

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aciclovir Accord 200 mg, tabletten

Aciclovir Accord 400 mg, tabletten

Aciclovir Accord 800 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Aciclovir Accord 200 mg: Elke tablet bevat 200 mg aciclovir.

Aciclovir Accord 400 mg: Elke tablet bevat 400 mg aciclovir.

Aciclovir Accord 800 mg: Elke tablet bevat 800 mg aciclovir.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten

Aciclovir Accord 200 mg: Witte tot gebroken witte, ronde, platte tabletten met afgeronde kanten. Voorzien van de opdruk “LG1” aan de ene kant en effen aan de andere kant.

Aciclovir Accord 400 mg: Witte tot gebroken witte, ronde, platte tabletten met afgeronde kanten. Voorzien van de opdruk “LG” boven een breuklijn en “2” eronder, en effen aan de andere kant.

Aciclovir Accord 800 mg: Witte tot gebroken witte, ovale, biconvexe tabletten. Voorzien van de opdruk “LG” en “3” aan beide zijden van een breuklijn, en effen aan de andere kant.

Aciclovir Accord 400 mg en 800 mg: De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Aciclovir Accord 200mg & 400mg, tabletten

Aciclovir is geïndiceerd voor de behandeling van herpes simplex-virus (HSV)-infecties van de huid en de slijmvliezen, waaronder initiële en recidiverende genitale herpes (met uitzondering van neonatale herpes simplex-virus (HSV) en ernstige herpes simplex-virus (HSV)-infecties bij immuno-gecompromitteerde kinderen).

Aciclovir is geïndiceerd ter onderdrukking (preventie van recidieven) van recidiverende herpes simplex-infecties bij immunocompetente patiënten.

Aciclovir is geïndiceerd ter profylaxe van herpes simplex-infecties bij immuno-gecompromitteerde patiënten.

Aciclovir is geïndiceerd voor de behandeling van varicella zoster (waterpokken)- en herpes zoster (gordelroos)-infecties.

Aciclovir Accord 800 mg, tabletten

- Behandeling van herpes zoster- en varicella-infecties.
- Profylaxe van herpes zoster en varicella zoster bij ernstig immuno-gecompromitteerde patiënten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

BEHANDELING VAN HERPES SIMPLEX-INFECTIES

- **Volwassenen**

Normaliter vijfmaal per dag 200 mg met een doseringsinterval van ongeveer 4 uur, waarbij 's nachts geen dosis ingenomen wordt. De behandeling moet gewoonlijk 5 dagen worden voortgezet. In het geval van een ernstige primaire infectie moet de behandelingsperiode worden verlengd.

Bij ernstig immuno-gecompromitteerde patiënten (bijv. na beenmergtransplantaties) of bij patiënten met verminderde absorptie vanuit de darm, kan de dosis worden verdubbeld tot 400 mg aciclovir, of als alternatief kan intraveneuze toediening worden overwogen.

Voor de beste slagingskansen van de behandeling dient de eerste dosis zo spoedig mogelijk na aanvang van de symptomen te worden toegediend.

- **Pediatrische patiënten**

Voor de behandeling van herpes simplex-infecties is de dosering voor kinderen van 2 jaar en ouder gelijk aan die voor volwassenen. Voor kinderen jonger dan 2 jaar moet de helft van de dosering voor volwassenen gebruikt worden.

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

- **Ouderen**

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

Het is belangrijk dat adequate hydratatie van oudere patiënten die hoge orale doses aciclovir gebruiken, moet worden gehandhaafd.

- **Verminderde nierfunctie**

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van aciclovir aan patiënten met een verminderde nierfunctie. Het is belangrijk dat adequate hydratatie wordt gehandhaafd.

Bij het behandelen van herpes simplex-infecties bij patiënten met een verminderde nierfunctie leiden de aanbevolen orale doses niet tot een accumulatie van aciclovir boven niveaus die middels intraveneuze infusie veilig zijn bevonden. Echter, voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 10 ml/minuut) wordt een aanpassing van de dosering tot 200 mg aciclovir tweemaal daags aanbevolen.

ONDERDRUKKING VAN HERPES SIMPLEX-INFECTIES BIJ IMMUNOCOMPETENTE PATIËNTEN

- **Volwassenen**

200 mg aciclovir met een doseringsinterval van ongeveer 6 uur voor onderdrukking van herpes simplex-infecties bij patiënten met een normaal functionerend immuunsysteem.

Het toedienen van 400 mg aciclovir tweemaal daags is voldoende in heel veel patiënten.

Verlaging van de dosering tot 200 mg aciclovir, met intervallen van ongeveer 8 uur kan effectief zijn, of tweemaal daags.

Sommige patiënten kunnen een doorbraakinfectie ervaren bij totale dagelijkse doses van 800 mg aciclovir.

De therapie moet periodiek worden onderbroken met intervallen van 6 tot 12 maanden om mogelijke veranderingen in het natuurlijke verloop van de ziekte waar te nemen.

- **Pediatrische patiënten**

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

- **Ouderen**

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

Het is belangrijk dat adequate hydratatie van oudere patiënten die hoge orale doses aciclovir gebruiken wordt gehandhaafd.

- **Verminderde nierfunctie**

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van aciclovir aan patiënten met een verminderde nierfunctie. Het is belangrijk dat adequate hydratatie moet worden gehandhaafd.

Bij de profylaxe van herpes simplex-infecties bij patiënten met een verminderde nierfunctie leiden de aanbevolen orale doses niet tot een accumulatie van aciclovir boven niveaus die middels intraveneuze infusie veilig zijn bevonden. Echter, voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 10 ml/minuut) wordt een aanpassing van de dosering tot 200 mg aciclovir tweemaal daags aanbevolen.

VOORKOMEN VAN HERPES SIMPLEX-INFECTIES BIJ IMMUNO-GECompromitteerde patiënten

- **Volwassenen**

De gebruikelijke dosis voor de profylaxe van herpes simplex-infecties bij immuno-gecompromitteerde patiënten is 200 mg met een doseringsinterval van ongeveer 6 uur.

Bij ernstig immuno-gecompromitteerde patiënten (bijv. na beenmergtransplantaties) of bij patiënten met verminderde absorptie vanuit de darm, kan de dosis aciclovir worden verdubbeld tot 400 mg aciclovir, of als alternatief kan intraveneuze toediening worden overwogen.

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

- **Pediatrische patiënten**

Voor de profylaxe van herpes simplex-infecties bij immuno-gecompromitteerde kinderen is de dosering voor kinderen van 2 jaar en ouder gelijk aan die voor volwassenen. Voor kinderen jonger dan 2 jaar moet de helft van de dosering voor volwassenen gebruikt worden.

- **Ouderen**

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

Het is belangrijk dat adequate hydratatie van oudere patiënten die hoge orale doses aciclovir gebruiken wordt gehandhaafd.

- **Verminderde nierfunctie**

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van aciclovir aan patiënten met een verminderde nierfunctie. Het is belangrijk dat adequate hydratatie wordt gehandhaafd.

Bij de profylaxe van herpes simplex-infecties bij patiënten met een verminderde nierfunctie leiden de aanbevolen orale doses niet tot een accumulatie van aciclovir boven niveaus die middels intraveneuze infusie veilig zijn bevonden. Echter, voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 10 ml/minuut) wordt een aanpassing van de dosering tot 200 mg aciclovir tweemaal daags met intervallen aanbevolen.

BEHANDELING VAN VARICELLA EN HERPES ZOSTER-INFECTIES

- **Volwassenen**

De dosering voor de behandeling van varicella- en herpes zoster-infecties is vijfmaal per dag 800 mg aciclovir 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-gecompromitteerde patiënten (bijv. na beenmergtransplantaties) of bij patiënten met verminderde absorptie vanuit de darm, kan als alternatief intraveneuze toediening worden overwogen.

Voor de beste slagingskansen van de behandeling dient de eerste dosis zo spoedig mogelijk na aanvang van de symptomen te worden toegediend.

- **Pediatrische patiënten**

Behandeling van varicella-infecties bij kinderen:

6 jaar en ouder	800 mg aciclovir iedere 6 uur.
2 - < 6 jaar	400 mg aciclovir iedere 6 uur.
Jonger dan 2 jaar	200 mg aciclovir iedere 6 uur.

De dosering kan nauwkeuriger worden berekend als 20 mg aciclovir/kg lichaamsgewicht, tot maximaal 800 mg aciclovir iedere 6 uur. De behandeling moet gedurende 5 dagen worden voortgezet.

Patiënten die moeite hebben met het slikken van tabletten kunnen ze in minimaal 50 ml water dispergeren en het mengsel voor inname goed roeren.

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.

- **Ouderen**

De mogelijkheid van een verminderde nierfunctie bij ouderen moet worden overwogen en de dosering dient dienovereenkomstig te worden aangepast (zie rubriek ‘Verminderde nierfunctie’).

Het is belangrijk dat adequate hydratatie van oudere patiënten die hoge orale doses aciclovir gebruiken wordt gehandhaafd.

- **Verminderde nierfunctie**

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van aciclovir aan patiënten met een verminderde nierfunctie. Het is belangrijk dat adequate hydratatie wordt gehandhaafd.

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

BEHANDELING VAN PATIËNTEN MET SYMPTOMEN VAN ERNSTIGE IMMUUNDEFICIËNTIE

- **Volwassenen**

Bij de behandeling van patiënten met symptomen van ernstige immuundeficiëntie is de dosering aciclovir 800 mg, met een doseringsinterval van ongeveer 6 uur.

Beenmergtransplantatiepatiënten krijgen doorgaans maximaal 1 maand voor de transplantatie intraveneus aciclovir.

In klinische studies was de duur van de behandeling van patiënten die beenmergtransplantaties hadden ondergaan 6 maanden (van 1 tot 7 maanden na de transplantatie). In klinische studies met patiënten met hiv in een geavanceerd stadium duurde de behandeling 12 maanden, hoewel een langere behandeling bij deze patiënten waarschijnlijk een positieve impact zou hebben.

- **Pediatrische patiënten**

De beperkte gegevens over de behandeling van kinderen met ernstige immuunsysteemaandoeningen wijzen uit dat kinderen ouder dan 2 jaar dezelfde dosis kunnen krijgen als volwassen patiënten.

- **Ouderen**

De mogelijkheid van een verminderde nierfunctie bij ouderen moet worden overwogen en de dosering dient dienovereenkomstig te worden aangepast (zie rubriek ‘Verminderde nierfunctie’).

Het is belangrijk dat adequate hydratatie van oudere patiënten die hoge orale doses aciclovir gebruiken wordt gehandhaafd.

- **Verminderde nierfunctie**

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van aciclovir aan patiënten met een verminderde nierfunctie. Het is belangrijk dat adequate hydratatie wordt gehandhaafd.

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

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het is belangrijk om bij patiënten die met hoge orale doseringen aciclovir worden behandeld te zorgen voor een goede vochtbalans.

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

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). De mogelijkheid van een verminderde nierfunctie bij ouderen moet worden overwogen en de dosering dient voor deze patiëntengroep dienovereenkomstig te worden aangepast. Zowel oudere 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).

Verlengde of herhaalde behandeling met aciclovir bij ernstig immuno-gecompromiteerde patiënten 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).

Bij langdurige behandeling dienen het bloedbeeld en de lever- en nierfunctie te worden gevolgd.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Aciclovir wordt hoofdzakelijk als onveranderd product in de urine uitgescheiden via tubulaire secretie. Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die eveneens via dit mechanisme worden geëlimineerd kunnen de aciclovir-plasmaconcentraties doen toenemen.

Probenecide en cimetidine vergroten de AUC van aciclovir via dit mechanisme en verminderen de renale klaring van aciclovir. Soortgelijke stijgingen van de AUC van aciclovir en van de inactieve metaboliet **mycophenolaatmofetil**, een immuunsuppressivum gebruikt bij transplantatiepatiënten, 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 gelijktijdige behandeling met aciclovir de plasmaspiegels van theofylline te meten.

Aciclovir kan de bloedspiegels van natriumvalproaat en fenytoïne verlagen.

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 aciclovir zwangerschapsregister bevat de impact op de zwangerschap van vrouwen die aan verschillende farmaceutische vormen 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, foetale afwijkingen waargenomen. De klinische relevantie hiervan is niet zeker.

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

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 aciclovirdoseringen tot 0,3 mg/kg/dag. Aciclovir mag daarom alleen in gerechtvaardigde gevallen worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven.

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

De klinische status van de patiënt en het bijwerkingenprofiel van aciclovir moeten in overweging genomen worden wanneer de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen wordt beoordeeld.

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.

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 berekening van de incidentie. Bovendien treden er verschillen op in de frequentie afhankelijk van de indicatie.

De volgende frequentieverdeling is gebruikt voor de classificatie van de bijwerkingen : zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); 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 leverfunctie of bij patiënten met andere predisponerende factoren (zie rubriek 4.4).

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zelden: Dyspneu

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak: Misselijkheid, braken, diarree, buikpijn

Lever- en galaandoeningen

Zelden: Reversibele verhoging van bilirubine en levergerelateerde enzymen

Zeer zelden: Hepatitis en geelzucht

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: Pruritus, urticaria (waaronder fotosensibiliteitsreacties)

Soms: Urticaria, versnelde haaruitval

Versnelde haaruitval wordt geassocieerd met een breed scala aan ziekteprocessen en geneesmiddelen. De relatie tussen deze bijwerking en de behandeling met aciclovir is onzeker.

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 geabsorbeerd in het maag-darmstelsel. 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 serumcreatinine-concentratiespiegels en serumureum-concentraties 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

Werkingsmechanisme

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, varicella zoster-virus (VZV), Epstein-Barr-virus (EBV) en cytomegalovirus (CMV). In celculturen vertoont aciclovir de grootste antivirale werking tegen HSV I, gevolgd door (in aflopende volgorde) HSV II, VZV, EBV en CMV.

De remmende activiteit van aciclovir voor HSV I, HSV II, VZV, EBV en CMV 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, VZV en EBV zet echter aciclovir om in aciclovirmonofosfaat, een nucleoside-analoog die door cellulaire enzymen verder wordt omgezet in het difosfaat en uiteindelijk in het trifosfaat.

Aciclovirtrifosfaat interfereert met het virale DNA-polymerase en remt virale DNA-replicatie met resulterende ketenbeëindiging volgend op de opname ervan in het virale DNA.

Farmacodynamische eigenschappen

Verlengde of herhaalde behandeling met aciclovir bij ernstig immuno-gecompromitteerde individuen kan leiden tot de selectie van virusstammen met een verminderde gevoeligheid, die mogelijk niet reageren op een 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.

Alle patiënten dienen te worden gewaarschuwd om mogelijke virusoverdracht te voorkomen, met name als er actieve laesies zijn.

Studies hebben uitgewezen dat vroege behandeling van herpes zoster-pijn gunstige effecten heeft en de incidentie van post-herpetische neuralgie verlaagt. Toepasselijke studies hebben uitgewezen dat orale toediening van aciclovir samen met antiretrovirale behandeling (doorgaans oraal Retrovir) de mortaliteit onder patiënten met geavanceerde hiv-infectie verlaagt.

Verder onderzoek heeft uitgewezen dat de incidentie van CMV-infecties verlaagd was en CMV-infecties later optraden bij beenmergtransplantatiepatiënten die 1 maand behandeld waren met intraveneus aciclovir. De mortaliteit en de incidentie van viremie waren na 6 maanden voortgezette behandeling met aciclovir tabletten bij deze patiënten ook verlaagd.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Aciclovir wordt slechts gedeeltelijk geabsorbeerd uit de darm. De gemiddelde biologische beschikbaarheid na orale toediening varieert van 10 tot 20%. De gemiddelde piekplasmaconcentratie (C_{max}) van 0,4 µg/ml wordt ongeveer 1,6 uur na toediening van 200 mg aciclovir als orale suspensie of in tabletvorm bereikt. Na orale doseringen van 200 mg toegediend met een doseringsinterval van 4 uur waren de gemiddelde steady-state piekplasmaconcentraties (C_{ssmax}) 0,7 µg/ml (3,1 µmol). Overeenkomstige C_{ssmax} -spiegels na doses van 400 mg en 800 mg toegediend met een doseringsinterval van 4 uur waren respectievelijk 1,2 en 1,8 µg/ml (5,3 en 8,8 µmol).

Distributie

Het gemiddelde distributievolume 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. Aciclovir's plasma-eiwitbinding is relatief laag (9 tot 33%) en geneesmiddelinteracties op basis van verdringing van de bindingsplaats worden niet verwacht. De aciclovirspiegels in de hersenvochtspiegels bedragen ongeveer 50% van de overeenkomstige steady-state plasmaspiegels.

Biotransformatie

Aciclovir wordt hoofdzakelijk onveranderd door de nieren uitgescheiden. De enige bekende metaboliet in de urine is 9-[(carboxymethoxy-)methyl]-guanine die verantwoordelijk is voor 10-15% van een toegediende dosis die wordt uitgescheiden via de urine.

Eliminatie

Na een dosis van 200 mg varieerde de gemiddelde systemische blootstelling van aciclovir ($AUC_{0-\infty}$) tussen 1,9 en 2,2 µg*hr/ml. Het is aangetoond dat de terminale plasmahalfwaardetijd na orale toediening bij volwassenen tussen 2,8 en 4,1 uur ligt. De renale klaring van aciclovir ($CL_r = 14,3$ l/u)

is significant hoger dan de creatinineklaring. Hieruit blijkt dat dit middel niet alleen middels glomerulaire filtratie via de nieren wordt uitgescheiden, maar ook middels tubulaire secretie. De halfwaardetijd en totale lichaamsklaring van aciclovir zijn afhankelijk van de nierfunctie. Derhalve wordt dosisaanpassing aangeraden bij patiënten met nierfunctiestoornissen.

Bij neonaten (in de leeftijd van 0 tot 3 maanden) die behandeld werden met doseringen van 10 mg/kg, toegediend als een 1 uur durend infuus om de 8 uur, was de terminale plasmahalfwaardetijd 3,8 uur.

Ouderen

De totale lichaamsklaring bij ouderen neemt af met de leeftijd, wat in verband staat met een afname van de creatinineklaring. De verandering in de terminale plasmahalfwaardetijd van aciclovir is echter miniem.

Verminderde nierfunctie

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.

Patiënten met hiv

Klinische studies brachten geen veranderingen aan het licht in de farmacokinetiek van aciclovir of van zidovudine na gelijktijdige toediening aan patiënten met hiv.

Klinische onderzoeken

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van orale formulaties of intraveneuze infusies van aciclovir op de vruchtbaarheid bij de vrouw. In een klinisch onderzoek onder 20 mannen met een normaal aantal spermatozoën, die 6 maanden lang eenmaal daags maximaal 1 g oraal aciclovir innamen, bleek aciclovir geen significant effect te hebben op het aantal spermatozoën of op de morfologie of motiliteit van spermatozoën.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Mutageniteit

De resultaten van mutageniteitstesten *in vitro* en *in vivo* geven aan dat het onwaarschijnlijk is dat aciclovir genetische veranderingen veroorzaakt in mensen.

Carcinogeniteit:

Aciclovir bleek niet carcinogeen te zijn in langetermijnstudies bij muizen en ratten.

Vruchtbaarheid

Bij aciclovir doseringen die aanzienlijk hoger waren dan de therapeutische doses, werden bij ratten en honden grotendeels omkeerbare bijwerkingen op de spermatogenese en geassocieerde totale toxiciteit gemeld. Bij onderzoek naar de uitwerking van per os toegediend aciclovir op twee generaties muizen werd geen invloed op de vruchtbaarheid geconstateerd.

Teratogeniteit

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.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose (PH 101) (E 460)
Natriumzetmeelglycollaat (Type A)
Povidon K25 (E1201)
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Magnesiumstearaat (E470b)

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

PVC/Alu blisterverpakkingen. De blisterverpakkingen zijn verpakt in een doosje.

Verpakkingsgrootte:

200 mg: 25 en 30 tabletten in blisterverpakkingen

400 mg: 25, 28, 30, 35 en 60 tabletten in blisterverpakkingen

800 mg: 25, 30 of 35 tabletten in blisterverpakkingen

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

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

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

Aciclovir Accord 200 mg, tabletten: RVG 128332

Aciclovir Accord 400 mg, tabletten: RVG 128333

Aciclovir Accord 800 mg, tabletten: RVG 128334

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 mei 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST