leeftijd van 3 maanden.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling moet zo snel mogelijk gestart worden bij een actieve infectie.

Wijze van toediening: langzame intraveneuze infusie gedurende 1 uur.

Een kuur met Aciclovir 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie duurt gewoonlijk 5 dagen, maar dit kan aangepast worden afhankelijk van de conditie van de patiënt en de respons op de behandeling. Behandeling van herpes encefalitis duurt gewoonlijk 10 dagen. Behandeling van herpes bij pasgeborenen duurt gewoonlijk 14 dagen bij mucocutane (huid-ogen-mond) infecties en 21 dagen als de ziekte verspreid is in het lichaam, of het centraal zenuwstelsel aangedaan is.

De duur van de profylactische toediening van Aciclovir 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie wordt bepaald door de lengte van de periode waarin risico voor de patiënt bestaat.

Dosering voor volwassenen:

Bij patiënten met *Herpes simplex* (uitgezonderd herpes encefalitis) of *Varicella zoster* infecties dient Aciclovir Baxter 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie in doses van 5 mg/kg lichaamsgewicht elke 8 uur te worden toegediend, ervan uitgaand dat de nierfunctie niet is aangetast (zie toediening bij verminderde nierfunctie).

Bij patiënten met een inadequate immunrespons en *Varicella zoster* infecties of patiënten met herpes encefalitis dient Aciclovir Baxter 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie in doses van 10 mg/kg lichaamsgewicht elke 8 uur te worden toegediend, ervan uitgaand dat de nierfunctie niet is aangetast (zie toediening bij verminderde nierfunctie).

Bij zwaarlijvige patiënten die aciclovir intraveneus toegediend krijgen gebaseerd op hun lichaamsgewicht kunnen hogere plasma concentraties bereikt worden (zie rubriek 5.2 Farmacokinetische eigenschappen). Een vermindering van de dosis moet daarom overwogen worden bij zwaarlijvige patiënten en in het bijzonder bij ouderen met verminderde nierfunctie.

Dosering voor kinderen:

De dosering van Aciclovir 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie voor kinderen in de leeftijd van 3 maanden tot 12 jaar wordt berekend op basis van het lichaamsoppervlak.

Bij kinderen vanaf 3 maanden met *Herpes simplex* (uitgezonderd herpes encephalitis) of *Varicella zoster* infecties dient Aciclovir Baxter 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie in doses van 250 mg per vierkante meter lichaamsoppervlak elke 8 uur te worden toegediend, ervan uitgaand dat de nierfunctie niet is aangetast.

Bij immun-gecompromitteerde kinderen met een *Varicella zoster* infectie, of kinderen met herpes encefalitis, dient Aciclovir 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie in doses van 500 mg per vierkante meter lichaamsoppervlak elke 8 uur te worden toegediend, ervan uitgaand dat de nierfunctie niet is aangetast.

De dosering van Aciclovir 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie wordt bij pasgeborenen en zuigelingen tot de leeftijd van 3 maanden berekend op basis van het lichaamsgewicht.

Het aanbevolen schema voor zuigelingen die behandeld worden voor bekende of vermoede neonatale herpes is aciclovir 20 mg/kg lichaamsgewicht IV elke 8 uur gedurende 21 dagen als de aandoening verspreid is in het lichaam of het centraal zenuwstelsel aangedaan is, of gedurende 14 dagen voor ziekte beperkt tot de huid en slijmvliezen.

Bij zuigelingen en kinderen met verminderde nierfunctie dient een aangepaste dosering te worden toegediend, overeenkomstig de mate van vermindering van de nierfunctie (zie Dosering bij verminderde nierfunctie).

Dosering bij ouderen:

Er moet rekening gehouden worden met een mogelijke verminderde nierfunctie bij ouderen en de dosering moet dienovereenkomstig aangepast worden (zie Dosering bij verminderde nierfunctie).

Adequate hydratatie moet worden gehandhaafd.

Dosering bij verminderde nierfunctie:

Voorzichtigheid is geboden wanneer Aciclovir 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie bij patiënten met verminderde nierfunctie aangezien het geneesmiddel wordt uitgescheiden door de nieren. Adequate hydratatie moet worden gehandhaafd.

Aanpassing van de dosering bij patiënten met verminderde nierfunctie is gebaseerd op de creatinineklaring, in eenheden van ml/min voor volwassenen en adolescenten en in eenheden van ml/min/1.73m² voor zuigelingen en kinderen jonger dan 13 jaar. De volgende dosisaanpassingen worden aangeraden:

Dosisaanpassingen voor volwassenen en adolescenten:

Creatinineklaring	Dosering
25 tot 50 ml/min	De hierboven aangegeven dosis (5 of 10 mg/kg lichaamsgewicht) dient elke 12 uur te worden toegediend.
10 tot 25 ml/min	De hierboven aangegeven dosis (5 of 10 mg/kg lichaamsgewicht) dient elke 24 uur te worden toegediend.
0 (anuretisch) tot 10 ml/min	Bij patiënten die continue ambulante peritoniaal dialyse (CAPD) krijgen dient de hierboven aangegeven dosis (5 of 10 mg/kg lichaamsgewicht) te worden gehalveerd en elke 24 uur te worden toegediend. Bij patiënten die hemodialyse krijgen dient de hierboven aangegeven dosis (5 of 10 mg/kg lichaamsgewicht) te worden gehalveerd en elke 24 uur en na dialyse te worden toegediend.

Dosisaanpassingen voor zuigelingen en kinderen:

Creatinineklaring	Dosering
25 tot 50	De hierboven aangegeven dosis (250 of 500 mg/m ² lichaamsoppervlak

ml/min/1.73 m ²	of 20 mg/kg lichaamsgewicht) dient elke 12 uur te worden toegediend.
10 tot 25 ml/min/1.73 m ²	De hierboven aangegeven dosis (250 of 500 mg/m ² lichaamsoppervlak of 20 mg/kg lichaamsgewicht) dient elke 24 uur te worden toegediend.
0 (anuretisch) tot 10 ml/min/1.73 m ²	Bij patiënten die continue ambulante peritoniaal dialyse (CAPD) krijgen dient de hierboven aangegeven dosis (250 of 500 mg/m ² lichaamsoppervlak of 20 mg/kg lichaamsgewicht) te worden gehalveerd en elke 24 uur te worden toegediend. Bij patiënten die hemodialyse krijgen dient de hierboven aangegeven dosis (250 of 500 mg/m ² lichaamsoppervlak of 20 mg/kg lichaamsgewicht) te worden gehalveerd en elke 24 uur en na dialyse te worden toegediend.

Wijze van toediening

De vereiste dosis Aciclovir 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie dient te worden toegediend via een langzame intraveneuze infusie gedurende 1 uur. Adequate hydratatie moet worden gehandhaafd.

Aciclovir 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie kan toegediend worden met een met een infuus pomp.

Voor instructies over gebruik, verdunning en behandeling van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Oplossingen met aciclovir zijn alkalisch (pH van ongeveer 11) en uitsluitend voor intraveneuze infusie bestemd en moeten niet op een andere wijze toegediend worden.

De dosis van Aciclovir 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie moet aangepast worden bij patiënten met verminderde nierfunctie om accumulatie van aciclovir in het lichaam te voorkomen. Aciclovir-infusies dienen over een periode van minimaal één uur te worden toegediend om aantasting van de niertubuli te voorkomen (zie rubriek 4.2 Dosering bij verminderde nierfunctie).

Dosering bij ouderen:

Bij ouderen neemt de klaring van aciclovir uit het lichaam af evenredig met de creatinineklaring. Noodzaak voor dosisreductie moet overwogen worden bij ouderen met een verminderde creatinineklaring. Aanbevolen wordt de staat van hydratatie en de creatinineklaring te evalueren voor toediening van hogere doses aciclovir, in het bijzonder bij ouderen die ondanks een normale serum creatinine waarde een verminderde nierfunctie zouden kunnen hebben.

