

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VALCYTE 450 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her film tablet 450 mg valgansiklovir içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için, bkz. 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik Endikasyonlar

VALCYTE,

- Edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS) olan hastalardaki sitomegalovirüs (CMV) retiniti tedavisinde,
- Solid organ transplantasyonu hastalarında sitomegalovirüs (CMV) hastalığının önlenmesinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

Dikkat: Doz aşımından kaçınmak için, önerilen dozlara kesinlikle uyulması gereklidir.

Standart doz

Erişkinler: Valgansiklovir, hızla ve yoğun bir şekilde metabolize olarak etkin madde gansiklovir'e dönüşür. VALCYTE ile oluşan gansiklovir'in biyoyararlanımı, oral gansiklovir'in 10 katına kadar daha yüksektir; bu nedenle VALCYTE tablet'in aşağıda açıklanan dozaj ve uygulama şekline titizlikle uyulmalıdır. (Bkz. 4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri; 4.9. Doz aşımı ve tedavisi).

Uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkinlerde standart doz:

CMV retinitinin indüksiyon tedavisi:

Aktif CMV retiniti olan hastalarda önerilen doz, 21 gün süreyle mümkün olduğu kadar yiyeceklerle beraber günde iki defa olmak üzere 900 mg'dır (450 mg'lık iki tablet). Daha uzun süreli bir tedavi, kemik iliği toksisitesi riskini artırabilir (Bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

CMV retinitinin idame tedavisi:

İndüksiyon tedavisinin devamında ya da aktif olmayan CMV retinitli hastalarda önerilen doz mümkün olduğu kadar yiyeceklerle beraber günde bir kez alınan 900 mg'dır (450 mg'lık iki tablet). Retiniti kötüleşen hastalarda indüksiyon tedavisi tekrarlanabilir ancak viral ilaç direnci gelişim olasılığına dikkat edilmelidir (Bkz. CMV retinitinin indüksiyon tedavisi).

Transplantasyonda CMV hastalığının önlenmesinde:

Solid organ nakli almış hastalarda önerilen doz transplantasyondan sonraki 10 gün içinde başlayıp 100. güne kadar, günde bir kez alınan 900 mg. Tabletler mümkün olduğu kadar yiyeceklerle beraber alınmalıdır.

Uygulama şekli:

VALCYTE oral yoldan uygulanır ve yiyeceklerle birlikte alınmalıdır (Bkz. 5.2. Farmakokinetik özellikler). Tabletler kırılmamalı ya da çiğnenmemelidir. VALCYTE insanlar için potansiyel teratojen ve karsinojen bir madde olarak kabul edildiği için, kırılmış tabletlerin taşınmasında dikkatli olunmalıdır (Bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Kırılmış ya da ezilmiş tabletlerin cilt ya da müköz membranlar ile doğrudan temasından kaçınılmalıdır. Böyle bir temas oluşursa, su ve sabunla iyice yıkanmalı, gözler ise yalnızca su ile yıkanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Serum kreatinin ya da kreatinin klerens düzeyleri dikkatle izlenmelidir. Kreatinin klerensi doğrultusunda, erişkin hastalarda aşağıdaki tablo 1'de gösterildiği şekilde doz ayarlaması gereklidir (Bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri; 5.2. Farmakokinetik özellikler- Hastalardaki karakteristik özellikler).

Tablo 1. Böbrek yetmezliği olan hastalarda VALCYTE tablet dozu

<u>Kl_{KR} (mL/dk)</u>	<u>İndüksiyon dozu</u>	<u>İdame dozu</u>
≥ 60	Günde iki kez 900 mg	Günde bir kez 900 mg
40 – 59	Günde iki kez 450 mg	Günde bir kez 450 mg
25 – 39	Günde bir kez 450 mg	İki günde bir 450 mg
10 –24	İki günde bir 450 mg	Haftada iki kez 450 mg
< 10	Tavsiye edilmemektedir	Tavsiye edilmemektedir

Kreatinin klerensi, serum kreatinine bağı olarak aşağıdaki formül yoluyla hesaplanabilir:

$$\text{Erkekler için} = \frac{(140 - \text{yaş [yıl]}) \times (\text{vücut ağırlığı [kg]})}{(72) \times (0.011 \times \text{serum kreatinin [mikromol/L]})}$$

Kadınlar için= 0.85 x erkeklerdeki değer

Hemodiyalize giren hastalar:

Hemodiyaliz alan hastalara (KRRKl < 10 ml/dk) doz tavsiyesi verilemez. Bu yüzden bu hastalarda VALCYTE kullanılmamalıdır (Bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve 5.2. Farmakokinetik Özellikler).

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda VALCYTE'in etkililiği ve güvenliliğine ilişkin çalışma yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

VALCYTE'nin pediyatrik hastalardaki güvenliliği ve etkililiği yeterli ve kontrollü klinik çalışmalarda belirlenmemiştir. Güncel veri 4.8, 5.1 ve 5.2'de tanımlanmıştır fakat doz için öneri yapılamaz.

Geriyatrik popülasyon:

Bu hasta popülasyonundaki güvenlilik ve etkinlik henüz belirlenmemiştir.

4.3 Kontrendikasyonlar

- VALCYTE, valgansiklovir, gansiklovir, ya da ilacın bileşenlerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.
- VALCYTE ile asiklovir ve valasiklovir kimyasal yapılarının benzerliği nedeniyle, bu ilaçlar arasında bir çapraz duyarlılık reaksiyonu oluşması mümkündür. Bu nedenle VALCYTE'in asiklovir ve valasiklovire karşı aşırı duyarlılık durumlarında kullanılmaması gerekmektedir.
- Emzirme döneminde kullanılmamalıdır.
- Mutlak nötrofil sayımı 500 hücre/µL'den, ya da trombosit sayımı 25 000/µL'den, veya hemoglobin 8 g/dL'den düşük ise, tedavi başlatılmamalıdır (Bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri; 4.8. İstenmeyen etkiler).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

VALCYTE insanlarda, doğum defektleri ve kanserlere yol açma olasılığı taşıyan, potansiyel bir teratojen ve karsinojen olarak ele alınmalıdır (Bkz. 6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer önlemler). VALCYTE'in aynı zamanda, spermatogenezde geçici ya da kalıcı inhibisyona yol açabileceği de düşünülmektedir (Bkz. 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri- Teratojenite; 4.6.

