

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Acic 400 mg, tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 400 mg atsikloviiri.

INN. *aciclovirum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks tablett sisaldab 70 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett

Acic 400 mg on valge, kaksikkumer, ümmargune tablett, läbimõõduga $11,8 \pm 12,2$ mm, poolitusjoonega ühel küljel. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Herpes simplex- või *Herpes zoster*-viirusinfektsioon.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud

Herpes zoster

800 mg atsikloviiri (vastab kahele Acic 400 mg tabletile) 5 korda ööpäevas neljatunniste ajavahemike järel.

Herpes simplex infektsioonide profülaktika kindlatel juhtudel

Raskekujulise *Herpes simplex*-infektsiooni raviks oluliselt allasurutud immuunsusega patsientidele perioodil, kui on suurenenud risk infektsiooni tekkeks (näiteks pärast organtransplantatsiooni), võib manustada 400 mg atsikloviiri (vastab ühele Acic 400 mg tabletile) 4 korda ööpäevas kuuetunniste ajavahemike järel.

Teise võimalusena (eelkõige imendumishäirega patsientidele) võib manustada pulbri vormis atsikloviiri intravenoosse infusioonina.

Eakad

Kaaluda tuleb eakatel esineda võivat neerukahjustust ja annust tuleb vastavalt kohandada (vt annustamist neerukahjustuse korral allpool).

Suuri suukaudseid atsikloviiriannuseid võtvatel eakatel tuleb tagada piisav hüdreeritus.

Neerukahjustus

Ettevaatus on vajalik, kui atsikloviiri manustatakse neerufunktsiooni kahjustusega patsientidele. Säilitada tuleb piisav hüdreeritus.

Herpes simplex'i ravi korral tõsise neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens alla 10 ml/min) on soovitatav annuse kohandamine 200 mg atsikloviirile kaks korda päevas umbes 12-tunniste vahedega.

Herpes zoster'i ravi korral on tõsise neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens alla 10 ml/min) soovitatav kohandada annust 800 mg atsikloviiri kaks korda päevas umbes 12-tunniste vahedega ja mõõduka neerukahjustusega patsientidele (kreatiniini kliirens 10...25 ml/min) 800 mg atsikloviiri kolm korda päevas umbes 8-tunniste vahedega.

Manustamisviis

Tablette tuleb manustada koos veega, pärast sööki.

Parima ravitoime saavutamiseks tuleb atsikloviiri võtmist alustada nii kiiresti kui võimalik, st esimeste nahanähtude ilmnedes.

Eelkõige retsidiiveeruva *Herpes simplex*-infektsiooni taastekkides tuleb atsikloviiri võtmist alustada uue haiguspuhangu esimeste sümptomite tekkides (näiteks sügelemine, pingetunne, esimeste villikeste teke).

Ravi kestus

Herpes simplex-infektsioonide ravi kestab 5 päeva, kuid seda võib pikendada lähtuvalt patsiendi kliinilisest seisundist.

Herpes simplex-infektsioonide ravi kestus immunoloogiliselt tervetel patsientidel sõltub infektsioonikulu raskusest ja retsidiivide sagedusest. Ravi ei tohiks aga kesta kauem kui 6...12 kuud.

Oluliselt nõrgenenud immuunsusega patsientidel lähtub *Herpes simplex*-infektsioonide profülaktika kestus immuunsupressiooni raskusest ja nakkusohtliku perioodi pikkusest.

Herpes zoster-infektsiooni ravi kestab 5...7 päeva.

4.3 Vastunäidustused

Atsikloviir on vastunäidustatud patsientidele, kes on teadaolevalt ülitundlikud atsikloviiri, valatsikloviiri või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Patsientidel, kellele manustatakse atsikloviiri i.v. või suurtes suukaudsetes annustes, tuleb tagada piisav hüdreeritus.

Neerukahjustuse risk on suurem, kui atsikloviiri manustatakse koos teiste nefrotoksiliste ravimitega.

Kasutamine neerukahjustusega patsientidel ja eakatel

Atsikloviir väljutatakse organismist renaalse kliirensi teel, mistõttu tuleb neerukahjustusega patsientidel annuseid vähendada (vt lõik 4.2). Eakatel patsientidel on sageli neerufunktsioon aeglustunud ning seetõttu tuleb selles patsientide rühmas kaaluda annuse vähendamist. Nii eakatel kui ka neerukahjustusega patsientidel on suurenenud risk neuroloogiliste kõrvaltoimete tekkeks ning neid tuleb selles osas hoolikamalt jälgida. Ravimiametisse edastatud juhtude puhul olid need reaktsioonid üldjuhul pöörduvad, kui ravi katkestati (vt lõik 4.8).

Atsikloviiri pikaajaline või korduv kasutamine raske immuunpuudulikkusega patsientidel võib viia teatud viirusetüvede tundlikkuse languseni, mis ei pruugi enam jätkuvale atsikloviiri ravile alluda (vt lõik 5.1).

Ravim Acic 400 mg sisaldab laktoosi ja naatriumi

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Atsikloviir väljutatakse peamiselt muutumatul kujul uriiniga, mis toimub aktiivse tubulaarse sekretsiooni teel neerude kaudu. Kõik selle mehhanismiga konkureerivad ravimid võivad samaaegsel manustamisel suurendada atsikloviiri sisaldust plasmas. Probenetsiid ja tsimetidiin suurendavad selle mehhanismi teel atsikloviiri AUC-d ning vähendavad atsikloviiri renaalset kliirensit. Sarnast atsikloviiri ja mükofenolaatmofetiili inaktiivse metaboliidi (transplantaadiga patsientidel kasutatud immunosuppressant) AUC tõusu plasmas on näidatud ka nende ravimite koos manustamisel. Annuseid ei tule siiski muuta, sest atsikloviiri terapeutiline indeks on lai.

Eksperimentaalne uuring viie meessoost isikuga näitas, et kaasuv ravi atsikloviiriga suurendab manustatud teofüllüüni AUC-d umbes 50%. Samaaegse ravi ajal atsikloviiriga on soovitatav määrata plasmakontsentratsiooni.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilsus

Vt kliiniliste uuringute kohta lõik 5.3.

Rasedus

Atsikloviiri kasutamist tuleb kaaluda ainult juhul, kui oodatav kasu ületab võimalikud riskid. Turuletulekujärgses raseduste registris on dokumenteeritud rasedusi naistel, kes on saanud atsikloviiri mõnda ravimvormi. Registri andmed ei näita sünnikahjustuste sagenemist üldpopulatsiooniga võrreldes, samuti polnud sünnidefektid eripärased ega ka ühelaadsed, mis viitaks nende ühisele põhjusele.

Imetamine

Atsikloviiri suukaudsel manustamisel 200 mg viis korda ööpäevas on atsikloviiri kogus rinnapiimas olnud 0,6...4,1 korda suuremad võrreldes vastavate plasmakontsentratsioonidega. Sellest tulenevalt võivad imikud saada atsikloviiri annuses kuni 0,3 mg/kg ööpäevas. Seetõttu tuleb imetavatele emadele määrata atsikloviiri ettevaatusega.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kui hinnatakse patsiendi võimet juhtida sõidukit või töötada masinatega, tuleb arvestada tema kliinilist seisundit ning atsikloviiri kõrvaltoimete profiili.

Atsikloviiri mõju autojuhtimise ja masinatega töötamise võimele ei ole uuritud. Toimeaine farmakoloogilise omaduste põhjal ei ole eeldada negatiivset mõju.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimetega seotud esinemissageduse kategooriad on arvutuslikud. Enamusel juhtudest ei olnud esinemissageduse hindamiseks sobivaid andmeid saadaval. Peale selle võivad kõrvaltoimete sagedused näidustusest lähtuvalt varieeruda.

Kõrvaltoimed on klassifitseeritud esinemissageduse alusel järgnevalt:

väga sage $\geq 1/10$, sage $\geq 1/100$ ja $< 1/10$, aeg-ajalt $\geq 1 / 1000$ ja $< 1/100$, harv $\geq 1/10\ 000$ ja $< 1/1000$, väga harv $< 1/10\ 000$.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Väga harv: aneemia, leukopeenia, trombotsütopeenia

Immuunsüsteemi häired

Harv: anafülaksia

Psühhiaatrilised ja närvisüsteemi häired

Sage: peavalu, pearinglus

Väga harv: agitatsioon, segasus, treemor, ataksia, düsartria, hallutsinatsioonid, psühhootilised sümptomid, krambid, somnolentsus, entsefalopaatia, kooma

Nimetatud kõrvaltoimed on üldjuhul mööduvad ning neist teatatakse tavaliselt neerukahjustuse või eelsoodumusega patsientidel (vt lõik 4.4).

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Harv: düspnoe

Seedetrakti häired

Sage: iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu

Maksa- ja sapiteede häired

Harv: bilirubiini- ja maksaensüümide sisalduse mööduv suurenemine

Väga harv: hepatiit, ikterus

Naha- ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: kihelus, nahalööbed (sh fotosensitiivsus)

Aeg-ajalt: urtikaaria, kiirenenud difuusne juuste väljalangemine

Kiirenenud difuusset juuste väljalangemist on seostatud paljude haiguslike protsesside ja ravimitega, seos atsikloviir-raviga ei ole kindel.

Harv: angioödeem

Neerude ja kuseteede häired

Harv: uurea- ja kreatiniinisalduse suurenemine

Väga harv: äge neerupuudulikkus, neerupiirkonna valu

Neerupiirkonna valu võib olla seotud neerupuudulikkusega.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Sage: nõrkus, palavik

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.raviamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid ja nähud

Atsikloviir imendub ainult seedetraktist. Patsiendid on ühekordse üleannusena võtnud kuni 20 g atsikloviiri, kuid tavaliselt toksiliste kõrvalmõjudeta. Tahtmatut korduvat suukaudse atsikloviiri üleannustamist mitmel päeval on seostatud seedetrakti häirete (nagu iiveldus ja oksendamine) ja neuroloogiliste häiretega (peavalu ja segasus).

Atsikloviiri intravenoosne üleannustamine on põhjustanud seerumi kreatiniini ja vere uurea lämmastiku tõusu ning sellest tulenevat neerupuudulikkust. Üleannustamisega seoses on kirjeldatud neuroloogilisi toimeid, nagu segasus, hallutsinatsioonid, agitatsioon, krambid ja kooma.

Ravi

Toksilisuse nähtude suhtes tuleb patsiente hoolikalt jälgida. Hemodialüüs parandab märkimisväärselt atsikloviiri eemaldamist verest ning võib seega sobida sümptomaatilise üleannustamise ravi üheks võimaluseks.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: nukleosiidid ja nukleotiidid, v.a pöördtranskriptaasi inhibiitorid
ATC-kood: J05AB01

Atsikloviir on farmakoloogiliselt inaktiivne aine, mis saavutab virostaatilise toime pärast seda, kui on tunginud *Herpes simplex*'i (HSV) või *Varicella zoster*'i viirusega (VZV) nakatunud raku. Atsikloviiri aktivatsiooni katalüüsib HSV- või VZV-tümidiinkinaas, mis on viirustele replikatsiooni protsessis äärmiselt vajalik ensüüm.

Lihtsamalt öelduna sünteesivad viirused enda suhtes virostaatilist ainet ise. Järgnevalt on toodud protsessi kulgu punktide kaupa:

1. Atsikloviir tungib herpesviirusega nakatunud rakkudesse järjest sagedamini.
2. Nendes rakkudes olev viraalne tümidiinkinaas fosforüleerib atsikloviiri atsikloviirmonofosfaadiks.
3. Rakusisesed ensüümid konverteerivad atsikloviirmonofosfaadi virostaatilise toimega aineks – atsikloviirtrifosfaadiks.
4. Atsikloviirtrifosfaadil on 10...30 korda suurem afiinsus viraalse DNA-polümeraasi suhtes võrreldes rakusisese DNA-polümeraasiga, pärssides seega selektiivselt viiruse ensüümide aktiivsust.
5. Peale selle seostab viiruse DNA-polümeraas atsikloviiri viiruse DNA külge, mis lõpetab DNA ahela sünteesi.

Need etapid kokku vähendavad väga tõhusalt viiruste paljunemist.

Viiruste tiitrimisel koekultuuri rakkudes (*Plaque reduction test*) on tõestatud, et HSV-nakatunud Vero rakkude (=Aafrika rohepärdikute neeruparenhüümist pärit rakukultuur) kasvu pärssimiseks on vaja 0,1 µmol atsikloviiri/l, mille juures nakatumata rakkude pärssimiseks on vajalik kontsentratsioon 300 µmol atsikloviiri/l.

Viiruste tiitrimisel koekultuuri rakkudes (*Plaque reduction test*) mõõdeti HSV-nakatunud Vero rakkude (=Aafrika rohepärdikute neeruparenhüümist pärit rakukultuur) ED50 pärssivaks kontsentratsiooniks 0,1 µmol atsikloviiri/l. Võrdluseks oli mittenakatunud Vero rakkude kultuuri kasvu pärssimiseks vajalik annus 300 µmol atsikloviiri/l.

Sellest järelduvalt on vajalikud kuni 3000-kordsed atsikloviiri kontsentratsioonid, et saavutada samaväärset pärssimist.

Aktiivsusspekter *in vitro*

- Väga tundlik
Herpes simplex'i viiruse tüübid I ja II
Varicella zoster'i viirus
- Tundlik
Epstein-Barri viirus
- Osaliselt tundlik kuni resistentne
Tsütomegaloviirus
- Resistentne
RNA viirused
Adenoviirused
Poxviirused

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Atsikloviir imendub seedetraktist vaid osaliselt. Püsiseisundis määratud maksimaalsed plasmakontsentratsioonid pärast 200 mg, 400 mg ja 800 mg atsikloviiri suukaudset manustamist iga 4 tunni järel viis korda ööpäevas olid keskmiselt $3,02 \pm 0,5 \mu\text{mol/l}$ (200 mg), $5,21 \pm 1,32 \mu\text{mol/l}$ (400 mg) ja $8,16 \pm 1,98 \mu\text{mol/l}$ (800 mg). Need väärtused saavutatakse ligikaudu $1,5 \pm 0,6$ tunni möödudes. Vastavad plasmakontsentratsioonide algnäitajad ligikaudu 4 tunni möödudes atsikloviiri suukaudsest manustamisest on $1,61 \pm 0,3 \mu\text{mol/l}$ (200 mg), $2,59 \pm 0,53 \mu\text{mol/l}$ (400 mg) ja $4,0 \pm 0,72 \mu\text{mol/l}$ (800 mg). 24 tunni möödudes ravimi ärajätmisest ei ole atsikloviir organismist sedastatav. Suu kaudu 400 mg atsikloviiri 5 korda ööpäevas manustanud nõrgestatud immuunsusega 11...13-aastastel lastel määrati keskmiseks maksimaalseks plasmakontsentratsiooniks $5,7...5,1 \mu\text{mol/l}$, millele vastab 300...650 mg atsikloviiri/m² kehapindala kohta. Ühe- kuni kuuenädalastel imikutel mõõdeti pärast atsikloviiri manustamist annuses 600 mg/m² kehapindala kohta iga kuue tunni järel maksimaalseks plasmakontsentratsiooniks $17,3...8,6 \mu\text{mol/l}$.

Atsikloviiri bieksponeentsiaalse kineetika põhjal võib järeldada, et atsikloviir jaotub kudedesse ja organitesse kiiresti ning väljub organismist aeglaselt.

Täiskasvanutel on jaotusruumala püsiseisundis $50 \pm 8,7 \text{ l/1,73 m}^2$ kehapindala kohta ning vastsündinutel ja kuni kolme kuu vanustel imikutel $28,8 \pm 9,3 \text{ l/1,73 m}^2$ kehapindala kohta.

Valkudega seondub 9...33% toimeainest.

Jaotumine

Loomkatsed on kinnitanud, et seedeelundites, neerudes, maksas ja kopsudes saavutatakse suuremad atsikloviiri kontsentratsioonid kui seerumis, samal ajal kui lihastes, südames, ajus, munasarjades ja testistes on kontsentratsioonid madalamad kui seerumis.

Post mortem uuringud inimestel on näidanud, et atsikloviir kuhjub sülge, tupesekreeti ja herpesevillide vedelikku ja samuti osadesse elunditesse. Liikvoris on toimeaine sisaldus seerumikontsentratsioonidega võrreldes 50% väiksem.

Biotransformatsioon ja eritumine

Tervete neerudega isikutel eritub 62...91% atsikloviirist muutumatu kujul ja 10...15% 9-karboksümetoksimetüülguaniinina neerude kaudu.

Plasma poolväärtusajad ($t_{1/2\beta}$) pärast atsikloviiri intravenooset manustamist olid vastsündinutel ja kuni kolme kuu vanustel imikutel vastavalt $2,87 \pm 0,76$ tundi ja $4,1 \pm 1,2$ tundi. Atsikloviir läbib glomeruaalfiltratsiooni ja samuti tubulaarse sekretsiooni. Kui atsikloviiri manustatakse üks tund pärast 1 g probenetsiidi manustamist, pikeneb plasma poolväärtusaeg ($t_{1/2\beta}$) 18% ja plasmakontsentratsiooni kõvera alune pindala suureneb 40%. Biosaadavuse u 20% juures eritub ligikaudu 80% atsikloviiri koguanusest väljaheitega.

Keskmine plasma poolväärtusaeg on kroonilise neerupuudulikkusega patsientidel ligikaudu 19,5 tundi. Plasma keskmine poolväärtusaeg hemodialüüsi ajal on 5,7 tundi. Hemodialüüsi ajal langeb atsikloviiri sisaldus plasmas ligikaudu 60%. Neerufunktsiooni häirega kaasneb risk toimeaine kuhjumiseks, kui kreatiniini väärtus on $< 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ kehapindala kohta ja kasutatakse annuseid 800 mg 5 korda ööpäevas (vt lõik 4.2 „Annustamine“) või kui kreatiniini väärtus on $< 10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ kehapindala kohta ja kasutatakse annuseid 200 mg 5 korda ööpäevas (vt lõik 4.2 „Annustamine“).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mutageensus

In vitro ja in vivo mutageensusuuringute andmetel ei oma atsikloviir geneetilist ohtu inimorganismile.

Kartsinogeensus

Pikaajalistes loomuringutes hiirtel ja rottidel ei omanud atsikloviir kartsinogeenset toimet.

Fertiilsus

Atsikloviiri terapeutiliselt kasutatavaid annuseid oluliselt ületavate annuste kasutamisel teatati rottidel ja koertel üldise toksilisuse foonil ka suurel määral pöörduvaid kõrvaltoimeid spermatogeneesile. Kaht hiirte põlvkonda hõlmanud uuringutes ei ilmnenud atsikloviiri suukaudsel manustamisel fertiilsusele mingisuguseid toimeid.

Teratogeensus

Rahvusvaheliselt aktsepteeritud standardsete testide käigus ei ilmnenud atsikloviiri süsteemsel manustamisel küülikutel, rottidel ja hiirtel embrüotoksilist ega teratogeenset toimet. Ühes mittestandardses testis esines rottidel loote väärarenguid, kuid neid täheldati ainult sedavõrd suurte annuste nahaalusel manustamisel, mille korral ilmnis ka toksilisus emasloomale. Nimetatud leidude kliiniline tähendus on ebaselge.

Kliinilised uuringud

Puuduvad andmed atsikloviiri suukaudsete ravimivormide või parenteraalsete infusioonide toime kohta naissoost isikute fertiilsusele. 20 normaalse seemnerakkude arvuga meespatsientide uuringus ei esinenud suukaudse atsikloviiri kuni 1 g päevas annuste manustamisel kuue kuu jooksul kliiniliselt olulist toimet seemnerakkude arvule, liikuvusele ega morfoloogiale.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mikrokristalliline tselluloos
Magneesiumstearaat
Naatrimtärklisglükolaat
Laktoosmonohüdraat
Kopolüvidoon

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pakendis on 35 tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz d.d.
Verovškova 57

SI-1000 Ljubljana
Slovenia

8. MÜÜGILOA NUMBER

474705

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 17.06.2005

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 31.05.2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

detsember 2020