

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VAXVİRE 1000 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Valasiklovir 1000 mg (Valasiklovir Hidroklorür olarak)

Yardımcı maddeler:

Lesitin (soya) (E 322) 1.05 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Beyaz, oblong, tek yüzü çentikli film kaplı tabletler.

Tabletler eşit iki parçaya bölünebilir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

VAXVİRE, *Herpes zoster* (zona) enfeksiyonlarının tedavisinde endikedir. VAXVİRE, akut ve post herpetik nevralji dahil, zostere bağlı ağrının süresini ve hastalarda görülme oranını azaltarak, ağrının giderilmesini hızlandırır.

VAXVİRE deri ve mukoz membranların herpes simplex enfeksiyonlarının tedavisinde, ilk ve nükseden genital herpes dahil olmak üzere kullanılır.

VAXVİRE herpes labialis (uçuk) tedavisinde endikedir.

VAXVİRE, deri ve mukoz membranların nükseden *herpes simplex* enfeksiyonlarının önlenmesinde (baskılanmasında), genital herpes dahil endikedir.

VAXVİRE baskılanma tedavisi olarak alındığında ve daha güvenli seks yaşamı ile birarada olduğunda genital herpes bulaşmasını azaltır.

VAXVİRE organ nakli sonrası görülen sitomegalovirus (CMV) enfeksiyonunun ve hastalığının profilaksisinde endikedir. VAXVİRE ile yapılan CMV profilaksisi akut doku rejeksiyonunu (renal transplant hastalarında), fırsatçı enfeksiyonları ve diğer herpes virüs enfeksiyonlarını (HSV (*herpes simplex virüs*); VZV (*varicella zoster virüs*)) azaltır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Herpes Zoster (zona) Tedavisi (oftalmik zoster dahil)

Yetişkinler: *Herpes zoster* enfeksiyonlarının tedavisi: 1000 mg valasiklovir (1 VAXVİRE 1000 mg tablet), günde 3 kez, 7 gün süre ile alınmalıdır. Doz kreatin klerensine bakılarak azaltılmalıdır (bakınız: böbrek yetmezliği).

Bağışıklık sistemi yeteriz hastalarda: Günde 3 kez 1000 mg (1 VAXVİRE 1000 mg tablet) en az 7 gün süre ile alınmalıdır. Lezyonların kabuklanmasını takiben 2 gün daha kullanılmalıdır. Doz kreatin klerensine bakılarak azaltılmalıdır (bakınız: böbrek yetmezliği). Bağışıklığı yetersiz hastalarda kabarcık formdaki lezyonun ilk haftası içerisinde veya lezyonun tamamen kabuklaşmasından önce antiviral tedavi önerilmektedir.

Herpes Simplex Enfeksiyonlarının Tedavisi

İmmün sistemi sağlam yetişkinler ve 12 yaş üzeri adolesanlar: 500 mg valasiklovir (VAXVİRE 500 mg Tablet) günde 2 kez alınmalıdır. Bu sebeple bu hastaların VAXVİRE 500 mg TABLET kullanması önerilmektedir. 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 simplex'in nüks enfeksiyonlarında tedaviye ideal olarak prodromal sürede veya ilk belirti veya semptomlar görülür görülmez başlanmalıdır.

VAXVİRE, HSV nüksünün ilk belirti ve semptomları görüldüğünde alınırsa lezyon gelişmesini önleyebilir.

Alternatif olarak, *herpes labialis* (uçuk) için, 1 gün süreyle VAXVİRE 2 g günde iki kez etkili bir tedavidir. İkinci doz, ilk dozdan 12 saat sonra alınabilir (6 saatten önce alınmamalıdır). Doz kreatin klerensine bakılarak azaltılmalıdır (bakınız: böbrek yetmezliği). Bu dozaj rejimini kullanırken, tedavi bir günü geçmemelidir; çünkü tedaviyi uzatmanın ilave klinik fayda sağlamadığı gösterilmiştir. Tedaviye uçuğun en erken semptomlarında (ör. acıma, kaşınma veya yanma) başlanmalıdır.

Bağışıklığı yetersiz hastalarda Herpes simplex enfeksiyonları tedavisi için günde 2 kez 1000 mg (VAXVİRE 1000 mg tablet) hastanın klinik durumu ve immünolojik değerleri değerlendirilerek en az 5 gün süreyle alınmalıdır. Tedaviye mümkün olduğunca erken başlanmalıdır. Doz kreatin klerensine bakılarak azaltılmalıdır (bakınız: böbrek yetmezliği). Maksimum yarar için tedaviye 48 saat içerisinde başlanmalıdır. Lezyonların takibi için sıkı monitorizasyon gerekmektedir.

Herpes Simplex Enfeksiyonlarının Nükslerinin Önlenmesi (Baskılama):

İmmün sistemi sağlam yetişkinler ve 12 yaş üzeri adolesanlar: Bağışıklığı yeterli hastalarda, günde bir kez 500 mg valasiklovir alınmalıdır. Bu sebeple bu hastaların VAXVİRE 500 mg TABLET kullanması önerilmektedir.

Bağıışıklığı yetersiz hastalarda önerilen doz günde 2 kez 500 mg'dır. Bu sebeple bu hastaların VAXVİRE 500 mg TABLET kullanması önerilmektedir.

Genital Herpes Bulaşmasının Azaltılması:

Yetişkinler: Yılda 9 veya daha az nüks olan bağıışıklığı yeterli heteroseksüel yetişkinlerde, enfekte eş günde bir kez 500 mg valasiklovir alınmalıdır. Bu sebeple bu hastaların VAXVİRE 500 mg TABLET kullanması önerilmektedir.

Diğer hasta popülasyonlarında bulaşmanın azalmasıyla ilgili veriler yoktur.

Sitomegalovirüs (CMV) Enfeksiyon ve Hastalığının Profilaksisi:

12 yaştan itibaren adolesan ve yetişkinler: Organ nakli sonrası mümkün olan en kısa sürede günde dört kere 2 g VAXVİRE başlanmalıdır. Kreatinin klerensine göre bu doz azaltılmalıdır (aşağıdaki renal bozukluktaki pozolojiye bkz). Tedavi süresi genellikle 90 gün olmakla birlikte yüksek risk grubu hastalarda bu süre uzatılabilir.

Uygulama şekli:

VAXVİRE Tablet, 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 olmalıdır.

Yeterli hidrasyon sağlanmalıdır. Böbrek işlevi ciddi düzeyde bozulmuş hastalarda valasiklovir dozu aşağıdaki Tablo 1'deki gibi azaltılmalıdır.

Kreatinin klirensi $< 50 \text{ mL/dk}/1.73 \text{ m}^2$ olan pediyatrik hastalarda valasiklovir kullanımına dair deneyim bulunmamaktadır.

Tablo 1: Erişkinlerde ve adolesanlarda böbrek yetmezliği için Valasiklovir dozaj ayarı

Terapötik endikasyon	Kreatinin klirensi mL/dk	Valasiklovir dozajı*
<i>Herpes zoster (tedavi);</i> immün sistemi sağlam ve baskılanmış erişkinler	En az 50 30 ila 49 10 ila 29 <10	Günde üç kez 1 g Günde iki kez 1 g Günde bir kez 1 g Günde bir kez 500 mg
<i>Herpes simpleks (tedavi)</i> - immün sistemi sağlam erişkinler ve adolesanlar - immün sistemi yetersiz erişkinler	En az 30 < 30 En az 30 < 30	Günde iki kez 500 mg Günde bir kez 500 mg Günde 2 kez 1 g Günde 1 kez 1 g
<i>Herpes labialis (tedavi);</i> immün sistemi sağlam erişkinler ve adolesanlar	En az 50 30 ila 49 10 ila 29	Günde iki kez 2 g, 1 gün Günde iki kez 1 g, 1 gün Günde iki kez 500 mg, 1

	<10	gün Bir kez 500 mg
<i>Herpes simpleksin önlenmesi (baskılama):</i> - immün sistemi sağlam erişkinler ve adölesanlar - immün sistemi baskılanmış erişkinler	En az 30 < 30 En az 30 < 30	Günde bir kez 500 mg Günde bir kez 250 mg Günde iki kez 500 mg Günde bir kez 500 mg
<i>Sitomegalovirüs (profilaksi); erişkinlerde ve adölesanlarda</i>	En az 75 50 ila < 75 25 ila < 50 10 ila < 25 < 10 ya da diyalizde	Günde dört kez 2 g Günde dört kez 1.5 g Günde üç kez 1.5 g Günde iki kez 1.5 g Günde bir kez 1.5 g

*Aralıklı hemodiyalize giren hastalarda valasiklovir dozajı, hemodiyaliz gerçekleştirildikten sonra uygulanmalıdır.

Karaciğer yetmezliği: Erişkin hastalarda valasiklovirin 1 gramlık dozu ile gerçekleştirilen çalışmalar hafif veya orta şiddette sirozlu (hepatik fonksiyonu işlevsel olan) hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir. İlerlemiş sirozlu hastalarda (hepatik fonksiyon bozukluğu ve portal-sistemik şant belirtileri olan) elde edilen farmakokinetik veriler doz ayarlanması ihtiyacını belirtmemiştir; fakat klinik deneyim sınırlıdır.

Daha yüksek dozlar için (≥ 4 g/gün), bkz. Uyarılar ve Önlemler.

Pediyatrik popülasyon: Herpes zoster tedavisinde valasiklovirin 12 yaşın altındaki çocuklarda etkinlik ve güvenliliği değerlendirilmemiştir.

Geriatrik popülasyon: Yaşlılarda böbrek yetersizliği olasılığı göz önüne alınmalı ve dozaj buna göre ayarlanmalıdır (aşağıdaki böbrek yetmezliğine bakınız). Yeterli hidrasyon sağlanmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

VAXVİRE, valasiklovir, asiklovir veya VAXVİRE formülasyonundaki herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.

VAXVİRE 1.05 mg lesitin (soya yağı) ihtiva eder. Fıstık ya da soyaya alerjisi olan hastalar, bu tıbbi ürünü kullanmamalıdır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Sıvı alma durumu: Özellikle yaşlılardan, dehidratasyon riski altında olan hastaların yeterli sıvı almalarına özen gösterilmelidir.

Böbrek yetmezliğinde ve yaşlılarda kullanımı: Asiklovir renal klerens ile atılır, bu nedenle böbrek yetmezliği olan hastalarda doz azaltılmalıdır (Bakınız Pozoloji ve Kullanım Şekli).

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 geliştirme riski daha yüksektir ve bu hastalar, bu etkilerin belirtileri açısından yakından izlenmelidir. Bildirilen olgularda, bu reaksiyonların genellikle tedavinin kesilmesiyle birlikte geri dönüşümlü olduğu görülmüştür (bakınız İstenmeyen Etkiler).

HERPES ZOSTER TEDAVİSİNDE

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

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

İlave olarak oftalmik zosterli veya hastalığın yayılma riski yüksek durumda olan ve iç organların hastalığa dahil olduğu immün sistemi yetersiz hastalar intravenöz antiviral tedavi ile tedavi edilmelidir.

HERPES LABİALİS TEDAVİSİNDE VE CMV ENFEKSİYON VE HASTALIĞININ ÖNLENMESİNDE

Karaciğer fonksiyon bozukluğu ve karaciğer naklinde yüksek dozda VAXVİRE kullanımı:

Karaciğer hastalığı bulunanlarda yüksek dozda valasiklovir (4 g veya daha fazla/gün) kullanımıyla ilgili veri bulunmamaktadır. Valasiklovirin karaciğer naklinde kullanımıyla ilgili bir çalışma yapılmamış olduğundan bu hastaların günlük 4000 mg üzeri doz uygulamalarında dikkatli olunmalıdır.

CMV enfeksiyonu tedavisinde: Yüksek riskte CMV hastalığı (örn. donör CMV pozitif/alıcı CMV negatif veya antitimosit globulin indüksiyon tedavisi kullanımı) olan organ nakli hastaları (~ 200) üzerinde valasiklovir etkililiğini gösteren çalışmalarda valasiklovirin bu hastalarda kullanımının ancak valgansiklovirin veya gansiklovirin kullanımının güvenlik sorunlarını önlemek amacıyla olabileceği belirtilmiştir.

CMV profilaksisi için kullanılan yüksek doz valasiklovir diğer endikasyonlar için kullanılan düşük doz valasiklovire kıyasla daha sık yan etki MSS anomalileri dahil gösterebilir. Hastalar böbrek fonksiyonundaki değişiklikler için yakından takip edilmeli ve dozaj ayarlanmalıdır.

GENİTAL HERPES BULAŞMASININ AZALTILMASINDA

Genital herpeste kullanım: Hastalar antiviral tedavi başlamış olsa bile semptomların görüldüğu süre içerisinde cinsel ilişkide bulunmalarını gerektiği konusunda uyarılmadılar. Valasiklovir ile birlikte baskılama tedavisi genital herpesin bulaşma riskini azaltabilir. Ancak genital herpes tedavisini sağlamaz veya bulaşma riskini ortadan kaldırmaz. Hastalar güvenli seks uygulamasına dikkat etmelidirler.

Pediyatrik kullanım: 12 yaşın altındaki pediyatrik hastalarda valasiklovirin etkinlik ve güvenliliği saptanmamıştır.

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, halusinasyonlar, konfüzyon, deliryum ve ansefalopati daha sık olarak yaşlı hastalarda gözlenmiştir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Valasiklovirin nefrotoksik ilaç ürünleri ile kombine kullanım durumlarında (özellikle renal fonksiyonu bozulmuş hastalar olmak üzere) dikkat gösterilmelidir ve bu hastalarda renal fonksiyon takibi gerekmektedir. Bu durum, aminoglikozidler, organoplatin bileşikleri, iyotlanmış kontrast ortamı, metotreksat, pentamidin, foskarnet, siklosporin ve takrolimus ile eşzamanlı uygulama için geçerlidir.

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

HERPES LABİALİS TEDAVİSİNDE VE CMV ENFEKSİYON VE HASTALIĞININ ÖNLENMESİNDE

Yüksek dozda valasiklovir alan hastalarda (4 g/gün ve daha fazla) birlikte kullanıldıklarında eliminasyon için asiklovirle yarışan ilaçlar verilirken, bir ya da iki ilacın veya metabolitlerinin plazma düzeylerindeki artış potansiyeli nedeniyle, dikkat edilmelidir. Organ nakli hastalarında bağışıklık sistemini baskılayıcı ajan olarak kullanılan mikofenolat mofetil ile oral asiklovirin birlikte verilmesi sonucunda, asiklovir ve mikofenolat mofetilin inaktif metabolitinin plazma/zaman eğrisinin altında kalan alanların (EAA) arttığı görülmüştür.

Böbrek fizyolojisinin başka özelliklerini etkileyen ilaçlarla (siklosporin, takrolimus) birlikte eğer yüksek doz VAXVİRE (4 g/gün ve daha fazla) uygulanacaksa böbrek fonksiyonlarının takibi ile birlikte dikkatli olunması gerekmektedir.

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

Valasiklovirin gebelik sırasında kullanımına dair kısıtlı veri mevcuttur. Valasiklovir gebelik sırasında ancak tedavinin potansiyel faydaları, potansiyel riske ağır bastığı durumda kullanılmalıdır.

Gebelik kayıt sistemlerinde valasiklovire ya da herhangi bir asiklovir (valasiklovirin aktif metaboliti) formülasyonuna maruz kalan kadınlarda gebelik sonuçları kaydedilmiştir: prospektif girilen kayıtlardan sırasıyla 111 ve 1246 sonuç (gebeliğin ilk trimesterinde 29 ve 756 maruziyet) elde edilmiştir. Asiklovir gebelik kaydı sisteminin bulguları, genel popülasyon ile karşılaştırıldığında, asiklovire maruz kalan kişilerde doğum kusuru sayısında bir artış ortaya koymamış, mevcut doğum kusurları ise herhangi bir özellik göstermemiş ya da ortak bir sebebe işaret edecek tutarlı bir patern sergilememiştir. Valasiklovir gebelik kayıt sistemine alınan kadın sayısı düşük olduğundan, valasiklovirin gebelikteki güvenliliği açısından güvenilir ve kesin kararlara varılamamaktadır (bakınız Farmakokinetik).

Laktasyon dönemi

Valasiklovirin aktif metaboliti olan asiklovir anne sütüne geçer. Valasiklovir 500 mg dozunun oral uygulama sonrası anne sütündeki doruk asiklovir konsantrasyonları (Cmaks), karşılık gelen maternal serum konsantrasyonlarının 0.5 ile 2.3 mislidir (medyan 1.4). Asiklovir anne sütündeki EAA, maternal serum EAA'sının 1.4-2.6 misli (medyan 2.2) arasında değişir. Anne sütünde medyan asiklovir konsantrasyonunun 2.24 mikrogram/mL (9.95 mikromol/L) olduğu bulunmuştur.

Günde 2 kez 500 mg'lık bir maternal valasiklovir dozu emzirilen bebeğe yaklaşık 0.61 mg/kg/gün oral asiklovir dozajı sağlar. Valasiklovirin anne sütünden eliminasyon yarılanma ömrünün, serumdaki ile benzer olduğu görülmüştür.

Maternal serum, anne sütü ya da bebeğin idrarında değişmemiş valasiklovir tespit edilmemiştir.

Valasiklovir emziren bir anneye uygulanacak ise dikkatli olunması önerilir. Bununla birlikte, asiklovir neonatal herpes simpleksin tedavisinde 30mg/kg/günlük i.v. dozlarında kullanılmaktadır. Valasiklovirin terapötik dozlarında, bebek tarafından alınan doz, yenidoğan

herpesinde uygulanan terapötik intravenöz asiklovir dozunun %2'sinden daha az olduğundan, emzirilmekte olan yenidoğanlarda/bebeklerde herhangi bir etki meydana gelmesi beklenmez (bkz. Bölüm 5.2). Valasiklovir, bebek emzirirken dikkatli şekilde ve ancak klinik olarak endike olan durumlarda kullanılmalıdır.

Üreme yeteneği (fertilite)

Yapılan fertilite çalışmalarının sonuçları, valasiklovirin oral yolla uygulama yapılan erkek veya dişi 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 aylık günlük tedaviyi takiben 20 hastada sperm sayısı, motilitesi veya morfolojisinde herhangi bir değişiklik bildirilmemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Hastanın araba veya makine kullanması düşünüldüğünde VAXVİRE'in advers olay profili ve hastanın klinik durumu göz önüne alınmalıdır. Valasiklovirin araba kullanma performansı veya makine kullanma yeteneği üzerine etkisini ölçen çalışmalar yapılmamıştır. VAXVİRE'in etken maddesinin farmakolojik özelliklerinin böyle etkinliklere zararlı bir etki yapması beklenmemektedir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Valasiklovir ile en az bir endikasyon üzerinde tedavi gören hastalarda en yaygın olarak rapor edilen yan etkiler baş ağrısı ve bulantıdır.

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.)

Advers reaksiyonların sıklıklarını tayin için klinik çalışmalarda valasiklovir ile ilişkisi kanıtlanmışsa klinik çalışma verileri kullanılmıştır (valasiklovir ve plasebo alan hastalardaki insidansları arasındaki farklılık istatistiksel olarak önemliyse). Tüm diğer advers olaylar için, sıklık tayininde spontan pazarlama-sonrası veriler esas alınmıştır.

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: Anaflaksi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Konfüzyon, halüsinasyonlar, ajitasyon

Seyrek: Psikotik semptomlar

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Başdönmesi

Yaygın olmayan: Titreme, bilinç azalması

Seyrek: Ataksi, konuşma bozukluğu (disartri), konvülsiyonlar, ansefalopati, koma

Sinir sistemi hastalıkları bazen şiddetlidir (ensefalopati ile ilişkili olabilir) ve konfüzyon, ajitasyon, konvülsiyon, halüsinasyon ve koma içerebilir. Yukarıdaki olaylar geri dönüşümlüdür ve genellikle böbrek yetmezliği olan veya diğer predispozan faktörleri olan hastalarda görülür. CMV profilaksisi için yüksek dozlar (günde 8 g) alan organ nakli hastalarında nörolojik reaksiyonlar daha düşük dozlarla karşılaştırıldığında daha sık meydana gelmiştir.

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 (ör. bilirubin, karaciğer enzimleri)

Bunlar bazen hepatit olarak tanımlanmıştır.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Fotosensitivite dahil döküntüler, kaşıntı

Yaygın olmayan: Ürtiker
Seyrek: Anjiyoödem

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Böbrek ağrısı, hematüri

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 krsitallerinin böbrekteki intratübüler presipitasyonu da rapor edilmiştir. Tedavi boyunca yeterli sıvı alımı sağlanmalıdır.

Diğer

Bağışıklık sistemi çok düşük yetişkin hastalarda, özellikle ilerlemiş HIV hastalığı olanlarda, klinik çalışmalarda uzun süreli yüksek dozda (8 g/gün) valasiklovir alanlarda böbrek yetmezliği, mikroanjiyopatik hemolitik anemi ve trombositopeni (bazen birarada) bildirilmiştir. Hastalarda gözlemlenen bu bulgular, VAXVİRE ile tedavi edilmeyen, aynı alttta yatan veya eşlik eden koşullara sahip 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, halusinasyonlar, ajitasyon, bilinçte azalma ve komayı içeren nörolojik semptomlar bildirilmiştir. Bulantı ve kusma meydana gelebilir. Yanlışlıkla aşırı dozaj alınmasını önlemek için gereken önlemler alınmalıdır. Böbrek yetmezliği olan ve yaşlı hastalarda bildirilen olguların bir çoğunda tekrarlanan aşırı dozlar uygun dozaj azaltılması yapılmamasından ötürüdür.

Tedavi: Hastalar toksisite belirtileri için yakından incelenmelidir. Asiklovir, hemodiyaliz ile kandan büyük oranda uzaklaştırılabileceğinden, semptomatik VAXVİRE doz aşımı oluştuğu takdirde bir tedavi seçeneği olarak düşünölmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Antiviraller, nukleozit ve nukleotid inhibitörleri

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 simplex* 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. 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.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Oral alımdan sonra valasiklovir hidroklorür hızla gastrointestinal kanaldan absorbe olur ve intestinal ve/veya hepatik ilk geçiş metabolizmasıyla hemen tamamen asiklovir ve L-valine dönüşür.

Emilim:

1 g oral valasiklovir dozunu takiben asiklovir mutlak biyoyararlanımı % 54'tür. Valasiklovir uygulamasını takiben asiklovir biyoyararlanımı yiyecekle alımdan etkilenmez.

Valasiklovir farmakokinetiği doz oransal değildir. Emilimin hızı ve boyutu, doz artıçça düşmekte, bunun sonucu olarak da terapötik doz aralığında C_{maks} değerinde oransalın altında bir artış, 500 mg üzerindeki dozlarda ise biyoyararlanımda azalma olmaktadır. Böbrek fonksiyonu normal hastalarda 250 ila 2000 mg valasiklovir tek dozlarından sonraki asiklovir farmakokinetik (PK) parametrelerine dair hesaplamalar aşağıda gösterilmektedir.

Asiklovir PK Parametresi		250 mg (N=15)	500 mg (N=15)	1000 mg (N=15)	2000 mg (N=8)
C_{maks}	mikromol/L	9.78 ± 1.71	15.0 ± 4.23	23.1 ± 8.53	36.9 ± 6.36
	mikrogram/mL	2.20 ± 0.38	3.37 ± 0.95	5.20 ± 1.92	8.30 ± 1.43
T_{maks}	saat(h)	0.75 (0.75-1.5)	1.0 (0.75–2.5)	2.0 (0.75–3.0)	2.0 (1.5–3.0)
EAA	h.mikromol/L	24.4 ± 3.65	49.3 ± 7.77	83.9 ± 20.1	131 ± 28.3
	h.mikrogram/mL	5.50 ± 0.82	11.1 ± 1.75	18.9 ± 4.51	29.5 ± 6.36

C_{maks} = pik konsantrasyon; T_{maks} = pik konsantrasyona kadar geçen süre; EAA= konsantrasyon/zaman grafiğinde eğri altındaki alan. C_{maks} ve EAA değerleri ortalama ± standart sapmadır. T_{maks} değerleri medyan ve aralıktır.

Valasiklovirin pik plazma konsantrasyonları, asiklovir düzeylerinin sadece %4'üdür, dozdan sonra medyan olarak 30 ila 100 dakika sonra görülür ve doz uygulamasını takiben 3 saat sonra ölçülebilir sınırdan ya da bu sınırın altındadır. Valasiklovir ve asiklovir farmakokinetik profilleri, tek ve tekrarlı dozlardan sonra benzerdir.

Herpes zoster ve herpes simpleks, oral valasiklovir uygulamasından sonra valasiklovir farmakokinetiğini anlamlı ölçüde değiştirmez.

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. Ne valasiklovir ne de asiklovir sitokrom P450 enzimleri ile metabolize olur.

Eliminasyon:

Böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda, gerek tek gerekse çoklu valasiklovir dozlarından sonra asiklovirin plazma eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 2 saattir. Uygulanan valasiklovir dozunun %1'inden azı idrarda değişmemiş ilaç olarak bulunur. Valasiklovir idrarda temelde asiklovir (tespit edilen dozun %80'inden fazlası) ve bilinen asiklovir metaboliti 9-(karboksimetoksi)metilguanin (CMMG) halinde elimine edilir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

- Hamile kadınlarda: Gebeliğin son dönemlerinde valasiklovir ve asiklovir farmakokinetiğini inceleyen bir çalışmada, 1000 mg valasiklovir alımından sonra oluşan kararlı durum günlük asiklovir EAA (plazma konsantrasyonu ve zaman grafiğinde eğri altında kalan alan), günlük 1200 mg oral asiklovir dozundan sonrakinin iki katıdır. Geç hamilelikte valasiklovir ve asiklovirin farmakokinetiği üzerine yapılan bir çalışmada hamileliğin valasiklovir farmakokinetiğini etkilemediği görülmüştür.
- Organ transplantasyonunda: Transplant hastalarında günde 4 kez 2000 mg valasiklovir alanlarda asiklovir pik konsantrasyonları, aynı dozu alan sağlıklı gönüllülerle benzerdir. Tahmin edilen günlük EAA'lar ise daha büyüktür.
- Son evre böbrek hastaları: Asiklovirin eliminasyonu, böbrek fonksiyonu ile ilişkilidir ve asiklovire maruziyet, böbrek yetmezliğinin şiddeti ile birlikte artış gösterir. Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında valasiklovir uygulamasından sonra asiklovirin ortalama eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 14 iken aynı değer normal böbrek fonksiyonunda yaklaşık 3 saattir (bakınız Pozoloji ve uygulama şekli).
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 CLcr 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. Bu iki popülasyon arasında asiklovir, CMMG ya da 8-OH-asiklovir için CSF'ye penetrasyon boyutunda (CSF/plazma EAA oranı ile hesaplandığında) herhangi bir fark olmamıştır (bakınız Farmakokinetik: Dağılım).
- Çocuklar: Pediatrik hastalarda valasiklovir farmakokinetiği değerlendirilmemiştir.

- Karaciğer hastalığı: Farmakokinetik veriler karaciğer bozukluğunun valasiklovirin asiklovire dönüşme miktarını değil hızını azalttığını ve asiklovir yarı ömrünün etkilenmediğini göstermiştir.
- HIV hastaları: HIV enfeksiyonu olan hastalarda, valasiklovirin 1000 ve 2000 mg tek ve tekrarlanan oral dozlarda alımını takiben dağılım ve farmakokinetik özellikleri sağlıklı gönüllülerden farklılık göstermemektedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

In vitro ve *in vivo* mutajenite testleri sonucunda valasiklovirin insanlarda genetik risk özelliği göstermediği görülmüştür.

Fare ve sıçanlarda yapılan bio-testler sonucunda valasiklovirin karsinojenik olmadığı belirlenmiştir.

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

Köpek ve sıçanlardaki yüksek doz asiklovir dozunda testiküler atrofi ve aspermatogenez gözlenmiştir.

Valasiklovir sıçan ve tavşanlarda teratojenik değildir. Valasiklovir neredeyse tamamen asiklovire metabolize olur. Uluslar arası kabul görmüş testlerde asiklovirin subkütan olarak uygulanmasını 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

Mikrokristalin selüloz

Povidon

Polietilen glikol

Kolloidal silikon dioksit

Magnezyum stearat

Opadry II 85G18490 white içeriği:

- Titanyum Dioksit (E171)
- Talk
- Lesitin (Soya) (E 322)
- Makrogol/Polietilen glikol
- PVA

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

21 film kaplı tablet PVC/Alüminyum blister ambalaj içinde kullanma talimatıyla beraber karton kutuda ambalajlanmıştır.

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Neutec İlaç San. Tic. A.Ş

Yıldız Teknik Üniversitesi Davutpaşa Kampüsü

Teknoloji Geliştirme Bölgesi D1 Blok Kat:3

Esenler / İSTANBUL

Tel : 0850 201 23 23

Faks : 0212 481 61 11

e-mail : bilgi@neutec.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

249/50

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 27.03.2013

Ruhsat yenileme tarihi : 07.02.2020

10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ: