

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VALCYTE 50 mg/mL oral çözelti için toz

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir şişe, 12 g oral çözelti için toz içinde 5.5 g valgansiklovir hidroklorür içerir.

Sulandırılmasının ardından, 1 mL çözelti, 50 mg valgansiklovire eşdeğer (serbest baz), 55 mg valgansiklovir hidroklorür içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum Benzoat: 0.10 g (15 mg sodyum ihtiva eder)

Sodyum Sakarin: 0.03 g (2 mg sodyum ihtiva eder)

Propilen Glikol: 0.017 g

Mannitol: 5.78 g

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral çözelti için toz.

Toz, beyaz - açık sarı renkte granüldür.

Toz sulandırıldığında temiz, renksiz – kahverengi bir çözelti oluşturur.

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:

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

Valgansiklovir, oral dozlama sonrasında hızlı ve yoğun bir şekilde gansiklovir'e metabolize olur. Günde iki kere 900 mg oral olarak alınan valgansiklovir, günde iki kere 5mg/kg dozlamasıyla intravenöz alınan gansiklovire terapötik olarak eşdeğerdir. 900 mg valgansiklovir oral çözeltisinin uygulamasını takiben gansiklovirin sistemik maruziyeti, 900 mg valgansiklovir tabletlerine eşdeğerdir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkinlerde standart doz:

CMV retinitinin indüksiyon tedavisinde:

Aktif CMV retiniti olan erişkin hastalarda önerilen doz, 21 gün süreyle günde iki defa olmak üzere 900 mg'dır. 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 yetişkin hastalarda önerilen doz günde bir kez alınan 900 mg'dır. Retiniti kötüleşen hastalarda indüksiyon tedavisi tekrarlanabilir ancak viral ilaç direnci gelişim olasılığına dikkat edilmelidir.

Solid organ transplantasyonunda CMV hastalığının önlenmesinde:

Solid organ nakli almış erişkin hastalarda önerilen doz, transplantasyondan sonraki 10 gün içinde başlayıp 100. güne kadar, günde bir kez alınan 900 mg'dır.

Uygulama şekli:

VALCYTE oral yoldan uygulanır ve yiyeceklerle birlikte alınmalıdır (Bkz. 5.2. Farmakokinetik özellikler).

VALCYTE oral çözelti için tozu, oral uygulama öncesinde sulandırmak gerekmektedir (Bkz 6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer önlemler).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Serum kreatinin ya da kreatinin klerens düzeyleri dikkatle izlenmelidir. Kreatinin klerensi doğrultusunda, aşağıdaki tabloda gösterildiği şekilde doz ayarlaması gereklidir (Bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri; 5.2. Farmakokinetik özellikler).

Tablo 1. Böbrek yetmezliği olan hastalarda VALCYTE oral çözelti için doz

| <u>K_lK_R (mL/dk)</u> | <u>İndüksiyon dozu</u> | <u>İdame/önleme 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 | Günde bir kez 225 mg |
| 10 –24 | Günde bir kez 225 mg | Günde bir kez 125 mg |
| < 10 | 200 mg (diyaliz sonrası haftada üç defa) | 100 mg (diyaliz sonrası haftada üç defa) |

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

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

Kadınlar için= 0.85 x erkeklerdeki değer

Hemodiyaliz alan hastalarda (KrKl < 10ml/dk) doz ayarlaması gerekmektedir ve önerilen dozlar yukarıdaki tabloda gösterilmiştir.

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda VALCYTE kullanımına ilişkin güvenilirlik ve etkililik bilgisi yoktur (Bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri; 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Pediyatrik popülasyon:

Valcyte'nin pediyatrik hastalardaki güvenliliği ve etkililiği yeterli ve kontrollü klinik çalışmalarda belirlenmemiştir. Varolan bilgiler 4.8, 5.1 ve 5.2 bölümlerinde tarif edilmiştir ancak pozoloji üzerine herhangi bir öneri yapılamaz.

Geriatrik popülasyon:

Bu hasta popülasyonundaki güvenlilik ve etkililik henüz belirlenmemiştir.

Ağır lökopeni, nütropeni, anemi, trombositopeni ve pansitopeni olan hastalar:

Tedaviye başlamadan önce 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri bölümüne bakınız.

VALCYTE ile tedavi sırasında kan hücreleri sayımında ciddi bir bozulma varsa, hematopoetik büyüme faktörleriyle tedavi ve/veya doz azaltımlarının gündeme getirilmesi önerilir (Bkz 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

4.3 Kontrendikasyonlar

- VALCYTE, valgansiklovir, gansiklovir, ya da ilacın bileşenlerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.
- VALCYTE ile asiklovir ve valasiklovir'in kimyasal yapılarının benzerliği nedeniyle, bu ilaçlar arasında bir çapraz duyarlılık reaksiyonu oluşması mümkündür. Bu nedenle VALCYTE'in asiklovir ve gansiklovire karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kullanılmaması gerekmektedir.
- Emzirme döneminde kullanılmamalıdır (Bkz 4.6 Gebelik ve laktasyon).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Teratojenik karakteri nedeni ile, VALCYTE tozu ve sulandırılmış solüsyonu dikkatle ele alınmalıdır. İnhalasyondan kaçınılmalıdır. Eğer toz veya solüsyon direkt ciltle temas ederse, bu bölge su ve sabun ile iyice yıkanmalıdır. Eğer solüsyon gözüne bulaşırsa, göz derhal su ile iyice yıkanmalıdır.

VALCYTE (ve gansiklovir) ile tedavi edilen hastalarda, ağır lökopeni, nötropeni, anemi, trombositopeni, pansitopeni, kemik iliği depresyonu ve aplastik anemi gözlenmiştir. 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; 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 klerensine bağlı olarak doz ayarlamaları gereklidir (Bkz. 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli/ Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler; 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).

VALCYTE ve didanozin, miyelosupresif ajan olarak bilinen ilaçlar (örn. zidavudin) ya da renal fonksiyonu etkileyen maddeler ile tedavi edilen hastalar aditif toksisite yönünden dikkatle izlenmelidir (Bkz. 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Transplantasyonda CMV hastalığının profilaktik tedavisi için VALCYTE kullanımıyla ilgili yapılan kontrollü klinik çalışmalar (Bkz. 5.1 Farmakodinamik özellikler) akciğer ve barsak nakli hastalarını içermez. Bu yüzden, bu nakil hastalarındaki deneyim sınırlıdır.

Doğum yapabilecek kadınlara uyarılar/erkekler ile ilgili uyarılar

Valgansiklovir tedavisine başlanmadan önce, hastalar fetusa yönelik potansiyel riskler konusunda uyarılmalıdır. VALCYTE'in klinik toksisiteleri arasında granülositopeni, anemi ve trombositopeni yer almakta olup, hayvan deneylerinde gansiklovir 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.

VALCYTE oral çözelti için toz sodyum benzoat içerir. Benzoatlar ciltte, gözlerde ve mukoz membranlarda hafif tahrişe yol açar.

VALCYTE her dozunda 10 g'dan az mannitol ihtiva eder. Hafif derecede laksatif etkisi olabilir.

Bu tıbbi ürün her dozunda 0.188 mg/ml sodyum ihtiva eder. Bu durum sodyum diyetinde olan hastalar için gözönünde bulundurulmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Valgansiklovir ile görülen ilaç etkileşimleri

VALCYTE ile *in-vivo* ilaç etkileşim çalışması gerçekleştirilmemiştir. Valgansiklovir hızlı bir şekilde gansiklovire metabolize olduğundan; gansiklovir ile ilişkili ilaç etkileşimleri valgansiklovir 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 istatistiksel 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 EAA 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 gansiklovir, nütropeni ve lökopeniye sebep olma potansiyeli taşıdıkları için, hastalar aditif toksisite yönünden izlenmelidir.

Zalsitabin

Zalsitabin ve gansiklovirin birlikte kullanımından sonra klinik olarak anlamlı herhangi bir farmakokinetik değişiklik gözlenmemiştir. Hem valgansiklovir hem de zalsitabin periferik nöropatiye sebep olma potansiyeline sahip 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 şeklinde verilmesinden sonra klinik olarak belirgin bir farmakokinetik etkileşim gözlenmemiştir. Fakat, her iki ilaç da miyelosupresif olarak bilindiğinden, toksisite gelişme potansiyeli vardır ve bu yüzden potansiyel yararlar risklerden fazlaysa her iki ilaç eş-zamanlı olarak 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; dapsone, pentamidin, flusitozin, vinkristin, vinblastin, adriamisin, amfoterisin B, trimetoprim/sülfamoksazol kombinasyonları, nükleozid analogları ve hidroksiüre).

Gansiklovir böbreklerden atılmaktadır. Bu sebep ile VALCYTE, (Bkz. 5.2. Farmakokinetik özellikler) gansiklovirin renal klerensinin azalmasına ve ilaca maruz kalmanın artmasına sebep olabilecek ilaçlar ile birlikte kullanıldığında toksisite artabilir. Gansiklovir'in renal klerensi, sidofovir ve foskarnet gibi nefrotoksositeye yol açan ilaçlar ve nükleozid analogları gibi böbrekte aktif tübüler sekresyonun yarışmalı inhibisyonuna yol açan ilaçlar tarafından olmak üzere iki yolla inhibe edilir. 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. Eğer partnerlerinin hamilelik riski bulunmadığı kesin değilse, erkek hastalara, VALCYTE tedavisi sırasında ve tedaviden sonra en az 90 gün boyunca, bariyer yöntemiyle kontrasepsiyon uygulamaları tavsiye edilmelidir (Bkz. 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).

Gebelik dönemi

Hamile kadınlarda VALCYTE kullanımı ile ilgili yeterli bilgi yoktur. VALCYTE'in aktif metaboliti olan gansiklovir plasentaya kolaylıkla geçmektedir. Farmakolojik etki mekanizması ve hayvan üreme toksisite çalışmaları esas alınarak insanlarda teorik olarak teratojenik riski vardır. Annede beklenen yarar fetus üzerindeki potansiyel risklere karşı ağır basmadığı sürece, gebe kadınlarda VALCYTE kullanılmasından kaçınılmalıdır.

Laktasyon dönemi

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 (Bkz. 4.3 Kontraendikasyonlar).

Üreme yeteneği/ Fertilite

Valgansiklovir hızla ve tamamen gansiklovire dönüştüğü için reprotoksik çalışmalar tekrarlanmamıştır. Gansiklovir hayvanlarda üreme yeteneğinde bozukluğa ve teratojenisiteye neden olmuştur. 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 kullanımı 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)

Klinik çalışmalar

VALCYTE ile edinilen deneyimler :

Valgansiklovir, gansiklovir'in bir ön-ilacıdır ve oral uygulama sonrasında hızla 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, intravenöz gansiklovir 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 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 yapılan 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.

İstenmeyen etkiler, her bir sıklık grubunda azalan ciddiyete göre sıralanmıştır:

| Vücut sistemi | Çok yaygın (≥1/10) | Yaygın (≥1/100-<1/10) | Yaygın olmayan (≥1/1000-<1/100) | Seyrek (≥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), hipoastezi, parestezi, periferal nöropati, baş dönmesi (vertigo hariç), konvülsiyon | Titreme | |
| Göz bozuklukları | | 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, karın ağrısı, üst karın ağrısı, dispepsi, kabızlık, gaz, disfaji | Karında şişkinlik, ağız ülseri, pankreatit | |
| Hepatik sistem bozuklukları | | (Ağır) Karaciğer fonksiyonlarında anormallik, kan alkalin 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 üriner sistem bozuklukları | | Düşük renal kreatinin klerensi, böbrek bozukluğu | Hematuri, böbrek yetmezliği | |
| Üreme sistemi ve meme bozuklukları | | | Erkeklerde azalmış fertilitte | |
| 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, potansiyel hayatı tehdit edici kanama ile ilişkilendirilebilir.

Pediyatrikler

Valgansiklovire maruz kalma hakkında çok limitli pediyatrik veri bulunmaktadır (Bkz. Farmakodinamik özellikler; 5.2 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 | Hipertansiyon |
| Solunum,göğüs ve mediastinal bozukluklar | Üst Solunum yolu enfeksiyonları |
| 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 birkaç gün 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).

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.
- 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, gansiklovirin 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 gansiklovirin 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.

Gansiklovirin 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 teması sağlar. Gansiklovir EAA değerinin, CMV retinitinin progresyon zamanı ile ilgili olduğu gösterilmiştir.

Transplantasyon sonrası CMV hastalığının önlenmesi

CMV hastalığı (D+/R-) için yüksek risk taşıyan kalp, karaciğer ve böbrek transplant hastalarında, transplantasyonun 10. gününden başlayıp 100. güne kadar VALCYTE (günde bir defa 900 mg) veya oral gansiklovirin (günde üç defa 1000 mg) alındığı çift kör, çift plasebo klinik olarak aktif karşılaştırmalı bir çalışma yapılmıştır. Bağımsız bir sonlanım komitesi tarafından karara bağlandığı üzere CMV hastalığının insidansı (CMV sendromu + invaziv doku hastalığı), transplant sonrası 6 ay süresince oral gansiklovir kolundaki (n= 125) % 15.2 ile karşılaştırıldığında VALCYTE kolunda (n= 239) % 12.1'dir. Profilaksinin (100. gün sonrası) kesilmesi sonrasında meydana gelen vakaların çoğunluğu, valgansiklovir kolunda, oral gansiklovir kolunda gerçekleşen ortalama zamandan daha geç ortaya çıkmıştır. İlk 6 aydaki akut red insidansı, oral gansiklovir kolundaki % 36.0 ile karşılaştırıldığında valgansiklovire randomize edilen hastalarda % 29.7'dir.

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.

Pediyatrik kullanımı

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

Pediyatrik hastalarda valgansiklovir oral çözelti için tozun farmakokinetiği ve güvenliliği dört Faz I/II açık etiket, çok merkezli klinik çalışmada incelenmiştir.

Çalışmaların üçü anti CMV profilaksisi gereksinimi gösteren 109 pediyatrik solid organ nakli alıcısı (kalp: 12; böbrek: 59; böbrek + karaciğer: 1; karaciğer: 37) ile yapılmış, dördüncü çalışma ise semptomatik konjenital CMV hastası 24 yenidoğan ile yapılmıştır. 8 günlük ila 16 yaş arasındaki hastalar, tek veya çoklu doz valgansiklovir almıştır. Çoklu doz çalışmalarına alınan hastalar 100 güne kadar tedavi almıştır.

Çalışmalardan biri, 2 ardışık günde tek bir günlük valgansiklovir dozu alan, medyan yaşı 2 olan (6 ay ila 16 yaş) 20 karaciğer nakli hastası ile yapılmıştır. İkinci bir çalışma, 2 ardışık günde çoklu valgansiklovir dozu alan, medyan yaşı 12 olan (1 ila 16 yaş) 26 böbrek hastası ile yapılmıştır. Bu iki çalışma için en yaygın olarak bildirilen advers olaylar, özellikle kusma (karaciğer ve böbrek hastaları), diyare (böbrek hastaları) ve bulantı (böbrek hastaları) olmak üzere gastrointestinal sistemle ilişkilidir.

Üçüncü solid organ nakli çalışması, 100 güne kadar çoklu valgansiklovir alan, medyan yaşı 9 olan (4 ay ila 16 yaş) 63 böbrek, karaciğer veya kalp hastası ile yapılmıştır. Bu çalışmadaki yaygın advers olaylar, diyare, pireksi, hipertansiyon, üst solunum yolu enfeksiyonu, kusma, anemi, nötropeni, kabızlık, bulantı ve transplant reddidir. Bu çalışma sırasında CMV hastalığı bildirilmemiştir. Ancak çalışma sırasında 7 hastada CMV olayları bildirilmiştir, ama bu olayların hiçbiri CMV hastalığı tanımını karşılamamaktadır.

Yenidoğan çalışmasında, medyan yaşı 16.5 gün olan (8 ila 34 gün) 24 yenidoğan, 6 hafta boyunca antiviral tedavi almıştır. Bu çalışmadaki yaygın advers olaylar nötropeni ve anemidir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Valgansiklovir'in farmakokinetik özellikleri HIV (Human immuno deficiency virus - İnsan immün yetmezlik virüsü) ve CMV seropozitif hastalarda, 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, EAA_{24} ve C_{maks} değerleri gansiklovir'in EAA_{24} ve C_{maks} değerlerinin sırasıyla %1 ve %3'ü kadardır.

450 ila 2625 mg doz aralığındaki valgansiklovir uygulamasından sonra doz ile gansiklovir EAA değerleri arasındaki orantısallık, yalnızca tok karnına iken ortaya konulmuştur. Valgansiklovir önerilen doz olan 900 mg dozunda besinlerle birlikte verildiğinde, hem ortalama gansiklovir EAA₂₄ 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 µg/mL'lik konsantrasyonlarda %1-2 olmuştur. Gansiklovir'in intravenöz uygulamadan sonra kararlı durum dağılım hacmi 0.680 ± 0.161 L/kg bulunmuştur.

Biyotransformasyon:

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 doz talimatları).

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.

Stabil karaciğer transplantı alıcılarında valgansiklovir'in farmakokinetiği, açık etiketli, 4 bölümlü, çapraz geçişli bir çalışmada araştırılmıştır. Tok karnına 900 mg tek doz uygulamasından sonra, valgansiklovir'den oluşan gansiklovir'in mutlak biyoyararlanımı, diğer hasta popülasyonlarında yapılan hesaplamalar ile uyumlu bir şekilde %60 civarında bulunmuştur. Gansiklovir EAA₀₋₂₄ değeri, karaciğer transplant alıcılarında intravenöz 5 mg/kg gansiklovir ile elde edilen değer ile karşılaştırılabilir düzeyde olmuştur.

Hemodiyalize giren hastalar:

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 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Pediyatrik hastalarda yaşa göre ortalama (±SD) gansiklovir farmakokinetiği (Çalışma WV16726)

| Farmakokinetik parametre | | Yaş Grubu (Yıl) | | |
|--------------------------|---|-----------------|--------------------|-------------|
| | | ≤ 2 (n=2) | > 2 - < 12 (n=12)* | ≥ 12 (n=19) |
| Böbrek (n=33) | EAA _{0-24saat} (mcg · 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 _{0-24saat} (mcg · 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 _{0-24saat} (mcg · 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 toz dozu günde iki kere 14 mg/kg ila 20 mg/kg'dir. Yenidoğanlarda günde iki kere 16 mg/kg valgansiklovir oral çözelti 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) $0.146 \times \text{Ağırlık}^{1.68}$, dağılım hacminin (L) $1.15 \times \text{Ağırlık}$ ve biyoyararlanımının %54 olduğunu düşündürmektedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Valgansiklovir, gansiklovir'in bir ön-ilacıdır ve bu yüzden gansiklovir ile görülen etkiler aynı şekilde valgansiklovir için de geçerlidir. Klinik öncesi güvenlilik çalışmalarında valgansiklovirin toksisitesi gansiklovir ile görülen ile aynıdır ve başlangıç dozu verilen insanların gansiklovir maruz kalım seviyesi ile aynıdır veya daha azdır.

Bu bulgular şunlardır; geri dönüşümsüz olanlar; gonadotoksisite (testis ile ilgili hücre kaybı) ve nefrotoksisite (üremi ve hücre dejenerasyonu) ve geri dönüşümlü olanlar; miyelotoksisite (anemi, nötropeni, lenfositopeni) ve gastrointestinal toksisite (mukozal hücre nekrozu).

Daha ileri çalışmalarda gansiklovirin mutajenik, karsinojenik, teratojenik, embriyotoksik, aspermatojenik olduğunuz (örn. erkek fertilitesine zarar veren) ve kadın fertilitasını baskıladığını göstermiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Povidon K-30,
Fumarik asit,
Sodyum benzoat (E221),
Sodyum sakarin,
Mannitol,
Tutti-frutti aroması,
Maltodekstrinler (mısır),

Propilen glikol,
Arap zımkı E414 ve özellikle muz, ananas ve şeftali aroması içeren doğal eşdeğer aromalar.

6.2 Geçimsizlikler

Yoktur.

6.3 Raf ömrü

Oral çözelti için toz: 24 ay
Sulandırıldıktan sonra: 49 gün (buzdolabında 2° - 8°C'de)

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Bu ilaç için özel muhafaza koşulları gerekli değildir.
Oral çözelti için toz: 30 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.
Hazırlanan çözeltinin muhafaza şartları için bölüm 6.3'e bakınız.
Orijinal ambalajında saklanmalıdır.
Şişe sıkıca kapalı tutulmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, çocuk emniyetli, plastik, vidalı kapaklı amber renkli cam şişe, şişe adaptörü ve 2 adet şırınga içeren blister paketler.
Her bir şişe, 12 g oral çözelti için toz içerir. Sulandırılan çözeltinin hacmi, minimum 88 mL kullanılabilir hacim sağlayan 100 mL'dir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer önlemler

VALCYTE insanlar için potansiyel bir teratojen ve karsinojen olarak kabul edildiği için, tozun ve sulandırılmış çözeltinin taşınmasında dikkatli olunmalıdır (Bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Tozun veya sulandırılmış çözeltinin cilt ya da müköz membranlar ile doğrudan temas etmesinden kaçınılmalıdır. Böyle bir temas oluşursa, su ve sabunla iyice yıkamalıdır. Eğer toz veya çözelti gözlere bulaşırsa, gözler yalnızca su ile yıkanmalıdır.

VALCYTE oral çözelti için toz'un hastaya verilmeden önce eczacı tarafından sulandırılması önerilmektedir.

Çözeltinin hazırlanması:

- 1- 91 mL su dereceli silindir (mezür) yardımıyla ölçülür.
- 2- Çocuk emniyetli kapak açılır, şişeye su eklenir sonra çocuk emniyetli kapak kapatılır. Toz çözünüp, berrak renksiz-kahverengi bir çözelti formunu alana kadar kapalı şişe çalkalanır.
- 3- Çocuk emniyetli kapak açılır ve şişe adaptörü, şişenin boynuna doğru itilir.
- 4- Şişe, çocuk emniyetli kapak ile sıkıca kapatılır. Bu sayede şişe adaptörünün şişeye tam oturduğundan ve çocuk emniyetinin sağlanıldığından emin olunur.

- 5- Sulandırıldıktan sonra son kullanma tarihi şişe etiketinin üzerine yazılır (Sulandırıldıktan sonra raf ömrü 49 gündür). Sulandırılan çözelti buzdolabında (2° - 8°C) saklanmalıdır.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Roche Müstahzarları Sanayi Anonim Şirketi,
Uniq İstanbul, Ayazağa Cad. No.4 D/101
Maslak 34396 Sarıyer-İstanbul
Tel: (0 212) 366 90 00
Faks: (0 212) 286 02 91

8. RUHSAT NUMARASI

136/98

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 30.10.2013
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

15.07.2015