

1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТ АТАУЫ

Увиромед, 500 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ

2.1 Жалпы сипаттамасы

Валацикловир

2.2 Сапалық және сандық құрамы

Бір таблетканың құрамында

белсенді зат: 500 мг валацикловир (валацикловир гидрохлориді түрінде).

Қосымша заттардың толық тізімін 6.1 тармағынан қараңыз.

3. ДӘРІЛІК ТҮРІ

Үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар, 500 мг.

Сопақша, екі беті дөңес, ақ түсті үлбірлі қабықпен қапталған, бір жағында «U500» өрнегі бар таблеткалар (500 мг доза үшін).

4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕРІ

4.1 Қолданылуы

Varicella zoster (VZV) вирусы туындатқан инфекциялар - белдемелі герпес

Увиромед ересек иммунокомпетентті пациенттерде белдемелі герпесті (белдемелі теміреткі) және офтальмогерпесті емдеуге арналған (4.4 бөлімін қараңыз).

Увиромед жеңіл немесе орташа иммундық тапшылығы бар ересек пациенттерде белдемелі герпесті емдеу үшін көрсетілген (4.4 бөлімін қараңыз).

Қарапайым герпес вирусы (ҚГВ) туындатқан инфекциялар

Увиромед төмендегілер үшін көрсетілген

ҚГВ туындатқан тері және шырышты қабық инфекцияларын емдеу және бәсеңдету үшін қолданылады, оған қоса:

- иммунокомпетентті ересектер мен жасөспірімдерде, сонымен қатар иммунитеті төмендеген ересектерде алғаш анықталған генитальді герпесті емдеуде

- иммунокомпетентті ересектер мен жасөспірімдерде, сонымен қатар иммунитеті төмендеген ересектерде қайталанған генитальді герпесті емдеуде

- иммунокомпетентті ересектер мен жасөспірімдерде, сонымен қатар иммунитеті төмендеген ересектерде генитальді герпестің қайталануын бәсеңдетуде

Иммунокомпетентті ересектер мен жасөспірімдерде, сондай-ақ иммунитеті төмен ересектерде ҚГВ көз инфекцияларының қайталануын емдеу және басу (4.4 бөлімін қараңыз)

АИТВ-инфекциясынан басқа себептер бойынша иммундалған ҚГВ бар пациенттерде клиникалық зерттеулер жүргізілген жоқ (5.1 бөлімін қараңыз).

Цитомегаловирустық (ЦМВ) инфекциялар:

Увиромед ересектер мен жасөспірімдерде ағзаларды трансплантациялау кезінде туындайтын цитомегаловирустық инфекцияның (ЦМВ) профилактикасы үшін көрсетілген (4.4 бөлімін қараңыз).

4.2 Дозалау режимі және қолдану тәсілі

Дозалау режимі

Varicella zoster (VZV) вирусы туындатқан инфекциялар - белдемелі герпес және офтальмогерпес

Пациенттерге белдемелі герпесті диагностикалағаннан кейін емдеуді мүмкіндігінше тезірек бастау ұсынылады. Белдемелі бөртпе пайда болғаннан кейін 72 сағаттан астам уақыттан кейін басталған емдеу туралы деректер жоқ.

Иммунокомпетентті ересектер

Иммунокомпетентті пациенттер үшін доза 7 күн ішінде тәулігіне 3 рет 1000 мг құрайды (жалпы тәуліктік доза 3000 мг). Бұл дозаны креатинин клиренсіне сәйкес азайту керек (Бүйрек функциясының жеткіліксіздігін төменнен қараңыз).

Иммунитеті төмен ересектер

Иммунитеті төмен пациенттер үшін доза кемінде 7 күн бойы (жалпы тәуліктік доза 3000 мг) тәулігіне 3 рет және зақымданғаннан бөліктерде қабыршақтар түзілгеннен кейін 2 күн бойы 1000 мг құрайды. Бұл дозаны креатинин клиренсіне сәйкес азайту керек (Бүйрек функциясының жеткіліксіздігін төменнен қараңыз).

Иммунитеті төмендеген пациенттерде вирусқа қарсы ем сулы бөртпе түзілген сәттен бастап алғашқы аптада немесе немесе қандай-да бір кезеңде толықтай қабыршақтанғанға дейін қолданылады.

Ересектер мен жасөспірімдерде ҚГВ туындатқан инфекцияларды емдеу (≥ 12 жас)

Иммунокомпетентті ересектер мен жасөспірімдер (≥ 12 жас)

Увиромед тәулігіне 2 рет 500 мг дозада тағайындалады (жалпы тәуліктік доза 1000 мг). Бұл дозаны креатинин клиренсіне сәйкес азайту керек (Бүйрек функциясының жеткіліксіздігін төменнен қараңыз).

Қайталанған жағдайда емдеу 3 немесе 5 күнге созылуы керек. Неғұрлым ауыр бастапқы жағдайларда емдеуді мүмкіндігінше ертерек бастау керек және оның ұзақтығы 10 күнге дейін ұзартылуы керек.

ҚГВ қайталанған кезде продромальді кезеңде немесе аурудың алғашқы симптомдары пайда болғаннан кейін бірден Увиромед препаратын тағайындау өте орынды болып саналады. Увиромед ҚГВ қайталануының алғашқы белгілері мен симптомдары кезінде қабылдау кезінде зақымданудың дамуына жол бермейді.

Лабиаальді герпес (ерін қызбасы)

Лабиаальді герпесті (ерін қызбасын) емдеуге балама ретінде Увиромед препаратын бір күн ішінде екі рет 2 г дозада тағайындаған тиімді. Екінші дозаны бірінші дозаны қабылдағаннан кейін шамамен 12 сағаттан кейін (бірақ 6 сағаттан ерте емес) қабылдау керек. Бұл дозаны креатинин клиренсіне сәйкес азайту керек (Бүйрек функциясының жеткіліксіздігін төменнен қараңыз). Осындай дозалау режимін пайдаланған кезде емдеу ұзақтығы бір күннен аспауы тиіс, өйткені бұл қосымша клиникалық артықшылықтар бермейді. Емді еріндік қызбаның ең ерте симптомдары (яғни, қышу, күйдіру, шымылдату) пайда болған кезде бастау керек.

Иммунитеті төмен ересектер

Иммунитеті төмен ересектердегі ҚГВ емдеу үшін доза клиникалық жағдайдың ауырлық дәрежесін және пациенттің иммунологиялық статусын бағалағаннан кейін кемінде 5 күн ішінде тәулігіне 2 рет 1 г құрайды. Неғұрлым ауыр бастапқы жағдайларда емдеуді мүмкіндігінше ертерек бастау керек және оның ұзақтығы 10 күнге дейін ұзартылуы керек. Бұл дозаны креатинин клиренсіне сәйкес азайту керек (Бүйрек функциясының жеткіліксіздігін төменнен қараңыз). Ең жоғары клиникалық пайда үшін емдеуді 48 сағат ішінде бастау керек. Зақымданудың дамуын қатаң бақылау ұсынылады.

Ересектер мен жасөспірімдерде қарапайым герпес вирусы (ҚГВ) инфекцияларының қайталануын басу (≥ 12 жас)

Иммунокомпетентті ересектер мен жасөспірімдер (≥ 12 жас)

Увиромед тәулігіне 1 рет 500 мг дозада тағайындалады. Өте жиі қайталанулары бар кейбір пациенттер (ем болмаған кезде ≥ 10 / жыл) бөлінген доза ретінде қабылданатын күнделікті 500 мг дозадан (тәулігіне 2 рет 250 мг) қосымша пайда алуы мүмкін. Бұл дозаны креатинин клиренсіне сәйкес азайту керек (Бүйрек функциясының жеткіліксіздігін төменнен қараңыз). Емдеуді 6-12 айлық емнен кейін қайта қарастыру керек.

Иммунитеті төмен ересектер

Увиромед тәулігіне 2 рет 500 мг дозада тағайындалады. Бұл дозаны креатинин клиренсіне сәйкес азайту керек (Бүйрек функциясының жеткіліксіздігін төменнен қараңыз). Емдеуді 6-12 айлық емнен кейін қайта қарастыру керек.

Ересектер мен жасөспірімдердегі цитомегаловирустық (ЦМВ) инфекцияның және аурулардың профилактикасы (≥12 жас)

Увиромед 2 г дозада тәулігіне 4 рет, трансплантациядан кейін мүмкіндігінше ертерек тағайындау ұсынылады. Дозаны креатинин клиренсіне байланысты төмендету керек. Емдеу ұзақтығы 90 күнді құрайды, бірақ қауіп жоғары пациенттерде емдеу ұзағырақ болуы мүмкін.

Пациенттердің ерекше топтары

Балалар

12 жасқа дейінгі балалардағы валацикловирдің тиімділігі бағаланбады.

Егде жастағы пациенттер

Бүйрек функциясының елеулі бұзылуын қоспағанда, дозаны түзету талап етілмейді. Су-электролиттік теңгерімді талапқа сай демеу қажет.

Бауыр функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттер

Ересек пациенттерде валацикловирдің 1 г дозасымен жүргізілген зерттеулер бауырдың әлсіз және орташа айқын көрінген циррозы бар пациенттерде (бауырдың синтетикалық функциясы сақталған) валацикловирдің дозасын түзету талап етілмейтінін көрсетеді. Бауырдың ауыр циррозы бар ересек пациенттердегі фармакокинетикалық деректер (бауырдың синтетикалық функциясының бұзылуы және порталдық жүйе мен жалпы қантамыр арнасы арасында шунттардың болуы) валацикловирдің дозасын түзету қажеттілігін көрсетпейді, алайда оны осы патологияда клиникалық қолдану тәжірибесі шектеулі. Ең жоғары дозалар үшін (тәулігіне 4 г немесе одан көп), 4.4 бөлімін қараңыз.

1 кесте: Бүйрек функциясының жеткіліксіздігі кезінде дозаны түзету

Емдік көрсетілімдер	Креатинин клиренсі, мл / мин	Валацикловирдің ^a дозасы
<u>Varicella zoster (VZV) вирусы туындатқан инфекциялар - белдемелі герпес</u>		
Иммунитеті сақталған және иммундық тапшылығы бар ересектерде белдемелі герпесті (белдемелі теміреткі) емдеу	50 және одан көп 30-дан 49-ға дейін 10-нан 29-ға дейін 10-нан кем	тәулігіне 3 рет 1 г тәулігіне 2 рет 1 г тәулігіне 1 рет 1 г тәулігіне 1 рет 500 мг
<u>Қарапайым герпес вирусы (КГВ) туындатқан инфекциялар</u>		
<u>Қарапайым герпес вирусы (КГВ) туындатқан инфекцияларды емдеу</u>		
- иммунитеті сақталған ересектер мен жасөспірімдерде	30 және одан көп 30-дан кем	тәулігіне 2 рет 500 г тәулігіне 1 рет 500 мг
иммундық тапшылығы бар ересектерде	30 және одан көп 30-дан кем	тәулігіне 2 рет 1 г

		тәулігіне 1 рет 1 г
Иммунокомпетентті ересектер мен жасөспірімдерде еріннің герпесін емдеу (ерінге суық тию) (балама 1 күндік режим)	50 және одан көп 30-дан 49-ға дейін 10-нан 29-ға дейін 10-нан кем	1 күн ішінде екі рет 2 г 1 күн ішінде екі рет 1 г 1 күн ішінде екі рет 500 мг бір рет 500 мг
Қарапайыым ерпес профилактикасы (супрессия):		
- иммунитеті сақталған ересектер мен жасөспірімдер	30 және одан көп 30-дан кем	тәулігіне 1 рет 500 мг ^b тәулігіне 1 рет 250 мг
- иммунитеті төмен ересек пациенттер	30 және одан көп 30-дан кем	тәулігіне 2 рет 500 г тәулігіне 1 рет 500 мг
<i>Цитомегаловирустық (ЦМВ) инфекцияның профилактикасы</i>		
Ересектер мен жасөспірімдерде ЦМВ инфекциясының профилактикасы	75 және одан көп 50-ден <75-ке дейін 25-тен <50-ге дейін 10-нан <25-ке дейін <10 немесе диализ*	тәулігіне 4 рет 2 г тәулігіне 4 рет 1,5 г тәулігіне 3 рет 1,5 г тәулігіне 2 рет 1,5 г тәулігіне 1 рет 1,5 г

a – Гемодиализдегі пациенттерге доза диализ күндерінде диализден кейін берілуі тиіс.

b - ≥ 10 қайталану/ жыл тарихы бар иммунокомпетентті субъектілерде ҚГВ басу үшін ең жақсы нәтижелерді тәулігіне 2 рет 250 мг-мен алуға болады.

Бүйрек функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттер

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттерге валацикловирді тағайындау кезінде сақ болу керек. Су-электролиттік теңгерімді талапқа сай демеу қажет. Бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде валацикловирді тағайындау тәртібі төмендегі 1-кестеге сәйкес белгіленуі тиіс. Гемодиализдегі пациенттерге валацикловирді гемодиализ сеансы аяқталғаннан кейін бірден қолдану ұсынылады. Креатинин клиренсін жиі анықтау қажет, әсіресе бүйрек функциясы тез өзгертін кезеңдерде, мысалы, трансплантациядан кейін немесе трансплантаттың үйлесіп өсуі кезінде, бұл ретте валацикловирдің дозасы креатинин клиренсінің көрсеткіштеріне сәйкес түзетіледі.

