

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Aciclovir Accord 25 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml sisaldab atsikloviirnaatriumi, mis vastab 25 mg atsikloviirile.

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

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

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

INN. *Aciclovirum*

Tedaolevat 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 kontsentraat.

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

PH väärtus on vahemikus 10,7 kuni 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. *Herpes neonatorum*-infektsiooniga 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

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 imikutel ja lastel

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

Lastele vanuses 3 kuud kuni 12 aastat on see parim viis annuse arvutamiseks, et vältida ebapiisava annuse annustamist.

Herpes simplex-viiruse infektsiooniga lastele (normaalse või puuduliku immuunvastusega) või *varicella zoster*-viiruse (normaalse immuunvastusega) infektsiooniga lastele on normaalse neerufunktsiooni korral Aciclovir Accord'i annus 250 mg/m² kehapindala kohta iga 8 tunni järel.

Varicella zoster-viiruse infektsiooniga immuunpuudulikkusega või *Herpes simplex*-entsefaliidiga lastele on normaalse neerufunktsiooni korral Aciclovir Accord'i annus 500 mg/m² kehapindala kohta iga 8 tunni järel.

Neerufunktsiooni kahjustusega lapsed vajavad annuse kohandamist vastavalt neerukahjustuse raskusele (vt „Annustamine neerukahjustuse korral“).

Vastsündinutel ja kuni 3-kuustel imikutel tuleb Aciclovir Accord'i annus arvutada kehakaalu järgi. Soovitav annustamis skeem imikutele, kes saavad ravi kinnitatud *Herpes neonatorum*'i või selle kahtluse korral, on 20 mg/kg Aciclovir Accord'i 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 vajavad annuse kohandamist vastavalt neerukahjustuse raskusele (vt „Annustamine neerukahjustuse korral“).

Annustamine eakatel (vanemad kui 65-aastased)

Annuse määramisel eakatele patsientidele peab arvestama võimaliku neerufunktsiooni kahjustusega ning annust vastavalt kohandama (vt „Annustamine neerukahjustuse korral“). Nendel patsientidel tuleb tagada adekvaatne hüdratsioon.

Annustamine neerukahjustuse korral

Aciclovir Accord'i manustamisel neerukahjustusega patsientidele tuleb olla ettevaatlik, sest atsikloviir eritub neerude kaudu. Nendel patsientidel tuleb tagada adekvaatne hüdratsioon.

Neerukahjustusega patsientidel põhineb annuse kohandamine kreatiini kliirensil, täiskasvanutel ja vanematel, kui 12-aastastel lastel ühikutes ml/min ning imikutel ja alla 12-aastastel (kaasaarvatud) lastel ühikutes ml/min/1,73 m².

Tabel 1: annuse kohandamine neerufunktsiooni kahjustusega täiskasvanutel ja üle 12-aastastel lastel

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

Tabel 2: annuse kohandamine neerufunktsiooni kahjustusega vastsündinutel, imikutel ja kuni 12-aastastel (kaasa arvatud) 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	Soovitatud annust (250 või 500 mg/m ² kehapindala kohta või 20 mg/kg kehakaalu kohta) tuleb vähendada poole võrra ning manustada iga 24 tunni järel
Hemodialüüsi saavad patsiendid	Patsiendid, kes saavad 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

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus atsikloviiri, valatsikloviiri või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes 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 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 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-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 (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 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 ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10000$ 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: angioödem.

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 neeruvalu.

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.

Neeruvalu võib olla seotud neerupuudulikkuse ja kristalluriaga.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga harv: väsimus, palavik, paikne põletikuline reaktsioon.

Atsikloviiri tahtmatul manustamisel nahaaluskoosse võivad ilmuda rasked paiksed põletikulised reaktsioonid, mis võivad mõnedel juhtudel viia naha mahakooremiseni.

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 kaudu.

4.9 Üleannustamine

Veenisene atsikloviiri üleannustamine on põhjustanud seerumi urea- ja kreatiniinisalduse tõusu ning sellele järgnevat neerupuudulikkust. Üleannustamisega seoses on kirjeldatud neuroloogilisi reaktsioone, nagu segasus, hallutsinatsioonid, agitatsioon, krambid 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 tüübi *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.

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) ja 92 mikromooli (20,7 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) ja 10,2 mikromooli (2,3 mikrogrammi/ml).

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-kuused) 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).

Lõplik poolväärtusaeg plasmas nendel patsientidel on ligikaudu 3,8 tundi. Eakatel langeb organismi kogukliirens vanuse suurenedes ning on seotud kreatiini kliirensi langusega, kuigi muutus lõplikus poolväärtusajajas plasmas on väike.

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%.

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

Tase seljaajuvedelikus on ligikaudu 50% vastavast plasmatasemest.

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

Eritumine

Pärast atsikloviiri manustamist on atsikloviiri lõplik poolväärtusaeg plasmas täiskasvanutel ligikaudu 2,9 tundi. Enamus ravimist eritub neerude kaudu muutumatul kujul. Atsikloviiri renaalne kliirens on märkimisväärselt suurem kui kreatiini kliirens, mis viitab sellele, et lisaks glomerulaarfiltratsioonile on tubulaarsekretsioonil renaalsel eritumisel oluline roll. 9-karboksümetoksumetüülguaniin on ainus oluline atsikloviiri metaboliit ning moodustab 10% kuni 15% uriiniga eritatud annusest.

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

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 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.

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 Kõlblikkusaeg

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 kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel. Kui lahjendamine toimub valideeritud aseptilistes tingimustes, võib seda ravimit säilitada maksimaalselt 24 tunni jooksul toatemperatuuril alla 25 °C.

Hoiatus: teiste sarnaste müügiloaga ravimite lahjendatud lahuste kõlblikkusaeg 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 kontsentraadi 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 kontsentraati 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 kontsentraadi 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 juhisteile, 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) intravenoossete 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

mai 2020