

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Aciclovir CF 800 mg , tabletten	RVG 18845	
Aciclovir 800 mg		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-1

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aciclovir CF 800 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 tablet bevat 800 mg aciclovir.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Langwerpige, witte tablet, voorzien van tweezijdige breukgleuf

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

De behandeling van infecties van de huid en slijmvliezen veroorzaakt door het Varicella zoster virus bij immunocompetente patiënten bij wie een ernstig verloop valt te verwachten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Behandeling van Varicella zoster infecties

800 mg aciclovir 5 maal daags: bij benadering elke 4 uur een dosis ('s nachts wordt geen dosis toegediend). Met behandeling dient binnen 48 uur na het begin van de infectie te worden begonnen; de behandeling dient gedurende 7 dagen te worden voortgezet.

Bij patiënten die een beenmergtransplantatie ondergaan of bij patiënten met een verminderde absorptie vanuit het maagdakanaal is intraveneuze toediening de methode van eerste keuze.

Ouderen

Bij oudere personen moet er rekening worden gehouden met de mogelijkheid van een verminderde nierfunctie, de dosering moet overeenkomstig worden aangepast (zie dosering bij nierinsufficiëntie hieronder).

Bij oudere patiënten die met hoge doses aciclovir worden behandeld, dient voor adequate vochtinname te worden gezorgd.

Nierinsufficiëntie

Voorzichtigheid is geboden wanneer aciclovir wordt gegeven aan patiënten met een verminderde nierfunctie. Er moet voor adequate vochtinname worden gezorgd.

Bij de behandeling van een infectie met herpes zoster bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (creatinineklaring minder dan 10 ml/min) wordt een dosering van 800 mg tweemaal per dag (om de 12

Department of Regulatory Affairs	Date: 09-2022	Authorisation	Disk: JW013559	Rev. 8.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Aciclovir CF 800 mg , tabletten	RVG 18845	
Aciclovir 800 mg		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-2

uur) aanbevolen. Bij patiënten met een matig gestoorde nierfunctie (creatinineklaring van 10-25 ml/min) wordt een dosering van 800 mg driemaal per dag (om de 8 uur) aanbevolen.

Pediatrische patiënten

Voor de behandeling van Varicella zoster infecties bij kinderen zijn nog geen gegevens over de juiste dosering bekend.

Wijze van toediening

Aciclovir CF 800 mg tabletten dienen met een ½ glas water of andere vloeistof te worden ingenomen.

Duur van de behandeling

Een vroegtijdige behandeling van beginnende huidreacties wordt aanbevolen om een goede therapeutische reactie te verkrijgen.

De duur van de behandeling bij Varicella zoster infecties is tenminste 7 dagen. Afhankelijk van de klinische toestand van de patiënt kan de behandeling voortgezet worden.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Er moet voor voldoende vochtinname worden gezorgd bij patiënten die intraveneuze of hoge doseringen aciclovir krijgen.

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

Gebruik bij patiënten met een verminderde nierfunctie en bij oudere patiënten:

Aciclovir wordt uitgescheiden door renale klaring, daarom moet de dosering bij patiënten met een verminderde nierfunctie worden verlaagd (zie rubriek 4.2). Omdat oudere patiënten een verhoogde kans op een verminderde nierfunctie hebben moet de noodzaak tot een dosisverlaging voor deze groep patiënten worden overwogen. Zowel oudere patiënten als patiënten met een verminderde nierfunctie hebben een groter risico op het optreden van neurologische bijwerkingen en moeten daarom nauwkeuring worden gecontroleerd op tekenen van deze bijwerkingen. In de gemelde gevallen waren deze bijwerkingen meestal reversibel en verdwenen zodra de behandeling werd gestopt (zie rubriek 4.8). Langdurige of herhaalde behandeling met aciclovir bij ernstig immunogecompromitteerde patiënten kan leiden tot selectie van virusstammen met een verminderde gevoeligheid die niet reageren op verdere behandeling met aciclovir (zie rubriek 5.1).

De ernst van recidiverende infecties varieert afhankelijk van de immuunstatus van de patiënt, de frequentie en de duur van de episodes, de mate waarin de huid is aangedaan en het al dan niet aanwezig zijn van systemische reacties. Deze factoren dienen in ogenschouw te worden genomen bij de behandeling. De behandeling kan zo mogelijk bestaan uit adviezen en symptomatische ondersteuning of uit een causale therapie. De lichamelijke, emotionele en psychosociale problemen die door herpes infecties kunnen worden veroorzaakt verschillen per patiënt. De keuze van de therapie is dan ook afhankelijk van de situatie van de individuele patiënt.

Hulpstoffen

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

Department of Regulatory Affairs	Date: 09-2022	Authorisation	Disk: JW013559	Rev. 8.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Aciclovir CF 800 mg , tabletten	RVG 18845	
Aciclovir 800 mg		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-3

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Aciclovir wordt hoofdzakelijk onveranderd door middel van actieve tubulaire excretie door de nieren uitgescheiden. De mogelijkheid bestaat dat andere geneesmiddelen, die een effect op de fysiologie van de nier hebben, de farmacokinetiek van aciclovir beïnvloeden. **Probenecide** en **cimetidine** vergroten met dit mechanisme de plasmaconcentratiecurve (AUC) van aciclovir en verlagen de renale klaring van aciclovir. Soortgelijke stijgingen van de plasmaconcentratiecurve van aciclovir en van de inactieve metabooliet van **mycofenolaatmofetil**, een immuunsuppressivum bij transplantatiepatiënten, zijn aangetoond bij gelijktijdige toediening. Vanwege de grote therapeutische breedte van aciclovir zijn echter geen dosisaanpassingen noodzakelijk.

Gelijktijdige toediening van interferon kan leiden tot wederzijdse versterking van de werkzaamheid. Na combinatie met zidovudine kunnen neuropathie, convulsies en lethargie optreden.

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het gebruik van aciclovir moet alleen worden overwogen als de verwachte voordelen opwegen tegen de mogelijkheid van onbekende risico's.

Een post-marketing aciclovir zwangerschapsregister bevat zwangerschapsuitkomsten van vrouwen die aan verschillende formuleringen van aciclovir zijn blootgesteld. De bevindingen uit dit register hebben bij aan aciclovir blootgestelde personen geen toename van het aantal aangeboren afwijkingen aangetoond in vergelijking met de algemene bevolking. Eventueel aangeboren afwijkingen vertoonden geen opmerkelijk of consistent patroon die een gemeenschappelijk oorzaak kunnen suggereren.

Systemische toediening van aciclovir in internationaal geaccepteerde standaardtesten liet geen embryotoxische of teratogene effecten zien bij konijnen, ratten of muizen. Bij niet-standaardtesten met ratten werden foetale afwijkingen gezien, maar alleen na subcutane doses die zo hoog waren dat deze toxisch voor de moederdieren waren. De klinische relevantie van deze bevindingen is onzeker.

Borstvoeding

Het werkzame bestanddeel aciclovir is in moedermelk aangetoond. Bij het geven van borstvoeding dient men zich dat te realiseren.

Na orale toediening van vijfmaal daags 200 mg aciclovir is de stof in moedermelk aangetoond in concentraties, die liggen tussen de 0,6 en 4,1 maal de overeenkomstige plasmaconcentraties van aciclovir. Deze spiegels kan zuigelingen mogelijk blootstellen aan een dosis aciclovir tot 0,3 mg/kg/dag. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer Aciclovir CF 800 mg wordt toegediend aan een vrouw die borstvoeding geeft.

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

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

Er zijn geen studies verricht naar het effect van aciclovir op de rijvaardigheid en de bekwaamheid om machines te bedienen. Daarnaast heeft de farmacologie van de werkzame stof geen voorspellende waarde voor eventueel nadelige effecten op deze activiteiten. Echter, in incidentele gevallen zijn vermoeidheid, hoofdpijn en milde neurologische reacties gerapporteerd. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij het uitoefenen van deze functies.

