

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aciclovir Hikma 250 mg poeder voor oplossing voor infusie

Aciclovir Hikma 500 mg poeder voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Aciclovir Hikma 250 mg: elke injectieflacon bevat 250 mg aciclovir als natriumzout.

Aciclovir Hikma 500 mg: elke injectieflacon bevat 500 mg aciclovir als natriumzout.

Hulpstof met bekend effect:

Aciclovir Hikma 250 mg: elke injectieflacon bevat 26,2 mg natrium.

Aciclovir Hikma 500 mg: elke injectieflacon bevat 52,2 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor infusie

Wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Aciclovir Hikma is geïndiceerd voor:

- de behandeling van *Herpes simplex*-infecties bij immunogecompromitteerde patiënten en de behandeling van ernstige initiële herpes genitalis bij immunocompetente patiënten.
- de profylaxe van *Herpes simplex*-infecties bij immunogecompromitteerde patiënten.
- de behandeling van gordelroos (*Varicella zoster* virus) bij immunocompetente patiënten bij wie een ernstig verloop van de ziekte kan worden verwacht.
- de behandeling van primaire en recidiverende *Varicella zoster*-infecties bij immunogecompromitteerde patiënten.
- de behandeling van herpes encefalitis.
- de behandeling van *Herpes simplex*-infecties bij pasgeborenen en zuigelingen tot 3 maanden oud.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen:

Bij patiënten met *Herpes simplex*- (uitgezonderd herpes encefalitis) of *Varicella zoster*-infecties dient Aciclovir Hikma iedere 8 uur in doses van 5 mg/kg lichaamsgewicht toegediend te worden, tenzij de nierfunctie verstoord is (zie Verminderde nierfunctie).

Aan patiënten met *Varicella zoster*-infecties en inadequate immunrespons of patiënten met herpes encefalitis dient Aciclovir Hikma iedere 8 uur in doses van 10 mg/kg lichaamsgewicht toegediend te worden, tenzij de nierfunctie is aangetast (zie Dosering bij verminderde nierfunctie).

Bij obese patiënten die een dosis intraveneus aciclovir krijgen op basis van hun werkelijke lichaamsgewicht, kunnen verhoogde plasmaconcentraties worden gemeten (zie rubriek 5.2). Een dosisverlaging moet daarom overwogen worden bij obese patiënten en zeker als hun nierfunctie verstoord is of ze op leeftijd zijn.

Pediatrische patiënten:

De dosis Aciclovir Hikma bij kinderen in de leeftijd van 3 maanden tot en met 12 jaar wordt berekend op basis van het lichaamsgewicht.

Kinderen van 3 maanden of ouder met *Herpes simplex* (behalve herpes encefalitis) of *Varicella zoster* infecties moeten Aciclovir Hikma krijgen in doses van 250 mg per vierkante meter lichaamsoppervlak om de 8 uur als de nierfunctie niet verminderd is.

Bij immuungecompromitteerde kinderen met *Varicella zoster*-infecties of kinderen met herpes encefalitis moet Aciclovir Hikma worden gegeven in doses van 500 mg per vierkante meter lichaamsoppervlak om de 8 uur als de nierfunctie niet verminderd is.

De dosering van Aciclovir Hikma bij pasgeborenen en zuigelingen tot 3 maanden wordt berekend op basis van het lichaamsgewicht.

Het aanbevolen doseringsschema voor de behandeling van kinderen met bekende of vermoede neonatale herpes is 20 mg/kg lichaamsgewicht aciclovir IV 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 zuigelingen en kinderen met een verminderde nierfunctie moet de dosis aciclovir worden aangepast overeenkomstig de mate van nierfunctievermindering (zie Verminderde nierfunctie).

Ouderen:

Bij ouderen moet rekening worden gehouden met een mogelijk verminderde nierfunctie en de dosering aciclovir moet overeenkomstig worden aangepast (zie Verminderde nierfunctie hieronder).

Voldoende hydratatie moet worden gehandhaafd.

Verminderde nierfunctie:

Voorzichtigheid is geboden wanneer Aciclovir Hikma wordt toegediend aan patiënten met een verminderde nierfunctie.

Voldoende hydratatie moet worden gehandhaafd.

Dosisaanpassingen voor patiënten met een verminderde nierfunctie zijn gebaseerd op de creatinineklaring, in eenheden van ml/min voor volwassenen en adolescenten en in eenheden van ml/min/1,73 m² voor zuigelingen en kinderen jonger dan 13 jaar.

De volgende dosisaanpassingen worden aangeraden:

Dosisaanpassingen bij volwassenen en adolescenten:

Creatinineklaring	Dosering
25 tot 50 ml/min	De hierboven aanbevolen dosis (5 of 10 mg/kg lichaamsgewicht) dient iedere 12 uur te worden toegediend.
10 tot 25 ml/min	De hierboven aanbevolen dosis (5 of 10 mg/kg lichaamsgewicht) dient iedere 24 uur te worden toegediend.
0 (anurisch) tot 10 ml/min	Bij patiënten die continue ambulante peritoneale dialyse (CAPD) ondergaan, moet de hierboven aanbevolen dosis (5 of 10 mg/kg lichaamsgewicht) worden gehalveerd en om de 24 uur worden toegediend. Bij patiënten die hemodialyse krijgen, dient de hierboven aanbevolen dosis (5 of 10 mg/kg lichaamsgewicht) te worden gehalveerd en om de 24 uur en na dialyse te worden toegediend.

Dosisaanpassingen bij zuigelingen en kinderen:

Creatinineklaring	Dosering
25 tot 50 ml/min/1,73 m ²	De hierboven aanbevolen dosis (250 of 500 mg/m ² lichaamsoppervlak of 20 mg/kg lichaamsgewicht) moet om de 12 uur worden gegeven.
10 tot 25 ml/min/1,73 m ²	De hierboven aanbevolen dosis (250 of 500 mg/m ² lichaamsoppervlak of 20 mg/kg lichaamsgewicht) moet om de 24 uur worden gegeven.
0 (anurisch) tot 10 ml/min/1,73 m ²	Bij patiënten die continue ambulante peritoneale dialyse (CAPD) ondergaan, moet de hierboven aanbevolen dosis (250 of 500 mg/m ² lichaamsoppervlak of 20 mg/kg lichaamsgewicht) worden gehalveerd en om de 24 uur worden toegediend. Bij patiënten die hemodialyse ondergaan, moet de hierboven aanbevolen dosis (250 of 500 mg/m ² lichaamsoppervlak of 20 mg/kg lichaamsgewicht) worden gehalveerd en om de 24 uur na de dialyse worden toegediend.

Wijze van toediening:

Intraveneus gebruik

Langzame intraveneuze infusie gedurende één uur.

Een kuur met Aciclovir Hikma duurt gewoonlijk 5 dagen, maar afhankelijk van de conditie van de patiënt en zijn respons op de behandeling, kan dit worden aangepast. De behandeling van herpes encefalitis duurt gewoonlijk 10 dagen. De behandeling van herpesinfecties bij pasgeborenen duurt gewoonlijk 14 dagen voor mucocutane (huid-oog-mond) infecties en 21 dagen voor aandoeningen die uitgezaaid zijn of het centrale zenuwstelsel aantasten.

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

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Een goede vochtbalans dient te worden aangehouden bij patiënten met intraveneuze of hoge orale doses van aciclovir.

Intraveneuze doses moeten worden toegediend via een infuus over een periode van één uur om precipitatie van aciclovir in de nieren te voorkomen; snelle of bolusinjecties moeten worden vermeden.

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 andere nefrotoxische geneesmiddelen.

Contact met de ogen of onbeschermdde huid moet worden vermeden.