Verlengde of herhaalde toediening van aciclovir aan ernstig immuungecompromitteerde individuen kan leiden tot selectie van virusstammen met verminderde gevoeligheid, die mogelijk niet meer reageren bij vervolgetherapie met aciclovir. Voorzichtigheid is geboden bij de toediening van aciclovir bij patiënten bij wie neurologische reacties zijn waargenomen op cytotoxische geneesmiddelen of bij gelijktijdige toediening van interferon of intratheaal toegediende methotrexaat. Men moet voorzichtig zijn bij het toedienen van aciclovir aan patiënten die in belangrijke mate lijden aan hypoxie of ernstige lever- of elektrolytenafwijkingen.

Hoewel de wateroplosbaarheid van aciclovir groter is dan 100 mg/ml, kunnen aciclovir-kristallen neerslaan in de niertubuli en dientengevolge kan beschadiging van de niertubuli optreden als de maximale oplosbaarheid van vrij aciclovir (2.5 mg/ml bij 37°C in water) wordt overschreden. Bij aciclovir-infusies moet er voldoende gehydrateerd worden. Aangezien de maximale concentratie in de urine bereikt wordt binnen enkele uren na toediening van het infuus moet er in het bijzonder in deze periode gelet worden dat de patiënt voldoende urineert. Gelijktijdig gebruik van nefrotoxische geneesmiddelen, reeds bestaande verminderde nierfunctie en dehydratie verhogen het risico van verdere vermindering van de nierfunctie door aciclovir.

Bij patiënten die Aciclovir 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie in hogere doses (bijv. bij herpes encefalitis), moet speciale aandacht uitgaan naar de nierfunctie, in het bijzonder bij patiënten die gedehydrateerd zijn of een aangetaste nierfunctie hebben.

Contact met de ogen of onbeschermde huid moet worden vermeden.

Dit geneesmiddel bevat 0.116 mmol (of 2.67 mg) natrium per ml; 1.16 mmol (of 26.7 mg) natrium per 10 ml ampul en 2.32 mmol (of 53.4 mg) natrium per 20 ml ampul. Hiermee moet rekening gehouden worden bij patiënten die een natrium-beperkt dieet volgen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Probenicid, cimetidine, theofylline en mycofenolaatmofetil zijn in zeldzame gevallen in verband gebracht met een toename van de gemiddelde halfwaardetijd en de plasmaconcentratie-tijd (AUC). In deze situaties is aanpassing van de dosis niet nodig gezien het brede therapeutische bereik van aciclovir.

Volgens één melding zou gelijktijdige toediening van intraveneus aciclovir en lithium een viervoudige toename van de lithium serumconcentraties hebben veroorzaakt. Lithium concentraties moeten nauwlettend in de gaten gehouden worden en een verlaging van de lithium dosis kan nodig zijn.

Wanneer aciclovir tegelijkertijd wordt toegediend met theofylline moeten theofylline concentraties in de gaten gehouden worden en mogelijk is dosisreductie van theofylline aan te raden. Een studie heeft aangetoond dat bij toediening van theofylline als enkele doses van 320 mg voorafgaand aan de behandeling bij de zesde dosis van aciclovir van 800 mg vijf maal per dag gedurende 2 dagen de AUC van theofylline was toegenomen met 45% (van 189.9 tot 274.9 microgram.h/ml) en de totale lichaamsklaring was afgenomen met 30%.

Voorzichtigheid is ook geboden (met het monitoren van veranderingen in de nierfunctie) bij toediening van Aciclovir 25 mg/ml concentraat voor oplossing van infusie samen met geneesmiddelen die andere aspecten van de nierfysiologie beïnvloeden (bijv. cyclosporine, tacrolimus) omdat ze invloed kunnen hebben op het nefrotoxisch effect van aciclovir.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

Post-marketing registratie heeft de zwangerschapsuitkomsten van vrouwen die enige formulering met Aciclovir 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie ontvingen, vastgelegd. De geboortefwijkingen die beschreven zijn bij aan Aciclovir 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie blootgestelde personen laten geen uniciteit of consistent patroon zien wat op een gemeenschappelijke oorzaak zou kunnen duiden.

