

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TAMOVİR 500 mg i.v. infüzyon için liyofilize toz içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Bir flakon 500 mg gansiklovire eşdeğer 543,08 mg gansiklovir sodyum içerir.

Yardımcı madde(ler):

Sodyum hidroksit y.m.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

I.V. infüzyon için liyofilize toz.

Flakon içinde beyaz renkli liyofilize tozdur.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

TAMOVİR flakon, immün yetersizliği bulunan bireylerdeki yaşamı ve görmeyi tehdit eden sitomegalovirüs (CMV) hastalığının önlenmesinde ve tedavisinde ve organ nakli hastalarında CMV hastalığının önlenmesinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

CMV retiniti tedavisi için standart doz:

Başlangıç tedavisi: Normal renal fonksiyona sahip hastalarda 14 ile 21 gün süreyle her 12 saatte bir, 1 saatten fazla sürecek şekilde, 5 mg/kg i.v. infüzyon şeklinde uygulanır.

İdame tedavisi: Haftada 7 gün, günde bir kez 5 mg/kg veya haftada 5 gün, günde bir kez 6 mg/kg, 1 saatten fazla sürecek şekilde, i.v. infüzyon şeklinde uygulanır.

Organ nakli hastalarında önleme tedavisi için standart doz:

Başlangıç tedavisi: Normal renal fonksiyona sahip hastalarda 7 ila 14 gün süreyle her 12 saatte bir, 1 saatten fazla sürecek şekilde, 5 mg/kg i.v. infüzyon şeklinde uygulanır.

İdame tedavisi: Haftada 7 gün, günde bir kez 5 mg/kg veya haftada 5 gün, günde bir kez 6 mg/kg, 1 saatten fazla sürecek şekilde, i.v. infüzyon şeklinde uygulanır.

Uygulama şekli:

TAMOVİR solüsyonunun hazırlanması:

1. Liyofilize TAMOVİR, flakon içine 10 mL enjeksiyonluk su enjekte edilerek enjeksiyon için yeniden oluşturulmalıdır. Enjeksiyon için paraben (parahidroksibenzoat) içeren bakteriyostatik su kullanılmamalıdır. Çünkü parabenler TAMOVİR steril tozu ile uyumsuzdur ve çökelti oluşturabilirler.
2. Flakon ilacın çözülmesi için çalkalanmalıdır.
3. Yeniden oluşturulan solüsyon içinde partikül bulunup bulunmadığı, karışımı hazırlamadan önce, kontrol edilmelidir.
4. Flakon içindeki yeniden oluşturulmuş solüsyon oda sıcaklığında 12 saat dayanır ve buzdolabında saklanmamalıdır.

İnfüzyon solüsyonunun hazırlanması ve uygulanması:

Hastanın ağırlığına göre hesaplanan uygun doz TAMOVİR flakonundan çekilmeli (konsantrasyon 50 mg/mL) ve uygun bir infüzyon sıvısına ilave edilmelidir. Normal fizyolojik serum, sudaki % 5 dekstroz, Ringer veya laktatlı Ringer solüsyonu kimyasal ve fiziksel yönden TAMOVİR ile uyumlu bulunmuştur. 10 mg/mL'den fazla infüzyon konsantrasyonları tavsiye edilmemektedir. TAMOVİR başka intravenöz ürünlerle karıştırılmamalıdır.

TAMOVİR bakteriyostatik olmayan steril suyla yeniden oluşturulduğundan infüzyon solüsyonu, bakteriyel kontaminasyon riskini azaltmak için, mümkün olduğu kadar çabuk ve oda sıcaklığında 12 saat içinde kullanılmalıdır.

İnfüzyon solüsyonu buzdolabında saklanmalı ancak dondurulmamalıdır.

Dikkat - hızlı veya bolus i.v. enjeksiyonla uygulamayınız! TAMOVİR'in toksisitesi aşırı plazma düzeyleri nedeniyle artabilir.

Dikkat - gansiklovir solüsyonlarının yüksek pH'ı (~11) nedeniyle i.m. ve s.c. enjeksiyonlar ciddi deri tahrişlerine yol açabilirler. Önerilen doz, sıklık ve infüzyon hızları aşılmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Renal bozukluğu olan hastalarda, TAMOVİR dozu aşağıdaki tabloda gösterildiği şekilde ayarlanmalıdır.

Kreatinin klerensi aşağıdaki formül yardımıyla serum kreatinini ile ilişkilendirilebilir:

$$\text{Erkeklerde} = \frac{(140 - \text{yaş}[\text{yıl}] \times (\text{vücut ağırlığı} [\text{kg}])}{(72) \times (0.011 \times \text{serum kreatinini} [\text{mmol/L}])}$$

$$\text{Kadınlarda} = 0.85 \times \text{erkeklerdeki değer}$$

CrCl	Başlangıç dozu
>70 mL/dak	5.0 mg/kg 12 saatte bir
50-69 mL/dak	2.5 mg/kg 12 saatte bir
25-49 mL/dak	2.5 mg/kg/gün
10-24 mL/dak	1.25 mg/kg/gün
<10 mL/dak	1.25 mg/kg haftada 3 kere (hemodializ sonrası)

Renal bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması önerildiği için serum kreatinini veya kreatinin-klerens düzeyleri dikkatle izlenmelidir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda TAMOVİR kullanımına ilişkin bilgi yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

12 yaş altı hastaların tedavisinde çok kısıtlı bir klinik deneyim vardır (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve 5.2 Farmakokinetik özellikler). Bildirilen advers olaylar yetişkinlerle görülenler ile benzer olmuştur. Bunun yanında uzun vadedeki karsinojenisitesi ve üreme toksisitesi nedeniyle TAMOVİR'in çocuklarda kullanımı son derece dikkatli olmayı gerektirmektedir. Tedavinin yararları risklerinden daha ağır basmalıdır. TAMOVİR konjenital ve yeni doğan CMV enfeksiyonlarının tedavisinde endike değildir.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastaların böbrek fonksiyonlarında genellikle azalma olduğu için TAMOVİR yaşlı hastalara renal durumları göz önünde bulundurularak verilmelidir (bkz. 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli- Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler/ Böbrek yetmezliği).

Diğer:

Ağır lökopeni, nötropeni, anemi ve trombositopenisi olan hastalar:

Gansiklovir ile tedavi edilen hastalarda ağır lökopeni, nötropeni, anemi, trombositopeni, kemik iliği depresyonu ve aplastik anemi gözlemlenmiştir.

Mutlak nötrofil sayımı 500 hücre/ μ L'den, ya da trombosit sayımı 25 000/ μ L'den veya hemoglobin 8 g/dL'den düşük ise, tedavi başlatılmamalıdır (bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri; 4.8. İstenmeyen Etkiler).

4.3 Kontrendikasyonlar

Gansiklovir, valgansiklovir veya ürünün herhangi bir bileşenine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

TAMOVİR ile asiklovir ve valasiklovir'in kimyasal yapılarının benzerliği nedeniyle, bu ilaçlar arasında bir çapraz duyarlılık reaksiyonu oluşması mümkündür. Bu yüzden TAMOVİR asiklovir ve valasiklovir'e karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

TAMOVİR gebelik ve emzirme döneminde kullanılmamalıdır (bkz. 4.6. Gebelik ve laktasyon).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hayvan çalışmalarında gansiklovirin mutajenik, teratojenik, aspermatojenik ve karsinojenik olduğu tespit edilmiştir. TAMOVİR insanlarda, doğum defektleri ve kanserlere yol açma olasılığı taşıyan, potansiyel bir teratojen ve karsinojen olarak ele alınmalıdır (bkz. 6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer önlemler). TAMOVİR'in aynı zamanda, spermatogenezde geçici ya da kalıcı inhibisyona yol açabileceği de düşünülmektedir (bkz. 4.6. Gebelik ve laktasyon; 4.8. İstenmeyen etkiler).

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara tedavi sırasında etkili bir kontrasepsiyon yöntemi kullanmaları konusunda uyarılmalıdır. Erkeklerle tedavi sırasında ve sonrasında en az 90 gün bariyer kontrasepsiyonu kullanması tavsiye edilmelidir.

Uzun vadedeki karsinojenisitesi ve üreme toksisitesi nedeniyle TAMOVİR'in çocuklarda ve adolesanlarda kullanımı son derece dikkatli olmayı gerektirmektedir. Tedavinin yararları risklerinden daha ağır basmalıdır.

TAMOVİR ile tedavi edilen hastalarda ağır lökopeni, nötropeni, anemi trombositopeni, pansitopeni, kemik iliği depresyonu ve aplastik anemi gözlenmiştir Mutlak nötrofil sayımı 500 hücre/ μ l'den az ise ya da trombosit sayımı 25.000 hücre/ μ l'den veya hemoglobün 8 g/dL'den düşük ise tedavi başlatılmamalıdır (bkz. 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli/ Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler; 4.8. İstenmeyen etkiler).

TAMOVİR hematolojik sitopenisi veya ilaçla ilişkili bir hematolojik sitopeni hikayesi olan hastalarda ve radyoterapi alan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

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

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

İmipenem-silastatin ve gansiklovir almakta olan hastalarda konvülsiyonlar bildirilmiştir. TAMOVİR, potansiyel yararları potansiyel risklerine ağır basmadığı sürece, imipenem-silastatin ile eş zamanlı olarak kullanılmamalıdır (bkz. 6.6. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Zidovudin ve TAMOVİR'in her ikisi de nötrojeni ve anemiye neden olma potansiyeline sahiptirler. Bazı hastalar, tam dozlarda uygulanan eş zamanlı tedaviyi tolere edemeyebilirler (bkz. 4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

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

Kemik iliğini baskılayıcı (zidovudin gibi) ya da böbrek bozuklukları ile ilişkili oldukları bilinen diğer ilaçların TAMOVİR ile birlikte kullanılmaları, toksisite artışı ile sonuçlanabilir (bkz. 4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

TAMOVİR solüsyonlarının yüksek bir pH (9 ile 11 aralığı) değeri olduğundan flebit ve/veya intravenöz yapılan tarafta ağrıya neden olabilir. Gansiklovir solüsyonlarının; hızlı dilüsyon ve dağılımını sağlamak üzere yalnızca yeterli kan akışı olan venler içine verilmesine dikkat edilmelidir.

TAMOVİR, her dozunda 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum ihtiva eder, yani dozu nedeniyle sodyuma bağlı herhangi bir olumsuz etki beklenmez.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Intravenöz gansiklovir ile görülen ilaç etkileşimleri

Gansiklovirin plazma proteinlerine bağlanması yalnızca % 1-2 olup, bağlanma yeri değiştirilmesi şeklinde ilaç etkileşimleri beklenmemektedir.

Didanozin

Gansiklovir (hem intravenöz hem oral) ile birlikte verildiğinde, didanozin plazma konsantrasyonları sürekli olarak yüksek bulunmuştur. 3 ve 6 g/gün oral gansiklovir dozlarında, didanozin eğri altı alan (EAA) değerlerinde % 84 ile % 124 aralığında artışlar ve benzer şekilde 5 ve 10 mg/kg/gün intravenöz dozlarda didanozin EAA değerlerinde % 38 ile % 67 aralığında değişen artışlar gözlenmiştir. Atılan didanozin dozunda artış olduğundan, bu artış renal tübüler sekresyon için yarışmalı olmakla açıklanamaz. Bu artış ya biyoyararlanımda artıştan, ya da metabolizmanın

azalmasından kaynaklanabilir. Gansiklovir konsantrasyonları üzerinde klinik olarak belirgin bir etki bulunmamaktadır.

Ancak gansiklovir varlığında didanozin plazma konsantrasyonlarındaki artış nedeniyle, hastalar didanozin toksisitesi (örneğin pankreatit) için yakından izlenmelidir (bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

İmipenem-silastatin

Gansiklovir ile eş-zamanlı olarak imipenem-silastatin alan hastalarda konvülsiyonlar bildirilmiştir. Bu ilaçlar, potansiyel yararları riskleri aşmadığı takdirde birarada kullanılmamalıdır (bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Mikofenolat mofetil:

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

Oral gansiklovir ile görülen ilaç etkileşimleri

Probenesid

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

Zidovudin

Oral gansiklovir varlığında zidovudin verildiğinde, zidovudin eğri altı alanında (EAA) küçük (%17), ama istatistik olarak anlamlı bir artış söz konusudur. Aynı zamanda, istatistiksel anlamlılık

taşınamakla birlikte, zidovudin ile birlikte uygulandığında, daha düşük gansiklovir konsantrasyonlarına doğru bir eğilim de bulunmaktadır. Yine de, gerek zidovudin gerekse gansiklovir nötropeni ve anemiye neden olma potansiyeli taşıdıkları için, bazı hastalar tam dozlar kullanılarak yapılan eş-zamanlı tedaviyi tolere edemeyebilirler (bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Zalsitabin

Gansiklovir ve zalsitabinin beraber kullanımından sonra klinik olarak belirgin bir değişiklik gözlenmemiştir. Hem gansiklovirin hem de zalsitabinin periferik nöropatiye sebep olma potansiyeli vardır ve hastalar bu tür olaylar için dikkatle gözlenmelidir.

Stavudin

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

Trimetoprim

Trimetoprim ve oral gansiklovir kombinasyon şeklinde verildiğinde klinik olarak anlamlı herhangi bir etkileşim gözlenmesi beklenmez. Bununla beraber her iki ilaç da miyelosupresif olarak bilindiğinden toksisite gelişme potansiyeli vardır ve bu ilaçlar sadece potansiyel yararları risklerinden fazla olduğu zaman beraber kullanılmalıdır.

Siklosporin

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

Diğer antiretroviraller

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

Diğer potansiyel ilaç etkileşimleri

Gansiklovir, kemik iliğini baskıladığı bilinen ya da böbrek yetmezliği ile ilişkili olan başka ilaçlar ile birlikte uygulandığında toksisite artabilir (örn. dapson, pentamidin, flusitozin, vinkristin, vinblastin, adriamisin, amfoterisin B, trimetoprim, sülfat kombinasyonları nükleozid analogları ve hidroksiüre). Bu nedenle bu ilaçların valgansiklovir ile birlikte uygulanmaları yalnızca, beklenen yararlar olası risklere karşı ağır bastığında gündeme getirilmelidir.

Gansiklovir böbreklerden atılmaktadır (Bkz. 5.2. Farmakokinetik özellikler). Bu sebep ile, gansiklovirinin renal klerensinin azalmasına ve ilaca maruz kalmanın artmasına sebep olabilecek ilaçlar ile birlikte kullanıldığında toksisite artabilir. Gansiklovirin renal klerensi iki yolla inhibe edilir; (a) nefrotoksisite, sidofovir ve foskarnet gibi ilaçlar sebebiyle ve (b) örneğin diğer nükleozid analogları tarafından böbrekte aktif tübüler sekresyonun yarışmalı inhibisyonu.

Bu yüzden, tüm bu ilaçların gansiklovir ile bir arada kullanımı, potansiyel yararları riskleri aştığı takdirde düşünülmelidir (bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk sahibi olma potansiyeline sahip kadınlar tedavi sırasında etkin bir doğum kontrol yöntemi kullanmaları konusunda uyarılmalıdırlar. Erkek hastalara tedavi sırasında ve tedavi bitiminden sonraki 90 gün içinde bariyer kontraseptif kullanmaları önerilmelidir.

Gebelik dönemi

Deneysel hayvan çalışmalarının değerlendirilmesi reproduktif toksisite, örneğin doğum kusurları veya embriyo ya da fetüsün gelişimi, gebelik süresi veya perinatal veya postnatal gelişme üzerinde etkiler göstermiştir. İnsanlardaki gebelikte TAMOVİR kullanımının güvenliliği belirlenmemiştir. Bu yüzden gelişmekte olan fetüse zarar verme ihtimali yüksek olduğundan TAMOVİR hamile kadınlara verilmemelidir.

Laktasyon dönemi

Gansiklovir ile peri- ya da postnatal gelişim çalışmaları yapılmamıştır ancak, gansiklovirin anne sütüne geçmesi ve bebekte ciddi advers reaksiyonlara yol açması olasılığı ihmal edilemez. Bu nedenle, TAMOVİR'in emziren anneye potansiyel faydası göz önüne alınarak ilacı ya da emzirmeyi bırakma kararı verilmelidir.

Üreme yeteneği/ Fertilitite

Gansiklovir hayvanlarda üreme yeteneğinde bozukluğa ve teratojenisiteye neden olmuştur.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

TAMOVİR alan hastalarda nöbet, uyuklama, baş dönmesi, ataksi, konfüzyon ve/veya koma görülebilir. Bu etkiler görüldüğü takdirde hastanın araba ve makina kullanma yeteneği de dahil olmak üzere uyanık ve dikkatli olmasını gerektiren görevlerini etkileyebilir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Gansiklovir ile tedavi edilen hastalarda en yaygın görülen hematolojik yan etkiler nötropeni, anemi ve trombositopenidir.

I.V. gansiklovir, oral gansiklovir ve valgansiklovir ile rapor edilen advers olaylar aşağıdaki tabloda gösterilmiştir. Valgansiklovir gansiklovirin ön-ilacıdır ve valgansiklovir ile ilişkili advers olayların gansiklovir ile oluşması beklenebilir. Bu advers olayların sıklık grupları, AIDS'i olan CMV retiniti hastalarında yapılan klinik çalışmalarda ve organ nakli hastalarında yapılan klinik çalışmalarda rapor edilen sıklıklara göre düzenlenmiştir.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	
Yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Sepsis (bakteremi, viremi), selülit, idrar yolları enfeksiyonu, oral kandidiyaz
Kan ve lenfatik sistem hastalıkları	
Çok yaygın ($\geq 1/10$)	Nötropeni, anemi
Yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Trombositopeni, lökopeni, pansitopeni
Yaygın olmayan ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Kemik iliği depresyonu
İmmün sistem hastalıkları	
Yaygın olmayan ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Anafilaktik reaksiyonlar

Metabolik ve beslenme bozuklukları	
Yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	İştah azalması, anoreksi
Psikiyatrik bozukluklar	
Yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Depresyon, anksiyete, konfüzyon, anormal düşünceler
Yaygın olmayan ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Ajitasyon, psikotik bozukluklar
Sinir sistemi bozuklukları	
Yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Baş ağrısı, uykusuzluk, disguzi (tat alma bozukluğu), hipoestezi, parestezi, periferal nöropati, konfüzyon, baş dönmesi (vertigo hariç)
Yaygın olmayan ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Titreme
Göz hastalıkları	
Yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Maküler ödem, retinal aynılma, vitröz sıvı bozuklukları, göz ağrısı,
Yaygın olmayan ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Görmede anormallik, konjunktivit
Kulak ve iç kulak hastalıkları	
Yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Kulak ağrısı
Yaygın olmayan ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Sağırılık
Kalp hastalıkları	
Yaygın olmayan ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Aritmi
Dolaşım Bozuklukları	
Yaygın olmayan ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Hipotansiyon
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	
Çok yaygın ($\geq 1/10$)	Dispne
Yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Öksürük
Gastrointestinal bozukluklar	
Çok yaygın ($\geq 1/10$)	Diyare
Yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Bulantı, kusma, abdominal ağrı, üst abdominal ağrı, konstipasyon, flatulans, disfaji, dispepsi
Yaygın olmayan ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Abdominal distansiyon, ağız ülserasyonu, pankreatit
Hepato-bilier bozukluklar kolestatik sarılık	
Yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Hepatik fonksiyonda anormallik, kanda alkalın

	fosfatazın yükselmesi, aspartat aminotransferaz yükselmesi
Yaygın olmayan ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Alanin aminotransferaz yükselmesi
Deri ve deri altı doku bozuklukları	
Yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Dermatit, gece terlemeleri, kaşıntı
Yaygın olmayan ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Alopesi, ürtiker, ciltte kuruluk
Kas-iskelet bozuklukları ve bağ dokusu ve kemik hastalıkları	
Yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Sırt ağrısı, miyalji, altralji, kas krampı
Böbrek ve idrar hastalıkları	
Yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Böbrek kreatinin klerensinin azalması, böbrek bozukluğu
Yaygın olmayan ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Hematüri, böbrek yetmezliği
Üreme sistemi, ve meme hastalıkları	
Yaygın olmayan ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Erkek infertilitesi
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:	
Yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Yorgunluk, pireksi, rigor, ağrı, göğüs ağrısı, keyifsizlik, asteni, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (sadece i.v. gansiklovir)
Araştırmalar	
Yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Kilo kaybı, kan kreatinini yükselmesi

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

İntravenöz gansiklovir ile edinilen doz aşımı deneyimleri

İntravenöz gansiklovir için yapılan doz aşımı bildirimleri, klinik araştırmalardan ve pazarlama sonrası kullanım deneyimlerinden gelmiştir. Bu vakaların bazılarında herhangi bir istenmeyen olay bildirilmemiştir. Hastaların büyük çoğunluğunda, aşağıdaki istenmeyen olayların bir ya da daha fazlası ortaya çıkmıştır:

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

Ek olarak, bir erişkin hasta, intravitreal enjeksiyon ile aşırı dozda i.v. gansiklovir çözeltisi almış ve enjekte edilen sıvının hacmine bağlı artmış intraoküler basınca sekonder olarak, geçici görme kaybı ve santral retinal arter oklüzyonu yaşamıştır. Aşırı dozda intravenöz gansiklovir alan hastalarda, plazma düzeylerini azaltmak için hemodiyaliz ve hidrasyon yararlı olabilir, (bkz. 5.2. Farmakokinetik özellikler- Hastalardaki karakteristik özellikler).

Valgansiklovir ile edinilen doz aşımı deneyimleri

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

Valgansiklovir doz aşımının aynı zamanda, renal toksisitede artış ile de sonuçlanabileceği beklenmektedir (bkz. 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli; 4.8. İstenmeyen etkiler)

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik Özellikler

Farmakoterapötik grubu: Enfeksiyona karşı kullanılan ilaçlar/ Antiviraller/ Nükleozit ve nükleotit inhibitörleri,

ATC kodu: J05AB06

Etki mekanizması

Gansiklovir, in vitro ve in vivo koşullarda herpes virüslerinin replikasyonunu inhibe eden 2'-deoksiguanozinin sentetik bir analogudur. Duyarlı insan virüsleri, insan sitomegalovirüsü (HCMV), herpes-simplex virüsü-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), varicella-zoster virüsü (VZV) ve hepatit B virüsünü kapsar. Sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu olan hastalarda, klinik çalışmalar etkinlik değerlendirmesi için sınırlı kalmıştır.

CMV ile enfekte olmuş hücrelerde gansiklovir başlangıçta bir viral protein kinaz olan UL97 tarafından gansiklovir monofosfata fosforile olur. Daha sonra birçok hücresel kinaz aracılığıyla gansiklovir trifosfat oluşturmak üzere başka fosforilasyonlar meydana gelir ve gansiklovir trifosfat hücre içinde yavaşça metabolize olur. Yarı ömürleri sırasıyla 18 saat ve 6 ila 24 saat olan HSV ve HCMV ile enfekte hücrelerde, ekstraselüler gansiklovir'in uzaklaştırılmasından sonra bu olayların oluştuğu gösterilmiştir. Fosforilasyonun geniş ölçüde viral kinaza bağlı olması nedeniyle, gansiklovir fosforilasyonu tercihen, virüs ile enfekte hücrelerde oluşmaktadır. Gansiklovir'in virüstatik aktivitesi, viral DNA sentezinin şu yolla inhibisyonundan kaynaklanmaktadır: 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 derece kısıtlanmasına neden olması.

CMV'ye karşı in vitro tipik anti-viral IC₅₀, 0.14 µM (0.04 µg/mL) ila 14 µM (3.5 µg/mL) aralığındadır.

Viral direnç

İn vitro miktar tayinlerine dayanan, gansiklovire CMV direncinin geçerli çalışma tanımı, (IC₅₀)>1.5 (µg/mL (6.0 µM) medyan inhibitor konsantrasyonudur. Gansiklovire karşı CMV direnci yaygın değildir (~%1). Bu durum daha önce hiç gansiklovir tedavisi almamış AIDS ve CMV retinitisi olan bağımsız hastalarda gözlemlenmiştir. CMV retinitisi için gansiklovir flakon veya gansiklovir kapsül ile yapılan tedavinin ilk altı ayı boyunca hastalarda % 3 ila % 8 viral direnç tespit edilmiştir. Tedavi

sırasında CMV retiniti kötüye giden çoğu hasta dirençli CMV'yi atlatamamıştır. Viral direnç ayrıca CMV retinitinden dolayı gansiklovir flakon ile uzun süreli tedavi alan hastalarda da gözlemlenmiştir. AIDS kaynaklı CMV hastalığını önlemek için yapılan kontrollü bir oral gansiklovir çalışmasında, en az 90 günlük gansiklovir tedavisinden sonra 364 hastaya bir veya birden fazla kültür yapılmıştır. Bu kişilerden 113'ünde en az bir pozitif kültür tespit edilmiştir. Her bir hastadan alınan en son izolat azalmış hassasiyet için test edilmiştir ve 40 tanesinden 2'sinde gansiklovire dirençli olduğu tespit edilmiştir. Bu dirençli izolatlar sonraki başarısız retinit tedavisi ile ilişkilendirilmiştir. Tedavi boyunca tekrarlayan zayıf klinik yanıt veren veya sürekli viral salgı görülen hastalarda viral direnç olasılığı göz önüne alınmalıdır. CMV'de gansiklovire direncin ana mekanizması, aktif trifosfat kısmını oluşturma yeteneğindeki azalmadır, dirençli virüsler, CMV'de gansiklovir fosforilasyonunu kontrol eden UL97 geninde mutasyonları olan virüsler olarak tanımlanmıştır. Viral DNA polimerazda mutasyonlar da gansiklovire karşı viral direnç oluşumuna sebep olmaktadır ve bu mutasyona sahip olan virüs diğer anti-CMV ilaçlarına da dirençli olabilmektedir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Emilim:

HIV+/CMV+ hastalarında veya yetişkin AIDS hastalarında tek dozluk 1 saatlik 5 mg/kg'lık i.v. infüzyon sonunda sistemik maruziyet (EAA_{0-24}) 21.4 ± 3.1 (n=16) ila 26.0 ± 6.06 (n=16) $\mu\text{g}\cdot\text{saat}/\text{mL}$ olarak rapor edilmiştir. Bu hasta popülasyonunda pik plazma konsantrasyonu (C_{maks}) 7.59 ± 3.21 (n=10) 8.27 ± 1.02 (n=16) ila 9.03 ± 1.42 (n=16) $\mu\text{g}/\text{mL}$ aralığında değişmiştir.

Dağılım:

I.V. gansiklovir için dağılım hacmi, 0.536 ± 0.078 (n=15) ila 0.870 ± 0.116 (n=16) L/kg aralığında değişen kararlı durum dağılım hacmi değerleri ile birlikte vücut ağırlığıyla ilişkilidir. 2.5mg/kg gansiklovir i.v. 8 saatte bir veya 12 saatte bir alan 3 hastada dozdan 0.25-5.67 saat sonra serebral sıvı konsantrasyonları, % 24-70'lik plazma konsantrasyonlarını ifade edecek şekilde, 0.31-0.68 ($\mu\text{g}/\text{mL}$ arasında bulunmuştur. Plazma proteinlerine bağlanma 0.5 ve 51 $\mu\text{g}/\text{mL}$ gansiklovir konsantrasyonlarında % 1- 2 olmuştur.

Biyotransformasyon ve eliminasyon:

İntravenöz olarak uygulandığında, gansiklovir 1.6- 5.0 mg/kg aralığında doğrusal bir farmakokinetik sergiler. Değişime uğramamış ilacın glomerüler filtrasyonla ve aktif tübüler

sekresyonla renal atılımı gansiklovirin vücuttan atılmasının ana yoludur. Renal fonksiyonu normal hastalarda, intravenöz yolla uygulanan gansiklovirin % 89.6 ± 5.0'i (n=4) idrarda metabolize olmamış halde bulunmuştur. Normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda, sistemik klerens 2.64 ± 0.38 mL/dakika/kg (n=15) ile 4.52 ± 2.79 mL/dakika/kg (n=6) aralığında ve renal klerens 2.57 ± 0.69 mL/dakika/kg (n=15) ile 3.48 ± 0.68 mL/dakika/kg (n=20) aralığında değişmektedir ve bu da uygulanan gansiklovirin %90 ila %101'ine karşılık gelmektedir. Böbrek bozukluğu olmayan hastalarda yarılanma ömürleri 2.73 ± 1.29 (n=6) ile 3.98 ± 1.78 saat (n=8) aralığında değişmektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek bozukluğu olan hastalar:

TAMOVİR i.v. solüsyonunun intravenöz uygulanması sonrasındaki farmakokinetiği, immün yetersizliği ve böbrek bozukluğu olan, 1.25-5.0 mg/kg arasında dozlar alan 10 hastada değerlendirilmiştir.

Böbrek bozukluğu aşağıda belirtildiği gibi gansiklovirin kinetiğinin değişmesine sebep olur.

Serum Kreatinini (mikromol/l)	Gansiklovir	
	Sistemik plazma klerensi (ml/dak/kg)	Plazma yan ömrü (saat)
< 124 (n=22)	3.64	2.9
125-225 (n=9)	2.00	5.3
226-398 (n=3)	1.11	9.7
>398 (n=5)	0.33	28.5

Hemodiyalize giren hastalar:

Hemodiyaliz gansiklovirin oral ve intravenöz uygulama sonrasındaki plazma konsantrasyonlarını %50 oranında azaltmaktadır (bkz. 4.9 Doz aşımı ve tedavisi). Periyodik hemodiyaliz süresince, gansiklovir klerensi için tahminler 42 ila 92 mL/dakika arasında değişmektedir ve diyalizler arası 3.3 ila 4.5 saat yarılanma ömrü ile sonuçlanmıştır. Diyaliz süresince tahmin edilen gansiklovir klerensi düşüktür (4.0 ila 29.6 mL/dakika) ancak gansiklovirin bir doz aralığı süresince yüksek oranda uzaklaştırılması ile sonuçlanmıştır. Periyodik hemodiyaliz için, tek bir diyaliz seansında atılan gansiklovir fraksiyonu %50 ila %63 arasında değişmektedir.

Pediyatrik hastalar:

Gansiklovirin farmakokinetiği böbrek fonksiyonları normal olan, 9 ay ila 12 yaş arasındaki 10 çocuk üzerinde de incelenmiştir. Gansiklovirin farmakokinetik özelliklerinin tekli ve çoklu (12 saatte bir) i.v. (5mg/kg) dozlarından sonra aynı olduğu görülmüştür. 1. ve 14. günlerde ortalama EAA_{∞} ile ölçülen maruziyet sırasıyla 19.4 ± 7.1 ve 24.1 ± 14.6 ($\mu\text{g}\cdot\text{saat}/\text{mL}$ 'dir ve buna karşılık gelen C_{max} değerleri 7.59 ± 3.21 (1. gün) ve 8.31 ± 4.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 'dir (14. gün). Bu maruziyet aralıkları yetişkinlerde gözlenen aralıklarla karşılaştırılabilir. 1. gün tek doz uygulanmasından sonra ve tekrarlayan doz periyodunun sonunda (14. gün) kararlı durum dağılım hacmi 0.68 ± 0.20 L/kg olmuştur. Aynı çalışma günleri için sistemik klerens 4.66 ± 1.72 (1. gün) ve 4.86 ± 2.96 mL/dakika/kg (14. gün) olmuştur. Renal klerens (0 -12 saat) için ortalama değerler 1. günde 3.49 ± 2.40 ve 14. günde 3.49 ± 1.19 mL/dakika/kg olmuştur. Bunlara karşılık gelen ortalama yarı ömür değerleri 2.49 ± 0.57 (1. gün) ve 2.22 ± 0.76 saat (14. gün) olmuştur. Bu çalışmadan elde edilen gansiklovire ait farmakokinetik veriler, yetişkinlerdeki ile tutarlıdır.

Geriyatrik hastalar:

65 yaştan büyük kişiler üzerinde hiç bir çalışma yapılmamıştır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Bkz. Hemodiyalize giren hastalar

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

Gansiklovir hayvanlarda üreme yeteneğinde bozukluklara ve teratojenisiteye sebep olmaktadır.

Terapötik düzeylerin altında sistemik gansiklovire maruz kalındığında aspermatojenezin geliştiği hayvan çalışmalarına dayanarak, gansiklovirin insan spermatogenezinin inhibisyonuna sebep olabileceği düşünülmektedir.

Eks vivo insan plasental modeli kullanılarak elde edilen veriler, gansiklovirin plasentayı geçtiğini ve bu geçişte basit difüzyonun muhtemel transfer mekanizması olduğunu göstermiştir. Transfer 1 ila 10 mg/mL konsantrasyon aralığında doygunluğa erişmiş değildir ve pasif difüzyonla meydana gelmektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum hidroksit

Hidroklorik Asit

6.2 Geçimsizlikler

Gansiklovir steril toz ile geçimsiz olduğundan çökmeye sebep olabileceğinden kuru toz paraben içeren bakteriyostatik su ile çözdürülmemelidir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C' nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Seyreltilmiş flakon 12 saat içinde kullanılmalıdır.

İçinde gansiklovir bulunan infüzyon solüsyonu oda sıcaklığında 12 saat kullanılmalıdır. Ayrıca %5 dekstroz, normal fizyolojik serum, ringer veya laktatlı ringer çözeltileri ile seyreltikten sonra buzdolabında ($5 \pm 3^{\circ}\text{C}$) 24 saat stabildir. Dondurulmamalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, Al kapüşonlu beyaz PP flip-off kapak ile sabitleştirilmiş bromobütil gri liyofilize (tek yarı) tıpalı 10 ml'lik şeffaf tip I cam flakon, 1 adet.

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

TAMOVİR insanlar için potansiyel bir teratojen ve karsinojen olarak kabul edildiği için kullanma sırasında dikkat edilmelidir, (bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). TAMOVİR flakonlarında bulunan tozla doğrudan teması ve solumayı ve rekonstitüe solüsyonun deri veya mukoza zarlarıyla teması engellenmelidir. TAMOVİR solüsyonları baziktir (pH yaklaşık 11). TAMOVİR ile temas olursa sabun ve suyla iyice yıkanmalıdır. Göze temas etmesi halinde sadece suyla iyice yıkanmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

World Medicine İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Evren Mah. Cami Yolu Cad. No:50, P.K.:34212,
Güneşli, Bağcılar, İstanbul
Tel: +90 212 474 70 50
Faks: +90 212 474 09 01

8. RUHSAT NUMARASI

2017/43

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 16.02.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