

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

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

Steril

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/kek.

Flakon içinde beyaz renkli liyofilize toz/kek'tir.

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. TAMOVİR 12 yaş üzerinde adölesanlar ve erişkinlerde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Normal renal fonksiyona sahip 12 yaş üzeri adölesan ve erişkinlerde 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.

Normal renal fonksiyona sahip 12 yaş üzeri adölesan ve erişkin 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 - i.m. veya s.c. uygulanmaz. 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.

Böbrek bozukluğu olan hastalarda doz ayarlamaları:

KrK ₁	Başlangıç dozu	İdame dozu
>70 mL/dak	5.0 mg/kg 12 saatte bir	5,0 mg/kg/gün
50-69 mL/dak	2.5 mg/kg 12 saatte bir	2,5 mg/kg/gün
25-49 mL/dak	2.5 mg/kg/gün	1.25 mg/kg/gün
10-24 mL/dak	1.25 mg/kg/gün	0,625 mg/kg/gün
<10 mL/dak	1.25 mg/kg haftada 3 kere (hemodializ sonrası)	0,625 mg/kg haftada 3 kere (hemodializ sonrası)

Kreatinin klerensi aşağıdaki formül yardımıyla serum kreatinini ile ilişkilendirilebilir:

$$\text{Erkeklerde} = \frac{(140 - \text{yaş}[\text{yıl}] \times (\text{vücut ağırlığı} [\text{kg}]$$

$$(72) \times (0.011 \times \text{serum kreatinini} [\text{mmol/L}])$$

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

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. Bölüm 4.4, 4.8 ve 5.1). Halihazırda mevcut olan pediyatrik veriler Bölüm 5.1 ve 5.2’de verilmektedir ancak bir pozoloji önerisi yapılamamaktadır. Bu konuda mevcut tedavi kılavuzlarına danışılmalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda Gansiklovirin etkililiği ve güvenliliğine dair çalışma yapılmamıştır. Yaşlı hastaların böbrek fonksiyonlarında genellikle azalma olduğu için TAMOVİR yaşlı hastalara renal durumları göz önünde bulundurularak verilmelidir (bkz. Bölüm5.2).

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

TAMOVİR aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Etkin madde gansiklovire veya valgansiklovire veya bölüm 6.1’de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık.
- Emzirme (bkz. Bölüm 4.6).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Çapraz aşırı duyarlılık

Gansiklovir ile asiklovir ve pensiklovirin kimyasal yapısının benzerliğinden dolayı, bu ilaçlar arasında çapraz aşırı duyarlılık reaksiyonu görülebilir. Bu nedenle asiklovir veya pensiklovire (ya da sırasıyla ön ilaçları valasiklovir veya famsiklovire) bilinen aşırı duyarlılığı olan hastalara TAMOVİR reçete edilirken dikkatli olunmalıdır.

Mutajenisite, teratojenisite, karsinojenisite, fertilitite ve doğum kontrolü

Gansiklovir tedavisinin başlatılmasından önce hastalara fetüs için potansiyel riskler konusunda bilgi verilmelidir. Hayvan çalışmalarında gansiklovirin mutajenik, teratojenik, aspermatojenik, karsinojenik olduğu ve fertilititeyi bozduğu tespit edilmiştir. Gansiklovirin spermatogenezde geçici veya kalıcı inhibisyona neden olma ihtimali olduğu kabul edilir (bkz. Bölüm 4.6, 4.8 ve 5.3).

Bu sebeplerle gansiklovir, insanlarda doğum kusurları ve kanserlere neden olma potansiyeline sahip potansiyel bir teratojen ve karsinojen olarak kabul edilmelidir. Bu nedenle çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlara tedavi sırasında ve sonrasında en az 30 gün boyunca etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmaları tavsiye edilmelidir. Erkeklere, kadın partnerlerinin gebelik riski taşımadığı kesin olmadığı sürece tedavi sırasında ve sonrasında en az 90 gün bariyer yöntemiyle korunmaları tavsiye edilmelidir (bkz. Bölüm 4.6, 4.8 ve 5.3).

Gansiklovir kullanımı özellikle pediatrik popülasyonda uzun vadeli karsinojenisite ve üreme toksisitesi potansiyelinden dolayı aşırı dikkat gerektirir. Tedavinin faydaları her durumda dikkatle değerlendirilmeli ve risklere açıkça ağır basmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Pediatrik popülasyonda tedavi ve pozoloji için mevcut tedavi kılavuzlarına danışılmalıdır.

Miyelosupresyon

TAMOVİR önceden mevcut olan hematolojik sitopeni veya ilaçla ilişkili hematolojik sitopeni öyküsü olan hastalarda ve radyoterapi alan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Gansiklovir ile tedavi edilen hastalarda şiddetli lökopeni, nötrofeni, anemi, trombositopeni, pansitopeni ve kemik iliği yetmezliği gözlenmiştir. Mutlak nötrofil sayımı 500 hücre/mcL'den azsa veya trombosit sayımı 25.000 hücre/mcL'den azsa veya hemoglobinin 8 g/dL'den azsa tedavi başlatılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8).

Trombosit sayımları dahil tam kan sayımlarının tedavi sırasında izlenmesi önerilmektedir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda artırılmış hematolojik takip gerekli olabilir. Uygulamanın ilk 14 günü sırasında beyaz kan hücresi sayımının (tercihen diferansiyel test olarak) her ikinci günde yürütülmesi önerilir; düşük başlangıç nötrofil düzeylerine (<1000 nötrofil/mcL) sahip hastalarda, diğer miyelotoksik maddelerle önceki tedavi sırasında lökopeni gelişmiş olanlarda ve böbrek bozukluğu olanlarda bu takip günlük olarak yürütülmelidir.

Şiddetli lökopeni, nötropeni, anemi ve/veya trombositopeni görülen hastalar için tedavi esnasında kan hücresi sayımında önemli ölçüde düşüş gözlenirse, hematopoetik büyüme faktörleri ile tedavi ve/veya gansiklovir tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8).

Böbrek fonksiyon bozukluğu

Böbrek fonksiyonu bozulmuş hastalar artmış toksisite riski taşır (özellikle hematolojik toksisite). Dozun azaltılması gereklidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Diğer ilaçlarla birlikte kullanım

İmipenem-silastatin ve gansiklovir kullanan hastalarda konvülsiyonlar bildirilmiştir. Gansiklovir, potansiyel faydalar potansiyel risklere ağır basmadığı sürece imipenem-silastatin ile eşzamanlı kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Miyelosupresif olduğu veya böbrek fonksiyonunu etkilediği bilinen ilaçlar olan gansiklovir ve didanosin ile tedavi edilen hastalar ilave toksisite belirtileri açısından yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.5).

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

Farmakokinetik etkileşimler

Probenesid

Oral gansiklovir ile verilen probenesid, gansiklovir için istatistiksel olarak azalmış renal klirensklirens ile sonuçlanmış ve klinik anlamlı düzeyde artmış maruziyete yol açmıştır. Bu tip bir etki aynı zamanda intravenöz gansiklovir ve probenesidin eşzamanlı uygulanması sırasında da öngörülmektedir. Bu nedenle, probenesid ve TAMOVİR alan hastalar gansiklovir toksisitesi açısından yakından izlenmelidir.

Didanosin

Didanosin plazma konsantrasyonlarının gansiklovir ile birlikte verildiğinde tutarlı olarak yükseldiği tespit edilmiştir. 5 ve 10 mg/kg/günlük intravenöz dozlarda didanosin EAA'sında %38 ile %67 arasında değişen bir artış gözlenmiştir. Gansiklovir konsantrasyonları üzerinde klinik olarak anlamlı bir etki yoktur. Hastalar didanosin toksisitesi açısından yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Diğer antiretroviraller

Sitokrom P450 izoenzimleri gansiklovir farmakokinetiğinde bir rol oynamaz. Sonuç olarak, proteaz inhibitörleri ve non-nükleozid ters transkriptaz inhibitörleri ile farmakokinetik etkileşimler öngörülmemektedir.

Farmakodinamik etkileşimler

İmipenem-silastatin

Gansiklovir ve imipenem-silastatini eşzamanlı olarak alan hastalarda konvülsiyonlar bildirilmiştir. Bu ilaçlar, potansiyel faydalar potansiyel risklere ağır basmadığı sürece eşzamanlı olarak kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Zidovudin

Hem zidovudin hem de gansiklovir nötropeni ve anemiye neden olma potansiyeline sahiptir. Bu ilaçların eşzamanlı uygulanması sırasında farmakodinamik bir etkileşim meydana gelebilir. Bazı hastalar eşzamanlı tedaviyi tam dozda tolere edemeyebilir (bkz. Bölüm 4.4).

Diğer potansiyel ilaç etkileşimleri

Gansiklovir miyelosupresif veya böbrek bozukluğu ile ilişkili olduğu bilinen diğer ilaçlarla birlikte uygulandığında toksisite artabilir. Bu, anti-enfektif ajanlar (dapsone, pentamidin, flusitozin, amfoterisin B, trimetoprim/sülfametoksazol), immunosupresanlar (ör. siklosporin, takrolimus,

mikofenolat mofetil), antineoplastik ajanların (ör. vinkristin, vinblastin, doksorubisin ve hidroksiüre) yanı sıra nükleozid (zidovudin, stavudin ve didanozin dahil) ve nükleotid analoglarını (tenofovir, adefovir dahil) içerir. Bu nedenle bu ilaçlar sadece potansiyel faydalar potansiyel risklere ağır basıyorsa gansiklovir ile birlikte kullanım için dikkate alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlarda herhangi bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyonda herhangi bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Üreme toksisitesi ve teratojenisite potansiyeli nedeniyle çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlara tedavi sırasında ve ardından en az 30 gün boyunca etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmaları tavsiye edilmelidir. Erkek hastalara, kadın partnerin gebelik riski taşımadığı kesin olmadığı sürece, gansiklovir ile tedavi sırasında ve ardından en az 90 gün boyunca bariyer yöntemi ile korunmaları tavsiye edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.3).

Gebelik dönemi

Gansiklovirin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Bununla birlikte, gansiklovir insan plasentasından kolayca difüze olur. Hayvan çalışmalarında gansiklovir üreme toksisitesi ve teratojenisite ile ilişkilendirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.3). Gansiklovir gerekli olmadıkça (kadının tedavisi için klinik ihtiyaç fetüs için potansiyel teratojenik riske ağır basmadığı sürece) gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Gansiklovirin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir, ancak gansiklovirin anne sütüne geçme ve emzirilen bebekte ciddi advers reaksiyonlara neden olma olasılığı göz ardı edilemez.

Hayvan verileri gansiklovirin emziren sıçanların sütüne geçtiğini göstermektedir. Bu nedenle gansiklovir ile tedavi sırasında emzirme bırakılmalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Üreme yeteneği/ Fertilitite

CMV profilaksisi için 200 güne kadar valgansiklovir alan böbrek transplantlı hastalarla yapılan küçük bir klinik çalışmada, tedavinin sonlanmasından sonra valgansiklovir/gansiklovirin sperm yoğunluğu ve motilitesinde azalma ile birlikte spermatogeneze etkisi olduğu görülmüştür. Bu etki geri dönüşlü olup tahminen valgansiklovir kullanımının kesilmesinden 6 ay sonra ortalama sperm yoğunluğu ve motilitesi, tedavi edilmemiş kontrollerde görülen seviyeler ile karşılaştırılabilir seviyeye gelmiştir.

Hayvan çalışmalarında gansiklovirin erkek ve dişi farelerde fertilitiyi bozduğu ve spermatogenezi engellediği, ayrıca farelerde, sıçanlarda ve köpeklerde klinik olarak uygun dozlarda testiküler atrofiyi tetiklediği görülmüştür.

Klinik ve klinik dışı çalışmalara dayanarak, gansiklovirin geçici veya kalıcı olarak insan spermatogenezini engellemesinin olası olduğu göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

TAMOVİR araç ve makine kullanımı üzerine ciddi etkileri olabilir (bkz. Bölüm 4.8).

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

Valgansiklovir, gansiklovirin ön-ilacıdır ve valgansiklovir ile ilişkili advers etkilerin gansiklovir ile de meydana gelmesi beklenir. Oral gansiklovir artık mevcut değildir ancak kullanımı ile ilgili rapor edilen advers reaksiyonlar intravenöz gansiklovir kullanımında da beklenir. Bu nedenle advers ilaç reaksiyonları tablosunda intravenöz veya oral gansiklovir ve/veya valgansiklovir advers reaksiyonları rapor edilmiştir.

Gansiklovir/ valgansiklovir ile tedavi edilen hastalarda en ciddi olan ve en yaygın görülen yan etkiler, nötropeni, anemi ve trombositopeniyi içeren hematolojik yan etkiler olmuştur (bkz. Bölüm 4.4). Diğer yan etkiler aşağıdaki tabloda verilmektedir.

Advers reaksiyonlar tablosunda sunulan sıklıklar, gansiklovir veya valgansiklovir ile idame tedavisi gören HIV enfekte hastalardan oluşan birleştirilmiş bir popülasyondan (n=1.704) alınmıştır. Agranülositoz, granülositopeni ve anafilaktik reaksiyon için istisna yapılmıştır; bunların sıklıkları pazarlama sonrası deneyimden çıkarılmıştır. Advers reaksiyonlar MedDRA sistem organ sınıfına göre listelenmektedir. Sıklık kategorileri aşağıdaki standarda göre tanımlanmaktadır: 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 $< 1/1.000$) ve çok seyrek ($< 1/10.000$).

Gansiklovir/valgansiklovirin genel güvenlik profili, retina dekolmanının sadece sitomegalovirüs retiniti olan HIV hastalarında bildirilmiş olması haricinde, HIV ve transplant popülasyonları arasında uyumludur. Ancak belirli reaksiyonların sıklığında bazı farklılıklar bulunmaktadır. İntravenöz gansiklovir, oral valgansiklovir ile karşılaştırıldığında daha düşük ishal riski ile ilişkilidir. Ateş, kandida enfeksiyonları, depresyon, şiddetli nötropeni (mutlak nötrofil sayısı $< 500/\text{mcL}$) ve deri reaksiyonları, HIV'li hastalarda daha sık bildirilmektedir. Böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu ise organ nakli alıcılarında daha sık bildirilmektedir.

Advers reaksiyonların tablolaştırılmış 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
Grip	
İdrar yolu enfeksiyonu	
Selülit	
<i>Kan ve lenf sistemi 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
Konfüzyonel durum	
Anksiyete	
Ajitasyon	Yaygın olmayan
Psikotik bozukluk	
Anormal düşünme	
Halüsinasyonlar	
<i>Sinir sistemi hastalıkları:</i>	
Baş ağrısı	Çok yaygın
İnsomnia	Yaygın
Periferik nöropati	
Sersemlik hali	
Parestezi	
Hipoastezi	
Nöbet	
Disguzi (tat bozukluğu)	
Tremor	Yaygın olmayan
<i>Göz hastalıkları:</i>	
Görme bozukluğu	Yaygın
Retina yırtılması	
Vitröz uçuşan cisimcikler	
Göz ağrısı	
Konjunktivit	
Maküler ödem	
<i>Kulak ve iç kulak hastalıkları:</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>	
İshal	Çok yaygın
Bulantı	
Kusma	
Karın ağrısı	
Dispepsi	Yaygın
Flatulans	
Üst karın ağrısı	
Kabızlık	
Ağız ülserasyonu	
Disfaji	

Karında şişlik	
Pankreatit	
Hepatobiliyer hastalıklar:	
Kan alkalın fosfataz artışı	Yaygın
Anormal karaciğer fonksiyonu	
Aspartat aminotransferaz artışı	
Alanin aminotransferaz artışı	
Deri ve deri altı doku hastalıkları:	
Dermatit	Çok yaygın
Gece terlemeleri	Yaygın
Kaşıntı	
Döküntü	
Alopesi	
Deri kuruluğu	
Ürtiker	Yaygın olmayan
Kas-iskelet ve bağ doku hastalıkları:	
Sırt ağrısı	Yaygın
Miyalji	
Artralji	
Kas spazmları	
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:	
Böbrek fonksiyon bozukluğu	Yaygın
Renal kreatinin klirensinde azalma	
Kan kreatinin artışı	
Böbrek yetmezliği	Yaygın olmayan
Hematüri	
Üreme sistemi ve meme hastalıkları:	
Erkek infertilitesi	Yaygın olmayan
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:	
Ateş	Çok yaygın
Yorgunluk	
Enjeksiyon yerinde reaksiyon	Yaygın
Ağrı	
Üşüme	
Malazi	
Asteni	
Göğüs ağrısı	

*Bu advers reaksiyonların sıklıkları pazarlama sonrası deneyimlerden elde edilmiş olup, tüm diğer sıklık kategorileri klinik çalışmalara kaydedilen sıklığı temel almaktadır.

Seçili advers reaksiyonların tanımı

Nötropeni

Nötropeni riski, tedavi öncesindeki nötrofil sayısından öngörülememektedir. Nötropeni genellikle tedaviye başlandıktan sonraki ilk veya ikinci hafta sırasında ve ≤ 200 mg/kg kümülatif dozu uygulandıktan sonra ortaya çıkar. Hücre sayımı genellikle ilaç kesildikten ya da dozu azaltıldıktan sonraki 2 ila 5 gün içinde normale döner (bkz. Bölüm 4.4).

Şiddetli nötropeni

Şiddetli nötropeni, valgansiklovir veya oral gansiklovir alan organ transplant hastaları ile karşılaştırıldığında valgansiklovir, oral veya intravenöz gansiklovir (n=1.704) ile idame tedavisi alan HIV hastalarında (%14) daha sık bildirilmiştir. Transplant sonrası 100. güne kadar valgansiklovir veya oral gansiklovir alan hastalarda şiddetli nötropeni insidansı sırasıyla %5 ve %3 olurken transplant sonrası 200. güne kadar valgansiklovir alan hastalarda şiddetli nötropeni insidansı %10 olmuştur.

Trombositopeni

Bazal trombosit sayıları düşük olan (< 100.000 /mcL) hastalar trombositopeni geliştirme açısından daha yüksek risk altındadır. İmmünosupresif ilaçlar ile tedavi nedeniyle iyatrojenik immünosupresyonu olan hastalar, AIDS'li hastalar ile karşılaştırıldığında trombositopeni geliştirme açısından daha büyük bir riske sahiptir (bkz. Bölüm 4.4). Şiddetli trombositopeni, yaşamı tehdit edici olma potansiyeline sahip kanama ile ilişkili olabilir.

Konvülsiyonlar

İmipenem-silastatin ve gansiklovir alan hastalarda nöbetler bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

Retina dekolmanı

Bu advers reaksiyon sadece CMV retiniti için gansiklovir ile tedavi edilen HIV hastalarıyla yürütülen çalışmalarda bildirilmiştir.

Enjeksiyon bölgesinde reaksiyonlar

Gansiklovir kullanan hastalarda enjeksiyon yeri reaksiyonları yaygın olarak görülmektedir. Lokal doku irritasyonu riskini azaltmak için TAMOVİR Bölüm 4.2'de önerildiği gibi uygulanmalıdır.

Pediyatrik popülasyon

12 yaşın altındaki çocuklarda gansiklovir ile resmi güvenlilik çalışmaları gerçekleştirilmemiştir fakat gansiklovirin bir ön ilacı olan valgansiklovir ile sahip olunan deneyime dayanılarak, aktif

ilacın genel güvenilirlik profili pediatrik ve erişkin hastalarda benzerdir. Diğer yandan, pediatrik popülasyon için karakteristik olabilen ateş ve karın ağrısı gibi belirli advers reaksiyonların oranları, erişkin hastalara kıyasla pediatrik hastalarda daha yaygın sıklıkla görülebilir. Nötropeni pediatrik hastalarda daha sık görülür. Ancak pediatrik popülasyonda nötropeni ile enfeksiyöz advers reaksiyonlar arasında bir korelasyon bulunmamaktadır.

Valgansiklovir ya da gansiklovir ile tedavi edilen HIV/AIDS'li veya semptomatik konjenital CMV enfeksiyonu olan yenidoğanlarda veya bebeklerde sadece sınırlı veri mevcuttur ancak güvenilirlik profilinin, valgansiklovir/gansiklovirin bilinen güvenilirlik profili ile uyumlu olduğu izlenimi mevcuttur.

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

Semptomlar

Klinik çalışmalardan ve pazarlama sonrası deneyim sırasında, i.v. gansiklovir ile bazıları ölümcül sonuca sahip doz aşımı raporları alınmıştır. Raporların çoğu ya hiçbir advers olay ile ilişkili değildir ya da aşağıda listeli advers reaksiyonlardan birini ya da daha fazlasını içermiştir:

- Hematolojik toksisite: pansitopeni, medüller aplazi, lökopeni, nötropeni, granülositopeni dahil miyelosupresyon
- Karaciğer toksisitesi: hepatit, karaciğer fonksiyon bozukluğu
- Böbrek toksisitesi: önceden mevcut olan böbrek bozukluğu, akut böbrek yetmezliği, artmış kreatinin görülen bir hastada hematüride kötüleşme
- Gastrointestinal toksisite: karın ağrısı, diyare, kusma
- Nörotoksisite: jeneralize titreme, konvülziyon

Yönetim

Gansiklovir hemodiyaliz ile uzaklaştırılır, bu nedenle hemodiyaliz aşırı gansiklovir dozu alan hastalarda ilaç maruziyetini azaltmada faydalı olabilir (bkz. Bölüm 5.2).

Özel popülasyonlara ilişkin ilave bilgiler

Böbrek fonksiyon bozukluğu: Aşırı gansiklovir dozunun böbrek bozukluğu olan hastalarda artmış böbrek toksisitesi ile sonuçlanması beklenir (bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon

Spesifik bilgiler mevcut değildir.

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 olduğu 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.

Antiviral aktivite

Gansiklovirin CMV'ye karşı IC50'si olarak ölçülen in vitro antiviral aktivite, 0,08 mcM (0,02 mcg/mL) ile 14 mcM (3,57 mcg/mL) aralığındadır.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Viral direnç

Viral direnç olasılığı, tekrarlayan zayıf klinik yanıt görülen veya tedavi sırasında sürekli viral atılım yaşayan hastalarda dikkate alınmalıdır.

Gansiklovire viral direnç, gansiklovir monofosforilasyonundan sorumlu viral kinaz geni (UL97) ve/veya viral polimeraz genindeki (UL54) mutasyonların seleksiyonundan kaynaklanabilir. UL97 geninde mutasyon içeren virüsler sadece gansiklovire dirençli iken, UL54 geninde mutasyonlara sahip virüsler gansiklovire dirençli olmakla birlikte aynı zamanda viral polimerazı hedef alan diğer antivirallere çapraz direnç gösterebilirler.

Pediyatrik popülasyon

Prospektif bir çalışmada, HIV veya CMV enfeksiyonlu, immün sistemi önemli ölçüde baskılanmış 36 pediyatrik hasta (6 aylık – 16 yaş) 2 gün boyunca günde 5 mg/kg'lık bir dozda intravenöz gansikloviri takiben medyan 32 hafta boyunca oral gansiklovir almıştır. Gansiklovir yetişkinlerde görülene benzer bir toksisite profili ile etkili olmuştur. Gansiklovir kültür veya polimeraz zincir reaksiyonu ile CMV tespitinde bir azalma ile ilişkilendirilmiştir. Çalışma sırasında gözlenen tek şiddetli advers ilaç reaksiyonu nötropenidir ve çocuklardan hiçbirinde tedavinin kesilmesi gerekmemiş olsa da 4'ünde mutlak nötrofil sayımlarını >400 hücre/mm³'de muhafaza etmek üzere granülosit koloni-stimüle edici faktör (G-CSF) tedavisi gerekmiştir.

Retrospektif bir çalışmada, 122 pediyatrik karaciğer nakli alıcısı (16 günlük – 18 yaş, medyan yaş 2,5) en az 14 gün günde iki kez 5 mg/kg intravenöz gansiklovir almayı takiben preemtif CMV PCR takibinden geçmiştir. Kırk üç hastanın CMV için yüksek risk taşıyor ve 79'unun rutin risk taşıdığı kabul edilmiştir. Asemptomatik CMV enfeksiyonu PCR ile gönüllülerin %34,4'ünde tespit edilmiş olup, rutin riskli alıcılara kıyasla yüksek risklilerde daha olasıdır (%21,8'e karşı %58, 1, p = 0,0001). 12 gönüllüde (%9,8) CMV hastalığı gelişmiştir (4 rutin riskliye karşı 8 yüksek riskli, p = 0,03). 3 gönüllüde CMV'nin tespit edilmesinden sonra 6 ay içinde akut red gelişmekle birlikte 13 gönüllüde CMV, reddi takip etmiştir. CMV'ye bağlı ölüm görülmemiştir. Gönüllülerin toplamda %38,5'i ilk ameliyat sonrası profilaksi dışında antiviral ilaçlar kullanmamıştır.

Retrospektif bir analizde, gansiklovirin etkililiği ve güvenliliği 92 pediyatrik böbrek ve/veya karaciğer nakli hastasında (7 aylık – 18 yaş, medyan yaş 9) valgansiklovir ile karşılaştırılmıştır. Tüm ocuklar nakli takiben 2 hafta boyunca günde iki kez 5 mg/kg intravenöz gansiklovir almıştır. 2004'ten önce tedavi edilen çocuklar, o zamanda günde üç kez 1 g/doza kadar oral gansiklovir 30 mg/kg/doz alırken (n=41), 2004'ten sonra tedavi edilen çocuklar günde bir kez 900 mg'a kadar valgansiklovir almıştır (n = 51). CMV'nin genel insidansı %16'dır (15/92 hasta). CMV enfeksiyonunun başlangıcına kadar geçen süre her iki grupta da benzerdir.

Randomize, kontrollü bir çalışmada, merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumlu semptomatik konjenital CMV hastalığı olan 100 neonatal hasta (≤ 1 aylık) 6 hafta boyunca her 12 saatte bir 6 mg/kg intravenöz gansiklovir almış ya da tedavi görmemiştir. Kaydedilen 100 hastadan 42'si tüm çalışma kriterlerini karşılamış olup, hem başlangıç hem de 6. ay takip odimetri değerlendirmelerine sahiptir. Bunlardan 25'i gansiklovir alırken, 17'si tedavi görmemiştir. Yirmi beş gansiklovir alıcısından 21'inde başlangıçtan 6. aya işitme iyileşirken veya normal işitme korunurken, bu sayı kontrol hastalarında 10/17'dir (sırasıyla %84 ve %59, p=0,06). 7 kontrol hastasına kıyasla gansiklovir alıcılarından hiçbirinde başlangıçtan 6. aya işitmede kötüleşme görülmemiştir (p< 0,01). Başlangıçtan sonra birinci yıl itibariyle, 5/24 gansiklovir alıcısı ve 13/19 kontrol hastasında işitme kötüleşmiştir (p < 0,01). Çalışmanın seyri sırasında 29/46 gansiklovir ile tedavi edilen hastada nötropeni görülürken, bu rakam kontrol hastalarında 9/43'dr (p < 0,1). Çalışma sırasında gansiklovir grubunda 3 ve kontrol grubunda 6 olmak üzere toplam 9 ölüm meydana gelmiştir. Hiçbir lm çalışma ilacı ile ilişkilendirilmemiştir.

Faz III, randomize, kontrollü bir çalışmada MSS tutulumlu şiddetli semptomatik konjenital CMV'li 100 neonatal hasta (3-33 günlük, medyan yaş 12 gün) ya 6 hafta boyunca günde iki kez 6 mg/kg gansiklovir (n=48) almış ya da antiviral tedavi görmemiştir (n= 52). Antiviral tedavi almayanlara kıyasla gansiklovir alan bebeklerde nöro-gelişimsel sonuçlar 6 ve 12. ayda iyileşmiştir. Gansiklovir alıcıları daha az gecikme ve daha normal nörolojik sonuçlara sahipse de çoğu halen 6 haftalık, 6 aylık ve 12 aylık yaşta normal kabul edilebilecek gelişiminden geri kalmıştır. Bu çalışmada güvenlilik değerlendirilmemiştir.

Retrospektif bir çalışmada antiviral tedavinin konjenital CMV enfeksiyonlu bebeklerde (4-34 aylık, ortalama yaş 10, 3 ± 7 , 8 ay, medyan yaş 8 ay) geç başlangıçlı işitme kaybı üzerindeki etkisi

araştırılmıştır. Çalışma geç başlangıçlı işitme kaybı gelişen doğumda normal işitmeye sahip 21 bebeği içermiştir. Antiviral tedavi aşağıdakilerden oluşmuştur:

- 6 hafta boyunca günlük 5 mg/kg intravenöz gansikloviri takiben 6 hafta boyunca günde iki kez ardından 1 yaşa kadar günde bir 17 mg/kg valgansiklovir veya

- 12 hafta boyunca günde iki kez ardından 9 ay boyunca günde bir 17 mg/kg oral valgansiklovir.

Çocuklardan hiçbiri için koklear implant gerekmemiş ve başlangıçta işitme kaybından etkilenen kulakların %83'nde işitme kaybı iyileşmiştir. Nötropeni bildirilen tek yan etki olup, hiçbir hastada tedavi bırakmayı gerektirmemiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Gansiklovirin farmakokinetik özellikleri HIV ve CMV-seropozitif hastalar, AIDS'li ve CMV retinitli hastalar ve solid organ nakli hastalarında değerlendirilmiştir.

Emilim

TAMOVİR intravenöz infüzyon yoluyla uygulandığı ve direkt olarak sistemik dolaşıma katıldığı için geçerli değildir.

Dağılım

İntravenöz olarak uygulanan gansiklovirin dağılım hacmi vücut ağırlığı ile korelasyon gösterir. Kararlı durum dağılım hacmi 0,54-0,87 L/kg aralığındadır. Plazma proteinine bağlanma 0,5 ve 51 mcg/mL'lik gansiklovir konsantrasyonlarında %1-%2'dir. Gansiklovir serebrospinal sıvıya girer ve burada gözlenen konsantrasyonlar plazma konsantrasyonlarının %24-%67'sine erişir.

Biyotransformasyon

Gansiklovir önemli bir boyutta metabolize edilmez.

Eliminasyon

Gansiklovir baskın olarak glomerüler filtrasyon yoluyla ve değişmemiş gansiklovirin aktif tübüler sekresyonu ile böbrekten elimine edilir. Normal böbrek fonksiyonuna sahip hastalarda intravenöz yolla uygulanan gansiklovir dozunun %90'ından fazlası 24 saat içinde idrarda değişmeden geri kazanılır. Ortalama sistemik klirens $2,64 \pm 0,38$ mL/dakika/kg (N = 15) ile $4,52 \pm 2,79$ mL/dakika/kg (N = 6) arasında değişirken, böbrek klirensi $2,57 \pm 0,69$ mL/dakika/kg (N = 15) ile $3,48 \pm 0,68$ mL/dakika/kg (N=20) arasında değişir ki bu uygulanan gansiklovirin %90-%101'ine tekabül eder. Böbrek fonksiyon bozukluğu olmayan gönüllülerde yarılanma ömürleri $2,73 \pm 1,29$ (N = 6) ile $3,98 \pm 1,78$ (N = 8) arasında değişmiştir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum

İntravenöz gansiklovir 1,6-5,0 mg/kg aralığında doğrusal bir farmakokinetik sergiler.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar

Gansiklovirin toplam vücut klirensi kreatinin klirensi ile doğrusal korelasyona sahiptir. Hafif, orta şiddette ve şiddetli böbrek bozukluğu olan hastalarda 2,1, 1 ve 0,3 mL/dakika/kg'lık ortalama sistemik klirensler gözlenmiştir. Böbrek bozukluğu olan hastalar artmış eliminasyon yarılanma ömrüne sahiptir. Şiddetli böbrek bozukluğu olan hastalarda eliminasyon yarılanma ömrü 10 kat artmıştır (böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda gerekli doz modifikasyonları için bkz. Bölüm 4.2).

Hemodiyalize Giren Böbrek Bozukluğu Olan Hastalar

Hemodiyaliz, 4 saatlik hemodiyaliz seansı sırasında intravenöz uygulama sonrası plazma gansiklovir konsantrasyonlarını yaklaşık %50 azaltır.

Aralıklı hemodiyaliz sırasında gansiklovir klirensi için tahminler 42-92 mL/dakika arasında değişerek, 3,3-4,5 saatlik intra-diyalitik yarılanma ömrü ile sonuçlanmıştır. Tek bir diyaliz seansı sırasında uzaklaştırılan gansiklovir fraksiyonu %50 ile %63 arasında değişmiştir. Kesintisiz diyaliz için gansiklovir klirensi tahminleri daha düşük olmakla birlikte (4,0-29,6 mL/dakika), bir doz aralığında daha fazla gansiklovirin uzaklaştırılması ile sonuçlanmıştır.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar

Karaciğer bozukluğu olan hastalarda Gansiklovirin güvenliliği ve etkililiği araştırılmamıştır. Gansiklovir, böbreklerden atıldığından, karaciğer fonksiyon bozukluğu gansiklovirin farmakokinetiğini etkilemeyecek olup, spesifik doz önerisi yapılmamaktadır (bkz. Nötropeni Bölüm 4.2).

Pediyatrik Popülasyon

3 aylık ile 16 yaş arası pediyatrik karaciğer (n=18) ve böbrek (n=25) transplantı hastaları üzerinde yürütülmüş olan iki çalışmada i.v. gansiklovirin (200 mg/m² dozunda) farmakokinetiği araştırılmış ve bir popülasyon farmakokinetiği modeli kullanılarak değerlendirilmiştir. . Kreatinin klirensinin (KrKl) gansiklovir klirensi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir değişken olduğu, hastanın boyunun ise gansiklovir klirensi, kararlı durum hacmi ve periferik dağılım hacmi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir değişken olduğu tespit edilmiştir. KrKl ve boy modele dahil edilirken, farklı yaş grupları arasında gansiklovir FK'si açısından söz konusu olan belirgin

farklılıklar hesaba katılmıştır ve bu popülasyonlarda yaş, cinsiyet veya organ transplantı tipleri anlamlı eşdeğişkenler olmamıştır. Tablo 1’de yaş grubuna göre hesaplanan farmakokinetik parametreler verilmektedir.

Tablo 1: Böbrek ve karaciğer solid organ transplantı hastalarında vücut yüzey alanına göre uygulanan (200mg/m²) i.v. gansiklovir sonrası medyan değerler (minimum-maksimum) şeklinde ifade edilen farmakokinetik parametreler.

	< 6 yaş	6 ila <12 yaş	≥12 ila <16 yaş
	n=17	n=9	n=17
Kl (L/sa)	4,23 (2,11 - 7,92)	4,03 (1,88 - 7,8)	7,53 (2,89 - 16,8)
Vmerkezi (L)	1,83 (0,45 - 5,05)	6,48 (3,34 - 9,95)	12,1 (3,6 - 18,4)
Vperiferik (L)	5,81 (2,9 - 11,5)	16,4 (11,3 - 20,1)	27 (10,6 - 39,3)
Vss (L)	8,06 (3,35 - 16,6)	22,1 (14,6 - 30,1)	37,9 (16,5 - 57,2)
EAA0-24sa	24,3 (14,1 - 38,9)	40,4 (17,7 - 48,6)	37,6 (19,2 - 80,2)
(µg.sa/mL)	12,1 (9,17 - 15)	13,3 (4,73 - 15)	12,4 (4,57 - 30,8)
Cmaks (µg/ml)			

Ek olarak, yetişkinler için onaylanan dozaj rejimine göre (1 saatlik bir sürede uygulanan 5 mg/kg i.v. infüzyon) verilen intravenöz gansiklovirin farmakokinetiği, normal böbrek fonksiyonuna sahip olan 9 aylık ile 12 yaş arası bebek ve çocuklardan oluşan küçük bir grupta (n=10, ortalama 3,1 yaş) araştırılmıştır. Ortalama EAA0-∞ ile 1. günde (n=10) ve EAA0-12 ile 14. günde (n=7) ölçülen maruziyetlerin sırasıyla 19,4 ± 7,1 ve 24,1 ± 14,6 µg.sa/mL olduğu tespit edilmiştir, karşılık gelen Cmaks değerleri ise 7,59 ± 3,21 µg/mL (1. Gün) ve 8,31 ± 4,9 µg/mL (14. Gün) olmuştur. Bu çalışmada kullanılan vücut ağırlığına dayalı doz uygulaması ile daha genç pediyatrik hastalarda daha düşük maruziyet yönünde bir eğilim gözlenmiştir. 5 yaşına kadar olan pediyatrik hastalarda, 1. Günde EAA0-∞ (n=7) ve 14. Günde EAA0-12sa (n=4) için elde edilen ortalama değerler 17,7 ± 5,5 ve 17,1 ± 7,5 µg.sa/mL olmuştur.

Valgansiklovirin pediyatrik dozaj algoritmasından türetilen ve vücut yüzey alanına ve böbrek fonksiyonuna dayanan i.v. gansiklovir rejimi (3x VYA x K_rKl), doğumdan 16 yaşına kadar benzer gansiklovir maruziyetleri ortaya çıkarmaktadır (bkz. Tablo 2).

Tablo 2: 3xVYAxKrKl dozunda (mg) 1 saatlik infüzyonla verilen gansiklovirle tedavi uygulanan pediyatrik hastalar için simüle edilmiş* Gansiklovir EAA0-24sa ($\mu\text{g} \cdot \text{sa}/\text{mL}$) değeri.

	<4 aylık	≥ 4 aylık ila ≤ 2 yaş	> 2 ila < 6 yaş	≥ 6 ila <12 yaş	≥ 12 ila ≤ 16 yaş	Tüm Hastalar
Simüle edilen hasta sayısı	781	384	86	96	126	1473
Medyan	55,6	56,9	54,4	51,3	51,4	55,4
Ortalama	57,1	58,0	55,1	52,6	51,8	56,4
Min	24,9	24,3	16,5	23,9	22,6	16,5
Maks	124,1	133,0	105,7	115,2	94,1	133,0
Hastalar EAA 40-60 $\mu\text{g} \cdot \text{sa}/\text{mL}$	398 (%51)	398 (%51)	44 (%51)	41 (%43)	63 (%50)	741 (%50)
Hastalar EAA > 60 $\mu\text{g} \cdot \text{sa}/\text{mL}$	294 (%38)	151 (%39)	29 (%34)	32 (%33)	35 (%28)	541 (%37)

EAA = plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altındaki alan; VYA = vücut yüzey alanı; KrKl = kreatinin klirensi; maks = maksimum; min = minimum.

* Simülasyonlar, valide edilmiş bir pediyatrik popülasyon FK modeli ve klinik çalışmalarda valgansiklovir veya gansiklovir tedavisi görmüş olan pediyatrik hastalardan elde edilmiş demografik veriler (n=1473 veri kaydı) kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Yaşlılar

65 yaş üzerindeki yetişkinlerde hiçbir çalışma yürütülmemiştir (bkz. Bölüm 4.2).

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.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum hidroksit

Hidroklorik Asit

6.2 Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmaları yokluğunda bu tıbbi ürün Bölüm 6.6’da bahsedilenler dışında diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır. Gansiklovir ile geçimli olmadıklarından ve çökelmeye neden olacaklarından paraben (para-hidroksibenozatlar) içeren bakteriyostatik enjeksiyonluk su kullanmayınız.

6.3 Raf ömrü

36 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 buzdolabında saklanmalı ve 24 saat içinde kullanılmalıdır. Dondurulmamalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, Al kapüşonlu şeffaf PP flip-off kapak ile sabitleştirilmiş bromobütil gri liyofilize (çift 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 zarflarıyla 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.

Sulandırılmış konsantrenin hazırlanması

Liyofilize TAMOVİR'i sulandırmak üzere aseptik teknik kullanılmalıdır.

1. Geçme başlık kauçuk tıpanın merkezi kısmını açığa çıkarmak üzere çıkarılır. Bir enjektöre 10 mL enjeksiyonluk su çekilir, ardından yavaşça iğneyi flakon duvarına doğru tutarak kauçuk tıpanın merkezinden enjekte edilir. **TAMOVİR ile geçimsiz olduklarından paraben (para-hidroksibenzoatlar) içeren bakteriyostatik enjeksiyonluk su kullanılmamalıdır.**
2. Flakon ürünün tamamen ıslandığından emin olmak üzere nazikçe döndürülmelidir.
3. Flakon berrak bir sulandırılmış çözelti elde etmek üzere birkaç dakika nazikçe çevrilmeli/döndürülmelidir.
4. Sulandırılan çözelti, geçimli çözücü ile seyreltme öncesi ürünün çözeltide olduğundan ve esas olarak görünür partikül içermediğinden emin olmak üzere dikkatlice kontrol edilmelidir. Sulandırılmış TAMOVİR çözeltileri renksiz ila açık sarı arasında değişiklik gösterir.

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

World Medicine İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Bağcılar/İstanbul

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