

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Acic 200 mg, tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 200 mg atsikloviiri.

INN. *aciclovirum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks tablett sisaldab 35 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Acic 200 mg on ümmargune tablett, läbimõõduga 8,8...9,2 mm ja pikkusega 4...4,4 mm, poolitusjoonega ühel küljel. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Korduva huuleherpese (*Herpes simplex*) ravi täiskasvanutel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Atsikloviiriga ravimisel on väga oluline, et patsient saaks ravimit nii kiiresti kui võimalik – kohe haiguse esimeste sümptomite täheldamisel.

Annustamine

Täiskasvanud

200 mg atsikloviiri 5 korda ööpäevas iga 4 tunni järel. Öösel võib jääda pikem intervall.

Eakad

Kaaluda tuleb eakatel esineda võivat neerukahjustust. Normaalse neerufunktsiooniga eakatel on annused samad, mis täiskasvanutel.

Lapsed ja noorukid

Lastel ja noorukitel ei soovitata kasutada ravimit ilma arsti ettekirjutuseta.

Neerukahjustus

Atsikloviiri manustamisel neerufunktsiooni kahjustusega patsientidele on vajalik ettevaatus. Raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens alla 10 ml/min) on soovitatav annuse kohandamine: 200 mg atsikloviiri kaks korda ööpäevas ligikaudu 12-tunniste vahedega. Ravimi võtmise ajal tuleb tarbida piisavalt vedelikku.

Manustamisviis

Tablette tuleb manustada koos veega, eelistatavalt pärast söögikordi.

Ravi kestus: 5 päeva.

4.3 Vastunäidustused

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Patsientidel, kellele manustatakse atsikloviiri intravenoosselt 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. Teatatud 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 viirustüvede tundlikkuse languseni, mis ei pruugi enam alluda jätkuvale ravile atsikloviiriga (vt lõik 5.1).

Acic 200 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 tableti, 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 immunosupressant) 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 teofüllini AUC-d ligikaudu 50%. Samaaegse ravi ajal atsikloviiriga on soovitatav määrata plasmakontsentratsiooni.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilsus

Vt kliiniliste uuringute andmeid, 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 imetavatel emadel kasutada atsikloviiri ettevaatusega.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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 kateegooriad on arvutuslikud.

Kõrvaltoimed on klassifitseeritud esinemissageduse alusel järgnevalt:

väga sage $\geq 1/10$, sage $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$, aeg-ajalt $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$, harv $\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$, 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 aktiivsuse 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 atsikloviiraviga ei ole kindel.

Harv: angioödem

Neerude ja kuseteede häired

Harv: uurea- ja kreatiniinisalduse suurenemine veres

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 müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.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. Tahtmatult 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 jääk 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 muutub aktiivseks alles pärast *Herpes simplex*'i viirusest (HSV) või *Varicella zoster*'i viirusest (VZV) nakatunud rakku sisenemist. Herpesviiruse poolt nakatatud rakus fosforüleerub atsikloviir aktiivseks atsikloviirtrifosfaadiks, mis toimub viiruse ensüümi tümidiinkinaasi juuresolekul. Atsikloviirtrifosfaat inhibeerib herpesviiruse DNA-polümeraasi ning takistab seega edasist viirusliku DNA sünteesi, mõjustamata samal ajal normaalsete rakkude talitlust.

Atsikloviirtrifosfaat omab 10...30 korda tugevamat afiinsust viiruse DNA polümeraasile kui tsellulaarsele DNA polümeraasile, mistõttu inhibeerib viiruse ensüümi aktiivsust. Lisaks liidab viiruse DNA polümeraas atsikloviiri viiruse DNAGA, mille tagajärjeks on DNA ahela lõppemine sünteetil.

Plaque reduction test kinnitab, et HSV-ga nakatunud vererakkude rakukultuuri (aafrika roheline ahvi neeru parenhüümist) kasvu pärssimiseks on vaja 0,1 µmol atsikloviiri 1 liitri kohta, kusjuures nakatumata rakkude kasvu pärssimiseks vajatakse 300 µmol atsikloviiri 1 liitri kohta. Seega samasuguse pärssimise saavutamiseks vajatakse kuni 3000-kordseid atsikloviiri kontsentratsioone.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Atsikloviir imendub seedetraktist ainult osaliselt, ravimi biosaadavus on ligikaudu 20% manustatud annusest.

Pärast atsikloviiri korduvaid suukaudseid 200 mg, 400 mg ja 800 mg annuseid, manustatuna iga 4 tunni järel viis korda ööpäevas, olid maksimaalsed tasakaalukontsentratsioonid vereplasmas keskmiselt vastavalt 3,02 ± 0,5 µmol/l; 5,21 ± 1,32 µmol/l ja 8,16 ± 1,98 µmol/l. Need väärtused

saavutati ligikaudu $1,5 \pm 0,6$ tunni pärast. Vastavad lähteväärtused vereplasmas ligikaudu 4 tundi pärast atsikloviiri suukaudset manustamist olid $1,61 \pm 0,3$ $\mu\text{mol/l}$ (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 tundi pärast ravimi manustamise lõpetamist ei olnud atsikloviir plasmas tuvastatav.

Nõrgenenud immuunvastusega 3...11-aastastel lastel, kes said atsikloviiri 400 mg suu kaudu 5 korda ööpäevas (vastavalt 300...650 mg kehapiinna 1 m² kohta), mõõdeti keskmisteks maksimaalseteks kontsentratsioonideks plasmas 5,7...15,1 $\mu\text{mol/l}$. 1...6-nädalastel imikutel, kes said suu kaudu 600 mg atsikloviiri kehapiinna 1 m² kohta iga 6 tunni järel, tuvastati maksimaalsed kontsentratsioonid plasmas 17,3 kuni 8,6 $\mu\text{mol/l}$.

Atsikloviiri biekspontentsiaalne kineetika lubab järeldada, et atsikloviir tungib kõrgetes kontsentratsioonides kudesse ja elunditesse ning väljub sealt aeglaselt. Täiskasvanutel on ravimi jaotuvusruumala tasakaalukontsentratsiooni korral $50 \pm 8,7$ l/1,73 m² ning vastsündinuil ja kuni kolme kuu vanustel imikutel $28,8 \pm 9,3$ l/1,73 m². Atsikloviir seondub plasmavalkudega 9...33% ulatuses.

Jaotumine

Loomuuringutes on kinnitust leidnud, et soolestikus, neerudes, maksas ja kopsudes saavutatakse kõrgemad atsikloviiri kontsentratsioonid ning lihastes, südames, ajus, munasarjades ja munandites madalamad kontsentratsioonid kui plasmas. *Post mortem* uuringud inimestel on näidanud, et atsikloviir koguneb sülgel, tupe-eritise ja herpesvillide sisaldisse ning ka mõnesse elundisse. Liikvoris saavutatakse 50% vastavatest kontsentratsioonidest.

Biotransformatsioon ja eritumine

Normaalse neerufunktsiooniga patsientidel eritub 62...91% atsükloviirist muutumatul kujul ja 10...15% 9-karboksümetetüülguaniinina neerude kaudu. Pärast atsikloviiri intravenooset manustamist tuvastati täiskasvanuul ravimi poolväärtusajaks ($t_{1/2\beta}$) $2,87 \pm 0,76$ tundi ja vastsündinuil ning kuni 3 kuu vanustel imikutel $4,1 \pm 1,2$ tundi. Atsikloviir eritub glomerulaarfiltratsiooni ja tubulaarsekretsiooni teel. Atsikloviiri manustamisel üks tund pärast 1 g probenetsiidi manustamist pikeneb poolväärtusaeg ($t_{1/2\beta}$) 18% võrra ning kontsentratsioonikõvera-alune pindala suureneb 40% võrra.

Kroonilise neerupuudulikkusega patsientidel on ravimi keskmine poolväärtusaeg ligikaudu 19,5 tundi. Hemodialüüsi käigus langeb atsikloviiri kontsentratsioon plasmas ligikaudu 60%; hemodialüüsitavatel patsientidel on ravimi keskmiseks poolväärtusajaks 5,7 tundi. Kahjustunud neerufunktsiooniga kaasneb ravimi kumulatsiooni oht, kui kreatiniinikliirens on < 25 ml/min/1,73² ja manustamisskeem 800 mg 5 korda ööpäevas või kreatiniinikliirens on < 10 ml/min/1,73² ja manustamisskeem 200 mg 5 korda ööpäevas.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mutageensus

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

Kartsinogeensus

Pikaajalistes loomuuringutes 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 mittestandardsetes 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

Kopovidoon
Laktoosmonohüdraat
Magneesiumstearaat
Mikrokristalliline tselluloos
Naatriumtärklisglükolaat

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 25 tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz d.d.
Verovškova 57
SI-1000 Ljubljana
Sloveenia

8. MÜÜGILOA NUMBER

385502

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 07.06.2002
Müügiloa viimase väljastamise kuupäev: 25.05.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Oktoober 2020