Gebruik bij patiënten met nierfunctiestoornissen en oudere patiënten:

Aciclovir wordt renaal geklaard, daarom moet bij patiënten met een verminderde nierfunctie de dosis worden verlaagd (zie rubriek 4.2).

Dosering bij ouderen: Bij ouderen daalt de totale aciclovirklaring in samenhang met de daling van de creatinineklaring. Bijzondere aandacht moet worden geschonken aan dosisverlaging bij oudere patiënten met verminderde creatinineklaring. Het is raadzaam de vochtbalans en de creatinineklaring te evalueren vóór de toediening van hoge doses aciclovir, in het bijzonder bij ouderen, die mogelijk aan verminderde nierfunctie kunnen lijden ondanks een normaal serumcreatininegehalte. Zowel oudere patiënten als patiënten met een verstoorde nierfunctie 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 Aciclovir Hikma in hogere doses krijgen (bijv. voor herpes encefalitis), moet de nierfunctie specifiek opgevolgd worden, zeker bij patiënten die gedehydrateerd zijn of een verminderde nierfunctie hebben.

Gereconstitueerd Aciclovir Hikma heeft een pH van ongeveer 11 en mag niet oraal ingenomen worden.

Verlengde of herhaalde kuren van aciclovir bij ernstig immunogecompromitteerde 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).

Aciclovir Hikma 250 mg:

Dit geneesmiddel bevat 26,2 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 1,31% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Aciclovir Hikma 500 mg:

Dit geneesmiddel bevat 52,2 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 2,61% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Aciclovir wordt voornamelijk in onveranderde vorm in de urine geëlimineerd via actieve renale tubulaire secretie. Alle geneesmiddelen die samen met aciclovir worden toegediend en invloed hebben op dit mechanisme kunnen de plasmaconcentratie van aciclovir verhogen. **Probenecid** en **cimetidine** verhogen de AUC van aciclovir via dit mechanisme en verminderen de renale klaring van aciclovir. Geen enkele dosisaanpassing is evenwel noodzakelijk, gezien de hoge therapeutische index van aciclovir.

Bij patiënten die intraveneus Aciclovir Hikma krijgen, is voorzichtigheid geboden wanneer gelijktijdig geneesmiddelen toegediend worden die met aciclovir concurreren voor de eliminatie, vanwege het risico op verhoogde plasmaconcentraties van één of beide geneesmiddelen of van hun metabolieten. Bij gelijktijdige toediening van de geneesmiddelen bleek een stijging plaats te vinden van de plasma-AUC van aciclovir en van de inactieve metaboliet van **mycofenolaatmofetil**, een immunosuppressivum dat gebruikt wordt bij transplantatiepatiënten.

Wanneer **lithium** samen met hoge dosis intraveneus aciclovir wordt toegediend, moet de lithium serumconcentratie nauwkeurig worden gecontroleerd vanwege het risico op lithiumtoxiciteit. Voorzichtigheid is ook geboden (door veranderingen in nierfunctie op te volgen) wanneer Aciclovir Hikma intraveneus toegediend wordt met geneesmiddelen die andere aspecten van de fysiologie van de nieren kunnen beïnvloeden (bv. **ciclosporine**, **tacrolimus**).

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

Zwangerschap:

Het gebruik van aciclovir dient alleen in overweging te worden genomen als het potentiële voordeel opweegt tegen de mogelijke onbekende risico's.

Een post-marketing aciclovir zwangerschapsregister documenteerde de zwangerschapsuitkomsten van vrouwen die aan verschillende formuleringen van aciclovir zijn blootgesteld. De gegevens van dit register brachten geen enkele stijging van het aantal gevallen van aangeboren afwijkingen aan het licht bij blootgestelde personen ten opzichte van de algemene bevolking. De waargenomen aangeboren afwijkingen toonden geen uniciteit of consistent patroon dat duidt op een gemeenschappelijke oorzaak. Dierstudies duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot reproductietoxiciteit.

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 Hikma wordt toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid:

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

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 ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

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.

Maagdarmstelselaandoeningen:

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.

Er wordt aangenomen dat een snelle verhoging van ureum- en creatininespiegels in het bloed te maken heeft met de piekplasmawaarden en de hydratatietoestand van de patiënt. Om dit effect te voorkomen, mag het geneesmiddel niet als een intraveneuze bolusinjectie worden gegeven, maar moet het worden toegediend als langzame infusie over een periode van één uur.

Zeer zelden: verminderde nierfunctie, acuut nierfalen en 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 tot afbraak van de huid leiden, zijn voorgekomen wanneer aciclovir onbedoeld in extracellulaire weefsels is toegediend.

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 Nationaal 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.

Behandeling:

Patiënten dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden op tekenen van toxiciteit. Hemodialyse laat in grote mate toe aciclovir uit het bloed te verwijderen en kan dus als een geschikte optie beschouwd worden om een overdosering te behandelen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antivirale middelen voor systemisch gebruik, nucleosiden en nucleotiden excl. reverse transcriptase inhibitoren, ATC-code: J05AB01.

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 en 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 activiteit van aciclovir voor HSV-1, HSV-2, VZV en EBV is zeer selectief. Het enzym thymidinekinase (TK) van normale, niet-geïnficeerde 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 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.

Resistentie voor aciclovir is normaal gesproken het gevolg van een thymidinekinase deficiënt fenotype. Dit leidt tot een virus dat in het nadeel is bij de natuurlijke gastheer. Een verminderde gevoeligheid voor aciclovir als gevolg van subtiele veranderingen in het virale thymidinekinase of DNA-polymerase is beschreven. De virulentie van deze varianten lijkt op die van de wildtype virussen.

Onderzoek van klinische HSV- en VZV-isolaten van patiënten die aciclovir kregen voor behandeling, heeft aangetoond dat virussen met verminderde gevoeligheid voor aciclovir uiterst zeldzaam zijn bij immunocompetente personen en zelden worden aangetroffen bij ernstig immuungecompromitteerde personen, zoals orgaan- of beenmergtransplantatiepatiënten, patiënten die chemotherapie krijgen vanwege een maligne aandoening en personen die met het humane immuundeficiëntievirus (HIV) zijn geïnficeerd.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Bij volwassenen zijn gemiddelde steady-state piekplasmaconcentraties ($C_{SS_{max}}$) gevonden van 22,7 micromolair (5,1 microgram/ml), 43,6 micromolair (9,8 microgram/ml) en 92 micromolair (20,7 microgram/ml) na een 1 uur durende infusie met respectievelijk 2,5 mg/kg, 5 mg/kg en 10 mg/kg. De bijbehorende dalspiegels ($C_{SS_{min}}$) na 7 uur waren respectievelijk 2,2 micromolair (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 soortgelijke gemiddelde piek- ($C_{SS_{max}}$) en dalspiegels ($C_{SS_{min}}$) gevonden als een dosis van 250 mg/m² vervangen werd door 5 mg/kg en een dosis van 500 mg/m² vervangen werd door 10 mg/kg. Bij pasgeborenen (0 tot 3 maanden oud), die iedere 8 uur gedurende 1 uur behandeld werden met een infuus met een dosis van 10

mg/kg werden $C_{ss_{max}}$ van 61,2 micromolair (13,8 microgram/ml) en $C_{ss_{min}}$ van 10,1 micromolair (2,3 microgram/ml) gevonden. Bij een afzonderlijke groep pasgeborenen, die iedere 8 uur behandeld werden met 15 mg/kg, werden bijna dosisproportionele toenames gevonden met een C_{max} van 83,5 micromolair (18,8 microgram/ml) en C_{min} van 14,1 micromolair (3,2 microgram/ml).

Distributie

In een klinische studie waarin vrouwelijke patiënten met morbide obesitas (n=7) doses intraveneus aciclovir kregen toegediend op basis van hun werkelijke lichaamsgewicht, bleken de plasmaconcentraties ongeveer twee keer zo hoog te liggen als bij patiënten met een normaal gewicht (n=5), overeenkomend met het verschil in lichaamsgewicht tussen de twee groepen.

De cerebrospinale vloeistofniveaus zijn ongeveer 50% van de overeenkomstige plasmaspiegels.

Plasmaeiwitbinding is relatief laag (9 tot 33%) en geneesmiddelinteracties waarbij bindingplaats vervanging betrokken is, worden niet verwacht.

Eliminatie

Bij volwassenen is de terminale plasmahalfwaardetijd van aciclovir na toediening van 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 ongeveer 10-15 % van een toegediende dosis aciclovir wordt als deze metaboliet uitgescheiden 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.

De terminale plasmahalfwaardetijd bij deze patiënten was 3,8 uur. Bij ouderen daalt de totale lichaamsklaring met toenemende leeftijd. Dit is geassocieerd met de afname van de creatinineklaring, hoewel er weinig verandering optreedt in de terminale plasmahalfwaardetijd.

Bij patiënten met chronisch nierfalen is de gemiddelde terminale halfwaardetijd 19,5 uur. De gemiddelde halfwaardetijd van aciclovir gedurende hemodialyse is 5,7 uur. De aciclovir plasmaspiegels daalden ongeveer 60% tijdens dialyse.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Mutageniciteit:

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.

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 konijnen, ratten 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.

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. Twee generatie studies bij muizen toonden geen enkel effect van (per os toegediend) aciclovir op de vruchtbaarheid aan.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumhydroxide (om de pH te corrigeren).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 12 uur bij 15°C tot 25°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Als het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en -omstandigheden tijdens gebruik onder verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type I glazen injectieflacons afgesloten met een broombutylrubberen stop, bedekt met een aluminium dopje.

10 ml injectieflacon met 250 mg aciclovir.

20 ml injectieflacon met 500 mg aciclovir.

Verpakkingsgrootten van 5 en 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

Reconstitutie:

Aciclovir Hikma dient te worden gereconstitueerd met de volgende volumes van water voor injecties of natriumchloride intraveneuze injectie (0,9% w/v) voor een oplossing van 25 mg aciclovir per ml:

<u>Formulering</u>	<u>Volume vloeistof voor reconstitutie</u>
250 mg injectieflacon	10 ml
500 mg injectieflacon	20 ml

Bepaal aan de hand van de berekende dosis het juiste aantal van de te gebruiken injectieflacons van de juiste sterkte. Voeg aan de injectieflacon het aanbevolen volume infusievloeistof toe en schud voorzichtig totdat de inhoud van de injectieflacon volledig is opgelost.

Toediening:

De vereiste dosis Aciclovir Hikma moet door middel van een langzame, intraveneuze infusie gedurende 1 uur worden toegediend.

Aciclovir Hikma kan na reconstitutie worden toegediend met behulp van een infusiepomp met gecontroleerde snelheid. De gereconstitueerde oplossing 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 de gereconstitueerde oplossing toe aan 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 gereconstitueerde 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 gereconstitueerde oplossing), maar voor doses tussen 500 mg en 1000 mg dient een tweede zak te worden gebruikt.

Als Aciclovir Hikma wordt verdund volgens de aanbevolen richtlijnen, is het compatibel met de volgende infusievloeistoffen, en maximaal 12 uur stabiel bij kamertemperatuur (15°C tot 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
- Samengestelde natriumlactaat intraveneuze infusie (Hartmann's oplossing).

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

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

Gereconstitueerde of verdunde oplossingen mogen niet worden gekoeld.

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

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

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da M6, N° 8, 8A e 8B
Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugal

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

Aciclovir Hikma 250 mg poeder voor oplossing voor infusie – RVG 128456
Aciclovir Hikma 500 mg poeder voor oplossing voor infusie – RVG 128457

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 oktober 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST