

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aciclovir GSK I.V. 250 mg poeder voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 250 mg aciclovir (onder vorm van natriumzout).
Aciclovir GSK I.V. bevat natrium.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Behandeling van ernstige gevallen van herpes simplex infecties, waaronder herpes simplex encefalitis.
- Behandeling van herpes simplex infecties bij pasgeborenen.
- Profylaxe van cytomegalovirus infecties bij patiënten die beenmergtransplantatie ondergaan.

Er werd aangetoond dat hoge dosissen Aciclovir GSK I.V. de gevolgen van een ziekte-uitbraak veroorzaakt door CMV beperken en vertragen. Wanneer hoge dosissen Aciclovir GSK I.V. gevolgd worden door een 6 maanden durende orale behandeling met hoge dosissen Aciclovir GSK dalen de mortaliteit en de prevalentie van de viraemia (zie Samenvatting van de Productkenmerken van Aciclovir GSK orale vormen).

- Indien orale toediening niet mogelijk is:

- **Herpes simplex:**

Profylaxe van herpes simplex infecties bij immunodeficiënte patiënten.

- **Herpes zoster:**

- Behandeling van zona (bij immunodeficiënte of immunocompetente patiënten) en preventie van de pijn hiermee geassocieerd.
- Behandeling van varicella bij immunodeficiënte patiënten en bij immunocompetente risicopatiënten, zoals volwassenen en kinderen en adolescenten met huidreacties in het aangezicht.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De behandeling met Aciclovir GSK I.V. duurt gewoonlijk 5 dagen. De duur kan echter worden aangepast in functie van de toestand van de patiënt en zijn respons op de behandeling. De behandeling van herpes encefalitis duurt gewoonlijk 10 dagen. De behandeling van neonatale herpes simplex duurt gewoonlijk 14 dagen in geval van mucocutane (huid-ogen-mond) infecties en 21 dagen in geval van gegeneraliseerde infectie of een infectie van het centraal zenuwstelsel.

De duur van een profylactische behandeling met Aciclovir GSK I.V. wordt bepaald door de duur van de risicoperiode. Voor de preventie van zona-gerelateerde pijn, moet de behandeling met aciclovir zo snel mogelijk gestart worden na het verschijnen van de symptomen en is enkel gegrond indien de behandeling gestart wordt ten laatste binnen de 72 uur die volgen op het begin van de huidletsels.

Bij obese patiënten die intraveneus aciclovir krijgen op basis van hun werkelijke lichaamsgewicht, kunnen verhoogde plasmaconcentraties worden gemeten. Bij obese patiënten moet daarom een dosisverlaging worden overwogen, met name bij patiënten met een verminderde nierfunctie of bij oudere patiënten.

Volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar

- *Herpes simplex infecties* (uitgezonderd herpes encefalitis) bij normale en verminderde immuniteit: 5 mg/kg om de 8 uur.
- *Zona (Varicella zoster virus)* bij normale immuniteit: 5 mg/kg om de 8 uur.
- *Varicella zoster infecties* bij verminderde immuniteit: 10 mg/kg om de 8 uur.
- *Herpes encefalitis*: 10 mg/kg om de 8 uur gedurende 10 dagen.
- *Profylaxe van CMV-infecties bij patiënten die beenmergtransplantatie ondergaan*: 500 mg/m² intraveneus, 3 maal daags om de 8 uur, vanaf 5 dagen vóór tot 30 dagen na de transplantatie.

PEDIATRISCHE PATIËNTEN

Kinderen van 3 maanden tot 12 jaar

De dosis Aciclovir GSK I.V. voor kinderen van 3 maanden tot 12 jaar wordt berekend op basis van het lichaamsoppervlak.

- *Herpes simplex infecties (uitgezonderd herpes encefalitis) en varicella zoster infecties bij patiënten met een normale nierfunctie*: 250 mg/m² lichaamsoppervlak om de 8 uur.
- *Varicella zoster infecties bij immunodeficiënte patiënten met een normale nierfunctie*: 500 mg/m² lichaamsoppervlak om de 8 uur.
- *Herpes encefalitis bij patiënten met een normale nierfunctie*: 500 mg/m² lichaamsoppervlak om de 8 uur.
- In beperkte studies i.v.m. profylaxe van CMV-infecties bij kinderen boven 2 jaar die een beenmergtransplantatie ondergaan, wordt voorgesteld de dosis voor volwassenen toe te dienen.

Pasgeborenen en zuigelingen tot 3 maanden

Bij pasgeborenen en zuigelingen tot 3 maanden wordt de dosis Aciclovir GSK I.V. berekend op basis van het lichaamsgewicht.

De aanbevolen posologie voor kinderen die behandeld worden voor bekende of vermoede neonatale herpes is 20 mg aciclovir I.V. per kg lichaamsgewicht om de 8 uur gedurende 21 dagen voor een gegeneraliseerde infectie of een infectie van het centraal zenuwstelsel, of gedurende 14 dagen voor een infectie die zich tot de huid en de slijmvliezen beperkt.

Bij baby's en kinderen met een gewijzigde nierfunctie moet de dosis worden aangepast overeenkomstig de nierfunctiestoornis (zie hierbeneden).

Ouderen

Bij oudere patiënten moet men met de mogelijkheid van nierinsufficiëntie rekening houden en moet de dosering daaraan worden aangepast (zie Patiënten met een verminderde nierfunctie hierbeneden).

Er moet voor een voldoende hydratatie gezorgd worden.

Patiënten met een verminderde nierfunctie

Doseringsaanpassing voor volwassen en adolescenten

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van aciclovir I.V. aan patiënten met een verminderde nierfunctie.

Er moet voor een voldoende hydratatie gezorgd worden.

De doseringsaanpassing voor patiënten met een verminderde nierfunctie is gebaseerd op de creatinineklaring en wordt uitgedrukt in eenheden van ml/min voor volwassenen en adolescenten. De volgende doseringsaanpassingen worden aanbevolen:

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

Doseringsaanpassing voor kinderen en zuigelingen

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van Aciclovir GSK I.V. aan patiënten met een verminderde nierfunctie.

Er moet voor een voldoende hydratatie gezorgd worden.

De doseringsaanpassing voor patiënten met een verminderde nierfunctie is gebaseerd op de creatinineklaring en wordt uitgedrukt in eenheden van ml/min/1,73 m² voor zuigelingen en kinderen jonger dan 13 jaar. De volgende doseringsaanpassingen worden aanbevolen:

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

Wijze van toediening

Intraveneus gebruik (trage infusie gedurende 1 uur).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor valaciclovir.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten die hoge dosissen aciclovir krijgen via intraveneuze injectie of via orale toediening moeten voldoende vocht krijgen.

Intraveneuze doses moeten worden gegeven via een infusie van één uur om neerslag van aciclovir in de nieren te vermijden; snelle of bolusinjecties moeten worden vermeden.

Het risico op nierinsufficiëntie stijgt bij gebruik met andere nefrotoxische geneesmiddelen. Een bijzondere voorzichtigheid is geboden bij toediening van aciclovir met andere nefrotoxische geneesmiddelen.

Hematologische, renale en leverfuncties moeten gecontroleerd worden.

Ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's)

Bij patiënten die behandeld werden met aciclovir is melding gemaakt van acute veralgemeende exanthemateuze pustulose (AGEP) en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, toxische epidermale necrolyse (TEN) en Stevens-Johnson-syndroom (SJS).

De patiënten moeten worden ingelicht over de tekenen en symptomen van ernstige bijwerkingen van de huid en moeten meteen medisch advies vragen als ze tekenen of symptomen krijgen die daarop wijzen. Als er tekenen en symptomen optreden die op die bijwerkingen wijzen, moet aciclovir onmiddellijk worden stopgezet en moet indien nodig een andere behandeling voorgeschreven worden. Als de patiënt een ernstige bijwerking van de huid zoals SJS, TEN, DRESS of AGEP ontwikkeld heeft bij gebruik van aciclovir, mag die patiënt nooit opnieuw met aciclovir of valaciclovir behandeld worden.

Gebruik bij patiënten met nierinsufficiëntie en bij oudere patiënten:

Aciclovir wordt uitgescheiden via de nieren en daarom moet de dosis verlaagd worden bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Ouderen hebben vaker een verminderde nierfunctie en bijgevolg moet de noodzaak van dosisverlaging overwogen worden bij deze patiëntengroep. Zowel ouderen als patiënten met nierinsufficiëntie lopen een hoger risico op neurologische bijwerkingen en moeten van nabij gecontroleerd worden voor uitingen van deze effecten.

Voor de gemelde gevallen waren deze reacties doorgaans omkeerbaar bij stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.8). Bij patiënten die aciclovir i.v. toegediend krijgen in hogere dosissen (bijvoorbeeld voor de behandeling van herpes encephalitis), moet speciaal aandacht worden geschonken aan de nierfunctie, in het bijzonder wanneer de patiënt gedehydrateerd is of een gestoorde nierfunctie heeft.

Gereconstitueerd aciclovir i.v. voor infusie heeft een pH van ongeveer 11 en mag niet oraal ingenomen worden.

Bij ernstig immuungecompromiteerde patiënten kunnen langdurige of herhaalde behandelingen met aciclovir aanleiding geven tot selectie van minder gevoelige virusstammen, die niet meer zouden reageren op continue behandeling met aciclovir (zie rubriek 5.1).

Dit geneesmiddel bevat 1,13 mmol (of 26 mg) natrium per injectieflacon. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een gecontroleerd natriumdiet.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Aciclovir wordt voornamelijk in onveranderde vorm in de urine geëlimineerd via actieve tubulaire secretie ter hoogte van de nieren. 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 oppervlakte onder de curve 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 aciclovir via intraveneuze weg krijgen, moet men voorzichtig zijn bij de gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die in competitie treden met aciclovir voor de eliminatie, omwille van het risico op een stijging van de plasmaspiegels van één of van alle geneesmiddelen of van hun metabolieten.

Stijgingen van de plasma AUC van aciclovir en van de inactieve metaboliet van mofetil mycofenolaat, een immunosuppressivum gebruikt bij patiënten die een transplantatie ondergingen, werden waargenomen wanneer deze geneesmiddelen samen werden toegediend.

Als lithium samen met hoge intraveneuze doses aciclovir wordt toegediend, moet de serumlithiumconcentratie nauwgezet worden gevolgd, gezien het risico op lithiumtoxiciteit.

Men moet eveneens voorzichtig zijn (met controle van de wijzigingen in de nierfunctie) bij de intraveneuze toediening van aciclovir samen met geneesmiddelen die andere aspecten van de nierfysiologie beïnvloeden (bijvoorbeeld ciclosporine, tacrolimus).

Een experimentele studie bij vijf mannelijke proefpersonen geeft aan dat een concomiterende behandeling van aciclovir met theofylline de AUC van theofylline met ongeveer 50% verhoogt. Het is aanbevolen de plasmaconcentraties van theofylline te meten tijdens een concomiterende behandeling met aciclovir.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Gebruik van aciclovir mag enkel overwogen worden als het verwachte voordeel belangrijker is dan de mogelijke risico's.

Een zwangerschapsregister voor aciclovir, opgesteld na het in de handel brengen, documenteerde de zwangerschapsuitkomsten bij vrouwen die werden blootgesteld aan om het even welke vorm van aciclovir. De gegevens van dit register brachten geen enkele stijging van het aantal gevallen van congenitale afwijkingen aan het licht bij blootgestelde personen ten opzichte van de algemene bevolking. De waargenomen congenitale afwijkingen vertoonden geen uniek patroon of gelijkenissen die wijzen op een gemeenschappelijke oorzaak.

Systemische toediening van aciclovir volgens internationaal aanvaarde standaardtesten heeft geen embryotoxische noch teratogene effecten veroorzaakt bij konijnen, ratten of muizen.

In een niet-gestandaardiseerde test op ratten werden foetale afwijkingen vastgesteld. Dit was slechtshet geval na toediening van hoge subcutane dosissen die bij het moederdier toxische effecten teweegbrachten. De klinische relevantie van deze bevindingen is onzeker.

Borstvoeding

Na orale toediening van aciclovir 200 mg 5 keer per dag, is aciclovir in de moedermelk gedetecteerd in concentraties die variëren van 0,6 tot 4,1 maal de overeenkomstige plasmaconcentratie. Dit komt overeen met een theoretische dosis tot 0,3 mg/kg/dag voor de zuigeling.

Voorzichtigheid is geboden wanneer aciclovir moet worden toegediend aan een vrouw die borstvoeding geeft.

Vruchtbaarheid

Zie rubriek 5.1 Klinische studies.

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

Aciclovir I.V. is meestal gebruikt om gehospitaliseerde patiënten te verzorgen. Informatie betreffende de beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen is dus normaal gezien niet relevant. Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De frequentie categorieën gelinkt aan de hieronder vermelde bijwerkingen zijn schattingen. Voor de meeste effecten, zijn er geen degelijke gegevens beschikbaar om een schatting te kunnen doen betreffende de incidentie. Bovendien, kan de incidentie van de bijwerkingen variëren naargelang de indicatie.

De volgende overeenkomst werd gebruikt voor de classificatie van de bijwerkingen per 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: verlaging van de hematologische indices (anemie, leukopenie, trombopenie).

Immuunsysteemaandoeningen:

Zeer zelden: anafylaxie.

Psychische stoornissen en zenuwstelselaandoeningen:

Zeer zelden: hoofdpijn, duizeligheid, opwindend, confusie, tremor, ataxie, dysartrie, hallucinaties, psychotische symptomen, convulsies, somnolentie, encefalopathie, coma.

Deze reacties zijn over het algemeen omkeerbaar en treden meestal op bij patiënten met nierinsufficiëntie of bij patiënten met andere predisponerende factoren (zie rubriek 4.4).

Bloedvataandoeningen:

Vaak: flebitis.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Zeer zelden: dyspnoe.

Maagdarmstelselaandoeningen:

Vaak: misselijkheid, braken.

Zeer zelden: diarree, buikpijn.

Lever- en galaandoeningen:

Vaak: omkeerbare verhoging van leverenzymen.

Zeer zelden: omkeerbare verhoging van bilirubine, hepatitis, icterus.

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Vaak: pruritus, urticaria, rash (met inbegrip van fotosensibiliteit).

Zeer zelden: angio-oedeem.

Zeer zelden: Toxische epidermale necrolyse (TEN), Stevens-Johnson-syndroom (SJS), acute veralgemeende exanthemateuze pustulose (AGEP), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) (zie rubriek 4.4).

Nier- en urinewegaandoeningen (zie rubriek 4.4) :

Vaak: toename van de ureum- en creatininespiegels in het bloed.

Een snelle stijging van de ureum- en creatininespiegels in het bloed is waarschijnlijk toe te schrijven aan de piekplasma'spiegel van aciclovir en de hydratatiestatus van de patiënt. Om dit te voorkomen zal aciclovir I.V. niet als intraveneuze bolus, maar enkel als langzaam lopende infusie gedurende 1 uur toegediend worden.

Zeer zelden: nierinsufficiëntie, acute nierinsufficiëntie, nierpijn. Nierpijn kan geassocieerd zijn aan nierinsufficiëntie.

De vochtbalans van de patiënt dient op peil te worden gehouden. Normaal gesproken is het mogelijk om nierinsufficiëntie snel tegen te gaan door hydratatie van de patiënt en/of een verlaging van de dosis, of door stopzetten van de behandeling. Echter, evolutie naar een acuut nierinsufficiëntie kan in uitzonderlijke gevallen optreden.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Zeer zelden: vermoeidheid, koorts, lokale ontstekingsreacties.

Ernstige lokale ontstekingsreacties werden waargenomen, soms met cutane necrose, nadat aciclovir I.V. per ongeluk extravasculair werd ingespoten.

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 nationale meldsysteem:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen en verschijnselen

Een overdosering met aciclovir I.V. bracht een verhoging van de serumcreatinine en de ureumspiegels in het bloed teweeg, hetgeen aanleiding gaf tot nierinsufficiëntie. Neurologische symptomen, zoals verwardheid, hallucinaties, agitatie, aanvallen van epileptische aard en coma werden gemeld en in verband gebracht met een overdosering met aciclovir I.V.

Behandeling

Patiënten moeten van nabij gecontroleerd worden voor tekenen van toxiciteit. Met hemodialyse kan aciclovir in grote mate uit het bloed worden verwijderd en dat kan dus als een geschikte optie beschouwd worden om een overdosering te behandelen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antiviralen, ATC-code: J05AB01.

In vitro heeft aciclovir een antivirale activiteit - in dalende orde - tegen de volgende virussen uit de herpesgroep:

- Herpes Simplex Virus (HSV) type I en II
- Varicella Zoster Virus (VZV)
- Epstein-Barr Virus (EBV)
- Cytomegalovirus (CMV).

Aciclovir wordt na het binnendringen in een door herpes geïnfecteerde cel omgezet in aciclovirmonofosfaat (nucleoside analoog) door HSV, VZV, EBV gecodeerde thymidinekinase. Nadien wordt het omgezet in aciclovir di- en trifosfaat door cellulaire enzymen.

Aciclovirtrifosfaat werkt als remmer en substraat van het herpesvirus specifieke DNA-polymerase en voorkomt verdere virale DNA-synthese, zonder invloed op de normale cellulaire processen.

Langdurige of herhaalde behandelingen met aciclovir bij ernstig immunodeficiënte patiënten zouden kunnen leiden tot een selectie van minder gevoelige virusstammen die niet meer reageren op een continue behandeling. De meeste van deze virussen die in een klinische situatie geïsoleerd werden, vertoonden gewoonlijk een thymidinekinase gebrek. Gevallen van virusstammen met een gemodificeerd thymidinekinase en DNA-polymerase werden gemeld.

In vitro kan blootstelling van HSV aan aciclovir leiden tot virussen met een verminderde gevoeligheid. De correlatie tussen de in-vitrogevoeligheid van het virus en de klinische respons op aciclovir is niet duidelijk.

Klinische studies

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van aciclovir, orale vormen of I.V., op de vruchtbaarheid van de vrouw.

In een studie bij 20 mannelijke patiënten met een normaal aantal spermatozoa, bleek orale toediening van aciclovir in dosissen tot 1 g per dag gedurende een periode tot zes maanden geen klinisch significant effect te hebben op het aantal spermatozoa, hun beweeglijkheid of morfologie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Volwassenen: na een infusie van 1 uur van 2,5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, en 15 mg/kg bereikten de gemiddelde piekplasmaconcentratie in steady state (C_{ss} max.) respectievelijk 5,1 microgram/ml, 9,8 microgram/ml, 20,7 microgram/ml en 23,6 microgram/ml. De overeenkomstige dalwaarden na 7 uur (C_{ss} min.) bedragen 0,5 microgram/ml, 0,7 microgram/ml, 2,3 microgram/ml en 2,0 microgram/ml.

Kinderen ouder dan 1 jaar: gelijkwaardige plasmaspiegels zijn gevonden bij een dosis van 250 mg/m² en 500 mg/m².

Pasgeborenen (0-3 maanden): bij pasgeborenen behandeld met een infusie van 10 mg/kg gedurende 1 uur, om de 8 uur, bedroeg de C_{ss} max. 13,8 microgram/ml en de C_{ss} min. 2,3 microgram/ml. De eliminatiehalfwaardetijd is bij deze patiënten 3,8 uur. Een aparte groep van pasgeborenen behandeld met 15 mg/kg om de 8 uur toonde bij benadering dosis-afhankelijke toenames, met een C_{ss} max. van 83,5 micromol/l (18,8 microgram/ml) en een C_{ss} min van 14,1 micromol/l (3,2 microgram/ml).

Distributie

Aciclovir bindt zich voor 9 à 33 % aan de plasmaproteïnen; men verwacht dus geen geneesmiddeleninteracties ten gevolge van het verdringen van aciclovir van de bindingsplaatsen.

Na I.V.-toediening wordt aciclovir aangetroffen in de zaadvloeistof, de vaginale secreties en in het cerebrospinale vocht.

Uit post mortem onderzoek bleek dat aciclovir aanwezig was in de hersenen, de nieren, de longen, de lever, de milt, de uterus en de vaginale mucosa.

In dierexperimenten werd aciclovir na I.V.-toediening ook in het oogkamervocht aangetroffen in effectieve concentraties.

Biotransformatie

Aciclovir wordt slechts in geringe mate gemetaboliseerd. De enige belangrijke metaboliet is het 9-carboxymethoxymethylguanidine en dat maakt ongeveer 10 tot 15 % uit van de dosis die via de urine wordt uitgescheiden.

Eliminatie

De renale klaring van aciclovir is hoger dan de creatinineklaring, wat erop wijst dat naast glomerulaire filtratie ook tubulaire secretie plaatsvindt.

Wordt aciclovir toegediend 1 uur na 1 g probenecid, dan verlengt zijn eliminatiehalfwaardetijd met 18 % en het oppervlak onder de curve met 40 %.

Bij patiënten met een normale nierfunctie bedraagt de eliminatiehalfwaardetijd $\pm$ 2,9 uur.

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 50 ml/min) is de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd 19,5 uur.

Tijdens de dialyse dalen de plasmaspiegels met ongeveer 60 %.

Studies hebben aangetoond dat er geen verandering was in de farmacokinetiek van aciclovir of zidovudine wanneer ze samen toegediend worden aan HIV-geïnfecteerde personen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Mutageniciteit

De resultaten van een uitgebreide reeks mutageniciteitsproeven in vitro en in vivo tonen dat aciclovir geen genetische risico's voor de mens inhoudt.

Carcinogeniciteit

Proeven op lange termijn bij ratten en muizen geven aan dat aciclovir niet carcinogeen is.

Teratogeniciteit

Zie rubriek 4.6.

Fertiliteit

Bij ratten en honden zijn alleen bij extreem hoge dosissen, ver boven het therapeutisch niveau, zijn overwegend omkeerbare bijwerkingen op de spermatogenese, in samenhang met algemene toxiciteit, gemeld.

In studies bij twee generaties muizen is geen invloed op de fertiliteit aangetoond.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Enkel de infusievloeistoffen vermeld onder de rubriek 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies mogen gebruikt worden. Geen enkele andere stof mag hierin worden opgelost.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

Toegevoegd aan de volgende infusievloeistoffen:

natriumchloride 0,45 % - 0,9 % g/v;

natriumchloride (0,18 % g/v) en glucose (4 % g/v);

natriumchloride (0,45 % g/v) en glucose (2,5 % g/v);

samengesteld Natriumlactaat (Hartmann oplossing);

is Aciclovir GSK I.V. stabiel tussen 15° en 25°C gedurende 12 uur wanneer de concentratie na verdunning beneden de 0,5 % g/v blijft.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Voor de houdbaarheid na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doos met 5 injectieflacons in kleurloos glas.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Een injectieflacon Aciclovir GSK I.V. voor infusie van 250 mg dient gereconstitueerd te worden door toevoeging van 10 ml water voor injectie of 10 ml natriumchloride voor intraveneuze infusie (0,9 % g/v). Hierdoor wordt een oplossing verkregen die 25 mg aciclovir per ml bevat. Goed schudden tot volledige oplossing.

Aciclovir GSK I.V. kan gereconstitueerd worden voor directe I.V.-injectie gedurende een uur, met behulp van een infusiepomp, ofwel kan het verder verdund worden voor toediening als infusie.

- . Voor intraveneuze injectie met behulp van een infusiepomp wordt een oplossing van 25 mg aciclovir per ml gebruikt.
- . Voor intraveneuze infusie dient de inhoud van iedere injectieflacon eerst gereconstitueerd te worden en vervolgens geheel of gedeeltelijk, afhankelijk van de vereiste dosis, toegevoegd aan en vermengd te worden met de infusievloeistof.

Aciclovir GSK I.V. zal enkel toegevoegd worden aan de volgende infusievloeistoffen:

- Natriumchloride 0,45 % - 0,9 % g/v;
- Natriumchloride (0,18 % g/v) en glucose (4 % g/v);
- Natriumchloride (0,45 % g/v) en glucose (2,5 % g/v);
- Samengesteld Natriumlactaat (Hartmann oplossing).

Voor kinderen en pasgeborenen, wanneer het raadzaam is de hoeveelheid infusievloeistof te beperken, wordt aanbevolen de verdunning uit te voeren op basis van 4 ml gereconstitueerde inhoud (= 100 mg aciclovir) toe te voegen aan 20 ml infusievloeistof.

Voor volwassenen wordt bij voorkeur tenminste 100 ml infusievloeistof gebruikt voor verdunning, ook indien de concentratie aciclovir dan beduidend lager dan 5 mg/ml zou zijn. Aldus kan 100 ml infusievloeistof worden gebruikt voor elke dosis tussen 250 en 500 mg aciclovir.

De aciclovir concentratie van Aciclovir GSK I.V. voor infusie mag nooit hoger zijn dan 5 mg/ml. Voor doses tussen 500 en 1.000 mg dient dus een tweede hoeveelheid van 100 ml te worden gebruikt.

Aciclovir GSK I.V. bevat geen bewaarsstoffen. Reconstitutie en verdunning dienen onmiddellijk vóór gebruik en onder aseptische condities te gebeuren en een ongebruikte oplossing dient vernietigd te worden. Treedt tijdens de bereiding of toediening een troebeling of een begin van kristallisatie op dan mag deze oplossing niet verder gebruikt worden. Gereconstitueerd heeft Aciclovir GSK I.V. injectie een pH van ongeveer 11. Elke injectieflacon bevat ongeveer 26 mg Natrium-ionen.

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

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Avenue Fleming, 20
B-1300 Wavre

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

BE123751

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3 augustus 1983.
Datum van laatste verlenging: 11 augustus 2003.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

17/04/2026