Қолдану тәсілі

Увиромед препаратын тамақтануға қарамастан қабылдауға болады, таблеткаларды сумен ішу керек.

4.3 Қолдануға болмайтын жағдайлар

- әсер етуші затқа немесе 6.1-бөлімде көрсетілген препараттың қосымша заттарының кез келгеніне аса жоғары сезімталдық
- балалар және 18 жасқа дейінгі жасөспірімдер (белдемелі теміреткіні емдеу, офтальмогерпесті қоса есептегенде; иммунитеті төмендеген пациенттерде ҚГВ-ден

туындаған инфекциялар қайталануының профилактикасы (супрессия); генитальді герпес жұқтыруының профилактикасы)
- 12 жасқа дейінгі балалар (ЦМВ инфекцияларының профилактикасы)

4.4 Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтандыру шаралары

Эозинофилиямен және жүйелі симптомдармен жүретін дәрілік реакция (DRESS)

Валацикловирмен емдеу кезінде пациенттерде өмірге қауіп төндіретін сипаттағы немесе өлімге соқтыруы мүмкін DRESS сияқты жағымсыз реакция байқалғаны туралы хабарламалар бар. Валацикловирмен емдеуді бастар алдында пациенттер жоғарыда көрсетілген реакцияның белгілері мен симптомдарынан және тері тарапынан реакцияларды анықтау мақсатында мұқият мониторинг жүргізу қажеттілігінен хабардар болуы тиіс. DRESS синдромы дамығанын білдіретін белгілер немесе симптомдар туындаған жағдайларда, препаратты пайдалануды тоқтату қажет және баламалы ем (қажет болған жағдайда) жөніндегі мәселені қарастыру қажет. Валацикловирмен емдеу аясында DRESS дамығаны байқалған пациенттер кейіннен дәрілік затты пайдаланбағаны дұрыс.

Су теңгерімі

Сусыздану қаупі бар пациенттерде, әсіресе егде жастағы пациенттерде сұйықтықтың жеткілікті мөлшерін қолдану қажет.

Бүйрек функциясының жеткіліксіздігінде және егде жастағы пациенттерде қолданылуы

Ацикловир көбіне бүйрек арқылы шығарылады, сондықтан валацикловир дозасы бүйрек функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттерде төмендетілуі тиіс (4.2 бөлімін қараңыз). Егде жастағы пациенттерде бүйрек функциясының төмендеу ықтималдығы бар және осыған байланысты пациенттердің осы тобында тағайындалған дозаны түзетудің орындылығын қарастыру қажет. Егде жастағы пациенттер де, бүйрек функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттер де неврологиялық реакциялардың даму қаупіне ұшырайды және осы әсерлердің болуына мұқият бақылануы керек. Тіркелген жағдайларда бұл реакциялар әдетте қайтымды болды және емдеуді тоқтатқаннан кейін кетіп қалады (4.8 бөлімін қараңыз).

Бауыр функциясының жеткіліксіздігінде және бауыр трансплантациясында валацикловирдің өте жоғары дозаларын қолдану

Бауыр ауруы бар пациенттерде валацикловирді неғұрлым жоғары дозаларда (күніне 4000 мг немесе одан да көп) қолдану туралы деректер жоқ. Бауырды ауыстырып салу кезінде валацикловирдің әсерін зерттеу бойынша нақты зерттеулер жүргізілген жоқ, сондықтан бұл пациенттерге 4000 мг-ден асатын тәуліктік дозаларды тағайындағанда сақ болу керек.

Белдемелі герпесті емдеу үшін қолдану

Клиникалық реакцияларға, әсіресе иммунитеті төмендеген пациенттерде мұқият мониторинг жүзеге асырылуы тиіс. Егер пероральді қабылдауға қатысты реакция жеткіліксіз деп бағаланса, онда венаішілік вирусқа қарсы ем қолдану туралы мәселені қарастыру керек.

Белдемелі герпесі асқынған пациенттер, яғни висцеральді ағзалар қамтылған, таралған белдемелі теміреткімен, қозғалыс нейропатияларымен, энцефалитпен және цереброваскулярлы асқынулармен пациенттер венаішілік ем пайдалана отырып емдеуден өтуі тиіс.

Оған қоса, офтальмиялық белдемелі герпесі немесе процеске ішкі ағзалары қамтылған аурудың жоғарғы таралу қаупі бар иммунитеті әлсіреген пациенттер венаішілік ем пайдалана отырып емделуі тиіс.

Генитальді герпесте қолданылуы

Пациенттерге вирусқа қарсы препаратпен емдеу басталған болса да, симптомдар болған кезде жыныстық қатынасқа түсуден тартыну ұсынылады. Вирусқа қарсы агенттермен

супрессивті емдеу кезінде вирустың таралу жиілігі едәуір төмендейді. Алайда, берілу қаупі әлі де мүмкін. Емге қосымша қауіпсіз жыныстық қатынас ережелерін ұстану ұсынылады.

Офтальмиялық ҚГВ емдеу үшін қолдану

Мұндай пациенттерде клиникалық реакциялардың мұқият мониторингі жүзеге асырылуы тиіс. Егер пероральді қабылдауға қатысты реакция жеткіліксіз болса, онда венашілік вирусқа қарсы ем қолдану туралы мәселені қарастыру керек.

ЦМВ инфекцияларын емдеу үшін қолдану

Валацикловирдің трансплантация (~200) жүргізілген, ЦМВ (мысалы, ЦМВ-ге реакциясы позитивті донор/ЦМВ-ге реакциясы теріс реципиент немесе антитимоциттік глобулинмен индукциялық емді пайдалану кезінде) байланысты аурудың жоғарғы қаупіне ұшыраған пациенттерге тиімділігі бойынша деректер валацикловирді мұндай пациенттерді емдеу үшін потенциалды пайда валганцикловирді немесе ганцикловирді пайдаланудың потенциалды қаупінен басым болған жағдайда ғана пайдалану керектігін көрсетеді.

ЦМВ профилактикасы үшін қажетті валацикловирдің жоғарғы дозасы басқа көрсетілімдер кезінде төменірек дозаларды қолданған жағдайларға қарағанда ОЖЖ тарапынан болатын бұзылыстарды қоса жиірек жағымсыз әсерлер туындатуы мүмкін (4.8 бөлімін қараңыз). Пациенттерге қолданылатын дозаны тиісінше түзете отырып бүйрек функциясының өзгерістеріне мұқият мониторинг жүргізіп отыру қажет.

4.5 Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесудің басқа түрлері

Валацикловирді нефроуытты медициналық дәрілермен біріктіру әсіресе бүйрек функциясы бұзылған адамдарда сақтықпен жүзеге асырылуы тиіс және бүйрек функциясының тұрақты мониторингін талап етеді. Бұл аминогликозидтермен, органолатинді компоненттермен, йодталған контрастылы дәрілермен, метотрексатпен, пентамидинмен, фоскарнетпен, циклоспоринмен және такролимуспен бір мезгілде қабылдауға жатады.

Ацикловир негізінен бүйректердің белсенді түтікшелік секрециясы арқылы несеппен бірге өзгермеген күйде шығады. 1000 мг валацикловир тағайындалғаннан кейін циметидин мен пробенецид ацикловирдің бүйрек клиренсін төмендетеді және ацикловирдің АUC белсенді бүйрек секрециясын тежеу жолымен тиісінше шамамен 25% және 45% арттырады. Валацикловирмен бірге алынған циметидин мен пробенецид ацикловирдің АUC шамамен 65% - ға арттырды. Бір мезгілде енгізілетін, белсенді түтікшелік секрециямен бәсекелесетін немесе тежейтін басқа дәрілік заттар (мысалы, тенофовирді қоса алғанда) осы механизм бойынша ацикловир концентрациясын арттыруы мүмкін. Сол сияқты, валацикловирді енгізу бір мезгілде енгізілетін заттың плазмадағы концентрациясын арттыруы мүмкін.

Валацикловирден ацикловирдің неғұрлым жоғары дозаларын қабылдайтын пациенттерге (мысалы, белдемелі синдромды емдеуге немесе ЦМВ профилактикасына арналған дозаларда) бүйрек түтікшелерінің белсенді секрециясын тежейтін препараттарды бір мезгілде қабылдаған кезде сақ болу керек.

Ацикловир плазмасындағы АUC және трансплантациялау кезінде қолданылатын иммуносупрессивті препарат микофенолат мотефилдің белсенді емес метаболитінің жоғарылауы препараттарды бір мезгілде қолданғанда байқалды. Дені сау еріктілерде валацикловир мен микофенолат мофетилді бір мезгілде енгізген кезде шыңдық концентрацияларда немесе АUC ешқандай өзгерістер байқалмайды. Бұл біріктірілімді қолданудың шектеулі клиникалық тәжірибесі бар.

4.6 Фертильділік, жүктілік және лактация

Жүктілік

Валацикловирді қолдану туралы деректердің шектеулі көлемі және ацикловирді жүктілік кезінде пайдалану туралы деректердің орташа көлемі валацикловир әсеріне ұшыраған немесе ацикловирді пероральді немесе вена ішіне енгізу (валацикловирдің белсенді метаболиті) әсеріне ұшыраған әйелдерде жүктілік нәтижелері құжатталған жүктілік тізілімдерінен қол жетімді 111 және 1246 (тиісінше жүктіліктің бірінші триместрінде әсеріне ұшыраған 29 және 756) нәтиже және постмаркетингтік зерттеу тәжірибесі ақаулардың немесе фето / неонаталдық уыттылықтың жоқтығын көрсетеді. Жануарларға жүргізілген зерттеу валацикловир үшін репродукциялық уыттылықты көрсетпейді (5.3 бөлімін қараңыз). Валацикловирді жүктілік кезінде емдеудің ықтимал пайдасы әлеуетті қаупінен асып кеткен жағдайда ғана қолдану керек.

Бала емізу

Ацикловир, валацикловирдің негізгі метаболиті, емшек сүтімен бірге шығады. Алайда, валацикловирдің емдік дозаларында жаңа туған нәрестелерге / емшек сүтімен қоректенетін балаларға әсер ету күтілмейді, өйткені нәресте қабылдаған доза жаңа туған нәрестелердің герпесін емдеуге арналған венаішілік ацикловирдің емдік дозасының 2% - нан азын құрайды (5.2 бөлімін қараңыз). Валацикловирді бала емізетін әйелдерге сақтықпен және клиникалық көрсетілімдер болған кезде ғана тағайындау керек.

Фертильділік

Валацикловир препаратты пероральді жолмен қабылдаған егеуқұйрықтардың фертильділігіне әсер етпеді. Ацикловирдің жоғары парентеральді дозаларында егеуқұйрықтар мен иттерде аталық бездің атрофиясы және асперматогенез байқалады. Валацикловирмен адамның фертильділігіне зерттеулер жүргізілген жоқ, бірақ 400-ден 1000 мг ацикловирге дейінгі 6 айлық күнделікті емдеуден кейін 20 пациентте сперматозоидтар, олардың қозғалғыштығы немесе морфологиясы өзгерген жоқ.

4.7 Көлік құралдарын және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсері

Көлік құралын және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету жөнінде ешқандай зерттеулер жүргізілген жоқ. Пациенттің көлік құралын және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетін назарға ала отырып, пациенттің клиникалық жай-күйін және валацикловирді қолдану кезінде жағымсыз әсерлердің даму мүмкіндігін бағалау қажет. Сонымен қатар, белсенді заттың фармакологиясынан мұндай әрекеттерге тигізетін зиянды әсерді болжау мүмкін емес.

4.8 Жағымсыз реакциялар

Клиникалық сынақтар барысында валацикловирмен ем қабылдап жүрген пациенттерде кем дегенде бір жағдайда байқалатын ең көп таралған жағымсыз реакциялар (ЖР) бас ауыру және жүрек айну болды. Тромбоздық тромбоцитопениялық пурпура / гемолиздік уремиялық синдром, бүйрек функциясының жедел жеткіліксіздігі және неврологиялық бұзылулар сияқты аса ауыр ЖР нұсқаулықтың басқа бөлімдерінде толығырақ келтірілген.

Жағымсыз әсерлер анатомиялық-физиологиялық жіктелуіне және кездесу жиілігіне байланысты төменде келтірілген.

Жағымсыз құбылыстардың жиілігін анықтау мынадай критерийлерге сәйкес жүргізіледі: өте жиі ($\geq 1/10$), жиі ($\geq 1/100$ -ден $< 1/10$ дейін), жиі емес ($\geq 1/1000$ -нан $< 1/100$ дейін), сирек ($\geq 1/10000$ -нан $< 1/1000$ дейін), өте сирек ($< 1/10000$), белгісіз (қолда бар деректер негізінде бағалау мүмкін емес)

Клиникалық сынақтардың деректері, егер сынақтарда валацикловирмен байланысы туралы дәлелдер болса, ЖР жиілік санаттарын тағайындау үшін пайдаланылды.

Постмаркетингтік тәжірибе негізінде анықталған, бірақ клиникалық сынақтарда байқалмаған ЖР үшін нүктелі бағалаудың неғұрлым консервативті мәні («үштік ережесі») ЖР жиілігі санатын тағайындау үшін пайдаланылды, зерттеу жиілігі ЖР жиілігі санатын тағайындау үшін пайдаланылды. Постмаркетингтік және клиникалық

сынақтарда байқалатын тәжірибелерден валациклови́рмен байланысқан ретінде сәйкестендірілген ЖР үшін зерттеу жиілігі ЖР жиілігі санатын тағайындау үшін пайдаланылды. Клиникалық сынақтардың қауіпсіздігі туралы деректер базасы көптеген белгілерді (белдемелі герпесті емдеу, генитальді герпесті емдеу / басу және герпесті емдеу) қамтитын клиникалық сынақтарда валациклови́р әсеріне ұшыраған 5855 субъектіге негізделген.

Клиникалық зерттеулерде алынған деректер

Жүйке жүйесі тарапынан: өте жиі - бас ауыруы

Асқазан-ішек жолы тарапынан: жиі - жүрек айну

Постмаркетингтік кезеңде алынған деректер

Қан тұзу және лимфа жүйесі тарапынан: жиі емес - лейкопения, тромбоцитопения.

Лейкопения негізінен иммунитеті төмендеген пациенттерде тіркелген.

Иммундық жүйе тарапынан: сирек – анафилаксия

Психиканың бұзылуы: жиі емес - сананың шатасуы, елестеулер, сананың тежелуі, ажитация; сирек - энцефалопатия, психоздық симптомдар, делирий.

Жүйке жүйесі тарапынан: жиі - бас айналу; жиі емес - тремор; сирек - атаксия, дизартрия, құрысулар, кома.

Кейбір жағдайларда ауыр неврологиялық бұзылыстар энцефалопатиямен байланысты болуы мүмкін; оларға сананың шатасуы, қозу, құрысулар, елестеулер, кома жатады. Мұндай жағымсыз реакциялар әдетте қайтымды және негізінен бүйрек функциясының бұзылуы немесе басқа бейім факторлары бар емделушілерде пайда болады. Ағзалары трансплантацияланған, ЦМВ-инфекциясының алдын алу үшін, валациклови́рді жоғары дозада (тәулігіне 8000 мг) қабылдаған пациенттерде, басқа көрсеткіштер бойынша препаратты аз дозада қабылдаған пациенттерге қарағанда, неврологиялық бұзылулар жиі тіркелген.

Тыныс алу жүйесі, кеуде және көкірек ортасы ағзалары тарапынан: жиі емес - еңтігу

Асқазан-ішек жолы тарапынан: жиі - құсу, диарея; жиі емес – іш аумағындағы жайсыздық

Бауыр және өт шығару жолдары тарапынан: жиі емес - қандағы бауырдың функционалдық көрсеткіштері мәндерінің қайтымды жоғарылауы, мысалы, қандағы билирубин концентрациясы, қандағы бауыр ферменттерінің деңгейі.

Тері және тері асты тіндері тарапынан: жиі – бөртпе, фотосезімталдық реакцияларын қоса алғанда, қышыну; жиі емес - есекжем; сирек - ангионевроздық ісіну; жиілігі белгісіз – DRESS (4.4 бөлімін қараңыз).

Бүйрек және несеп шығару жолдары тарапынан: жиі емес – бүйрек аумағындағы ауыру, гематурия (көбінесе бүйрек қызметіндегі басқа бұзылуларымен байланысты); сирек - бүйрек функциясының бұзылуы, жедел бүйрек жеткіліксіздігі (әсіресе егде жастағы пациенттер немесе препаратты ұсынылғаннан дозадан артық қабылдаған, бүйрек қызметі бұзылған пациенттер); жиілігі белгісіз - тубулоинтерстициальды нефрит.

Бүйрек аймағындағы ауыру бүйрек жеткіліксіздігімен байланысты болуы мүмкін.

Бүйрек өзекшелерінде ациклови́р кристалдарының шөгуі туралы хабарламалар бар. Валациклови́рді қолдану кезінде пациенттер жеткілікті мөлшерде сұйықтық қабылдау керек (4.4 бөлімін қараңыз).

Пациенттердің арнайы топтары туралы қосымша ақпарат

Клиникалық зерттеулер барысында валациклови́рді ұзақ уақыт бойы жоғары дозада (тәулігіне 8000 мг) қабылдаған иммунитеттің ауыр бұзылулары бар ересек пациенттерде, әсіресе, аурудың соңғы кезеңіндегі АИТВ жұқтырған пациенттерде бүйрек жеткіліксіздігі, микроангиопатиялық гемолиттік анемия және тромбоцитопения (кейде біріктіріп) байқалған. Жоғарыда аталған өзгерістер валациклови́рмен ем қабылдамаған негізгі немесе қатар жүретін аурулары ұқсас пациенттер де тіркелді.

Күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлау

Дәрілік препараттың (ДП) «пайда-қауіп» арақатынасын үздіксіз мониторингтеуді қамтамасыз ету мақсатында дәрілік препаратты тіркеуден кейін күмән тудыратын жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды. Медициналық қызметкерлерге ҚР жағымсыз реакциялар туралы ұлттық хабарландыру жүйесі арқылы дәрілік препараттың кез келген күмәнді жағымсыз реакциялары туралы мәлімдеуге кеңес беріледі.

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК <http://www.ndda.kz>

«РИН Фарм» ЖШС, ҚР, Алматы қ., Сүйінбай д-лы, 222Б

Тел/факс: 8 (727) 2529090

Эл.пошта: rin_pharma@mail.ru

4.9 Артық дозалану

Симптомдары мен белгілері

Бүйрек функциясының жедел жеткіліксіздігі және неврологиялық симптомдар, оның ішінде сананың шатасуы, елестеулер, қозу, сананың тежелуі және кома валацикловиримен артық дозаланған пациенттерде тіркелді. Жүрек айну мен құсу туындауы мүмкін. Кездейсоқ артық дозаланудың алдын алу үшін сақтық таныту керек. Тіркелген артық дозалану жағдайларының көбі бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде және егде жастағы пациенттерде байқалды, ол валацикловириді ұсынылған дозадан асырып бірнеше рет қабылдап, дәрілік заттың дозалау режимін тиісті түрде түзетпегендіктен.

Емі

Уытты әсер ету белгілерін анықтау үшін пациенттер мұқият бақылауда болуы керек. Гемодиализ ацикловириді қаннан шығаруды едәуір күшейтеді, сондықтан симптоматикалық артық дозалану жағдайында емдеу нұсқасы ретінде қарастырылуы мүмкін.

5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

5.1. Фармакодинамикалық қасиеттері

Фармакотерапиялық тобы: Жүйелі қолдануға арналған вирусқа қарсы дәрілер. Тікелей әсер ететін вирусқа қарсы препараттар. Нуклеозидтер және нуклеотидтер. Валацикловир.

АТХ коды J05AB11

Әсер ету механизмі

Валацикловир, вирусқа қарсы препарат, ацикловиридің L-валин эфирі болып табылады. Ацикловир пурин (гуанин) нуклеозидінің аналогы болып табылады.

Валацикловир адамда ацикловир мен валинге тез және толықтай айналады, мүмкін, валацикловиригидролаза деп аталатын фермент арқылы.

Ацикловиридің *in vitro* 1 және 2-типті қарапайым герпес вирусына (ҚГВ) қарсы арнайы, Varicella zoster вирусына (ВЗВ), цитомегаловирусқа (ЦМВ), Эпштейн-Барр вирусына (ЭБВ) және адамдағы герпес вирусының 6-типіне қарсы арнайы тежейтін белсенділігі бар. Ацикловир фосфорланғаннан және белсенді түрі – ацикловир трифосфатына айналғаннан кейін бірден вирустық ДНҚ синтезін тежейді.

Фосфорланудың алғашқы сатысы вирус-спецификалық ферменттердің белсенділігін қажет етеді. ҚГВ, ВЗВ және ЭБВ үшін осындай ферменті вирустық тимидинкиназа болып табылады, ол вируспен зақымданған жасушаларда ғана болады. Фосфорланудың ішінара селективтілігі цитомегаловируста сақталады және бұған фосфотрансфераза UL 97 генінің өнімі арқылы жүреді. Ацикловиридің арнайы вирустық ферментпен белсенділенуі едәуір дәрежеде оның селективтілігімен түсіндіріледі.

Ацикловиридің фосфорлану процесі жасушалық киназалармен аяқталады. Ацикловир трифосфаты вирустық ДНҚ-полимеразаны бәсекелес тежейді және нуклеозид аналогы

бола отырып вирустық ДНҚ-ға тіркеледі, бұл тізбектің облигаттық үзілуіне, ДНҚ синтезінің тоқтауына әкеледі, демек, вирус репликациясының бөгелуіне әкеледі.

Фармакодинамикалық әсерлері

Төзімділігі әдетте тимидинкиназаның тапшылығымен жүзеге асады, бұл қожайынының организмінде вирустың шамадан тыс таралуына әкеледі. Кейде ацикловирге сезімталдықтың төмендеуі вирустық тимидинкиназа немесе ДНҚ-полимераза құрылымы бұзылған вирус штамдарының пайда болуымен жүзеге асады. Вирустың осындай вируленттілігінің әртүрлілігі жабайы штамдарындағы осындайды еске түсіреді.

Ацикловир емін немесе профилактикасын алатын пациенттерде ҚГВ және ВЗВ клиникалық изоляттарын мониторингілеу ацикловирге сезімталдығы төмен вирус иммунокомпетентті қожайында өте сирек кездесетінін және иммунитеті нашар адамдарда сирек кездесетінін көрсетті, мысалы, ағзалар немесе сүйек кемігінің реципиенттері, қатерлі аурулар кезінде химиотерапия алатын пациенттер және адамның иммундық тапшылығы вирусын (АИТВ) жұқтырған адамдар.

Клиникалық тиімділігі және қауіпсіздігі

Клиникалық зерттеулер

Varicella Zoster вирусы туындатқан инфекциялар

Валацикловир ауырсынуды жоюды тездетеді: зостермен байланысты ауырсынуы бар пациенттердің ұзақтығы мен үлесін азайтады, оның құрамына жедел және 50 жастан асқан пациенттерде постерпестік невралгия кіреді. Валацикловир офтальмологиялық белдемелі теміреткінің асқынулар қаупін азайтады.

Венаішілік ем, әдетте, иммунитеті төмен пациенттерде зостерді емдеу үшін стандартты болып саналады; алайда, шектеулі деректер кейбір иммунитеті төмен пациенттерде, соның ішінде обыр, АИТВ, аутоиммундық аурулар, лимфома, лейкемия және бағаналы жасушалар трансплантациясы бар пациенттерде VZV инфекциясын (белдемелі теміреткі) емдеуде валацикловирдің клиникалық пайдасын көрсетеді.

Қарапайым герпес вирусы туындатқан инфекциялар

ҚГВ көз инфекцияларында валацикловирді емдеудің қолданылатын ережелеріне сәйкес тағайындау керек.

Генитальді герпесті валацикловирмен емдеу және басуды зерттеу CD4[>] 100 жасуша / мм³ орташа көрсеткіші бар АИТВ / ҚГВ коинфекциясы бар пациенттерде жүргізілді. 500 мг Валацикловир күніне екі рет 1000 мг симптоматикалық қайталануларды басу үшін 1000 мг асып түсті, күніне бір рет екі рет қайталануды емдеу үшін 1000 мг Валацикловир анықталған герпес ұзақтығы бойынша күніне бес рет 200 мг пероральді ацикловирмен салыстырылмалы болды. Валацикловир ауыр иммундық тапшылығы бар пациенттерде зерттелмеген.

Терінің басқа ҚВГ инфекцияларын емдеу үшін валацикловирдің тиімділігі құжатталған. Валацикловир герпес лабиалисті (герпесті), химиотерапиядан немесе сәулемен емдеуден туындаған мукозитті, бетті жасарту процедурасы мен гладиатор герпесінен кейін ҚГВ рецидивін емдеуде тиімді екенін көрсетті. Ацикловирді қолданудың клиникалық тәжірибесі туралы мәліметтерінің негізінде валацикловир ацикловир сияқты мультиформалы эритеманы, герпестік экземаны және герпестік герпесті емдеуде тиімді болып көрінеді.

Ацикловирмен жүргізілген тарихи тәжірибеге сүйене отырып, валацикловир ацикловир сияқты мультиформалы эритеманы, герпестік экземаны және герпестік герпесті емдеуде тиімді болып көрінеді.

Валацикловир иммунокомпетентті ересектерде генитальді герпестің берілу қаупін супрессивті ем ретінде қабылдаған кезде және қауіпсіз сексуалдық тәжірибелермен бірге төмендететіні дәлелденді. Салыстырмалы жасырын, плацебо-бақыланатын зерттеу ҚГВ-2 инфекциясына дискордантты, 1484 гетеросексуалдық, иммунокомпетентті ересек жұпқа жүргізілді. Нәтижелер плацебомен салыстырғанда валацикловир үшін 75%

(симптоматикалық жүре дамыған ҚГВ-2), 50% (ҚГВ-2 сероконверсиясы) және 48% (жалпы жүре дамыған ҚГВ-2) берілу қаупінің айтарлықтай төмендегенін көрсетті. Вирустың шығарылуын зерттеуге қатысатын субъектілердің арасында валацикловир плацебоға қарағанда секрецияны 73% - ға едәуір азайтты (берілудің төмендеуі туралы қосымша ақпаратты 4.4 бөлімінен қараңыз).

Цитомегаловирустық инфекция (4.4 бөлімін қараңыз)

Ағзасы трансплантацияланған субъектілерде (бүйрек, жүрек) валацикловир көмегімен ЦМВ профилактикасы трансплантаттың, оппортунистік инфекциялардың және басқа да герпес вирустық инфекциялардың (ҚГВ, ВЗВ) жедел қабылдамау жиілігін төмендетеді. Тығыз ағза трансплантацияланған пациенттерді оңтайлы терапиялық емдеуді анықтау үшін валганцикловирмен салыстырғанда тікелей салыстырмалы зерттеу жоқ.

5.2 Фармакокинетикалық қасиеттері

Сіңірілуі

Валацикловир ацикловирдің дәрі ізашары болып табылады. Валацикловирден ацикловирдің биожетімділігі тарихи бақылауларға сәйкес ацикловирді пероральді қабылдағанға қарағанда шамамен 3,3-5,5 есе көп. Ішке қабылдағаннан кейін валацикловир жақсы сіңеді және тез және толығымен ацикловир мен валинге айналады. Бұл айналу адамның бауырынан өндірілген валацикловиргидролаза деп аталатын ферментпен байланысты болуы мүмкін. Валацикловирді 1000 мг дозада қабылдаған кезде ацикловирдің биожетімділігі 54% құрайды және тамақ ішуге байланысты емес. Валацикловирдің фармакокинетикасы енгізілетін дозаға пропорциялы емес. Сіңірілу жылдамдығы мен дәрежесі дозаның артуымен төмендейді, бұл емдік дозалар диапазонында C_{max} пропорциялы артуына және 500 мг-ден жоғары дозаларда биожетімділіктің төмендеуіне әкеледі. Төменде бүйрек функциясы қалыпты дені сау еріктілерге валацикловирді 250-2000 мг дозада бір рет қабылдағаннан кейін ацикловирдің фармакокинетикалық (ФК) параметрінің бағалары келтірілген.

Ацикловир ФК параметрі		250 мг (N=15)	500 мг (N=15)	1000 мг (N=15)	2000 мг (N=8)
C_{max}	микрограмм / мл	2.20 ± 0.38	3.37 ± 0.95	5.20 ± 1.92	8.30 ± 1.43
T_{max}	сағат (сағ)	0.75 (0.75–1.5)	1.0 (0.75–2.5)	2.0 (0.75–3.0)	2.0 (1.5–3.0)
AUC	сағ. микрограмм / мл	5.50 ± 0.82	11.1 ± 1.75	18.9 ± 4.51	29.5 ± 6.36

C_{max} = шың концентрациясы; T_{max} = шың концентрациясына дейінгі уақыт; AUC = концентрация-уақыт қисығының астындағы аудан. C_{max} және AUC мәндері орташа ± стандартты ауытқуды білдіреді. T_{max} үшін мәндер медиананы және диапазонды білдіреді.

Плазмадағы өзгермеген валацикловирдің шыңдық концентрациясы ацикловирдің шыңдық деңгейінің тек 4%-ын құрайды, оған қол жеткізу уақытының медианасы дозаны қабылдағаннан кейін 30-100 минутты құрайды және 3 сағаттан кейін шыңдық концентрация деңгейі өзгеріссіз сақталады немесе төмендейді. Валацикловир мен ацикловирдің ішке бір рет және қайталап қабылдағаннан кейін ұқсас фармакокинетикалық параметрлері болады. Белдемелі теміреткі, қарапайым герпес және АИТВ-инфекциясы сау ересектермен салыстырғанда валацикловирді пероральді қабылдағаннан кейін валацикловир мен ацикловирдің фармакокинетикасын айтарлықтай өзгертпейді. Күніне 4 рет 2000 мг валацикловир қабылдайтын трансплантат реципиенттерінде ацикловирдің шыңдық концентрациясы осындай дозаны қабылдайтын дені сау еріктілерде осыған ұқсас немесе одан асады. Күнделікті есептелген AUC айтарлықтай жоғары.

Таралуы

Валацикловирдің плазма ақуыздарымен байланысуы өте төмен (15%). Плазмадағы CSF / AUC қатынасы арқылы анықталған CSF енуі бүйрек функциясына тәуелді емес және ацикловир мен 8-ОН-ACV метаболиті үшін шамамен 25% және CMMG метаболиті үшін шамамен 2,5% құрайды.

Биотрансформациясы

Пероральді қабылдағаннан кейін валацикловир ішек және / немесе бауыр метаболизмі арқылы бастапқы өту арқылы ацикловир мен L-валинге айналады. Ацикловир алкоголь мен альдегиддегидрогеназа арқылы метаболиттер 9 (карбоксиметокси) метилгуанинге (CMMG) және альдегидоксидазасының көмегімен 8-гидроксиацикловирге (8-ОН-ACV) айналады. Плазманың жалпы біріктіріліген әсерінің шамамен 88%-ы ацикловирге, 11%-ы CMMG және 1% - ы 8-ОН-ACV келеді. Валацикловир де, ацикловир де P450 цитохромының ферменттерімен метаболизденбейді.

Элиминациясы

Валацикловир организмнен негізінен ацикловир (қалпына келтірілген дозаның 80% - дан астамы) және CMMG ацикловир метаболиті (қалпына келтірілген дозаның шамамен 14%-ы) түрінде несеппен бірге шығады. 8-ОН-ACV метаболиті несепте аз мөлшерде ғана анықталады (қалпына келтірілген дозаның <2%). Валацикловирдің енгізілген дозасының 1% - дан азы несепте өзгермеген препарат түрінде қалпына келтіріледі. Бүйрек функциясы қалыпты пациенттерде валацикловирді бір рет немесе бірнеше рет қабылдағаннан кейін ацикловирдің плазмадан жартылай шығарылу кезеңі шамамен 3 сағатты құрайды.

Пациенттердің ерекше топтары

Бүйрек функциясының бұзылуы

Ацикловирдің элиминациясы бүйрек функциясымен байланысты және бүйрек функциясы жеткіліксіздігінің жоғарылауымен ацикловирдің әсері артады. Бүйрек функциясы жеткіліксіздігінің терминалдық сатысы бар пациенттерде валацикловир енгізілгеннен кейін ацикловирдің жартылай шығарылуының орташа кезеңі бүйректің қалыпты функциясы үшін шамамен 3 сағатпен салыстырғанда шамамен 14 сағатты құрайды (4.2 бөлімін қараңыз).

Ацикловир мен оның метаболиттерінің плазмадағы және жұлын сұйықтығындағы CMMG және 8-ОН-ACV (CSF) әсері бүйрек функциясы қалыпты 6 пациентте валацикловирді бірнеше рет қабылдағаннан кейін тұрақты күйде бағаланды (креатининнің орташа клиренсі 111 мл / мин, диапазоны 91-144 мл / мин), әр 6 сағат сайын 2000 мг және бүйрек функциясының ауыр жеткіліксіздігі бар 3 пациент (CLcr орташа мәні 26 мл / мин, диапазоны 17-31 мл / мин) әр 12 сағат сайын 1500 мг қабылдады. Плазмада, сондай-ақ CSF ацикловир концентрациясы, CMMG және 8-ОН-ACV бүйректің қалыпты функциясымен салыстырғанда бүйрек функциясының ауыр жеткіліксіздігінде орташа есеппен 2, 4 және 5-6 есе болды.

Бауыр функциясының бұзылуы

Фармакокинетикалық деректер бауыр функциясының жеткіліксіздігі валацикловирдің ацикловирге айналу жылдамдығын төмендететінін, бірақ айналу дәрежесін емес екенін көрсетеді. Ацикловирдің жартылай шығарылу кезеңі өзгермейді.

Жүкті әйелдер

Жүктіліктің кеш кезеңдерінде валацикловир мен ацикловир фармакокинетикасын зерттеу жүктіліктің валацикловир фармакокинетикасына әсер етпейтінін көрсетеді.

Емшек сүтімен бірге шығуы

500 мг валацикловир дозасын ішке қабылдағаннан кейін емшек сүтіндегі ацикловирдің (C_{max}) ең жоғары концентрациясы ана сарысуындағы ацикловирдің тиісті концентрациясынан 0,5-тен 2,3-ке дейін ауытқиды.

Емшек сүтіндегі ацикловирдің орташа концентрациясы 2,24 мкг / мл (9,95 микромол / л) құрады. Ана үшін валацикловирді күніне екі рет 500 мг дозада дозалау кезінде бұл деңгей емшетегі баланы күніне шамамен 0,61 мг / кг ацикловирдің күнделікті

пероральді доза әсеріне ұшыратады. Ацикловирдің емшек сүтінен жартылай шығарылу кезеңі сарысу үшін де бірдей болды. Сарысуда, ана сүтінде немесе сәбидегі несепте өзгермеген валацикловир табылған жоқ.

5.3. Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері

Клиникаға дейінгі деректері адам үшін қауіпсіздік фармакологиясының дәстүрлі зерттеулеріне, қайталанған дозалардың уыттылығына және геноуыттылығына негізделген аса қауіптілікті көрсетпейді.

Валацикловир препаратты пероральді жолмен қабылдаған еркек немесе ұрғашы егеуқұйрықтардағы фертильділікке әсер етпеді.

Валацикловир егеуқұйрықтарға немесе үй қояндарына тератогенді әсер етпеді. Валацикловир ацикловирге дейін толық метаболизденеді. Халықаралық тестілерде ацикловирді тері астына енгізу егеуқұйрықтарға немесе үй қояндарына тератогенді әсер еткен жоқ. Егеуқұйрықтарға жүргізілген қосымша зерттеулерде ұрықтың аномалиялары мен ана уыттылығы тері астындағы дозаларда байқалды, онда плазмадағы ацикловир деңгейі 100 мкг / мл құрады (> бүйрек функциясы қалыпты адамдарда валацикловирдің бір реттік дозасының 2000 мг-ден 10 есе жоғары).

6 ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ СИПАТТАМАЛАРЫ

6.1. Қосымша заттардың тізбесі

Микрокристалды целлюлоза 101 типі

Повидон К30

Сусыз коллоидты кремнийдің қостотығы

Магний стеараты

қабығының құрамы:

Опадри® П 85F18422 ақ (ішінара гидролизденген поливинил спирті, титанның қостотығы E171, полиэтиленгликоль/макрогол, тальк).

6.2. Үйлесімсіздігі

Қатысты емес

6.3 Жарамдылық мерзімі

3 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

6.4 Сақтау кезіндегі айрықша сақтандыру шаралары

25°C-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

6.5 Шығарылу түрі және қаптамасы

10 таблеткадан поливинилхлоридті үлбірден және алюминий фольгадан жасалған пішінді ұяшықты қаптамаға салынған.

Пішінді ұяшықты 1 қаптамадан медициналық қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картоннан жасалған қорапшаға салынады.

6.6 Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданудан немесе онымен жұмыс істеуден кейін алынған қалдықтарды жою кезіндегі айрықша сақтану шаралары

Утилизацияға қойылатын ерекше талаптар жоқ

6.7 Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ

«УОРЛД МЕДИЦИН ИЛАЧ САН. ВЕ ТИДЖ. А.Ш.»

15 Теммуз Мах. Джами Йолу Джад. №50, Кат.2, Багджылар, Стамбул, Түркия.

Тел.: +90 (212) 474 70 50

Факс: +90 (212) 474 09 01

Эл.пошта: info@worldmedicine.com.tr

7.1. ТІРКЕУ КУӘЛІГІН ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ

Тұтынушылардың шағымдарын мына мекенжайға жіберу керек:

«РИН Фарм» ЖШС, ҚР, Алматы қ., Сүйінбай д-лы, 222Б

Тел/факс: 8 (727) 2529090

Эл.пошта: rin_pharma@mail.ru

8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ

№ҚР-ДЗ-5№022990

9. БАСТАПҚЫ ТІРКЕЛГЕН (ТІРКЕУ, ҚАЙТА ТІРКЕУ РАСТАЛҒАН) КҮН

Бірінші тіркеу күні: 19 мамыр 2017

Тіркеу (қайта тіркеу) соңғы рет расталған күн:

10. МӘТІННІҢ ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮНІ

Дәрілік препараттың жалпы сипаттамасын ресми сайттан қарауға болады

<http://www.ndda.kz>