Uit dierenonderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3)

Voorzorg moet daarom worden betracht en mogelijke voordelen van de behandeling van de zwangere moeten afgewogen worden tegen elk mogelijk risico.

Borstvoeding:

Na orale toediening van 200 mg vijf keer per dag, is aciclovir aangetroffen in moedermelk in concentraties variërend van 0,6 tot 4,1 keer zo hoog als overeenkomstige plasmaconcentraties. Deze concentraties kunnen een zuigeling potentieel blootstellen aan een aciclovir dosis tot 0,3 mg/kg lichaamsgewicht/dag. Aciclovir moet alleen bij borstvoeding worden toegepast als de voordelen voor de moeder de potentiële risico's voor het kind overtreffen.

Vruchtbaarheid:

Over het effect van aciclovir op de vruchtbaarheid van de vrouw is geen informatie beschikbaar. In een studie met 20 mannelijke patiënten met een normaal aantal spermacellen, oraal toegediend aciclovir bij doseringen tot 1g per dag gedurende een periode tot maximaal zes maanden is aangetoond dat erg geen klinisch significant effect is op het aantal spermacellen, motiliteit of morfologie.

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

Er zijn geen studies uitgevoerd naar de beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

In onderstaand overzicht zijn de bijwerkingen ingedeeld op basis van de MedDRA-systeem/orgaanklassen.

De frequenties worden als volgt gedefinieerd: 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 ($< 1/10.000$), frequentie niet bekend (kan aan de hand van de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloed en lymfestelsel aandoeningen

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

Immuunsysteemaandoeningen

Vaak: anafylaxie

Psychiatrische stoornissen en zenuwstelselaandoeningen

Zeer zelden: Hoofdpijn, duizeligheid, agitatie, verwardheid, tremor, dysartrie, hallucinaties, psychotische symptomen, convulsies, slaperigheid, coma.

Aciclovir Baxter 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie moet met de nodige voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met onderliggende neurologische afwijkingen. Voorzichtigheid is ook geboden bij de toediening van aciclovir bij patiënten bij wie neurologische reacties zijn waargenomen op cytotoxische geneesmiddelen of bij gelijktijdige toediening van interferon of intrathecaal toegediende methotrexaat.

Bloedvataandoeningen

Vaak: flebitis

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: kortademigheid

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: misselijkheid, braken

Zeer zelden: diarree, buikpijn

Lever- en galaandoeningen

Vaak: reversibele verhogingen van levergerelateerde enzymen

Zeer zelden: reversibele verhogingen van bilirubine, geelzucht, hepatitis

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: pruritus, urticaria, huiduitslag (inclusief fotosensitiviteit)

Zeer zelden: angio-oedeem

Nier- en urinewegaandoeningen

Vaak: verhoogd ureum en creatinine in het bloed. Snelle toename van de ureum en creatinine bloedspiegels kan soms voorkomen bij patiënten die Aciclovir 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie toegediend krijgen. Deze toenames zijn over het algemeen reversibel, maar progressie tot acuut nierfalen kan in zeldzame gevallen optreden. De snelle toename van de ureum- en creatininespiegels in het bloed worden in verband gebracht met de piek plasmaspiegels en de staat van hydratatie van de patiënt. Om dit effect te vermijden moet het geneesmiddel niet als intraveneuze bolusinjectie gegeven worden, maar met langzame intraveneuze infusie toegediend worden gedurende een periode van één uur. Voldoende hydratatie van de patiënt moet gehandhaafd worden.

Zeer zelden: renale disfunctie, acuut nierfalen, nierpijn

Voldoende hydratatie moet behouden worden. Verminderde nierfunctie reageert gewoonlijk snel op rehydratie van de patiënt en/of dosis-reductie dan wel staken van het geneesmiddel.

Verergering tot acuut nierfalen kan in uitzonderlijke gevallen optreden

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer zelden: vermoeidheid, koorts, lokale ontstekingsreacties

Ernstige lokale ontstekingsreacties, welke soms hebben geleid tot afbraak van de huid, zijn voorgekomen toen Aciclovir 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie per ongeluk was toegediend in extracellulaire weefsels.

4.9 Overdosering

Toxiciteit en behandeling van overdosering

Er is weinig ervaring met overdosering van aciclovir, niettemin zijn enkele doses van Aciclovir 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie abusievelijk toegediend tot 80 mg/kg lichaamsgewicht zonder bijwerkingen. Verschijnselen van overdosering die kunnen worden verwacht zullen overeenkomen van aard zoals beschreven bij de bijwerkingen. Symptomen van overdosering kunnen zijn agitatie, convulsies, extreme vermoeidheid, bewustzijnsverlies, opzetten van de handen, voeten, enkels of onderbenen, afname van urine. Voldoende hydratatie is essentieel om de kans op kristalvorming in de urine te verminderen. Aciclovir kan door hemodialyse uit het lichaam worden verwijderd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antivirale middelen voor systemisch gebruik, nucleosiden en nucleotiden, uitgezonderd reverse transcriptase remmers

ATC Code: J05A B01

Werkingsmechanisme

Aciclovir is een synthetisch acyclisch purine nucleoside analogon (ATC J05A B01) met *in vitro* en *in vivo* remmende werking tegen humane herpes-virussen, waaronder *Herpes simplex* virus types 1 en 2 en *Varicella zoster* virus (VZV), *Epstein Barr* virus (EBV) en Cytomegalovirus (CMV). In celcultuur heeft aciclovir de grootste antivirale activiteit tegen HSV-1, gevolgd door (in volgorde van afnemende potentie) HSV-2, VZV, EBV, en CMV.

De remmende werking van aciclovir tegen HSV-1, HSV-2, VZV en EBV is uiterst selectief. Het enzym thymidinekinase (TK) van normale, niet-geïnfecteerde cellen gebruikt aciclovir niet effectief als substraat, waardoor toxiciteit voor zoogdieren gastcellen laag is; daarentegen, als TK gecodeerd is door HSV, VZV en EBV wordt aciclovir omgezet in aciclovirmonofosfaat, een nucleoside analogon, welke verder omgezet wordt tot het difosfaat en uiteindelijk tot het trifosfaat door celenzymen. Aciclovir moet gefosforyleerd worden tot de actieve verbinding

aciclovirtrifosfaat voor de actieve werking tegen het virus. Aciclovirtrifosfaat dient als inhibitor van, en een substraat voor, de herpes specifieke DNA polymerase en voorkomt verdere virale DNA synthese.

Resistentie mechanisme:

Resistentie voor aciclovir is zeldzaam, maar komt meer voor bij patiënten die chronisch antivirale profylaxe behandeling ondergaan (getransplanteerde patiënten, mensen met Aids (“acquired immunodeficiency syndrome”) als gevolg van infectie met HIV). Het mechanisme van resistentie van HSV wordt toegewezen aan ontoereikend viraal thymidine kinase en mutaties van het viraal thymidine kinase en/of DNA polymerase waardoor substraat sensitiviteit verandert. Van aciclovir is ook kruisresistentie waargenomen met valaciclovir en famciclovir.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Farmacokinetiek: Bij volwassenen is de terminale plasma halfwaardetijd van aciclovir na toediening van Aciclovir 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie ongeveer 3 uur.

Absorptie:

Bij volwassenen waren de gemiddelde steady state piek ($C^{ss}max$) plasma concentraties volgend op een uur lange infusie:

	2.5 mg/kg	5 mg/kg	10 mg/kg	15 mg/kg
$C^{ss}max$ in μmol of in ($\mu\text{g/ml}$)	22.7 (5.1)	43.6 (9.8)	92 (20.7)	105 (23.6)
$C^{ss}min$, na 7 uur, in μmol of in ($\mu\text{g/ml}$)	2.2 (0.5)	3.1 (0.7)	10.2 (2.3)	8.8 (2.0)

