

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Aciclovir Baxter 25 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml sisaldab 25 mg atsikloviiri (atsikloviirnaatriumina).

Üks 10 ml viaal sisaldab 250 mg atsikloviiri (naatriumisoolana *in situ*)

Üks 20 ml viaal sisaldab 500 mg atsikloviiri (naatriumisoolana *in situ*)

INN. *Aciclovirum*

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Üks ml lahust sisaldab 2,67 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.

Selge, värvusetu osakestevaba lahus, mille pH on vahemikus 10,70 ja 11,70 ning osmolaarsus on 353,01 mosmol/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Herpes simplex-viiruse infektsiooni ravi immuunpuudulikkusega patsientidel ja raske esmase genitaalherpese ravi normaalse immuunsüsteemiga patsientidel.

Herpes simplex-viiruse infektsiooni profülaktika immuunpuudulikkusega patsientidel.

Varicella zoster-viiruse infektsioonide ravi.

Herpesentsefaliidi ravi.

Herpes simplex-viiruse infektsiooni ravi vastsündinutel ja kuni 3 kuu vanustel imikutel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Manustamistee: Aeglane veenisisene infusioon kestvusega üle 1 tunni.

Tavaline ravikuuri kestus Aciclovir Baxter'iga on 5 päeva, kuid seda võib kohandada vastavalt patsiendi seisundile ja ravivastusele. Herpesentsefaliidi ravi kestus on tavaliselt 10 päeva.

Vastsündinu herpesinfektsiooni ravi kestus on tavaliselt 14 päeva mukokutaansete (naha-silma-suu) infektsioonide ja 21 päeva dissemineerunud või kesknärvisüsteemi haiguse korral.

Aciclovir Baxter'i profülaktilise manustamise määrab riskiperioodi kestus.

Annustamine täiskasvanutel:

Herpes simplex- (v.a herpesentsefaliit) või *Varicella zoster*- viiruse infektsiooniga normaalse neerufunktsiooniga patsientidele tuleb manustada 5 mg/kg Aciclovir Baxter'it iga 8 tunni järel (vt Annustamine neerukahjustuse korral).

Varicella zoster-viiruse infektsiooniga immuunpuudulikkusega patsientidele või herpesentsefaliidiga patsientidele, kellel on normaalne neerufunktsioon, tuleb manustada 10 mg/kg Aciclovir Baxter'it iga 8 tunni järel (vt Annustamine neerukahjustuse korral).

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.

Lapsed: imikutele ja lastele vanuses 3 kuud kuni 12 aastat arvutatakse Aciclovir Baxter'i annus lapse kehapindala järgi.

Herpes simplex- (v.a herpesentsefaliit) või *Varicella zoster*-viiruse infektsioonide puhul imikutel ja lastel vanuses 3 kuud või vanemad tuleb manustada Aciclovir Baxter'it 250 mg/m² kehapindala kohta iga 8 tunni järel, juhul kui neerufunktsiooni kahjustust ei esine.

Varicella zoster-viiruse infektsiooniga immuunpuudulikkusega või herpesentsefaliidiga lastele tuleb manustada Aciclovir Baxter'it 500 mg/m² kehapindala kohta iga 8 tunni järel, kui neerufunktsiooni kahjustust ei esine.

Vastsündinutel ja kuni 3-kuustel imikutel tuleb Aciclovir Baxter'i annus arvutada kehakaalu järgi. Soovitatav annustamis skeem imikutele, kes saavad ravi teadaoleva vastsündinu herpesse või selle kahtluse tõttu, on 20 mg/kg atsikloviiri intravenoosselt iga 8 tunni järel 21 päeva jooksul dissemineerunud ja kesknärvisüsteemi haiguse korral või 14 päeva jooksul naha ja limaskestadega piirduva haiguse korral.

Neerufunktsiooni kahjustusega imikud ja lapsed vajavad annuse korrigeerimist vastavalt neerukahjustuse raskusele (vt Annustamine neerukahjustuse korral).

Annustamine eakatel: Annuse määramisel eakatele patsientidele peab arvestama võimaliku neerufunktsiooni kahjustusega ning annust vastavalt kohandama (vt allpool Annustamine neerukahjustuse korral).

Säilitada tuleb haigete adekvaatne hüdratsioon.

Annustamine neerukahjustuse korral: Aciclovir Baxter'i manustamisel neerukahjustusega patsientidele tuleb olla ettevaatlik. Säilitada tuleb haigete adekvaatne hüdratatsioon. Neerukahjustusega patsientidel põhineb annuse kohandamine kreatiini kliirensil, täiskasvanutel ja noorukitel ühikutes ml/min ning imikutel ja alla 13-aastastel lastel ühikutes ml/min/1,73 m². Soovituslikud on järgnevad annuse kohandamised:

Annuse kohandamine täiskasvanutel ja noorukitel:

Kreatiini 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	Patsiendil, kes saab pidevat peritoneaaldialüüsi, tuleb soovitatud annust (5 või 10 mg/kg) vähendada poole võrra ning manustada iga 24 tunni järel. Patsiendil, kes saab hemodialüüsi, tuleb soovitatud annust (5 või 10 mg/kg) vähendada poole võrra ning manustada iga 24 tunni järel, pärast hemodialüüsi.

Annuse kohandamine imikutel ja lastel:

Kreatiniini kliirens	Annus
25 kuni 50 ml/min/1,73 m ²	Soovitatud annus (250 või 500 mg/m ² kehapindala kohta või 20 mg/kg kehakaalu kohta) iga 12 tunni järel
10 kuni 25 ml/min/1,73 m ²	Soovitatud annus (250 või 500 mg/m ² kehapindala kohta või 20 mg/kg kehakaalu kohta) iga 24 tunni järel
0 (anuurne) kuni 10 ml/min/1,73 m ²	Patsiendil, kes saab pidevat peritoneaaldialüüsi, tuleb soovitatud annust (250 või 500 mg/m ² kehapindala kohta või 20 mg/kg kehakaalu kohta) vähendada poole võrra ning manustada iga 24 tunni järel. Patsiendil, kes saab hemodialüüsi, tuleb soovitatud annust (250 või 500 mg/m ² kehapindala kohta või 20 mg/kg kehakaalu kohta) vähendada poole võrra ning manustada iga 24 tunni järel, pärast hemodialüüsi.

Manustamisviis

Aciclovir Baxter'i vajalik annus tuleb manustada aeglase intravenoosse infusioonina ühe tunni jooksul; tagada tuleb adekvaatne hüdratatsioon.

Aciclovir Baxter 25 mg/ml infusioonilahuse kontsentrati võib manustada infusioonipumba abil.

Kasutusjuhendit, valmistamise ja käsitlemise juhendit vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Atsikloviiri intravenoosselt või suukaudselt suurtes annustes saavatel patsientidel tuleb tagada piisav hüdratsioon.

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

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

Atsikloviiri lahused on aluselised (pH ligikaudu 11) ning mõeldud vaid intravenoosseks infusiooniks ning muud manustamisteed ei tohi kasutada.

Kasutamine neerukahjustusega patsientidel ja eakatel:

Atsikloviir eritub neerude kaudu, mistõttu peab annust vähendama neerufunktsiooni häiretega patsientidel (vt lõik 4.2 „Annustamine ja manustamisviis“). Eakatel patsientidel on suurema tõenäosusega vähenenud neerufunktsioon, mistõttu peab selles patsientide grupis ravimi manustamisel kaaluma annuste kohandamist. 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 reaktsioonid ravi lõpetamisel pöörduvad (vt lõik 4.8 „Kõrvaltoimed“). 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).

Patsientidel, kes saavad Aciclovir Baxter 25 mg/ml infusioonilahuse kontsentrati suurtes annustes (nt herpesentsefaliidi korral), tuleb jälgida neerufunktsiooni, eriti kui patsiendid on dehüdreeritud või neil esineb neerukahjustus.

Aciclovir Baxter'it ei tohi manustada suu kaudu. See ravimpreparaat sisaldab naatriumi (26 mg, ligikaudu 1,13 mmol). Sellega tuleb arvestada piiratud soolasisaldusega dieedil olevate patsientide puhul.

Aciclovir Baxter 25 mg/ml infusioonilahuse kontsentratsioon ei sisalda antibakteriaalseid säilitusaineid, mistõttu tuleb ravim lahjendada vahetult enne kasutamist aseptilistes tingimustes ning kasutamata jäänud lahus tuleb hävitada. Lahjendatud lahuseid ei tohi külmutada.

Muud hoiatused ja ettevaatusabinõud

Pakendi silt sisaldab järgmist teavet:

Ainult intravenoosseks infusiooniks.

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Valmistada vahetult enne kasutamist.

Kasutamata jäänud lahus hävitada.

See ravimpreparaat sisaldab 0,116 mmol (või 2,67 mg) naatriumi 1 ml kohta; 1,16 mmol (või 26,7 mg) naatriumi 10 ml viaali kohta ning 2,32 mmol (või 53,4 mg) naatriumi 20 ml viaali kohta. Seda tuleb arvesse võtta piiratud soolasisaldusega dieedil olevate patsientide puhul.

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 suurened 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 **liitiumit** manustatakse koos suure annuse intravenoosse atsikloviiriga, tuleb liitiumi seerumikontsentratsiooni hoolikalt jälgida, sest on oht liitiumi toksilisuse tekkeks.

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

Ekspérimentaalne 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

Rasedus:

Atsikloviiri turuletulekujärgses rasedusregistris on dokumenteeritud raseduse tulemused naistel, kes kasutasid raseduse ajal mõnda atsikloviiri ravimvormi. Aciclovir Baxter 25 mg/ml infusioonilahuse kontsentratsiooni kasutanud emade lastel ei ole registri andmetel täheldatud vääringute esinemissageduse suurenemist üldpopulatsiooniga võrreldes ning kõik täheldatud vääringud olid erinevad; puudusid iseloomulikud tunnused, mis viitaksid ühisele põhjusele. Rahvusvaheliselt tunnustatud tavatestides ei tekitanud süsteemselt manustatud atsikloviir küülikutel, rottidel ega hiirtel embrüotoksilist või teratogeenset toimet. Mittestandardsetes testides täheldati rottidel loote

väärarenguid ainult nii suurtes subkutaansetes annustes, mis põhjustas emasloomal toksilisuse. Nende leidude kliiniline tähtsus ei ole teada.

Seega on vajalik ettevaatus ning kaaluda tuleb ravist saadava võimaliku kasu ja potentsiaalse riski suhet. Teave reproduktsioonitoksilisuse uuringutest on lisatud lõiku 5.3.

Imetamine:

200 mg atsikloviiri suukaudsel manustamisel 5 korda ööpäevas tuvastati atsikloviiri inimese rinnapiimas kontsentratsioonides, mis varieerusid 0,6 kuni 4,1 kordselt võrreldes vastavate plasmakontsentratsioonidega. Need tasemed viitavad, et rinnalaps saab nende annuste juures kuni 0,3 mg/kg atsikloviiri ööpäevas. Seega tuleb Aciclovir Baxter 25 mg/ml infusioonilahuse kontsentrati manustada rinnaga toitvale naisele ettevaatusega.

Fertiilsus:

Puudub informatsioon atsikloviiri toime kohta naiste fertiilsusele. 20- l 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.

Kliinilised uuringud vt lõik 5.2.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kuna atsikloviiri infusioonilahust kasutatakse peamiselt haiglattingimustes, 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 ($\geq 1/100$ ja $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ ja $< 1/100$), harv ($\geq 1/10000$ ja $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$).

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 „Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel“).

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.

Tuleb säilitada adekvaatne hüdratsioon. Neerukahjustust saab tavaliselt kiiresti korrigeerida patsiendi rehydreerimise 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.

Aciclovir Baxter'i tahtmatul manustamisel nahaaluskoesse võivad ilmned rasked paiksed põletikulised reaktsioonid, mis võivad mõnedel juhtudel viia naha mahakoorumiseni.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

Toksilisus ja ravi

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 pöördtranskriptaasi inhibiitorid.

ATC-kood: J05AB01.

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 mittenakatatud 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.

Resistentsuse mehhanism:

Resistentsus atsikloviiri suhtes tekib harva, kuid on sagedasem patsientide puhul, kes saavad pikka aega kestvat antiviraalset profülaktikat (organisiirdamise patsiendid, HIV- i tagajärjel tekkinud omandatud immuunpuudulikkuse sündroomiga patsiendid). Resistentsuse mehhanismid HSV puhul võivad olla vigane viiruse tümidiinkinaas ja viiruse tümidiinkinaasi ja/või DNA polümeraasi mutatsioonid, mis mõjutavad substraadi tundlikkust. Atsikloviiril on täheldatud ka ristresistentsust valatsükloviiri ja famtsükloviiriga.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast Aciclovir Baxter 25 mg/ml infusioonilahuse kontsentradi manustamist on atsikloviiri poolväärtusaeg täiskasvanutel ligikaudu 2,9 tundi.

Imendumine:

1-tunnise infusiooni järgselt on plasma püsikontsentratsioonid (C^{ss}_{max}) täiskasvanutel järgmised:

	2,5 mg/kg	5 mg/kg	10 mg/kg
C^{ss}_{max} mikromoolides või (mikrogrammi/ml)	22,7 (5,1)	43,6 (9,8)	92 (20,7)
C^{ss}_{min} 7 tunni pärast, mikromoolides või (mikrogrammi/ml)	2,2 (0,5)	3,1 (0,7)	10,2 (2,3)

Üle 1-aastastel lastel olid C^{ss}_{max} ja C^{ss}_{min} sarnased, kui võrdsustada lapse annus 250 mg/m² täiskasvanu 5 mg/kg annusega ning lapse annus 500 mg/m² täiskasvanu 10 mg/kg annusega. Vastsündinutele (0...3-kuud) iga 8 tunni järel 10 mg/kg infusiooni manustamisel on C^{ss}_{max} 61,2 mikromooli (13,8 mikrogrammi/ml), 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).

Kui atsikloviiri manustatakse 1 tund pärast 1 grammi probenetsiidi manustamist, suureneb terminaalne poolväärtusaeg ja kontsentratsioonikõvera-alune pindala vastavalt 18% ja 40%.

Kliinilises uuringus, kus eluohtlikult ülekaalulistele naissoost patsientidele (n=7) manustati intravenoosselt atsikloviiri vastavalt nende tegelikule kehakaalule, leiti, et plasmakontsentratsioonid olid peaaegu kahekordsed võrreldes normaalkaaluliste patsientidega (N=5), mis olid seega vastavuses selle kahe rühma kehakaalude erinevusega.

Jaotumine:

Seondumine plasmavalkudega on suhteliselt madal (9...33%) ning ravimite koostoimeid seoses sidumiskohtade asendamisega ei ole oodata.

Tase seljaajuvedelikus on ligikaudu 50% vastavast plasmatasemest.

Biotransformatsioon:

Plasma poolväärtusaeg nendel patsientidel on ligikaudu 3,8 tundi. Eakatel langeb organismi kogukliirens vanuse suurenedes ning on seotud kreatiniini kliirens langusega, kuigi muutus poolväärtusajas on väike.

Eritumine:

Enamus ravimist eritub neerude kaudu muutumatul kujul. Atsikloviiri renaalne kliirens on märkimisväärselt suurem kui kreatiniini kliirens, mis viitab sellele, et lisaks glomerulaarfiltratsioonile on tubulaarsekretsioonil renaalsel eritumisel oluline roll. 9-karboksümetoksümetüülguaniin on ainus oluline atsikloviiri metaboliit ning moodustab 10...15% uriiniga eritatud annusest.

Neerukahjustus:

Kroonilise neerupuudulikkusega patsientidel on keskmine terminaalne poolväärtusaeg 19,5 tundi. Atsikloviiri keskmine poolväärtusaeg hemodialüüsi käigus oli 5,7 tundi. Dialüüsi käigus langes atsikloviiri tase plasmas ligikaudu 60%.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

Kartsinogeensus: Pikaajalistes loomuringutes 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 atsikloviiriil fertiilsusele mingisuguseid toimeid.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Süstevesi

Naatriumhüdroksiid (pH kohandamiseks)

Vesinikkloriidhape (pH kohandamiseks)

6.2 Sobimatus

Ei ole teada.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata: 24 kuud.

Pärast lahjendamist: Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 12 tunni jooksul temperatuuril 25°C. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
Hoida temperatuuril kuni 25°C. Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Klaasviaalid, mis on suletud tefloniga kaetud kummikorgiga ja äratõmmatava „flip-off“ kaanega.

5, 10 ja 20 x 10 ml
5, 10 ja 20 x 20 ml

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ravimi hoidmine külmkapis ei ole soovitatav, kuna võib tekkida sade.

Manustamine:

Aciclovir 25 mg/ml infusioonilahuse kontsentradi vajaminev annus tuleb manustada aeglase intravenoosse infusioonina 1 tunni jooksul.

Ravim tuleb infusiooni teel manustamiseks lahjendada lõppkontsentratsioonini mitte rohkem kui 5 mg/ml (0.5% w/v):

Lisage vajaminev kogus Aciclovir Baxter 25 mg/ml infusioonilahuse kontsentradi valitud infusioonilahusesse nagu allpool soovitatud ning raputage hoolikalt, et tagada täielik segunemine.

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 valmistamiseks, mis peab vastama vahemikule 250 kuni 500 mg atsikloviiri, kuid peab kasutama teist kotti, kui on vajalik mis tahes annus vahemikus 500 kuni 1000 mg. Infusiooni teel manustamiseks ei tohi Aciclovir Baxter 25 mg/ml infusioonilahuse kontsentradi olla suurema kontsentratsiooniga kui 5 mg/ml (0,5%w/v). Pärast Aciclovir Baxter 25 mg/ml infusioonilahuse kontsentradi lisamist infusioonilahusele tuleb segu raputada, 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.

Lahjendamisel vastavalt soovitatavale skeemile, on Aciclovir Baxter 25 mg/ml infusioonilahuse kontsentradi lahjendamiseks sobilikud järgmised infusioonilahused, mis püsivad stabiilsena kuni 12 tundi toatemperatuuril (15⁰ C kuni 25⁰ 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 ühendit sisaldav intravenoosne infusioonilahus (Hartmanni lahus).

On leitud, et atsikloviiri lahjendused ülalmainitud lahustega on stabiilsed mitte-polüvinüülkloriidist (Non-PVC) infusioonikottides.

Kuna Aciclovir Baxter 25 mg/ml infusioonilahuse kontsentradi ei sisalda antibakteriaalseid säilitusaineid, tuleb ravimi manustamiskõlblikuks muutmine ja 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.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Baxter Holding BV
Kobaltweg 49
3542CE Utrecht
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER

807813

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 05.02.2013
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 03.07.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

mai 2019