

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aciclovir Noridem 250 mg poeder voor oplossing voor infusie
Aciclovir Noridem 500 mg poeder voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

250 mg: Elke flacon bevat 250 mg aciclovir (als natriumzout).
500 mg: Elke flacon bevat 500 mg aciclovir (als natriumzout).

Hulpstof met bekend effect

250 mg: Dit geneesmiddel bevat 1,14 mmol (of 26,1 mg) natrium per flacon.
500 mg: Dit geneesmiddel bevat 2,27 mmol (of 52,2 mg) natrium per flacon.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor infusie.

Wit tot gebroken wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Aciclovir Noridem is geïndiceerd voor gebruik bij patiënten met immuunsuppressie voor:

- Infecties met het *varicellazostervirus* (VZV)
- Infectie met het *herpes simplexvirus* (HSV)

Aciclovir Noridem is geïndiceerd voor gebruik bij immunocompetente patiënten voor:

VZV-infecties

- Ernstige gordelroos vanwege de omvang van laesies of hun vermogen tot progressie
- Waterpokken bij zwangere vrouwen, bij wie de uitslag 8-10 dagen vóór de bevalling optreedt.
- Varicella bij pasgeborenen
- Pasgeborenen vóórdát uitslag optreedt, wanneer het beginstadium van waterpokken optrad bij de moeder binnen de periode van 5 dagen vóór tot 2 dagen na de bevalling
- Ernstige vormen van waterpokken bij kinderen jonger dan 1 jaar
- Waterpokken met complicaties, in het bijzonder varicellapneumonie

HSV-infecties

- Ernstige primaire genitale herpesinfectie
- Behandeling van acute herpetische gingivostomatitis, wanneer functioneel ongemak orale behandeling onmogelijk maakt
- Kaposi-Juliusberg dermatitis (eczema herpeticum)

- Behandeling van herpetische meningo-encefalitis

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering voor patiënten met een normale nierfunctie staat hieronder vermeld. Bij patiënten met een abnormale nierfunctie moet de dosering worden aangepast op basis van de mate van nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2 “Dosering bij patiënten met nierinsufficiëntie”).

Voor aanbevelingen voor de duur van de behandeling: zie rubriek 4.2 “Duur van de behandeling”.

Dosering bij patiënten met normale nierfunctie

Volwassenen en adolescenten (ouder dan 12 jaar)

- Infecties met *varicellazostervirus* (VZV): 10 mg/kg elke 8 uur; 10-15 mg/kg elke 8 uur bij zwangere vrouwen;
- *Herpes simplex virus* (HSV) (met uitzondering van meningo-encefalitis): 5 mg/kg elke 8 uur.
- Herpetische meningo-encefalitis: 10 mg/kg elke 8 uur.

Patiënten met overgewicht moeten de aanbevolen dosis voor volwassenen krijgen op basis van hun ideale lichaamsgewicht in plaats van hun werkelijke lichaamsgewicht.

Pediatrische patiënten

Bij kinderen ouder dan 3 maanden

Bij kinderen tussen 3 maanden en 12 jaar oud moet de dosering worden berekend op basis van lichaamsgewicht.

- HSV-infectie (met uitzondering van meningo-encefalitis) of VZV-infecties: 10 mg/kg elke 8 uur, met een maximale dosis van 400 mg elke 8 uur.
- HSV-meningo-encefalitis of VZV-infectie in kinderen met immuunsuppressie: 20 mg/kg elke 8 uur, met een maximale dosis van 800 mg elke 8 uur.

Pasgeborenen

Bij pasgeborenen en zuigelingen tot 3 maanden oud wordt de dosering berekend op basis van lichaamsgewicht.

- Bij bewezen of het vermoeden van neonatale herpes is de aanbevolen dosering 20 mg/kg lichaamsgewicht IV elke 8 uur gedurende 21 dagen voor gedissemineerde aandoening en CNA, of gedurende 14 dagen voor aandoening beperkt tot de huid en slijmvliezen.

Dosering bij patiënten met nierinsufficiëntie

Het interval tussen twee doses en de dosering moeten worden aangepast op basis van de klaring van creatinine in ml/min. voor volwassenen en adolescenten, en in ml/min./1,73 m² voor zuigelingen en kinderen jonger dan 13 jaar. Bij het per infusie toedienen van aciclovir aan patiënten met nierinsufficiëntie wordt voorzichtigheid aanbevolen. Bij dergelijke patiënten moet speciale aandacht worden besteed aan het zorgen voor adequate vloeistofinname.

De volgende aanpassingen van de dosering worden voorgesteld.

Aanbevolen aanpassing van dosering bij volwassenen en adolescenten ouder dan 12 jaar met nierinsufficiëntie:

Klaring van creatinine	Aanbevolen dosiseenheid en doseerfrequentie per indicatie	
	HSV- of VZV-infecties (met uitzondering van meningo-encefalitis)	VZV-infecties bij kinderen met verzwakt immuunsysteem of herpetische meningo-encefalitis
25-50 ml/min.	5 mg/kg lichaamsgewicht elke 12 uur	10 mg/kg lichaamsgewicht elke 12 uur
10-25 ml/min.	5 mg/kg lichaamsgewicht elke 24 uur	10 mg/kg lichaamsgewicht elke 24 uur
0 (anurie) tot 10 ml/min.	2,5 mg/kg lichaamsgewicht elke 24 uur	5 mg/kg lichaamsgewicht elke 24 uur
Patiënten aan hemodialyse	2,5 mg/kg lichaamsgewicht elke 24 uur en na hemodialyse	5 mg/kg lichaamsgewicht elke 24 uur en na hemodialyse

Aanpassing van dosering bij kinderen tot en met 12 jaar, zuigelingen en pasgeborenen met nierinsufficiëntie:

Klaring van creatinine (ml/min./1,73 m ²)	Aanbevolen dosiseenheid en doseerfrequentie per indicatie	
	HSV- of VZV-infecties (met uitzondering van meningo-encefalitis)	VZV-infecties bij patiënten met verzwakt immuunsysteem of met herpetische meningo-encefalitis
25-50 ml/min./1,73 m ²	Tweemaal daags 10 mg/kg lichaamsgewicht	Tweemaal daags 20 mg/kg lichaamsgewicht
10-25 ml/min./1,73 m ²	Tweemaal daags 5 mg/kg lichaamsgewicht	Tweemaal daags 10 mg/kg lichaamsgewicht
0 (anurie) tot 10 ml/min./1,73 m ²	Tweemaal daags 2,5 mg/kg lichaamsgewicht	Tweemaal daags 5 mg/kg lichaamsgewicht
Patiënten aan hemodialyse	Tweemaal daags 2,5 mg/kg lichaamsgewicht na hemodialyse	Tweemaal daags 5 mg/kg lichaamsgewicht na hemodialyse

Ouderen

Bij oudere patiënten moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van nierinsufficiëntie en moet de dosering worden aangepast op basis van de klaring van creatinine (zie rubriek 4.2 “Dosering bij patiënten met nierinsufficiëntie”).

Er moet worden toegezien op een toereikende vloeistofinname.

Duur van de behandeling

De duur van de behandeling is over het algemeen 5 dagen, maar kan worden aangepast afhankelijk van de toestand van de patiënt en de reactie op de behandeling. De duur is:

- 8-10 dagen voor infecties met het *varicellazostervirus*
- 10 dagen voor de behandeling van herpetische meningo-encefalitis; de behandelduur moet worden aangepast aan de toestand van de patiënt en zijn/haar reactie op de behandeling
- 5-10 dagen voor andere infecties met het *herpes simplex virus*
- 14 dagen voor de behandeling van neonatale herpes voor mucocutane infecties (huid/ogen/mond)
- 21 dagen voor de behandeling van neonatale herpes voor gedissemineerde aandoening of aandoening van het centrale zenuwstelsel.

De duur van een profylactische behandeling met Aciclovir Noridem wordt bepaald door de lengte van de risicoperiode.

Toedieningswijze

Uitsluitend intraveneus gebruik:

Elke dosis moet langzaam intraveneus worden geïnjecteerd (door middel van een pomp of infusie) **over een periode van ten minste één uur.**

Voor instructies voor de reconstitutie van het geneesmiddel vóór toediening: zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Speciale waarschuwingen

Dit geneesmiddel kan niet worden gebruikt als behandeling of profylaxis van postzosterpijn. Concomitant gebruik van andere nefrotoxische geneesmiddelen vergroot het risico op nierinsufficiëntie. Wees voorzichtig bij het IV toedienen van aciclovir samen met andere nefrotoxische geneesmiddelen. Als pijn aan de nieren optreedt, moet rekening worden gehouden met verminderde nierfunctie en moet worden overwogen de behandeling te staken.

Voorzorgen bij gebruik

Hydratatiestatus van de patiënt

Er moet worden gezorgd voor toereikende vloeistofinname, met name bij patiënten die risico lopen op dehydratie. Dit geldt in het bijzonder voor ouderen, en voor patiënten die aciclovir IV krijgen of die hoger doses aciclovir oraal krijgen.

Patiënten met nierinsufficiëntie en ouderen

Aangezien aciclovir wordt geëlimineerd via de nieren moet de dosering worden afgestemd op de klaring van creatinine (zie rubriek 4.2).

Ouderen hebben waarschijnlijk een verminderde nierfunctie, waardoor een lager dosering aciclovir dient te worden overwogen bij deze patiënten.

Neurologische afwijkingen (zie rubriek 4.8) komen waarschijnlijk frequenter voor bij patiënten met nierinsufficiëntie en bij oudere patiënten met potentiële nierinsufficiëntie.

Oudere patiënten en/of patiënten met nierinsufficiëntie moeten nauwlettend worden gemonitord om deze ongewenste neurologische effecten vast te stellen; in de meeste gevallen zijn deze effecten reversibel na het stoppen van de behandeling (zie rubriek 4.8).

Voorzorgen met betrekking tot intraveneuze toediening

Intraveneuze doses moeten worden toegediend als infusie over een periode van ten minste één uur, om precipitatie van aciclovir in de nieren te voorkomen; snelle of bolusinjecties moeten worden vermeden.

Bij toediening via een infusiezak moet de gereconstitueerde acicloviroplanning worden verdund, waarbij moet worden opgepast dat de maximale concentratie van 5 mg/ml aciclovir per zak niet wordt overschreden (zie rubrieken 4.8 en 6.6).

Bij patiënten die aciclovir krijgen als IV infusie met hoge doses (bijvoorbeeld ter behandeling van herpetische encefalitis), moet speciaal worden gelet op de nierfunctie, met name wanneer patiënten gedehydrateerd zijn of nierinsufficiëntie hebben. De gereconstitueerde acicloviropplossing voor IV infusie heeft een pH-waarde van circa 11,0 en mag niet oraal worden toegediend.

Er zijn gevallen van verdunningsfouten gemeld bij de toediening van aciclovir door middel van injectie. Het is van belang om de procedures voor reconstitutie en verdunning strikt te volgen bij toediening van aciclovir in een infusiezak (zie rubriek 6.6).

Langdurige behandeling

Langdurige behandeling met of herhaaldelijke toediening van aciclovir bij patiënten met ernstige immuunsuppressie kan leiden tot selectie van virusstammen met verminderde gevoeligheid voor aciclovir, wat kan resulteren in een gebrek aan reactie op voortgezette behandeling met aciclovir (zie rubriek 5.1).

Hulpstof met bekend effect

Flacon van 250 mg:

Dit geneesmiddel bevat 26,1 mg natrium per flacon, hetgeen overeenkomt met 1,3% van de maximale dagelijkse natriuminname van 2 g natrium voor volwassenen zoals aanbevolen door de WHO.

Flacon van 500 mg:

Dit geneesmiddel bevat 52,2 mg natrium per flacon, hetgeen overeenkomt met 2,6% van de maximale dagelijkse natriuminname van 2 g natrium voor volwassenen zoals aanbevolen door de WHO.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Combinaties om rekening mee te houden

- Andere nefrotoxische geneesmiddelen

Risico op toegenomen nefrotoxiciteit.

Concomitant gebruik van geneesmiddelen met inherente niertoxiciteit verhogen het risico op nefrotoxiciteit. Indien een dergelijke combinatie vereist is, moeten nierfunctietests worden uitgevoerd om de nierfunctie nauwlettend te bewaken.

Aciclovir wordt voornamelijk in ongewijzigde vorm geëlimineerd in de urine door actieve afscheiding in de nierbuisjes.

Elke co-medicatie die met dit mechanisme concurreert, kan de concentratie aciclovir in het plasma verhogen. Probenecide en cimetidine vergroten de AUC van aciclovir vanwege dit mechanisme en verminderen de klaring van aciclovir via de nieren.

Er is echter geen aanpassing van de dosering vereist vanwege de brede therapeutische index van aciclovir.

Bij patiënten die aciclovir intraveneus ontvangen is voorzichtigheid geboden bij co-toediening van geneesmiddelen die concurreren met aciclovir om eliminatie, vanwege de potentiële toename van het plasmagehalte van een van of al deze geneesmiddelen of hun metabolieten.

Er zijn toenames van de AUC's van aciclovir en de inactieve metaboliet mycofenolaatmofetil (een immunosuppressivum gebruikt bij transplantatiepatiënten) waargenomen bij co-toediening van deze geneesmiddelen.

Ook moet speciaal worden opgepast (door bewaking op verandering van nierfunctie) bij co-toediening van aciclovir intraveneus met geneesmiddelen die andere aspecten van de nierfysiologie beïnvloeden (bijvoorbeeld ciclosporine of tacrolimus).

- Lithium

Als **lithium** concomitant wordt toegediend met hoge doses IV aciclovir, moet het lithiumgehalte in het serum nauwlettend worden bewaakt vanwege het risico op lithiumtoxiciteit.

- Theofylline

Er is een toename van circa 50% in de AUC van de totale hoeveelheid toegediende **theofylline** waargenomen bij een klinische studie die werd uitgevoerd onder 5 mannelijke proefpersonen tijdens co-toediening met aciclovir. Het testen van plasmaconcentraties wordt aanbevolen bij co-toediening met aciclovir.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Uit dierproeven is een teratogeen effect gebleken bij één soort en bij zeer hoge doses. Systemische toediening van aciclovir in internationaal aanvaarde standaardtests wijst echter niet op directe of indirecte schadelijke effecten qua reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

In een zwangerschapsregister voor aciclovir na het op de markt brengen van dit geneesmiddel zijn de resultaten van zwangerschappen gedocumenteerd bij vrouwen die zijn blootgesteld aan enige formulering van aciclovir. Uit het register blijkt geen toename van het aantal aangeboren afwijkingen onder aan aciclovir blootgestelde personen ten opzichte van de algemene populatie, en de aangeboren afwijkingen vertoonden geen uniciteit of consistent patroon dat een gemeenschappelijke oorzaak suggereerde.

De afwezigheid van enig risico kan echter alleen worden geverifieerd door epidemiologische studies.

Overweeg het gebruik van aciclovir alleen wanneer de potentiële voordelen zwaarder wegen dan de mogelijkheid van onbekende risico's.

Borstvoeding

Na orale toediening van vijfmaal daags 200 mg is aciclovir gedetecteerd in menselijke moedermelk met concentraties variërend van 0,6 tot 4,1 keer het overeenkomstige plasmaniveau. Deze niveaus zouden zogende baby's mogelijk blootstellen aan aciclovirdoses van maximaal 0,3 mg/kg/dag.

Met het oog op het voorgenoemde en de ernst van de aandoeningen waarvoor behandeling met Aciclovir Noridem is bedoeld, moet het geven van borstvoeding worden vermeden.

Vruchtbaarheid

Er is geen informatie over het effect van aciclovir op de vruchtbaarheid van vrouwen.

Uit een studie met 20 mannelijke patiënten met een normaal aantal zaadcellen is gebleken dat orale toediening van aciclovir met doses tot 1 g per dag voor de duur van maximaal zes maanden geen klinisch significant effect had op het aantal spermatozoa, hun motiliteit of hun morfologie. Bevindingen van vruchtbaarheidsonderzoeken bij dieren zijn opgenomen in rubriek 5.3.

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

Aciclovir voor oplossing voor injectie (IV) wordt gewoonlijk gebruikt voor patiënten die zijn opgenomen in een ziekenhuis, en informatie over de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen is daarom over het algemeen niet van belang.

Er zijn geen studies uitgevoerd met betrekking tot de effecten van aciclovir op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De frequentie categorieën die zijn toegewezen aan de onderstaande bijwerkingen zijn vastgesteld op basis van klinische onderzoeksgegevens voor het classificeren van bijwerkingen, in de wetenschap dat deze incidentie kan variëren afhankelijk van de indicatie.

De frequentie van andere bijwerkingen kon niet worden ingeschat op basis van spontane meldingen, vanwege het gebrek aan geschikte gegevens voor het berekenen van hun frequentie.

De volgende conventie is gehanteerd voor de classificatie van bijwerkingen op basis van hun frequentie:

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 ($< 1/10.000$)

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

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Niet bekend: Trombocytopenie, leukopenie.

Immuunsysteemaandoeningen:

Niet bekend: Anafylactische reacties.

Zenuwstelselaandoeningen:

Niet bekend: Hoofdpijn, dronken gevoel.

Evenwichtsstoornissen, ataxie en dysartrie kunnen in combinatie of zelfs geïsoleerd voorkomen en wijzen op een cerebellair syndroom.

Soms kunnen ernstige neurologische aandoeningen optreden die duiden op encefalopathie. Dit zijn bijvoorbeeld aandoeningen als: agitatie, bevingen, myoclonus, stuipen, hallucinaties, psychose, sufheid en coma.

Deze verdwijnen gewoonlijk na het stoppen van de behandeling.

Deze neurologische tekenen worden gewoonlijk waargenomen bij patiënten met nierinsufficiëntie die doses hebben ontvangen die hoger zijn dan de aanbevolen dosering, of bij oudere patiënten (zie rubriek 4.4). Ze kunnen echter worden waargenomen zonder dat sprake is van deze bijdragende factoren. De aanwezigheid van deze symptomen vormt aanleiding tot een onderzoek naar de mogelijkheid van overdosering (zie rubriek 4.9).

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Niet bekend: Dyspneu.

Maag-darmstelselaandoeningen:

Vaak: Misselijkheid, braken, diarree, buikpijn.

Lever- en galaandoeningen:

Vaak: Reversibele toename van bilirubine in het serum en hepatische enzymen.

Niet bekend: Acute leverschade.

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Vaak: pruritus, uitslag, netelroos

Geïsoleerde gevallen van angio-oedeem

Nier- en urinewegaandoeningen:

Vaak: Verhoogd ureumgehalte en verhoogd creatininegehalte in het bloed.

Een snelle toename van het ureum- en creatininegehalte in het plasma kan verband houden met piekplasmaconcentraties en de hydratatiestatus van de patiënt. Om dit effect te voorkomen, mag het geneesmiddel niet worden toegediend via intraveneuze bolusinjectie, maar alleen als langzame infusie over een periode van één uur (zie rubriek 4.2).

Niet bekend: acuut nierfalen, met name bij oudere patiënten of patiënten met nierinsufficiëntie als de dosering wordt overschreden, pijn aan de nieren.

Pijn aan de nieren kan verband houden met nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Het risico op acuut nierfalen wordt vergroot door elk geval van overdosering en/of dehydratie, of door een combinatie met nefrotoxische geneesmiddelen. Er dient onderzoek te worden gedaan naar deze risicofactoren, ongeacht de leeftijd van de patiënt.

Het risico op nierinsufficiëntie kan worden voorkomen door inachtneming van de dosering, voorzorgsmaatregelen voor gebruik (met name het zorgen voor voldoende hydratatie) en langzame toediening (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Niet bekend: Vermoeidheid, koorts.

Vaak: Ontstoken huidlaesies of flebitis op de injectielocatie, wat in uitzonderlijke gevallen kan leiden tot necrose, in het geval van extravasatie of onvoldoende verdunning van de oplossing.

Deze ontstoken laesies houden verband met de alkalische pH-waarde van dit geneesmiddel.

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

Tekenen en symptomen

Overdosering van intraveneuze aciclovir heeft geleid tot een verhoogd creatininegehalte in het serum, ureum in het bloed en hieruit voortvloeiende nierinsufficiëntie. Neurologische effecten zoals verwarring, hallucinaties, agitatie, stuipen en coma zijn beschreven in verband met overdosering.

Beheersing

Patiënten moeten nauwlettend worden bewaakt op tekenen van toxiciteit.

Hemodialyse vergroot de eliminatie van aciclovir uit de bloedbaan aanzienlijk en kan daarom worden overwogen als beheersingsoptie in het geval van symptomatische overdosering.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Direct werkende antivirale middelen, nucleosiden en nucleotiden met uitzondering van reverse-transcriptase-inhibitoren, ATC-code: J05AB01.

Aciclovir is een specifieke inhibitor van het herpesvirus, met in-vitroactiviteit tegen *herpes simplex virus* type 1 en 2, en het *varicellazostervirus* (VZV).

Na fosforylering tot aciclovirtrifosfaat remt aciclovir de synthese van viraal DNA. De eerste fase van fosforylering wordt alleen gemedieerd door een specifiek viraal enzym.

Voor de virussen HSV en VZV is dit enzym een virale thymidinekinase, die alleen aanwezig is in cellen die door het virus zijn geïnfecteerd.

De fosforylering van aciclovirmonofosfaat tot aciclovirdi- en aciclovirtrifosfaat wordt gemedieerd door cellulaire kinases. Aciclovirtrifosfaat is een selectieve concurrerende inhibitor van polymerase van viraal DNA, en de opname van deze analoge nucleoside stopt de verlenging van de DNA-streng, waardoor de synthese van viraal DNA wordt onderbroken. Hierdoor wordt replicatie van het virus voorkomen.

Door zijn dubbele selectiviteit heeft aciclovir geen invloed op het metabolisme van gezonde cellen.

Uit onderzoek van een groot aantal klinische isolaten tijdens curatieve of preventieve behandeling met aciclovir is gebleken dat afname van de gevoeligheid voor aciclovir zeer zeldzaam is bij immunocompetente personen. Bij personen met een aangetast immuunsysteem (zoals ontvangers van orgaan- of beenmergtransplantaties, personen die chemotherapie tegen kanker ondergaan en personen die geïnfecteerd zijn met HIV) is af en toe verminderde gevoeligheid aangetroffen.

De zeldzame gevallen van resistentie die zijn waargenomen, komen over het algemeen voort uit de aanwezigheid van onvoldoende thymidinekinase, wat gepaard gaat met een lagere virulentie. Er zijn enkele gevallen van verminderde gevoeligheid voor aciclovir waargenomen na wijziging van thymidinekinase of polymerase van viraal DNA. De virulentie van deze virussen lijkt ongewijzigd te blijven.

Klinische studies

Er is geen informatie over het effect van orale of injecteerbare (IV) vormen van aciclovir op de vruchtbaarheid van vrouwen.

Uit een studie met 20 mannelijke patiënten met een normaal aantal zaadcellen is gebleken dat orale toediening van aciclovir met doses tot 1 g per dag voor de duur van maximaal 6 maanden geen klinisch significant effect had op het aantal spermatozoa, hun motiliteit of hun morfologie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Aciclovir wordt slechts gedeeltelijk geabsorbeerd door de darmen.

Na toediening van doses van 200 mg aciclovir elke vier uur aan volwassenen bedraagt de maximale gemiddelde concentratie bij equilibrium (C_{ssmax}) 0,7 µg/ml (3,1 µM).

Na toediening van doses van 400 mg en 800 mg elke vier uur aan volwassenen was de waargenomen toename van de C_{ssmax} proportioneel lager dan de dosis, met waarden tot 1,2 en 1,8 µg/ml (5,3 en 8 µM).

Distributie

Aciclovir wordt gedistribueerd naar weefsels, waaronder de hersenen, nieren, longen, lever, spieren, vaginale secretie en herpetische vesiculaire vloeistof.

Het gemiddelde distributievolume van 26 l toont aan dat aciclovir wordt gedistribueerd door het totale volume van lichaamswater. De schijnbare waarden na orale toediening (V_d/F) variëren van 2,3 tot 17,8 l/kg.

Aciclovir bindt zich slecht aan proteïnes in het plasma (9-33%), en interacties met geneesmiddelen waarbij aciclovir wordt verdrongen van zijn bindingslocaties worden niet verwacht.

De concentratie in de cerebrospinale vloeistof bedraagt circa 50% van de stabiele concentraties in plasma.

Biotransformatie

Aciclovir wordt voornamelijk in ongewijzigde vorm uitgescheiden door de nieren. 9-(carboxymethoxymethyl)-guanine, de voornaamste metaboliet in aciclovir, vormt circa 10-15% van de dosis die wordt uitgescheiden via de urine.

Eliminatie

De gemiddelde systemische blootstelling ($ASC_{0-\infty}$) aan aciclovir varieert tussen 1,9 en 2,2 $\mu\text{g}\cdot\text{u}/\text{ml}$ na een dosis van 200 mg. Bij volwassenen is de terminale plasmahalfwaardetijd van aciclovir na IV toediening van aciclovir circa 2,9 uur. De nierklaring van aciclovir ($CL_r=14,3 \text{ l/u}$) is veel groter dan de klaring van creatinine, wat aangeeft dat afscheiding via de nierbuisjes, naast glomerulaire filtratie, helpt bij de eliminatie van het geneesmiddel door de nieren. De halfwaardetijd en totale klaring van aciclovir is afhankelijk van de nierfunctie. Daarom wordt aanbevolen de dosering aan te passen voor patiënten met nierinsufficiëntie. De terminale plasmahalfwaardetijd in pasgeborenen (0-3 maanden) die werden behandeld met doses van 10 mg/kg, toegediend als infusie van één uur elke 8 uur, bedroeg 3,8 uur.

Bij ouderen neemt de totale klaringstijd toe met de leeftijd, evenals de klaringstijd voor creatinine, hoewel er weinig verandering is in de terminale plasmahalfwaardetijd.

Bij patiënten met chronisch nierfalen bedroeg de gemiddelde terminale halfwaardetijd 19,5 uur. De gemiddelde halfwaardetijd van aciclovir bedroeg 5,7 uur tijdens hemodialyse. Het aciclovirgehalte in het plasma nam tijdens dialyse met circa 60% af.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Mutageniciteit

De resultaten van een brede reeks mutageniciteitstests in-vitro en in-vivo wijzen erop dat het onwaarschijnlijk is dat aciclovir een genetisch risico oplevert voor de mens.

Carcinogeniciteit

Aciclovir bleek niet carcinogeen te zijn bij langetermijnonderzoek op ratten en muizen.

Teratogeniciteit

Systemische toediening van aciclovir in internationaal aanvaarde standaardtests hebben niet geleid tot embryotoxische of teratogenische effecten bij konijnen, ratten of muizen.

Bij een niet-standaardtest bij ratten werden foetale afwijkingen waargenomen, maar alleen na subcutane doses die zo hoog waren dat maternale toxiciteit optrad. De klinische relevantie van deze bevindingen is onzeker.

Vruchtbaarheid

Er zijn grotendeels reversibele ongunstige effecten voor de spermatogenese gemeld in verband met algemene toxiciteit bij ratten en honden, maar uitsluitend bij doses aciclovir die beduidend hoger zijn dan die welke therapeutisch worden toegepast. Uit onderzoeken over twee generaties bij muizen is geen effect van (oraal toegediende) aciclovir op de vruchtbaarheid gebleken.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumhydroxide (gebruikt voor aanpassing van de pH-waarde)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

30 maanden

Na reconstitutie voor 250 mg:

Chemische en fysieke stabiliteit bij gebruik is aangetoond gedurende 24 uur bij 23-27 °C in kunstlicht en bij 2-8 °C bij oplossing in 10 ml water voor injecties of een oplossing van natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) voor injectie.

Na reconstitutie voor 500 mg:

Chemische en fysieke stabiliteit bij gebruik is aangetoond gedurende 24 uur bij 23-27 °C in kunstlicht en bij 2-8 °C bij oplossing in 20 ml water voor injecties of een oplossing van natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) voor injectie.

Na verdunning voor 250 mg:

Chemische en fysieke stabiliteit bij gebruik is aangetoond gedurende 12 uur bij 23-27 °C bij een aciclovirconcentratie van 2,5 mg/ml na verdunning met de compatibele oplossingen genoemd in rubriek 6.6.

Na verdunning voor 500 mg:

Chemische en fysieke stabiliteit bij gebruik is aangetoond gedurende 12 uur bij 23-27 °C bij een aciclovirconcentratie van 5,0 mg/ml na verdunning met de compatibele oplossingen genoemd in rubriek 6.6.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het middel meteen gebruikt worden. Als het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de opslagtijden en -omstandigheden van het gebruiksklare product vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker; deze zouden normaliter niet langer dan 24 uur moeten bedragen bij 2 tot 8 °C of langer dan de bovengenoemde tijd voor de chemische en fysieke stabiliteit bij gebruik. Daarbij geldt de kortste van beide tijden, tenzij het openen/reconstitueren/verdunnen heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

Ongebruikte restoplossingen moeten weggegooid worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

250 mg:

Transparante glazen flacons van type I met een inhoud van 10 ml, afgesloten met een rubberen stop van 20 mm van broombutyl en aluminium afdichtingen van 20 mm, met gekleurde (donkerblauwe) kunststof schroefdroppen.

500 mg:

Transparante glazen flacons van type I met een inhoud van 20 ml, afgesloten met een rubberen stop van 20 mm van broombutyl en aluminium afdichtingen van 20 mm, met gekleurde (gele) kunststof schroefdroppen.

Verpakkingsformaten: 1, 5 of 10 flacons.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Moet onmiddellijk vóór gebruik worden bereid. Ongebruikte restoplossingen moeten weggegooid worden. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

Reconstitutie:

Aciclovir Noridem moet worden gereconstitueerd met de volgende volumes water voor injecties of oplossing natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) voor injectie, om een oplossing te verkrijgen van 25 mg aciclovir per ml:

Formuleringsvolume van vloeistof voor reconstitutie

Flacon van 250 mg 10 ml
Flacon van 500 mg 20 ml

Voor de berekende dosis moet het juiste aantal flacons van de juiste sterkte worden bepaald. Voor het reconstitueren van elke flacon moet het aanbevolen volume infusievloeistof worden toegevoegd en moet het geheel zachtjes worden geschud tot de inhoud van de flacon volledig is opgelost.

Toediening

De vereiste dosis Aciclovir Noridem moet worden toegediend door langzame intraveneuze infusie gedurende een periode van één uur.

Na reconstitutie kan Aciclovir Noridem worden toegediend met een infusiepomp met afgifteregeling. Als alternatief kan de gereconstitueerde oplossing verder worden verdund om een aciclovirconcentratie van maximaal 5 mg/ml (0,5% massaconcentratie) te verkrijgen voor toediening per infusie.

Het vereiste volume gereconstitueerde oplossing voor de gekozen infusieoplossing moet worden toegevoegd, conform de aanbeveling hieronder, en het geheel moet goed worden geschud om te zorgen voor een goede vermenging.

Voor kinderen en zuigelingen, waarbij het raadzaam is het volume van de infusievloeistof tot een minimum te beperken, wordt aanbevolen de verdunning te baseren op 4 ml gereconstitueerde oplossing (100 mg aciclovir) toegevoegd aan 20 ml infusievloeistof.

Voor volwassenen wordt aanbevolen infusiezakken met 100 ml infusievloeistof te gebruiken, zelfs als dit zou leiden tot een aciclovirconcentratie die aanzienlijk lager is dan 0,5% massaconcentratie. Zo kan één infusiezak van 100 ml worden gebruikt voor elke dosis tussen 250 mg en 500 mg aciclovir (10 en 20 ml gereconstitueerde oplossing), maar moet een tweede zak worden gebruikt voor doses tussen 500 mg en 1000 mg.

Na verdunning conform de aanbevolen schema's is Aciclovir Noridem compatibel met de volgende infusievloeistoffen:

- Oplossing natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) voor injectie
- Intraveneuze infusie natriumchloride (0,45% massaconcentratie)
- Intraveneuze infusie natriumchloride (0,18% massaconcentratie) en glucose (4% massaconcentratie)
- Intraveneuze infusie natriumchloride (0,45% massaconcentratie) en glucose (2,5% massaconcentratie)
- Samengestelde intraveneuze infusie natriumlactaat (Hartmann-oplossing).

Wanneer Aciclovir Noridem wordt verdund conform het bovenstaande schema, geeft het een aciclovirconcentratie van maximaal 0,5% massaconcentratie.

Aangezien geen antimicrobieel middel is inbegrepen, moeten reconstitutie en verdunning onder volledig aseptische omstandigheden en onmiddellijk vóór gebruik worden uitgevoerd, en moet ongebruikte oplossing worden weggegooid.

De gereconstitueerde of verdunde oplossingen mogen niet worden gekoeld.

Als zichtbare vertroebeling of kristallisatie optreedt in de oplossing vóór of tijdens infusie, moet het

preparaat worden weggegooid.

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

Noridem Enterprises Limited.
Evagorou & Makariou,
Mitsi Building 3, Office 115,
Nicosia 1065, Cyprus

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

RVG 128228 Aciclovir Noridem 250 mg poeder voor oplossing voor infusie
RVG 128229 Aciclovir Noridem 500 mg poeder voor oplossing voor infusie

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 december 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST