

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Aciclovir Accord 25 mg/ml infusioonilahuse kontsentratsioon

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml sisaldab atsikloviirnaatriumi, mis vastab 25 mg atsikloviirile.

Üks 10 ml kontsentratsiooniga viaal sisaldab atsikloviirnaatriumi, mis vastab 250 mg atsikloviirile.

Üks 20 ml kontsentratsiooniga viaal sisaldab atsikloviirnaatriumi, mis vastab 500 mg atsikloviirile.

Üks 40 ml kontsentratsiooniga viaal sisaldab atsikloviirnaatriumi, mis vastab 1 g atsikloviirile.

INN. *Aciclovirum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks ml lahust sisaldab 2,67 mg naatriumi (ligikaudu 0,116 mmol).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentratsioon.

Selge, värvitu või peaaegu värvitu lahus klaasviaalis. Visuaalsel vaatlusel on lahus praktiliselt nähtavate osakeste vaba.

pH väärtus on vahemikus 10,7...11,7.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Aciclovir Accord on näidustatud:

- *Herpes simplex*-viiruse infektsiooni ravi ja profülaktika
  - patsientidel, kellele tehakse luuüdi siirdamist.
  - ägeda leukeemiaga patsientidel remissiooni induktsioonravi ajal.
- Ravi
  - Esmane ja korduv *varicella zoster*-infektsioon immuunpuudulikkusega patsientidel.
  - Raskekujuline vöötohatis (korduv *varicella zoster*-infektsioon) normaalse immuunvastusega patsientidel.
  - Raske esmane genitaalherpes.
  - *Herpes simplex*-viiruse põhjustatud entsefaliit.
  - *Herpes neonatorum*.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Aciclovir Accord'i tuleb manustada ainult aeglase intravenoosse infusioonina 1 tunni jooksul.

Aciclovir Accord'i ei tohi kunagi manustada boolussüstina (vt ka lõik 6.6).

Ravi kestus

*Herpes simplex*-entsefaliidiga patsientide ravi kestus Aciclovir Accord'iga on 10 päeva. Vastsündinu herpesega patsientide ravi kestus Aciclovir Accord'iga on tavaliselt 14 kuni 21 päeva.

Teiste *Herpes simplex*- või *Herpes zoster*-viiruse infektsiooniga patsientidel on ravi kestus Aciclovir Accord'iga tavaliselt 5 päeva. Siiski sõltub ravi kestus nendel patsientidel patsiendi seisundist ja ravivastusest.

Aciclovir Accord'i profülaktilise manustamise määrab riskiperioodi kestus.

#### Annustamine täiskasvanutel ja noorukitel vanuses > 12 aasta

*Herpes simplex*-viiruse infektsiooniga patsientidele (normaalse või puuduliku immuunvastusega) või *Varicella zoster*-viiruse (normaalse immuunvastusega) infektsiooniga patsientidele, kellel on normaalne neerufunktsioon, tuleb manustada Aciclovir Accord'i 5 mg/kg kehakaalu kohta iga 8 tunni järel.

*Varicella zoster*-viiruse infektsiooniga immuunpuudulikkusega patsientidele või *Herpes simplex*-entsefaliidiga patsientidele, kellel on normaalne neerufunktsioon, tuleb manustada Aciclovir Accord'i 10 mg/kg iga 8 tunni järel.

#### Annustamine vastsündinutel, imikutel ja lastel vanuses ≤ 12 aasta

Imikutele ja lastele arvutatakse Aciclovir Accord'i annus lapse kehakaalu järgi.

Aciclovir Accord'i soovitatav annustamisskeem teadaoleva vastsündinu herpese või selle kahtluse korral on 20 mg/kg kehakaalu kohta iga 8 tunni järel 21 päeva jooksul dissemineerunud ja kesknärvisüsteemi haiguse korral või 14 päeva jooksul naha ja limaskestadega piirduva haiguse korral. Neerufunktsiooni kahjustusega lapsed vajavad annuse kohandamist vastavalt neerukahjustuse raskusele (vt „Annustamine neerukahjustuse korral“).

#### Annustamine eakatel (vanemad kui 65-aastased)

Annuse määramisel eakatele peab arvestama võimaliku neerukahjustusega ning annust vastavalt kohandama (vt „Annustamine neerukahjustuse korral“). Säilitada tuleb vedelikutasakaal.

#### Annustamine neerukahjustuse korral

Aciclovir Accord'i manustamisel neerukahjustusega patsientidele tuleb olla ettevaatlik. Säilitada tuleb vedelikutasakaal.

Neerukahjustusega patsientidel põhineb annuse kohandamine kreatiniini kliirensil, täiskasvanutel ja noorukitel ühikutes ml/min ning imikutel ja alla 13-aastastel lastel ühikutes ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Soovitatavad on järgmised annuse kohandamised:

**Tabel 1. Soovitatav annuse kohandamine neerukahjustusega täiskasvanutel ja üle 12-aastatel noorukitel**

Kreatiniini kliirens	Annus
25 kuni 50 ml/min	Soovitatud annus (5 või 10 mg/kg) iga 12 tunni järel
10 kuni 25 ml/min	Soovitatud annus (5 või 10 mg/kg) iga 24 tunni järel
0 (anuurne) kuni 10 ml/min	Soovitatud annust (5 või 10 mg/kg) tuleb vähendada poole võrra ning manustada iga 24 tunni järel
Hemodialüüsi saavad patsiendid	Patsiendid, kes saavad hemodialüüsi, tuleb soovitatud annust (5 või 10 mg/kg) vähendada poole võrra ning manustada iga 24 tunni järel ja pärast dialüüsi

**Tabel 2. Soovitatav annuse kohandamine vastsündinutel, imikutel ja kuni 12-aastastel lastel (kaasa arvatud neerukahjustusega)**

Kreatiniini kliirens	Annus
25 kuni 50 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	20 mg/kg kehakaalu kohta kaks korda ööpäevas
10 kuni 25 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	10 mg/kg kehakaalu kohta kaks korda ööpäevas

0 (anuurne) kuni 10 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	5 mg/kg kehakaalu kohta kaks korda ööpäevas.
Hemodialüüsi saavad patsiendid	5 mg/kg kehakaalu kohta kaks korda ööpäevas pärast dialüüsi sooritamist

### 4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus atsikloviiri, valatsikloviiri või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Neerudesse sadenemise vältimiseks tuleb intravenoosne infusioon manustada tunni aja jooksul; tuleb vältida kiiret või boolusannuse manustamist.

Atsikloviir eritub neerude kaudu, mistõttu peab annust vähendama neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel. Eakatel patsientidel, kellel on neerukahjustuse risk suurem, tuleb neerukahjustusega patsientidel alati annust vähendada (vt lõik 4.2). Nii eakatel kui ka neerufunktsiooni häiretega patsientidel on suurem oht neuroloogiliste kõrvaltoimete tekkeks, mistõttu peab neid patsiente hoolikalt jälgima võimalike kõrvaltoimete suhtes. Teatatud juhtudel olid need kõrvaltoimed tavaliselt pöörduvad ja taandusid kohe, kui ravi Aciclovir Accord'iga lõpetati (vt lõik 4.8).

Patsientidel, keda ravitakse Aciclovir Accord'iga, tuleb tagada piisav hüdratsioon. Patsientidel, kes saavad Aciclovir Accord'i suurtes annustes (nt herpesentsefaliidi korral), tuleb jälgida neerufunktsiooni, eriti kui patsiendid on dehüdreeritud või neil esineb neerukahjustus.

Neerufunktsiooni kahjustuse tekkerisk suureneb koos teiste nefrotoksiliste ainete kasutamisega. Kui intravenooset atsikloviiri manustatakse koos teiste nefrotoksiliste ravimitega, on vajalik ettevaatus.

Atsikloviiri pikaajaline või korduv manustamine raske immuunpuudulikkusega patsientidele võib põhjustada teatud viirusetüvede tundlikkuse vähenemist, mis ei pruugi enam edasisele atsikloviiri ravile reageerida (vt lõik 5.1).

Rasvunud patsientidel, kellel arvutatakse intravenoosse atsikloviiri annus nende tegeliku kehakaalu järgi, võib saavutatud ravimi kontsentratsioon plasmas olla kõrgem (vt lõik 5.2). Seetõttu tuleb rasvunud patsientidel kaaluda annuse vähendamist, eriti juhul, kui samaaegselt esineb neerukahjustus või on tegemist eaka patsiendiga.

Ravim sisaldab:

26,7 mg naatriumi ühes 10 ml viaalis, mis on võrdne 1,41%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g;

53,4 mg naatriumi ühes 20 ml viaalis, mis on võrdne 2,82%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g;

106,8 mg naatriumi ühes 40 ml viaalis, mis on võrdne 5,65%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

### 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Atsikloviir eritub peamiselt muutumatul kujul neerude kaudu aktiivse tubulaarse sekretsiooni teel. Kõik samaaegselt kasutatavad ravimid, mis selle mehhanismiga konkureerivad, võivad suurendada atsikloviiri plasmakontsentratsiooni. Probenetsiid ja tsimetidiin suurendavad atsikloviiri kontsentratsioonikõvera alust pindala (AUC) selle mehhanismi kaudu ja aeglustavad atsikloviiri renaalset kliirensit. Kuid atsikloviiri laia terapeutilise indeksi tõttu ei ole annuse korrigeerimine vajalik.

Patsientide puhul, kellele manustatakse atsikloviiri intravenoosselt, peab ettevaatlik olema atsikloviiriga konkureeriva eritumismehhanismiga ravimite samaaegsel kasutamisel, kuna selle tulemusena võib suurendada ühe või mõlema ravimi või nende metaboliitide plasmakontsentratsioon.

Atsikloviiri ja inaktiivse metaboliidi mükofenolaatmofetiili kontsentratsioonikõvera aluse pindala (AUC) suurenemist on täheldatud nende ravimite samaaegsel kasutamisel transplantatsioonipatsientidel.

Kui **liitumit** manustatakse koos suure annuse intravenoosse atsikloviiriga, tuleb liitumi seerumikontsentratsiooni hoolikalt jälgida, sest on oht liitumi toksilisuse tekkeks.

Samuti peab ettevaatlik olema (ja neerufunktsiooni muutusi jälgima) intravenoosse Aciclovir Accord'i manustamisel koos ravimitega, mis mõjutavad muid neerufüsioloogia aspekte (nt tsüklosporiin, takroliimus).

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

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Fertiilsus

Puudub teave atsikloviiri toime kohta naiste fertiilsusele.

20-1 normaalse seemnerakkude arvuga mehel läbiviidud uuringus, mille käigus manustati suukaudselt atsikloviiri annuses kuni 1 g ööpäevas 6 kuu jooksul, ei täheldatud kliiniliselt olulist toimet seemnerakkude arvule, liikuvusele ega morfoloogiale (vt lõik 5.2).

##### Rasedus

Andmed atsikloviiri intravenoosse kasutamise kohta rasedatel on puudlikud.

Suur hulk rasedate kohta saadud andmeid näitab, et atsikloviiri suukaudsel kasutamisel ei esine kahjulikku toimet rasedusele ega lootele/vastsündinule. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik oht inimesele pole teada, kuid tõenäoliselt on see väike. Nii palju kui on teada, ei ole atsikloviiri lühiajaline kasutamine raskete näidustuste korral ohtlik. Atsikloviiri kasutamist raseduse ajal tuleb kaaluda ainult siis, kui oodatav kasu emale ületab võimaliku ohu lootele.

##### Imetamine

Atsikloviir eritub inimese rinnapiima piiratud koguses. Maksimaalne kogus, mida imik saab rinnapiima kaudu, on väike protsent imikule lubatud annusest. Seetõttu pole lühiajaline ravi imetamise ajal vastunäidustatud. Pikaajalise kasutamise korral on soovitatav rinnaga toitmine katkestada.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Kuna atsikloviiri infusioonilahust kasutatakse peamiselt haiglatingimustes, siis toime reaktsioonikiirusele ei oma erilist tähtsust. Ravimi toime kohta autojuhtimisele või masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

Alljärgnevad kõrvaltoimete esinemissagedused on hinnangulised. Enamike kõrvaltoimete puhul puudusid sobivad andmed esinemissageduse hindamiseks. Lisaks võib kõrvaltoimete esinemissagedus varieeruda sõltuvalt ravimi kasutamise näidustusest.

Kõrvaltoimete esinemissageduse klassifitseerimisel on kasutatud järgmist konventsiooni:

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

Aeg-ajalt: hematoloogiliste näitajate langus (aneemia, trombotsütopeenia, leukopeenia).

### Immuunsüsteemi häired

Väga harv: anafülaksia.

### Psühhiaatrilised ja närvisüsteemi häired

Väga harv: peavalu, pearinglus, agitatsioon, segasus, treemor, ataksia, düsartria, hallutsinatsioonid, psühhootilised sümptomid, krambid, unisus, entsefalopaatia, kooma.

Ülalnimetatud kõrvaltoimed on enamasti pöörduvad ning tekivad tavaliselt neerukahjustuse või muude soodustavate tegurite olemasolul (vt lõik 4.4).

### Vaskulaarsed häired

Sage: flebiit.

### Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Väga harv: düspnoe.

### Seedetrakti häired

Sage: iiveldus, oksendamine.

Väga harv: kõhulahtisus, kõhuvalu.

### Maksa ja sapiteede häired

Sage: maksaensüümide aktiivsuse pöörduv suurenemine.

Väga harv: bilirubiinisalduse pöörduv suurenemine, ikterus, hepatiit.

### Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: sügelus, urtikaaria, lööbed (sh valgustundlikkus).

Väga harv: angioödeem.

### Neerude ja kuseteede häired

Sage: vere urea- ja kreatiniinisalduse suurenemine.

Kiire vere urea- ja kreatiniinisalduse suurenemine on usutavasti seotud ravimi kontsentratsiooniga plasmas ning patsiendi hüdratsiooniga. Sellise kõrvaltoime vältimiseks ei tohi ravimit manustada intravenoosse boolussüstena, vaid aeglase veenisese infusioonina vähemalt ühe tunni jooksul.

Väga harv: neerukahjustus, äge neerupuudulikkus ja neeruvähi.

Nendel patsientidel tuleb tagada adekvaatne hüdratsioon. Neerukahjustust saab tavaliselt kiiresti korrigeerida patsiendi rehüdreerimise ja/või annuse vähendamise või ravi lõpetamisega. Erandjuhtudel võib äge neerupuudulikkus siiski süveneda.

Neeruvähi võib olla seotud neerupuudulikkuse ja kristalluriaga.

### Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga harv: väsimus, palavik, paikne põletikuline reaktsioon.

Atsikloviiri tahtmatul manustamisel nahaaluskoesse võivad ilmneda rasked paiksed põletikulised reaktsioonid, mis võivad mõnedel juhtudel viia naha mahakoorumiseni.

### 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.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Veenisisene atsikloviiri üleannustamine on põhjustanud seerumi urea- ja kreatiniinisalduse tõusu ning sellele järgnevat neerupuudulikkust. Üleannustamisega seoses on kirjeldatud neuroloogilisi reaktsioone, nagu segasus, hallutsinatsioonid, agitatsioon, krampid ja kooma.

Patsiente tuleb võimaliku toksilisuse nähtude suhtes hoolikalt jälgida. Hemodialüüs suurendab märgatavalt atsikloviiri eemaldamist verest, mistõttu võib seda kaaluda ühe ravimeetodina üleannustamise korral.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: otsese toimega viirusvastased ained; nukleosiidid ja nukleotiidid, v.a pöördranskriptaasi inhibiitorid, ATC-kood: J05AB01.

#### Toimemehhanism

Atsikloviir on sünteetiline puriini nukleosiidi analoog, mis on *in vitro* ja *in vivo* tugeva inhibeeriva toimega inimese *Herpes*-viiruse, sh I ja II tüüpi *Herpes simplex*-viiruse ning *Varicella zoster*-viiruse (VZV), Epstein-Barr viiruse (EBV) ja tsütomegaloviiruse (CMV) suhtes. Rakukultuuris on atsikloviiril kõige tugevam antiviraalne aktiivsus HSV-1 suhtes, millele järgnevad (vähenevas järjekorras) HSV-2, VZV, EBV ja CMV.

Atsikloviiri inhibeeriv aktiivsus HSV-1, HSV-2, VZV ja EBV suhtes on väga selektiivne. Normaalse mitterakutatud raku ensüüm tümidiinkinaas (TK) ei kasuta atsikloviiri efektiivselt substraadina, mistõttu toksilisus teistele imetaja normaalsetele rakkudele on madal. Samal ajal tümidiinkinaas, mis on kodeeritud HSV, VZV ja EBV poolt konverteerib atsikloviiri atsikloviirmonofosfaadiks - nukleosiidi analoogiks, mis konverteeritakse rakkude ensüümide poolt edasi atsikloviirdifosfaadiks ja lõpuks trifosfaadiks. Atsikloviirtrifosfaat inhibeerib herpesviiruse DNA-polümeraasi ning seondumine toob kaasa ahela lõppemise, mis takistab seega viirusliku DNA edasist replikatsiooni.

### 5.2 Farmakokineetilised omadused

#### Imendumine

Täiskasvanul on 1-tunnise infusiooni 2,5 mg/kg, 5 mg/kg ja 10 mg/kg manustamise järgselt maksimaalne püsikontsentratsioon ( $C_{ss,max}$ ) plasmas vastavalt 22,7 mikromooli (5,1 mikrogrammi/ml), 43,6 mikromooli (9,8 mikrogrammi/ml), 92 mikromooli (20,7 mikrogrammi/ml) ja 105 mikromooli (23,6 mikrogrammi/ml). Minimaalsed tasemed ( $C_{ss,min}$ ) 7 tundi hiljem olid vastavalt 2,2 mikromooli (0,5 mikrogrammi/ml), 3,1 mikromooli (0,7 mikrogrammi/ml), 10,2 mikromooli (2,3 mikrogrammi/ml) ja 8,8 mikromooli (2,0 mikrogrammi/ml). Üle 1-aastastel lastel olid  $C_{ss,max}$  ja  $C_{ss,min}$  sarnased, kui võrdsustada lapse annus 250 mg/m<sup>2</sup> täiskasvanu 5 mg/kg annusega ning lapse annus 500 mg/m<sup>2</sup> täiskasvanu 10 mg/kg annusega. Vastsündinutele (0...3-kuused) iga 8 tunni järel 10 mg/kg infusiooni manustamisel on  $C_{ss,max}$  61,2 mikromooli (13,8 mikrogrammi/ml) ja  $C_{ss,min}$  10,1 mikromooli (2,3 mikrogrammi/ml). Eraldi vastsündinute rühmas, kes said raviks 15 mg/kg iga 8 tunni järel, ilmnis ravimi kontsentratsiooni suurenemine ligikaudu proportsionaalselt annusega:  $C_{max}$  83,5 mikromooli (18,8 mikrogrammi/ml) ja  $C_{min}$  14,1 mikromooli (3,2 mikrogrammi/ml).

#### Jaotumine

Keskmine jaotusruumala on 26 l, mis viitab, et atsikloviir jaotub kehavedelikes. Ilmsed väärtused (Vd/F) pärast suukaudset manustamist olid vahemikus 2,3...17,8 l/kg. Seondumine plasmavalkudega on suhteliselt vähene (9...33%), mistõttu koostoimeid seondumiskohtadelt väljatõrjumise tõttu ei eeldata. Püsikontsentratsioonil on sisaldus tserebrospinaalvedelikus umbes 50% vastavast plasmakontsentratsioonist.

#### Biotransforatsioon

Atsikloviir eritub peamiselt neerude kaudu muutumatul kujul. Ainus teadaolev metaboliit uriinis on 9-karboksümetoksümetüülguanin ja moodustab 10...15% uriiniga erituvast annusest.

### Eritumine

Atsikloviiri poolväärtusaeg normaalse neerufunktsiooniga täiskasvanul on ligikaudu 2,9 tundi. Pärast intravenooset manustamist eritub suurem osa ravimist muutumatu kujul neerude kaudu. Atsikloviiri renaalne kliirens on märkimisväärselt suurem kui kreatiniini kliirens, mis viitab sellele, et lisaks glomerulaarfiltratsioonile on tubulaarsekretsioonil renaalset eritumisel oluline roll. 9-karboksümetoksimetüülguanin on ainus oluline atsikloviiri metaboliit ning moodustab 10...15% uriiniga eritatud annusest.

Vastsündinutele (vanuses 0...3 kuud) 10 mg/kg atsikloviiri manustamisel oli poolväärtusaeg plasmas 3,8 tundi.

### Patsientide erirühmad

Eakal võib organismi kogukliirens olla vanusest sõltuvalt langenud seoses kreatiniini kliirensi langusega, kuid see ei mõjuta lõplikku poolväärtusaega.

Kroonilise neerupuudulikkusega patsientidel oli keskmine poolväärtusaeg 19,5 tundi. Hemodialüüsi korral oli atsikloviiri keskmine poolväärtusaeg 5,7 tundi. Dialüüsiga vähenes atsikloviiri sisaldus plasmas 60%.

Ülekaaluslistel patsientidel, kellele manustati atsikloviiri intravenoossed annused vastavalt kehakaalule, oli maksimaalne plasmakontsentratsioon suurem kui normaalse kehakaaluga patsientidel, kellele manustati annus vastavalt kehakaalule. Eluohulikult ülekaaluslistel patsientidel (n=7), kellele manustati atsikloviiri intravenoosselt pigem ideaalse kehakaalu kui tegeliku kehakaalu alusel, olid maksimaalsed plasmakontsentratsioonid 29,3% madalamad kui normaalse kehakaaluga patsientidel, kes said tegelikul kehakaalul põhineva annuse. Madalamate tippkontsentratsioonide tagajärjed efektiivsusele ei ole teada.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

### Mutageensus

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

### Kartsinogeensus

Pikaajalistes loomuuuringutes hiirtel ja rottidel ei omanud atsikloviir kartsinogeenset toimet.

### Teratogeensus

Rahvusvaheliselt aktsepteeritud standardsetes testides ei ilmnenud atsikloviiri süsteemsel manustamisel küülikutel, rottidel ega hiirtel embrüotoksilist ega teratogeenset toimet.

Ühes mittestandardsetes testis esines rottidel loote väärarenguid, kuid neid täheldati ainult sedavõrd suurte annuste nahaalusel manustamisel, mille korral ilmnes ka toksilisus emasloomale. Nimetatud leidude kliiniline tähendus on ebaselge.

### Fertiilsus

Atsikloviiri terapeutiliste annuste ületamisel teatati rottidel ja koertel üldise toksilisuse foonil ka suurel määral pöörduvate kõrvaltoimete tekkest spermatogeneesile. Kaht hiirte põlvkonda hõlmanud uuringutes ei ilmnenud atsikloviiri suukaudsel manustamisel fertiilsusele mingisuguseid toimeid.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)

Kontsentreeritud vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)

Süstevesi

## **6.2 Sobimatus**

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on nimetatud lõigus 6.6.

## **6.3 Kõlblikusaeg**

18 kuud.

Pärast lahjendamist: ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul toatemperatuuril (20...25 °C). Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel. Kui lahjendamine toimub valideeritud aseptilistes tingimustes, võib seda ravimit säilitada maksimaalselt 24 tunni jooksul toatemperatuuril kuni 25 °C.

Hoiatus: teiste sarnaste müügiloaga ravimite lahjendatud lahuste kõlblikusaeg võib olla erinev.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

10, 20 või 50 ml läbipaistvad klaasviaalid (mahuga vastavalt 10, 20 ja 40 ml), mis on suletud kummikorgi ja äratõmmatava alumiiniumkorgiga.

Pakendi suurused: 1 viaal, 5 viaali või 10 viaali pakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata jäänud lahus tuleb hävitada. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Arvutatud annuse põhjal määratakse sobiv viaalide arv ja tugevus.

### Manustamine

Aciclovir Accord'i infusioonilahuse kontsentradi vajaminev annus tuleb manustada aeglase intravenoosse infusioonina 1 tunni jooksul. Aciclovir Accord'i võib manustada kontrollitud kiirusega infusioonipumba abil.

Aciclovir Accord'i tuleb infusiooni teel manustamiseks lahjendada lõppkontsentratsioonini mitte rohkem kui 5 mg/ml (0,5% w/v).

Lisage vajaminev kogus Aciclovir Accord'i infusioonilahuse kontsentrati valitud infusioonilahusesse nagu allpool soovitatud ning raputage hoolikalt, et tagada täielik segunemine.

Laste ja vastsündinute puhul, kellel on soovitatav hoida infusioonilahuse hulk minimaalne, tuleb 4 ml lahus (100 mg atsikloviiri) lahjendada 20 ml infusioonilahusega.

Täiskasvanutel on soovitatav kasutada 100 ml infusioonikotte, ka juhul, kui tekib lahus kontsentratsiooniga alla 0,5% w/v. Seega saab ühte 100 ml infusioonikotti kasutada mistahes annuse vahemikus 250 kuni 500 mg atsikloviiri (10 ja 20 ml lahus) valmistamiseks, kuid peab kasutama teist kotti, kui on vajalik annus vahemikus 500 kuni 1000 mg.



Lahjendamisel vastavalt soovitatavale skeemile, on atsikloviiri infusioonilahuse kontsentradi lahjendamiseks sobilikud järgmised infusioonilahused, mis püsivad stabiilsena kuni 24 tundi toatemperatuuril (kuni 25 °C):

Naatriumkloriidi intravenoosne infusioonilahus (0,45% w/v ja 0,9% w/v);  
Naatriumkloriidi (0,18% w/v) ja glükoosi (4% w/v) intravenoosne infusioonilahus;  
Naatriumkloriidi (0,45% w/v) ja glükoosi (2,5% w/v) intravenoosne infusioonilahus;  
Naatriumlaktaadi intravenoosne liitlahus (Hartmanni lahus).

Atsikloviiri, kui seda lahjendatakse vastavalt ülaltoodud juhiste, tuleb infusiooni teel manustamiseks lahjendada lõppkontsentratsioonini mitte rohkem kui 0,5% w/v.

Kuna see ravim ei sisalda antimikroobseid säilitusaineid, tuleb ravimi lahjendamine läbi viia täielikes aseptilistes tingimustes, vahetult enne kasutamist ning kasutamata jäänud lahus tuleb hävitada.

Kui enne infusiooni või infusiooni ajal tekib nähtav sade või kristallid, tuleb lahus hävitada.

Kokkusobivus on tõendatud polüpropüleenist (PP) süstalde, mitte-polüvinüülkloriidist (non-PVC) intravenoosete manustamiskomplektide ja mitte-polüvinüülkloriidist (non-PVC) infusioonikottidega.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526 KV Utrecht  
Holland

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

1005720

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19.05.2020

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

veebruar 2022