Bij kinderen ouder dan één jaar werden vergelijkbare gemiddelde piek ($C^{ss}max$) en dalconcentraties ($C^{ss}min$) waargenomen wanneer een dosis van 250 mg/m^2 werd vervangen door een dosis van 5 mg/kg en een dosis van 500 mg/m^2 werd vervangen door 10 mg/kg . Bij zuigelingen (in de leeftijd van 0 tot 3 maanden) die behandeld werden met doses van 10 mg/kg , elke 8 uur intraveneus toegediend gedurende een periode van een uur, was de $C^{ss}max$ 61.2 micromolair ($13.8 \text{ microgram/ml}$) en de $C^{ss}min$ was 10.1 micromolair (2.3 microgram/ml). Bij een aparte groep pasgeborenen die behandeld werden met 15 mg/kg elke 8 uur werden bij benadering dosis afhankelijke toenames waargenomen, met een $Cmax$ van 83.5 micromolair ($18.8 \text{ microgram/ml}$) en $Cmin$ van 14.1 micromolair (3.2 microgram/ml).

Distributie:

Aciclovir wordt doorgaans verdeeld over weefsels en lichaamsvloeistoffen. Plasma proteïnebinding is relatief laag (9 tot 33%) en geneesmiddelinteracties die gepaard gaan met verdringing van de bindingsplaatsen zijn niet te verwachten.

Cerebrospinale vloeistofspiegels zijn ongeveer 50% van de bijbehorende plasmaspiegels.

Metabolisme:

De terminale plasmahalfwaardetijd bij pasgeborenen was ongeveer 4 uur. Bij ouderen daalt de totale klaring met de toename in leeftijd en wordt in verband gebracht met afname van de creatinineklaring, ofschoon er een kleine verandering is in de terminale plasmahalfwaardetijd.

Excretie:

Ongeveer 75-80% van het geneesmiddel wordt onveranderd uitgescheiden door de nieren. De renale klaring van aciclovir is substantieel groter dan de creatinineklaring, wat aangeeft dat tubulaire secretie, in aanvulling op glomerulaire filtratie, bijdraagt aan de totale renale eliminatie van het geneesmiddel. 9-carboxymethoxymethylguanidine is de meest belangrijke metaboliet van aciclovir omvat 10 tot 15% van de dosis uitgescheiden in de urine.

Patiënten met nierfalen:

Bij patiënten met terminaal nierfalen is de plasmahalfwaardetijd toegenomen, de gemiddelde terminale plasmahalfwaardetijd verlengend tot ongeveer 20 uur. De gemiddelde halfwaardetijd gedurende hemodialyse was 5,7 uur. Aciclovir plasmaspiegels namen af met ongeveer 60% gedurende dialyse.

5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

De uitslagen van een breed scala aan mutageniteitstesten *in vitro* en *in vivo* wijzen erop dat het onwaarschijnlijk is dat aciclovir een genetisch risico vormt voor de mens

In lange termijnstudies bij ratten en muizen is niet aangetoond dat aciclovir carcinogeen is.

Systemische toediening van aciclovir bij internationaal geaccepteerde standaard studies leverde geen embryotoxische of teratogene effecten op bij konijnen, ratten of muizen. Uit dierexperimenteel onderzoek blijkt dat aciclovir in hoge doseringen cytotoxisch is.

In niet-standaard studies bij ratten zijn foetale afwijkingen waargenomen, maar alleen na toediening van subcutane doseringen die gepaard gingen met maternale toxiciteit. De klinische relevantie van deze bevindingen is onduidelijk.

Doorgaans reversibele bijwerkingen op de spermatogenese in verband met algehele toxiciteit in ratten en honden zijn alleen gerapporteerd bij doses aciclovir die beduidend hoger liggen dan die therapeutisch toegepast worden. Twee-generatie studies bij muizen lieten geen enkel effect zien van (oraal toegediend) aciclovir op de fertiliteit.

Er is geen ervaring met het effect van aciclovir op de humane fertiliteit. Van aciclovir tabletten is geen effect op de het aantal spermacellen, motiliteit of morfologie van de spermacellen van de man waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstof(fen)

Water voor injectie

Natriumhydroxide (voor pH aanpassing)

Zoutzuur (voor pH aanpassing)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheden

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

Van aciclovir is bekend dat het onverenigbaar is met oplossingen van amifostine, amsacrine, aztreonam, diltiazemhydrochloride, dobutaminehydrochloride, dopaminehydrochloride, fludarabinefosfaat, foscarnetnatrium, idarubicinehydrochloride, meropenem, morfinesulfaat, ondansetronhydrochloride, pethidinehydrochloride, piperacillinenatrium - tazobactamnatrium, sargramostime en vinorelbine tartraat.

Gebruik geen bacteriostatisch water dat parabenen of benzylalcohol bevat. Biologische of colloïdale vloeistoffen (bijv. bloedproducten, eiwitbevattende oplossingen) zijn onverenigbaar met aciclovir.

6.3. Houdbaarheid

Ongeopend: 24 maanden.

Na verdunning: chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 12 uur bij 25°C. Vanuit microbiologisch oogpunt moet dit product direct gebruikt worden. Wanneer het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en –omstandigheden voor de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glazen flacons met Teflon gecoate rubber stop en flip-off verzegeling

5, 10 en 20 x 10ml

5, 10 en 20 x 20ml

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgen voor het verwijderen

Aciclovir Baxter 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat geen conserveermiddel. Verdunning moet onder aseptische omstandigheden uitgevoerd worden direct voorafgaand aan toediening en ongebruikte oplossing moet weggegooid worden.

Koeling wordt niet aanbevolen omdat neerslag kan ontstaan.

Voor volwassenen wordt aangeraden dat infuuszakken met een inhoud van 100 ml infusievloeistof worden gebruikt, zelfs wanneer dit resulteert in een aciclovir concentratie aanzienlijk lager dan 0,5% w/v. Voor een dosis tussen 250 mg en 500 mg aciclovir kan één 100 ml infuuszak gebruikt worden, maar een tweede infuuszak moet gebruikt worden voor doses tussen 500 mg en 1000 mg. Aciclovir Baxter 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie mag niet verdund worden tot een concentratie boven 5 mg/ml (0,5% w/v) voor toediening bij infusie. Na toevoeging van Aciclovir Baxter 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie aan een infuusvloeistof moet het mengsel goed geschud worden om er zeker van te zijn dat goed gemengd is.

Bij kinderen en zuigelingen, waarbij aangeraden wordt om de hoeveelheid infusievloeistof zo klein mogelijk te houden, wordt aanbevolen bij verdunning om als basis 4 ml oplossing (100 mg aciclovir) toe te voegen aan 20 ml infuusvloeistof.

Wanneer verdund overeenkomstig de aanbevolen schema's, is Aciclovir Baxter 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie verenigbaar met de onderstaande infuusvloeistoffen:

Natriumchloride intraveneuze infusie 0,9% w/v;

Natriumchloride (0,18% w/v) en glucose (4% w/v) intraveneuze infusie;

Natriumchloride (0,9% w/v) en glucose (5% w/v) intraveneuze infusie;

Natriumchloride (0,45% w/v) en glucose (2,5% w/v) intraveneuze infusie;

Samengesteld natriumlactaat intraveneuze infusie (Hartmann's oplossing).

Van verdunningen van aciclovir in de hierboven genoemde vloeistoffen is aangetoond dat ze stabiel zijn in Non polyvinyl chloride (Non-PVC) infuuszakken.

Aciclovir Baxter 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie wanneer verdund overeenkomstig hierboven weergegeven schema zullen een aciclovir concentratie geven niet hoger dan 0,5% w/v.

Aciclovir Baxter 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat geen conserveermiddel.

Wanneer zichtbaar vertroebeling van of kristallisatie in de oplossing optreedt voor of tijdens infusie moet de geprepareerde oplossing weggegooid worden.

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

Baxter B.V.

Kobaltweg 49

3542CE Utrecht, Netherlands

8. NUMMER VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 110589

9. DATUM VAN DE EERSTE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 juli 2013

Datum van eerste verlenging van de vergunning: 16 december 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 1 en 7: 7 mei 2019