

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 valgansiklovire eşdeğer miktarda 496,3 mg valgansiklovir hidroklorür içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için, bkz. 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Pembe, oval, bir yüzünde 'VCG', bir yüzünde '450' baskısı olan film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik Endikasyonlar

VALCYTE,

- Edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS) olan erişkin hastalardaki sitomegalovirüs (CMV) retiniti tedavisinde,
- Kalp, böbrek ve karaciğer transplantasyonunda erişkin ve çocuk (0-18 yaş) hastalarda 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.

Erişkinler: Valgansiklovir, hızla ve yoğun bir şekilde metabolize olarak etkin madde gansiklovire dönüşür. VALCYTE ile oluşan gansiklovirin biyoyararlanımı, oral gansiklovirin 10 katına kadar daha yüksektir; bu nedenle VALCYTE tabletin aşağıda açıklanan dozaj ve uygulama şekline titizlikle uyulmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.9).

Uygulama sıklığı ve süresi:

Sitomegalovirüs (CMV) retiniti tedavisinde:

Erişkin hastalar

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. Bölüm 4.4).

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).

Pediyatrik popülasyon:

CMV retinitinin tedavisi alan pediyatrik hastalarda VALCYTE'in güvenliliği ve etkililiği, yeterli ve iyi kontrollü klinik çalışmalar ile kanıtlanmamıştır.

Transplantasyonda CMV hastalığının önlenmesinde:

Erişkin hastalar

Böbrek nakli hastalarında önerilen doz transplantasyondan sonraki 10 gün içinde başlayıp 100. güne kadar günde bir kez alınan 900 mg'dır (2 adet VALCYTE 450 mg tablet). Transplantasyondan sonraki 200. güne kadar profilaksiye devam edilebilir (bkz. Bölüm 4.4, 4.8 ve 5.1)

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

Pediyatrik popülasyon:

Doğumdan itibaren, CMV hastalığı geliştirme riski olan pediyatrik solid organ nakli hastalarında önerilen günlük VALCYTE dozu vücut yüzeyi alanı (VYA) ve Schwartz formülünden elde edilen kreatinin klerensine (KrKl) dayanmakta ve aşağıdaki denklem kullanılarak hesaplanmaktadır:

$$\text{Pediyatrik doz (mg)} = 7 \times \text{VYA} \times \text{KrKl}$$

(Lütfen aşağıda yer alan Mosteller VYA formülü ve Schwartz Kreatinin Klerensi formüllerine bakınız).

Eğer hesaplanan Schwartz kreatinin klerensi 150 mL/dak/1,73 m²'yi geçerse, denklemde maksimum değer olarak 150 mL/dak/1,73 m² kullanılmalıdır.

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

$$\text{Schwartz Kreatinin Klerensi (mL/dak/1,73 m}^2\text{)} = \frac{k \times \text{Boy (cm)}}{\text{Serum kreatinin (mg/dL)}}$$

Burada k değeri;

- 2 yaşından küçük hastalar için 0,45*
- 2-13 yaş erkek çocuklar için 0,55
- 2-16 yaş kız çocuklar için 0,55
- 13-16 yaş erkek çocuklar için 0,7 olarak alınır.

Lütfen 16 yaşından büyük hastalar için erişkin dozunu dikkate alınız.

Verilen k değerleri, serum kreatin ölçümü için kullanılan Jaffe yöntemine dayanmaktadır ve enzimatik yöntemler kullanılması halinde düzeltme gerektirebilir.

* Belirli alt popülasyonlarda k değerinin düşürülmesi gerekebilir.

Pediyatrik böbrek nakli hastalarında, önerilen günlük mg dozuna (7 x VYA x KrKl) nakil işleminden sonra 10 gün içinde başlanmalıdır ve nakilden sonra 200 güne kadar devam edilmelidir.

Böbrek nakli haricinde herhangi bir solid organ nakli alan pediyatrik hastalarda, önerilen günlük mg dozuna (7 x VYA x KrKl) nakil işleminden sonra 10 gün içinde başlanmalıdır ve nakilden sonra 100 güne kadar devam edilmelidir.

Gerçek verilebilir doz için, hesaplanan doz 25 mg'ın katlarına artırılarak yuvarlanmalıdır. Eğer hesaplanan doz 900 mg'ı geçerse, maksimum doz olan 900 mg uygulanmalıdır.

VALCYTE oral çözelti, tedaviyi yukarıdaki formülde hesaplanan doza göre uygulama şansı vermesi açısından tercih edilen formülasyondur fakat eğer hesaplanan doz ile mevcut doz arasındaki sapma %10'dan az ise ve hasta tablet yutabilir durumda ise VALCYTE film kaplı tabletler de tercih edilebilir. Örneğin alınacak dozun, 405 mg ile 495 mg arasında bir değer olarak hesaplandığı durumda 1 adet 450 mg tablet kullanılabilir.

Profilaksi dönemi boyunca, hastanın serum kreatinin seviyelerinin, boy ve vücut ağırlığındaki değişikliklerin düzenli olarak takip edilmesi ve buna göre uygun dozun tekrar düzenlenmesi önerilmektedir.

Uygulama şekli:

VALCYTE oral yoldan uygulanır ve yiyeceklerle birlikte alınmalıdır (bkz. Bölüm 5.2).

Tabletleri yutamayan pediyatrik hastalarda VALCYTE oral çözelti kullanılabilir.

Bu tıbbi ürünü kullanırken ya da uygulamadan önce alınması gereken önlemler:

Tabletler kırılmamalı ya da çiğnenmemelidir. VALCYTE insanlar için potansiyel teratojen ve karsinojen bir madde olarak kabul edildiği için, kırılmış tabletlerin taşınmasında dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.4). Kırılmış ya da ezilmiş tabletlerin cilt ya da müköz membranlar ile doğrudan temasından kaçınılmalıdır. Böyle bir temas olursa, su ve sabunla iyice yıkanmalı, gözler ise yalnızca su ile yıkanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Serum kreatinin ya da kreatinin klerens düzeyleri dikkatle izlenmelidir. Kreatinin klirensi doğrultusunda, erişkin hastalarda aşağıdaki Tablo1’de gösterildiği şekilde doz ayarlaması gereklidir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Tablo 1. Böbrek yetmezliği olan hastalarda VALCYTE tablet dozu

<u>KrKl (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 klirensi, serum kreatinine bağlı 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 (KrKl< 10 ml/dk) doz tavsiyesi verilemez. Bu yüzden bu hastalarda VALCYTE kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

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

Ciddi lökopeni, nötropeni, anemi, trombositopeni ve pansitopenisi olan hastalar:

Tedavi başlangıcı için Bölüm 4.4’e bakınız.

VALCYTE ile tedavi sırasında kan hücre sayımlarında belirgin düşme varsa, hematopoetik büyüme faktörleri ile tedavi ve/veya doz un kesilmesi değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik solid organ nakli hastalarının dozlanması, hastanın böbrek fonksiyonu ve boyutuna bağlı olarak bireyselleştirilir.

Geriyatrik popülasyon:

Bu hasta popülasyonundaki güvenilirlik ve etkililik belirlenmemiştir. 65 yaş üstü yetişkinlerde herhangi bir çalışma yürütülmemiştir. Böbrek klerensi yaş ile azaldığı için; VALCYTE yaşlı hastalarda renal durumları göz önünde bulundurularak uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

VALCYTE, valgansiklovir, gansiklovir veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

VALCYTE emzirme sırasında kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.6).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Çapraz aşırı duyarlılık

Gansiklovir ile asiklovir ve pensiklovirin kimyasal yapısının benzerliği nedeniyle, bu ilaçlar arasında bir çapraz aşırı duyarlılık reaksiyonu oluşması mümkündür. Bu nedenle, asiklovir ve pensiklovire (veya ön ilaçları, sırasıyla valasiklovir veya famsiklovir) karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalara VALCYTE reçete edilirken dikkatli olunmalıdır.

Mutajenite, teratojenisite, karsinojenisite, doğurganlık ve kontrasepsiyon

Valgansiklovir tedavisine başlamadan önce, hastalar fetusa yönelik potansiyel riskler konusunda uyarılmalıdır. Hayvan deneylerinde gansiklovirin mutajenik, teratojenik ve karsinojenik olduğu ve 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 (bkz. Bölüm 5.3). Klinik ve klinik dışı çalışmalara bağlı olarak VALCYTE'in ayrıca spermatogenezin geçici veya kalıcı olarak inhibisyonuna neden olduğu düşünülmektedir. Çocuk sahibi olma potansiyeline sahip kadınlara, tedaviden sırasında ve tedaviden sonra en az 30 gün boyunca etkili bir kontrasepsiyon yöntemi kullanmaları önerilmelidir. Erkek hastalara, kadın partnerin kesinlikle gebe kalma riski bulunmadığı durumlar dışında, tedavi sırasında ve tedaviden sonra en az 90 gün boyunca, bariyer yöntemiyle kontrasepsiyon uygulamaları tavsiye edilmelidir. (bkz. Bölüm 4.6, 4.8 ve 5.3).

Valgansiklovir uzun vadede karsinojenisite ve üreme toksisitesi yaratma potansiyeline sahiptir.

Miyelosupresyon

VALCYTE (ve gansiklovir) ile tedavi edilen hastalarda ağır lökopeni, nütropeni, anemi, trombositopeni, pansitopeni, kemik iliği yetmezliği ve aplastik anemi gözlenmiştir. Mutlak nötrofil sayımı 500 hücre/mcL'den, ya da trombosit sayımı 25000/mcL'den, veya hemoglobin seviyesi 8 g/dL'den düşük ise, tedavi başlatılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8).

Profilaksi için kullanımın 100 günü aşması halinde lökopeni ve nütropeni gelişme riski dikkate alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.2, 4.8 ve 5.1).

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

Tedavi süresince tam kan ve trombosit sayımları düzenli olarak izlenmelidir. Böbrek yetmezliği olan ve pediyatrik hastalarda, hastanın nakil kliniğine her gitmesinde hematolojik izlemin artırılması gerekebilir. Ağır lökopeni, nütropeni, anemi ve/veya trombositopeni olan hastalarda, hematopoetik büyüme faktörleriyle tedavi ve/veya doz azaltımlarının gündeme getirilmesi önerilir (bkz. Bölüm 4.2).

Oral gansiklovirin biyoyararlanımdaki farkı

1.000 mg oral gansiklovir (kapsül olarak) uygulandıktan sonra biyoyararlanım yaklaşık %6 iken, tek bir doz 900 mg valgansiklovirden sonra gansiklovirin biyoyararlanımı yaklaşık %60 civarındadır. Aşırı gansiklovir maruziyeti hayatı tehdit edici advers reaksiyonlarla ilişkilendirilebilir. Bu nedenle, tedaviyi başlatırken, indüksiyon tedavisinden idame tedavisine geçerken ve oral gansiklovirden valgansiklovire geçen hastalarda, VALCYTE'in gansiklovir kapsülleri yerine birebir olarak geçmemesi nedeniyle, doz tavsiyesine dikkatli bir şekilde uyulması önerilir. Gansiklovir kapsülden geçiş yapan hastalar, reçetelenen VALCYTE tablet sayısından fazlasını atakdirde aşırı doz riski oluşabileceği konusunda bilgilendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.9).

Böbrek yetmezliği

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, kreatinin klirensi dikkate alınarak doz ayarlamaları gereklidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

VALCYTE, hemodiyalize giren hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Diğer ilaçlarla kullanımı

Gansiklovir ile imipenem-silastatin alan hastalarda nöbetler bildirilmiştir. Beklenen yararlar olası risklere karşı ağır basmadığı sürece VALCYTE, imipenem-silastatin ile eş zamanlı olarak kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

VALCYTE ve (a) didanozin, (b) miyelosupresif olarak bilinen ilaçlar (ör. zidovudin) veya (c) böbrek fonksiyonunu etkileyen maddelerle tedavi edilen hastalar, toksisite artışı belirtileri açısından yakından gözlemlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.5).

Transplantasyonda görülen CMV hastalığının profilaktik tedavisinde valgansiklovirin kullanıldığı kontrollü klinik çalışma, Bölüm 5.1'de anlatıldığı üzere, akciğer ve bağırsak

nakli almış hastaları içermemektedir. Bu nedenle, bu nakil hastalarında deneyim sınırlıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim biçimleri

Valgansiklovir ile görülen ilaç etkileşimleri

VALCYTE ile in-vivo ilaç etkileşimi çalışması yapılmamıştır. Valgansiklovir yoğun ve hızlı bir şekilde gansiklovire metabolize olduğundan; gansiklovir ile ilişkili ilaç etkileşimleri, valgansiklovir için de beklenebilir.

Gansiklovir ile görülen ilaç etkileşimleri

Farmakokinetik etkileşimler

Probenesid

Oral gansiklovir ile verilen probenesid, gansiklovirin renal klerensinde istatistiksel olarak anlamlı (%20) bir azalma ile sonuçlanmış; bu da 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 valgansiklovir alan hastalar gansiklovir toksisitesi yönünden yakından izlenmelidir.

Didanozin

IV gansiklovir ile birlikte verildiğinde, didanozin plazma konsantrasyonları sürekli olarak yüksek bulunmuştur. 5 ve 10 mg/kg/gün intravenöz dozlarda didanozin ile, EAA değerlerinde %38 ile %67 aralığında değişen artışlar gözlenmiştir, bu ilaçların eş zamanlı uygulanması sırasındaki farmakokinetik etkileşimini doğrulamaktadır. Gansiklovir konsantrasyonları üzerinde anlamlı bir etki yoktur. Hastaların didanozin toksisitesi (örn. pankreatit) yönünden yakından izlenmeleri gereklidir (bkz. Bölüm 4.4.).

Diğer antiretroviraller

Sitokrom P450 izoenzimleri, gansiklovir farmakokinetiğinde rol oynamamaktadır. Sonuç olarak, proteaz inhibitörleri ve non nükleosid revers transkriptaz inhibitörleri ile farmakokinetik etkileşimler beklenmemektedir.

Farmakodinamik etkileşimler

Imipenem-silastatin

Gansiklovir ile eş zamanlı olarak imipenem-silastatin alan hastalarda nöbetler bildirilmiştir ve bu iki ilaç arasındaki farmakodinamik etkileşim göz ardı edilemez. Beklenen yararlar olası risklere karşı ağır basmadığı sürece bu ilaçlar eş zamanlı olarak kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4.).

Zidovudin

Hem zidovudin hem de gansiklovir, nötropeni ve anemiye neden olma potansiyeline sahiptir. Bu ilaçların birlikte uygulanması sırasında bir farmakodinamik etkileşim meydana gelebilir. Bazı hastalar tam dozlar kullanılarak yapılan eş zamanlı tedaviyi tolere edemeyebilirler (bkz. Bölüm 4.4.)

Potansiyel ilaç etkileşimleri

Gansiklovir/valgansiklovir miyelosupresif olduğu veya böbrek yetmezliği ile ilişkili olduğu bilinen diğer ilaçlarla birlikte uygulandığı zaman toksisite artabilir. Bunlara, nükleosid (ör., zidovudin, didanozin, stavudin) ve nükleotid analogları (ör. tenofovir, adefovir), immünoşüpresanlar (ör. siklosporin, takrolimus, mikofenolat mofetil), antineoplastik ajanlar (ör. doksorubisin, vinblastin, vinkristin, hidroksiüre) ve anti-enfektif ajanlar (trimetoprim/sülfonamidler, dapson, amfoterisin B, flusitozin, pentamidin) dahildir. Bu nedenle, bu ilaçların valgansiklovir ile eş zamanlı kullanımı yalnızca beklenen yararlar olası risklere karşı ağır basıyorsa düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Reprodüktif toksisite ve teratojenisite potansiyelinden dolayı, çocuk sahibi olma potansiyeline sahip kadınlara, tedaviden sırasında ve tedaviden sonra en az 30 gün boyunca etkili bir kontrasepsiyon yöntemi kullanmaları önerilmelidir. Erkek hastalara, kadın partnerin kesinlikle gebe kalma riski bulunmadığı durumlar dışında, valgansiklovir ile tedavi sırasında ve tedaviden sonra en az 90 gün boyunca, bariyer yöntemiyle kontrasepsiyon uygulamaları tavsiye edilmelidir. (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.3).

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonal/fetal gelişim ve/veya doğum ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Valgansiklovirin fertilité üzerine ekilerine dair insan çalışmalarından elde edilmiş veri bulunmamaktadır. 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. Hayvanlardan elde edilen veriler, gansiklovirin emziren sıçanlarda süte geçtiğini ortaya koymuştur. Bu nedenle, VALCYTE kullanımı sırasında emzirme bırakılmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilitite

200. güne kadar CMV profilaksisi için VALCYTE alan renal transplant hastaları ile yapılan küçük bir klinik çalışma, valgansiklovirin spermatogenez üzerindeki etkisini, tedavi tamamlandıktan sonra ölçülen sperm yoğunluğunda ve motilitesinde azalma olarak göstermiştir. Bu etkinin VALCYTE kesilmesinden yaklaşık altı ay sonra geri dönüşlü olduğu ve tedavi edilmeyen kontrollerde gözlenenlerle karşılaştırılabilir seviyelerde ortalama sperm yoğunluğu ve motilitesinin geri kazanıldığı görülmektedir.

Hayvan çalışmalarında, gansiklovir erkek ve dişi farelerde doğurganlığı bozmuştur ve farelerde, sıçanlarda ve köpeklerde klinik olarak ilgili olduğu düşünülen dozlarda spermatogenezini inhibe ettiği ve testiküler atrofiye yol açtığı gösterilmiştir.

Klinik ve klinik dışı çalışmalara dayanarak, gansiklovirin (ve valgansiklovirin) insan spermatogenezinin geçici veya kalıcı inhibisyonuna neden olabileceği düşünülmektedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.3).

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, baş dönmesi ve nöbet 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

a) Güvenlilik profilinin özeti

Valgansiklovir, gansiklovirin bir ön ilacıdır, oral uygulama sonrasında hızla ve büyük ölçüde gansiklovire metabolize olur. Gansiklovir kullanımı ile ilişkili olduğu bilinen istenmeyen etkilerin, valgansiklovir ile de ortaya çıkması beklenebilir. Valgansiklovir ile yapılan klinik çalışmalarda gözlenen istenmeyen etkilerin hepsi, önceden gansiklovir ile de gözlenmiştir. Bu nedenle, IV veya oral gansiklovir (formülasyon artık mevcut değildir) veya valgansiklovir ile bildirilen advers ilaç reaksiyonları, aşağıda verilen advers ilaç reaksiyonları tablosuna dahil edilmiştir.

Valgansiklovir/gansiklovir ile tedavi edilen hastalarda, en ciddi ve sık görülen advers ilaç reaksiyonları hematolojik reaksiyonlardır ve bunlara nötropeni, anemi ve trombositopeni dahildir (bkz. Bölüm 4.4).

Advers etkiler tablosunda verilen görülme sıklıkları, gansiklovir veya valgansiklovir ile idame tedavisi alan hasta popülasyonu havuzundan (n=1.704) elde edilmiştir. İstisna olarak, anafilaktik reaksiyon, agranülositoz ve granülositopeni için görülme sıklıkları ise

pazarlama sonrası deneyimden elde edilmiştir. Advers reaksiyonlar MedDRA sistem organ sınıfına göre listelenmiştir. Görülme sıklığı kategorileri aşağıdaki sisteme göre belirlenmiştir: 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 ($< 1/10.000$).

Gansiklovir/valgansiklovirin genel güvenlilik profili HIV ve transplant popülasyonları arasında tutarlıdır, ancak retina ayrılması yalnızca CMV retiniti hastalarında bildirilmiştir. Bununla birlikte, bazı reaksiyonların sıklığında farklılıklar vardır. Valgansiklovir, intravenöz gansiklovire kıyasla, daha yüksek diyare riski ile ilişkilendirilmiştir. Yüksek ateş, kandida enfeksiyonları, depresyon, ciddi nötropeni (ANC $< 500/\text{mCL}$) ve deri reaksiyonları HIV hastalarında daha sık bildirilmiştir. Organ nakli alan hastalarda böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu daha sık bildirilmiştir.

b) Tablo haline getirilmiş advers ilaç reaksiyonu listesi

ADR (MedDRA) Sistem Organ Sınıfı	Sıklık Kategorisi
<i>Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:</i>	
Oral kandidiyazis dahil kandida enfeksiyonları	Çok yaygın
Üst solunum yolu enfeksiyonu	
Sepsis	Yaygın
İnfluenza	
İdrar yolu enfeksiyonu	
Selülit	
<i>Kan ve lenfatik sistem hastalıkları:</i>	
Nötropeni	Çok yaygın
Anemi	
Trombositopeni	Yaygın
Lökopeni	
Pansitopeni	
Kemik iliği yetmezliği	Yaygın olmayan
Aplastik anemi	Seyrek
Agranülositoz*	
Granülositopeni*	
<i>Bağışıklık sistemi hastalıkları:</i>	
Aşırı duyarlılık	Yaygın
Anafilaktik reaksiyon*	Seyrek
<i>Metabolizma ve beslenme hastalıkları:</i>	
İştah azalması	Çok yaygın
Kilo kaybı	Yaygın
<i>Psikiyatrik hastalıklar:</i>	
Depresyon	Yaygın
Konfüzyon durumu	
Anksiyete	
Ajitasyon	Yaygın olmayan
Psikotik bozukluklar	

ADR (MedDRA) Sistem Organ Sınıfı	Sıklık Kategorisi
Anormal düşünceler	
Halüsinasyon	
<i>Sinir sistemi hastalıkları:</i>	
Baş ağrısı	Çok yaygın
Uykusuzluk	Yaygın
Periferel nöropati	
Baş dönmesi	
Parestezi	
Hipoestezi	
Nöbet	
Disguzi (tat alma bozukluğu)	
Titreme	Yaygın olmayan
<i>Göz hastalıkları:</i>	
Görme bozukluğu	Yaygın
Retinal ayrılma**	
Vitröz uçuşan cisimler	
Göz ağrısı	
Konjunktivit	
Maküler ödem	
<i>Kulak ve iç kulakhastalıkları:</i>	
Kulak ağrısı	Yaygın
Sağırılık	Yaygın olmayan
<i>Kardiyak hastalıklar:</i>	
Aritmiler	Yaygın olmayan
<i>Vasküler hastalıklar:</i>	
Hipotansiyon	Yaygın
<i>Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıklar:</i>	
Öksürük	Çok yaygın
Dispne	
<i>Gastrointestinal hastalıklar:</i>	
Diyare	Çok yaygın
Bulantı	
Kusma	
Abdominal ağrı	
Dispepsi	Yaygın
Gaz birikimi	
Üst karın ağrısı	
Kabızlık	
Ağız ülseri	
Disfaji	
Karında şişkinlik	
Pankreatit	
<i>Hepatobiliyer hastalıklar:</i>	
Kan alkalın fosfataz yükselmesi	Yaygın
Karaciğer fonksiyonlarında anormallik	

ADR (MedDRA) Sistem Organ Sınıfı	Sıklık Kategorisi
Aspartat aminotransferaz yükselmesi	
Alanin aminotransferaz yükselmesi	
<i>Deri ve deri altı doku hastalıkları:</i>	
Dermatit	Çok yaygın
Gece terlemesi	Yaygın
Kaşınıtı	
Döküntü	
Alopesi	
Cilt kuruluğu	Yaygın olmayan
Ürtiker	
<i>Kas-iskelet sistemi, bağ doku ve kemik hastalıkları:</i>	
Sırt ağrısı	Yaygın
Miyalji	
Artralji	
Kas krampları	
<i>Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:</i>	
Böbrek fonksiyon bozukluğu	Yaygın
Düşük renal kreatinin klerensi	
Artmış kan kreatinin düzeyi	
Böbrek yetmezliği	Yaygın olmayan
Hematüri	
<i>Üreme sistemi ve meme hastalıkları:</i>	
Erkeklerde infertilite	Yaygın olmayan
<i>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:</i>	
Yüksek ateş	Çok yaygın
Yorgunluk	
Ağrı	Yaygın
Üşüme-titrete	
Keyifsizlik	
Halsizlik	
Göğüs ağrısı	Yaygın olmayan

**Bu advers reaksiyonların sıklıkları pazarlama sonrası deneyimden türetilmiştir*

***Retinal ayrılma, yalnızca CMV retinitisi için tedavi edilen HIV hastalarında bildirilmiştir*

Seçilen advers reaksiyonları tanımı

Nötropeni

Nötropeni riski, tedavi öncesi nötrofil sayısına dayanarak tahmin edilemez. Nötropeni genellikle indüksiyon tedavisinin birinci veya ikinci haftasında oluşur. Hücre sayısı genellikle ilacın kesilmesinden veya dozun azaltılmasından sonra 2-5 gün içinde normale döner (bkz. Bölüm 4.4).

Trombositopeni

Başlangıçta trombosit sayısı düşük (<100.000/mcL) olan hastalarda trombositopeni geliştirme riski artar. İmmüsupresif ilaçlarla tedaviye bağlı iyatrojenik immüsupresyona sahip hastalar, trombositopeni açısından AIDS hastalarına göre daha yüksek risk altındadır (bkz. Bölüm 4.4). Şiddetli trombositopeni, hayatı tehdit edici kanama ile ilişkilendirilebilir.

Tedavi süresinin veya endikasyonun advers reaksiyonlara etkileri

Ağır nötropeni (<500 ANC/mcL), valgansiklovir, intravenöz veya oral gansiklovir ile tedavi gören CMV retiniti hastalarında (%14), valgansiklovir veya oral gansiklovir alan solid organ transplantasyonu hastalarına göre daha sık görülmüştür. Nakilden 100 gün öncesine kadar valgansiklovir veya oral gansiklovir alan hastalarda ağır nötropeni insidansı sırasıyla %5 ve %3 iken nakilden 200 gün sonrasına kadar valgansiklovir alan hastalardaki ağır nötropeni insidansı %10'dur.

CMV retinitis hastalarına kıyasla, nakil sonrası 100. gün veya 200. güne kadar hem valgansiklovir hem de oral gansiklovir ile tedavi edilen solid organ nakli alan hastalarda, serum kreatinininde görülen artış daha fazladır. Bununla birlikte, böbrek fonksiyonu bozukluğu solid organ nakli hastalarında sık görülen bir durumdur.

VALCYTE'in genel güvenlilik profili, yüksek riskli böbrek nakli hastalarında, profilaksinin 200 güne kadar uzatılmasıyla değişmemiştir. Lökopeni 200 gün kolunda bir miktar daha fazla insidanda görülürken, nötropeni, anemi ve trombositopeni insidansı her iki kolda da benzer olmuştur.

c) *Pediyatrik popülasyon*

VALCYTE, CMV hastalığı gelişme riski taşıyan 179 pediyatrik solid organ nakli hastasında (3 haftadan 16 yaşa kadar) ve semptomatik konjenital CMV hastalığı olan 133 yeni doğanda (2-31 gün), 2 ila 200 gün arasında gansiklovir maruz kalma süresi boyunca araştırılmıştır.

Pediyatrik klinik araştırmalarda, tedavide en sık bildirilen advers reaksiyonlar diyare, mide bulantısı, nötropeni, lökopeni ve anemi olmuştur.

Solid organ nakli yapılan hastalarda genel güvenlilik profili, pediyatrik hastalarda erişkinlere kıyasla benzer olmuştur. Pediyatrik solid organ nakli yapılan pediyatrik hastalarda yapılan iki çalışmada, erişkinlere kıyasla nötropeni insidansının biraz daha yüksek olduğu bildirilmiştir ancak pediyatrik popülasyonda nötropeni ve enfeksiyöz advers olaylar arasında korelasyon yoktur. Yenidoğanlarda ve bebeklerde sitopeni riski daha yüksek olduğundan bu yaş gruplarında kan sayımlarının dikkatli bir şekilde izlenmesi gerekmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Böbrek nakli alan pediyatrik hastalarda, valgansiklovir maruziyetinin 200 güne kadar uzatılması, advers olay insidansında genel bir artış ile ilişkilendirilmemiştir. Ağır nötropeni insidansı (ANC <500 / mcL), 200. güne kadar tedavi edilen pediyatrik böbrek hastalarında, 100. güne kadar tedavi edilen pediyatrik hastalarla karşılaştırıldığında ve 100. gün veya 200. güne kadar tedavi edilen erişkin böbrek nakli hastalarıyla karşılaştırıldığında daha yüksektir (bkz. Bölüm 4.4).

VALCYTE ile tedavi edilen semptomatik konjenital CMV enfeksiyonu olan yeni doğanlar veya bebekler ile ilgili sınırlı veri mevcuttur ancak, güvenilirlik, valgansiklovir/gansiklovirin bilinen güvenilirlik profiliyle tutarlı görünmektedir.

