

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Valganciclovir Accord 450 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 496,3 mg valgantsikloviirvesinikkloriidi, mis vastab 450 mg valgantsikloviirile (vaba alusena).

INN: *Valganciclovirum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Mõõtudega 16,7 mm x 7,8 mm roosa ovaalne kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mille ühele küljele on pressitud „J“ ja teisele küljele „156“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Tsütomegaloviiruse (CMV) poolt põhjustatud retiniidi induktsioon- ja säilitusravi omandatud immuunpuudulikkuse sündroomiga (AIDS) täiskasvanud patsientidel.

CMV infektsiooni ennetamine CMV-negatiivsetel täiskasvanutel ja lastel (alates sünnist kuni 18 aasta vanuseni), kes on saanud siirdatud elundi CMV-positiivselt doonorilt.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Ettevaatust – annustamisjuhiste täpne järgimine on vajalik üleannustamise vältimiseks; vt lõigud 4.4 ja 4.9.

Pärast suukaudset manustamist metaboliseerub valgantsikloviir kiiresti ja ulatuslikult gantsikloviiriks. Suukaudne valgantsikloviir annuses 900 mg 2 korda ööpäevas on terapeutiliselt ekvivalentne veenisisesega gantsikloviiriga annuses 5 mg/kg 2 korda ööpäevas.

Tsütomegaloviiruse (CMV) poolt põhjustatud retiniidi ravi

Täiskasvanud patsiendid

CMV retiniidi induktsioonravi:

Aktiivse CMV retiniidiga patsientidele soovitatav annus on 900 mg valgantsikloviiri (kaks Valganciclovir Accord 450 mg tabletti) kaks korda ööpäevas 21 päeva jooksul, mis tuleb võimalusel manustada koos toiduga. Pikemaajaline induktsioonravi võib suurendada luuüdi toksilisuse riski (vt lõik 4.4).

CMV retiniidi säilitusravi:

Induktsioonravi järgselt või inaktiivse CMV retiniidiga patsientidele soovitatav annus on 900 mg valgantsikloviiri (kaks Valganciclovir Accord 450 mg tabletti) üks kord ööpäevas, mis tuleb võimalusel manustada koos toiduga. Retiniidi süvenemisel võib induktsioonravi korrata; samas tuleb arvestada viiruse ravimresistentsuse võimalusega.

Säilitusravi kestus tuleb kindlaks määrata individuaalselt.

Lapsed

Valgantsikloviiri ohutust ja efektiivsust CMV retiniidi ravis ei ole tõestatud lastega läbi viidud asjakohastes ja hästi kontrollitud kliinilistes uuringutes.

Transplantatsioonijärgne CMV infektsiooni profülaktika

Täiskasvanud patsiendid

Neerusiirikuga patsientidele soovitatav annus on 900 mg (kaks Valganciclovir Accord 450 mg tabletti) üks kord ööpäevas; ravi alustatakse siirdamisjärgse 10 päeva jooksul ja kestab kuni 100 päeva pärast siirdamist. Profülaktikat võib jätkata kuni 200 päeva pärast siirdamist (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.1).

Teiste siirdatud elunditega patsientidele (va neerusiirikuga patsiendid) soovitatav annus on 900 mg (kaks Valganciclovir Accord 450 mg tabletti) üks kord ööpäevas; ravi alustatakse siirdamisjärgse 10 päeva jooksul ja see kestab kuni 100 päeva pärast siirdamist.

Võimalusel tuleb tabletid sisse võtta koos toiduga.

Lapsed

Siirdatud elundiga lastel, vanuses alates sünnist, kellel on risk CMV infektsiooni tekkeks, põhineb Valganciclovir Accord'i soovitatav üks kord ööpäevas manustatav annus keha pindalal (*body surface area*, BSA) ja kreatiniini kliirensil (Cl_{cr}), mis on tuletatud Schwartzi valemist (Cl_{cr}S) ning arvutatud alloleva võrrandi põhjal:

Lapse annus (mg) = 7 x BSA x Cl_{cr}S (vt Mostelleri BSA valem ja Schwartzi kreatiniini kliirensi valem allpool).

Kui Schwartzi valemi järgi arvutatud kreatiniini kliirens ületab 150 ml/min/1,73 m², tuleb võrrandis kasutada maksimaalset väärtust 150 ml/min/1,73 m²:

$$\text{Mostelleri keha pindala (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{pikkus (cm)} \times \text{kehakaal (kg)}}{3600}}$$

$$\text{Schwartzi kreatiniini kliirens (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{k \times \text{pikkus (cm)}}{\text{seerumi kreatiniinisaldus (mg/dl)}}$$

kus < 2-aastastel patsientidel on k = 0,45*, 2 kuni < 13-aastastel poistel ja 2...16-aastastel tüdrukutel 0,55 ning 13...16-aastastel poistel 0,7. Üle 16-aastaste patsientide puhul vt annustamine täiskasvanutel.

Eespool toodud k-väärtused põhinevad seerumi kreatiniinisalduse määramise Jaffe meetodil ja ensümaatiliste meetodite kasutamisel võivad need vajada korrigeerimist.

*Teatud alarühmades võib vajalikuks osutuda ka k-väärtuse langetamine (nt madala sünnikaaluga lastel).

Neerusiirdamise läbinud lastel alustatakse ravi soovitatava üks kord ööpäevas manustatava annusega mg-des ($7 \times \text{BSA} \times \text{ClcrS}$) siirdamisjärgse 10 päeva jooksul ja see kestab kuni 200 päeva pärast siirdamist.

Siirdatud elundiga (teised peale neerusiiriku) lastel alustatakse ravi soovitatava üks kord ööpäevas manustatava annusega mg-des ($7 \times \text{BSA} \times \text{ClcrS}$) siirdamisjärgse 10 päeva jooksul ja see kestab kuni 100 päeva pärast siirdamist.

Kõik arvatud annused tuleb ümardada tegeliku manustatava annuse lähima 25 mg-ni. Kui arvatud annus ületab 900 mg, tuleb manustada maksimaalne annus 900 mg. Eelistatud ravimvormiks on suukaudne lahus, mis võimaldab manustada eespool toodud valemi järgi arvatud annuse; Valganciclovir Accord'i õhukese polümeerikattega tablette võib siiski kasutada juhul, kui arvatud annused jäävad 10% piiridesse olemasolevatest tablettisuurustest ja patsient on võimeline tablette neelama. Näiteks kui arvatud annus jääb vahemikku 405 mg ja 495 mg, võib manustada ühe 450 mg tableti.

Soovitatav on regulaarselt kontrollida seerumi kreatiniinisaldust ning profülaktika perioodil kohandada annust vastavalt pikkuse ja kehakaalu muutustele.

Annustamise erijuhised

Lapsed

Siirdatud elundiga lastele on ravimi annustamine individuaalne, sõltuvalt patsiendi neerufunktsioonist ja kehapiinna suurusest.

Eakad

Kasutamise ohutust ja efektiivsust selles patsientide rühmas ei ole kindlaks tehtud. Üle 65-aastastel täiskasvanutel ei ole uuringuid läbi viidud. Kuna neerukliirens väheneb koos vanusega, tuleb Valganciclovir Accord'i manustamisel eakatele pöörata erilist tähelepanu nende neerutalitlusele (vt allpool toodud tabelit). (Vt lõik 5.2).

Neerukahjustusega patsiendid

Hoolikalt tuleb jälgida seerumi kreatiniinisaldust või hinnangulist kreatiini kliirensit. Vajalik on annuse korrigeerimine kreatiini kliirensi väärtuste järgi vastavalt alltoodud tabelile (vt lõigud 4.4 ning 5.2).

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

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

Naised = 0,85 x meeste väärtus

Clcr (ml/min)	Valgantsikloviiri induktsioonravi annus	Valgantsikloviiri säilitusannus/ profülaktiline annus
≥ 60	900 mg (2 tabletti) kaks korda ööpäevas	900 mg (2 tabletti) üks kord ööpäevas
40...59	450 mg (1 tablett) kaks korda ööpäevas	450 mg (1 tablett) üks kord ööpäevas
25...39	450 mg (1 tablett) üks kord ööpäevas	450 mg (1 tablett) iga kahe päeva järel
10...24	450 mg (1 tablett) iga kahe päeva järel	450 mg (1 tablett) kaks korda nädalas
< 10	Ei ole soovitatav	Ei ole soovitatav

Hemodialüüsi saavad patsiendid

Hemodialüüsi saavatele patsientidele (CLcr < 10 ml/min) ei ole soovitusi annustamise kohta võimalik anda. Seetõttu ei tohi nendel patsientidel valgantsikloviiri õhukese polümeerikattega tablette kasutada (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustusega patsiendid

Valgantsikloviiri tablettide ohutust ja efektiivsust maksakahjustusega patsientidel ei ole kindlaks määratud (vt lõik 5.2).

Raske leukopeenia, neutropeenia, aneemia, trombotsütopeenia ja pantsütopeeniaga patsiendid

Enne ravi alustamist vt lõik 4.4.

Kui valgantsikloviiri ravi ajal tekib vererakkude arvu märkimisväärne vähenemine, tuleb kaaluda ravi vereloome kasvufaktoritega ja/või ravi katkestamist (vt lõik 4.4).

Manustamisviis

Valganciclovir Accord'i manustatakse suu kaudu, võimalusel koos toiduga (vt lõik 5.2).

Lastele, kes ei ole võimelised Valganciclovir Accord'i õhukese polümeerikattega tablette neelama, võib manustada valgantsikloviiri suukaudset lahust.

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

Tablette ei tohi poolitada ega purustada. Kuna valgantsikloviir on inimesele potentsiaalselt teratogeense ja kantserogeense toimega, peab purustatud tablettide käsitlemisel olema ettevaatlik (vt lõik 4.4). Vältida poolitatud või purustatud tablettide otsest kokkupuudet naha või limaskestadega. Kui selline kokkupuude peaks aset leidma, pesta hoolikalt seebi ja veega, loputada silmi hoolikalt steriliseeritud veega või selle puudumisel puhta veega.

4.3 Vastunäidustused

Valganciclovir Accord on vastunäidustatud ülitundlikkuse korral valgantsikloviiri, gantsikloviiri või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Valganciclovir Accord on vastunäidustatud imetamise ajal (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ristuv ülitundlikkus

Gantsikloviiri, atsikloviiri ja pentsikloviiri keemilise struktuuri sarnasuse tõttu on võimalik ristuva ülitundlikkusreaktsiooni teke nende ravimite vahel. Seetõttu peab olema ettevaatlik Valganciclovir Accord'i määramisel patsientidele, kellel esineb teadaolev ülitundlikkus atsikloviiri või pentsikloviiri (või nende eelravimite, vastavalt valatsikloviiri või famtsikloviiri) suhtes.

Mutageensus, teratogeensus, kartsinogeensus, fertiilsus ja kontratseptsioon

Enne ravi alustamist valgantsikloviiriga tuleb patsiente teavitada võimalikust ohust lootele.

Loomkatsetes oli gantsikloviiril mutageenne, teratogeenne, kantserogeenne ja viljakust vähendav toime. Seetõttu tuleb valgantsikloviiri inimestel pidada potentsiaalseks teratogeeniks ja kantserogeeniks, mis võib põhjustada vääraarenguid ja vähkkasvajaid (vt lõik 5.3). Kliiniliste ja mittekliiniliste uuringute põhjal on samuti tõenäoline, et valgantsikloviir põhjustab mööduvat või püsivat spermatogeneesi pärssimist. Fertiilses eas naised peavad ravi ajal ja vähemalt 30 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid. Mehed peavad nii ravi ajal kui ka vähemalt 90 päeva pärast ravi kasutama rasestumisvastast barjäärimeetodit, välja arvatud juhul, kui naispartneri rasestumisvõimalus on välistatud (vt lõigud 4.6, 4.8 ja 5.3).

Valgantsikloviiril on kantserogeenne ja reproduktsioonitoksiline toime ka pikemas perspektiivis.

Müelosupressioon

Valgantsikloviiri (ja gantsikloviiri) saanud patsientidel on täheldatud raske leukopeenia, neutropeenia, aneemia, trombotsütopeenia, pantsütopeenia, luuüdi puudulikkuse ja aplastilise aneemia teket. Ravi ei tohi alustada, kui absoluutne neutrofiilide arv on alla 500 raku/mikroliitris või trombotsüütide arv alla 25 000 raku/mikroliitris või hemoglobiini tase alla 8 g/dl (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Kui profülaktika kestab üle 100 päeva, tuleb arvestada leukopeenia ja neutropeenia võimaliku tekke riskiga (vt lõigud 4.2, 4.8 ja 5.1).

Valganciclovir Accord'i peab ettevaatusega kasutama patsientidel, kellel esineb ravieelselt tsütopeenia või anamneesis ravimiga seotud tsütopeenia või kes saavad kiiritusravi.

Ravi ajal on soovitatav regulaarselt kontrollida täisverepilti ja trombotsüütide arvu. Hoolikalt tuleb jälgida neerukahjustusega patsiente ja lapsi, vähemalt iga siirdamiskeskuse külastuse ajal. Raske leukopeenia, neutropeenia, aneemia ja/või trombotsütopeeniaga patsientidel tuleks kaaluda ravi vereloome kasvufaktoritega ja/või ravi katkestamist (vt lõik 4.2).

Biosaadavuse erinevus suukaudse gantsikloviiriga

Gantsikloviiri biosaadavus pärast valgantsikloviiri ühekordse 900 mg annuse manustamist on ligikaudu 60%, võrreldes ligikaudu 6%-ga pärast 1000 mg gantsikloviiri suukaudset manustamist (kapslitenä). Gantsikloviiri liiga suuri annuseid seostatakse eluohtlike kõrvaltoimetega. Seetõttu on annustamisjuhiste täpne järgimine eriti tähtis ravi alustamisel, induktioonravilt säilitusravile üleminekul ning patsientidel, kes võivad suukaudselt gantsikloviirilt üle minna valgantsikloviirile, kuna Valganciclovir Accord'i ei saa gantsikloviiri kapslitega üks-ühele asendada. Üleminekul gantsikloviiri kapslitelt tuleb patsiente teavitada üleannustamise ohust, kui nad võtavad määratud rohkem Valganciclovir Accord'i tablette (vt lõigud 4.2 ja 4.9).

Neerukahjustus

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

Valganciclovir Accord'i õhukese polümeerikattega tablette ei tohi kasutada hemodialüüsi saavatel patsientidel (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Kasutamine koos teiste ravimitega

Imipenem-tsilastatiini ja gantsikloviiri kasutataval patsientidel on kirjeldatud krampide teket. Valgantsikloviiri tohib koos imipenem-tsilastatiiniga kasutada vaid juhul, kui ravist oodatav kasu ületab võimalikud ohud (vt lõik 4.5).

Patsiente, kes saavad samaaegset ravi valgantsikloviiri ja (a) didanosini, (b) müelosupressiivse toimega ravimite (nt zidovudiin) või (c) neerufunktsiooni mõjutavate ainetega, tuleb hoolikalt jälgida suurenenud toksilisuse ilmingute suhtes (vt lõik 4.5).

Kontrolliga kliinilises uuringus, kus valgantsikloviiri kasutati CMV infektsiooni profülaktiliseks raviks transplantatsiooni korral (üksikasjalikum teave vt lõik 5.1), ei osalenud kopsu- ja soolesiirikuga patsiendid. Seetõttu kogemused siirikuga patsientide kohta on piiratud.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimed valgantsikloviiriga

Valgantsikloviiriga ei ole *in vivo* koostoimete uuringuid teostatud. Kuna valgantsikloviir metaboliseerub ulatuslikult ja kiiresti gantsikloviirik, võivad valgantsikloviiri kasutamisel tekkida ka gantsikloviiriga seotud koostoimed.

Ravimite koostoimed gantsikloviiriga

Farmakokineetilised koostoimed

Probenetsiid

Koos suukaudse gantsikloviiriga manustatud probenetsiid viis gantsikloviiri renaalse kliirensi statistiliselt olulise vähenemiseni (20%) ja ekspositsiooni statistiliselt olulise suurenemiseni (40%). Need muutused olid kooskõlas koostoimete mehhanismiga, mis hõlmab konkureerivat tubulaarset sekretsiooni neerudes. Seetõttu tuleb probenetsiidi ja valgantsikloviiri kasutavaid patsiente hoolikalt jälgida gantsikloviiri toksilisuse suhtes.

Didanosiin

Koos intravenoosse gantsikloviiriga manustatud didanosiooni plasmakontsentratsioon suurenes püsivalt. Intravenoosete annuste 5 ja 10 mg/kg ööpäevas puhul on täheldatud didanosiooni AUC suurenemist 38...67%, mis kinnitab nende ravimite samaaegsel manustamisel esinevat farmakokineetilist koostoimet. Puudus kliiniliselt oluline toime gantsikloviiri kontsentratsioonile. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida didanosiooni toksilisuse, nt pankreatiidi suhtes (vt lõik 4.4).

Teised retroviirusevastased ravimid

Tsütokoom P450 isoensüümid ei osale gantsikloviiri farmakokineetikas. Seetõttu ei ole farmakokineetilised koostoimed proteaasi inhibiitorite ja mittenukleosiidsete pöödranskriptaasi inhibiitoritega tõenäolised.

Farmakodünaamilised koostoimed

Imipeneem-tsilastatiin

Gantsikloviiri ja imipeneem-tsilastatiini samaaegselt kasutatavatel patsientidel on kirjeldatud krampide teket ja seetõttu ei saa välistada farmakodünaamilist koostoimet nende kahe ravimi vahel. Neid ravimeid tohib koos kasutada vaid juhul, kui ravist oodatav kasu ületab võimalikud ohud (vt lõik 4.4).

Zidovudiin

Nii zidovudiin kui gantsikloviir võivad põhjustada neutropeeniat ja aneemiat. Nende ravimite samaaegsel manustamisel võib tekkida farmakodünaamiline koostoime. Mõned patsiendid ei pruugi taluda samaaegset ravi täisannustega (vt lõik 4.4).

Võimalikud koostoimed

Toksilisus võib suurenedada gantsikloviiri/valgantsikloviiri manustamisel koos teiste ravimitega, millel on teadaolevalt müelosupressiivne toime või mida on seostatud neerukahjustusega. Nende ravimite hulka kuuluvad nukleosiidi (nt zidovudiin, didanosiin, stavudiin) ja nukleotiidi analoogid (nt tenofoviir, adefoviir), immunosupressandid (nt tsüklosporiin, takroliimus, mükofenolaatmofetiil), antineoplastilised ained (nt doksorubitsiin, vinblastiin, vinkristiin, hüdroksüüurea) ning infektsioonivastased ravimid (trimetoprim/sulfoonamiidid, dapsoon, amfoteritsiin B, flutsütosiin, pentamidiin). Seetõttu tohib neid ravimeid samaaegselt valgantsikloviiriga kasutada ainult juhul, kui oodatav kasu ületab võimalikud ohud (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Kontratseptsioon meestel ja naistel

Võimaliku reproduktsioonitoksilisuse ja teratogeensuse tõttu peavad viljakas eas naised kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit ravi ajal ja vähemalt 30 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist. Meespatsiendid peavad kasutama barjäärimeetodit ravi ajal ja vähemalt 90 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist valgantsikloviiriga, välja arvatud juhul, kui naispartneri rasestumise võimalus on välistatud (vt lõigud 4.4 ja 5.3).

Rasedus

Valgantsikloviiri rasedusaegse kasutamise ohutus ei ole kindlaks tehtud. Aktiivne metaboliit gantsikloviir läbib kergesti platsentabarjääri. Farmakoloogilise toimemehhanismi ja gantsikloviiri loomkatsetes täheldatud reproduktsioonitoksilisuse (vt lõik 5.3) põhjal on inimestel teoreetiline oht ravimi teratogeenseks toimeks.

Valganciclovir Accord'i tohib raseduse ajal kasutada vaid juhul, kui ravist loodetak kasu emale ületab võimaliku teratogeense toime ohu lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas gantsikloviir eritub inimese rinnapiima, kuid arvesse peab võtma ravimi rinnapiima eritumise ja tõsiste kõrvaltoimete põhjustamise võimalust rinnapiimatoidul lapsel. Loomkatsed näitavad, et gantsikloviir eritub lakteerivate rottide piima. Seetõttu tuleb rinnaga toitmine lõpetada ravi ajal valgantsikloviiriga (vt lõigud 4.3 ja 5.3).

Fertiilsus

Väike kliiniline uuring, kus neerutrapiantaadiga patsientidele manustati Valganciclovir Accord'i CMV profülaktikaks kuni 200 päeva, näitas valgantsikloviiri mõju spermatogeneesile – vähenes spermatooside kontsentratsioon ja liikuvus mõõdetuna pärast ravi lõppu. See toime näis olevat pöörduv ja ligikaudu kuus kuud pärast Valganciclovir Accord'i ravi lõpetamist taastus keskmine spermatooside kontsentratsioon ja liikuvus tasemele, mis oli võrreldav ravi mittesaanud kontrollrühmaga.

Loomkatsetes mõjutas gantsikloviir isaste ja emaste hiirte fertiilsust, inhibeeris spermatogeneesi ja põhjustas testikulaarset atroofiat hiirtel, rottidel ja koertel kliiniliselt oluliste annuste korral.

Kliiniliste ja mittekliiniliste uuringute põhjal võib arvata, et gantsikloviir (ja valgantsikloviir) võib põhjustada inimese spermatogeneesi ajutist või püsivat pärssimist (vt lõigud 4.4 ja 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

Valgantsikloviiri ja/või gantsikloviiri kasutamisel on teatatud sellistest kõrvaltoimetest, nagu krampid, pearinglus ja segasus. Kui sellised nähud ilmnevad, võivad need mõjutada toiminguid, mis nõuavad tähelepanu, sealhulgas võimet juhtida autot ja käsitseda masinaid.

4.8 Kõrvaltoimed

a) Ohutusandmete kokkuvõte

Valgantsikloviir on gantsikloviiri eelarvim, mis metaboliseerub pärast suukaudset manustamist kiiresti ja ulatuslikult gantsikloviiriks. Seetõttu võivad valgantsikloviiri manustamisel ilmned gantsikloviiri kasutamise seotud kõrvaltoimed. Kõiki valgantsikloviiri kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimeid on eelnevalt täheldatud ka gantsikloviiri puhul.

Seetõttu on allpool toodud kõrvaltoimete tabelis esitatud kõrvaltoimed, millest on teatatud intravenoosse või suukaudse gantsikloviiri (suukaudne ravimvorm ei ole enam saadaval) või valgantsikloviiri manustamisel.

Valgantsikloviiriga/gantsikloviiriga ravitud patsientidel on kõige tõsisemad ja sagedasemad kõrvaltoimed hematoloogilised reaktsioonid, sh neutropeenia, aneemia ja trombotsütopeenia (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete tabelis toodud esinemissagedused on saadud patsientide ühendatud populatsioonist (n = 1704), kes said gantsikloviiri või valgantsikloviiri säilitusravi. Erand on tehtud anafülaktilise reaktsiooni, agranulotsütoosi ja granulotsütopeenia suhtes, mille sagedus on saadud turuletulekujärgselt. Kõrvaltoimed on loetletud vastavalt MedDRA organsüsteemi klassile. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aegajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$) ja väga harv ($< 1/10\ 000$).

Gantsikloviiri/valgantsikloviiri üldine ohutusprofiil on HIVi ja siirdatud elundiga patsientidel sarnane, välja arvatud võrkkesta irdumine, millest on teatatud CMV retiniidiga patsientidel. Siiski on teatud

kõrvaltoimete esinemissageduse osas mõningaid erinevusi. Valgantsikloviiri seostatakse suurema kõhulahtisuse riskiga võrreldes intravenoosse gantsikloviiriga. HIViga patsientidel on teatatud sagedamini pürektsiast, *Candida* infektsioonidest, depressioonist, raskest neutropeeniast (ANC <500/ μ L) ja nahareaktsioonidest. Neeru- ja maksafunktsiooni häiretest on sagedamini teatatud siirdatud elundiga patsientidel.

b) Ravimi kõrvaltoimete loetelu tabelina

MedDRA organsüsteemi klass Kõrvaltoime	Esinemissagedus
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid:</i>	
<i>Candida</i> infektsioonid, sh suuõõne kandidiaas.	Väga sage
Ülemiste hingamisteede nakkus	
Sepsis	Sage
Griip	
Kuseteede infektsioon	
Tselluliit	
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired:</i>	
Neutropeenia	Väga sage
Aneemia	
Trombotsütopeenia	Sage
Leukopeenia	
Pantsütopeenia	
Luuüdi puudulikkus	Aeg-ajalt
Aplastiline aneemia	Harv
Agranulotsütoos*	
Granulotsütopeenia*	
<i>Immuunsüsteemi häired:</i>	
Ülitundlikkus	Sage
Anafülaktiline reaktsioon*	Harv
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired:</i>	
Söögiisu vähenemine	Väga sage
Kehakaalu langus	Sage
<i>Psühhiaatrilised häired:</i>	
Depressioon	Sage
Segasusseisund	
Ärevus	
Agiteeritus	Aeg-ajalt
Psühhootiline häire	
Ebanormaalne mõtlemine	
Hallutsinatsioonid	
<i>Närvisüsteemi häired:</i>	
Peavalu	Väga sage
Unetus	Sage
Perifeerne neuropaatia	
Pearinglus	
Paresteesia	
Hüpesteesia	
Krambid	

MedDRA organsüsteemi klass Kõrvaltoime	Esinemissagedus
Düsgeusia (maitsehäire)	
Treemor	Aeg-ajalt
<i>Silma kahjustused:</i>	
Nägemishäired	Sage
Võrkkesta irdumine**	
Hõljumid klaaskehas	
Silmavalu	
Konjunktiviit	
Makulaarne ödeem	
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused:</i>	
Kõrvalu	Sage
Kurtus	Aeg-ajalt
<i>Südame häired:</i>	
Südame rütmihäired	Aeg-ajalt
<i>Vaskulaarsed häired:</i>	
Hüpotensioon	Sage
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:</i>	
Köha	Väga sage
Hingeldus	
<i>Seedetrakti häired:</i>	
Kõhulahtisus	Väga sage
Iiveldus	
Oksendamine	
Kõhuvalu	Sage
Düspepsia	
Kõhupuhitus	
Ülakõhuvalu	
Kõhukinnisus	
Suuõõne haavandid	
Düsfaagia	
Kõhu paisumine	
Pankreatiit	
<i>Maksa ja sapiteede häired:</i>	
Alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres	Sage
Maksafunktsiooni häired	
Aspartaataminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	
Alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused:</i>	
Dermatiit	Väga sage
Öine higistamine	Sage
Sügelus	
Lööve	
Alopeetsia	Aeg-ajalt
Naha kuivus	
Urtikaaria	
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused:</i>	

MedDRA organsüsteemi klass Kõrvaltoime	Esinemissagedus
Seljavalu	Sage
Lihavalu	
Liigesvalu	
Lihaskrambid	
Neerude ja kuseteede häired:	
Neerukahjustus	Sage
Renaalse kreatiniini kliirensi vähenemine	
Vere kreatiniinisalduse suurenemine	
Neerupuudulikkus	Aeg-ajalt
Hematuuria	
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired:	
Meeste viljatus	Aeg-ajalt
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:	
Palavik	Väga sage
Väsimus	
Valu	Sage
Külmavärinad	
Halb enesetunne	
Asteenia	
Rindkerevalu	Aeg-ajalt

*Nende kõrvaltoimete esinemissagedused on saadud turuletulekujärgselt.

**Võrkkesta irdumisest on teatatud ainult CMV retiniidi ravi saanud HIVi patsientidel.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Neutropeenia

Neutropeenia risk ei ole prognoositav ravieelse neutrofiilide arvu põhjal. Neutropeenia tekib tavaliselt induktsioonravi esimesel või teisel nädalal. Neutrofiilide arv normaliseerub tavaliselt 2...5 päeva jooksul pärast ravimi ärajätmist või annuse vähendamist (vt lõik 4.4).

Trombotsütopeenia

Ravieelselt madala trombotsüütide arvuga (<100 000/μl) patsientidel on suurem risk trombotsütopeenia tekkeks. Immunosupressiivsete ravimite kasutamisest tingitud iatrogenese immunosupressiooniga patsientidel on suurem risk trombotsütopeenia tekkeks kui AIDS'iga patsientidel (vt lõik 4.4). Raske trombotsütopeenia võib olla seotud potentsiaalselt eluohtliku verejooksuga.

Ravi kestuse või näidustuse mõju kõrvaltoimetele

Rasket neutropeeniat (ANC < 500 rakku/μl) on sagedamini täheldatud valgantsikloviiri ravi, intravenooset või suukaudset gantsikloviiri ravi saavatel CMV retiniidiga patsientidel (14%), kui valgantsikloviiri või suukaudset gantsikloviiri saavatel siirdatud elundiga patsientidel. Patsiendid, kes said valgantsikloviiri või suukaudset gantsikloviiri kuni siirdamisjärgse 100. päevani oli raske neutropeenia esinemissagedus vastavalt 5% või 3%, samal ajal kui need patsiendid, kes said valgantsikloviiri kuni siirdamisjärgse 200. päevani oli raske neutropeenia esinemissagedus 10%.

Võrreldes CMV retiniidiga patsientidega täheldati suuremat seerumi kreatiniini tõusu siirdatud elundiga patsientidel, keda raviti siirdamisjärgselt 100. või 200. päevani nii valgantsikloviiri kui suukaudse gantsikloviiriga. Neerufunktsiooni kahjustust esineb siirdatud elundiga patsientidel sageli.

Üldine Valganciclovir Accord'i ohutusprofiil ei muutunud profülaktika pikendamise kõrge riskiga neerusiiriku patsientidele kuni 200. päevani. Leukopeeniast teatati veidi suurema esinemissagedusega

200 päevases rühmas, samas kui neutropeenia, aneemia ja trombotsütopeenia esinemissagedus oli mõlemas rühmas sarnane.

c) Lapsed

Valgantsikloviiri on uuritud 179-l siirdatud elundiga lapsel, kellel oli risk CMV infektsiooni tekkeks (vanuses 3 nädalat kuni 16 aastat) ja 133-l sümptomaatilise kaasasündinud CMV infektsiooniga vastsündinul (vanuses 2...31 päeva); gantsikloviiri kasutamise kestus oli 2...200 päeva.

Laste kliinilistes uuringutes ravi ajal kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed olid kõhulahtisus, iiveldus, neutropeenia, leukopeenia ja aneemia.

Siirdatud elundiga lastel oli üldine ohutusprofiil sarnane täiskasvanutel täheldatuga. Neutropeeniat kirjeldati kahes läbiviidud uuringus veidi suurema esinemissagedusega siirdatud elundiga lastel võrreldes täiskasvanutega, kuid lastel puudus korrelatsioon neutropeenia ja infektsioosete kõrvaltoimete vahel. Tsütopeeniate suurema tekke riski tõttu on vajalik vastsündinutel ja imikutel hoolikalt jälgida verepilti (vt lõik 4.4).

Neerusiirikuga lastel ei seostatud valgantsikloviiri kasutusaja pikendamist kuni 200 päevani kõrvaltoimete esinemissageduse üldise suurenemisega. Raske neutropeenia (ANC < 500/ μ l) esinemissagedus oli suurem neerusiirikuga lastel, keda raviti kuni 200. päevani, võrreldes kuni 100. päevani ravitud lastega ja neerusiirikuga täiskasvanud patsientidega, keda ravi kuni 100. või 200. päevani (vt lõik 4.4).

Valgantsikloviiriga ravitud sümptomaatilise kaasasündinud CMV infektsiooniga vastsündinute või imikute kohta on saadud vaid piiratud hulgal andmeid, kuid ohutus tundub olevat kooskõlas valgantsikloviiri/gantsikloviiri teadaoleva ohutusprofiiliga.

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

Valgantsikloviiri ja intravenoosse gantsikloviiri üleannustamine

Arvatakse, et valgantsikloviiri üleannustamisel võib suureneda toksiline toime neerudele (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Intravenoosse gantsikloviiri üleannustamise juhtusid, mis mõnikord lõppesid surmaga, on täheldatud kliinilistes uuringutes ja ravimi turuletulekujärgselt. Mõnel juhul ei kirjeldatud sümptomite teket. Enamikel patsientidest ilmnis üks või enam järgnevalt nimetatud kõrvaltoimetest:

- *Hematoloogiline toksilisus*: müelosupressioon, sh pantsütopeenia, luuüdi puudulikkus, leukopeenia, neutropeenia, granulotsütopeenia.
- *Maksatoksilisus*: hepatiit, maksafunktsiooni häired.
- *Neerutoksilisus*: hematuria süvenemine olemasoleva neerukahjustusega patsiendil, äge neerukahjustus, kreatiniinisalduse tõus.
- *Seedetrakti toksilisus*: kõhuvalu, kõhulahtisus, oksendamise.
- *Neurotoksilisus*: generaliseerunud treemor, krambihood.

Valgantsikloviiri üleannustamise korral võivad hemodialüüs ja hüdratsioon olla efektiivsed ravimi sisalduse vähendamisel vereplasmas (vt lõik 5.2).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks, nukleosiidid ja nukleotiidid, v.a pöördtranskriptaasi inhibiitorid, ATC-kood: J05AB14.

Toimemehhanism

Valgantsikloviir on gantsikloviiri L-valüülester (eelravim), mis muudetakse pärast suukaudset manustamist kiiresti ja ulatuslikult soole- ja maksaesteraaside poolt gantsikloviiriks. Gantsikloviir on 2'-deoksüguanosiini sünteetiline analoog, mis pärssib herpesviiruste replikatsiooni *in vitro* ja *in vivo*. Tundlikud viirused on inimese tsütomegaloviirus (*human cytomegalovirus*, HCMV), *Herpes simplex*-viirus-1 ja -2 (HSV-1 ja HSV-2), inimese herpesviirus-6, -7 ja -8 (*human herpes virus*, HHV-6, HHV-7, HHV-8), Epstein-Barri viirus (EBV), *Varicella zoster*-viirus (VZV) ja B-hepatiidi viirus (*hepatitis B virus*, HBV).

CMV-ga infitseeritud rakkudes fosforüülitakse gantsikloviir esialgu viiruse proteiinkinaasi pUL97 poolt gantsikloviirmonofosfaadiks. Edasine fosforüülimine leiab aset tsellulaarsete kinaaside poolt, mille tulemusena tekib gantsikloviirtrifosfaat, mis seejärel metaboliseerub aeglaselt rakusiseselt. Trifosfaadi metabolismi on demonstreeritud HSV- ja HCMV-ga infitseeritud rakkudes poolväärtusaegadega vastavalt 18 ja 6...24 tundi pärast ekstratsellulaarse gantsikloviiri eemaldamist. Kuna fosforüülimine sõltub suurel määral viiruse kinaasist, leiab gantsikloviiri fosforüülimine aset eeskätt viirusega nakatunud rakkudes.

Gantsikloviiri virustaatile toime on tingitud viiruse DNA sünteesi pärssimisest järgmiste mehhanismide teel: (a) deoksüguanosiintrifosfaadi DNA-ga ühinemise konkureeriv pärssimine viiruse DNA polümeraasi poolt, ning (b) gantsikloviirtrifosfaadi ühinemine viiruse DNA-ga, põhjustades viiruse DNA piknemise lõppemist või väga vähest edasist piknemist.

Viirusvastane toime

Gantsikloviiri tüüpiline antiviraalne aktiivsus IC50 CMV vastu *in vitro* on vahemikus 0,08 mikromooli (0,02 mikrogrammi/ml) – 14 mikromooli (3,5 mikrogrammi/ml).

Valgantsikloviiri kliinilist viirusevastast toimet on demonstreeritud esmaselt diagnoositud CMV retiniidiga AIDS'i patsientide ravis. CMV uriinis vähenes 46%-lt (32/69) uuringusse lülitumisel 7%-ni (4/55) pärast 4 nädalat kestnud ravi valgantsikloviiriga.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Täiskasvanud patsiendid

CMV retiniidi ravi:

Esmakordselt diagnoositud CMV retiniidiga patsiendid randomiseeriti ühes uuringus saama induktsioonravi valgantsikloviiri (900 mg kaks korda ööpäevas) või intravenoosse gantsikloviiriga (5 mg/kg kaks korda ööpäevas). CMV retiniidi progresseerumisega patsientide osakaal oli 4 nädala möödudes mõlemas ravigrupis sama, vastavalt 7/70 intravenoosse gantsikloviiri ja 7/71 valgantsikloviiri grupis.

Induktsioonravi järgselt said kõik selles uuringus osalevad patsiendid säilitusravi valgantsikloviiriga annuses 900 mg üks kord ööpäevas. Keskmine aeg randomiseerimisest CMV retiniidi progresseerumiseni valgantsikloviiriga induktsioon- ja säilitusravi saanud grupis oli 226 (160) päeva ning intravenoosse gantsikloviiriga induktsioonravi ja valgantsikloviiriga säilitusravi saanud grupis 219 (125) päeva.

CMV infektsiooni profülaktika elundi siirdamisel:

Siirdatud südame, maksa ja neeruga patsientidel (uuringus ei osalenud kopsu- ja seedetrakti siirikuga patsiendid), kellel on suur oht CMV infektsiooni tekkeks (D+/R-), on läbi viidud topeltpime, platseebokontrolliga kliiniline võrdlusuuring, mille käigus manustati valgantsikloviiri (900 mg üks kord ööpäevas) või suukaudset gantsikloviiri (1000 mg kolm korda ööpäevas), alustades ravi

siirdamisjärgse 10 päeva jooksul ja jätkates ravi kuni 100. päevani pärast transplantatsiooni. CMV infektsiooni (CMV-sündroom + kudede invasiivne haigus) esinemissagedus esimese siirdamisjärgse 6 kuu jooksul oli 12,1% valgantsikloviiri grupis (n=239) võrreldes 15,2%-ga suukaudse gantsikloviiri grupis (n=125). Enamik juhtudest ilmnes pärast profülaktika lõppemist (pärast 100. päeva), kusjuures valgantsikloviiri grupis tekkisid need keskmiselt hiljem kui suukaudse gantsikloviiri grupis. Ägeda äratõukereaktsiooni esinemissagedus esimese 6 kuu jooksul oli 29,7% valgantsikloviiri saavatel patsientidel, võrreldes 36%-ga suukaudse gantsikloviiri grupis. Transplantaadi kaotuse esinemissagedus oli ühesugune, esinedes mõlemas grupis 0,8%-l patsientidest.

326-l neerusiirikuga patsiendil, kellel oli suur risk CMV infektsiooni tekkeks (D+/R-), viidi läbi topeltpime, platseebokontrolliga uuring, et hinnata valgantsikloviiri CMV infektsiooni profülaktikaks kasutamise efektiivsust ja ohutust, kui selle kestust pikendati 100 päevalt 200 päevani pärast siirdamist. Patsiendid randomiseeriti (1:1) saama valgantsikloviiri tablette (900 mg üks kord ööpäevas), mida alustati siirdamisjärgse 10 päeva jooksul ning mis kestis kas kuni 200. päevani pärast siirdamist või kuni 100. päevani pärast siirdamist, millele järgnes platseebo kasutamine 100 päeva vältel.

Järgnevas tabelis on toodud patsientide protsent, kellel tekkis CMV infektsioon esimese 12 kuu jooksul pärast siirdamist.

CMV infektsiooniga¹ neerusiirdamise läbinud patsientide protsent, 12 kuu ITT populatsioon^A

	Valgantsikloviir 900 mg üks kord ööpäevas, 100 päeva (N = 163)	Valgantsikloviir 900 mg üks kord ööpäevas, 200 päeva (N = 155)	Ravigruppide vaheline erinevus
Kinnitatud või eeldatava CMV infektsiooniga patsiendid ²	71 (43,6 %) [35,8 %; 51,5 %]	36 (23,2 %) [16,8 %; 30,7 %]	20,3 % [9,9 %; 30,8 %]
Kinnitatud CMV infektsiooniga patsiendid	60 (36,8 %) [29,4 %; 44,7 %]	25 (16,1 %) [10,7 %; 22,9 %]	20,7 % [10,9 %; 30,4 %]

¹ CMV infektsiooni defineeritakse kui CMV sündroomi või kudede invasiivset haigust.

² Kinnitatud CMV on CMV infektsiooni kliiniliselt kinnitatud haigusjuht. Patsientidel eeldati CMV infektsiooni esinemist, kui puudus 52. nädala hindamine ning kinnitatud CMV infektsioon enne seda ajamomenti.

^A Kuni 24. kuuni saadud tulemused olid kooskõlas kuni 12. kuuni saadud tulemustega: kinnitatud või eeldatava CMV infektsiooni esinemissagedus oli 48,5% 100-päevase ravi grupis ja 34,2% 200-päevase ravi grupis; ravigruppide vaheline erinevus oli 14,3% [3,2%; 25,3%].

CMV infektsioon tekkis oluliselt väiksemal arvul riskirühma kuuluvatest neerusiirdamise patsientidest, kui CMV profülaktika valgantsikloviiriga kestis kuni siirdamisjärgse 200. päevani, võrreldes patsientidega, kes said CMV profülaktikat valgantsikloviiriga kuni siirdamisjärgse 100. päevani.

Siiriku elulemuse määr ning samuti biopsiaga tõestatud ägeda äratõukereaktsiooni esinemissagedus oli sarnane mõlemas ravigrupis. Siiriku elulemuse määr 12 kuud pärast siirdamist oli 98,2% (160/163) 100-päevase raviskeemi puhul ja 98,1% (152/155) 200-päevase raviskeemi puhul. Kuni 24. kuuni pärast siirdamist teatati veel neljast siiriku kaotuse juhust, mida kõiki täheldati 100-päevase ravi grupis. Biopsiaga tõestatud ägeda äratõukereaktsiooni esinemissagedus 12 kuud pärast siirdamist oli 17,2% (28/163) 100-päevase ja 11,0% (17/155) 200-päevase ravi puhul. Kuni 24. kuuni pärast siirdamist on teatatud veel ühest juhust 200-päevase ravi grupis.

Viiruse resistentsus

Viiruse resistentsus gantsikloviirile võib tekkida valgantsikloviiri pikaajalise kasutamise tagajärjel, tingituna mutatsioonidest viiruse kinaasi geenis (UL97), mis vastutab gantsikloviiri monofosforüülimise eest ja/või viiruse polümeraasi geenis (UL54). Kliinilistes isolaatides on kõige sagedamini kirjeldatud gantsikloviiriresistentsusega seotud asendusmutatsioonid seitse kanoonilist UL97 asendust, M460V/I, H520Q, C592G, A594V, L595S, C603W. Mutatsioonidega UL97 geenis on viirus resistentne ainult gantsikloviirile, samal ajal kui viirus mutatsioonidega UL54 geenis võib anda ka ristuva resistentsuse teiste sarnase toimemehhanismiga viirusevastaste ravimite suhtes.

CMV retiniidi ravi:

CMV genotüübi analüüs polümorfonukleaarsete leukotsüütide (PMNL) isolaatides 148 kliinilises uuringus osalenud patsiendilt on näidanud, et 2,2%, 6,5%, 12,8% ja 15,3% sisaldavad UL97 mutatsioone vastavalt pärast 3, 6, 12 ja 18 kuud kestnud ravi valgantsikloviiriga.

Transplantatsioonijärgne CMV infektsiooni profülaktika:

Aktiivse võrdlusravimiga uuring

Resistentsust uuriti CMV genotüübi analüüsis PMNL proovides, mis koguti i) 100. päeval (uuringuravimiga profülaktika lõpp) ja ii) CMV infektsiooni kahtluse juhtudel kuni 6 kuu jooksul pärast siirdamist. 245 patsiendilt, kes randomiseeriti valgantsikloviiri gruppi, saadi analüüsimiseks 198 100. päeva proovi ning ei leitud gantsikloviiri suhtes resistentsust põhjustavaid mutatsioone. Võrdlusravimi suukaudse gantsikloviiri grupi patsientidelt saadud 103 proovis leiti 2 (1,9%) resistentsusmutatsiooni.

245 patsiendist, kes randomiseeriti valgantsikloviiri gruppi, testiti 50 CMV infektsiooni kahtlusega patsiendilt saadud proovi ja resistentsusmutatsioone ei leitud. 127 patsiendist, kes randomiseeriti võrdlusravimi gantsikloviiri gruppi, testiti 29 CMV viiruse kahtlusega patsiendilt saadud proovi, millest leiti 2 resistentsusmutatsiooni, mis annab resistentsuse esinemissageduseks 6,9%.

Profülaktika uuringu kestuse pikendamine 100 päevalt 200 päevani pärast siirdamist

Genotüübi analüüs viidi läbi 72-lt resistentsusanalüüsi kriteeriumidele vastanud patsiendilt eraldatud viirusest saadud geenidel UL54 ja UL97. Need olid patsiendid, kellel oli positiivne viiruse hulk (> 600 koopia/ml) profülaktika lõppedes ja/või patsiendid, kellel oli kinnitatud CMV infektsioon kuni 12 kuud (52 nädalat) pärast siirdamist. Kolmel patsiendil kummaski ravigrupis oli teadaolev gantsikloviiri resistentsusmutatsioon.

Lapsed

CMV retiniidi ravi:

Euroopa Ravimiamet ei kohusta läbi viima uuringuid valgantsikloviiriga laste kõikides alarühmades CMV infektsiooni ravi kohta immunokomprimeeritud patsientidel (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Transplantatsioonijärgne CMV infektsiooni profülaktika

II faasi farmakokineetilises ja ohutusuuringus said soliidorgani transplantaadiga lapsed (vanus 4 kuud kuni 16 aastat, n = 63) valgantsikloviiri üks kord ööpäevas kuni 100 päeva jooksul laste annustamisalgoritmi järgi (vt lõik 4.2), mis annab samasuguse eksoptsiooni kui täiskasvanutel (vt lõik 5.2). Ravijärgne jälgimisaeg kestis 12 nädalat. CMV D/R seroloogiline staatus oli uuringu alguses D+/R- 40%-l, D+/R+ 38%-l, D-/R+ 19%-l ja D-/R- 3%-l juhtudest. CMV viiruse olemasolust teatati 7 patsiendi puhul. Täheldatud ravimi kõrvaltoimed sarnanesid täiskasvanutel esinevate kõrvaltoimetega (vt lõik 4.8).

IV faasi talutavuse uuringus neerutransplantaadiga lastel (vanus 1...16 aastat, n=57), kes said valgantsikloviiri üks kord ööpäevas kuni 200 päeva jooksul vastavalt annustamisalgoritmile (vt lõik 4.2), ilmnes CMV madal esinemissagedus. Ravijärgne jälgimisaeg kestis 24 nädalat. CMV D/R ravieelne seroloogiline staatus oli D+/R+ 45%-l, D+/R- 39%-l, D-/R+ 7%-l, D-/R- 7%-l ja ND/R+ 2%-l juhtudest. CMV vireemiat kirjeldati 3 patsiendil ja CMV sündroomi juhtumit kahtlustati ühel patsiendil, kuid see ei leidnud kinnitust CMV PCR alusel kesklaboris. Täheldatud kõrvaltoimed olid oma olemuselt sarnased täiskasvanutel esinevate kõrvaltoimetega (vt lõik 4.8).

Need andmed toetavad efektiivsusandmete ülekandmist täiskasvanutelt lastele ja annavad annustamissoovitusi lastele.

I faasi farmakokineetika ja ohutuse uuringus südamentransplantaadiga patsientidel (vanus 3 nädalat kuni 125 päeva, n=14), kes said valgantsikloviiri ühekordse ööpäevase annuse vastavalt laste annustamisalgoritmile (vt lõik 4.2) kahel järjestikusel päeval, olid eksoptsiooni väärtused sarnased

täiskasvanutel täheldatuga (vt lõik 5.2). Ravijärgne jälgimisaeg kestis 7 päeva. Ohutusprofiil oli kooskõlas teistes laste ja täiskasvanute uuringutes täheldatuga, kuigi antud uuringus olid patsientide arv ja valgantsikloviiri kasutusaeg piiratud.

Kaasasündinud CMV

Kahes uuringus hinnati gantsikloviiri ja/või valgantsikloviiri efektiivsust ja ohutust kaasasündinud sümptomaatilise CMV infektsiooniga vastsündinutel ja imikutel.

Esimeses uuringus uuriti ühekordse valgantsikloviiri annuse (annused 14...16...20 mg/kg) farmakokineetikat ja ohutust 24-l sümptomaatilise kaasasündinud CMV infektsiooniga vastsündinul (vanus 8...34 päeva) (vt lõik 5.2). Vastsündinud said 6 nädalat viirusvastast ravi, sealjuures 24-st patsiendist 19 said kuni 4 nädalat ravi suukaudse valgantsikloviiriga ja ülejäänud 2 nädalat i.v. gantsikloviiri. Ülejäänud 5 patsienti said enamiku uuringu ajast i.v. gantsikloviiri. Teises uuringus uuriti kuus nädalat *versus* kuus kuud kestnud valgantsikloviiri ravi efektiivsust ja ohutust 109-l sümptomaatilise kaasasündinud CMV infektsiooniga imikul vanuses 2...30 päeva. Kõik imikud said suukaudset valgantsikloviiri annuses 16 mg/kg kaks korda ööpäevas 6 nädala jooksul. Pärast 6 ravinädalat randomiseeriti imikud vahekorras 1:1 jätkama ravi valgantsikloviiri sama annusega või saada sobivat platseebot kuni 6 ravikuu täitumiseni.

See ravinäidustus ei ole praegu soovitatav valgantsikloviiri jaoks. Uuringute ülesehitus ja saadud andmed on liiga piiratud, et teha asjakohaseid järeldusi valgantsikloviiri efektiivsuse ja ohutuse kohta.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Valgantsikloviiri farmakokineetilisi omadusi on uuritud HIV- ja CMV-seropositiivsetel patsientidel, AIDS'i ja CMV retiniidiga patsientidel ning siirdatud elundiga patsientidel.

Annuse proportsionaalsust gantsikloviiri AUC suhtes pärast valgantsikloviiri manustamist annuses 450...2625 mg on demonstreeritud ainult täiskõhu tingimustes.

Imendumine

Valgantsikloviir on gantsikloviiri eelravim, mis imendub seedetraktist hästi ning metaboliseerub sooleseinas ja maksas kiiresti ja ulatuslikult gantsikloviiriks. Valgantsikloviiri süsteemne ekspositsioon on mööduv ja madal. Gantsikloviiri biosaadavus suukaudselt manustatud valgantsikloviirist on ligikaudu 60% ning tulenev süsteemne ekspositsioon on sarnane veenisisesel manustamisel saavutatule (vt alljärgnev tabel). Võrdluseks, gantsikloviiri biosaadavus pärast 1000 mg peroraalse gantsikloviiri manustamist (kaplitena) on 6...8%.

Valgantsikloviir HIV ja CMV positiivsetel patsientidel:

Süsteemne ekspositsioon HIV ja CMV positiivsetel patsientidel pärast gantsikloviiri ja valgantsikloviiri kaks korda ööpäevas manustamist 1 nädala jooksul:

Parameeter	Gantsikloviir (5 mg/kg, i.v.) n = 18	Valgantsikloviir (900 mg, p.o.) n = 25	
		Gantsikloviir	Valgantsikloviir
AUC (0...12 h) (µg.h/ml)	28,6 ± 9,0	32,8 ± 10,1	0,37 ± 0,22
C _{max} (µg/ml)	10,4 ± 4,9	6,7 ± 2,1	0,18 ± 0,06

Gantsikloviiri efektiivsus CMV retiniidi progresseerumiseni kuluva aja pikendamisel on korrelatsioonis süsteemse ekspositsiooniga (AUC).

Valgantsikloviir siirdatud elundiga patsientidel:

Gantsikloviiri süsteemne ekspositsioon püsikontsentratsiooni faasis siirdatud elundiga patsientidel pärast gantsikloviiri ja valgantsikloviiri suukaudset manustamist:

Parameeter	Gantsikloviir (1000 mg kolm korda ööpäevas) n = 82	Valgantsikloviir (900 mg, üks kord ööpäevas) n = 161
		Gantsikloviir
AUC (0...24 h) (µg.h/ml)	28,0 ± 10,9	46,3 ± 15,2
C _{max} (µg/ml)	1,4 ± 0,5	5,3 ± 1,5

Gantsikloviiri süsteemne ekspositsioon südame-, neeru- ja maksasiirikuga patsientidel oli neerufunktsioonist lähtuva ravimi annustamise algoritmi kohaselt sarnane pärast valgantsikloviiri suukaudset manustamist saavutatule.

Toidu mõju:

Kui valgantsikloviiri manustati koos toiduga soovitatud annuses 900 mg, täheldati gantsikloviiri keskmise AUC (ligikaudu 30%) kui keskmiste C_{max} väärtuste suurenemist (ligikaudu 14%) võrreldes tühja kõhuga manustamisega. Valgantsikloviiri koos toiduga manustamisel vähenevad ka patsientide vahelised gantsikloviiri ekspositsiooni erinevused. Kliinilistes uuringutes on valgantsikloviiri manustatud ainult koos toiduga. Seetõttu soovitatakse valgantsikloviiri manustada koos toiduga (vt lõik 4.2).

Jaotumine

Valgantsikloviiri kiire konversiooni tõttu gantsikloviiriks ei ole valgantsikloviiri seonduvust plasmavalkudega määratud. Gantsikloviiri jaotusruumala (Vd) püsikontsentratsiooni faasis pärast veenisest manustamist oli 0,680 ± 0,161 l/kg (n=114). Intravenoosselt manustatud gantsikloviiri jaotusruumala on korrelatsioonis kehakaaluga, tasakaaluseisundi jaotusruumala väärtused jäävad vahemikku 0,54...0,87 l/kg. Gantsikloviir tungib tserebrospinaalvedelikku. Seonduvus plasmavalkudega oli 1...2% gantsikloviiri kontsentratsioonide 0,5...51 µg/ml puhul.

Biotransformatsioon

Valgantsikloviir metaboliseerub kiiresti ja ulatuslikult gantsikloviiriks; teisi metaboliite ei ole kindlaks tehtud. Gantsikloviir ei metaboliseeru olulisel määral.

Eritumine

Pärast suukaudse valgantsikloviiri manustamist hüdrolüüsitakse ravim kiiresti gantsikloviiriks. Gantsikloviir elimineerub süsteemisest vereringest glomerulaarfiltratsiooni ja aktiivse tubulaarse sekretsiooni teel. Normaalse neerufunktsiooniga patsientidel eritus üle 90% veeni manustatud gantsikloviiri annusest metaboliseerimata kujul uriiniga 24 tunni jooksul. Pärast valgantsikloviiri manustamist normaalse neerufunktsiooniga patsientidele väheneb gantsikloviiri plasmakontsentratsioon pärast maksimaalse taseme saavutamist poolväärtusajaga vahemikus 0,4...2,0 tundi.

Farmakokineetika erijuhtudel

Lapsed

II faasi farmakokineetilises ja ohutusuringus said siirdatud elundiga lapsed (vanus 4 kuud kuni 16 aastat, n = 63) valgantsikloviiri üks kord ööpäevas kuni 100 päeva jooksul. Farmakokineetika parameetrid olid sarnased erinevate organi tüüpide ja vanuserühmade vahel ning võrreldavad täiskasvanute omadega. Populatsiooni farmakokineetiline modelleerimine näitas, et biosaadavus oli ligikaudu 60%. Kliirensit mõjutas positiivselt nii keha pindala kui ka neerufunktsioon.

I faasi farmakokineetika ja ohutuse uuringus südame-transplantaadiga lastel (vanus 3 nädalat kuni 125 päeva, n = 14) manustati valgantsikloviiri üks kord ööpäevas kahe uuringupäeva jooksul. Populatsiooni farmakokineetilise hinnangu põhjal oli keskmine biosaadavus 64%.

Nendest kahest uuringust saadud tulemuste ja täiskasvanutel saadud farmakokineetiliste tulemuste võrdlus näitas, et AUC_{0...24h} vahemikud olid väga sarnased kõikides vanuserühmades, kaasa arvatud täiskasvanutel. AUC_{0...24h} ja C_{max} keskmised väärtused olid samuti sarnased alla 12-aastaste laste

vanuserühmades, kuigi kogu laste vanusevahemiku lõikes esines AUC_{0-24h} ja C_{max} keskmiste väärtuste languse tendents, mis näis olevat korrelatsioonis vanuse kasvuga. See tendents oli enam väljendunud kliirensi ja poolväärtusaja ($t_{1/2}$) keskmiste väärtuste osas; samas on seda oodata, sest kliirensit mõjutavad kehakaalu, pikkuse ja neerufunktsiooni muutused seoses patsiendi kasvuga, nagu näitas populatsiooni farmakokineetiline modelleerimine.

Allolevas tabelis on toodud nimetatud kahest uuringust saadud mudelil põhinevate gantsikloviiri AUC_{0-24h} vahemike, samuti AUC_{0-24h} , C_{max} , kliirensi ja $t_{1/2}$ keskmiste ja standardhälbe väärtuste kokkuvõtte vastavate laste vanuserühmade kohta võrreldes täiskasvanute andmetega:

FK parameeter	Täiskasvanud*	Lapsed			
		≥ 18 aastat (n = 160)	< 4 kuud (n = 14)	4 kuud...≤ 2 aastat (n = 17)	> 2... < 12 aastat (n = 21)
AUC_{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	46,3 ± 15,2	68,1 ± 19,8	64,3 ± 29,2	59,2 ± 15,1	50,3 ± 15,0
AUC_{0-24h} vahemik ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	15,4...116,1	34...124	34...152	36...108	22...93
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	5,3 ± 1,5	10,5 ± 3,36	10,3 ± 3,3	9,4 ± 2,7	8,0 ± 2,4
Kliirens (l/h)	12,7 ± 4,5	1,25 ± 0,473	2,5 ± 2,4	4,5 ± 2,9	6,4 ± 2,9
$t_{1/2}$ (h)	6,5 ± 1,4	1,97 ± 0,185	3,1 ± 1,4	4,1 ± 1,3	5,5 ± 1,1

* Saadud uuringu raportist PV 16000

Üks kord ööpäevas manustatud valgantsikloviiri annus mõlemas ülalkirjeldatud uuringus põhines keha pindalal (BSA) ja modifitseeritud Schwartzi valemist tuletatud kreatiniini kliirensil ($CrCl$) ning see arvutati lõigus 4.2 toodud annustamisalgoritmi põhjal.

Gantsikloviiri farmakokineetikat pärast valgantsikloviiri manustamist hinnati ka kahes sümptomaatilise kaasasündinud CMV infektsiooniga vastsündinutel ja imikutel läbi viidud uuringus. Esimeses uuringus said 24 vastsündinut vanuses 8...34 päeva gantsikloviiri intravenooses annuses 6 mg/kg kaks korda ööpäevas. Seejärel said patsiendid suukaudset valgantsikloviiri, kus valgantsikloviiri suukaudse lahuse pulbri annus jäi vahemikku 14...20 mg/kg kaks korda ööpäevas; ravi kestis kokku 6 nädalat. Valgantsikloviiri suukaudse lahuse pulbri annus 16 mg/kg kaks korda ööpäevas tagas vastsündinutel võrreldava gantsikloviiri ekspositsiooni nagu gantsikloviiri intravenoosne annus 6 mg/kg kaks korda ööpäevas. Gantsikloviiri ekspositsioon oli ka sarnane täiskasvanu 5 mg/kg intravenoosse annuse manustamise järel täheldatuga.

Teises uuringus said 109 vastsündinut vanuses 2...30 päeva 16 mg/kg valgantsikloviiri suukaudse lahuse pulbrit kaks korda ööpäevas 6 nädala jooksul ning seejärel randomiseeriti 109-st uuringusse kaasatud patsiendist 96 jätkama ravi valgantsikloviiriga või saama platseebot 6 kuu jooksul. Keskmised AUC_{0-12h} väärtused olid aga madalamad võrreldes esimeses uuringus täheldatud keskmiste AUC_{0-12h} väärtustega. Järgnev tabel näitab AUC , C_{max} -i ja $t_{1/2}$ keskmisi väärtusi koos standardhälvetega võrreldes täiskasvanute andmetega:

FK parameeter	Täiskasvanud	Lapsed (vastisündinud ja imikud)		
		5 mg/kg GAN ühelikordne annus (n = 8)	6 mg/kg GAN 2 korda ööpäevas (n = 19)	16 mg/kg VAL 2 korda ööpäevas (n = 19)
$AUC_{0-\infty}$ (mg.h/l)	25,4 ± 4,32	-	-	-
AUC_{12h} (mg.h/l)	-	38,25 ± 42,7	30,1 ± 15,1	20,85 ± 5,40
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	9,03 ± 1,26	12,9 ± 21,5	5,44 ± 4,04	-
$t_{1/2}$ (h)	3,32 ± 0,47	2,52 ± 0,55	2,98 ± 1,26	2,98 ± 1,12

GAN = gantsikloviir, i.v.

VAL = valgantsikloviir, suukaudne

Need andmed on liiga piiratud, et teha järeldusi efektiivsuse või annustamissoovituste kohta kaasasündinud CMV infektsiooniga lastel.

Eakad

Valgantsikloviiri või gantsikloviiri farmakokineetikat ei ole üle 65-aastastel täiskasvanutel uuritud.

Neerukahjustusega patsiendid

Gantsikloviiri farmakokineetikat hinnati pärast valgantsikloviiri 900 mg suukaudse üksikannuse manustamist 24-l muidu tervel neerukahjustusega isikul.

Gantsikloviiri farmakokineetilised näitajad pärast Valganciclovir Accord'i 900 mg suukaudse üksikannuse manustamist erineva raskusega neerukahjustuse korral:

Hinnanguline kreatiniini kliirens (ml/min)	N	Näiline kliirens (ml/min) Keskmine ±SD	AUC viimane (µg h/ml) Keskmine ±SD	Poolväärtusaeg (tundi) Keskmine ±SD
51...70	6	249 ±99	49,5 ± 22,4	4,85 ±1,4
21...50	6	136 ±64	91,9 ±43,9	10,2 ±4,4
11...20	6	45 ±11	223 ±46	21,8 ±5,2
≤10	6	12,8 ±8	366 ±66	67,5 ±34

Neerufunktsiooni langus viis gantsikloviiri kliirensi languseni valgantsikloviirist, millega kaasnes terminaalse poolväärtusaja vastav pikenemine. Seetõttu on neerufunktsiooni häirete korral vajalik annuse kohandamine (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Hemodialüüsi saavad patsiendid

Hemodialüüsi saavatele patsientidele puuduvad annustamissoovitused Valganciclovir Accord 450 mg õhukese polümeerikattega tablettide kohta, kuna nendele patsientidele vajalik Valganciclovir Accord'i üksikannus on alla 450 mg tabletitugevuse. Seega ei tohi Valganciclovir Accord'i õhukese polümeerikattega tablette nendel patsientidel kasutada (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Stabiilsed maksasiirikuga patsiendid

Gantsikloviiri farmakokineetikat valgantsikloviirist stabiilsetel maksasiirikuga patsientidel uuriti ühes avatud neljaosalises ristuvus uuringus (N = 28). Pärast valgantsikloviiri 900 mg üksikannuse manustamist täis kõhuga oli gantsikloviiri biosaadavus valgantsikloviirist ligikaudu 60%. Gantsikloviiri AUC_{0-24h} oli võrreldav väärtustega, mis saadi pärast 5 mg/kg intravenoosse gantsikloviiri manustamist maksasiirikuga patsientidele.

Maksakahjustusega patsiendid

Maksakahjustusega patsientidel ei ole Valganciclovir Accord'i õhukese polümeerikattega tablettide ohutust ja efektiivsust uuritud. Maksakahjustus ei tohiks mõjutada gantsikloviiri farmakokineetikat, kuna ravim eritub neerude kaudu ja seetõttu puuduvad spetsiifilised annustamissoovitused.

Tsüstilise fibroosiga patsiendid

I faasi farmakokineetika uuringus kopsusiirikuga patsientidel, kellel esines tsüstiline fibroos (CF) või mitte, said 31 patsienti (16 CF/15 mitte-CF) siirdamisjärgseks profülaktikaks 900 mg Valganciclovir Accord'i ööpäevas. Uuring näitas, et tsüstilisel fibroosil ei olnud statistiliselt olulist mõju gantsikloviiri üldisele keskmisele süsteemsele ekspositsioonile kopsusiirikuga patsientidel. Gantsikloviiri ekspositsioon oli kopsusiirikuga patsientidel võrreldav väärtustega, mis on efektiivsed CMV infektsiooni profülaktikas mõne teise siirdatud elundiga patsientidel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Valgantsikloviir on gantsikloviiri eelravim ja seetõttu kehtivad gantsikloviiri puhul täheldatud toimed võrdselt ka valgantsikloviiri puhul. Prekliinilistes ohutusuuringutes oli valgantsikloviiri toksilisus

samasugune nagu gantsikloviiril ja see ilmnes gantsikloviiri kontsentratsioonide puhul, mis on võrreldavad või madalamad inimestel manustatud induktsioonannusest.

Täheldati pöördumatut gonadotoksilisust (rakkude arvu vähenemine munandites) ja nefrotoksilisust (ureemia, rakuline degeneratsioon) ning pöörduvat müelotoksilisust (aneemia, neutropeenia, lümfotsütopeenia) ja seedetrakti toksilisust (limaskesta rakkude nekroos).

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

Täiendavad uuringud on näidanud, et gantsikloviir on teratogeenne, embrüotoksiline, pärsib spermatogeneesi (st kahjustab mehe viljakust) ja vähendab naise viljakust.

Loomkatsed näitavad, et gantsikloviir eritub imetavate rottide piima.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Mikrokristalliline tselluloos

Krospovidoon (Tüüp A)

Povidoon (K-30)

Steariinhape (50)

Õhuke polümeerikate:

Hüpromelloos 3 cP

Hüpromelloos 6 cP

Titaandioksiid (E171)

Makrogool 400

Punane raudoksiid (E172)

Polüsorbaat 80

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

OPA-Alumiinium-PVC/Alumiinium blister, pappkarbis: 30, 60, 90 ja 120 tabletti.

Suure tihedusega polüetüleenpudel (HDPE), mis on suletud lastekindla polüpropüleenist keeratava korgiga, millel on vatipadjake ja tselluloosist sulgur: 60 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

910216

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 10.05.2016
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 03.02.2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Veebruar 2021