

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zovirax 200 mg/5 ml, suspensie voor oraal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

De suspensie voor oraal gebruik bevat 40 mg aciclovir per ml.

De suspensie bevat sorbitol (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor oraal gebruik.

De suspensie is gebroken wit met bananensmaak en -geur.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Zovirax suspensie is bestemd voor:

- behandeling van herpes-simplexvirusinfecties van de huid en slijmvliezen, waaronder initiële en terugkerende genitale herpes
- profylaxe van terugkerende herpes-simplexinfecties bij immunocompetente patiënten
- profylaxe van herpes-simplexinfecties bij immunogecompromitteerde patiënten
- behandeling van herpesinfecties van de huid en slijmvliezen veroorzaakt door varicella zoster virus

4.2 Dosering en wijze van toediening

Wijze van toediening

Met name bij initiële herpes genitalis in een vroeg stadium kunnen goede resultaten worden verwacht.

De fles met suspensie voor ieder gebruik goed schudden. Gebruik het maatlepeltje uit de verpakking. De orale suspensie mag niet worden verdund.

Bij ernstig immunogecompromitteerde patiënten zoals bij beenmergtransplantatie of bij patiënten met verminderde absorptie uit de darm, is **intraveneuze toediening** van aciclovir de therapie van keuze.

Dosering bij behandeling van herpes simplex infecties

Bij volwassenen en kinderen van 2 jaar en ouder

De standaarddosering is vijfmaal daags 200 mg aciclovir (als 5 ml van de suspensie voor oraal gebruik) met tussenpozen van ongeveer 4 uur, waarbij de nachtdosering komt te vervallen.

De behandeling moet gedurende 5 dagen worden voortgezet, maar in het geval van een ernstige initiële infectie kan een langduriger therapie noodzakelijk zijn. De eerste dosis dient zo spoedig mogelijk na het begin van de infectie te worden toegediend. Bij terugkeer van de infectie moet dit worden gedaan gedurende de prodromale periode of zodra lesies optreden.

Bij ernstig immunogecompromitteerde patiënten (bijvoorbeeld na een beenmergtransplantatie) of bij patiënten met een verminderde opname in de darmen kan de dosis worden verdubbeld naar 400 mg of kan eventueel intraveneuze toediening worden overwogen.

Bij kinderen jonger dan 2 jaar

De standaarddosering is de helft van de dosering bij volwassenen dus vijfmaal daags 100 mg aciclovir (als 2,5 ml van de suspensie voor oraal gebruik) met tussenpozen van ongeveer 4 uur, waarbij de nachtdosering komt te vervallen.

Voor de behandeling van herpes neonatorum wordt Zovirax Infuus geadviseerd.

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*).

Bij oudere patiënten die hoge orale doses aciclovir innemen, moet adequate hydratatie gewaarborgd zijn.

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie

Voorzichtigheid is geboden wanneer aciclovir wordt toegediend aan patiënten met een verminderde nierfunctie. Adequate hydratatie moet gewaarborgd zijn.

Bij de behandeling van herpes-simplexinfecties bij patiënten met een verminderde nierfunctie leiden de aanbevolen orale doses er niet toe dat aciclovir zich ophoopt tot boven de concentraties die bij **intraveneuze toediening** als veilig zijn beoordeeld. Bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring minder dan 10 ml/min) wordt echter een aanpassing van de dosering tot 200 mg tweemaal daags met intervallen van ongeveer 12 uur aanbevolen.

Dosering bij profylaxe van herpes simplex infecties (waaronder herpes genitalis) bij immunocompetente patiënten

Bij volwassenen

Voor de onderdrukking van herpes-simplexinfecties bij immunocompetente patiënten dient viermaal daags 200 mg aciclovir (als 5 ml van de suspensie voor oraal gebruik) te worden ingenomen met intervallen van ongeveer 6 uur.

Voor veel patiënten is een behandelingschema van tweemaal daags 400 mg aciclovir (als 10 ml van de suspensie voor oraal gebruik) met een tussenpoos van ongeveer 12 uur een geschikte mogelijkheid.

Een verlaging van de dosering tot 200 mg aciclovir driemaal daags met intervallen van ongeveer 8 uur of zelfs tweemaal daags met intervallen van ongeveer 12 uur kan doeltreffend zijn.

Bij sommige patiënten kunnen doorbraakinfecties optreden bij een totale dagelijkse dosis van 800 mg aciclovir.

