

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VALTREX 500 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Valasiklovir 500 mg (556 mg valasiklovir hidroklorüre eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Bikonveks, uzun, çentiksiz "GX CF1" baskılı, beyaz ile beyaza yakın çekirdekli, beyaz renkli film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Varicella zoster virüs (VZV) enfeksiyonları – herpes zoster

VALTREX, bağışıklığı yeterli olan erişkinlerde *Herpes zoster* (zona) ve oftalmik zoster tedavisinde endikedir (Bkz. Bölüm 4.4).

VALTREX, bağışıklığı hafif veya orta derecede baskılanmış erişkin hastalarda *Herpes zoster* tedavisinde kullanılır (Bkz. Bölüm 4.4).

Herpes simplex virüs (HSV) enfeksiyonları

VALTREX,

- Aşağıdaki durumlar da dahil olmak üzere deri ve mukoz membranların *Herpes simplex* enfeksiyonlarının tedavisi ve baskılanması,
 - Bağışıklığı yeterli olan erişkinlerde ve ergenlerde ve bağışıklık sistemi yetersiz erişkinlerde ilk genital herpes atağının tedavisi,
 - Bağışıklığı yeterli olan erişkinlerde ve ergenlerde ve bağışıklık sistemi yetersiz erişkinlerde genital herpes tekrarlamalarının tedavisi,
 - Bağışıklığı yeterli olan erişkinlerde ve ergenlerde ve bağışıklık sistemi yetersiz erişkinlerde tekrarlayan genital herpes baskılanmasında endikedir.
- Bağışıklığı yeterli olan erişkinlerde ve ergenlerde ve bağışıklık sistemi yetersiz erişkinlerde tekrarlayan oftalmik HSV enfeksiyonlarının tedavisi ve baskılanmasında endikedir. (Bkz. Bölüm 4.4).

Bağışıklığı HIV enfeksiyonu dışındaki nedenlerle baskılanmış HSV ile enfekte hastalarda klinik çalışmalar yapılmamıştır (Bkz. Bölüm 5.1).

Sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonları:

VALTREX, erişkinlerde ve ergenlerde solid organ nakli sonrası görülen sitomegalovirus (CMV) enfeksiyonunun ve hastalığının profilaksisinde endikedir (Bkz. Bölüm 4.4).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Varicella zoster virüs (VZV) enfeksiyonları – herpes zoster ve oftalmik zoster

Hastalara herpes zoster tanısı konulduktan sonra tedaviye mümkün olduğu kadar çabuk başlamaları önerilir. Zoster döküntüsü başladıktan 72 saat sonrasında başlanan tedavilere ilişkin veri yoktur.

Bağışıklığı yeterli olan erişkinler

Bağışıklığı yeterli olan hastalarda 1000 mg valasiklovir (2 adet VALTREX 500 mg film kaplı tablet), günde 3 kez, 7 gün süre ile alınmalıdır (günlük toplam doz 3000 mg). Doz kreatinin klirensine bakılarak azaltılmalıdır (Bkz. Böbrek Yetmezliği).

Bağışıklık sistemi yetersiz erişkinler

Bağışıklık sistemi yetersiz hastalarda 1000 mg valasiklovir (2 adet VALTREX 500 mg film kaplı tablet) günde 3 kez, en az 7 gün süre ile alınmalıdır (günlük toplam doz 3000 mg). Lezyonların kabuklanmasını takiben 2 gün daha kullanılmalıdır. Doz kreatinin klirensine bakılarak azaltılmalıdır (Bkz. Böbrek Yetmezliği). Bağışıklığı yetersiz hastalarda vezikül oluşumundan sonraki ilk hafta içerisinde veya lezyonun tamamen kabuklanmasından önce antiviral tedavi önerilmektedir.

Erişkinlerde ve ergenlerde (12 yaş ve üzeri ergenlerde) herpes simpleks virüs (HSV) enfeksiyonlarının tedavisi

Bağışıklığı Yeterli olan Erişkinler ve Ergenler (12 yaş ve üzeri ergenlerde)

VALTREX günde 2 kez 500 mg (VALTREX 500 mg film kaplı tablet) alınmalıdır (günlük toplam doz 1000 mg). Bu doz kreatinin klirensi düzeyine göre azaltılmalıdır (Bkz. Böbrek Yetmezliği).

Nükseden enfeksiyonlarda tedaviye 3 ya da 5 gün devam edilmelidir. Daha şiddetli olabilen başlangıç epizodlarında tedavi 5 günden 10 güne kadar uzatılabilir. Tedaviye mümkün olduğunca erken başlanmalıdır. Herpes simpleks'in nükseden enfeksiyonlarında tedaviye ideal olarak prodromal sürede veya ilk belirti veya semptomlar görülür görülmez başlanmalıdır. VALTREX, HSV nüksünün ilk belirti ve semptomları görüldüğünde alınırsa lezyon gelişmesini önleyebilir.

Herpes labialis

Herpes labialis (uçuk) için, erişkin ve ergenlerde 1 gün süreyle, günde 2 kez olacak şekilde toplamda 2000 mg VALTREX kullanımı etkili bir tedavidir. İkinci doz, ilk dozdan 12 saat sonra alınmalıdır. (6 saatten önce alınmamalıdır). Bu doz kreatinin klirensi düzeyine göre azaltılmalıdır (Bkz. Böbrek Yetmezliği). Bu dozaj rejimini kullanırken, tedavi 1 günü geçmemelidir; çünkü tedaviyi uzatmanın ilave klinik yarar sağladığı gösterilememiştir. Tedaviye

uçuğun en erken semptomları (örneğin, batma, kaşınma veya yanma) başladığında başlanmalıdır.

Bağıışıklık sistemi yetersiz erişkinler

Bağıışıklık sistemi yetersiz erişkinlerde HSV tedavisi için, günde 2 kez 1000 mg (2 adet VALTREX 500 mg film kaplı tablet) hastanın klinik durumu ve immünolojik değerleri değerlendirilerek en az 5 gün süreyle alınmalıdır. Daha şiddetli olabilen başlangıç epizodlarında tedavi 10 güne kadar uzatılabilir. Tedaviye mümkün olduğunca erken başlanmalıdır. Doz kreatinin klirensine bakılarak azaltılmalıdır (Bkz. Böbrek Yetmezliği). Maksimum yarar için tedaviye 48 saat içerisinde başlanmalıdır. Lezyonların takibi için sıkı monitorizasyon gerekmektedir.

Erişkinlerde ve ergenlerde (12 yaş ve üzeri ergenlerde) herpes simpleks virüs (HSV) enfeksiyonlarının tekrarının baskılanması

Bağıışıklığı Yeterli olan Erişkinler ve Ergenler (12 yaş ve üzeri ergenlerde)

VALTREX'in dozu, günde 1 kez 500 mg'dır. Sık tekrarlayan (tedavisiz durumda ≥ 10 /yıl) hastalarda günde iki kez 250 mg verilmesi ek yarar sağlayabilir. Bu doz kreatinin klirensi düzeyine göre azaltılmalıdır (Bkz. Böbrek Yetmezliği). Tedavi 6-12 ay uygulandıktan sonra yeniden değerlendirilmelidir.

Bağıışıklık sistemi yetersiz erişkinler

VALTREX'in dozu, günde 2 kez 500 mg'dır. Bu doz kreatinin klirens düzeyine göre azaltılmalıdır (Bkz. Böbrek Yetmezliği). Tedavi 6-12 ay uygulandıktan sonra yeniden değerlendirilmelidir.

Erişkinlerde ve ergenlerde (12 yaş ve üzeri ergenlerde) sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu ve hastalığının profilaksisi

VALTREX'in dozu günde 4 kez 2000 mg'dır. Tedaviye nakil sonrasında mümkün olduğu kadar erken başlanmalıdır. Bu doz kreatinin klirensi düzeyine göre azaltılmalıdır (Bkz. Böbrek Yetmezliği).

Tedavi süresi genellikle 90 gündür ancak yüksek riskli hastalarda uzatılabilir.

Uygulama şekli:

VALTREX, hekim tarafından tavsiye edildiği şekilde su ile beraber alınmalıdır.

Unutulan dozların yerine başka doz alınmamalı ve tedaviye ertesi gün için planlanan doz alınarak devam edilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği

Böbrek işlevi yetersiz hastalara valasiklovir verilirken dikkatli olunmalıdır. Yeterli hidrasyon sağlanmalıdır. Böbrek işlevi ciddi düzeyde bozulmuş hastalarda valasiklovir dozu aşağıdaki Tablo 1'deki gibi azaltılmalıdır.

Aralıklı süreyle hemodiyalize giren hastalarda VALTRES dozununa hemodiyaliz uygulandıktan sonra başlanmalıdır. Kreatinin klirensi, özellikle böbrek fonksiyonunun hızlı değıştiği dönemlerde, örneğin böbrek naklinden ya da greft uygulamalarından hemen sonra, sık takip edilmelidir. Doz buna göre uyarlanmalıdır.

Tablo 1: Böbrek yetmezliği için Valasiklovir doz ayarđ

Terapötik endikasyon	Kreatinin klirensi mL/dk	Valasiklovir dozajı ^a
Varicella-Zoster Virüs (VZV) Enfeksiyonları		
<i>Herpes zoster</i> 'in (zona) bağışıklığı yeterli ve bağışıklığı yetersiz olan erişkinlerdeki tedavisi	En az 50 30 - 49 10 - 29 <10	Günde 3 kez 1000 mg Günde 2 kez 1000 mg Günde 1 kez 1000 mg Günde 1 kez 500 mg
Herpes Simpleks Virüs (HSV) Enfeksiyonları		
<i>Herpes simpleks enfeksiyonlarının tedavisi</i>		
Bağışıklığı yeterli olan erişkinler ve ergenler	En az 30 < 30	Günde 2 kez 500 mg Günde 1 kez 500 mg
Bağışıklığı yetersiz olan erişkinler	En az 30 < 30	Günde 2 kez 1000 mg Günde 1 kez 1000 mg
Bağışıklığı yeterli olan erişkinler ve ergenlerde <i>Herpes labialis</i> (uçuk) tedavisi (alternatif 1 günlük tedavi)	En az 50 30 - 49 10 - 29 <10	Günde 2 kez 2000 mg, 1 gün Günde 2 kez 1000 mg, 1 gün Günde 2 kez 500 mg, 1 gün 1 kez 500 mg
<i>HSV enfeksiyonlarının baskılanması</i>		
Bağışıklığı yeterli olan erişkinler ve ergenler	En az 30 < 30	Günde 1 kez 500 mg ^b Günde 1 kez 250 mg
Bağışıklığı yetersiz olan erişkinler	En az 30 < 30	Günde 2 kez 500 mg Günde 1 kez 500 mg

Sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonları		
Solid organ nakli alıcısı olan erişkinlerde ve ergenlerde CMV profilaksisi	En az 75	Günde 4 kez 2000 mg
	50 - < 75	Günde 4 kez 1500 mg
	25 - < 50	Günde 3 kez 1500 mg
	10 - < 25	Günde 2 kez 1500 mg
	< 10 ya da diyalizde	Günde 1 kez 1500 mg

^aAralıklı hemodiyalize giren hastalarda valasiklovir dozajı, hemodiyaliz gerçekleştirildikten sonra uygulanmalıdır.

^b10 nüks/yıl geçmişi olan HSV enfeksiyonunun baskılanması için, bağışıklığı yeterli hastalarda günde iki kez 250 mg ile daha iyi sonuçlar elde edilebilir.

Karaciğer yetmezliği:

Erişkin hastalarda valasiklovirin 1000 mg'lık dozu ile gerçekleştirilen çalışmalar, hafif veya orta şiddette sirozlu (karaciğer sentez fonksiyonu korunan) hastalarda doz ayarlamasının gerekli olmadığını göstermektedir. İlerlemiş sirozlu hastalardan (karaciğer sentez bozukluğu ve portal-sistemik şant belirtileri olan) elde edilen farmakokinetik veriler doz ayarlanması ihtiyacını belirtmemiştir; fakat klinik deneyim sınırlıdır.

Daha yüksek dozlar için (≥ 4000 mg/gün), Bölüm 4.4'e bakınız.

Pediyatrik popülasyon

VALTRES'in 12 yaşın altındaki çocuklarda etkinlik ve güvenliliği değerlendirilmemiştir.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda böbrek yetmezliği olasılığı göz önüne alınmalı ve dozaj buna göre ayarlanmalıdır (Bkz. Böbrek Yetmezliği). Yeterli hidrasyon sağlanmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

Valasiklovir, asiklovir veya Bölüm 6.1'deki listede yer alan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Eozinofili ve sistemik semptomlarla seyreden ilaç reaksiyonu (DRESS)

Valasiklovir tedavisinin yaşamı tehdit edici ve ölümcül olabilen DRESS ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Reçete yazarken hastalar bulgu ve belirtiler konusunda bilgilendirilmeli ve deri reaksiyonlarının yakından izlenmesi konusunda uyarılmalıdır. DRESS'i düşündüren bulgu veya semptomlar ortaya çıktığında, valasiklovir hemen kesilmelidir ve (uygun ise) alternatif bir tedaviye başlanmalıdır. Valasiklovir kullanırken DRESS gelişmişse, bu hastada bir daha asla valasiklovir tedavisi başlatılmamalıdır.

Sıvı alma durumu

Dehidrasyon riski olan hastalarda, özellikle yaşlılarda yeterli sıvı alınmasının sağlanmasına dikkat edilmelidir.

Böbrek yetmezliğinde ve yaşlılarda kullanımı

Asiklovir renal klirens ile atılır, bu nedenle böbrek yetmezliği olan hastalarda VALTRESX dozu azaltılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2). Yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonlarında azalma olması olasıdır ve bu nedenle bu grup hastalarda dozun azaltılması gerekliliği göz önünde bulundurulmalıdır. Gerek yaşlı hastalar gerekse böbrek yetmezliği olan hastalarda nörolojik yan etki gelişme riski daha yüksektir ve bu hastalar, bu etkilerin belirtileri açısından yakından izlenmelidir. Bildirilen olgularda, bu reaksiyonların genellikle tedavinin kesilmesiyle birlikte geri dönüşümlü olduğu görülmüştür (Bkz. Bölüm 4.8).

Karaciğer yetmezliği ve karaciğer naklinde daha yüksek valasiklovir dozu kullanılması

Karaciğer hastalığı bulunan hastalarda daha yüksek valasiklovir dozları (günde 4000 mg veya daha fazla) kullanılmasına ilişkin veri yoktur. Karaciğer naklinde valasiklovire özgü çalışmalar yapılmamıştır ve bu nedenle bu hastalarda 4000 mg'dan fazla günlük dozlar uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Zoster tedavisi için kullanım

Özellikle immün sistemi yetersiz kişilerde tedaviye yanıt dikkatle takip edilmelidir. Oral tedavinin yeterli bulunmadığı durumlarda intravenöz antiviral tedavi değerlendirilmelidir.

Komplike *Herpes zoster* (örneğin, iç organların dahil olduğu, yayılmış zoster, motor nöropatiler, ensefalit ve serebrovasküler komplikasyonlar) hastalarına intravenöz antiviral tedavi uygulanmalıdır.

İlave olarak bağışıklığı yetersiz oftalmik zosterli hastalar ile iç organ tutulumu olan ve hastalığın yayılma riski yüksek olan hastalara intravenöz antiviral tedavi verilmelidir.

CMV enfeksiyonu tedavisinde

Yüksek CMV enfeksiyon riski (örneğin, donör CMV pozitif/alıcı CMV negatif ya da antitimosit globülin indüksiyon tedavisi kullanımı) olan yaklaşık 200 organ nakli hastasında yapılan çalışmalarda, valasiklovirin bu hastalarda kullanımının ancak valgansiklovir veya gansiklovirin güvenlik endişesi nedeniyle kullanılmadığı durumlarda uygun olacağı gösterilmiştir.

CMV profilaksisi için kullanılan yüksek doz valasiklovir diğer endikasyonlar için kullanılan düşük doz valasiklovire kıyasla daha sık MSS anomalilerini de içeren advers etkilere neden olabilmektedir (Bkz. Bölüm 4.8). Hastalar böbrek fonksiyonundaki değişiklikler için yakından takip edilmeli ve doz buna göre ayarlanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2).

Genital herpesin bulaşması

Hastalar, antiviral tedavi başlamış olsa bile semptomların görüldüğü süre içerisinde cinsel ilişkide bulunmamaları gerektiği konusunda uyarılmalıdırlar. Antiviral ajanlarla baskılayıcı tedavi sırasında, viral yayılma sıklığı anlamlı derecede azalır. Ancak, bulaşma riski ortadan kaldırılamaz. Bu nedenle, valasiklovir tedavisine ek olarak hastalar güvenli cinsel ilişki uygulamaları konusunda uyarılmalıdırlar.

Oküler HSV enfeksiyonlarında kullanım

Bu hastalarda klinik yanıt yakından izlenmelidir. Oral tedaviye yanıtın yeterli olmayacağı düşünülürse, intravenöz antiviral tedavi verilmesi göz önünde bulundurulmalıdır.

Pediyatrik kullanım

12 yaşın altındaki pediyatrik hastalarda VALTRESX'in etkinlik ve güvenliliği çalışılmamıştır.

Yaşlılarda kullanımı

Yaşlı hastalarda böbrek işlevi yetersizdir ve doz azaltılması gereklidir. Yaşlı hastalarda renal ve MSS advers etkileri görülme olasılığı fazladır. Klinik uygulamada görülen MSS advers olayları ajitasyon, halüsinasyonlar, konfüzyon, deliryum ve ansefalopati daha sık olarak yaşlı hastalarda gözlenmiştir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Valasiklovirin nefrotoksik ilaçlar ile kombine kullanım durumlarında (özellikle renal fonksiyonu bozulmuş hastalar olmak üzere) dikkat gösterilmelidir ve bu hastalarda renal fonksiyon takibi gerekmektedir. Bu durum, aminoglikozidler, organoplatin bileşikler, iyotlu kontrast maddeler, metotreksat, pentamidin, foskarnet, siklosporin ve takrolimus ile eş zamanlı uygulama için geçerlidir.

Asiklovir aktif renal tübül sekresyon aracılığıyla büyük oranda değişmeden idrarla atılır. 1000 mg valasikloviri takiben, simetidinin ve probenesid asiklovirin renal klirensini azaltır ve asiklovirin EAA'sını, asiklovirin aktif renal sekresyonunun inhibisyonu ile sırasıyla yaklaşık %25 ve %45 oranında artırır. Valasiklovir ile birlikte alınan simetidinin ve probenesid asiklovir EAA'sını yaklaşık %65 artırmıştır. Aktif tübül sekresyonu inhibe eden veya onunla yarışan eş zamanlı olarak uygulanan diğer ilaçlar (örneğin, tenofovir dahil) bu mekanizma ile asiklovir konsantrasyonlarını artırabilir. Benzer şekilde, valasiklovir uygulaması eş zamanlı olarak uygulanan maddenin plazma konsantrasyonlarını artırabilir.

Valasiklovir nedeniyle yüksek asiklovir maruziyeti bulunan hastalarda (örneğin, zoster tedavisi veya CMV profilaksisi için uygulanan tedavi dozlarında), aktif renal tübül sekresyonu inhibe eden ilaçlarla eş zamanlı olarak kullanım sebebiyle dikkatli olunması gereklidir.

Birlikte kullanıldıkları zaman, asiklovirin ve nakil hastalarında kullanılan bir bağışıklık baskılayıcı ajan olan mikofenolat mofetilin inaktif metabolitinin plazma EAA'sında artış olduğu gösterilmiştir. Sağlıklı gönüllülerde eş zamanlı uygulandıklarında valasiklovir ve mikofenolat mofetilin pik konsantrasyonlarında veya EAA'larında hiçbir değişiklik olmamıştır. Bu kombinasyonun kullanılmasına ilişkin klinik deneyim sınırlıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyona ilişkin klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi B.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Genital herpes bulaşma riskini azaltmak için genital herpes tedavisi sırasında güvenli seks yöntemleri uygulanmalıdır. Hastalara, antiviral tedavi başlamış olsa dahi, semptomlar mevcutken cinsel ilişkiye girmemeleri söylenmelidir. Antiviral maddelerle uygulanan supresif tedavi sırasında, viral döküntü sıklığı anlamlı ölçüde azalmaktadır. Bununla birlikte, hala bulaşma riski mevcuttur. Bu sebeple, valasiklovir tedavisine ek olarak, hastaların güvenli seks yöntemleri kullanmaları önerilmektedir.

Gebelik dönemi

Gebelik kayıtlarında valasiklovir kullanılmasına ilişkin sınırlı ve gebelikte asiklovir kullanılmasına ilişkin orta düzeyde veri vardır (bu veriler valasiklovir veya oral veya intravenöz asiklovire (valasiklovirin aktif metaboliti) maruz kalan kadınların gebelik sonuçlarına ilişkin bilgiler doğrultusunda belgelenmiştir); 111 ve 1246 sonlanım (sırasıyla 29 ve 756'sı ilk trimestrdeki maruziyet) ve pazarlama sonrası verileri malformasyon veya fetüs/neonatal toksisitesi varlığına işaret etmemiştir. Deneysel hayvan çalışmalarında da valasiklovir üreme toksisitesine neden olmamıştır (Bkz. Bölüm 5.3). Gebelikte valasiklovir, olası yararın, olası riskten fazla olması halinde kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Valasiklovirin aktif metaboliti olan asiklovir anne sütüne geçmektedir. Ancak, terapötik valasiklovir dozlarında anne sütü alan yeni doğanlarda/süt çocuklarında herhangi bir etki beklenmemektedir, çünkü çocuğun alacağı doz yeni doğan herpesi tedavisi için verilebilecek intravenöz asiklovir tedavi dozunun %2'sinden daha azdır (Bkz. Bölüm 5.2). Emzirme sırasında valasiklovir dikkatli ve yalnızca klinik olarak endike olduğunda kullanılmalıdır.

Üreme yeteneği (fertilite)

Yapılan fertilite çalışmalarının sonuçları, valasiklovirin oral yolla uygulama yapılan sıçanlarda fertiliteyi etkilemediğini göstermiştir.

Asiklovirin yüksek parenteral dozlarında, sıçan ve köpeklerde testiküler atrofi ve aspermatogenezis gözlenmiştir. Valasiklovir ile insanlarda herhangi bir fertilite çalışması yapılmamış olmakla birlikte, 400 ila 1000 mg asiklovir ile 6 ay süren günlük tedaviyi takiben 20 hastada sperm sayısı, motilitesi veya morfolojisinde herhangi bir değişiklik bildirilmemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç veya makine kullanma yeteneği üzerindeki etkiler hakkında çalışma yapılmamıştır. Hastanın araç veya makine kullanması düşünüldüğünde VALTRESX'in advers olay profili ve hastanın klinik durumu göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca, aktif maddenin farmakolojisi temelinde bu tür aktiviteler üzerinde zararlı bir etki beklenmemektedir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalarda VALTRES ile tedavi edilen hastalarda en az bir endikasyonda en sık bildirilen advers etki baş ağrısı ve bulantıdır. Trombotik trombositopenik purpura/hemolitik üremik sendrom, akut böbrek yetmezliği, nörolojik bozukluklar ve DRESS (Bkz. Bölüm 4.4) gibi daha ciddi advers etkiler KÜB'ün diğer bölümlerinde daha ayrıntılı biçimde ele alınmıştır.

İstenmeyen yan etkiler aşağıda vücut organ sistemine ve sıklığa göre listelenmiştir.

MedDRA vücut sistemi organ sınıflandırmasına ve sıklıklarına göre advers reaksiyonlar aşağıda verilmiştir:

Kullanılan sıklık kategorileri:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); Yaygın ($\geq 1/100$ ila $<1/10$) ; Yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $<1/100$); Seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $<1/1.000$); Çok seyrek ($<1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Klinik çalışmalarda valasiklovir ile ilişkili kanıtı olan klinik veriler, advers reaksiyonlara sıklık kategorisi atanmasında kullanılmıştır.

Klinik çalışmalarda gözlenmeyen ama pazarlama sonrası deneyimde saptanan advers etkiler için, advers etkiler sıklık kategorisi atamak amacıyla en konservatif puan değeri hesabı ("üç kuralı") kullanılmıştır. Pazarlama sonrası deneyimde valasiklovir ile ilişkili olduğu saptanan advers etkiler için, advers etkiler sıklık kategorisi atamada çalışma insidansı kullanılmıştır. Klinik çalışma güvenilirlik veri tabanı, çoğul endikasyonları (herpes zoster tedavisi, genital herpes tedavi/baskılanması & uçuk tedavisi) kapsayan klinik çalışmalarda valasiklovire maruz kalan 5855 olguyu temel almaktadır.

Klinik çalışma verileri:

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı

Pazarlama sonrası veriler:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Lökopeni, trombositopeni

Lökopeni başlıca bağışıklığı baskılanmış hastalarda bildirilmiştir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Anafilaksi

Psikiyatrik hastalıklar ve sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş dönmesi

Yaygın olmayan: Konfüzyon, halüsinasyon, ajitasyon, tremor, bilinç azalması

Seyrek: Psikotik semptomlar, ataksi, konuşma bozukluğu (disartri), konvülsiyonlar, ensefalopati, koma, deliryum

Bazen şiddetli olan nörolojik semptomlar ensefalopati ile bağlantılı olabilir ve konfüzyon, ajitasyon, konvülsiyonlar, halüsinasyonlar, koma gibi durumları içerebilir. Bu olaylar genellikle geri dönüşümlüdür ve genellikle böbrek yetmezliği olan veya diğer predispozan faktörleri olan hastalarda görülür (Bkz. Bölüm 4.4). CMV profilaksisi için yüksek doz (günde 8000 mg) VALTRES alan organ nakli hastalarında nörolojik bozukluklar diğer endikasyonlarda kullanılan daha düşük dozlara kıyasla daha sık ortaya çıkmıştır.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Dispne

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Kusma, diyare

Yaygın olmayan: Abdominal rahatsızlık

Hepato-biliyer hastalıklar

Yaygın olmayan: Karaciğer fonksiyon testlerinde geri dönüşlü artışlar (örneğin, bilirubin, karaciğer enzimleri)

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Fotosensitivite dahil döküntüler, kaşıntı

Yaygın olmayan: Ürtiker

Seyrek: Anjiyoödem

Bilinmiyor: Eozinofili ve sistemik semptomlarla seyreden ilaç reaksiyonu (DRESS) (Bkz. Bölüm 4.4)

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Böbrek ağrısı, hematüri (sıklıkla diğer böbrek olayları ile ilişkilidir)

Seyrek: Böbrek yetmezliği, akut böbrek yetmezliği (özellikle yaşlı hastalarda veya önerilen dozun üzerinde doz alan renal bozukluğu olan hastalarda)

Böbrek ağrısı, böbrek yetmezliği ile ilişkili olabilir.

Asiklovir kristallerinin böbrekteki intratübüler presipitasyonu da rapor edilmiştir. Tedavi boyunca yeterli sıvı alımı sağlanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Diğer

Bağışıklık sistemi çok düşük yetişkin hastalarda, özellikle ilerlemiş HIV hastalığı olanlarda, klinik çalışmalarda uzun süreli yüksek dozda (8000 mg/gün) valasiklovir alanlarda böbrek yetmezliği, mikroanjiyopatik hemolitik anemi ve trombositopeni (bazen bir arada) bildirilmiştir.

Bu bulgular altta yatan patolojisi aynı olan veya eş zamanlı olarak bu patolojilerin bulunduğu valasiklovir ile tedavi edilmemiş hastalarda da gözlenmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar ve Belirtiler

Valasiklovir aşırı dozlarını alan hastalarda akut böbrek yetmezliği ve konfüzyon, halüsinasyonlar, ajitasyon, bilinçte azalma ve komayı içeren nörolojik semptomlar bildirilmiştir. Bulantı ve kusma meydana gelebilir. Yanlışlıkla aşırı dozaj alınmasını önlemek için gereken önlemler alınmalıdır. Bildirilen olguların pek çoğunu, uygun doz azaltılmasına gidilmediği için tekrarlayan aşırı doz almış böbrek yetmezliği olan veya yaşlı hastalar oluşturmaktadır.

Tedavi

Hastalar toksisite belirtileri için yakından incelenmelidir. Asiklovir, hemodiyaliz ile kandan büyük oranda uzaklaştırılabileceğinden, semptomatik VALTRESX doz aşımı olduğu takdirde bir tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Sistemik kullanım için antienfektifler, sistemik kullanım için antiviraller, doğrudan etkili antiviraller, ters transkriptaz inhibitörleri hariç nükleozidler ve nükleotidler

ATC kodu: J05AB11

Etki Mekanizması

Bir antiviral olan valasiklovir, asiklovirin L-valin esteridir. Asiklovir bir pürin (guanin) nükleosit analogudur.

Valasiklovir insanda, hızla ve hemen hemen tamamen valasiklovir hidrolaz olarak adlandırılan bir enzimle asiklovir ve valine dönüştürülür.

Asiklovir, *Herpes* simpleks virüsü (HSV) tip I ve tip II, *Varicella zoster* virüsü (VZV), *Cytomegalovirus* (CMV), Epstein-Barr Virus (EBV) ve insan herpes virüsü 6'ya (HHV-6) karşı *in vitro* etkili bir spesifik inhibitördür. Asiklovir fosforillenerek, aktif biçimi olan asiklovir trifosfata dönüşür ve herpes virüsünün DNA sentezini inhibe eder.

Fosforilasyonun ilk aşaması virüse spesifik enzimin aktivitesini gerektirir. Bu enzim, HSV, VZV ve EBV vakalarında, sadece virüs ile enfekte olan hücrelerde bulunan viral timidin kinaz (TK)

enzimidir. CMV'de seçicilik, kısmen UL97'nin fosfotransferaz gen ürününün aracılığı sayesinde, fosforilasyon ile sağlanır. Asiklovirin aktivasyonu için virüs spesifik enzime gereksinim duyulması, özgün seçiciliğinin ana nedenidir.

Fosforilasyon işlemi (mono'dan trifosfata dönüşümü) hücre kinazları tarafından tamamlanır. Asiklovir trifosfat virüs DNA polimerazını yarışmalı olarak inhibe eder ve bu nükleozit analogunun zincire girmesi ile zincir oluşumunun devamı engellenir. Böylece, virüsün DNA sentezi durdurulur ve virüs replikasyonu önlenmiş olur.

Farmakodinamik etkiler

Direnç, timidin kinazı olmayan fenotipe bağlı gelişebilir ki; bu virüsler zaten konak hücrede dezavantajlıdır.

Çok sık olmamakla birlikte, virüsün timidin kinaz veya DNA polimerazındaki ufak değişikliklerin azalan duyarlılığa neden olabileceği bildirilmiştir. Bu değişkenlerin virülansı "wild type" virüse benzemektedir.

Asiklovir tedavisi veya profilaksisi gören hastalardan elde edilen klinik HSV ve VZV izolatların kapsamlı değerlendirilmesi sonucunda, bağışıklık sorunu olmayan hastalarda asiklovire karşı duyarlılığın azalmasının son derece nadir olduğu ve organ veya kemik iliği nakli yapılan hastalar, habis hastalıktan dolayı kemoterapi gören ve insan immün yetmezliği virüsü (HIV) ile enfekte olan hastalar gibi çok ciddi immün yetersizliği olanlarda dahi çok nadir rastlandığı belirlenmiştir.

Klinik Etkililik ve Güvenlilik

Varicella Zoster Virüs Enfeksiyonu

VALTREX ağrının geçmesini hızlandırır: zostere bağlı ağrısı olan hastalarda ağrının süresini ve ağrı çeken hastaların oranını azaltır; ağrı akut ve 50 yaşın üzerindeki hastalarda olmak üzere post-herpetik nevraljiyi de içerir. VALTREX oftalmik zosterde oküler komplikasyonların riskini azaltır.

İntravenöz tedavi, immün sistemi baskılanmış hastalarda genellikle zoster tedavisi için standart olarak kabul edilir; ancak, eldeki sınırlı veriler immün sistemi baskılanmış belli hastalarda, örneğin solid organ kanseri, HIV, otoimmün hastalıkları, lenfoma, lösemi olan ve kök hücre nakli geçiren hastalarda VZV enfeksiyonu (herpes zoster) tedavisinde valasiklovirin klinik yarar sağladığını göstermektedir.

Herpes Simpleks Virüs Enfeksiyonu

Oftalmik HSV enfeksiyonları için valasiklovir geçerli tedavi kılavuzlarına uygun olarak verilmelidir.

HIV/HSV ko-enfeksiyonu bulunan ve medyan CD4 sayısı >100 hücre/mm³ olan hastalarda valasiklovir tedavisi ve genital herpes baskılanma çalışmaları yapılmıştır. Günde 2 kez Valasiklovir 500 mg, semptomatik tekrarlamaların baskılanması bakımından günde 1 kez 1000

mg'dan üstün bulunmuştur. Tekrarlamaların tedavisinde herpes atağı boyunca günde 2 kez 1000 mg Valasiklovir, günde 5 kez oral asiklovir 200 mg'a benzer etkililikte bulunmuştur. Valasiklovir, ağır bağışıklık yetersizliği olan hastalarda incelenmemiştir.

Diğer HSV enfeksiyonlarının tedavisinde valasiklovirin etkililiği belgelenmiştir. Valasiklovirin herpes labialis (uçuk) ve kemoterapi veya radyoterapiye bağlı mukozit, fasiyel yeniden yüzeye çıkma nedeniyle HSV reaktivasyonu ve herpes gladiatorum tedavisinde etkin olduğu gösterilmiştir. Daha önceki asiklovir deneyimlerine göre, valasiklovir eritema multiforme, egzama herpetikum ve herpetik dolama tedavisinde asiklovir kadar etkin görünmektedir.

Valasiklovirin baskılayıcı tedavi olarak alındığı ve güvenli cinsellik uygulamaları ile kombine edildiğinde bağışıklığı yeterli olan hastaların genital herpes bulaştırma riskini azalttığı kanıtlanmıştır. HSV-2 enfeksiyonu ile uyumlu olmayan 1.484 heteroseksüel, yeterli bağışıklığı bulunan erişkin çiftte bir çift-kör, plasebo kontrollü çalışma yapılmıştır. Sonuçlar bulaşma riskinde valasiklovir ile plaseboya göre anlamlı bir azalma sağlandığını göstermiştir: %75 (semptomatik HSV-2 edinilmesi), %50 (HSV-2 serokonversiyon), ve %48 (genel HSV-2 edinilmesi). Bir viral bulaştırma alt-çalışmasına katılan olgular arasında valasiklovir, virüsün bulaştırıcılığını plaseboya göre %73 anlamlı derecede azaltmıştır (Bkz. Bölüm 4.4).

Sitomegalovirüs Enfeksiyonu (Bkz. Bölüm 4.4).

Solid organ nakli (böbrek, kalp) yapılan olgularda valasiklovir ile CMV profilaksisi akut graft reddinin ortaya çıkmasında, fırsatçı enfeksiyonlarda ve diğer herpes virüs enfeksiyonlarında (HSV, VZV) azalma sağlamıştır. Solid organ nakli yapılan hastalarda optimal terapötik yönetimin ne olduğunu tanımlamak için valgansiklovire karşı doğrudan birebir karşılaştırma çalışması yapılmamıştır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Valasiklovir, asiklovirin ön-ilacıdır. Valasiklovirden dönüşen asiklovirin biyoyararlanımı oral asiklovir ile önceden gözlenenenden 3,3 – 5,5 kat daha fazladır. Oral uygulamadan sonra valasiklovir çok iyi emilir ve hızla ve neredeyse tamamen asiklovir ve valine dönüşür. Bu dönüşüme muhtemelen insan karaciğerinde izole edilen ve valasiklovir hidrolaz adı verilen bir enzim aracılık etmektedir. 1000 mg valasiklovirden asiklovirinin biyoyararlanımı %54'tür ve besinle azalmaz. Valasiklovir farmakokinetiği dozla orantılı değildir. Emilimin oranı ve kapsamı artan dozla birlikte azalır ve terapötik doz aralığında C_{max}'in orantısız olandan daha az artması ile sonuçlanır ve 500 mg üzeri dozlarda biyoyararlanım azalır. Böbrek fonksiyonu normal olan sağlıklı olgulara 250-2000 mg tek doz valasiklovir uygulandıktan sonra Asiklovir farmakokinetik parametre hesapları aşağıda yer almaktadır.

Asiklovir PK Parametresi		250 mg (N=15)	500 mg (N=15)	1000 mg (N=15)	2000 mg (N=8)
C _{maks}	mikrogram/mL	2,2 ± 0,38	3,37 ± 0,95	5,2 ± 1,92	8,3 ± 1,43
T _{maks}	saat (h)	0,75 (0,75–1,5)	1 (0,75–2,5)	2 (0,75–3)	2 (1,5–3)
EAA	mikrogram.h/mL	5,5 ± 0,82	11,1 ± 1,75	18,9 ± 4,51	29,5 ± 6,36

C_{maks} = pik konsantrasyon; T_{maks} = zirve konsantrasyona kadar geçen zaman; EAA = konsantrasyon-zaman eğrisi altında kalan alan. C_{maks} ve EAA değerleri ortalama + standart sapma olarak belirtilmiştir. T_{maks} değerleri medyan ve değer aralığı olarak belirtilmiştir.

Değişmemiş valasiklovirin zirve plazma konsantrasyonları, zirve asiklovir düzeylerinin yalnızca %4'ü kadardır ve dozlamadan sonra medyan 30 – 100 dakikada bu düzey gerçekleşir ve dozlamadan 3 saat sonra ölçülebilir sınırdadır ya da bu sınırın altındadır. Valasiklovir ve asiklovir farmakokinetik profilleri tek ve yinelenen dozlardan sonra benzerdir. Herpes zoster, herpes simpleks ve HIV enfeksiyonu oral valasiklovir uygulandıktan sonra valasiklovir ve asiklovir farmakokinetiğinde sağlıklı erişkinlere göre anlamlı bir değişiklik yapmamıştır. Günde 4 kez 2000 mg valasiklovir alan nakil hastalarında, asiklovir zirve konsantrasyonları aynı dozu alan sağlıklı gönüllülere benzer veya daha fazla olmuştur. Tahmin edilen günlük EAA'lar daha fazladır.

Dağılım:

Valasiklovirin plazma proteinlerine bağlanması çok düşüktür (%15). CSF/plazma EAA oranı olarak belirlenen CSF penetrasyonu asiklovir ve 8-hidroksi-asiklovir metaboliti (8-OH-ACV) için yaklaşık %25 ve 9-(karboksimetoksi)metilguanin (CMMG) metaboliti için yaklaşık %2,5'tir.

Biyotransformasyon:

Valasiklovir oral uygulamadan sonra ilk geçiş intestinal ve/veya hepatik metabolizma yoluyla asiklovire ve L-valine dönüşür. Asiklovir düşük bir oranda, alkol ve aldehit dehidrogenaz yoluyla 9-(karboksimetoksi)metilguanin (CMMG) metabolitine ve aldehit oksidaz yoluyla 8-hidroksi-asiklovir (8-OH-ACV) metabolitine dönüşür. Toplam plazma maruziyetinin yaklaşık %88'i asiklovire, %11'i CMMG'ye ve %1'i 8-OH-ACV'ye bağlıdır. Valasiklovir ve asiklovir sitokrom P450 enzimleri ile metabolize edilmez.

Eliminasyon:

Valasiklovir idrardan başlıca (geri kazanılan dozun %80'den fazlası) asiklovir ve metaboliti CMMG (geri kazanılan dozun yaklaşık %14'ü) olarak elimine edilir. Metabolit 8-OH-ACV idrarda yalnızca az miktarda saptanır (geri kazanılan dozun <%2'si). Uygulanan valasiklovir dozunun %1'den azı idrarda değişmemiş ilaç olarak bulunur. Böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda asiklovirin plazma eliminasyon yarılanma ömrü valasiklovirin tekil ya da çoğul dozlarından sonra yaklaşık 3 saattir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

- Hamile kadınlarda: Gebeliğin geç döneminde valasiklovir ve asiklovir farmakokinetiğine ilişkin bir çalışma gebeliğin valasiklovir farmakokinetiğini etkilemediğini göstermiştir.
- Anne sütüne geçiş: 500 mg valasiklovir dozu oral uygulandıktan sonra, anne sütünde pik asiklovir konsantrasyonları (C_{maks}) maternal asiklovir serum konsantrasyonlarının 0,5 – 2,3 katı arasında değişmiştir. Anne sütünde medyan asiklovir konsantrasyonu 2,24 mikrogram/ml'dir (9,95 mikromol/L). Anneye günde 2 kez 500 mg valasiklovir dozu verildiğinde, anne sütü alan bir süt çocuğu 0,61 mg/kg/gün civarında oral asiklovir dozuna maruz kalmış olacaktır. Anne sütünden asiklovirin eliminasyon yarı ömrü seruma benzerdir. Maternal serumda, anne sütünde veya süt çocuğu idrarında değişmemiş valasiklovir saptanmamıştır.
- Böbrek yetmezliği: Asiklovirin eliminasyonu, böbrek fonksiyonu ile ilişkilidir ve asiklovire maruziyet, böbrek yetmezliğinin şiddeti ile birlikte artış gösterir. Son evre böbrek yetmezliği hastalarında valasiklovir uygulamasından sonra asiklovirin ortalama eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 14 saat iken aynı değer normal böbrek fonksiyonunda yaklaşık 3 saattir (Bkz. Bölüm 4.2).

Plazma ve serebrospinal sıvıda (CSF) asiklovir ile CMMG ve 8-OH-ACV metabolitlerine maruziyet, 6 saatte bir 2000 mg alan, böbrek fonksiyonları normal 6 gönüllü (ortalama kreatinin klirensi 111 mL/dk, aralık 91-144 mL/dk) ve 12 saatte bir 1500 mg alan, şiddetli böbrek yetmezliği olan 3 gönüllüye (ortalama CL_{cr} 26 mL/dk, aralık 17-31 mL/dk) uygulanan çoklu valasiklovir dozlarından sonra kararlı durumda incelenmiştir. Gerek plazmada gerekse CSF'de asiklovir, CMMG ve 8-OH-ACV konsantrasyonları, şiddetli böbrek yetmezliğinde, normal böbrek fonksiyonuna kıyasla sırasıyla ortalama 2, 4 ve 5 - 6 kat daha yüksek olmuştur.

- Karaciğer yetmezliği: Farmakokinetik veriler karaciğer bozukluğunun valasiklovirin asiklovire dönüşme oranını azalttığını ancak dönüşümün kapsamını etkilemediğini göstermiştir. Asiklovir yarılanma ömrü etkilenmemiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik dışı veriler konvansiyonel güvenlilik farmakolojisi, yinelenen doz toksisitesi, genotoksisite ve karsinojenik potansiyel açısından insanlarda özel bir risk olduğunu ortaya koymamıştır.

Valasiklovir'in oral uygulaması dişi ve erkek sıçanların fertilitesi üzerinde herhangi bir etki göstermemiştir.

Valasiklovir sıçan ve tavşanlarda teratojenik değildir. Valasiklovir neredeyse tamamen asiklovire metabolize olur. Uluslar arası kabul görmüş testlerde asiklovirin subkütan olarak uygulaması sıçan ve tavşanlarda teratojenik etkiye sebep olmamıştır. Sıçanlar üzerinde yapılan ilave çalışmalar plazma seviyesini 100 mikrogram/ml veren ve maternal toksisite üreten subkütan dozlarda fetal abnormaliteler gözlenmiştir (2000 mg tek doz valasiklovir alan normal böbrek fonksiyonu olan hastalardakinden > 10 kat yüksek).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Çekirdek tablet:

Mikrokristalin Selüloz
Krospovidon
Povidon K90
Magnezyum Stearat
Kolloidal Anhidroz Silika

Film kaplama:

Hipromelloz
Titanyum Dioksit
Polietilen Glikol 400
Polisorbat 80

Cilalama:

Karnauba mumu

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30 °C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

10 veya 42 tabletlik blister içeren karton kutularda sunulmaktadır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

GlaxoSmithKline İlaçları San. ve Tic. A.Ş.
Büyükdere Cad. No.173, 1.Levent Plaza B Blok 34394 1.Levent/İstanbul
Telefon: 0212 339 44 00
Faks: 0212 339 45 00

8. RUHSAT NUMARASI

2021/396

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 28.10.2021

Ruhsat yenileme tarihi: 28.10.2021

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