

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VİROMED 500 mg film tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Valasiklovir hidroklorür 55,2 mg (500 mg valasiklovir'e eşdeğer)

#### Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1.'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film Tablet.

Bir yüzü U500 yazılı, beyaz renkli oblong, bikonveks film tablet.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Varicella zoster virüs (VZV) enfeksiyonları – herpes zoster

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

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

Herpes simpleks virüs (HSV) enfeksiyonları

VİROMED,

Aşağıdaki durumlar da dahil olmak üzere deri ve mukoz membranların Herpes simpleks enfeksiyonlarının tedavisi ve baskılanması,

-Bağışıklığı yeterli olan erişkinlerde ve ergenlerde ve bağışıklık sistemi yetersiz erişkinlerde ilk genital herpes atağının tedavisi,

- Bağışıklığı yeterli olan erişkinlerde ve ergenlerde ve bağışıklık sistemi yetersiz erişkinlerde genital herpes tekrarlamalarının tedavisi,

- Bağışıklığı yeterli olan erişkinlerde ve ergenlerde ve bağışıklık sistemi yetersiz erişkinlerde tekrarlayan genital herpes baskılanmasında endikedir.

Bağışıklığı yeterli olan erişkinlerde ve ergenlerde ve bağışıklık sistemi yetersiz erişkinlerde tekrarlayan oftalmik HSV enfeksiyonlarının tedavisi ve baskılanmasında endikedir. (Bkz. Bölüm 4.4).

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

*Sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonları:*

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

## **4.2. Pozoloji ve uygulama şekli**

### **Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:**

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

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

*Bağışıklığı yeterli olan erişkinler*

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

*Bağışıklık sistemi yetersiz erişkinler*

Günde 3 kez 1000 mg (2 VİROMED 500 mg tablet) en az 7 gün süre ile alınmalıdır. Lezyonların kabuklanmasını takiben 2 gün daha kullanılmalıdır. Doz kreatin klirensine bakılarak azaltılmalıdır (Bkz. Böbrek Yetmezliği). Bağışıklığı yetersiz hastalarda vezikül oluşumundan sonraki ilk hafta içerisinde veya lezyonun tamamen kabuklanmasından önce antiviral tedavi önerilmektedir.

*Erişkinlerde ve ergenlerde (12 yaş ve üzeri ergenlerde) herpes simpleks virüs (HSV) Enfeksiyonlarının Tedavisi*

İmmün sistemi sağlam yetişkinler ve 12 yaş ve üzeri adolesanlar: 500 mg valasiklovir (VİROMED 500 mg tablet) günde 2 kez alınmalıdır. Bu doz kreatinin klirensi düzeyine göre

azaltılmalıdır (Bkz. Böbrek Yetmezliği).

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

#### *Herpes labialis*

Herpes labialis (uçuk) için, erişkin ve ergenlerde 1 gün süreyle, günde 2 kez olacak şekilde toplamda 2000 mg VİROMED kullanımı etkili bir tedavidir. İkinci doz, ilk dozdan 12 saat sonra alınabilir (6 saatten önce alınmamalıdır). Doz kreatin klirensine bakılarak azaltılmalıdır (bkz. böbrek yetmezliği). Bu dozaj rejimini kullanırken, tedavi bir günü geçmemelidir; çünkü tedaviyi uzatmanın ilave klinik fayda sağladığı gösterilememiştir. Tedaviye uçuğun en erken semptomları (örneğin, batma, kaşınma veya yanma) başladığında başlanmalıdır.

#### *Bağıışıklık sistemi yetersiz erişkinler*

*Herpes simplex* enfeksiyonları tedavisi için günde 2 kez 1000 mg (2 VİROMED 500 mg tablet) hastanın klinik durumu ve immünolojik değerleri değerlendirilerek en az 5 gün süreyle alınmalıdır. Daha şiddetli olabilen başlangıç epizodlarında tedavi 10 güne kadar uzatılabilir. Tedaviye mümkün olabildiğince erken başlanmalıdır. Doz kreatin klirensine bakılarak azaltılmalıdır (bkz. böbrek yetmezliği). Maksimum yarar için tedaviye 48 saat içerisinde başlanmalıdır. Lezyonların takibi için sıkı monitorizasyon gerekmektedir.

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

##### *İmmün sistemi sağlam yetişkinler ve 12 yaş ve üzeri adolesanlar:*

Bağıışıklığı yeterli hastalarda, günde bir kez 500 mg VİROMED alınmalıdır. Sık tekrarlayan (tedavisiz durumda  $\geq 10$ /yıl) hastalarda günde iki kez 250 mg verilmesi ek yarar sağlayabilir. Bu doz kreatinin klirensi düzeyine göre azaltılmalıdır (Bkz. Böbrek Yetmezliği). Tedavi 6-12 ay uygulandıktan sonra yeniden değerlendirilmelidir.

##### *Bağıışıklık sistemi yetersiz erişkinler*

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

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

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

Tedavi süresi genellikle 90 gün olmakla birlikte yüksek risk grubu hastalarda bu süre uzatılabilir.

### **Uygulama şekli:**

VİROMED 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.

Aralıklı süreyle hemodiyalize giren hastalarda valasiklovir dozuna hemodiyaliz uygulandıktan sonra başlanmalıdır. Kreatinin klirensi, özellikle böbrek fonksiyonun hızlı değiştiği dönemlerde, örneğin böbrek naklinden ya da greft uygulamalarından hemen sonra, sık takip edilmelidir. Doz buna göre uyarlanmalıdır.

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

<b>Terapötik endikasyon</b>	<b>Kreatinin klirensi (ml/dak.)</b>	<b>Valasiklovir dozajı*</b>
<b>Varicella-Zoster Virüs (VZV) Enfeksiyonları</b>		
<i>Herpes zoster 'in (zona) bağışıklığı yeterli ve bağışıklığı yetersiz olan erişkinlerdeki tedavisi</i>	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
<b>Herpes Simpleks Virüs (HSV) Enfeksiyonları</b>		
<i>Herpes simpleks enfeksiyonlarının tedavisi</i>		
Bağışıklığı yeterli olan erişkinler ve ergenler	En az 30 <30	Günde iki kez 500 mg Günde bir kez 500 mg

Bağıışıklığı yetersiz olan erişkinler	En az 30 <30	Günde 2 kez 1 g Günde 1 kez 1 g
Bağıışıklığı yeterli olan erişkinler ve ergenlerde <i>Herpes labialis</i> (uçuk) tedavisi (alternatif 1 günlük tedavi)	En az 50 30 ila 49 10 ila 29 <10	Günde iki kez 2 g, 1 gün Günde iki kez 1 g, 1 gün Günde iki kez 500 mg, 1 gün Bir kez 500 mg
<i>HSV enfeksiyonlarının baskılanması</i>		
Bağıışıklığı yeterli olan erişkinler ve ergenler	En az 30 <30	Günde bir kez 500 mg <sup>b</sup> Günde bir kez 250 mg
Bağıışıklığı yetersiz olan erişkinler	En az 30 <30	Günde iki kez 500 mg Günde bir kez 500 mg
Sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonları		
Solid organ nakli alıcısı olan erişkinlerde ve ergenlerde CMV profilaksisi	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

<sup>a</sup>Aralıklı hemodiyalize giren hastalarda valasiklovir dozajı, hemodiyaliz gerçekleştirildikten sonra uygulanmalıdır.

<sup>b</sup>10 nks/yıl geçmişi olan HSV enfeksiyonunun baskılanması için, bağıışıklığı yeterli hastalarda günde iki kez 250 mg ile daha iyi sonuçlar elde edilebilir.

**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 nlemler.

**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

VİROMED, valasiklovir, asiklovir veya Bölüm 6.1'deki listede yer alan yardımcı maddelerden herhangi bir maddeye karşı ařırđ duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.

#### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

##### **Eozinofili ve sistemik semptomlarla seyreden ilaç reaksiyonu (DRESS)**

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

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

**Böbrek yetmezliğinde ve yaşlılarda kullanımı:** Asiklovir renal klirens ile atılır, bu nedenle böbrek yetmezliği olan hastalarda doz azaltılmalıdır (bkz. 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 (bkz. İstenmeyen Etkiler).

Karaciğer yetmezliği ve karaciğer naklinde daha yüksek valasiklovir dozu kullanılması

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

Zoster tedavisi için kullanım

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

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

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

### **CMV enfeksiyonu tedavisinde:**

Yüksek CMV enfeksiyon riski (örneğin, donör CMV pozitif/alıcı CMV negatif ya da antitimosit globülin indüksiyon tedavisi kullanımı) olan yaklaşık 200 organ nakli hastasında yapılan çalışmalarda, valasiklovirin bu hastalarda kullanımının ancak valgansiklovir veya gansiklovirin güvenlik endişesi nedeniyle kullanılmadığı durumlarda uygun olacağı gösterilmiştir. CMV profilaksisi için kullanılan yüksek doz valasiklovir diğer endikasyonlar için kullanılan düşük doz valasiklovire kıyasla daha sık MSS anomalilerini de içeren advers etkilere neden olabilmektedir (Bkz. Bölüm 4.8). Hastalar böbrek fonksiyonundaki değişiklikler için yakından takip edilmeli ve doz buna göre ayarlanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2).

### **Genital herpesin bulaşması**

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

### **Oküler HSV enfeksiyonlarında kullanım**

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

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

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

### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Valasiklovirin nefrotoksik 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, simetidın ve probenesid asiklovirin renal klirensini azaltır ve

asiklovirin EAA'sını, asiklovirin aktif renal sekresyonunun inhibisyonu ile sırasıyla yaklaşık %25 ve %45 oranında artırır. Valasiklovir ile birlikte alınan simetidini ve probenesid asiklovir EAA'sını yaklaşık %65 artırmıştır. Aktif tübuler 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.

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

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

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Özel popülasyonlara ilişkin klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyona ilişkin klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

#### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: B

#### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

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

#### **Gebelik dönemi**

Gebelik kayıtlarında valasiklovir kullanılmasına ilişkin sınırlı ve gebelikte asiklovir



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

Sınırlı sayıda gebelikte maruz kalma olgularına ilişkin veriler, VİROMED'in gebelik üzerinde ya da fetusun/yeni doğan çocuğun sağlığı üzerinde advers etkileri olduğunu göstermemektedir. Bugüne kadar herhangi önemli bir epidemiyolojik veri elde edilmemiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (Bkz. Bölüm 5.3).

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

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

### **Üreme yeteneği / Fertilite**

Yapılan fertilite çalışmalarının sonuçları, valasiklovirin oral yolla uygulama yapılan 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**

Araç veya makine kullanma yeteneği üzerindeki etkiler hakkında çalışma yapılmamıştır. Hastanın araç veya makine kullanması düşünüldüğünde valasiklovirin advers olay profili ve hastanın klinik durumu göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca, aktif maddenin farmakolojisi

temelinde bu tür aktiviteler üzerinde zararlı bir etki beklenmemektedir.

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

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

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

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

Kullanılan sıklık kategorileri:

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

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

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

#### **Klinik çalışma verileri:**

##### **Sinir sistemi hastalıkları**

Çok yaygın: Baş ağrısı.

##### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Bulantı.

##### **Pazarlama-sonrası Veriler:**

##### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan: Lökopeni, trombositopeni.

Lökopeni başlıca bağıışıklığı baskılanmış hastalarda bildirilmiştir.

### **Bağıışıklık sistemi hastalıkları**

Seyrek: Anafilaksi.

### **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın: Baş dönmesi

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

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

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

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın olmayan: Dispne.

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Kusma, diyare.

Yaygın olmayan: Abdominal rahatsızlık.

### **Hepato-biliyer hastalıklar**

Yaygın olmayan: Karaciğer fonksiyon testlerinde geriye 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.

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

### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

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

Seyrek: Böbrek yetmezliği, akut böbrek yetmezliği (özellikle yaşlı hastalarda veya önerilen

dozun üzerinde doz alan renal bozukluğu olan hastalarda).

Böbrek ağrısı, böbrek yetmezliği ile ilişkili olabilir.

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

### **Diğer**

Bağışıklık sistemi çok düşük yetişkin hastalarda, özellikle ilerlemiş HIV hastalığı olanlarda, klinik çalışmalarda uzun süreli yüksek dozda (8 g/gün) valasiklovir alanlarda böbrek yetmezliği, mikroanjiyopatik hemolitik anemi ve trombositopeni (bazen bir arada) bildirilmiştir. Hastalarda gözlemlenen bu bulgular, valasiklovir ile tedavi edilmeyen, aynı alttı 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: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

## **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

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

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

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

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

nükleotidler

ATC kodu: J05AB11

Etki Mekanizması

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

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

Farmakodinamik etkiler

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

Çok sık olmamakla birlikte, virüsün timidin kinaz veya DNA polimerazındaki ufak değişikliklerin azalan duyarlılığa neden olabileceği bildirilmiştir. Bu değişkenlerin virülansı "wild type" virüse benzemektedir. Asiklovir tedavisi veya profilaksisi gören hastalardan elde edilen klinik HSV ve VZV izolatların kapsamlı değerlendirilmesi sonucunda, bağışıklık sorunu olmayan hastalarda asiklovire karşı duyarlılığın azalmasının son derece nadir olduğu ve organ veya kemik iliği nakli yapılan hastalar, habis hastalıktan dolayı kemoterapi gören ve insan immün yetmezliği virüsü (HIV) ile enfekte olan hastalar gibi çok ciddi immün yetersizliği olanlarda dahi çok nadir rastlandığı belirlenmiştir.

Klinik Etkililik ve Güvenlilik

Varicella Zoster Virüs Enfeksiyonu

VIROMED ağrının geçmesini hızlandırır: zostere bağlı ağrısı olan hastalarda ağrının süresini

ve ağrı çeken hastaların oranını azaltır; ağrı akut ve 50 yaşın üzerindeki hastalarda olmak üzere post-herpetik nevraljiyi de içerir. VİROMED oftalmik zosterde oküler komplikasyonların riskini azaltır.

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

#### Herpes Simpleks Virüs Enfeksiyonu

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

HIV/HSV ko-enfeksiyonu bulunan ve medyan CD4 sayısı >100 hücre/mm<sup>3</sup> olan hastalarda valasiklovir tedavisi ve genital herpes baskılanma çalışmaları yapılmıştır. Günde 2 kez Valasiklovir 500 mg, semptomatik tekrarlamaların baskılanması bakımından günde 1 kez 1000 mg' dan üstün bulunmuştur. Tekrarlamaların tedavisinde herpes atağı boyunca günde 2 kez 1000 mg Valasiklovir, günde 5 kez oral asiklovir 200 mg' a benzer etkililikte bulunmuştur.

Valasiklovir, ağır bağışıklık yetersizliği olan hastalarda incelenmemiştir.

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

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

Sitomegalovirüs Enfeksiyonu (Bkz. Bölüm 4.4).

Solid organ nakli (böbrek, kalp) yapılan olgularda valasiklovir ile CMV profilaksisi akut graft reddinin ortaya çıkmasında, fırsatçı enfeksiyonlarda ve diğer herpes virüs enfeksiyonlarında

(HSV, VZV) azalma sağlamıştır. Solid organ nakli yapılan hastalarda optimal terapötik yönetimin ne olduğunu tanımlamak için valgansiklovire karşı doğrudan birebir karşılaştırma çalışması yapılmamıştır.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

#### Emilim:

Valasiklovir, asiklovirin ön-ilacıdır. Valasikloviden dönüşen asiklovirin biyoyararlanımı oral asiklovir ile önceden gözlenenden 3,3 - 5,5 kat daha fazladır. Oral uygulamadan sonra valasiklovir çok iyi emilir ve hızla ve neredeyse tamamen asiklovir ve valine dönüşür. Bu dönüşüme muhtemelen insan karaciğerinde izole edilen ve valasiklovir hidrolaz adı verilen bir enzim aracılık etmektedir. 1000 mg valasikloviden asiklovirinin biyoyararlanımı %54' tür ve besinle azalmaz.

Valasiklovir farmakokinetiği dozla orantılı değildir. Emilimin oranı ve kapsamı artan dozla birlikte azalır ve terapötik doz aralığında  $C_{maks}$ 'ın orantısız olandan daha az artması ile sonuçlanır ve 500 mg üzeri dozlarda biyoyararlanım azalır. Böbrek fonksiyonu normal olan sağlıklı olgulara 250-2000 mg tek doz valasiklovir uygulandıktan sonra Asiklovir farmakokinetik (PK) parametre hesapları aşağıda yer almaktadır.

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

$C_{maks}$ = pik konsantrasyon;  $T_{maks}$ = 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.

Değişmemiş valasiklovirin zirve plazma konsantrasyonları, zirve asiklovir düzeylerinin yalnızca %4'ü kadardır ve dozlamadan sonra medyan 30 – 100 dakikada bu düzey gerçekleşir ve dozlamadan 3 saat sonra ölçülebilir sınırdadır ya da bu sınırın altındadır. Valasiklovir ve asiklovir farmakokinetik profilleri, tek ve tekrarlı dozlardan sonra benzerdir.

Herpes zoster, herpes simpleks ve HIV enfeksiyonu oral valasiklovir uygulandıktan sonra valasiklovir ve asiklovir farmakokinetiğinde sağlıklı erişkinlere göre anlamlı bir değişiklik yapmamıştır. Günde 4 kez 2000 mg valasiklovir alan nakil hastalarında, asiklovir zirve

konsantrasyonları aynı dozu alan sağlıklı gönüllülere benzer veya daha fazla olmuştur. Tahmin edilen günlük EAA'lar daha fazladır.

#### Dağılım:

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

#### Biyotransformasyon:

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

#### Eliminasyon:

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

#### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

- Hamile kadınlarda: Gebeliğin geç döneminde valasiklovir ve asiklovir farmakokinetiğine ilişkin bir çalışma gebeliğin valasiklovir farmakokinetiğini etkilemediğini göstermiştir.
- Anne sütüne geçiş: 500 mg valasiklovir dozu oral uygulandıktan sonra, anne sütünde pik asiklovir konsantrasyonları (Cmaks) maternal asiklovir serum konsantrasyonlarının 0,5 - 2,3 katı arasında değişmiştir. Anne sütünde medyan asiklovir konsantrasyonu 2,24 mikrogram/ml' dir (9,95 mikromol/L). Anneye günde 2 kez 500 mg valasiklovir dozu verildiğinde, anne sütü alan bir süt çocuğu 0,61 mg/kg/gün civarında oral asiklovir dozuna maruz kalmış olacaktır. Anne sütünden asiklovirin eliminasyon yarı ömrü seruma benzerdir. Maternal serumda, anne sütünde veya süt çocuğu idrarında değişmemiş valasiklovir



saptanmamıştır.

- **Böbrek yetmezliği:** Asiklovirin eliminasyonu, böbrek fonksiyonu ile ilişkilidir ve asiklovire maruziyet, böbrek yetmezliğinin şiddeti ile birlikte artış gösterir. Son evre böbrek yetmezliği hastalarında valasiklovir uygulamasından sonra asiklovirin ortalama eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 14 iken aynı değer normal böbrek fonksiyonunda yaklaşık 3 saattir (bkz. 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/dak., aralık 91–144 mL /dak.) ve 12 saatte bir 1500 mg alan, şiddetli böbrek yetmezliği olan 3 gönüllüye (ortalama CLcr 26 mL /dak., aralık 17–31 mL /dak.) uygulanan çoklu valasiklovir dozlarından sonra kararlı durumda incelenmiştir. Gerek plazmada gerekse CSF’de asiklovir, CMMG ve 8-OH-ACV konsantrasyonları, şiddetli böbrek yetmezliğinde, normal böbrek fonksiyonuna kıyasla sırasıyla ortalama 2, 4 ve 5–6 kat daha yüksek olmuştur.

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

### 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

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

Valasiklovir sıçan ve tavşanlarda teratojenik değildir. Valasiklovir neredeyse tamamen asiklovire metabolize olur. Uluslararası 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 tip 101

Polivinilprolidon K30

Kolloidal silikon dioksit

Magnezyum stearat

Opadry II 85F18422 Beyaz:

– Polivinil alkol

– Titanyum dioksit (E171)

– Makrogol/PEG

– Talk

### **6.2. Geçimsizlikler**

Geçerli değildir.

### **6.3. Raf ömrü**

60 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

10 veya 42 film tablet şeffaf PVC/Alu folyo blister içerisinde kullanma talimatı ile birlikte karton kutuda ambalajlanır.

### **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 Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

World Medicine İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Bağcılar/İstanbul

## **8. RUHSAT NUMARASI**

2016/417

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi : 12.05.2016

Ruhsat yenileme tarihi :

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**