De duur van de profylactische toediening van Zovirax wordt bepaald door de risicoperiode van de patiënt.

Bij langdurige behandeling verdient het aanbeveling de behandeling na een aantal (bijvoorbeeld 6 tot 12) maanden, indien mogelijk, te onderbreken om mogelijke veranderingen in het natuurlijke beloop van de infectie te kunnen waarnemen.

Bij kinderen

Er zijn geen specifieke gegevens beschikbaar over de onderdrukking van herpes-simplexinfecties bij immunocompetente kinderen.

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*).

Bij oudere patiënten die hoge orale doses aciclovir innemen, moet adequate hydratatie gewaarborgd zijn.

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie

Voorzichtigheid is geboden wanneer aciclovir wordt toegediend aan patiënten met een verminderde nierfunctie. Adequate hydratatie moet gewaarborgd zijn.

Bij de profylaxe van herpes-simplexinfecties bij patiënten met een verminderde nierfunctie leiden de aanbevolen orale doses er niet toe dat aciclovir zich ophoopt tot boven de concentraties die bij **intraveneuze toediening** als veilig zijn beoordeeld. Bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring minder dan 10 ml/min) wordt echter een aanpassing van de dosering tot 200 mg tweemaal daags met intervallen van ongeveer 12 uur aanbevolen.

Dosering bij profylaxe van herpes simplex infecties bij immunogecompromitteerde patiënten

Bij volwassenen en bij kinderen van 2 jaar en ouder

De standaarddosering is viermaal daags 200 mg (als 5 ml van de suspensie voor oraal gebruik) met tussenpozen van ongeveer 6 uur.

Het is belangrijk dat de profylaxe begint tegelijkertijd met de aanvang van de risicoperiode van de patiënt, dus op het moment dat de immunusstatus wordt verlaagd.

Bij ernstig immunogecompromitteerde patiënten (bijvoorbeeld na een beenmergtransplantatie) of bij patiënten met een verminderde opname in de darmen kan de dosis worden verdubbeld naar 400 mg of kan eventueel **intraveneuze toediening** worden overwogen.

De duur van profylactische toediening van Zovirax wordt bepaald door de duur van de risicoperiode van de patiënt.

Bij kinderen jonger dan 2 jaar

De standaarddosering is de helft van de dosering bij volwassenen, dus viermaal daags 100 mg aciclovir (als 2,5 ml van de suspensie voor oraal gebruik) met tussenpozen van ongeveer 6 uur.

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*).

Bij oudere patiënten die hoge orale doses aciclovir innemen, moet adequate hydratatie gewaarborgd zijn.

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie

Voorzichtigheid is geboden wanneer aciclovir wordt toegediend aan patiënten met een verminderde nierfunctie. Adequate hydratatie moet gewaarborgd zijn.

Bij de profylaxe van herpes-simplexinfecties bij patiënten met een verminderde nierfunctie leiden de aanbevolen orale doses er niet toe dat aciclovir zich ophoopt tot boven de concentraties die bij **intraveneuze toediening** als veilig zijn beoordeeld. Bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring minder dan 10 ml/min) wordt echter een aanpassing van de dosering tot 200 mg tweemaal daags met intervallen van ongeveer 12 uur aanbevolen.

Dosering bij behandeling van gordelroos (varicella zoster infecties)

Bij volwassenen

De standaarddosering is vijfmaal daags 800 mg aciclovir (als 20 ml van de suspensie voor oraal gebruik) met tussenpozen van ongeveer 4 uur, waarbij de nachtdosering buiten beschouwing wordt gelaten.

De behandeling dient gedurende **7 dagen** te worden voortgezet. De toediening dient zo snel mogelijk na het optreden van een infectie te worden gestart. De behandeling leidt tot betere resultaten als deze zo snel mogelijk na het ontstaan van de uitslag wordt gestart.

Bij ernstig immunogecompromitteerde patiënten (bijvoorbeeld na een beenmergtransplantatie) of bij patiënten met een verminderde opname in de darmen moet intraveneuze toediening worden overwogen.

Bij kinderen

Er zijn geen specifieke gegevens beschikbaar over de behandeling van gordelroos bij immunocompetente kinderen.

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*).

Bij oudere patiënten die hoge orale doses aciclovir innemen, moet adequate hydratatie gewaarborgd zijn.

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie

Voorzichtigheid is geboden wanneer aciclovir wordt toegediend aan patiënten met een verminderde nierfunctie. Adequate hydratatie moet gewaarborgd zijn.

Bij de behandeling van gordelroos wordt aanbevolen de dosering aan te passen naar 800 mg tweemaal daags met intervallen van ongeveer 12 uur bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring minder dan 10 ml/min) en naar 800 mg driemaal daags met intervallen van ongeveer 8 uur bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie (een creatinineklaring van 10 tot 25 ml/min).

Dosering bij patiënten met een verminderde leverfunctie

Er zijn geen dosisaanpassingen nodig bij patiënten met een verminderde leverfunctie.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof (aciclovir) of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Overgevoeligheid voor valaciclovir.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij patiënten met ernstige herpes infecties en bij ernstig immunogecompromitteerde patiënten zoals bij beenmergtransplantatie of bij patiënten met verminderde absorptie uit de darm, is **intraveneuze toediening** van aciclovir de therapie van keuze.

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).

Vooraf bij patiënten die met intraveneus aciclovir of met hoge orale doseringen aciclovir worden behandeld moet men zorgen voor een goede vochtbalans.

Het risico op een verminderde nierfunctie neemt toe bij het gebruik in combinatie met andere nefrotoxische geneesmiddelen.

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie moet 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).

In verband met de mogelijke kans op besmetting is het van belang patiënten met herpes te adviseren om de laesie niet in contact te brengen met andere personen, zolang als er (voor)tekenen van een herpesinfectie zijn.

Patiënten die intensief met pasgeborenen omgaan, moeten extra zorg besteden aan het nemen van hygiënische maatregelen zoals het handen wassen. Dit om overdracht van het virus naar de pasgeborenen te voorkomen. Herpesinfecties kunnen bij pasgeborenen zeer heftig verlopen omdat hun afweermechanisme nog niet volledig is ontwikkeld.

In verband met de mogelijke kans op besmetting van partners is het van belang patiënten met herpes genitalis te adviseren zich te onthouden van seksueel contact, zeker indien er laesies zichtbaar zijn.

De suspensie voor oraal gebruik bevat 1,58 g sorbitol per 5 ml, overeenkomend met 0,3 g/ml.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Er moet rekening worden gehouden met het additieve effect van gelijktijdig toegediende producten die sorbitol (of fructose) bevatten en inname van sorbitol (of fructose) via de voeding.

Het gehalte aan sorbitol in geneesmiddelen voor oraal gebruik kan invloed hebben op de biologische beschikbaarheid van gelijktijdig toegediende andere geneesmiddelen voor oraal gebruik.

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 plasmaconcentratiecurve van aciclovir. Soortgelijke stijgingen van de plasmaconcentratiecurve (AUC) van aciclovir en van de inactieve metaboliet van mycofenolaatmofetil, een immuunsuppressivum bij transplantatie patiënten, zijn aangetoond bij gelijktijdige toediening. Vanwege de grote therapeutische breedte van aciclovir zijn echter geen doseringsaanpassingen noodzakelijk.

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

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 Zovirax 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

De klinische status van de patiënt en het bijwerkingenprofiel van Zovirax moeten in ogenschouw genomen worden wanneer de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen wordt beoordeeld. Er bestaan geen studies waarin deze eventuele beïnvloeding onderzocht is. Daarnaast heeft de farmacologie van de actieve stof geen voorspellende waarde voor eventueel nadelige effecten op deze activiteiten.

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 $< 1/1.000$ en zeer zelden: $< 1/10.000$.

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer zelden: anemie, trombocytopenie, leukopenie

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: anafylaxie

Psychische stoornissen

Zeer zelden: agitatie, verwardheid, hallucinaties, psychotische symptomen

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

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: hoofdpijn, duizeligheid

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

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

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zelden: kortademigheid

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: misselijkheid, braken, diarree, buikpijn

Lever- en galaandoeningen

Zelden: reversibele verhoging van bilirubine en van levergerelateerde enzymen

Zeer zelden: geelzucht, hepatitis

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: pruritus, huiduitslag (inclusief fotosensibiliteit)

Soms: urticaria, versnelde diffuse haaruitval

In enkele gevallen is melding gemaakt van versnelde diffuse haaruitval. Er is echter geen causaal verband gevonden met de behandeling met aciclovir.

Zelden: angio-oedeem

Nier- en urinewegaandoeningen

Zelden: verhoging van ureum en creatinine in het bloed

Zeer zelden: acuut nierfalen, nierpijn

Nierpijn kan in verband staan 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. 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:

Aciclovir wordt slechts gedeeltelijk intestinaal geabsorbeerd (ongeveer 20 % van de aanbevolen dosering). Hogere doseringen worden minder goed geabsorbeerd.

Bij sommige gelegenheden hebben patiënten enkelvoudige doseringen tot 20 gram ingenomen, zonder toxische effecten. Herhaalde overdoseringen van orale Zovirax gedurende enkele dagen zijn in verband gebracht met gastro-intestinale bijwerkingen (zoals misselijkheid en braken) en neurologische bijwerkingen (hoofdpijn en verwarring).

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.

Bij patiënten met chronisch nierfalen was gedurende hemodialyse de gemiddelde halfwaardetijd 5,7 uur en daalden de plasmaspiegels van aciclovir met ongeveer 60 %.

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 en VZV is erg selectief. Het enzym thymidinekinase (TK) van normale, ongeïnfecteerde cellen gebruikt aciclovir niet effectief als substraat, wat de geringe toxiciteit bij deze cellen verklaart. Echter indien TK geëncodeerd is door HSV, VZV of EBV wordt aciclovir gefosforyleerd tot de monofosfaat vorm. 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.

Resistentiemechanismen

Resistentie is gewoonlijk het gevolg van een TK-deficiënt fenotype, echter veranderingen in het virale TK of het 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

Aciclovir wordt slechts gedeeltelijk intestinaal geabsorbeerd. De gemiddelde orale biologische beschikbaarheid varieert tussen de 10 en 20%. Onder nuchtere omstandigheden worden gemiddelde piekconcentraties (C_{max}) bereikt van 0,4 microgram/ml, ongeveer 1,6 uur na de toediening van een 200 mg dosering als orale suspensie of capsule. Gemiddelde piekplasmaconcentraties (C_{ssmax}) nemen toe tot 0,7 microgram/ml (3,1 micromol) bij steady state na een dosering van 200 mg elke 4 uur. Een minder dan proportionele toename is gezien voor C_{ssmax} spiegels na een dosering van 400 mg en 800 mg elke 4 uur, met waarden van respectievelijk 1,2 en 1,8 microgram/ml (5,3 en 8 micromol).

Distributie

Het gemiddelde verdelingsvolume van 26 liter duidt erop dat aciclovir over het gehele lichaamswater wordt gedistribueerd. Schijnbare waarden na orale toediening (V_d/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 metaboliet in de urine is 9-carboxymethoxymethylguanidine en ongeveer 10-15% van een toegediende dosis wordt als deze metaboliet uitgescheiden in de urine.

Eliminatie

Gemiddelde systemische blootstelling ($AUC_{0-\infty}$) aan aciclovir varieert tussen 1,9 en 2,2 microgram* u/ml na een dosering van 200 mg. Bij volwassenen varieert de terminale halfwaardetijd van oraal toegediende aciclovir tussen de 2,8 en 4,1 uur. Renale klaring van aciclovir ($CL_r=14,3 l/u$) is substantieel hoger dan de creatinineklaring, wat een indicatie is dat tubulaire excretie, aanvullend aan glomerulaire filtratie, bijdraagt aan de renale eliminatie van het geneesmiddel. De halfwaardetijd en de totale klaring van aciclovir zijn afhankelijk van de nierfunctie. Daarom wordt een aangepaste dosering aanbevolen voor patiënten met een verminderde nierfunctie.

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 halfwaardetijd 19,5 uur. De gemiddelde halfwaardetijd gedurende hemodialyse is ongeveer 5,7 uur. De aciclovir plasmaspiegels daalden ongeveer 60% tijdens

dialyse.

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 maternaal 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

Sorbitol (E420), glycerol, microkristallijne cellulose, methylhydroxybenzoaat (E218), propylhydroxybenzoaat (E216), vanille, bananensmaakstof.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Elke verpakking bevat 1 bruine, glazen fles van 125 ml met ofwel een metalen roll-on pilferproof sluiting of een moeilijk voor kinderen te openen plastic schroefdop en een dubbelzijdige maatlepel van 2,5 en 5 ml.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Niet van toepassing.

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 12162

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 juli 1988

Datum van laatste hernieuwing: 18 juli 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

De laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 5.2 en 6.5: 18 maart 2021