


Aciclovir Aurobindo 800 mg, tabletten	RVG 121892	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2405 Pag. 1 van 8

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aciclovir Aurobindo 800 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke 800 mg tablet bevat 800 mg aciclovir.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Witte tot gebroken witte, langwerpige, biconvexe, ongecoate tabletten met de inscriptie 'AR en 800' gescheiden door een breukstreep aan de ene zijde en zonder inscriptie aan de andere zijde. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

De afmeting is 21 mm x 10 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Aciclovir Aurobindo 800 mg, tabletten zijn geïndiceerd voor de behandeling van varicella (waterpokken) en herpes zoster (gordelroos) infecties (met uitzondering van neonatale herpes simplex virus (HSV) en ernstige herpes simplex virus (HSV) infecties bij immuno-gecompromiteerde kinderen).

Aciclovir Aurobindo 800 mg, tabletten zijn aanbevolen bij kinderen ouder dan 6 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Behandeling van Varicella zoster infecties en herpes zoster infecties:


Vijfmaal per dag 800 mg met een doseringsinterval van ongeveer 4 uur, waarbij 's nachts geen dosis ingenomen wordt. De behandeling moet gedurende 7 dagen worden voortgezet. Bij ernstig immuno-gecompromiteerde patiënten (bijv. na beenmergtransplantaties) of bij patiënten met verminderde absorptie vanuit de darm, kan als alternatief intraveneuze toediening worden overwogen.

De eerste dosis dient zo spoedig mogelijk na aanvang van de infectie te worden toegediend: Behandeling van herpes zoster geeft betere resultaten indien deze zo snel mogelijk na het begin van de uitslag aanvangt. Behandeling van waterpokken bij immunocompetente patiënten moet binnen 24 uur na het begin van de huiduitslag aanvangen.

Pediatrische patiënten

Behandeling van varicella infectie:

6 jaar en ouder: 800 mg Aciclovir viermaal per dag.

Aciclovir Aurobindo 800 mg, tabletten	RVG 121892	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2405	Pag. 2 van 8

De behandeling moet gedurende 5 dagen worden voortgezet.

Er zijn geen specifieke gegevens beschikbaar over de behandeling van herpes zoster-infecties bij immunocompetente kinderen.

Voor de behandeling van neonatale herpes virus infecties, wordt intraveneuze toediening van aciclovir aanbevolen.

Dosering bij ouderen:

De mogelijkheid van een verminderde nierfunctie bij ouderen moet worden overwogen en de dosering dient dienovereenkomstig te worden aangepast (zie Dosering bij verminderde nierfunctie hieronder).

Adequate hydratatie van oudere patiënten die hoge orale doses aciclovir gebruiken, moet worden gehandhaafd.

Dosering bij verminderde nierfunctie:

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van aciclovir aan patiënten met een verminderde nierfunctie.

Adequate hydratatie moet worden gehandhaafd.

Bij de behandeling van herpes zoster-infecties wordt aanbevolen om de dosis met tweemaal daags 800 mg aciclovir in te stellen met intervallen van ongeveer 12 uur voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring minder dan 10 ml/minuut) en driemaal daags 800 mg aciclovir met intervallen van ongeveer 8 uur voor patiënten met matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring in het bereik van 10 - 25 ml/minuut).

Wijze van toediening

Aciclovir Aurobindo 800 mg, tabletten zijn voor oraal gebruik.

De tabletten dienen in zijn geheel met een beetje water te worden ingenomen. Zorg ervoor dat patiënten met hoge doses aciclovir voldoende gehydrateerd zijn.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik


Gebruik bij patiënten met nierinsufficiëntie en bij oudere patiënten:

Aciclovir wordt door de nieren uitgescheiden. Daarom moet de dosering bij patiënten met nierinsufficiëntie worden verlaagd (zie rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening). Oudere patiënten hebben vaak een verminderde nierfunctie en daarom moet een verlaging van de dosering overwogen worden bij deze groep patiënten. Zowel bejaarde patiënten als patiënten met nierinsufficiëntie hebben een hoger 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 aciclovir werd gestopt (zie rubriek 4.8 'Bijwerkingen').

Verlengde of herhaalde behandeling met aciclovir bij ernstig immuno-gecompromiteerde individuen kan leiden tot de selectie van virusstammen met een verminderde gevoeligheid, die mogelijk niet reageren op een voortgezette behandeling met aciclovir (zie rubriek 5.1).

Hydratie: bij patiënten die met hoge orale doseringen aciclovir worden behandeld dient men te zorgen voor een goede vochtbalans.