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: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Valgansiklovir ve intravenöz gansiklovir ile edinilen doz aşımı deneyimleri

Valgansiklovir doz aşımının, renal toksisitede artış ile de sonuçlanabileceği beklenmektedir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Klinik araştırmalardan ve pazarlama sonrası kullanım deneyimlerinden bazıları ölümcül sonuçlara yol açan, intravenöz gansiklovir için yapılan doz aşımı bildirimleri gelmiştir. Bu olguların bazılarında herhangi bir advers olay bildirilmemiştir. Hastaların çoğunda aşağıdaki advers olayların bir veya daha fazlası ortaya çıkmıştır:

- *Hematolojik toksisite*: pansitopeni, kemik iliği yetmezliği, lökopeni, nötropeni, granülositopeni dahil miyelosupresyon.
- *Hepatotoksisite*: hepatit, karaciğer fonksiyon bozukluğu.
- *Renal toksisite*: önceden böbrek yetmezliği olan bir hastada hematürinin kötüleşmesi, akut böbrek hasarı, kreatinin artışı.
- *Gastrointestinal toksisite*: karın ağrısı, diyare, kusma.
- *Nörotoksisite*: generalize tremor, nöbet.

Valgansiklovirin aşırı dozda uygulanması durumunda hemodiyaliz ve hidrasyon, kan plazma düzeylerini azaltmada faydalı olabilir (bkz. Bölüm 5.2).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Sistemik kullanım için antiviraller, nükleositler ve nükleotidler (ters transkriptaz inhibitörleri hariç)

ATC kodu: J05AB14

Etki mekanizması:

Valgansiklovir, gansiklovirin bir L-valin esteridir (ön-ilaç); oral uygulamadan sonra bağırsaklar ve karaciğerde bulunan esteraazlar tarafından hızla gansiklovire 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 olduğu gösterilmiştir. Fosforilasyonun geniş ölçüde viral kinaza bağlı olması nedeniyle, gansiklovir fosforilasyonu tercihen, virüs ile enfekte hücrelerde oluşmaktadır.

Gansiklovirin 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.

Antiviral etki

Gansiklovir'in *in vitro* ortamda CMV'ye karşı tipik antiviral IC₅₀ değeri, 0,08 mcM (0,02 mcg/mL) ile 14 mcM (3,5 mcg/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.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Yetişkin hastalar

CMV retinitinin tedavisi

CMV retiniti tanısı yeni konulan hastalar, bir çalışmada günde iki defa VALCYTE 900 mg veya günde iki defa intravenöz gansiklovir 5 mg/kg bid ile indüksiyon tedavisine randomize edilmiştir. 4. haftada CMV retinitinde fotografik progresyonu olan hastaların oranı, her iki tedavi grubunda da benzerdir, 7/70 ve 7/71 hasta sırasıyla intravenöz gansiklovir ve valgansiklovir kollarında ilerleme kaydetmiştir.

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.

Transplantasyonda CMV hastalığının önlenmesi

Yüksek CMV hastalığı (D+/R-) riski bulunan, transplantasyondan sonra 10 gün içinde başlanarak, transplant sonrası 100. güne kadar VALCYTE (günde bir defa 900 mg) veya

oral gansiklovir (günde iki defa 1.000 mg) alan kalp, karaciğer ve böbrek nakli hastalarında (akciğer ve gastrointestinal transplanta hastaları çalışmaya dahil edilmemiştir) çift kör, çift plasebolu, klinik aktif karşılaştırma çalışması yürütülmüştür. Transplanta sonrası ilk 6 ay boyunca CMV hastalığı (CMV sendromu + doku invaziv hastalığı) insidansı, VALCYTE kolunda (n=239) %12,1 iken, oral gansiklovir kolunda (n=125) %15,2 olmuştur. Olguların büyük çoğunluğu, profilaktik tedavinin kesilmesini takiben (100. gün sonrası), valgansiklovir kolunda oral gansiklovir koluna göre ortalama olarak daha geç ortaya çıkmıştır. İlk altı ayda akut rejeksiyon insidansı, valgansiklovir için randomize edilen hastalarda %29,7, oral gansiklovir kolunda %36,0 olmuştur, eşdeğer insidansı olan greft kaybı ise her iki kolda da hastaların %0,8'inde görülmüştür.

Transplantasyondan 100 ila 200 gün sonra CMV profilaksisinin uzatılmasında VALCYTE'in etkililiği ve güvenliliğini değerlendirmek için, CMV hastalığı (D+/R-) riski yüksek olan 326 böbrek transplanta hastasında çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma yürütülmüştür. Hastalar nakilden sonraki 10 gün içinde, ya da nakilden sonraki 200. güne kadar VALCYTE tablet (günde bir kez 900 mg) ya da nakilden sonraki 100. güne kadar VALCYTE tablet ve ardından 100 gün plasebo alacak şekilde randomize edilmiştir (1:1).

Transplantasyon sonrası ilk 12 ayda CMV hastalığı gelişen hastaların oranı aşağıdaki tabloda gösterilmektedir.

CMV Hastalığı Olan Böbrek Nakli Hastalarının Yüzdesi¹, 12 Ay ITT Popülasyonu^A

	Valgansiklovir Günde bir defa 900 mg 100 Gün (N = 163)	Valgansiklovir Günde bir defa 900 mg 200 Gün (N = 155)	Tedavi Grubu Arasındaki Fark
CMV hastalığı teyit edilmiş veya varsayılan hastalar ²	71 (%43,6) [%35,8; %51,5]	36 (%23,2) [%16,8; %30,7]	%20,3 [%9,9; %30,8]
CMV hastalığı teyit edilmiş hastalar	60 (%36,8) [%29,4; %44,7]	25 (%16,1) [%10,7; %22,9]	%20,7 [%10,9; %30,4]

¹ CMV Hastalığı, CMV sendromu veya doku invaziv CMV olarak tanımlanır.

² Onaylanmış CMV, klinik olarak doğrulanmış bir CMV hastalığı vakasıdır. 52. hafta değerlendirmesi yoksa ve bu zaman noktadan önce CMV hastalığı doğrulanmadıysa, hastaların CMV hastalığı olduğu varsayılmıştır.

^A24 aya kadar elde edilen sonuçlar, 12 aya kadar elde edilen sonuçlar ile uyumluydu: Teyit edilmiş veya varsayılmış CMV hastalığı, 100 günlük tedavi kolunda %48,5 iken, 200 günlük tedavi kolunda %34,2 idi; tedavi grupları arasındaki fark %14,3 [%3,2; %25,3] idi.

Nakil sonrası 100. güne kadar VALCYTE ile CMV profilaksisi alan yüksek riskli böbrek nakli hastalarına kıyasla, nakil sonrası 200. güne kadar VALCYTE ile CMV profilaksisi alan yüksek riskli böbrek nakli hastalarından belirgin biçimde daha az sayıda hastada CMV hastalığı gelişti.

Her iki tedavi grubunda da, greft sağ kalım oranı ve biyopsi ile kanıtlanmış akut rejeksiyon insidansı benzerdi. Transplantasyondan 12 ay sonra greft sağ kalım oranı, 100 günlük doz rejimi için %98,2 (160/163) ve 200 günlük doz rejimi için %98,1 (152/155) idi. Transplanta sonrası 24 aya kadar, hepsi 100 günlük doz grubunda olmak üzere, dört ilave greft kaybı vakası bildirilmiştir. Transplantasyondan 12 ay sonra biyopsi ile kanıtlanmış akut rejeksiyon insidansı, 100 günlük doz rejimi için %17,2

(28/163) ve 200 günlük doz rejimi için %11 (17/155) idi. Transplant sonrası 24 aya kadar, 200 günlük doz grubunda, bir ilave vaka bildirilmiştir.

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. Klinik izolatlardan yedi kanonik UL97 ikamesi, M460V/I, H520Q, C592G, A594V, L595S, C603W, en sık bildirilen gansiklovir direnci ile ilişkili ikamelerdir. UL97 geninde mutasyonlar taşıyan virüsler sadece gansiklovire karşı dirençli iken, UL54 geninde mutasyonlar olan virüsler, hem gansiklovire hem de viral polimerazı hedefleyen başka antivirallere karşı çapraz direnç gösterebilmektedirler.

CMV retinitinin tedavisi

CMV hastalığı olan 148 hastanın dahil olduğu polimorfonükleer lökosit (PMNL) izolatlarındaki CMV genotipik analizinin yapıldığı bir klinik bir çalışmanın sonuçları, valgansiklovir tedavisinin 3, 6, 12 ve 18 ay sonrasında sırasıyla % 2,2, % 6,5, % 12,8 ve % 15,3'ünün UL97 mutasyonlarını içerdiğini göstermiştir.

Transplantasyonda CMV hastalığının önlenmesi

Aktif karşılaştırma çalışması

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 ve gansiklovire direnç mutasyonları gözlenmemiştir. Bu, oral gansiklovir karşılaştırma kolundaki hastalardan test edilen 103 numunede tespit edilen (%1,9) 2 gansiklovire direnç mutasyonu 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 randomize 127 hastadan CMV hastalığı şüphesi olan 29 hastaya ait numune test edilmiş, iki direnç mutasyonu ile %6,9'luk bir direnç insidansı gözlenmiştir.

Profilaksi çalışmalarının transplantasyondan sonra 100. günden 200. güne uzatılması

Direnç analiz kriterlerine uyan 72 hastadan çıkarılan virüsten elde edilen UL54 ve UL97 genleri üzerinde genotipik analiz yapılmıştır: profilaksinin sonunda pozitif bir viral yük (> 600 kopya / mL) ve / veya transplantasyon sonrası 12 aylık (52 hafta) CMV hastalığı olduğu onaylanmıştır. Her tedavi grubundaki üç hastada bilinen gansiklovir direnç mutasyonu vardır.

Pediyatrik popülasyon

Transplantasyonda CMV hastalığının önlenmesi

Pediyatrik doz algoritmasına göre (bkz. Bölüm 4.2), 100 güne kadar günde bir kez valgansiklovir alan pediyatrik solid organ nakli alıcılarında (4 ay ila 16 yaş arasında, n=63) yapılan bir faz II farmakokinetik ve güvenlilik çalışması, yetişkinlerdekine benzer maruz kalım sonuçları ortaya koymuştur. (bkz. Bölüm 5.2). Tedavi sonrasında 12 hafta takip yapılmıştır. Başlangıçtaki CMV D/R seroloji durumu olguların %40'ında D+/R-, %38'inde D+/R+, %19'unda D-/R+ ve %3'ünde D-/R-'dir. 7 hastada CMV virüsü varlığı bildirilmiştir. Gözlemlenen advers ilaç reaksiyonları, erişkinlerde olduğuna benzer niteliktedir (bkz. Bölüm 4.8).

Dozlama algoritmasına göre (bkz. Bölüm 4.2), 200 güne kadar günde bir kez valgansiklovir alan pediyatrik böbrek nakli alıcılarında (1-16 yaş arası, n=57) yapılan bir faz IV tolerabilite çalışması, CMV insidansının düşük olduğunu göstermiştir. Tedavi sonrasında 24 hafta takip yapılmıştır. Başlangıçtaki CMV D/R seroloji durumu olguların %45'inde D+/R+, %39'unda D+/R-, %7'sinde D-/R- ve %2'sinde ND/R+'dır. Üç hastada CMV viremi bildirilmiştir ve bir hastada bir CMV sendromu şüphelenilmiştir, ancak merkezi laboratuvar tarafından yapılan PCR ile CMV teyit edilmemiştir. Gözlemlenen advers ilaç reaksiyonları, erişkinlerde olduğuna benzer niteliktedir (bkz. Bölüm 4.8).

Bu veriler yetişkinlerden çocuklara etkililik verilerinin ekstrapolasyonunu desteklemektedir ve pediyatrik hastalar için pozoloji önerileri sunmaktadır.

Pediyatrik doz algoritmasına göre (bkz. Bölüm 4.2), ardışık iki gün boyunca günde bir doz valgansiklovir alan kalp nakli alıcılarında (3 hafta ila 125 gün yaşları arasında, n=14) yapılan bir faz I farmakokinetik ve güvenlilik çalışması, yetişkinlerdekine benzer maruz kalım sonuçları ortaya koymuştur. (bkz. Bölüm 5.2). Tedavi sonrasında 7 gün takip yapılmıştır. Güvenlilik profili, diğer pediyatrik ve erişkin çalışmalarıyla uyumludur, ancak bu çalışmada hasta sayıları ve valgansiklovir maruziyeti sınırlı olmuştur.

Konjenital CMV

Gansiklovir ve/veya valgansiklovirin etkililiği ve güvenliliği, iki çalışmada konjenital semptomatik CMV enfeksiyonu olan yeni doğanlarda ve bebeklerde yapılan iki çalışmada değerlendirilmiştir.

İlk çalışmada, tek bir valgansiklovir dozunun (doz aralığı 14-16-20 mg/kg/doz) farmakokinetiği ve güvenliliği, semptomatik konjenital CMV hastalığı olan 24 yeni doğanda (8 ila 34 günlük yaşta) araştırılmıştır (bkz. Bölüm 5.2). Yeni doğanlar 6 haftalık antiviral tedavi almış, 24 hastanın 19'u oral valgansiklovir ile 4 haftaya kadar tedavi görmüş, kalan 2 hafta boyunca i.v. gansiklovir verilmiştir. Kalan 5 hastaya çalışma döneminin çoğunda i.v. gansiklovir verilmiştir. İkinci çalışmada, altı haftalığa karşı altı aylık valgansiklovir tedavisinin etkililik ve güvenliliği, semptomatik konjenital CMV hastalığı olan 2-30 gün yaşları arasındaki 109 bebekte incelenmiştir. Tüm bebeklere 6 hafta boyunca günde iki defa 16 mg/kg'lık dozda oral valgansiklovir verilmiştir. 6 haftalık tedaviden sonra bebekler aynı dozda valgansiklovir ile tedaviye devam etmek veya 6 aylık tedaviyi tamamlayacak şekilde uygun bir plasebo alacak şekilde 1:1 randomize edilmiştir.

5.2 Farmakokinetik Özellikler

Genel özellikler

Valgansiklovirin 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.

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

Emilim

Valgansiklovir, gansiklovirin bir ön-ilacıdır; gastrointestinal kanaldan hızla emilir ve barsak duvarı ve karaciğerde hızlı bir şekilde gansiklovire metabolize edilir. Valgansikloviden oluşan gansiklovirin mutlak biyoyararlanımı incelenen tüm hasta popülasyonlarında %60 civarındadır. Gansiklovire maruziyet, intravenöz uygulamadan sonraki duruma benzerdir (aşağıya bakınız). Karşılaştırıldığında, 1.000 mg oral gansiklovir (kapsüller halinde) uygulandıktan sonra gansiklovirin biyoyararlanımı % 6-8'dir.

HIV pozitif, CMV pozitif hastalarda valgansiklovir

HIV pozitif, CMV pozitif hastalarda bir hafta boyunca günde iki kez gansiklovir ve valgansiklovir uygulamasından sonra sistemik maruziyet:

Parametre	Gansiklovir (5 mg/kg, i.v.) n = 18	Valgansiklovir (900 mg, p.o.) n = 25	
		Gansiklovir	Valgansiklovir
EAA _(0-12 s) (mcg.s/ml)	28,6 ± 9,0	32,8 ± 10,1	0,37 ± 0,22
C _{maks} (mcg/ml)	10,4 ± 4,9	6,7 ± 2,1	0,18 ± 0,06

CMV retinitinin progresyona kadar geçen zamanı arttırmada gansiklovirin etkililiğinin, sistemik maruziyet (EAA) ile korelasyon içinde olduğu gösterilmiştir.

Solid organ transplantasyonu yapılan hastalarda valgansiklovir

Solid organ transplantasyonu yapılan hastaların gansiklovir ve valgansiklovirin günlük oral uygulanmasından gansiklovire kararlı durum sistemik maruziyeti:

Parametre	Gansiklovir (günde iki kez 1.000 mg) n = 82	Valgansiklovir (günde bir kez 900 mg) n = 161
		Gansiklovir
EAA _(0-24 s) (mcg.s/ml)	28,0 ± 10,9	46,3 ± 15,2
C _{maks} (mcg/ml)	1,4 ± 0,5	5,3 ± 1,5

Gansiklovirin kalp, böbrek ve karaciğer nakli alıcılarında sistemik maruziyeti, böbrek fonksiyonu dozlama algoritmasına göre oral valgansiklovir uygulanmasından sonrakine benzerdir.

Besin etkisi

Valgansiklovir önerilen doz olan 900 mg dozunda besinlerle birlikte verildiğinde, hem ortalama gansiklovir EAA (yaklaşık %30) hem de ortalama gansiklovir C_{maks} değerlerinde (yaklaşık %14) artışlar görülmüştür. Ayrıca, gansiklovir maruziyetindeki bireyler arası değişim, VALCYTE besinle birlikte alındığında azalmaktadır. Klinik çalışmalarda VALCYTE sadece besinlerle birlikte verilmiştir. Bu nedenle, VALCYTE'in besinlerle birlikte verilmesi önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.2).

Dağılım

Valgansiklovirin hızlı bir şekilde gansiklovire çevrilmesi nedeniyle, VALCYTE'in proteinlere bağlanması belirlenmemiştir. Gansiklovirin intravenöz uygulamadan sonra kararlı durum dağılım hacmi (V_d), $0,680 \pm 0,161$ L/kg olarak bulunmuştur. IV gansiklovir için dağılım hacmi, vücut ağırlığı ile ilişkili olup, kararlı durum dağılım hacmi $0,54-0,87$ L/kg aralığındadır. Gansiklovir beyin omurilik sıvısına geçer. Gansiklovirin plazma proteinlerine bağlanma oranı 0,5 ile 51 mcg/mL'lik konsantrasyonlarda %1-2 olmuştur.

Biyotransformasyon

Valgansiklovir hızla ve yoğun bir şekilde gansiklovire metabolize olur; başka hiçbir metabolit saptanmamıştır. Gansiklovirin kendisi önemli ölçüde metabolize edilmez.

Eliminasyon

Oral valgansiklovir dozu uygulamasından sonra, ilaç gansiklovire hızla hidrolize edilir. Gansiklovir, glomerüler filtrasyon ve aktif tübüler sekresyon ile sistemik dolaşımdan uzaklaştırılır. Normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda, IV uygulanan gansiklovirin %90'ından fazlası, 24 saat içinde idrarda metabolize edilmemiş halde bulunmuştur. Normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda, valgansiklovir uygulamasından sonra gansiklovirin pik sonrası plazma konsantrasyonları, 0,4 saat ile 2 saat arasında değişen bir yarı ömür ile azalmaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek bozukluğu olan hastalar

Tek bir 900 mg oral valgansiklovir dozunun gansiklovirin farmakokinetiği, renal fonksiyon bozukluğu dışında sağlığı yerinde olan 24 bireyde değerlendirilmiştir.

Çeşitli derecelerde böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda VALCYTE tabletin 900 mg tek bir oral dozunun gansiklovir farmakokinetik parametreleri:

Tahmini kreatinin	N	Görünür Klerens (mL/dk) Ortalama	EAAson (mcg·s/mL)	Yarı ömür (saat) Ortalama \pm SS
-------------------	---	----------------------------------	-------------------	------------------------------------

klerensi (mL/dk)		± SS	Ortalama ± SS	
51-70	6	249 ± 99	49,5 ± 22,4	4,85 ± 1,4
21-50	6	136 ± 64	91,9 ± 43,9	10,2 ± 4,4
11-20	6	45 ± 11	223 ± 46	21,8 ± 5,2
≤10	6	12,8 ± 8	366 ± 66	67,5 ± 34

Azalmakta olan böbrek fonksiyonları, valgansiklovirden oluşan gansiklovir klirensinde azalma, ve terminal yarı ömründe buna karşılık gelen bir artış ile sonuçlanmıştır. Bu nedenle böbrek fonksiyonları bozulmuş olan hastalarda doz ayarlaması gereklidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

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.

Karaciğer nakli yapılan stabil hastalar

Karaciğer nakli yapılan stabil hastalarda valgansiklovirden oluşan gansiklovirin farmakokinetiği, açık etiketli 4 yönlü çapraz geçişli çalışmada (N = 28) araştırılmıştır. Tokluk koşullarında, 900 mg valgansiklovirin tek bir dozunu takiben, valgansiklovirden oluşan gansiklovirin biyoyararlanımı yaklaşık %60 civarındadır. Gansiklovir için EAA_{0-24s}, karaciğer nakli yapılan hastalarda 5 mg/kg intravenöz gansiklovir ile elde edilen değer ile benzerdir.

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. Bölüm 4.2 ve 4.4)

Kistik fibrozlu hastalar

Kistik fibrozlu (KF) veya kistik fibrozu (KF) olmayan akciğer nakli alıcılarındaki bir faz I farmakokinetik çalışmasında, 31 hasta (16 KF/15 non-KF) 900 mg/gün VALCYTE ile transplant sonrası profilaksisi almıştır. Çalışma, kistik fibrozun, akciğer nakli alıcılarında gansiklovire genel ortalama sistemik maruziyet üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığını göstermiştir. Akciğer nakli alıcılarında gansiklovir maruziyeti, diğer solid organ nakli alıcılarında CMV hastalığının önlenmesinde etkili olduğu gösterilenle kıyaslanabilir.

Pediyatrik hastalar

Pediyatrik solid organ nakli alıcılarındaki (4 ay ila 16 yaş arası, n = 63) bir faz II farmakokinetik ve güvenlilik çalışmasında 100 güne kadar günde bir kez valgansiklovir verildi. Farmakokinetik parametreler, organ türü ve yaş aralığında benzerdir ve yetişkinlerle karşılaştırılabilir. Popülasyonun farmakokinetik modellenmesi,

biyoyararlanımın yaklaşık %60 olduğunu düşündürmektedir. Klirens, hem vücut yüzey alanı hem de böbrek fonksiyonu tarafından pozitif olarak etkilenmiştir.

Pediyatrik solid organ nakli alıcılarındaki (3 hafta ila 125 gün arası, n = 14) bir faz I farmakokinetik ve güvenlik çalışmasında iki çalışma günü boyunca günde bir kez valgansiklovir verildi. Popülasyon farmakokinetiği, ortalama biyoyararlanımın %64 olduğunu öne sürmüştür.

Bu iki çalışmadan elde edilen sonuçların karşılaştırması ve yetişkin popülasyondaki farmakokinetik sonuçlar, EAA_{0-24s} aralıklarının yetişkinler de dahil olmak üzere tüm yaş gruplarında çok benzer olduğunu göstermektedir. EAA_{0-24s} ve C_{maks} için ortalama değerler aynı zamanda 12 yaşın altındaki pediyatrik yaş gruplarında da benzerdi, ancak tüm pediyatrik yaş aralığında EAA_{0-24s} ve C_{maks} için ortalama değerlerde, artan yaşla ilişkilendirilebilen bir azalan bir eğilim vardı. Bu eğilim ortalama klerens ve yarı ömür değerleri (t_{1/2}) için daha belirgindi; ancak, popülasyonun farmakokinetik modellenmesi ile gösterildiği gibi, klerensin hasta büyümesiyle ilişkili ağırlık, boy ve böbrek fonksiyonlarındaki değişikliklerden etkilenmesi beklenmelidir.

Aşağıdaki tabloda, bu iki çalışmadaki gansiklovir için modelden tahmin edilen EAA_{0-24s} aralıklarının özetlenmesinin yanı sıra, ilgili pediyatrik yaş grupları için EAA_{0-24s}, C_{maks}, CL ve t_{1/2} ortalama ve standart sapma değerleri, yetişkin verileri ile karşılaştırılmaktadır:

FK Parametresi	Erişkinler*	Pediyatrik			
	≥ 18 yaş (n=160)	< 4 ay (n = 14)	4 ay - ≤ 2 yaş (n=17)	> 2 - < 12 yaş (n=21)	≥ 12 yaş – 16 yaş (n=25)
EAA _{0-24s} (mcg/s/mL)	46,3 ± 15,2	68,1 ± 19,8	64,3 ± 29,2	59,2 ± 15,1	50,3 ± 15
EAA _{0-24s} aralığı	15,4 – 116,1	34 - 124	34 - 152	36 - 108	22 - 93
C _{maks} (mcg/mL)	5,3 ± 1,5	10,5 ± 3,36	10,3 ± 3,3	9,4 ± 2,7	8,0 ± 2,4
Klerens (L/s)	12,7 ± 4,5	1,25 ± 0,473	2,5 ± 2,4	4,5 ± 2,9	6,4 ± 2,9
t _{1/2} (s)	6,5 ± 1,4	1,97 ± 0,185	3,1 ± 1,4	4,1 ± 1,3	5,5 ± 1,1

*Çalışma raporu PV 16000'den alınmıştır.

Yukarıda açıklanan çalışmalarda VALCYTE'ın günlük dozu, modifiye edilmiş bir Schwartz formülünden türetilen Vücut Yüzey Alanı (VYA) ve kreatinin klerensine (KrKl) dayanır ve Bölüm 4.2'de sunulan denklem kullanılarak hesaplanır.

Valgansiklovir uygulamasını takiben gansiklovir farmakokinetiği, semptomatik konjenital CMV hastalığı olan yeni doğanlarda ve bebeklerde yapılan iki çalışmada da değerlendirilmiştir. Birinci çalışmada 8-34 günlük 24 yeni doğan, günde iki kez 6 mg/kg intravenöz gansiklovir almıştır. Daha sonra hastalar, valgansiklovir oral çözelti tozu ile günde iki kez 14 mg/kg ila 20 mg/kg arasında değiştiği dozlarda oral valgansiklovir ile tedavi edilmiştir. Toplam tedavi süresi 6 hafta idi. Yeni doğanlarda günde iki kere 16

mg/kg dozda valgansiklovir oral solüsyon tozu, 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.

İkinci çalışmada, yaşları 2-30 gün arasında değişen 109 yeni doğan, 6 hafta boyunca günde iki kez 16 mg/kg valgansiklovir oral çözelti tozu aldı ve daha sonra katılan 109 hastanın 96'sı, 6 ay boyunca valgansiklovir veya plasebo almaya devam edecek şekilde randomize edildi. Bununla birlikte, ortalama EAA_{0-12s}, ilk çalışmadan elde edilen ortalama EAA_{0-12s} değerlerine kıyasla daha düşüktür. Aşağıdaki tablo, yetişkin veriyle karşılaştırıldığında standart sapmalar dahil EAA, C_{maks} ve t_½ ortalama değerlerini göstermektedir:

FK Parametresi	Erişkinler	Pediatrik (yeni doğanlar ve bebekler)		
	5 mg/kg GAN Tek doz (n=8)	6 mg/kg GAN Günde iki kez (n=19)	16 mg/kg VAL Günde iki kez (n=19)	16 mg/kg VAL Günde iki kez (n = 100)
EAA _{0-∞} (mcg's/mL)	25,4 ± 4,32	-	-	-
EAA _{0-12s} (mcg's/mL)	-	38,2 ± 42,7	30,1 ± 15,1	20,85 ± 5,40
C _{maks} (mcg/ml)	9,03 ± 1,26	12,9 ± 21,5	5,44 ± 4,04	-
t _½ (s)	3,32 ± 0,47	2,52 ± 0,55	2,98 ± 1,26	2,98 ± 1,12

GAN = Gansiklovir, i.v. VAL = Valgansiklovir, oral

Bu veriler, konjenital CMV enfeksiyonu olan pediatrik hastalar için etkililik veya pozoloji tavsiyeleri ile ilgili sonuçlara varabilmek için çok sınırlıdır.

Yaşlılar

65 yaşın üzerindeki yetişkinlerde valgansiklovir veya gansiklovir farmakokinetiği üzerine araştırma yapılmamıştır (bkz. Bölüm 4.2).

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Valgansiklovir gansiklovirin bir ön ilacıdır ve bu nedenle gansiklovir ile gözlemlenen etkiler valgansiklovir için de geçerlidir. Klinik öncesi güvenlilik çalışmalarında valgansiklovir toksisitesi gansiklovir ile görülenle aynıdır ve indüksiyon dozu verilen insanlardakine benzer veya onlardan daha düşük gansiklovir maruziyet seviyelerinde indüklenmiştir. Bu bulgular geri dönüşü olmayan; gonadotoksiste (testis hücre kaybı) ve nefrotoksiste (üremi, hücre dejenerasyonu) ve geri dönüşü olan miyelotoksiste (anemi, nötropeni, lenfositopeni) ve gastrointestinal toksiste (mukozal hücre nekrozu) olmuştur.

Gansiklovir, fare lenfoma hücrelerinde mutajenik ve memeli hücrelerinde klastojeniktir. Bu sonuçlar gansiklovir ile yapılan pozitif fare kanserojenite çalışması ile tutarlıdır. Gansiklovir potansiyel bir karsinojendir.

Daha sonraki çalışmalar gansiklovirin teratojenik, embriyotoksik olduğunu, spermatogenezi inhibe ettiğini (örneğin bozulmuş erkek fertilitesi) ve kadın doğurganlığını bastırıldığını göstermiştir.

Hayvan çalışmaları, gansiklovirin laktasyondaki sıçanların sütüne geçtiğini göstermektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Povidon K-30
Krospovidon intragranüler
Krospovidon ekstragranüler
Mikrokristalize selüloz
Stearik asit (toz) 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 altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

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

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. Bölüm 4.4).

Kırılmış ya da ezilmiş tabletlerin cilt ya da muköz 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
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

118/54

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.09.2005

Ruhsat yenileme tarihi: 17.01.2013

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