SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aciclovir GSK 200 mg tabletten
Aciclovir GSK 800 mg tabletten
Aciclovir GSK 400 mg/5 ml suspensie voor oraal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 200 mg of 800 mg aciclovir.
De suspensie voor oraal gebruik bevat 400 mg aciclovir per 5 ml.

Hulpstoffen met bekend effect: Aciclovir GSK 200 mg tabletten bevat lactosemonohydraat, Aciclovir GSK 400 mg/5 ml suspensie voor oraal gebruik bevat sorbitol (E420) en parabenen (E216 en E218).
Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten en suspensie voor oraal gebruik.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Aciclovir GSK is geïndiceerd bij de behandeling van huid- en slijmvliesinfecties met het Herpes-simplexvirus, waaronder een eerste en terugkerende infectie met herpes genitalis (met uitzondering van neonatale HSV en ernstige HSV-infecties bij immuungecompromitteerde kinderen).

Aciclovir GSK is geïndiceerd voor het onderdrukken (preventie van recidieven) van terugkerende infecties met Herpes simplex bij immuuncompetente patiënten.

Aciclovir GSK is geïndiceerd voor de profylaxe van infecties met Herpes simplex bij immuungecompromiteerde patiënten.

Aciclovir GSK is geïndiceerd voor de behandeling van (klinisch relevante) infecties met varicella, waaronder waterpokken, en voor de behandeling van herpes zoster (gordelroos), zie rubriek 5.1 Farmacodynamische eigenschappen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering.

Tabel 1: Samenvatting van de dosering in alle indicaties

Indicatie	**Dosering**	
Behandeling van huid- en slijmvliesinfecties met het Herpes-simplexvirus.	*Immuuncompetente en immuungecompromitteerde volwassenen* 200 mg 5-maal per dag gedurende 5 dagen	*Immuuncompetente en immuungecompromitteerde kinderen* Kinderen ≥2 jaar: 200 mg 5-maal per dag gedurende 5 dagen Zuigelingen en kinderen jonger dan 2 jaar: 100 mg 5-maal per dag gedurende 5 dagen
Onderdrukking van recidiverende Herpes-simplexinfecties	*Immuuncompetente volwassenen* 200 mg 4-maal per dag; 400 mg 2-maal per dag (de behandeling duurt 6-12 maanden)	-
Profylaxe van Herpes-simplexinfecties bij immuungecompromitteer-de patiënten	*Immuungecompromitteerde volwassenen* 200 mg 4-maal per dag (de duur van de behandeling hangt af van de duur van de periode waarin de patiënt een risico loopt)	*Immuungecompromitteerde kinderen* Kinderen ≥2 jaar: 200 mg 4-maal per dag Zuigelingen en kinderen jonger dan 2 jaar: 100 mg 4-maal per dag (de duur van de behandeling hangt af van de duur van de periode waarin de patiënt een risico loopt)
Behandeling van infecties met varicella, waaronder waterpokken	*Immuuncompetente volwassenen* 800 mg 5-maal per dag gedurende 7 dagen	*Immuuncompetente kinderen* 6 jaar en ouder: 800 mg 4-maal per dag gedurende 5 dagen 2 - < 6 jaar: 400 mg 4-maal per dag gedurende 5 dagen Jonger dan 2 jaar: 200 mg 4-maal per dag gedurende 5 dagen
Behandeling van Herpes-zosterinfecties	*Immuuncompetente volwassenen* 800 mg 5-maal per dag gedurende 7 dagen	

Tabel 2: Samenvatting van de dosering voor patiënten met nierinsufficiëntie

Creatinineklaring	Dosering
10-25 ml/min	Varicella-infecties met inbegrip van waterpokken en gordelroos: 800 mg 3-maal per dag
< 10 ml/min.	Infecties met het Herpes-simplexvirus: 200 mg 2-maal per dag Onderdrukking van recidiverende herpes-simplexinfecties bij immuuncompetente patiënten: 200 mg 2-maal per dag Profylaxe van herpes-simplexinfecties bij immuungecompromitteerde patiënten: 200 mg 2-maal per dag Varicella-infecties met inbegrip van waterpokken en gordelroos: 800 mg 2-maal per dag

Tabel 3: Conversietabel van Aciclovir GSK suspensie voor oraal gebruik

Dosering	Volume
100 mg	1,25 ml
200 mg	2,5 ml
400 mg	5 ml
800 mg	10 ml

Raadpleeg voor gedetailleerde dosisaanbevelingen de rubriek hieronder.

Behandeling van herpes simplex

Volwassenen

Voor de behandeling van herpes-simplexinfecties wordt vijfmaal per dag 200 mg aciclovir ingenomen met een interval van ongeveer vier uur, waarbij de nachtelijke dosis overgeslagen wordt. De behandeling duurt vijf dagen, maar bij ernstige initiële infecties kan het nodig zijn om die te verlengen.
Bij ernstig immuungecompromitteerde patiënten (bv. na een beenmergtransplantatie) of bij patiënten met een gestoorde opname uit de darm mag de dosis verdubbeld worden tot 400 mg, of kan intraveneuze toediening overwogen worden.
De behandeling moet zo snel mogelijk na het begin van een infectie worden gestart. Bij recidieven is dat bij voorkeur tijdens de prodromale fase of zodra de eerste letsels verschijnen.

Ouderen

Bij ouderen moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van nierinsufficiëntie en moet de dosering dienovereenkomstig worden aangepast (zie Nierinsufficiëntie).
Er moet op worden toegezien dat oudere patiënten die hoge orale dosissen van aciclovir krijgen afdoende gehydrateerd blijven.

Nierinsufficiëntie

Voorzichtigheid is geboden als aciclovir toegediend wordt bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Er moet worden gezorgd voor een adequate hydratatie.
Bij de behandeling van herpes-simplexinfecties bij patiënten met een verminderde nierfunctie, zullen de aanbevolen orale doseringen niet leiden tot opstapeling van aciclovir boven waarden die veilig gebleken zijn bij toediening via een intraveneus infuus. Bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring lager dan 10 ml/min.) wordt echter aanbevolen om de dosering te verlagen tot 200 mg tweemaal per dag met intervallen van ongeveer 12 uur.

Pediatrische patiënten

Voor de behandeling van herpes-simplexinfecties moeten kinderen van twee jaar en ouder de dosering voor volwassenen krijgen, en zuigelingen en kinderen jonger dan twee jaar de helft van de dosering voor volwassenen.
De orale suspensie mag niet verdund worden.
Voor de behandeling van neonatale infecties met het Herpes-simplexvirus wordt aanbevolen om aciclovir intraveneus toe te dienen.

De meegeleverde maatlepel kan gebruikt worden om de voorgeschreven dosis toe te dienen, of er kan een andere geschikte maatlepel gebruikt worden.

Onderdrukking (preventie van recidieven) van recidiverende herpes-simplexinfecties bij immuuncompetente patiënten

Volwassenen

Om herpes-simplexinfecties te onderdrukken bij immuuncompetente patiënten, moet viermaal per dag 200 mg aciclovir worden ingenomen, met intervallen van ongeveer zes uur.
Veel patiënten zijn gebaat met een schema van 400 mg aciclovir tweemaal per dag met een interval van ongeveer twaalf uur.
Ook een behandeling met een lagere dosering van 200 mg aciclovir driemaal per dag met intervallen van ongeveer acht uur of zelfs tweemaal per dag met intervallen van ongeveer twaalf uur kan werkzaam blijken.
Sommige patiënten kunnen doorbraakinfecties vertonen met een totale dagdosering van 800 mg aciclovir.
Om de zes tot twaalf maanden moet de behandeling onderbroken worden om na te gaan of er veranderingen optreden in het natuurlijke ziekteverloop.

Ouderen

Bij ouderen moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van nierinsufficiëntie en moet de dosering dienovereenkomstig worden aangepast (zie Nierinsufficiëntie).
Er moet op worden toegezien dat oudere patiënten die hoge orale dosissen van aciclovir krijgen afdoende gehydrateerd blijven.

Nierinsufficiëntie

Voorzichtigheid is geboden als aciclovir toegediend wordt bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Er moet worden gezorgd voor een adequate hydratatie.
Bij de profylaxe van herpes-simplexinfecties bij patiënten met een verminderde nierfunctie, zullen de aanbevolen orale doseringen niet leiden tot opstapeling van aciclovir boven waarden die veilig gebleken zijn bij toediening via een intraveneus infuus. Bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring lager dan 10 ml/min.) wordt echter aanbevolen om de dosering te verlagen tot 200 mg tweemaal per dag met intervallen van ongeveer 12 uur.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de suppressie van herpes-simplexinfecties bij immuuncompetente kinderen.

<u>Profylaxe van herpes-simplexinfecties bij immuungecompromitteerde patiënten</u>

Volwassenen

Voor de profylaxe van herpes-simplexinfecties bij immuungecompromitteerde patiënten, moet viermaal per dag 200 mg aciclovir worden ingenomen, met intervallen van ongeveer zes uur.
Bij ernstig immuungecompromitteerde patiënten (bv. na een beenmergtransplantatie) of bij patiënten met een gestoorde opname uit de darm mag de dosis verdubbeld worden tot 400 mg, of kan intraveneuze toediening overwogen worden.
De duur van de profylactische behandeling hangt af van de duur van de periode waarin de patiënt een risico loopt.

Ouderen

Bij ouderen moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van nierinsufficiëntie en moet de dosering dienovereenkomstig worden aangepast (zie Nierinsufficiëntie).
Er moet op worden toegezien dat oudere patiënten die hoge orale dosissen van aciclovir krijgen afdoende gehydrateerd blijven.

Nierinsufficiëntie

Voorzichtigheid is geboden als aciclovir toegediend wordt bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Er moet worden gezorgd voor een adequate hydratatie.
Bij de profylaxe van herpes-simplexinfecties bij patiënten met een verminderde nierfunctie, zullen de aanbevolen orale doseringen niet leiden tot opstapeling van aciclovir boven waarden die veilig gebleken zijn bij toediening via een intraveneus infuus. Bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring lager dan 10 ml/min.) wordt echter aanbevolen om de dosering te verlagen tot 200 mg tweemaal per dag met intervallen van ongeveer 12 uur.

Pediatrische patiënten

Voor de profylaxe van herpes-simplexinfecties moeten immuungecompromitteerde kinderen van twee jaar en ouder de dosering voor volwassenen krijgen, en zuigelingen en kinderen jonger dan twee jaar de helft van de dosering voor volwassenen.
De orale suspensie mag niet verdund worden.

De meegeleverde maatlepel kan gebruikt worden om de voorgeschreven dosis toe te dienen, of er kan een andere geschikte maatlepel gebruikt worden.

<u>Behandeling van waterpokken en gordelroos</u>

Volwassenen

Voor de behandeling van waterpokken en gordelroos wordt vijfmaal per dag 800 mg aciclovir ingenomen met een interval van ongeveer vier uur, waarbij de nachtelijke dosis overgeslagen wordt. De behandeling moet zeven dagen ingenomen worden.
Bij ernstig immuungecompromitteerde patiënten (bv. na een beenmergtransplantatie) of bij patiënten met een gestoorde opname uit de darm, moet intraveneuze toediening overwogen worden.
De behandeling moet zo snel mogelijk na het begin van een infectie opgestart worden. De behandeling geeft betere resultaten als ze zo snel mogelijk na het verschijnen van de uitslag opgestart wordt.

Ouderen

Bij ouderen moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van nierinsufficiëntie en moet de dosering dienovereenkomstig worden aangepast (zie Nierinsufficiëntie).
Er moet op worden toegezien dat oudere patiënten die hoge orale dosissen van aciclovir krijgen afdoende gehydrateerd blijven.

Nierinsufficiëntie

Voorzichtigheid is geboden als aciclovir toegediend wordt bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Er moet worden gezorgd voor een adequate hydratatie.
Voor de behandeling van waterpokken en gordelroos wordt aanbevolen om de dosis aan te passen tot 800 mg tweemaal per dag, met intervallen van ongeveer twaalf uur voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring lager dan 10 ml/min.) en tot 800 mg driemaal per dag, met intervallen van ongeveer 8 uur voor patiënten met matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 10 tot 25 ml/min.).

Pediatrische patiënten

Voor de behandeling van windpokken bij kinderen:
6 jaar en ouder: 800 mg aciclovir viermaal per dag
2 - < 6 jaar: 400 mg aciclovir viermaal per dag
Jonger dan 2 jaar: 200 mg aciclovir viermaal per dag

De dosering kan nauwkeuriger berekend worden volgens de formule van 20 mg aciclovir/kg lichaamsgewicht (maximaal 800 mg) viermaal per dag.
De behandeling moet vijf dagen ingenomen worden.
Er zijn geen gegevens beschikbaar over de behandeling van gordelroos bij immuuncompetente kinderen.

De meegeleverde maatlepel kan gebruikt worden om de voorgeschreven dosis toe te dienen, of er kan een andere geschikte maatlepel gebruikt worden.

Wijze van toediening

De tabletten Aciclovir GSK moeten met vloeistof worden ingeslikt.
Schud de suspensie voor oraal gebruik voor gebruik, verdun ze niet.
Een gegradueerde maatlepel (1,25 ml, 2,5 ml en 5 ml) is in de verpakking bijgevoegd

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel, aciclovir, voor valaciclovir of voor één van de in de rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
De tabletten van 200 mg bevatten lactose monohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose- galactosemalabsortie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.
De suspensie bevat sorbitol (E420). Patiënten met fructose-intolerantie (zeldzame erfelijke aandoening) dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De patiënten moeten verwittigd worden van het risico op virale besmetting, vooral in aanwezigheid van letsels. Besmetting moet vermeden worden.

Een voldoende hydratatie moet verzekerd worden bij patiënten die hoge dosissen aciclovir langs orale weg krijgen.

Het gebruik van andere nefrotoxische geneesmiddelen verhoogt het risico van nierinsufficiëntie.

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 opgevolgd 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 ernstig immuungecompromitteerde 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).

De suspensie bevat parabenen (E216 en E218), stoffen die bekend zijn voor het veroorzaken van vertraagde allergische reacties.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Aciclovir wordt voornamelijk als 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 (AUC) van aciclovir via dit mechanisme en verminderen de renale klaring van aciclovir.
Er werd eveneens een toename vastgesteld in plasma AUC van aciclovir en van de inactieve metaboliet van mofetil mycofenolaat, een immunosuppressivum gebruikt bij transplantatiepatiënten, wanneer deze geneesmiddelen samen worden toegediend. Geen enkele dosisaanpassing is evenwel noodzakelijk, gezien de hoge therapeutische index van aciclovir.

Een experimentele studie bij vijf mannelijke proefpersonen geeft aan dat een concomiterende behandeling met aciclovir de AUC van theofylline met ongeveer 50% verhoogt. Het is aanbevolen de plasmaconcentraties 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 eender 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 slechts het 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-maal 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

De klinische toestand van de patiënt en het profiel van de bijwerkingen van aciclovir moeten in acht genomen worden indien de patiënt de intentie heeft om een voertuig te besturen of om machines te bedienen. Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten van aciclovir op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bovendien is het niet mogelijk om het effect op deze activiteiten te voorspellen op basis van de farmacologie van het actief bestanddeel.

4.8 Bijwerkingen

De frequentie categorieën gelinkt aan de hieronder vermelde bijwerkingen zijn schattingen. Voor de meeste effecten, waren 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 (≥1/10), vaak (≥1/100, <1/10), soms (≥1/1.000, <1/100), zelden (≥1/10.000, <1/1.000), zeer zelden (<1/10.000).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:
Zeer zelden: anemie, leukopenie, trombopenie.

Immuunsysteemaandoeningen:
Zelden: anafylaxie.

Psychische en zenuwstelselaandoeningen:
Vaak: hoofdpijn, duizeligheid.
Zeer zelden: opwinding, 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).

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:
Zelden: dyspnoe.

Maagdarmstelselaandoeningen:
Vaak: misselijkheid, braken, diarree, buikpijn.

Lever- en galaandoeningen:
Zelden: omkeerbare verhoging van bilirubine en leverenzymes.
Zeer zelden: hepatitis, icterus.

Huid- en onderhuidaandoeningen:
Vaak: pruritus, rash (met inbegrip van fotosensibiliteit).
Soms: urticaria, versnelde diffuse haaruitval.
Vermits diffuse en versnelde haaruitval geassocieerd is aan diverse pathologische toestanden en aan diverse geneesmiddelen, is de relatie met aciclovir niet zeker.
Zelden: Quincke 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:
Zelden: toename van de ureum- en creatininespiegels in het bloed.
Zeer zelden: acute nierinsufficiëntie, nierpijn.
Nierpijn kan geassocieerd zijn aan 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 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
Aciclovir wordt slechts gedeeltelijk gastro-intestinaal geresorbeerd. Er zijn patiënten die eenmalige dosissen gaande tot 20 g aciclovir hebben ingenomen, gewoonlijk zonder toxische effecten. Incidentele en herhaalde overdoseringen met oraal aciclovir gedurende meerdere dagen werden in verband gebracht met symptomen van gastro-intestinale aard (zoals misselijkheid en braken) en symptomen van neurologische aard (hoofdpijn en verwardheid).
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 IV.

Behandeling
Patiënten moeten van nabij opgevolgd worden voor 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: antiviralen, geneesmiddelen tegen herpesvirussen, ATC-code: J05AB01.

Werkingsmechanisme
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 enzymes.

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.

Farmacodynamische effecten
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 geïsoleerd in de kliniek vertoonden gewoonlijk een thymidinekinase gebrek. Gevallen van virusstammen met een gemodifieerd thymidinekinase en DNA-polymerase werden gemeld.
In vitro kan blootstelling van HSV aan aciclovir leiden tot virussen met een verminderde gevoeligheid. De correlatie tussen in vitro virus gevoeligheid en de klinische respons op aciclovir is niet duidelijk.

Klinische werkzaamheid en veiligheid
Uit studies is gebleken dat een vroege behandeling van gordelroos met aciclovir een gunstig effect heeft op de pijn en de incidentie van postherpetische neuralgie (met gordelroos samenhangende pijn) kan verlagen, zie rubriek 4.1 Therapeutische indicaties.

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 aan 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
Na oraal gebruik
Slechts 15 à 30 % aciclovir wordt geresorbeerd in de darm na orale toediening. Na inname van 200 mg, om de 4 uur, bedraagt de gemiddelde piekplasmaconcentratie in steady state (Css max.) 0,7 microgram/ml en de gemiddelde dalplasmaconcentratie (Css min.) 0,4 microgram/ml.
Na inname van 400 en 800 mg om de 4 uur, bedragen deze waarden 1,2 microgram/ml - 1,8 microgram/ml en 0,6 microgram/ml - 0,9 microgram/ml respectievelijk.

Na infusie
Volwassenen:
Na een infusie van 1 u van 2,5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, en 15 mg/kg bereikten de gemiddelde piekplasmaconcentratie in steady state (Css max.) respectievelijk 5,1 microgram/ml, 9,8 microgram/ml, 20,7 microgram/ml en 23,6 microgram/ml.
De overeenkomstige dalwaarden na 7 uren (Css 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/m^2 en 500 mg/m^2.

Pasgeborenen (0-3 maand):
Bij pasgeborenen (0-3 maand) behandeld met een infusie van 10 mg/kg gedurende 1 uur, om de 8 u, bedroeg de Css max. 13,8 microgram/ml en de Css min. 2,3 microgram/ml.
Het eliminatiehalfleven 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 Css max. van 83,5 micromolair (18,8 microgram/ml) en een Css min van 14,1 micromolair (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.
De cerebrospinale vochtspiegels bedragen ongeveer 50% van de plasmaspiegels.

Biotransformatie
Aciclovir wordt slechts in geringe mate gemetaboliseerd.
De enige belangrijke metaboliet is het 9-carboxymethoxymethylguanine en bedraagt ongeveer 10 tot 15 % van de dosis die langs 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 gegeven 1 uur na 1 g probenecid, dan verlengt zijn eliminatiehalfleven met 18 % en het oppervlak onder de curve met 40 %.
Bij patiënten met normale nierfunctie bedraagt het eliminatie-halfleven ± 2,9 uur.
Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie (creatinineklaring <50 ml/min) is het gemiddelde eliminatiehalfleven 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 therapeutisch niveau, overwegend reversiebele bijwerkingen op de spermatogenese, in samenhang met algemene toxiciteit, gemeld.
In studies bij twee generaties muizen zijn geen fertiliteitseffecten aangetoond.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Aciclovir GSK 200 mg tabletten: lactosemonohydraat – microkristallijne cellulose – natriumzetmeelglycolaat A – polyvidon – magnesiumstearaat.

Aciclovir GSK 800 mg tabletten: microkristallijne cellulose – natriumzetmeelglycolaat A – polyvidon – magnesiumstearaat.

Aciclovir GSK 400 mg/5 ml suspensie voor oraal gebruik: niet-kristalliseerbare sorbitoloplossing (E420) – glycerol – dispergeerbare cellulose – methylparahydroxybenzoaat (E218) – propylparahydroxybenzoaat (E216) – sinaasappelsmaak – gezuiverd water.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Aciclovir GSK 200 en 800 mg tabletten: 5 jaar.
Aciclovir GSK suspensie voor oraal gebruik: 3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Aciclovir GSK suspensie voor oraal gebruik:Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.
Voor de houdbaarheid na eerste opening van primaire verpakking, zie rubriek 6.3.

Aciclovir GSK tabletten: Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aciclovir GSK 200 mg tabletten: doos met 25 tabletten in PVC/PVDC-Aluminium blisterverpakkingen of in PVC/PVDC-Aluminium blisterverpakkingen met een voor kinderen moeilijk te openen folie.
Aciclovir GSK 800 mg tabletten: doos met 35 tabletten in PVC/PVDC-Aluminium blisterverpakkingen of in PVC/PVDC-Aluminium blisterverpakkingen met een voor kinderen moeilijk te openen folie.
Aciclovir GSK 400 mg/5 ml suspensie voor oraal gebruik: flessen in bruin glas van 100 ml en 200 ml afgesloten met een kindveilige plastic dop, aan de binnenkant bekleed met polyethyleen.

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

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

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

Aciclovir GSK 200 mg tabletten: BE124442
Aciclovir GSK 800 mg tabletten: BE143744
Aciclovir GSK 400 mg/5 ml suspensie voor oraal gebruik: BE161533

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:

Aciclovir GSK 200 mg tabletten: 5 oktober 1983
Aciclovir GSK 800 mg tabletten: 15 juli 1988
Aciclovir GSK 400 mg/5 ml suspensie voor oraal gebruik: 30 maart 1993

Datum van laatste verlenging : 30 juni 2003

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

17/04/2026