

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CYMEVENE infusioonilahuse kontsentraadi pulber.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal sisaldab 500 mg gantsükloviiri (543 mg gantsükloviirnaatriumina).

INN. Gancyclovirum

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Steriilne, valge või tuhmvalge pulber viaalis.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Tsütomegaloviiruse (CMV) poolt põhjustatud eluohtlike infektsioonide ja nägemist ohustavate infektsioonide ravi puuduliku immuunsusega patsientidel (sh AIDS'i haigetel, organtransplantatsioonijärgse ja kasvaja kemoterapiast tingitud iatrogeense immunosupressiooni korral).

CMV infektsiooni profülaktika, eeskätt nendel patsientidel, kes saavad organtransplantatsiooni järgset immunosupressiivset ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Intravenoosse infusiooni teel manustamiseks pärast lahustamist 10 ml süsteveega. Lahustatud infusioonisubstants on värvitu kuni kergelt kollaka värvusega. Patsiendi kehakaalu ja näidustuse põhjal kalkuleeritud annusele vastav kogus tuleb eemaldada viaalist (gantsükloviiri kontsentratsioon 50 mg/ml) ja lisada sobivale infusioonivedelikule (tüüpiliselt 100 ml), mis manustatakse 1 tunni jooksul. Ei soovitata valmistada infusioonilahust kontsentratsiooniga üle 10 mg/ml. (Vt lõik 6.6).

Täiskasvanud

CMV infektsiooni ravi

Esialgne ravi (induktsioonravi): 5 mg/kg infusioon püsiva kiirusega 1 tunni jooksul iga 12 tunni järel (ööpäevane annus 10 mg/kg) 14...21 päeva.

Pikaajaline ravi (säilitusravi): Püsiva immuunpuudulikkusega ja seetõttu tsütomegaloviirusinfektsiooni retsidiivi kahtlusega patsientidele soovitatakse säilitusraviks järgmist gantsükloviiri annuste skeemi: 6 mg/kg üks kord päevas 5 päeva nädalas või 5 mg/kg üks kord päevas 7 päeva nädalas.

Haiguse progresseerumise ravi: Piiramatut ravi võivad vajada AIDSihaiged, kuid isegi säilitusravi jätkamisel võib retiniit progresseeruda. Kõiki patsiente, kellel retiniit progresseerub (kas säilitusravi ajal või Cymevene-ravi katkestamise tõttu), võib korduvalt ravida, kasutades induktsioonravi skeemi.

CMV infektsiooni profülaktika

Induktsioonravi: 5 mg/kg iga 12 tunni järel (10 mg/kg/ööpäevas) 7...14 päeva jooksul.

Säilitusravi: 6 mg/kg üks kord päevas 5 päeva nädalas või 5 mg/kg üks kord päevas 7 päeva nädalas.

Annustamise erijuhised

Neerupuudulikkusega patsiendid

Hoolikalt tuleb jälgida seerumi kreatiniinisaldust või kreatiniini kliirensit. Vajalik on annuse korrigeerimine kreatiniini kliirensi järgi vastavalt alltoodud tabelile (vt lõigud 4.4 ja 5.2.).

Kreatiniini kliirensi (ml/min) saab arvutada seerumi kreatiniinisalduse järgi, kasutades järgnevat valemit:

$$\text{Mehed} = \frac{(140 - \text{vanus [aastad]}) \times (\text{kehakaal [kg]})}{(72) \times (0,011 \times \text{seerumi kreatiniinisaldus } [\mu\text{mol/l}])}$$

Naised = 0,85 x meeste väärtus

Kreatiniini kliirens	Gantsükloviiri induktsioonannus
≥ 70 ml/min	5,0 mg/kg iga 12h järel
50...69 ml/min	2,5 mg/kg iga 12h järel
25...49 ml/min	2,5 mg/kg/ööpäevas
10...24 ml/min	1,25 mg/kg/ööpäevas
< 10 ml/min	1,25 mg/kg/ööpäevas pärast hemodialüüsi

Eakad patsiendid

Eakatel patsientidel ei ole Cymevene efektiivsuse või ohutuse uuringuid läbi viidud. Kuna eakatel inimestel on neerufunktsioon sageli halvenenud, tuleb Cymevene manustamisel erilist tähelepanu pöörata nende patsientide neerufunktsioonile (vt eespool).

Lapsed

Alla 12-aastaste patsientide kliiniline ravikogemus on piiratud (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Kirjeldatud kõrvaltoimed olid sarnased täiskasvanutel täheldatud kõrvaltoimetega. Ent Cymevene kasutamine lastel nõuab erilist ettevaatust potentsiaalse pikaajalise kartsinogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse tõttu. Ravist saadav kasu peab ületama sellega seotud riskid. Cymevene ei ole näidustatud kaasasündinud või neonataalsete CMV infektsioonide raviks.

