

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aciclovir Accord 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml bevat aciclovirnatrium overeenkomend met 25 mg aciclovir.

Elke injectieflacon met 10 ml concentraat bevat aciclovirnatrium overeenkomend met 250 mg aciclovir.

Elke injectieflacon met 20 ml concentraat bevat aciclovirnatrium overeenkomend met 500 mg aciclovir.

Elke injectieflacon met 40 ml concentraat bevat aciclovirnatrium overeenkomend met 1 g aciclovir.

Hulpstof met bekend effect:

Elke ml oplossing bevat 2,67 mg natrium (ongeveer 0,116 mmol).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.

Een heldere, kleurloze of bijna kleurloze oplossing, afgevuld in een glazen injectieflacon. Als de oplossing tegen het licht wordt gehouden, moet die praktisch vrij zijn van deeltjes.

De pH-waarde ligt tussen 10,7 en 11,7.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Aciclovir Accord is geïndiceerd voor:

- behandeling en profylaxe van herpes simplex infecties
 - bij patiënten die beenmergtransplantaties ondergaan
 - bij remissie-inductiekuren bij patiënten met acute leukemie

- behandeling van
 - primaire en recidiverende varicella zoster infecties bij immunogecompromiteerde 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

Aciclovir Accord dient alleen te worden toegediend door langzame intraveneuze infusie gedurende 1 uur. Aciclovir Accord mag nooit worden toegediend als bolusinjectie (zie ook rubriek 6.6).

Behandelingsduur

Bij patiënten met herpes simplex encefalitis is de duur van de behandeling met Aciclovir Accord 10 dagen. Bij patiënten met neonatale herpes is de duur van de behandeling met Aciclovir Accord gewoonlijk 14-21 dagen.

Bij patiënten met andere herpes simplex infecties en bij patiënten met herpes zoster is de duur van de behandeling met Aciclovir Accord 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 Aciclovir Accord wordt bepaald door de 'at risk'-periode.

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 Aciclovir Accord 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 Aciclovir Accord 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 Aciclovir Accord 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 Aciclovir Accord 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 Aciclovir Accord 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 is 20 mg/kg lichaamsgewicht Aciclovir Accord 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 aciclovir 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 Aciclovir Accord 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. De volgende dosisaanpassingen worden aangeraden:

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 om de 12 uur	10 mg/kg lichaamsgewicht, toegediend om de 12 uur
10 - 25 ml/min	5 mg/kg lichaamsgewicht om de 24 uur	10 mg/kg lichaamsgewicht, toegediend om de 24 uur
0 - 10 ml/min	2,5 mg/kg om de 24 uur te	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/1,73 m ²	10 mg/kg lichaamsgewicht, tweemaal daags	20 mg/kg lichaamsgewicht, tweemaal daags
10 - 25 ml/min/1,73 m ²	5 mg/kg lichaamsgewicht, tweemaal daags	10 mg/kg lichaamsgewicht, tweemaal daags
0 - 10 ml/min/1,73 m 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 of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

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 aciclovir werd gestopt (zie rubriek 4.8).

Bij patiënten die met Aciclovir Accord worden behandeld, moet men zorgen voor een goede vochtbalans. Ook bij patiënten, die met hoge doseringen Aciclovir Accord 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.

Dit geneesmiddel bevat 26,7 mg natrium per injectieflacon van 10 ml, overeenkomend met 1,41% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium voor volwassenen (2g), 53,4 mg natrium per injectieflacon van 20 ml, overeenkomend met 2,82% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium voor volwassenen, en 106,8 mg natrium per injectieflacon van 40 ml, overeenkomend met 5,65% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium voor volwassenen.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Aciclovir wordt hoofdzakelijk onveranderd uitgescheiden door middel van actieve tubulaire excretie door de nieren. De mogelijkheid bestaat dat andere, gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen met eenzelfde eliminatiemechanisme als aciclovir, de plasmaconcentraties van aciclovir kunnen verhogen. Probenecide en cimetidine verlengen de AUC van aciclovir via dit mechanisme en verlagen de renale klaring van aciclovir. Vanwege de grote therapeutische breedte van aciclovir zijn echter geen doseringsaanpassingen noodzakelijk.

Bij patiënten die intraveneus Aciclovir Accord toegediend krijgen, is oplettendheid vereist indien andere geneesmiddelen worden toegediend met eenzelfde eliminatiemechanisme als aciclovir, vanwege het risico op verhoogde plasmaconcentraties van één of beide geneesmiddelen of 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 intraveneus Aciclovir Accord met geneesmiddelen die andere aspecten van de fysiologie van de nier beïnvloeden (bijvoorbeeld ciclosporine, tacrolimus), moet ook 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

Aciclovir voor i.v. infusie 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 aciclovir op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8. Bijwerkingen

De frequentie categorieën voor de bijwerkingen die hieronder worden weergegeven, zijn geschat. Voor de meeste bijwerkingen waren er geen geschikte gegevens beschikbaar om de incidentie mee te bepalen. Bovendien kan de incidentie van bijwerkingen afhankelijk van de indicatie variëren.

De volgende conventie is gebruikt voor de classificatie van bijwerkingen naar frequentie: zeer vaak (> 1/10); vaak (>1/100, <1/10); soms (>1/1000, <1/100), zelden (>1/10.000, <1/1000); zeer zelden (<1/10.000).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

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

Immuunsysteemaandoeningen:

Zeer zelden: anafylaxie.

Psychische stoornissen en zenuwstelselaandoeningen:

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

De hierboven vermelde bijwerkingen zijn meestal reversibel en worden vooral gemeld bij patiënten met verminderde nierfunctie of andere predisponerende factoren (zie rubriek 4.4).

Bloedvataandoeningen:

Vaak: flebitis.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Zeer zelden: dyspneu.

Maagdarmsstelselaandoeningen:

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

Nierpijn kan in verband worden gebracht met nierfalen en kristalurie.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Zeer zelden: vermoeidheid, 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

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

Patiënten dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden 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 agentia, nucleosiden en nucleotiden m.u.v. reverse transcriptase remmers, ATC-code: J05AB01.

Werkingsmechanisme

Aciclovir is een synthetisch purinenucleoside-analoog met remmende in vitro- en in vivo-werking tegen herpesvirussen bij de mens, inclusief herpes-simplex-virus types 1 en 2 (HSV-1 en HSV-2), Varicella-zoster-virus (VZV), Epstein-Barr-virus (EBV) en cytomegalovirus (CMV). In celculturen ontwikkelt aciclovir zijn grootste antivirale activiteit tegen HSV-1, gevolgd door (in afnemende volgorde) HSV-2, VZV, EBV en CMV.

De remmende werking van aciclovir tegen HSV-1, HSV-2, VZV en EBV is bijzonder selectief. Voor het enzym thymidinekinase (TK) van normale, niet-geïnfecteerde cellen is aciclovir geen effectief substraat; vandaar dat de toxiciteit voor gastheercellen van zoogdieren gering is. Door HSV, VZV en EBV gecodeerd TK zet echter aciclovir om in aciclovirmonofosfaat, een nucleoside-analoog dat door cellulaire enzymen verder in difosfaat en uiteindelijk in trifosfaat wordt omgezet. Aciclovirtrifosfaat beïnvloedt het virale DNA-polymerase en door de incorporatie in het virale DNA wordt de virale DNA-replicatie geremd en 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 (C^{ss}_{max}) 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 (C^{ss}_{min}) 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- (C^{ss}_{max}) en dalspiegels (C^{ss}_{min}) gevonden als de dosering van 250 mg/m² vervangen werd door 5 mg/kg en die van 500 mg/m² vervangen werd door 10 mg/kg. 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 (C^{ss}_{max}) van 61,2 μM (13,8 $\mu\text{g/ml}$) en dalplasmaspiegels (C^{ss}_{min}) van 10,1 μM (2,3 $\mu\text{g/ml}$) gevonden. 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 een C_{max} van 83,5 μM (18,8 $\mu\text{g/ml}$) en C_{min} 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 (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

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. 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. De enige relevante metaboliet van aciclovir is 9-carboxymethoxymethylguanidine en ongeveer 10-15 % van een toegediende dosis aciclovir wordt als deze metaboliet 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

Mutageniteit:

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

Carcinogeniteit:

Er werd bij aciclovir bij lange termijnstudies met ratten en muizen geen carcinogeniciteit waargenomen.

Teratogeniteit:

De systemische toediening van aciclovir in internationaal erkende standaardtests leidde bij konijnen, ratten of muizen niet tot embryotoxische of teratogene gevolgen.

In een test met ratten die niet standaard was, werden foetale afwijkingen waargenomen, maar uitsluitend bij onderhuidse doses die zo hoog waren, dat ze toxiciteit bij het moederdier veroorzaakten. Welke klinische betekenis deze bevindingen hebben, is onzeker.

Vruchtbaarheid:

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Natriumhydroxide (om de pH te corrigeren)
Geconcentreerd zoutzuur (om de pH te corrigeren)
Water voor injectie

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3. Houdbaarheid

18 maanden.

Na verdunning: De chemische en fysische stabiliteit na verdunning is aangetoond gedurende 24 uur bij kamertemperatuur (20-25°C). Vanuit microbiologisch oogpunt dient het verdunde product direct te worden gebruikt. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker/toediener verantwoordelijk voor de houdbaarheid en de toestand waarin het wordt toegediend. Als de verdunning onder goedgekeurde aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden, mag het product maximaal 24 uur bij kamertemperatuur, onder de 25°C, worden bewaard.

Waarschuwing: Voor soortgelijke, goedgekeurde producten zijn er verschillen in de houdbaarheid na verdunning.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacons van helder glas van 10, 20 of 50 ml (met vulvolumes van respectievelijk 10, 20 en 40 ml) met rubberen stop en aluminium flip-off zegel.

Het wordt geleverd in verpakkingsgrootten à 1, 5 of 10 injectieflacons.

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

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Uitsluitend voor éénmalig gebruik. Ongebruikte oplossing dient te worden weggegooid. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

Bepaal aan de hand van de berekende dosis het juiste aantal van de te gebruiken injectieflacons van de juiste sterkte.

Toediening:

De vereiste dosis aciclovir moet door middel van een langzame, intraveneuze infusie gedurende 1 uur worden toegediend. Aciclovir Accord mag worden toegediend met behulp van een infusiepomp met doseringsregeling.

Aciclovir Accord mag ook verder worden verdund tot een aciclovirconcentratie van niet meer dan 5 mg/ml (0,5% w/v) voor toediening door middel van infusie.

Voeg het benodigde volume van Aciclovir Accord toe aan een van de hieronder aanbevolen infusievloeistoffen en schud goed om het goed te vermengen.

Bij kinderen en pasgeborenen is het aan te bevelen om het infusievolume zo klein mogelijk te houden, en derhalve wordt aanbevolen om de verdunning te baseren op 4 ml oplossing (100 mg aciclovir) toegevoegd aan 20 ml infusievloeistof.

Bij volwassenen wordt aanbevolen om infusiezakken met een inhoud van 100 ml te gebruiken, zelfs wanneer hierdoor een aciclovir-concentratie zou ontstaan die aanzienlijk onder 0,5% w/v ligt. Men kan dus een infusiezak van 100 ml gebruiken voor doses tussen 250 mg en 500 mg aciclovir (10 en 20 ml oplossing), maar voor doses tussen 500 en 1000 mg dient een tweede zak te worden gebruikt.

Als aciclovir wordt verdund volgens de aanbevolen richtlijnen, is het compatibel met de volgende infusievloeistoffen, en maximaal 24 uur stabiel bij kamertemperatuur (onder de 25°C):

Natriumchloride intraveneuze infusie (0,45% en 0,9% w/v)
Natriumchloride (0,18% w/v) en glucose (4% w/v) intraveneuze infusie
Natriumchloride (0,45% w/v) en glucose (2,5% w/v) intraveneuze infusie
Ringer-lactaat intraveneuze infusie (Hartmanns oplossing)

Als aciclovir volgens de bovenstaande richtlijnen wordt verdund, ontstaat er een acicloviroplanning van niet meer dan 0,5% w/v.

Aangezien dit geneesmiddel geen antimicrobieel conserveringsmiddel bevat, moet verdunning plaatsvinden onder volledig aseptische omstandigheden onmiddellijk vóór het gebruik en moet eventueel ongebruikte oplossing worden afgevoerd.

Indien voor of tijdens de infusie enige zichtbare troebeling of kristallisatie van de oplossing optreedt, dient het preparaat te worden afgevoerd.

Verenigbaarheid is aangetoond met polypropyleen (PP) injectiespuiten, non-polyvinylchloride (PVC) i.v. toedieningssets en non-polyvinylchloride (PVC) infusiezakken.

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

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederland

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

RVG 124028

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 mei 2020
Datum van laatste verlenging: 19 maart 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

De laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 12 september 2024