

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aciclovir Hospira 25 mg/ml, concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een ml bevat 25 mg aciclovir in de vorm van aciclovirnatrium.

Elke injectieflacon van 10 ml bevat 250 mg aciclovir (natriumzout in situ gevormd)

Elke injectieflacon van 20 ml bevat 500 mg aciclovir (natriumzout in situ gevormd)

Elke injectieflacon van 40 ml bevat 1000 mg aciclovir (natriumzout in situ gevormd)

Hulpstof met bekend effect:

Elke injectieflacon van 10 ml oplossing bevat 26,7 mg natrium.

Elke injectieflacon van 20 ml oplossing bevat 53,4 mg natrium.

Elke injectieflacon van 40 ml oplossing bevat 106,8 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).

Een heldere, kleurloze of bijna kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Aciclovir Hospira 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie is geïndiceerd ter behandeling van:

Patiënten zonder immunodeficiëntie	Patiënten met immunodeficiëntie
Ernstige initiële <i>herpes genitalis</i>	<i>Herpes simplex</i> -infecties
Recidiverende <i>varicella zoster</i> -virusinfecties	Primaire en recidiverende <i>varicella zoster</i> -virusinfecties
	Profylaxe van <i>herpes simplex</i> -infecties
<i>Herpes simplex encefalitis</i>	
Herpes simplex bij pasgeborenen en zuigelingen tot 3 maanden	

4.2. Dosering en wijze van toediening

De vereiste dosis Aciclovir Hospira 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie moet worden toegediend via een langzame intraveneuze infusie gedurende één uur.

Een kuur met Aciclovir Hospira 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie duurt gewoonlijk 5 dagen, maar afhankelijk van de toestand 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 profylactische toediening van Aciclovir Hospira 250 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie is afhankelijk van de lengte van de periode gedurende welke de patiënt aan risico is blootgesteld.

Dosering bij volwassenen:

Bij patiënten met herpes simplex- (uitgezonderd herpes encefalitis) of Varicella zoster-infecties dient Aciclovir Hospira 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie iedere 8 uur in doses van 5 mg/kg lichaamsgewicht toegediend te worden, tenzij de nierfunctie verstoord is (zie dosering bij verminderde nierfunctie).

Aan patiënten met Varicella zoster-infecties en inadequate immunrespons of patiënten met herpes encefalitis dient Aciclovir Hospira 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie 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 feitelijke lichaamsgewicht, kunnen plasmaconcentraties hoger liggen (zie rubriek 5.2 Farmacokinetische eigenschappen). Daarom moet een dosisreductie overwogen worden bij obese patiënten en zeker als hun nierfunctie verstoord is of ze bejaard zijn.

Dosering bij pasgeborenen, zuigelingen en kinderen:

De dosis Aciclovir Hospira 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie bij zuigelingen en kinderen van 3 maanden tot 12 jaar wordt berekend op basis van het lichaamsoppervlak.

Bij zuigelingen van 3 maanden of ouder en kinderen met herpes simplex- (uitgezonderd herpes encefalitis) of Varicella zoster-infecties dient Aciclovir Hospira 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie iedere 8 uur in doses van 250 mg/m² lichaamsoppervlakte te worden toegediend, tenzij de nierfunctie verminderd is.

Bij zuigelingen van 3 maanden of ouder en kinderen met Varicella zoster-infecties en inadequate immunrespons of zuigelingen en kinderen met herpes encefalitis dient Aciclovir Hospira 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie iedere 8 uur in doses van 500 mg/m² lichaamsoppervlakte te worden toegediend, tenzij de nierfunctie verminderd is.

Bij pasgeborenen en zuigelingen tot 3 maand wordt de dosis van Aciclovir Hospira berekend op basis van het lichaamsgewicht.

Het aanbevolen doseringsschema voor de behandeling van bekende of vermoede neonatale herpes is 20 mg aciclovir intraveneus toegediend (IV) 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. Patiënten met verminderde nierfunctie dient een overeenkomstig de graad van aantasting aangepaste dosis te worden toegediend (zie Verminderde nierfunctie).

Dosering bij ouderen:

Bij ouderen dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van een verminderde nierfunctie en de dosering dient hieraan aangepast te worden (zie Verminderde nierfunctie). Voldoende hydratatie moet worden gehandhaafd.

Verminderde nierfunctie:

Men dient voorzichtig te zijn bij intraveneuze toediening van aciclovir aan patiënten met aangetaste 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 baby's en kinderen jonger dan 13 jaar.

Onderstaande tabel geeft een overzicht van de aanbevolen aanpassingen in de dosering:

Tabel 1- Dosisaanpassingen voor aciclovir IV bij volwassenen en adolescenten met een verstoorde nierfunctie voor de behandeling van *Herpes simplex*-virusinfecties:

Creatinineklaring	Dosering
25 tot 50 ml/min	De aanbevolen dosis (5 of 10 mg/kg lichaamsgewicht) dient iedere 12 uur te worden toegediend.
10 tot 25 ml/min	De 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) krijgen, dient de aanbevolen dosis (5 of 10 mg/kg lichaamsgewicht) gehalveerd te worden en iedere 24 uur toegediend te worden.
Patiënten die hemodialyse krijgen	Bij patiënten die hemodialyse krijgen, dient de aanbevolen dosis (5 of 10 mg/kg lichaamsgewicht) gehalveerd te worden en iedere 24 uur en na dialyse toegediend te worden.

Tabel 2 - Dosisaanpassingen voor aciclovir bij pasgeborenen, zuigelingen en kinderen jonger dan 13 jaar met een verstoorde nierfunctie voor de behandeling van *Herpes simplex*-virusinfecties:

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

Patiënten die hemodialyse krijgen	Bij patiënten die hemodialyse krijgen, dient de aanbevolen dosis (250 of 500 mg/m ² lichaamsoppervlak of 20 mg/kg lichaamsgewicht) gehalveerd te worden en om de 24 uur en na dialyse toegediend te worden.
-----------------------------------	--

Wijze van toediening

De benodigde dosis Aciclovir Hospira 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie dient over een periode van een uur door middel van langzame intraveneuze infusie te worden toegediend en er dient voor adequate hydratatie te worden gezorgd.

Aciclovir Hospira 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie kan met behulp van een infusiepomp met doseringsregeling worden toegediend.

Voor aanwijzingen omtrent gebruik, bereiding en verwerking, zie rubriek 6.6.

4.3. Contra-indicaties

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

4.4. Bijzondere waarschuwingen en speciale voorzorgen bij gebruik

Oplossingen met aciclovir zijn alkalisch (met een pH-waarde van ongeveer 11,0) en uitsluitend voor intraveneuze Infusie bestemd. Het dient op geen andere manier te worden toegediend.

Contact met de ogen of onbeschermdde huid moet worden vermeden.

Hoewel de oplosbaarheid van aciclovir in water boven 100 mg/ml ligt, kan neerslag van aciclovir-kristallen in de niertubuli plaatsvinden en bijgevolg beschadiging van de niertubuli optreden, als de maximale oplosbaarheid van vrij aciclovir (2,5 mg/ml bij 37°C in water) wordt overschreden. Aciclovir-infusies dienen over een periode van minimaal één uur te worden toegediend, om aantasting van de niertubuli te voorkomen. Snelle of bolusinjectie dient te worden voorkomen. Bij een aciclovir-infusie dient voor voldoende hydratatie te worden gezorgd. Aangezien de maximale concentratie in de urine binnen enkele uren na de infusie optreedt, dient er in het bijzonder op gelet te worden dat de patiënt gedurende deze periode voldoende urineert. De gelijktijdige toediening van andere nefrotoxische geneesmiddelen, reeds bestaande nieraandoeningen en dehydratatie verhogen het risico op verdere verminderde nierfunctie door aciclovir.

Gebruik bij patiënten met nierfunctiestoornissen en oudere patiënten:

Aciclovir wordt uitgescheiden via de nieren. Daarom moet bij patiënten met een verminderde nierfunctie de dosis worden aangepast, (zie rubriek 4.2).

Ouderen krijgen vaak te kampen met een verminderde nierfunctie en om die reden moet een dosisaanpassing bij deze patiëntengroep overwogen worden.

Zowel ouderen als patiënten met een verstoorde nierfunctie lopen een verhoogd risico op de ontwikkeling van neurologische bijwerkingen. Zij moeten goed opgevolgd worden om deze effecten op te sporen. In de gerapporteerde gevallen verdwenen deze reacties over het algemeen toen de behandeling werd stopgezet (zie rubriek 4.8).

Verlengde of herhaalde behandeling met aciclovir bij patiënten met ernstige immunosuppressie kan leiden tot de selectie van virusstammen met verminderde gevoeligheid, die mogelijk niet reageren op een voortgezette behandeling met aciclovir (zie rubriek 5.1).

Bij patiënten die aciclovir IV voor infusie in hogere doses krijgen (bijv. voor *herpes encefalitis*), moet de nierfunctie specifiek opgevolgd worden, zeker bij patiënten met hydratatieproblemen of een verminderde nierfunctie. Gereconstitueerd Aciclovir Hospira 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie heeft een pH van ongeveer 11 en mag niet oraal ingenomen worden.

Excipiënten:

Elke injectieflacon van 10 ml oplossing bevat 26,7 mg natrium overeenkomend met 1,34% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Elke injectieflacon van 20 ml oplossing bevat 53,4 mg natrium overeenkomend met 2,67% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Elke injectieflacon van 40 ml oplossing bevat 106,8 mg natrium overeenkomend met 5,34% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Dit geneesmiddel kan worden verdund met oplossingen die natrium bevatten (zie rubriek 6.6) en hiermee dient rekening te worden gehouden in verband met de totale hoeveelheid natrium van alle bronnen die aan de patiënt zullen worden toegediend.

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 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 IV aciclovir krijgen, is voorzichtigheid geboden wanneer gelijktijdig geneesmiddelen toegediend worden die met aciclovir concurreren voor de eliminatie. Er bestaat immers een kans op verhoogde plasmawaarden van een of beide geneesmiddelen of 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.

Als lithium gelijktijdig wordt toegediend met een hoge dosis intraveneus aciclovir, dienen de lithiumconcentraties in het serum zorgvuldig te worden gevolgd vanwege het risico op lithiumtoxiciteit, en kan een lagere lithiumdosis nodig zijn.

Wanneer aciclovir gelijktijdig met theofylline wordt toegediend, wordt aanbevolen om de theofyllineconcentraties op te volgen en de dosis theofylline eventueel te verlagen. Een studie heeft aangetoond dat de AUC van theofylline met 45% gestegen was (van 189,9 tot 274,9 microgram.uur/ml) en de totale lichaamsklaring met 30% gedaald was toen theofylline als een enkelvoudige dosis van 320 mg werd toegediend vóór en samen met de zesde dosis aciclovir 800 mg, vijf keer per dag gedurende 2 dagen.

Voorzichtigheid is ook geboden (door veranderingen in nierfunctie op te volgen) wanneer Aciclovir Hospira 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie intraveneus toegediend wordt met geneesmiddelen die andere aspecten van de fysiologie van de nieren kunnen beïnvloeden (bv. **ciclosporine, tacrolimus**),.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een matige hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (tussen 300 en 1.000 zwangerschapsuitkomsten, meestal oraal toegediend) wijst niet op misvormende of foeto/neonatale toxiciteit. Uit dieronderzoek is geen reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Het gebruik van Aciclovir Hospira 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie kan indien nodig overwogen worden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Aciclovir wordt uitgescheiden in de moedermelk, voorzichtigheid is daarom geboden indien aciclovir moet worden toegediend aan een vrouw die borstvoeding geeft. Het is onwaarschijnlijk dat therapeutische doses aciclovir effect hebben op pasgeborenen/zuigelingen die borstvoeding krijgen. Aciclovir kan worden overwogen voor gebruik tijdens de borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Er is geen informatie omtrent het effect van aciclovir op de vruchtbaarheid van de vrouw. Er zijn geen effecten aangetoond op de mannelijke vruchtbaarheid. Dierstudies tonen geen effecten op de vruchtbaarheid aan bij relevante doses (zie rubriek 5.3).

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

Aciclovir Hospira 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie wordt meestal gebruikt om gehospitaliseerde patiënten te verzorgen. Informatie betreffende de beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen is niet beschikbaar. Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten van Aciclovir Hospira 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie 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 frequentie van de bijwerkingen wordt als volgt bepaald: 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 ($< 1/10.000$). Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Systeem/ orgaanklassen volgens MedDRA	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden
Bloed- en lymfestelsel aandoeningen			dalingen in hematologische indices (anemie, trombocyto- penie, leukopenie)		Neutropenie
Immuunsysteem					anafylaxie

aandoeningen					
Psychische stoornissen en zenuwstelsel aandoeningen					hoofdpijn, duizeligheid, agitatie, verwarring, tremor, ataxie, dysartrie, hallucinaties, psychotische symptomen, convulsies, slaperigheid, encefalopathie, coma [§] . Lethargie, paresthesie en omkeerbaar psychiatrisch effect
Bloedvataandoeningen		flebitis			
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen					dyspneu
Maagdarmstelsel aandoeningen		misselijkheid, braken			diarree, buikpijn
Lever- en galaandoeningen		omkeerbare toename van levergerelateerde enzymen			omkeerbare toename van bilirubine, geelzucht, hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen		pruritus, urticaria, uitslag (met inbegrip van lichtgevoeligheid)			angio-oedeem
Nier- en urinewegaandoeningen		stijging van bloedureum en creatinine*			verstoorde nierfunctie, acuut nierfalen ⁺ en pijn aan de nieren ^{&}
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen					vermoeidheid, koorts, lokale ontstekingsreacties. [¥]

§ De voorvallen zijn over het algemeen omkeerbaar en worden meestal gemeld bij patiënten met verstoorde nierfunctie of met andere voorbeschikkende factoren (zie rubriek 4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

*Er wordt aangenomen dat een snelle toename van bloedureum- en creatinewaarden te maken heeft met de piekplasmawaarden en de hydratietoestand van de patiënt. Om dit effect bij intraveneuze toediening te vermijden, mag het geneesmiddel niet als een intraveneuze bolusinjectie worden gegeven, maar moet het worden toegediend als langzame infusie gedurende één uur.

+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 worden gelinkt aan nierfalen.

¥ Ernstige lokale ontstekingsreacties die soms tot afbraak van de huid leiden, zijn voorgekomen wanneer Aciclovir Hospira 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie onbedoeld in extracellulaire weefsels is toegediend. In geval van hoge doses is dorst gemeld bij patiënten die eerder met Aciclovir Hospira 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie waren behandeld.

Dit zijn enkele andere minder frequente bijwerkingen die werden gemeld bij patiënten behandeld met Aciclovir Hospira 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie:

Huid- en onderhuidaandoeningen:

diaforese, leukocytoclastische vasculitits, erythema multiforme

Nier- en urinewegaandoeningen:

hematurie

Bloedvataandoeningen:

hypotensie

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

hemolyse

Bij patiënten met immunodeficiëntie ook: trombotische trombocytopenische purpura/hemolytisch uremisch syndroom (soms met dodelijke afloop)

Lever- en galaandoeningen:

hyperbilirubinemie

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 en tekenen:

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

Voldoende hydratatie is essentieel om de kans op kristalvorming in de urine te beperken. 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: groep van anti-infectiemiddelen.
ATC: J05A B01

Werkingsmechanisme:

Aciclovir is een antiviraal middel dat *in vitro* zeer werkzaam is tegen *Herpes simplex* virus (HSV) types I en II en *Varicella zoster* virus. De toxiciteit voor gastheercellen van zoogdieren is gering.

Aciclovir wordt na binnendringen in met herpes geïnfecteerde cellen gefosforyleerd tot de actieve verbinding aciclovirtrifosfaat. De eerste stap in dit proces is afhankelijk van de aanwezigheid van het door HSV gecodeerde thymidinekinase.

Aciclovirtrifosfaat treedt op als remmer van en substraat voor de herpes-specifieke DNA-polymerase en verhindert zo verdere virale DNA-synthese zonder de normale cellulaire processen aan te tasten.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Eliminatie

Bij volwassenen werd een terminale plasmahalfwaardetijd van ongeveer 2,9 uur vastgesteld.

Het grootste deel van het geneesmiddel wordt ongewijzigd in de nieren uitgescheiden. De renale klaring van aciclovir ligt aanzienlijk hoger dan de creatinine-kларing, hetgeen erop wijst dat, naast de glomerulaire filtratie, uitscheiding via de tubuli bijdraagt tot de renale eliminatie van het geneesmiddel.

De enige significante metaboliet van aciclovir is 9-carboxymethoxymethylguanidine; het aandeel van laatstgenoemde in de via de urine uitgescheiden dosis bedraagt 10 tot 15%.

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

Absorptie

Bij volwassenen zijn gemiddelde steady-state piekplasmaspiegels (C_{\max}^{ss}) gevonden van 22,7 μM (5,1 $\mu\text{g/ml}$), 43,6 μM (9,8 $\mu\text{g/ml}$) en 92 μM (20,7 $\mu\text{g/ml}$) na een 1 uur durende infusie met respectievelijk 2,5 mg/kg, 5 mg/kg en 10 mg/kg aciclovir. De bijbehorende dalspiegels (C_{\min}^{ss}) na 7 uur waren 2,2 μM (0,5 $\mu\text{g/ml}$), 3,1 μM (0,7 $\mu\text{g/ml}$) en 10,2 μM (2,3 $\mu\text{g/ml}$). Bij kinderen ouder dan 1 jaar werden soortgelijke piek- (C_{\max}^{ss}) en dalspiegels (C_{\min}^{ss}) gevonden als de dosering van 5 mg/kg vervangen werd door 250 mg/m² en die van 10 mg/kg vervangen werd door 500 mg/m². Bij pasgeborenen (0-3 maanden oud), die iedere 8 uur gedurende 1 uur behandeld werden met een infuus met een dosering van 10 mg/kg werden C_{\max}^{ss} van 61,2 μM (13,8 $\mu\text{g/ml}$) en C_{\min}^{ss} van 10,1 μM (2,3 $\mu\text{g/ml}$) gevonden. Bij een andere groep pasgeborenen, die iedere 8 uur behandeld werden met 15 mg/kg, werden bijna dosisproportionele toenames gevonden met C_{\max}^{ss} van 83,5 μM (18,8 $\mu\text{g/ml}$) en C_{\min}^{ss} van 14,1 μM (3,2 $\mu\text{g/ml}$).

De terminale plasmahalfwaardetijd bij deze patiënten bedroeg 3,8 uur. Bij bejaarden daalt de totale lichaamsklaring naarmate ze ouder zijn, hetgeen gepaard gaat met een verlaging van de creatinine-kларing. Bij de terminale plasmahalfwaardetijd zijn er daarentegen slechts weinig veranderingen.

Bij patiënten met chronisch nierfalen is de gemiddelde terminale halfwaardetijd 19,5 uur. De gemiddelde aciclovir-halfwaardetijd bedroeg bij haemodialyse 5,7 uur. De aciclovir-plasmaspiegel daalde tijdens de dialyse met circa 60%.

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.

Distributie

De cerebrospinale liquorspiegels bedroegen ongeveer 50% van de overeenkomstige plasmaspiegels.

De plasmaproteïne-binding is betrekkelijk laag (9 tot 33%) en er wordt geen wisselwerking tussen geneesmiddelen verwacht waardoor verdringing van bindingsplaatsen een rol speelt.

5.3. Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

Teratogeniciteit

De systemische toediening van aciclovir in internationaal erkende standaardtests leidde bij konijnen, ratten of muizen niet tot embryotoxische of teratogene gevolgen.

In een test met ratten die niet standaard was, werden foetale afwijkingen waargenomen, maar uitsluitend bij onderhuidse doses die zo hoog waren, dat ze toxiciteit bij het moederdier veroorzaakten. De klinische relevantie van deze bevindingen is waarschijnlijk klein.

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

Er werd bij aciclovir bij lange termijnstudies met ratten en muizen geen carcinogeniciteit waargenomen.

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. Bij onderzoek naar de uitwerking van (per os toegediend) aciclovir op twee generaties muizen werd geen invloed op de vruchtbaarheid geconstateerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Natriumhydroxide
Water voor injecties

Bij de toebereiding van het eindproduct wordt natriumhydroxide en/of zoutzuur gebruikt om de pH-waarde te regelen.

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

Aciclovirnatrium is onverenigbaar met oplossingen van amifostine, amsacrine, aztreonam, diltiazemhydrochloride, dobutaminehydrochloride, dopaminehydrochloride, fludarabinefosfaat, foscarnetnatrium, idarubicinehydrochloride, meropenem, morfinesulfaat, ondansetron-hydrochloride, pethidinehydrochloride en piperacillinenatrium - tazobactamnatrium, sargramostim en vinorelbinetartraat.

Geen bacteriostatisch water gebruiken voor injecties die parabene of benzylalkohol bevatten. Biologische of colloïdale vloeistoffen (bijv. bloedproducten, proteïnebevattende oplossingen) zijn onverenigbaar met aciclovirnatrium.

6.3. Houdbaarheid

Zoals verpakt: 2 jaar.

Na verdunning: De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik zijn aangetoond gedurende 12 uur bij 25°C. Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Als het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden in gebruik en de omstandigheden vóór het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Wanneer verdunning onder gevalideerde aseptische omstandigheden plaatsvindt, mag het product maximaal 12 uur bewaard worden op kamertemperatuur, onder 25°C.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bewaren boven 25°C. Niet in de koelkast of vriezer bewaren.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Heldere Glazen injectieflacon type I met butyl-rubbersluiting en aluminium verzegeling en met “flip-off” deksel uit plastic.

Verpakt in houders met 5 injectieflacons (250 mg/10 ml) of (500 mg/20 ml), of met een enkele injectieflacon (1 g/40 ml) in een doos.

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

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Aciclovir Hospira 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat geen conserveringsmiddelen. Het product dient derhalve direct voor gebruik onder strikt aseptische omstandigheden te worden verdund en niet-gebruikt product dient te worden afgevoerd.

Gekoelde opslag wordt niet aanbevolen, aangezien dit tot neerslag kan leiden.

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, maar voor doses tussen 500 en 1000 mg dient een tweede zak te worden gebruikt. Indien aciclovir injectie-oplossing door infusie wordt toegediend, dient de concentratie na verdunning niet meer dan 5 mg/ml (0,5% w/v) te bedragen.

Na toevoeging van Aciclovir Hospira 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie aan een infusie-oplossing dient het mengsel goed te worden geschud om voor goede menging te zorgen.

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 oplossing (100 mg aciclovir) toegevoegd aan 20 ml infusievloeistof.

Indien de verdunning volgens de aanbevelingen heeft plaatsgevonden, is Aciclovir Hospira 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie met de volgende infusievloeistoffen verenigbaar en tot 12 uur bij kamertemperatuur, d.w.z. onder 25°C, stabiel:

Natriumchloride voor intraveneuze infusie 0,9% w/v;

Natriumchloride (0,18% w/v) en glucose (4% w/v) voor intraveneuze infusie;

Natriumchloride (0,9% w/v) en glucose (5% w/v) voor intraveneuze infusie;

Natriumchloride (0,45% w/v) en glucose (2,5% w/v) voor intraveneuze infusie;

Samengestelde natriumlactaatoplossing voor intraveneuze infusie (Hartmann-oplossing).

Indien Aciclovir Hospira 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie overeenkomstig bovenstaande voorschriften wordt verdund, levert dit een aciclovir-concentratie van maximaal 0,5% w/v op.

Aciclovir Hospira 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat geen conserveringsmiddelen.

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

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Pfizer bv
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle a/d IJssel

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

RVG 23412.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 april 1999

Datum van laatste verlenging: 24 juni 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 8 februari 2022