Gebelik ve laktasyon; 4.8. İstenmeyen etkiler). Valgansiklovir'in, uzun dönem kullanımda karsinojenite ve üreme toksisitesine neden olma potansiyeli vardır.

VALCYTE (ve gansiklovir) ile tedavi edilen hastalarda, ağır lökopeni, nötropeni, anemi, trombositopeni, pansitopeni, kemik iliği depresyonu ve aplastik anemi gözlenmiştir. (Bkz. 5.2. Farmakokinetik özellikler- Hastalardaki karakteristik özellikler; 4.8. İstenmeyen etkiler). Mutlak nötrofil sayımı 500 hücre/ μ L'den, ya da trombosit sayımı 25 000/ μ L'den, veya hemoglobin 8 g/dL'den düşük ise, tedavi başlatılmamalıdır (Bkz. 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli- Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler; 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri; 4.8. İstenmeyen etkiler).

Profilaksi için kullanımın 100 günü aşması halinde lökopeni ve nötropeni gelişme riski dikkate alınmalıdır (Bkz. 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli; 4.8. İstenmeyen etkiler; 5.1 Farmakodinamik özellikler) .

VALCYTE, önceden var olan hematolojik sitopeni veya ilaçla ilgili hematolojik sitopeni hikayesi olan hastalarda ve radyoterapi alan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda yakın hematolojik takip yapılmalıdır.

Tedavi süresince tam kan ve trombosit sayımları izlenmelidir. Ağır lökopeni, nötropeni, anemi ve/veya trombositopeni olan hastalarda, hematopoetik büyüme faktörleriyle tedavi ve/veya doz azaltımlarının gündeme getirilmesi önerilir (Bkz. 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli- Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler; 4.8. İstenmeyen etkiler).

Böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda, kreatinin klerensi temelinde doz ayarlamaları gereklidir (Bkz. 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli- Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler; 5.2. Farmakokinetik özellikler- Hastalardaki karakteristik özellikler).

VALCYTE, hemodiyalize giren hastalarda kullanılmamalıdır (Bkz. 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli; 5.2. Farmakokinetik özellikler).

İmipenem-silastatin ve gansiklovir almakta olan hastalarda konvülsiyonlar bildirilmiştir. VALCYTE, olası yararları potansiyel risklerine ağır basmadığı sürece, imipenem-silastatin ile eş zamanlı olarak kullanılmamalıdır (Bkz. 4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Miyelosupresif ajanlar (Zidovudin) ve VALCYTE'in her ikisi de nötropeni ve anemiye neden olma potansiyeline sahiptirler. Bazı hastalar, tam dozlarda uygulanan eş zamanlı tedaviyi tolere edemeyebilirler. Toksikite bu hastalarda dikkatle izlenmelidir (Bkz. 4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Transplantasyonda görülen CMV hastalığının profilaktik tedavisinde valgansiklovir'in kullanıldığı kontrollü klinik çalışma, bölüm 5.1'de anlatıldığı

üzere, akciğer ve barsak nakli almış hastaları içermemektedir. Bu nedenle bu hasta grubunda tecrübe sınırlıdır.

VALCYTE ile birlikte kullanıldığında, didanozin plazma konsantrasyonları yükselebilir; bu nedenle hastaların, didanozin toksisitesi yönünden yakından izlenmeleri gereklidir (Bkz. 4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Kemik iliğini baskılayıcı ya da böbrek bozuklukları ile ilişkili oldukları bilinen diğer ilaçların VALCYTE ile birlikte kullanılmaları, toksisite artışı ile sonuçlanabilir. Ayrıca böbrek fonksiyonlarını etkileyen ilaçlar ile tedavi edilen hastalar toksisite artışı belirtileri açısından yakından gözlemlenmelidir (Bkz. 4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Doğum yapabilecek kadınlara ve erkeklere uyarılar:

Valgansiklovir tedavisine başlanmadan önce, hastalar fetusa yönelik potansiyel riskler konusunda uyarılmalıdır. VALCYTE'in klinik toksisiteyi arasında granulositopeni, anemi ve trombositopeni yer almakta olup, hayvan deneylerinde gansiklovirin mutajenik, karsinojenik, teratojenik, aspermatogenetik olduğu ve dişilerde üreme yeteneğini baskıladığı görülmüştür. Bu sebeple VALCYTE insanlarda potansiyel bir teratojen ve karsinojen olarak kabul edilebilir ve doğum kusurlarına ve kansere yol açma potansiyeli vardır.

Gansiklovir, önerilen dozlarda, spermatogenezde geçici ya da kalıcı bir inhibisyona yol açabilir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar. Erkek hastalara, VALCYTE tedavisi sırasında ve tedaviden sonra en az 90 gün boyunca, bariyer yöntemiyle kontrasepsiyon uygulamaları tavsiye edilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim biçimleri

VALCYTE ile görülen ilaç etkileşimleri:

Valgansiklovir ile *in-vivo* ilaç etkileşimi çalışması yapılmamıştır. VALCYTE, gansiklovire metabolize olduğundan; gansiklovir ile ilişkili sistemik ilaç etkileşimleri, VALCYTE için de beklenebilir.

Gansiklovir ile görülen ilaç etkileşimleri:

İmipenem-silastatin

Gansiklovir ile eş-zamanlı olarak imipenem-silastatin alan hastalarda konvülsiyonlar bildirilmiştir. Beklenen yararlar olası risklere karşı ağır basmadığı sürece bu ilaçlar eş-zamanlı olarak kullanılmamalıdır (Bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Probenesid

Oral gansiklovir ile verilen probenesid, gansiklovir'in renal klerensinde istatistiksel olarak anlamlı (%20) bir azalma ile sonuçlanmış; bu ise gansiklovir'in vücutta kalış süresinde istatistiksel olarak anlamlı (%40) bir artışa yol açmıştır. Bu değişiklikler, böbrek tübüllerinden sekresyonda yarışmacı bir etkileşim mekanizması ile uyumludur. Bu nedenle probenesid ve VALCYTE almakta olan hastalar, gansiklovir toksisitesi yönünden yakından izlenmelidirler.

Zidovudin

Oral gansiklovir varlığında zidovudin verildiğinde, zidovudin eğri altı alanında (EAA) küçük (%17), ama istatistik olarak anlamlı bir artış söz konusudur. Aynı zamanda, istatistiksel anlamlılık taşımamakla birlikte, zidovudin ile birlikte uygulandığında, daha düşük gansiklovir konsantrasyonlarına doğru bir eğilim de bulunmaktadır. Yine de, gerek zidovudin gerekse gansiklovir nötropeni ve anemiye neden olma potansiyeli taşıdıkları için, bazı hastalar tam dozlar kullanılarak yapılan eş-zamanlı tedaviyi tolere edemeyebilirler (Bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Didanozin

Gansiklovir (hem intravenöz hem oral) ile birlikte verildiğinde, didanozin plazma konsantrasyonları sürekli olarak yüksek bulunmuştur. 3 ve 6 g/gün oral gansiklovir dozlarında, didanozin eğri altı alan (EAA) değerlerinde %84'ten %124'e varan artışlar ve benzer şekilde 5 ve 10 mg/kg/gün intravenöz dozlarda didanozin AUC değerlerinde %38 ile %67 aralığında değişen artışlar gözlenmiştir. Gansiklovir konsantrasyonları üzerinde klinik olarak belirgin bir etki bulunmamaktadır. Ancak gansiklovir varlığında didanozin plazma konsantrasyonlarındaki artış nedeniyle, hastalar didanozin toksisitesi için yakından izlenmelidir (Bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Mikofenolat mofetil

Önerilen oral mikofenolat mofetil (MMF) ve i.v. gansiklovir dozları ile yapılan tek doz uygulama çalışmasının sonuçlarına ve böbrek bozukluğunun MMF ve gansiklovir farmakokinetiği üzerindeki bilinen etkilerine dayanarak, bu ajanların birlikte uygulanmalarının (böbrek tübüllerinde sekresyon için yarışmacı olma potansiyeli söz konusudur), mikofenolik asidin fenolik glukuronid bileşiği (MPAG) ve gansiklovir konsantrasyonlarında artışla sonuçlanacağı öngörülmektedir. Mikofenolik asit (MPA) farmakokinetiğinde önemli ölçüde bir değişiklik beklenmez ve MMF doz ayarlaması gerekmemektedir. MMF ve gansiklovir'in birlikte uygulandığı böbrek yetmezliği olan hastalarda, gansiklovir dozu konusundaki önerilere uyulmalı ve hastalar dikkatle izlenmelidir.

Hem MMF hem de gansiklovirin nötropeni ve lökopeniye sebep olma potansiyeli olduğundan, hastalar aditif toksisite için yakından gözlemlenmelidir.

Zalsitabin

Gansiklovir ve zalsitabinin birlikte kullanımından sonra klinik olarak belirgin farmakokinetik değişiklikler gözlenmemiştir. Hem gansiklovir hem de zalsitabinin periferik nötropeniye sebep olma potansiyeli olduğundan, hastalar bu tür olaylar için yakından gözlemlenmelidir.

Stavudin

Stavudin ve oral gansiklovir kombinasyon şeklinde verildiğinde istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir etkileşim gözlenmemiştir.

Trimetoprim

Trimetoprim ve oral gansiklovirin kombinasyon halinde verilmesinden sonra klinik olarak belirgin bir farmakokinetik etkileşim gözlenmemiştir. Fakat, her iki ilaç da miyelosupresif olarak bilindiğinden, toksisite gelişme potansiyeli vardır bu yüzden potansiyel faydalar risklerden fazlaysa ilaçlar beraber kullanılmalıdır.

Siklosporin

Plazma siklosporin çukur değerlerinin karşılaştırılmasına dayalı olarak, gansiklovir verilmesinin siklosporin farmakokinetiğini etkilediği yönünde bir veri bulunmamaktadır. Ancak gansiklovir tedavisi başlatıldıktan sonra, maksimum serum kreatinin değerinde artışa yönelik bazı veriler elde edilmiştir.

Diğer antiretroviraller

Klinik olarak anlamlı konsantrasyonlarda, gansiklovir varlığında HIV'in ya da çeşitli antiretroviral ilaçların varlığında CMV'nin inhibisyonunda sinerjistik veya antagonistik etki olması mümkün gözükmemektedir. Örneğin proteaz inhibitörleri ve non nükleozid geri dönüşüm transkriptaz inhibitörleri (NNRTI) ile metabolik etkileşim, valgansiklovir veya gansiklovir metabolizmasına P450'nin dahil olmaması sebebiyle mümkün gözükmemektedir.

Diğer potansiyel ilaç etkileşimleri

Gansiklovir, kemik iliği, testis ve cilt ve gastrointestinal mukozanın germinal tabakaları gibi hızla bölünen hücre popülasyonlarının replikasyonlarını inhibe eden diğer ilaçlar ile birlikte veya hemen öncesinde ve sonrasında verildiğinde toksisite artabilir. Bu tip ilaçların örnekleri; dapson, pentamidin, flusitozin, vinkristin, vinblastin, adriamisin, amfoterisin B, trimetoprim/sülfa kombinasyonları, nükleozid analogları ve hidroksiüre).

Gansiklovir böbreklerden atılmaktadır bu sebep ile VALCYTE, (Bkz. 5.2. Farmakokinetik özellikler) gansiklovirinin renal klerensinin azalmasına ve ilaca maruz kalmanın artmasına sebep olabilecek ilaçlar ile birlikte kullanıldığında toksisite artabilir. Gansiklovir tarafından renal klerens iki yolla inhibe edilebilir: a) sidofvir ve forkarnet gibi ilaçlardan kaynaklanan nefrotoksisite ve b) nükleozid analogları gibi yol açan ilaçlar tarafından böbrekte tübüler sekresyonun yarışmalı inhibisyonu.

Bu nedenle bu ilaçların valgansiklovir ile birlikte uygulanmaları yalnızca, beklenen yararlar olası risklere karşı ağır bastığında gündeme getirilmelidir (Bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar. Erkek hastalara, VALCYTE tedavisi sırasında ve tedaviden sonra en az 90 gün boyunca, bariyer yöntemiyle kontrasepsiyon uygulamaları tavsiye edilmelidir (Bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Gebelik dönemi

İnsanlardaki gebelikte VALCYTE kullanımının güvenliliği belirlenmemiştir. Gansiklovir plesentaya kolaylıkla geçmektedir. Farmakolojik etki mekanizması ve hayvan üreme toksisite çalışmaları esas alınarak insanlarda teorik olarak teratojenik riski vardır. Annede beklenen yarar fetus üzerindeki potansiyel teratojenik risklere karşı ağır basmadığı sürece, gebe kadınlarda VALCYTE kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Valgansiklovir veya gansiklovir ile peri- ya da postnatal gelişim çalışmaları yapılmamıştır. Gansiklovirin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir, fakat gansiklovirin anne sütüne geçmesi ve bebekte ciddi advers reaksiyonlara yol açması olasılığı ihmal edilemez. Bu nedenle, VALCYTE kullanımı sırasında emzirme bırakılmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite

Valgansiklovir hızla ve tamamen gansiklovire dönüştüğü için üreme toksisitesi çalışmaları tekrarlanmamıştır. Gansiklovir hayvanlarda üreme yeteneğinde bozukluğa ve teratojenisiteye neden olmuştur (5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri- Teratojenisite, Fertilite bozukluğu). Dolayısıyla VALCYTE ile tedavisi sırasında kadınların tedavi süresince ve erkeklerin ise hem tedavi süresince hem de tedaviden sonra en az 90 gün boyunca, kontrasepsiyon uygulamaları tavsiye edilmelidir.

4.7 Araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma yeteneğine etkileri üzerine hiç çalışma yapılmamıştır.

VALCYTE ve/veya gansiklovir kullanımında konvülsiyonlar, sedasyon, sersemlik, ataksi ve/veya konfüzyon bildirilmiştir. Ortaya çıkabilecek bu tür etkiler, hastanın araç ve makine kullanma becerileri de dahil olmak üzere, uyanık ve tetikte olmayı gerektiren işleri etkileyebilirler. Bu yönden hastalar uyarılmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Her bir sistem organ sınıfı içinde advers etkiler, aşağıdaki kural kullanılarak değerlendirilir: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ile $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ile $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$ ile $< 1/1,000$); çok seyrek ($< 1/10,000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Valgansiklovir, gansiklovir'in bir ön-ilacıdır ve oral uygulama sonrasında hızla ve büyük ölçüde gansiklovir'e metabolize olur. Dolayısıyla, gansiklovir kullanımıyla ilişkili olduğu bilinen istenmeyen etkilerin, VALCYTE ile de ortaya çıkabileceği beklenebilir. VALCYTE ile yapılan klinik çalışmalarda gözlenen istenmeyen etkilerin hepsi de, önceden gansiklovir ile gözlenmiştir. Valgansiklovir kullanımını takiben en yaygın rapor edilen advers olaylar nötropeni, anemi ve ishaldir.

Valgansiklovir ve gansiklovir oral formülasyonu, gansiklovirin intravenöz formülasyonu ile karşılaştırıldığında daha yüksek diyare riski ile ilişkilendirilmiştir. Ek olarak, valgansiklovir oral gansiklovir ile karşılaştırıldığında daha yüksek nötropeni ve lökopeni ile ilişkilendirilmiştir.

Ağır nötropeni (<500 ANC/ μ l), valgansiklovir ile tedavi gören CMV retiniti hastalarında valgansiklovir veya oral gansiklovir alan solid organ transplantasyonu hastalarına göre daha sık görülmüştür.

Valgansiklovir, oral gansiklovir ve intravenöz gansiklovir ile yapılan klinik çalışmalarda rapor edilen advers olayların sıklığı aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Aşağıda listelenen advers olaylar, AIDS’li hastalarda kapılan klinik çalışmada CMV retinitinin başlangıç veya idame tedavisi için veya karaciğer, böbrek veya kalp transplantasyonu hastalarında CMV hastalığının profilaksisi için rapor edilmiştir. Tabloda parantez içindeki (ağır) terimi, hastalarda rapor edilen advers olayların bu spesifik sıklıkta hem hafif/orta şiddette ve hem de ağır/hayatı tehdit edici şiddette olduğunu göstermektedir.

Tablo 2

Vücut sistemi	Çok yaygın ($\geq 1/10$)	Yaygın ($\geq 1/100$-<1/10)	Yaygın olmayan ($\geq 1/1000$-<1/100)	Seyrek ($\geq 1/10000$-<1/1000)
Enfeksiyonlar ve Enfestasyonlar		Oral kandidiyaz, sepsis (bakteriyemi, viremi), selülit, idrar yolları enfeksiyonu		
Kan ve lenfatik sistem bozuklukları	(Ağır) Nötropeni Anemi	Ağır anemi, (Ağır) trombositopeni, (Ağır) Lökopeni, (Ağır) Pansitopeni	Kemik iliği depresyonu	Aplastik anemi
İmmün sistem bozuklukları			Anaflaktik reaksiyonlar	
Metabolizma ve beslenme bozuklukları		İştah azalması, anoreksi		
Psikiyatrik bozukluklar		Depresyon, anksiyete, konfüzyon, anormal düşünceler	Ajitasyon, psikotik bozukluklar, halüsinasyon	
Sinir sistemi bozuklukları		Baş ağrısı, uykusuzluk, disguzi (tat alma bozuklukları),	Titreme	

		hipoastezi, parestezi, periferal nöropati, baş dönmesi (vertigo hariç), konvülsiyon		
Göz bozukluklar		Makular ödem, retinal ayrılma, vitröz bozukluk, göz ağrısı	Anormal görme, konjonktivit	
Kulak ve iç kulak bozuklukları		Kulak ağrısı	Sağırılık	
Kardiyovasküler sistem bozuklukları			Aritmi, hipotansiyon	
Solunum, göğüs ve mediastinal bozukluklar	Dispne	Öksürük		
Gastrointestinal sistem bozuklukları	İshal	Bulantı, kusma, üst karın ağrısı, dispepsi, kabızlık, gaz, disfaji	Karında şişkinlik, ağız ülseri, pankreatit	
Hepatik sistem bozuklukları		(Ağır) Karaciğer fonksiyonlarında anormallik, kan alkalın fosfat yükselmesi, aspartat aminotransferaz yükselmesi	Alanin aminotransferaz yükselmesi	
Deri ve deri-altı doku hastalıkları		Dermatit, gece terlemesi, kaşıntı	Alopasi, ürtiker, kuru cilt	
Kas-iskelet sistemi bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları		Sırt ağrısı, miyalji, altralji, kas krampları		
Renal ve Genito-üriner sistem bozuklukları		Düşük renal kreatinin klerensi, böbrek bozukluğu	Hematuri, böbrek yetmezliği	
Üreme sistemi ve meme bozuklukları			Erkeklerde azalmış fertilitite	

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		Yorgunluk, yüksek ateş, titreme, ağrı, göğüs ağrısı, keyifsizlik, halsizlik		
Araştırmalar		Kilo kaybı, kan kreatinin düzeyinde yükselme		

Ağır trombositopeni, hayatı tehdit edici kanama ile ilişkilendirilebilir.

Pediyatrikler

Valgansiklovire maruz kalma hakkında çok limitli pediyatrik data bulunmaktadır (Bkz. Farmakodinamik özellikler; 4.4. Farmakokinetik özellikler). Tedavi alan tüm pediyatrik popülasyonda çok yaygın (%10 dan fazla) meydana gelen advers olayların özeti aşağıda verilmektedir.

Vücut Sistemi	Klinik çalışmalarda çok yaygın rapor edilen advers olaylar
Kan ve lenfatik sistem bozuklukları	Anemi, nötropeni
Kardiyovasküler sistem bozuklukları	Hipertansyon
Solunum, göğüs ve mediastinal bozukluklar	Üst solunum yolları enfeksiyonu
Gastrointestinal sistem bozuklukları	İshal, bulantı, kusma, kabızlık
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yüksek ateş, organ reddi

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Valgansiklovir ile edinilen doz aşımı deneyimleri

Bir erişkin hastada, böbrek bozukluğunun (kreatinin klerensi azalmış) derecesi için önerilen dozun en az 10 kat daha fazlasını bir süre aldıktan sonra, fatal kemik iliği baskılanması gelişmiştir (medüller aplazi).

Valgansiklovir doz aşımının aynı zamanda, renal toksisitede artış ile de sonuçlanabileceği beklenmektedir (Bkz. 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli; 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Aşırı dozda valgansiklovir alan hastalarda, plazma düzeylerini azaltmak için hemodiyaliz ve hidrasyon yararlı olabilir (Bkz. 5.2. Farmakokinetik özellikler-Hastalardaki karakteristik özellikler).

İntravenöz gansiklovir ile edinilen doz aşımı deneyimleri

İntravenöz gansiklovir için yapılan doz aşımı bildirimleri, klinik araştırmalardan ve pazarlama sonrası kullanım deneyimlerinden gelmiştir. Bu olguların bazılarında

herhangi bir istenmeyen olay bildirilmemiştir. Hastaların büyük çoğunluğunda, aşağıdaki istenmeyen olayların bir ya da daha fazlası ortaya çıkmıştır:

- *Hematolojik toksisite*: pansitopeni, kemik iliği baskılanması, medüller aplazi, lökopeni, nötropeni, granülositopeni.
- *Hepatoksisite*: hepatit, karaciğer fonksiyon bozuklukları.
- *Renal toksisite*: önceden böbrek bozukluğu olan bir hastada hematürinin kötüleşmesi, akut böbrek yetmezliği, kreatinin artışı.
- *Gastrointestinal toksisite*: karın ağrısı, diyare, kusma.
- *Nörotoksisite*: generalize tremor, konvülsiyon.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

ATC kodu: J05A B14

Farmakoterapötik grubu: Sistemik kullanım için antiinfektifler, Sistemik kullanım için antiviraller, Direkt etki eden antiviraller.

Etki mekanizması:

Valgansiklovir, gansiklovir'in bir L-valin esteridir (ön-ilaç); oral uygulamadan sonra barsaklar ve karaciğerde bulunan esterazlar tarafından hızla gansiklovir'e metabolize edilir. Gansiklovir, in vitro ve in vivo ortamlarda Herpes virüslerin replikasyonunu inhibe eden 2'-deoksiguanozin'in sentetik bir analogudur. Duyarlı insan virüsleri arasında insan sitomegalovirüsü (HCMV), Herpes simpleks virüs-1 ve 2 (HSV-1 ve HSV-2), insan Herpes virüsü -6, -7 ve -8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), Epstein-Barr virüsü (EBV), Varisella-zoster virüsü (VZV) ve hepatit B virüsü (HBV) bulunmaktadır.

Sitomegalovirüs (CMV) ile enfekte hücrelerde gansiklovir, ilk olarak, bir viral protein kinaz olan pUL97 tarafından gansiklovir monofosfata fosforile edilir. Hücrelerdeki kinazlar tarafından yapılan ileri fosforilasyon ile gansiklovir trifosfat oluşur ve bu madde de daha sonra hücre içinde yavaş metabolize olur. Yarı ömürleri sırasıyla 18 saat ve 6 ila 24 saat olan HSV ve HCMV ile enfekte hücrelerde, ekstraselüler gansiklovir'in uzaklaştırılmasından sonra bu olayların oluştuğu gösterilmiştir. Fosforilasyonun geniş ölçüde viral kinaza bağlı olması nedeniyle, gansiklovir fosforilasyonu tercihen, virüs ile enfekte hücrelerde oluşmaktadır.

Gansiklovir'in virüstatik aktivitesi, viral DNA sentezinin aşağıdaki yollarla inhibe edilmesine bağlıdır; (a) deoksiguanozin trifosfatın viral DNA polimeraz tarafından DNA ile bütünleştirilmesinin yarışmalı inhibisyonu ve (b) gansiklovir trifosfatın viral DNA ile bütünleşmesi ve böylelikle DNA uzamasının sonlanmasına ya da son derecede kısıtlanmasına neden olması.

Gansiklovir'in in vitro ortamda CMV'ye karşı tipik antiviral IC₅₀ değeri, 0.08 µM (0.02 µg/mL) ile 14 µM (3.5 µg/mL) arasındadır. VALCYTE'in klinik antiviral etki çalışmaları yeni teşhis edilmiş CMV retinitli AIDS hastalarında yapılmıştır. CMV dökülmesi çalışmaya giriş döneminde %46 iken (32/69), dört haftalık VALCYTE tedavisinden sonra %7'ye (4/55) kadar azalmıştır.

CMV retinitinin tedavisi:

VALCYTE klinik çalışmaları AIDS ve CMV retiniti olan hastalarla yapılmıştır. VALCYTE, CMV retinitinin indüksiyon tedavisinde intravenöz gansiklovir ile karşılaştırılabilir bir etkinlik göstermiştir.

VALCYTE veya intravenöz gansiklovir ile indüksiyon tedavisi için yapılan bir çalışma için yeni teşhis edilmiş CMV retiniti olan hastalar randomize edilmiştir. 4. haftada CMV retinitinde ilerleme olan hastaların oranı her iki grupta da aynıdır.

İndüksiyon tedavi dozlamasının ardından bu çalışmadaki hastalar günde 900 mg'lık VALCYTE idame tedavisi almışlardır. Randomizasyondan CMV retinitinin ilerlemesine kadar olan ortalama (medyan) süre VALCYTE ile indüksiyon ve idame tedavisi alan grupta 226 (160) gün, intravenöz gansiklovir ile indüksiyon tedavisi ve VALCYTE idame tedavisi alan grupta 219 (125) gündür.

VALCYTE, CMV retinitinin tedavisinde etkili olduğu gösterilmiş olan intravenöz gansiklovir'in önerilen dozları ile elde edilene benzer bir sistemik gansiklovir maruziyeti sağlar. Gansiklovir EAA değerinin, CMV retinitinin progresyon zamanı ile ilgili olduğu gösterilmiştir.

Transplantasyon sonrası CMV hastalığının önlenmesi:

Viral direnç

Kronik valgansiklovir uygulamalarından sonra, gansiklovir monofosforilasyonundan sorumlu viral kinaz geninde (UL97) ve/veya viral polimeraz geninde (UL54) oluşan mutasyonların seleksiyonu yoluyla, gansiklovir'e karşı dirençli virüsler ortaya çıkabilmektedir. UL97 geninde mutasyonlar taşıyan virüsler sadece gansiklovir'e karşı dirençli iken, UL54 geninde mutasyonlar olan virüsler, viral polimerazı hedefleyen başka antivirallere karşı çapraz direnç gösterebilmektedirler; ya da bu türlü antivirallere karşı dirençli olanlar, gansiklovir'e de direnç gösterebilmektedir.

CMV retinitinin tedavisi

CMV hastalığı olan 148 hastanın polimorfonükleer lökosit (PMNL) izolatlarındaki CMV genotipik analizinin dahil olduğu bir klinik bir çalışmanın sonuçları, valgansiklovir tedavisinin 3, 6, 12 ve 18 ay sonrasında sırasıyla % 2.2, % 6.5, % 12.8 ve % 15.3 UL97 mutasyonlarını içermektedir

Transplantasyon sonrası CMV hastalığının önlenmesi

Toplanan PMNL numunelerinde CMV'nin genotipik analizi ile direnç çalışılmıştır i) 100. günde (çalışma ilacı profilaksisinin sonu), ve ii) transplantasyondan sonraki 6 aya kadar şüpheli CMV hastalığı vakalarında. Valgansiklovir almak üzere randomize edilen 245 hastadan, test için 198 adet 100. gün numunesi alınmıştır, gansiklovire direnç mutasyonları gözlenmemiştir. Bu, oral gansiklovir karşılaştırma kolundaki hastalardan test edilen 103 numunede tespit edilen (% 1.9) 2 gansiklovire direnç mutasyonları ile karşılaştırılabilir.

Valgansiklovir almak üzere randomize edilen 245 hastadan, CMV hastalığı şüphesi olan 50 hastaya ait numune test edilmiş ve direnç mutasyonu gözlenmemiştir. Gansiklovir karşılaştırma kolundaki 125 hastadan CMV hastalığı şüphesi olan 29 hastaya ait numune test edilmiş, 2 direnç mutasyonu gözlenmiştir. Bu da % 6.9'luk bir direnç insidansı vermektedir.

Pediyatrikte kullanımı

VALCYTE'nin pediyatrik hastalardaki güvenliliği ve etkinliği yeterli ve kontrollü klinik çalışmalarda belirlenmemiştir.

5.2 Farmakokinetik Özellikler

Genel özellikler

Valgansiklovir'in farmakokinetik özellikleri HIV- (Human immuno deficiency virus - İnsan immün yetmezlik virüsü) ve CMV- seropozitif hastalarda ve CMV retinitisi olan AIDS hastalarında ve solid organ transplantasyonu hastalarında değerlendirilmiştir.

Valgansiklovirin gansiklovire dönüşümünü kontrol eden parametreler biyoyararlanım ve renal fonksiyondur. Valgansiklovirin biyoyararlanımı çalışılan bütün hasta popülasyonlarında karşılaştırılabilir. Renal fonksiyon doz algoritmasına göre gansiklovirin kalp, böbrek ve karaciğer transplantasyonu hastalarında sistemik maruz kalımı, oral valgansiklovir uygulamasından sonra benzerdir.

Emilim:

Valgansiklovir, gansiklovir'in bir ön-ilacıdır; gastrointestinal kanaldan hızla emilir ve barsak duvarı ve karaciğerde hızlı bir şekilde gansiklovir'e metabolize edilir. Valgansiklovir'den oluşan gansiklovir'in mutlak biyoyararlanımı %60 civarındadır. Valgansiklovir ile sistemik temas kısa süreli ve düşüktür, AUC_{24} ve C_{maks} değerleri gansiklovir'in AUC_{24} ve C_{maks} değerlerinin sırasıyla %1 ve %3'ü kadardır.

450 ile 2625 mg doz aralığındaki valgansiklovir uygulamasından sonra doz ile gansiklovir AUC değerleri arasındaki orantısallık, yalnızca tok karnına iken ortaya konulmuştur. Valgansiklovir önerilen doz olan 900 mg dozunda besinlerle birlikte verildiğinde, hem ortalama gansiklovir AUC_{24} hem de ortalama gansiklovir C_{maks} değerlerinde sırasıyla yaklaşık %30 ve %14'lük artışlar görülmüştür. Bu nedenle VALCYTE'in besinlerle birlikte alınması önerilmektedir (Bkz. 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli).

Dağılım:

Valgansiklovir'in hızlı bir şekilde gansiklovir'e çevrilmesi nedeniyle, VALCYTE'in proteinlere bağlanması belirlenmemiştir. Gansiklovir'in plazma proteinlerine bağlanma oranı 0.5 ile 51 $\mu\text{g/mL}$ 'lik konsantrasyonlarda %1-2 olmuştur. Gansiklovir'in intravenöz uygulamadan sonra kararlı durum dağılım hacmi 0.680 ± 0.161 L/kg bulunmuştur.

Metabolizma:

Valgansiklovir hızla ve yoğun bir şekilde gansiklovir'e hidrolize olur; başka hiçbir metabolit saptanmamıştır. Oral yoldan uygulanan radyoaktif işaretli gansiklovir'in (1000 mg tek doz) hiçbir metaboliti dışkı ya da idrarda bulunan radyoaktivitenin %1-2'den daha fazlasına neden olmamıştır.

Eliminasyon:

VALCYTE uygulamasından sonra valgansiklovir'in majör eliminasyon yolu, glomerüler filtrasyon ve aktif tübüler sekresyon mekanizmalarıyla, gansiklovir halinde böbreklerden atılımdır. Renal klerens, sistemik gansiklovir klerensinin %81.5 ± %22'sinden sorumludur.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

450 ila 2625 mg doz aralığındaki valgansiklovir uygulamasından sonra doz ile gansiklovir EAA değerleri arasındaki orantısallık, yalnızca tok karnına iken ortaya konulmuştur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek bozukluğu olan hastalar:

Azalmakta olan böbrek fonksiyonları, valgansiklovir'den oluşan gansiklovir klerensinde azalma, ve terminal yarı ömründe buna karşılık gelen bir artış ile sonuçlanmıştır. Bu nedenle böbrekleri bozulmuş olan hastalarda doz ayarlaması gereklidir (Bkz. 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli- Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler; 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Karaciğer bozukluğu olan hastalar:

Karaciğer bozukluğu olan hastalarda Valcyte tabletin etkisi ve güvenliliği çalışılmamıştır. Gansiklovir böbreklerden atıldığı için karaciğer bozukluğunun farmakokinetiğini etkilemesi beklenmez bu sebeple özel doz tavsiyesi yapılmamıştır.

Hemodiyalize giren hastalar:

Hemodiyaliz alan hastalara Valcyte 450 mg film kaplı tablet doz tavsiyesi verilemez. Çünkü bu hastaların bir seferde almaları gereken doz miktarı 450 mg'dan azdır. Bu sebeple, bu hastalarda Valcyte kullanılmamalıdır (Bkz. 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli- Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler; 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Pediyatrik hastalar:

Gansiklovir farmakokinetiği, 4 ila 16 yaş arasında toplam 109 pediyatrik organ nakli hastasının katıldığı üç çalışmada valgansiklovir uygulamasından sonra değerlendirilmiştir (109 hastanın 106'sı farmakokinetik için değerlendirilebilmiştir). Bu çalışmalarda hastalar, bir yetişkin 5 mg/kg intravenöz dozuna (70 kg referans vücut ağırlığı) eşdeğer bir maruziyet elde etmek için günlük intravenöz gansiklovir dozları almıştır ve/veya bir yetişkin 900 mg doza eşdeğer maruziyet elde etmek için oral valgansiklovir dozu almıştır.

Farmakokinetik, organ türü ve yaş aralığı boyunca benzerdir. Popülasyon farmakokinetik modelleme, biyoyararlanımın yaklaşık %60 olduğunu

düşündürmektedir. Klerens, hem vücut yüzey alanı hem de böbrek fonksiyonu tarafından pozitif olarak etkilenmiştir.

70.4 mL/dakika kreatinin klerensine sahip bir hasta için ortalama toplam klerens 5.3 L/saat'tir (88.3 mL/dak). Yaş ve organ türüne göre ortalama C_{maks} ve EAA, Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3. Pediyatrik hastalarda yaşa göre ortalama (\pm SD) gansiklovir farmakokinetiği (Çalışma WV16726)

Farmakokinetik parametre		Yaş Grubu (Yıl)		
		≤ 2 (n=2)	$> 2 - < 12$ (n=12)*	≥ 12 (n=19)
Böbrek (n=33)	$EAA_{0-24\text{saat}}$ (mcg \cdot saat/mL)	65.2 (16.6)	55.0 (11.9)	50.0 (11.6)
	C_{maks} (mcg/mL)	10.0 (0.04)	8.74 (2.49)	7.85 (2.10)
	$t_{1/2}$ (saat)	3.10 (0.59)	4.40 (1.41)	5.67 (1.06)
		≤ 2 (n=9)	$> 2 - < 12$ (n=6)	≥ 12 (n=2)
Karaciğer (n=17)	$EAA_{0-24\text{saat}}$ (mcg \cdot saat/mL)	69.4 (35.4)	58.4 (6.18)	35.6 (2.76)
	C_{maks} (mcg/mL)	11.7 (3.59)	9.35 (2.33)	5.55 (1.34)
	$t_{1/2}$ (saat)	2.72 (1.32)	3.61 (0.80)	4.50 (0.25)
		≤ 2 (n=6)	$> 2 - < 12$ (n=2)	≥ 12 (n=4)
Kalp (n=12)	$EAA_{0-24\text{saat}}$ (mcg \cdot saat/mL)	56.3 (23.2)	60.0 (19.3)	61.2 (26.0)
	C_{maks} (mcg/mL)	8.22 (2.44)	12.5 (1.02)	9.50 (3.34)
	$t_{1/2}$ (saat)	3.60 (1.73)	2.62 (0.65)	5.05 (0.70)

* Hem böbrek hem de karaciğer nakli yapılan bir hastanın farmakokinetik profili bu tabloya dahil edilmemiştir çünkü gözlemlenen etkilerin böbrek/karaciğer naklinden mi yoksa hiçbirinden mi kaynaklandığını belirlemek mümkün değildir.

Gansiklovir farmakokinetiği ayrıca semptomatik konjenital CMV hastası olan 8 ila 34 günlük 24 yenidoğanda da değerlendirilmiştir. Tüm hastalar günde iki kere 6 mg/kg intravenöz gansiklovir almıştır. Ardından hastalar oral valgansiklovir ile tedavi edilmiştir; burada valgansiklovir oral çözelti için doz günde iki kere 14 mg/kg ila 20 mg/kg'dir. Yenidoğanlarda günde iki kere 16 mg/kg valgansiklovir oral solüsyon tozu dozu, günde iki kere 6 mg/kg intravenöz gansiklovir ile benzer gansiklovir maruziyeti sağlamıştır ve etkili yetişkin 5 mg/kg intravenöz doza benzer bir gansiklovir maruziyeti elde edilmiştir.

Farmakokinetik modelleme, gansiklovirin yenidoğanlardaki tipik klerens değerinin (L/saat) $0.146 \times A_{\text{ağırlık}}^{1.68}$, dağılım hacminin (L) $1.15 \times A_{\text{ağırlık}}$ ve biyoyararlanımının %54 olduğunu düşündürmektedir.

Faz III, farmakokinetik ve güvenlik çalışmasında, CMV hastalığı gelişme riski bulunan (4 ay-16 yaş arasındaki, n=63) pediatrik solid organ nakli alıcılarında VALCYTE'in günlük dozu Schwartz formülünden türetilen Vücut Yüzey Alanı (VYA) ve kreatinin klerensine (KrKl) dayanır ve aşağıdaki denklem kullanarak hesaplanır:

Pediyatrik Doz (mg) = 7 x VYA x KrKl (Schwartz formülü kullanarak hesaplanmıştır).

$$\text{Mosteller VYA (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{Boy (cm)} \times \text{Kilo (kg)}}{3600}}$$

$$\text{Schwartz Kreatinin Klerensi (mL/ dk/ 1.73 m}^2\text{)} = \frac{k \times \text{Boy (cm)}}{\text{Serum kreatinin (mg/dL)}}$$

2 yaşından küçük hastalar için k= 0,45, 2 ila < 13 yaş arası erkekler ve 2 ila 16 yaş arası kızlar için 0,55 ve 13 ila 16 yaş arası erkekler için 0,7 kullanılmaktadır.

Hesaplanmış Schwartz kreatinin klerensi 150 mL/dak/1.73 m²'yi geçerse, o halde denklemde maksimum 150 mL/dak/1.73 m² değeri kullanılmalıdır.

Dikkat edilmesi gerekir ki, pediatrik dozaj algoritması sadece farmakokinetik verilere dayanarak geliştirilmiştir ve güvenlik ve etkinlik çalışmaları ile doğrulanmamıştır.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Karsinojenite

Valgansiklovir ile yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar gansiklovir ile yapılan pozitif fare karsinojenisite çalışması ile tutarlıdır. Valgansiklovir, gansiklovir gibi potansiyel karsinojendir.

Mutajenite

Valgansiklovir ve gansiklovir, fare lenfoma hücrelerinde mutajenik, memeli hücrelerinde klastojeniktir.

Fertilitenin bozulması

Gansiklovir, hayvanlarda üreme yeteneğinde bozukluklara ve teratojenisiteye neden olur. Dişi fertilitasını baskılar. Aspermatojeniktir.

Valgansiklovir hızla ve tamamen gansiklovire dönüştüğü için üreme toksisitesi çalışmaları tekrarlanmamıştır. Aynı üreme toksisitesi uyarısı her iki ilaca da uygulanabilir (Bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Embriyotoksiktir.

Terapötik düzeylerin altında sistemik gansiklovire maruz kalındığında aspermatojenezin geliştiği hayvan çalışmalarına dayanarak, gansiklovirin (ve valgansiklovir) insan spermatogenezinin inhibisyonuna neden olabileceği düşünülmektedir.

Teratojenite

Gansiklovir hayvanlarda teratojeniteye neden olur.

Valgansiklovir hızla ve tamamen gansiklovire dönüştüğü için üreme toksisitesi çalışmaları tekrarlanmamıştır. Aynı üreme toksisitesi uyarısı her iki ilaca da uygulanabilir (Bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

İnsan plasenta modelinde gansiklovirin plasentayı geçtiği gösterilmiştir. Transferin mekanizması da muhtemelen basit difüzyondur. Transfer 1 ila 10 mg/mL konsantrasyon aralığında doygunluğa erişmiş değildir ve pasif difüzyonla meydana gelmektedir. Gonadotoksik ve nefrotoksik etkileri reversibl, miyelotoksik ve gastrointestinal toksik etkileri irreversibldir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Povidon K-30,
Krospovidon intragranüler,
Krospovidon ekstragranüler,
Mikrokristalize selüloz,
Stearik asit (toz) ve
Opadry pembe YS-1-14519A*
* Opadry pembe YS-1-14519A içeriği:
Hidroksipropil metilselüloz 2910 - 3 cP ve 2910 - 6 cP,
Titanyum dioksit ,
Polietilen glikol 400/makrogol,
Sentetik kırmızı demir oksit,
Polisorbat 80

6.2 Geçimsizlikler

Yoktur.

6.3 Raf ömrü

36 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Opak beyaz HDPP, çocuk emniyet kilitli kapaklı, 90 mL nominal hacimli opak beyaz HDPE şişede

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer önlemler

Tabletler kırılmamalı ya da ezilmemelidir. VALCYTE insanlar için potansiyel bir teratojen ve karsinojen olarak kabul edildiği için, kırılmış tabletlerin taşınmasında dikkatli olunmalıdır (Bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Kırılmış ya da ezilmiş tabletlerin cilt ya da müköz membranlar ile doğrudan temas etmesinden kaçınılmalıdır. Böyle bir temas olursa, su ve sabunla iyice yıkamalı, gözler yalnızca su ile yıkanmalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘Tıbbi ürünlerin kontrolü yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Roche Müstahzarları Sanayi Anonim Şirketi,
Eski Büyükdere Caddesi No: 13 Güney Plaza
34398 Maslak - İstanbul

Tel: (0 212) 366 90 00

Faks: (0 212) 286 02 91

8. RUHSAT NUMARASI

118/54

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.09.2005

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