Het risico op nierschade is verhoogd bij gebruik met andere nefrotoxische middelen.

Aciclovir Aurobindo 800 mg, tabletten	RVG 121892	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2405	Pag. 3 van 8

De gegevens die momenteel beschikbaar zijn uit klinische studies zijn niet voldoende om te concluderen dat behandeling met aciclovir de incidentie van waterpokken-geassocieerde complicaties bij immunocompetente patiënten vermindert.

Natrium

Aciclovir Aurobindo 800 mg, tabletten bevatten minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, dat wil zeggen in wezen 'natriumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Aciclovir wordt hoofdzakelijk als onveranderd product in de urine uitgescheiden. Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die eveneens via dit mechanisme worden geëlimineerd kunnen de aciclovir plasmaconcentraties doen toenemen. Probenecide en cimetidine vergroten de plasmaconcentratiecurve (AUC) van aciclovir via dit mechanisme en verminderen de renale klaring van aciclovir. Soortgelijke stijgingen van de plasmaconcentratiecurve van aciclovir en van de inactieve metabooliet van mycofenolaatmofetil, een immuunsuppressivum gebruikt bij transplantatie patiënten, zijn aangetoond bij gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen. Vanwege de grote therapeutische breedte van aciclovir zijn echter geen doseringsaanpassingen noodzakelijk.

Een experimentele studie met vijf mannen liet zien dat gelijktijdige behandeling met aciclovir kan leiden tot een verhoogde AUC van het totaal toegediende theofylline met ongeveer 50%. Het wordt aanbevolen om tijdens de behandeling met aciclovir de plasmaspiegels van theofylline te meten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het gebruik van Aciclovir tijdens de zwangerschap dient alleen in overweging te worden genomen als het potentiële voordeel voor de moeder opweegt tegen de mogelijke onbekende risico's voor de foetus.

Een post-marketing aciclovir zwangerschapsregister bevat zwangerschapsuitkomsten van vrouwen die aan verschillende formuleringen van aciclovir zijn blootgesteld. De resultaten laten geen toename van het aantal aangeboren afwijkingen zien in vergelijking met de algemene populatie. Aangeboren afwijkingen toonden geen uniciteit of consistent patroon dat duidt op een gemeenschappelijke oorzaak.

Systemische toediening van aciclovir in internationaal geaccepteerde standaard tests liet geen embryotoxische of teratogene effecten zien bij konijnen, ratten en muizen. In een niet-standaardtest bij ratten werden alleen na subcutane toediening van dermate hoge doseringen dat waarschijnlijk toxiciteit voor de moeder optrad, ernstige ontwikkelingsstoornissen waargenomen. De klinische relevantie hiervan is niet zeker.


Voorzichtigheid moet echter worden betracht door de potentiële voordelen van de behandeling af te wegen tegen mogelijke schade. Bevindingen uit reproductietoxicologie onderzoeken zijn opgenomen in rubriek 5.3.

Borstvoeding

Na orale toediening van 5 maal daags 200 mg is aciclovir in de moedermelk aangetoond in concentraties variërend van 0,6 tot 4,1 maal de overeenkomstige plasmaconcentratie. Bij deze concentraties wordt de zuigeling mogelijk blootgesteld aan aciclovir doseringen tot 0.3 mg/kg/dag. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer aciclovir wordt toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid:

Er zijn geen gegevens over het effect van aciclovir op de vruchtbaarheid van de vrouw.

Aciclovir Aurobindo 800 mg, tabletten	RVG 121892	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2405	Pag. 4 van 8

In een onderzoek onder 20 mannelijke patiënten met een normaal aantal zaadcellen werd aangetoond dat oraal aciclovir, toegediend in doseringen tot 1 g per dag gedurende maximaal zes maanden, geen klinisch significant effect heeft op het aantal zaadcellen, de beweeglijkheid of de morfologie.

Zie klinische studies in rubriek 5.2.

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

Er bestaan geen studies waarin het effect van aciclovir op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen onderzocht is. Een nadelig effect op dergelijke activiteiten kan niet worden voorspeld op basis van de farmacologie van de werkzame stof, maar er moet rekening worden gehouden met het bijwerkingenprofiel.