Department of Regulatory Affairs	Date: 09-2022	Authorisation	Disk: JW013559	Rev. 8.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Aciclovir CF 800 mg , tabletten	RVG 18845	
Aciclovir 800 mg		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-4

4.8 Bijwerkingen

De frequentieverdeling gekoppeld aan de bijwerkingen zoals hieronder aangegeven, zijn schattingen. Voor de meeste bijwerkingen zijn geen geschikte gegevens beschikbaar voor een schatting van de incidentie. Bovendien treden er verschillen op in de incidentie afhankelijk van de indicatie.

Bijwerkingen zijn gerangschikt naar frequentie volgens de volgende conventie: 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

Zeer zelden: anemie, leukopenie, trombocytopenie

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: anafylaxie

Psychische stoornissen

Vaak: verwardheid, hallucinaties

Soms: slapeloosheid

Zeer zelden: vervreemding (reversibel na het staken van de behandeling), agitatie, psychotische symptomen

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: hoofdpijn, duizeligheid, slaperigheid

Zeer zelden: tremor, ataxie, dysartrie, convulsies, encefalopathie, bewustzijnsvermindering tot coma

De hierboven genoemde bijwerkingen zijn meestal reversibel en worden vooral gemeld bij patiënten met verminderde nierfunctie of bij patiënten die voor deze bijwerkingen aanleg hebben om andere redenen (zie rubriek 4.4).

Ademhalingsstelsel, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zelden: dyspneu

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak: misselijkheid, braken, diarree, abdominale pijn

Lever- en galaandoeningen

Zelden: reversibele verhoging van bilirubine en van levergerelateerde enzymen

Zeer zelden: hepatitis, geelzucht

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: pruritus, huiduitslag (inclusief fotosensitiviteit)

Soms: urticaria, toename in diffuse haaruitval. In enkele gevallen is melding gemaakt van versnelde diffuse haaruitval. Er is echter geen causaal verband gevonden met de behandeling met aciclovir.

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

Department of Regulatory Affairs	Date: 09-2022	Authorisation	Disk: JW013559	Rev. 8.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Aciclovir CF 800 mg , tabletten	RVG 18845	
Aciclovir 800 mg		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-5

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 gastro-intestinaal geabsorbeerd. Bij sommige gelegenheden hebben patiënten enkelvoudige doseringen tot 20 gram ingenomen, zonder toxische effecten. 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 ureum- en creatinespiegels in het bloed waargenomen, gevolgd door nierfalen. Neurologische bijwerkingen, zoals verwardheid, hallucinaties, agitatie, convulsies en coma zijn in verband gebracht met overdosering.

Aciclovir kan door middel van hemodialyse uit het lichaam worden verwijderd.

Behandeling

Patiënten dienen nauwlettend te worden gecontroleerd 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: antivirale middelen voor systemisch gebruik
ATC-Code: J05AB01

Aciclovir is van zichzelf een inactieve substantie. Na binnendringen in cellen die zijn geïnfecteerd met het herpes simplex virus (HSV) of varicella zoster virus (VZV) wordt het omgezet in een actieve verbinding aciclovirtrifosfaat die virostatisch werkt. Deze omzetting van aciclovir wordt gekatalyseerd door viraal HSV- en VZV-thymidinekinase, een enzym dat essentieel is voor de vermenigvuldiging van virussen. Het virus produceert op deze manier zijn eigen virostaticum.

Aciclovir heeft 10-20 maal grotere affiniteit voor viraal DNA-polymerase dan voor cellulair DNA-polymerase, zodat de activiteit van het virale enzym selectief wordt tegengegaan.

Aciclovir wordt via het viraal DNA-polymerase opgenomen in het viraal DNA. Aangezien aciclovir geen 3'-hydroxylgroep heeft kunnen nucleotiden niet meer worden toegevoegd door 3'5'-brugvorming, zodat de keten afbreekt. Op deze wijze leidt dit tot een effectieve reductie van de vermenigvuldiging van het virus.

Herpes simplex virus type I en II en varicella zoster virus zijn te kenschetsen als zeer gevoelig voor aciclovir.

Department of Regulatory Affairs	Date: 09-2022	Authorisation	Disk: JW013559	Rev. 8.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Aciclovir CF 800 mg , tabletten	RVG 18845	
Aciclovir 800 mg		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-6

Bij patiënten met een ernstige immunodeficiëntie kan een langdurige of herhaalde behandeling met aciclovir leiden tot selectie van virustammen met een verminderde gevoeligheid. Het gevolg hiervan is dat deze patiënten niet langer reageren op behandeling met aciclovir.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Aciclovir wordt slechts gedeeltelijk geabsorbeerd vanuit het maagdarmkanaal; De biologische beschikbaarheid van een 200 mg dosis van aciclovir bedraagt ongeveer 20%. De biologische beschikbaarheid is dosisafhankelijk en neemt af bij oplopende doseringen.

De hoofdmethaboliet 9-carboxymethylguanine is niet actief; deze vormt ongeveer 10-15% van de hoeveelheid, die in urine wordt uitgescheiden.

Het in het plasma opgenomen aciclovir wordt hoofdzakelijk onveranderd door de nieren uitgescheiden (door zowel glomerulaire filtratie als tubulaire excretie).

Bij patiënten met een normale nierfunctie bedraagt de plasmahalfwaardetijd ongeveer 3 uur. Bij patiënten met een verminderde nierfunctie is de plasmahalfwaardetijd verlengd, toenemend tot ongeveer 20 uur bij patiënten in een vergevorderd stadium van nierfalen. Aanbevelingen voor een aanpassing van de dosering bij patiënten met een verminderde nierfunctie zijn opgenomen in de rubriek dosering (zie rubriek 4.2).

De spiegels in de cerebrospinale vloeistof zijn ongeveer 50% van de corresponderende plasmaspiegels. De plasma-eiwitbinding is relatief laag (9-33%). Interacties, die berusten op het verdringen uit bindingsplaatsen, zijn daarom niet te verwachten.

Bij neonaten (0-3 maanden oud) behandeld met doseringen van 10 mg/kg toegediend via een infuus over een periode van één uur om de 8 uur was de C^{ss}_{max} 61,2 micromolair (13,8 microgram/ml) en de C^{ss}_{min} 10,1 micromolair (2,3 microgram/ml). Een aparte groep van neonaten behandeld met 15 mg/kg om de 8 uur liet bij benadering een dosis proportionele toename zien, met een C_{max} van 83,5 micromolair (18,8 microgram / ml) en C_{min} van 14,1 micromolair (3,2 microgram / ml).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Een groot aantal in vitro testen laten zien dat bij zeer hoge concentraties, er schade aan de chromosomen kan optreden. Tijdens in vivo studies is er geen chromosoomschade waargenomen. Aciclovir was niet carcinogeen in langdurige studies in ratten en muizen. Systemische toediening van aciclovir in internationaal geaccepteerde standaardtesten gaf geen aanleiding tot embryotoxische of teratogene effecten in verschillende diersoorten. In een niet-standaardtest in ratten werd er geen invloed op de foetus waargenomen, behalve bij hoge doseringen waarbij ook toxiciteit van het moederdier optrad.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose (E460), natriumzetmeelglycolaat, povidon (E1201), magnesiumstearaat (E470b), colloïdaal watervrij siliciumdioxide (E551).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

Department of Regulatory Affairs	Date: 09-2022	Authorisation	Disk: JW013559	Rev. 8.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Aciclovir CF 800 mg , tabletten	RVG 18845	
Aciclovir 800 mg		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-7

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten zijn verpakt in PVC/Al doordrukstrip met een PVDC-coating.
Verpakkingsgroottes: 25, 35, 50 of 500 tabletten in doordrukstrip in een kartonnen doos.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Centrafarm B.V.
Van de Reijtstraat 31-E
4814 NE Breda
Nederland

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

RVG 18845 Aciclovir CF 800 mg, tabletten

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

Datum van goedkeuring: 7 februari 1996
Datum eerste vernieuwing: 7 februari 2001
Datum tweede vernieuwing: 7 februari 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 28 september 2022.

Department of Regulatory Affairs	Date: 09-2022	Authorisation	Disk: JW013559	Rev. 8.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------