Annuse vähendamine

Kergema neutroopenia või teiste tsütopeeniate puhul tuleb kaaluda ööpäevase koguannuse vähendamist. Vererakkude arv normaliseerub tavaliselt 3...7 päeva pärast ravimi ärajätmist või annuse vähendamist. Kui ilmneb vereloome taastumine, võib vajalikuks osutuda annuse järkjärguline suurendamine koos valgete vererakkude arvu hoolika jälgimisega.

Raskekujulise leukopeenia, neutroopenia, aneemia, trombotsütoopenia ja pantsütopeeniaga patsiendid
Enne ravi alustamist vt lõik 4.4.

Kui Cymevene-ravi ajal tekib hematoloogiliste näitajate märkimisväärne halvenemine, tuleb kaaluda ravi vereloomelise kasvufaktoritega ja/või ravi katkestamist (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Manustamisviis

Cymevene on pulber intravenoosse infusioonilahuse valmistamiseks. Infusioonilahuse valmistamise juhend on toodud lõigus 6.6.

Cymevene't tohib manustada ainult veeniinfusiooni teel, eelistatult läbi plastikkanüüli, piisava verevooluga veeni.

Ettevaatust – mitte manustada kiire veenisisese boolussüstena! Liiga kõrgete plasmakontsentratsioonide tõttu võib suurendada Cymevene toksilisust.

Ettevaatust – lihasesisene või nahaalune manustamine võib põhjustada rasket koeärritust gantsükloviiri lahuste kõrge pH (~11) tõttu.

Mitte ületada soovitatud annust, manustamissagedust või infusioonikiirust.

Cymevene käsitlemisel peab olema ettevaatlik, vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Cymevene on vastunäidustatud ülitundlikkuse korral gantsükloviiri, valgantsükloviiri või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Cymevene ning atsükloviiri ja valatsükloviiri keemilise struktuuri sarnasuse tõttu on võimalik allergiliste ristreaktsioonide teke nende toimeainete vahel. Seetõttu on Cymevene vastunäidustatud patsientidel, kellel esineb ülitundlikkust atsükloviiri ja valatsükloviiri suhtes.

Cymevene on vastunäidustatud raseduse ja imetamise ajal (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Enne gantsükloviirravi alustamist tuleb patsiente teavitada võimalikest ohtudest lootele. Loomkatsetes oli gantsükloviiril mutageenne, teratogeenne, aspermatogeenne ja kartsinogeenne ning naiste viljakust pärssiv toime. Seetõttu tuleb inimestel Cymevene't pidada potentsiaalselt teratogeenseks ja kartsinogeenseks, mis võib põhjustada vääramisvõimet ja vähkkasvajaid (vt lõik 5.3). Samuti arvatakse, et Cymevene põhjustab mööduvat või püsivat spermatogeneesi pärssimist. Viljakas eas naised peavad ravi ajal kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid. Mehed peavad rasestumisvastast barjäärimeetodit kasutama nii ravi ajal kui vähemalt 90 päeva jooksul pärast ravi lõppu, kuni on kindel, et naispartneril ei ole ohtu rasestuda (vt lõigud 4.6, 4.8 ja 5.3).

Cymevene kasutamisel lastel ja noorukitel peab olema äärmiselt ettevaatlik, kuna pikaajalisel kasutamisel võib Cymevene'l olla kartsinogeenne toime ja kahjulik mõju reproduktioonile. Ravimit võib manustada ainult juhul, kui saadav kasu ületab võimalikud ohud.

Cymevene`ga ravitud patsientidel on täheldatud raskekujulise leukopeenia, neutropeeniat, aneemiat, trombotsütopeeniat, pantsütopeeniat, luuüdi depressiooni ja aplastilise aneemia teket. Ravi ei tohi alustada, kui absoluutne neutrofiilide arv on alla 500 raku/ μ l või trombotsüütide arv alla 25000/ μ l või hemoglobiini tase alla 8 g/dl (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Cymevene't peab ettevaatlikult kasutama patsientidel, kellel on ravieelne tsütopeenia või anamneesis ravimite kasutamisega seotud tsütopeenia ning samuti patsientidel, kes saavad kiiritusravi.

Kogu ravi ajal on soovitatav kontrollida täisverepilti ja trombotsüütide arvu. Neerupuudulikkusega patsientidel on vajalik eriti hoolikas hematoloogiliste näitajate jälgimine. Raskekujulise leukopeenia, neutropeeniat, aneemiat ja/või trombotsütopeeniat tekkimisel tuleks kaaluda ravi vereloomelise kasvufaktoritega ja/või ravi katkestamist (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Neerufunktsiooni häirete korral on vajalik annuse korrigeerimine kreatiniini kliirensi alusel (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Imipeneem-tsilastatiini ja gantsükloviiri kasutavatel patsientidel on kirjeldatud krampide teket. Seetõttu tohib Cymevene` t koos imipeneem-tsilastatiiniga kasutada vaid juhul, kui ravist oodatav kasu ületab võimalikud ohud (vt lõik 4.5).

Cymevene` t võtvaid patsiente, kes saavad samaaegselt ravi (a) didanosiini, (b) müelosupressiivse toimega ravimite (nt zidovudiini) või (c) neerufunktsiooni mõjutavate ravimitega, tuleb pidevalt jälgida kahjustavate toimete lisandumise suhtes (vt lõik 4.5).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Imipeneem-tsilastatiin

Gantsükloviiri ja imipeneem-tsilastatiini samaaegselt kasutavatel patsientidel on kirjeldatud krampide teket. Neid ravimeid tohib koos kasutada vaid juhul, kui ravist oodatav kasu ületab võimalikud ohud (vt lõik 4.4).

Probenetsiid

Koos suukaudse gantsükloviiriga manustatud probenetsiid viis gantsükloviiri renaalse kliirensi statistiliselt olulise vähenemiseni (20%) ja seeläbi plasmakontsentratsiooni statistiliselt olulise suurenemiseni (40%). Need muutused olid kooskõlas koostoime mehhanismiga, mis hõlmab konkureerivat tubulaarsekretsiooni neerudes. Seetõttu tuleb probenetsiidi ja Cymevene` t kasutavaid patsiente hoolikalt jälgida gantsükloviiri toksilisuse suhtes.

Zidovudiin

Zidovudiini manustamisel koos suukaudse gantsükloviiriga täheldati zidovudiini AUC vähest (17%), kuid statistiliselt olulist suurenemist. Samuti oli gantsükloviiri kontsentratsioon zidovudiiniga koosmanustamisel madalam, see ei olnud aga statistiliselt oluline. Kuna nii zidovudiin kui gantsükloviir võivad põhjustada neutropeeniat ja aneemiat, ei pruugi mõned patsiendid taluda kombineeritud ravi täisannustega (vt lõik 4.4).

Didanosiin

Didanosiini plasmakontsentratsioon leiti olevat püsivalt tõusnud selle manustamisel koos gantsükloviiriga (nii intravenoosse kui suukaudse ravimvormi puhul). Gantsükloviiri suukaudsete annuste 3 ja 6 g/päevas kasutamisel on täheldatud didanosiini AUC suurenemist 84...124% ning intravenoossete annuste 5 ja 10 mg/kg/päevas puhul 38...67%. Puudus kliiniliselt oluline toime gantsükloviiri kontsentratsioonile. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida didanosiini mürgistuse suhtes (vt lõik 4.4).

Mükofenolaatmofetiil

Suukaudse mükofenolaatmofetiili (MMF) ja intravenoosse gantsükloviiri soovitatud annuste ühekordse manustamise uuringu tulemuste ning neerupuudulikkuse teadaoleva mõju põhjal MMFi ja gantsükloviiri farmakokineetikale võib oodata, et nende ravimite (mis võivad konkureerida renaalse tubulaarsekretsiooni pärast) koosmanustamine viib mükofenoolhappe fenoolglükuroniidi (MPAG) ja gantsükloviiri kontsentratsiooni suurenemiseni. Ei ole oodata olulisi muutusi mükofenoolhappe (MPA) farmakokineetika osas ning MMFi annus ei vaja korrigeerimist. MMFi ja gantsükloviiri koosmanustamisel neerupuudulikkusega patsientidele tuleb järgida gantsükloviiri annustamissoovitusi ja patsiente hoolikalt jälgida.

Zaltsitabiin

Gantsükloviiri ja zaltsitabiini samaaegse manustamise järgselt ei täheldatud kliiniliselt olulisi farmakokineetika muutusi. Nii valgantsükloviir kui zaltsitabiin võivad põhjustada perifeerset neuropaatiat ning patsiente tuleb selle suhtes jälgida.

Stavudiin

Stavudiini ja suukaudse gantsükloviiri koosmanustamisel ei täheldatud kliiniliselt olulisi koostoimeid.

Trimetoprim

Trimetoprimi ja suukaudse gantsükloviiri koosmanustamisel ei täheldatud kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid. Kuna mõlemad ravimid on teadaolevalt müelosupressiivse toimega, võib suurened toksilisuse oht, mistõttu tohib neid ravimeid samaaegselt kasutada ainult juhul, kui ravist oodatav kasu ületab võimalikud ohud.

Muud retroviirusevastased ravimid

Terapeutiliste kontsentratsioonide puhul ei ole tõenäoline ei sünergistlik ega antagonistlik toime HIV inhibeerimisele gantsükloviiri juuresolekul või CMV inhibeerimisele erinevate retroviirusevastaste ravimite juuresolekul. Metaboolsed koostoimed näiteks proteaasi inhibiitorite või mittenukleosiid-pöördranskriptaasi inhibiitoritega on ebatõenäolised seetõttu, et P450 ei osale gantsükloviiri metabolismis.

Muud võimalikud koostoimed

Gantsükloviiri toksilisus võib suurened tema manustamisel koos või vahetult enne või pärast teisi ravimeid, mis pärivad kiiresti jagunevate rakkude (nagu näiteks luuüdi, testiste, naha idukihi ja seedetrakti limaskest rakkude) replikatsiooni. Sellist tüüpi ravimid on dapsoon, pentamidiin, flutsütosiin, vinkristiin, vinblastiin, adriamütsiin, amofoteritsiin B, trimetoprimi/sulfoonamiidi kombinatsioonid, nukleosiidi analoogid ja hüdroksüürea.

Kuna gantsükloviir eritub neerude kaudu (vt lõik 5.2), võib toksilisus suurened ka gantsükloviiri manustamisel koos ravimitega, mis võivad aeglustada gantsükloviiri renaalset kliirensit ja viia seeläbi plasmakontsentratsiooni suurenemiseni organismis. Gantsükloviiri renaalset kliirensit saab pärssida kahe mehhanismi vahendusel: (a) nefrotoksilisus, põhjuseks sellised ravimid nagu tsidofoviir ja foskarnet, ning (b) aktiivse tubulaarsekretsiooni konkureeriv pärssimine neerudes, näiteks teiste nukleosiidi analoogide poolt.

Seetõttu tuleb kõigi nimetatud ravimite kasutamist koos gantsükloviiriga kaaluda vaid juhul, kui oodatav kasu ületab võimalikud ohud (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Cymevene rasedusaegse kasutamise ohutus ei ole kindlaks tehtud. Gantsükloviir läbib kergesti platsentaarbarjääri. Gantsükloviiri farmakoloogilise toime mehhanismi ja loomkatsetes täheldatud reproduktsioonitoksilisuse põhjal (vt lõik 5.3) esineb inimestel teoreetiline teratogeense toime oht. Seetõttu ei tohi Cymevene't rasedatele manustada, kuna esineb suur tõenäosus lootekahjustuse tekkeks.

Viljakas eas naised peavad ravi ajal kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid. Meespatsiendid peavad kasutama barjäärimeetodit nii ravi ajal kui vähemalt 90 päeva jooksul pärast ravi lõppu, kuni on kindel, et naispartneril ei ole ohtu rasestuda (vt lõik 5.3).

Ei ole teada, kas gantsükloviir eritub rinnapiima, kuid välistada ei saa võimalust, et ravim eritub rinnapiima ja põhjustab rinnapiimatoidul lapsel raskeid kahjustusi. Seetõttu tuleb imetamine katkestada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

Cymevene kasutamise ajal võivad tekkida krambid, unisus, pearinglus, ataksia ja/või segasusseisundid, mis võivad mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Gantsükloviiriga ravitud patsientidel olid kõige sagedasemateks hematoloogilisteks kõrvaltoimeteks neutropeenia, aneemia ja trombotsütopeenia.

Kõrvaltoimed, mida on kirjeldatud gantsükloviiri veenisisesel või suukaudsel ja valgantsükloviiri manustamisel, on toodud alljärgnevas tabelis. Valgantsükloviir on gantsükloviiri eelravim ning valgantsükloviiriga seotud kõrvaltoimeid on oodata ka gantsükloviiri puhul. Nende kõrvaltoimete grupeerimine esinemissageduse järgi baseerub AIDSi ja CMV retiniidiga patsientidel ja elundisiirdamise läbiteinud patsientidel teostatud kliinilistes uuringutes kirjeldatud sagedusel.

<i>Infektsioonid ja infestatsioonid:</i>	
Sage ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	sepsis (baktereemia, vireemia), tselluliit, kuseteede infektsioon, suuõõne kandidoos.
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired:</i>	
Väga sage ($\geq 1/10$):	neutropeenia, aneemia.
Sage ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	trombotsütopeenia, leukopeenia, pantsütopeenia.
Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	luuüdi depressioon.
<i>Immuunsüsteemi häired:</i>	
Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	anafülaktiline reaktsioon.
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired:</i>	
Sage ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	söögiisu vähenemine, isutus.
<i>Psühhiaatrilised häired:</i>	
Sage ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	depressioon, ärevus, segasus, ebatavaline mõtlemine.
Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	agitatsioon, psühhootiline häire.
<i>Närvisüsteemi häired:</i>	
Sage ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	peavalu, unetus, düsgeusia (maitsehäire), hüpesteesia, paresteesia, perifeerne neuropaatia, krambid, pearinglus (v.a vertiigo).
Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	treemor.
<i>Silma kahjustused:</i>	
Sage ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	makulaarne ödeem, reetina irdumine, hõljumid klaaskehas, silmavalu.
Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	nägemishäired, konjunktiviit.
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused:</i>	
Sage ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	kõrvavalu.
Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	kurtus.
<i>Südame häired:</i>	
Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	südame rütmihäired.
<i>Vaskulaarsed häired:</i>	
Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	hüpotensioon.
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:</i>	
Väga sage ($\geq 1/10$):	hingeldus.
Sage ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	köha.
<i>Seedetrakti häired:</i>	
Väga sage ($\geq 1/10$):	kõhulahtisus.
Sage ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	iiiveldus, oksendamine, kõhuvalu, ülakõhuvalu, kõhukinnisus, kõhupuhitus, düsfaagia, düspepsia.
Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	kõhulihaste pinged, suuõõne haavandid, pankreatiit.
<i>Maksa ja sapiteede häired:</i>	
Sage ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	maksafunktsiooni häired, alkaalse fosfataasi sisalduse suurenemine veres, aspartaaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine.
Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine.
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused:</i>	
Sage ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	dermatiit, õine higistamine, sügelus.
Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	alopeesia, urtikaaria, naha kuivus.

<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused:</i>	
Sage ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	seljavalu, lihasvalu, liigesvalu, lihaskrambid.
<i>Neerude ja kuseteede häired:</i>	
Sage ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	kreatiniini kliirensi langus, neerufunktsiooni häired.
Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	hematuria, neerupuudulikkus.
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired:</i>	
Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	meeste viljatus.
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</i>	
Sage ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	väsimus, palavik, külmavärinad, valu, valu rinnus, halb enesetunne, astenia, süstekoha reaktsioon (ainult intravenoosse gantsükloviiri puhul).
<i>Uuringud:</i>	
Sage ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	kaalulangus, vere kreatiniinisalduse suurenemine.

4.9 Üleannustamine

Intravenoosse gantsükloviiri üleannustamine

Intravenoosse gantsükloviiri üleannustamise juhtusid on kirjeldatud kliinilistes uuringutes ja ravimi müügile tuleku järgselt. Mõnel juhul ei kirjeldatud sümptomite teket. Enamikel patsientidel ilmnes üks või enam järgnevalt nimetatud toksilist toimet:

- *Hematoloogiline kahjustus:* pantsütopeenia, luuüdi depressioon, luuüdi aplaasia, leukopeenia, neutropeenia, granulotsütopeenia.
- *Maksakahjustus:* hepatiit, maksafunktsiooni häired.
- *Neerukahjustus:* hematuria süvenemine olemasoleva neerukahjustusega patsiendil, äge neerupuudulikkus, kreatiniinisalduse tõus.
- *Seedetrakti kahjustused:* kõhuvalu, kõhulahtisus, oksendamine.
- *Närvisüsteemi kahjustus:* generaliseerunud treemor, krambid.

Lisaks manustati ühele täiskasvanud patsiendile intravitreaalse süstena liiges koguses i.v. gantsükloviiri, mille tulemusena tekkis ajutine nägemislangus ja tsentraalarteri oklusioon, mis tekkis sekundaarsena süstitud vedeliku hulga tagajärjel tekkinud silmasiserõhu tõusule. Hemodialüüs ja vedelikravi võivad ravimit üleannustanud patsientide puhul aidata gantsükloviiri plasmasisaldust vähendada (vt lõik 5.2).

Valgantsükloviiri üleannustamine

Ühel täiskasvanul tekkis surmaga lõppenud luuüdi depressioon (luuüdi aplaasia) pärast ravimi mitmepäevast manustamist annuses, mis oli vähemalt 10 korda suurem patsiendi neerufunktsiooni häire raskusele (kreatiniini kliirensi langusele) vastavast annusest.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: viirusevastased ained süsteemseks kasutamiseks, nukleosiidid ja nukleotiidid, v.a pöördtranskriptaasi inhibiitorid, ATC-kood: J05AB06.

Gantsükloviir on 2'-deoksüguanosiini sünteetiline analoog, mis pärsib herpesviiruste replikatsiooni *in vitro* ja *in vivo*. Tundlikud viirused on inimese tsütomegaloviirus (HCMV), *herpes simplex* viirus-1 ja -2 (HSV-1 ja HSV-2), inimese herpesviirus-6, -7 ja -8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), Epstein-Barri viirus (EBV), *varicella zoster* viirus (VZV) ja hepatiit B viirus. Kliinilised uuringud on piirdunud ravimi efektiivsuse hindamisega CMV infektsiooniga patsientidel.

CMV-ga infitseeritud rakkudes fosforüülitakse gantsükloviir esialgu viiruse proteiinkinaasi UL97 poolt gantsükloviirmonofosfaadiks. Edasine fosforüülimine leiab aset mitmete tsellulaarsete kinaaside poolt, mille tulemusena tekib gantsükloviirtrifosfaat, mis seejärel metaboliseerub aeglaselt rakusiseselt. Trifosfaadi metabolismi on demonstreeritud HSV- ja HCMV-ga infitseeritud rakkudes poolväärtusaegadega vastavalt 18 ja 6...24 tundi pärast ekstratsellulaarse gantsükloviiri eemaldamist. Kuna fosforüülimine sõltub suurel määral viiruse kinaasist, leiab gantsükloviiri fosforüülimine aset eeskätt viirusega nakatunud rakkudes.

Gantsükloviiri virustaatiline toime on tingitud viiruse DNA sünteesi pärssimisest järgmiste mehhanismide teel: (a) deoksüguanosiintrifosfaadi DNA-ga ühinemise konkureeriv pärssimine viiruse DNA polümeraasi poolt, ning (b) gantsükloviirtrifosfaadi ühinemine viiruse DNA-ga, põhjustades viiruse DNA pikenemise lõppemist või väga vähest edasist pikenemist. *In vitro* viirustevastane toime, mida mõõdetakse gantsükloviiri IC₅₀-na CMV vastu, jääb vahemikku 0,08 µM (0,02 µg/ml)...14 µM (3,5 µg/ml).

Viiruse resistentsus

Viiruse resistentsuse võimalusega tuleb arvestada patsientidel, kellel saavutatakse korduvalt puudulik kliiniline ravivastus või kellel esineb ravi ajal püsiv viiruse eritus. CMV resistentsus võib tekkida pärast pikaajalist ravi või profülaktikat gantsükloviiriga, mille käigus selekteeruvad mutatsioonid viiruse proteiinkinaasi geenis (UL97), mis on vastutav gantsükloviiri monofosforüülimise eest, ja/või harvem viiruse polümeraasi geenis (UL54). Viirus mutatsioonidega UL97 geenis on resistentne ainult gantsükloviiri suhtes, samal ajal kui viirusel mutatsioonidega UL54 geenis võib esineda ristuvat resistentsust teiste sarnase toimemehhanismiga viirusevastaste ravimite suhtes ja vastupidi.

CMV gantsükloviiri suhtes esineva resistentsuse praegu kasutuselolev definitsioon, mis põhineb *in vitro* testidel, on keskmine inhibeeriv kontsentratsioon (IC₅₀) ≥ 12,0 µM, kusjuures väärtused > 6,0 µM ja < 12,0 µM näitavad vahepealset resistentsust. Nende definitsioonide järgi on kuni 4% ravimata patsientide CMV isolaadid IC₅₀ väärtustega, mis vastavad resistentsuse või vahepealse resistentsuse kriteeriumidele.

Prospektiivses uuringus, mis hõlmas 76 eelnevalt ravimata raskekujulise immuunpuudulikkuse ja CMV retiniidiga AIDSihaiget, kes alustasid ravi gantsükloviiriga (i.v. induktioon- / i.v. säilitusravi või i.v. induktioon- / suukaudne säilitusravi), suurenes resistentset viirust (IC₅₀ > 6,0 µM) kandvate patsientide arv ravi kestuse pikenedes; 3,7%, 5,4%, 11,4% ja 27,5% ravi jätkanutest vastavalt uuringu alguses, 3, 6 ja 12 kuu möödudes. Ka ühes teises uuringus CMV retiniidiga AIDSihaigetel, kes said ≥ 3 kuu jooksul ravi intravenoosse gantsükloviiriga, kandsid 7,8% patsientidest viirust, mille IC₅₀ oli ≥ 12,0 µM. Kombineeritud andmed neljast CMV retiniidi ravi kliinilisest uuringust näitasid resistentsuse (IC₅₀ > 6,0 µM) esinemissageduseks 3,2% (keskmine kokkupuuteaeg 75 päeva) intravenoosse gantsükloviiri ja 6,5% (keskmine kokkupuuteaeg 165 päeva) suukaudse gantsükloviiri puhul.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Süsteemne ekspositsioon

Süsteemne ekspositsioon (AUC₀₋₂₄) pärast 5 mg/kg gantsükloviiri ühekordset 1-tunnist veeniinfusiooni HIV+/CMV+ patsientidele jäi vahemikku 21,4 ± 3,1 (N=16) kuni 26,0 ± 6,06 (N=16) µg.h/ml. Nendel patsientidel oli maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) 8,27 ± 1,02 (N=16) kuni 9,03 ± 1,42 (N=16) µg/ml.

Jaotumine

Intravenoosse gantsükloviiri puhul on jaotusruumala korrelatsioonis kehakaaluga, jaotusruumala väärtused püsikontsentratsiooni faasis on 0,536 ± 0,078 (N=15) kuni 0,870 ± 0,116 (N=16) l/kg. Ravimi kontsentratsioon tserebrospinaalvedelikus, mida määrati 0,25...5,67 tundi pärast manustamist 2 patsiendil, kes said 2,5 mg/kg gantsükloviiri veeni iga 8 või 12 tunni järel, jäi vahemikku 0,50...0,68 µg/ml, mis moodustab 24...67% vastavast plasmakontsentratsioonist. Seonduvus plasmavalkudega oli 1...2% gantsükloviiri kontsentratsioonide 0,5...51 µg/ml puhul.

Gantsükloviiri silmasisene kontsentratsioon moodustab 40...200% samaaegselt mõõdetud plasmakontsentratsioonist pärast gantsükloviiri veenisest manustamist. Pärast induksioon- ja säilitusravi i.v. gantsükloviiriga oli keskmine intravitreaalne kontsentratsioon vastavalt 1,15 ja 1,0 µg/ml. Gantsükloviiri poolväärtusaeg silmas on palju pikem kui plasmas, jäädes vahemikku 13,3...18,8 tundi.

Metabolism ja eliminatsioon

Veenisisese manustamise järgselt on gantsükloviiril lineaarne farmakokineetika annusevahemikus 1,6...5,0 mg/kg. Gantsükloviiri põhiline eliminatsioonitee on eritumine neerude kaudu muutumatul kujul glomerulaarfiltratsiooni ja aktiivse tubulaarsekretsiooni teel. Normaalse neerufunktsiooniga patsientidel leiti 89,6 ± 5,0% (N=4) veeni manustatud gantsükloviirist metaboliseerumata kujul uriinis. Normaalse neerufunktsiooniga isikutel oli süsteemne kliirens 2,64 ± 0,38 ml/min/kg (N=15) kuni 4,52 ± 2,79 ml/min/kg (N=6) ja renaalne kliirens 2,57 ± 0,69 ml/min/kg (N=15) kuni 3,48 ± 0,68 ml/min/kg (N=16), mis vastab 90...101%-le manustatud gantsükloviirist. Neerupuudulikkuseta isikutel olid poolväärtusajad 2,73 ± 1,29 (N=6) kuni 3,98 ± 1,78 tundi (N=8).

Farmakokineetika erijuhtudel

Neerukahjustus

Neerukahjustuse korral muutub gantsükloviiri farmakokineetika järgmiselt.

Gantsükloviir		
Seerumi kreatiniinisaldus (µmol/l)	Süsteemne plasma kliirens (ml/min/kg)	Plasma poolväärtusaeg (tunnid)
< 124 (n = 22)	3,64	2,9
125...225 (n = 9)	2,00	5,3
226...398 (n = 3)	1,11	9,7
> 398 (n = 5)	0,33	28,5

Dialüüsravi saavad patsiendid

Hemodialüüs vähendab gantsükloviiri plasmakontsentratsiooni umbes 50% võrra nii pärast veenisest kui suukaudset manustamist (vt lõik 4.9).

Vahelduva dialüüsi ajal jäid gantsükloviiri kliirensi väärtused vahemikku 42...92 ml/min, mille tulemuseks oli dialüüsiaegne poolväärtusaeg 3,3...4,5 tundi. Pideva dialüüsi puhul olid gantsükloviiri kliirensi väärtused madalamad (4,0...29,6 ml/min), kuid selle tulemuseks oli gantsükloviiri suurem eemaldamine manustamisintervalli jooksul. Vahelduva dialüüsi puhul eemaldati ühe dialüüsisessiooni käigus 50...63% gantsükloviirist.

Lapsed

Gantsükloviiri farmakokineetikat uuriti ka 10 lapsel vanuses 9 kuud kuni 12 aastat. Gantsükloviiri farmakokineetilised näitajad olid sarnased pärast ühekordset ja korduvat (iga 12 tunni järel) veeni manustamist (annuses 5 mg/kg). Pärast 5 mg/kg ühekordse annuse manustamist oli keskmise AUC_∞ järgi mõõdetud süsteemne ekspositsioon 19,4 ± 7,1 µg.h/ml, püsikontsentratsiooni faasi jaotusruumala oli 0,68 ± 0,20 l/kg, C_{max} oli 7,59 ± 3,21 µg/ml, süsteemne kliirens oli 4,66 ± 1,72 ml/min/kg ning poolväärtusaeg oli 2,49 ± 0,57 tundi. Veenisisest manustatud gantsükloviiri farmakokineetika on sarnane lastel ja täiskasvanutel.

Eakad patsiendid

Üle 65-aastastel täiskasvanutel ei ole uuringuid teostatud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Gantsükloviir oli mutageenne hiire lümfoomirakkudes ja klastogeenne imetajarakkudes. Need tulemused on kooskõlas gantsükloviiri positiivse kartsinogeensusuuringuga hiirtel. Gantsükloviir on potentsiaalne kartsinogeen.

Gantsükloviir põhjustab loomadel viljakuse langust ja teratogeensust (vt lõik 4.4).

Loomkatsete põhjal, kus gantsükloviiri terapeutilistest kontsentratsioonidest väiksemad süsteemsed kontsentratsioonid kutsusid esile aspermatogeneesi, peetakse tõenäoliseks, et gantsükloviir võib pärssida spermatogeneesi inimesel.

Ex vivo inimese platsentamudeli kasutamisel saadud andmed näitavad, et gantsükloviir läbib platsentat ja selle kõige tõenäolisem mehhanism on lihtne difusioon. Ülekanne ei olnud kontsentratsioonivahemiku 1...10 mg/ml puhul küllastuv ja leidis aset passiivse difusiooni teel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumhüdroksiid
Vesinikkloriidhape

6.2 Sobimatus

Infusioonisubstantsi lahustamiseks ei tohi kasutada parabeene sisaldavat bakteriostaatiliste omadustega vett, sest see ei sobi gantsükloviiri steriilse pulbriga ja võib põhjustada sadenemist.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal: 3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Avamata viaal: Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Mitte hoida lahjendatud viaali temperatuuril üle 25 °C kauem kui 12 tundi. Mitte hoida külmkapis.

Mikrobioloogilisest seisukohast lähtuvalt tuleb preparaat ära kasutada kohe pärast lahustamist ja lahjendamist. Kui seda ei kasutata kohe, on kasutamisele eelnevate säilitusaegade ja –tingimuste eest vastutav kasutaja. Pärast lahustamist ja lahjendamist tuleb kinni pidada alljärgnevatest säilitusaegadest, välja arvatud juhul, kui lahustamine ja lahjendamine on aset leidnud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Infusioonilahuse säilitusaeg külmkapis temperatuuril 2...8°C ei tohi ületada 24 tundi. Mitte lasta külmuda.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

10 ml mitmeannuselised I tüüpi värvitust klaasist viaalid halli silikoniseeritud butüülist sulguriga 1 või 5 kaupa pakendis.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Cymevene käsitlemisel peab olema ettevaatlik

Kuna Cymevene on inimestele potentsiaalselt teratogeenne ja kantserogeenne, peab selle käsitlemisel olema ettevaatlik (vt lõik 4.4). Vältida otsest kokkupuudet viaalides sisalduva pulbriga või selle sissehingamist või lahuse otsest kontakti naha või limaskestadega. Cymevene lahused on aluselised

(pH ~11). Kokkupuute korral pesta hoolikalt vee ja seebiga, loputada silmi steriilse veega või selle puudumisel tavalise veega.

Cymevene lahuse valmistamine

1. Lüofiliseeritud Cymevene tuleb lahustada, süstides viaali 10 ml steriilset süstevett. **Mitte kasutada bakteriostaatilist süstevett, mis sisaldab parabeene (parahüdoksübensoaate), kuna need on kokkusobimatud Cymevene steriilse pulbriga ja võivad põhjustada sademe teket.**
2. Ravimi lahustamiseks tuleb viaali loksutada.
3. Enne infusioonilahuse valmistamist tuleb Cymevene lahust kontrollida sademe esinemise suhtes. Lahustatud infusioonisubstants on värvitu kuni kergelt kollaka värvusega.
4. Mitte hoida lahjendatud viaali temperatuuril üle 25 °C kauem kui 12 tundi. Mitte hoida külmkapis.

Infusioonilahuse valmistamine ja manustamine

Cymevene viaalist tuleb välja võtta patsiendi kehakaalu järgi kalkuleeritud annusele vastav kogus lahust (kontsentratsioon 50 mg/ml) ja lisada see sobivale infusioonivedelikule. Cymevene`ga on keemiliselt ja füüsikaliselt kokkusobivad füsioloogiline lahus, 5% glükoosi vesilahus, Ringeri lahus ja Ringeri laktaatlahus. Ei soovitata valmistada infusioonilahust kontsentratsiooniga üle 10 mg/ml.

Cymevene`t ei tohi segada teiste veenisiseselt manustatavate preparaatidega.

Kuna Cymevene on lahustatud mittebakteriostaatilises steriilses vees, tuleb infusioonilahus ära kasutada võimalikult kiiresti ja 24 tunni jooksul pärast lahjendamist, et vähendada bakteriaalse kontaminatsiooni ohtu.

Infusioonilahust tuleb hoida külmkapis. Ei ole soovitatav hoida sügavkülmas.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Roche Eesti OÜ
Lõõtsa 2
11415 Tallinn, Eesti

8. MÜÜGILOA NUMBER

142696

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

30. august 1996/31.01.2012

10. TEKSTI KAASAJASTAMISE KUUPÄEV

Juuli 2006.

Ravimiametis kinnitatud veebruaris 2012