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 ($< 1/10.000$).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer zelden: Anemie, leukopenie, trombocytopenie

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: Anafylaxie

Psychische stoornissen en zenuwstelselaandoeningen

Vaak: Hoofdpijn, duizeligheid

Zeer zelden: Agitatie, verwardheid, tremor, ataxie, dysartrie, hallucinaties, psychotische symptomen, convulsies, slaperigheid, encefalopathie, coma

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 (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zelden: Kortademigheid

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: Misselijkheid, braken, diarree, buikpijn

Lever- en galaandoeningen


Zelden: Reversibele verhoging van bilirubine en lever gerelateerde enzymen

Zeer zelden: Hepatitis, geelzucht

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: Pruritus, huiduitslag (inclusief fotosensibiliteit)

Soms: Urticaria, versnelde diffuse haaruitval. Versnelde diffuse haaruitval wordt geassocieerd met een breed scala aan ziekteprocessen en geneesmiddelen, de relatie tussen deze bijwerking en de behandeling met aciclovir is onzeker.

Aciclovir Aurobindo 800 mg, tabletten	RVG 121892	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2405	Pag. 5 van 8

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 en kristalurie.

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. Patiënten hebben enkelvoudige overdoses tot 20 gram ingenomen, doorgaans zonder toxische effecten. Onbedoelde herhaalde overdoseringen van orale aciclovir 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 serum creatininespiegels en ureumconcentraties in het bloed waargenomen, gevolgd door nierfalen. Neurologische bijwerkingen, zoals verwardheid, hallucinaties, agitatie, convulsies en coma zijn in verband gebracht met overdosering.

Behandeling

Aanbevolen wordt de patiënt nauwkeurig te observeren op tekenen van toxiciteit. 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: Direct werkende antivirale middelen, nucleosiden en nucleotiden, excl. reverse transcriptase-remmers. ATC code: J05AB01

Aciclovir is een synthetische purine nucleoside-analoog met in vitro en in vivo remmende activiteit tegen menselijke herpes-virussen, waaronder herpes simplex-virus (HSV), typen I en II en varicella zoster-virus (VZV).

De remmende activiteit van aciclovir voor HSV I, HSV II en VZV is zeer selectief. Het enzym thymidinekinase (TK) van normale, niet-geïnfecteerde cellen gebruikt aciclovir niet effectief als substraat, daarom is de toxiciteit voor zoogdiergastheercellen laag. TK dat gecodeerd is door HSV en VZV zet echter aciclovir om in aciclovir monofosfaat, een nucleoside analoog dat verder wordt omgezet in het difosfaat en uiteindelijk in het trifosfaat door cellulaire enzymen. Aciclovirtrifosfaat interfereert met het virale DNA-polymerase en remt virale DNA-replicatie met resulterende ketenbeëindiging volgend op de opname ervan in het virale DNA.

Aciclovir Aurobindo 800 mg, tabletten	RVG 121892	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2405	Pag. 6 van 8

Langdurige of herhaalde kuren van aciclovir bij ernstig immuno-gecompromiteerde individuen kunnen resulteren in de selectie van virusstammen met verminderde gevoeligheid, die mogelijk niet reageren op voortgezette behandeling met aciclovir. De meeste van de klinische isolaten met verminderde gevoeligheid waren relatief deficiënt in viraal TK, maar stammen met veranderd viraal TK of viraal DNA-polymerase zijn ook gemeld. *In vitro* blootstelling van HSV-isolaten aan aciclovir kan ook leiden tot het ontstaan van minder gevoelige stammen. De relatie tussen de *in vitro* bepaalde gevoeligheid van HSV-isolaten en de klinische respons op aciclovir-therapie is niet duidelijk

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Aciclovir wordt slechts gedeeltelijk geabsorbeerd uit de darm. Gemiddelde steady-state piekplasmaconcentraties (C^{ss}_{max}) na doseringen van 800 mg aciclovir toegediend met een doseringsinterval van 4 uur waren 8 micromolair (1,8 microgram/ml) en equivalente C^{ss}_{min} -spiegels waren 4 micromolair (0,9 microgram/ml).

Bij volwassenen is de terminale plasmahalfwaardetijd van aciclovir na toediening van intraveneus aciclovir ongeveer 2,9 uur. Het grootste deel van het geneesmiddel wordt onveranderd door de nieren uitgescheiden. De renale klaring van aciclovir is aanzienlijk groter dan de creatinineklaring, wat aangeeft dat tubulaire secretie, naast glomerulaire filtratie, bijdraagt tot de renale eliminatie van het geneesmiddel.

9-carboxymethoxymethylguanidine is de enige significante metaboliet van aciclovir en er wordt ongeveer 10 - 15% van de toegediende dosis teruggevonden in de urine. Wanneer aciclovir één uur na 1 gram probenecide wordt gegeven, wordt de terminale halfwaardetijd en het oppervlak onder de plasmaconcentratie-tijdcurve met respectievelijk 18% en 40% verlengd.


Bij volwassenen waren de gemiddelde steady state-piekplasmaconcentraties (C^{ss}_{max}) na een 1 uur durende infusie van 2,5 mg/kg, 5 mg/kg en 10 mg/kg respectievelijk 22,7 micromolair (5,1 microgram/ml), 43,6 micromolair (9,8 microgram/ml) en 92 micromolair (20,7 microgram/ml). De overeenkomstige dalconcentraties (C^{ss}_{min}) 7 uur later waren respectievelijk 2,2 micromol (0,5 microgram/ml), 3,1 micromolair (0,7 microgram/ml) en 10,2 micromolair (2,3 microgram/ml).

Bij kinderen ouder dan 1 jaar werden vergelijkbare gemiddelde piek (C^{ss}_{max}) en dal (C^{ss}_{min}) niveaus waargenomen wanneer een dosis van 250 mg/m² werd vervangen door 5 mg/kg en een dosis van 500 mg/m² werd vervangen voor 10 mg/kg. Bij neonaten en jonge zuigelingen (0 tot 3 maanden oud) behandeld met doses van 10 mg/kg toegediend via een infuus gedurende een periode van 1 uur om de 8 uur, bleek de C^{ss}_{max} 61,2 micromolair (13,8 microgram/ml) en C^{ss}_{min} tot ben 10.1 micromolair (2.3 microgram/ml). De terminale plasmahalfwaardetijd bij deze patiënten was 3,8 uur. Een afzonderlijke groep pasgeborenen behandeld met 15 mg/kg om de 8 uur vertoonde een approximatieve verhoging van de dosis, met een C^{ss}_{max} van 83,5 micromolair (18,8 microgram/ml) en C^{ss}_{min} van 14,1 micromolair (3,2 microgram/ml). Bij ouderen daalt de totale lichaamsklaring met toenemende leeftijd. Dit is gerelateerd aan de afname van de creatinineklaring, hoewel er weinig verandering optreedt in de terminale plasmahalfwaardetijd.

Bij patiënten met chronisch nierfalen bleek de gemiddelde terminale halfwaardetijd 19,5 uur te zijn. De gemiddelde halfwaardetijd van aciclovir tijdens hemodialyse was 5,7 uur. Plasmaniveaus van aciclovir daalden ongeveer 60% tijdens dialyse.

De cerebrospinale vloeistofniveaus zijn ongeveer 50% van de overeenkomstige plasmaspiegels. Plasma-eiwitbinding is relatief laag (9 tot 33%) en geneesmiddelinteracties waarbij bindingplaats vervanging betrokken is, worden niet verwacht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Aciclovir Aurobindo 800 mg, tabletten	RVG 121892	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2405	Pag. 7 van 8

Mutageniciteit:

De resultaten van een breed scala aan mutageniteitstesten *in vitro* en *in vivo* geven aan dat het onwaarschijnlijk is dat aciclovir een genetisch risico vormt voor de mens.

Carcinogeniciteit: Aciclovir bleek niet carcinogeen te zijn in langetermijn studies bij de rat en de muis.

Teratogeniciteit: Systemische toediening van aciclovir in internationaal aanvaarde standaardtesten leidt niet tot embryotoxische of teratogene effecten bij ratten, konijnen of muizen. Bij een niet-standaard test bij ratten werden foetale afwijkingen waargenomen, maar alleen na zulke hoge subcutane doses dat maternale toxiciteit werd geproduceerd. De klinische relevantie van deze bevindingen is onzeker.

Fertilititeit: Bij aciclovirdoses die aanzienlijk hoger waren dan de therapeutische doses, werden bij ratten en honden grotendeels omkeerbare bijwerkingen op de spermatogenese en geassocieerde totale toxiciteit gemeld. Twee generatie studies bij muizen toonden geen enkel effect van aciclovir op de vruchtbaarheid aan.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijn cellulose [Graad 101]
Natriumzetmeelglycollaat [Type - A]
Povidon [K - 30]
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aciclovir tabletten zijn verkrijgbaar in heldere PVC- Aluminium folie blisterverpakkingen.


Verpakkingsgroottes:

25, 30, 35, 50, 70, 100 en 500 tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Aciclovir Aurobindo 800 mg, tabletten	RVG 121892	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2405 Pag. 8 van 8

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

Aurobindo Pharma B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 121892: Aciclovir Aurobindo 800 mg, tabletten

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING/_VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 april 2019
Datum van laatste verlenging: 28 februari 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.3: 17 oktober 2024.