

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Acic 200 mg, tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 200 mg atsikloviiri.

INN. *aciclovirum*

Teadolevat toimet omav abiaine:

Üks tablett sisaldab 35 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Tablett.

Acic 200 mg on valge ümmargune poolitusjoonega tablett. Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

### 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 abiainetes 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. Teatud 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 glükoos-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 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 kategooriad 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 atsikloviirivaga ei ole kindel.

Harv: angioödem

### *Neerude ja kuseteede häired*

Harv: urea- 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 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**

#### 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 jääklämmastiku tõusu ning sellest tulenevat neerupuudulikkust. Üleannustamisega seoses on kirjeldatud neuroloogilisi toimeid, nagu segasus, hallutsinatsioonid, agitatsioon, krampid 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 tümidüünkinaasi 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 sünteesil.

*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  $3,02 \pm 0,5$   $\mu\text{mol/l}$ ;  $5,21 \pm 1,32$   $\mu\text{mol/l}$  ja  $8,16 \pm 1,98$   $\mu\text{mol/l}$ . Need väärtused saavutati ligikaudu  $1,5 \pm 0,6$  tunni pärast. Vastavad läheväärtused 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 m<sup>2</sup> 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 m<sup>2</sup> kohta iga 6 tunni järele, tuvastati maksimaalsed kontsentratsioonid plasmas 17,3 kuni 8,6  $\mu\text{mol/l}$ .

Atsikloviiri bieksponeentsiaalne kineetika lubab järeldada, et atsikloviir tungib kõrgetes kontsentratsioonides kudedesse ja elunditesse ning väljub sealt aeglaselt. Täiskasvanutel on ravimi jaotuvusruumala tasakaalukontsentratsiooni korral  $50 \pm 8,7$  l/1,73 m<sup>2</sup> ning vastsündinuil ja kuni kolme kuu vanustel imikutel  $28,8 \pm 9,3$  l/1,73 m<sup>2</sup>. 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% atsikloviirist muutumatul kujul ja 10...15% 9-karboksümetoksimetüülguaniinina neerude kaudu. Pärast atsikloviiri intravenooset manustamist tuvastati täiskasvanuil 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/1,73<sup>2</sup> ja manustamisskeem 800 mg 5 korda ööpäevas või kreatiniinikliirens on  $< 10$  ml/min/1,73<sup>2</sup> 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 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 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.

#### *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**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Pakendis on 25 tabletti.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

## **7. TEISESE MÜÜGILOA HOIDJA**

UAB "Lex ano"  
Naugarduko g. 3  
LT-03231 Vilnius  
Leedu

## **8. TEISESE MÜÜGILOA NUMBER**

1028721

## **9. TEISESE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE KUUPÄEV**

05.05.2021

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

mai 2021