

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VAXVİRE 500 mg film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Valasiklovir Hidroklorür 556,17 mg (500 mg Valasiklovir'e eşdeğer)

#### Yardımcı maddeler:

Lesitin (soya) (E 322) 0,525 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Beyaz, oblong, bikonveks film kaplı tabletler.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

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

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

VAXVİRE *Herpes labialis* (uçuk) tedavisinde endikedir.

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

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

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

VAXVİRE organ nakli sonrası görülen Sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonunun ve hastalığının profilaksisinde endikedir. VAXVİRE ile yapılan CMV profilaksisi akut doku rejeksiyonunu (böbrek nakli hastalarında), fırsatçı enfeksiyonları ve diğer herpes virüs enfeksiyonlarını (HSV; VZV) azaltır.

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

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

###### ***Herpes zoster* Tedavisi**

Yetişkinler: *Herpes zoster* enfeksiyonlarının tedavisi: 1000 mg valasiklovir (2 VAXVİRE 500 mg film kaplı tablet), günde 3 kez, 7 gün süre ile alınmalıdır.

###### ***Herpes simplex* Enfeksiyonlarının Tedavisi**

Yetişkinler: 500 mg valasiklovir (VAXVİRE 500 mg film kaplı tablet) günde 2 kez alınmalıdır. Nükseden enfeksiyonlarda tedaviye 3 ya da 5 gün devam edilmelidir. Daha şiddetli olabilen başlangıç epizodlarında tedavi 5 günden 10 güne kadar uzatılabilir. Tedaviye mümkün olduğunca erken başlanmalıdır. *Herpes simplex*'in nüks enfeksiyonlarında tedaviye ideal olarak prodromal sürede veya ilk belirti veya semptomlar görülür görülmez başlanmalıdır.

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

###### ***Herpes simplex* Enfeksiyonlarının Nükslerinin Önlenmesi (Baskılama):**

Yetişkinler: Bağışıklığı yeterli hastalarda, günde bir kez 500 mg VAXVİRE alınmalıdır.

Çok sık nüks olan hastalarda (Ör: yılda 10 veya daha fazla) bölünmüş dozlar şeklinde günlük 500 mg (günde 2 kez 250 mg) Valasiklovir tedavisi ilave yarar sağlayabilir.

Bağışıklığı yetersiz hastalarda önerilen doz günde 2 kez 500 mg'dır.

### Genital Herpes Bulaşmasının Azaltılması:

Yetişkinler: Yılda 9 veya daha az nüks olan bağışıklığı yeterli heteroseksüel yetişkinlerde, enfekte eş günde bir kez 500 mg VAXVİRE almalıdır. Diğer hasta popülasyonlarında bulaşmanın azalmasıyla ilgili veriler yoktur.

### CMV Enfeksiyon ve Hastalığının Profilaksisi:

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

### Uygulama şekli:

VAXVİRE film kaplı tablet, hekim tarafından tavsiye edildiği şekilde su ile beraber alınmalıdır. Unutulan dozların yerine başka doz alınmamalı ve alınmalıdır tedaviye ertesi gün için planlanan doz alınarak devam edilmelidir.

### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

#### *Herpes zoster* Tedavisi

**Böbrek yetmezliği:** Böbrek işlevi yetersiz hastalara valasiklovir verilirken dikkatli olmalıdır. Yeterli hidrasyon sağlanmalıdır. Dozaj aşağıdaki Tablo 1'deki gibi azaltılmalıdır.

Endikasyonlar	Normal doz rejimi (Kreatinin Klerensi 50 ve daha büyük)	Kreatinin klerensi (ml/dakika)		
		30-49	10-29	< 10
<i>Herpes zoster</i>	8 saatte bir 1 g	12 saatte bir 1 g	24 saatte bir 1 g	24 saatte bir 500 mg
Genital herpes Başlangıç tedavisi	12 saatte bir 1 g	Doz azaltılmaz	24 saatte bir 1 g	24 saatte bir 500 mg
Genital herpes Tekrarlayan nöbetler	12 saatte bir 500 mg	Doz azaltılmaz	24 saatte bir 500 mg	24 saatte bir 500 mg
Genital herpes Baskılama tedavisi	24 saatte bir 1 g	Doz azaltılmaz	24 saatte bir 500 mg	24 saatte bir 500 mg
	24 saatte bir 500 mg	Doz azaltılmaz	48 saatte bir 500 mg	48 saatte bir 500 mg
Genital herpes HIV ile enfekte hastalarda Baskılama tedavisi	12 saatte bir 500 mg	Doz azaltılmaz	24 saatte bir 500 mg	24 saatte bir 500 mg

<i>Herpes labialis</i> Tedavi 1 günü aşmamalıdır	12 saat arayla alınan 2 g'lık 2 doz	12 saat arayla alınan 1 g'lık 2 doz	12 saat arayla alınan 500 mg'lık 2 doz	500 mg'lık tek doz
--	--	---	---	--------------------

Hemodiyalizdeki hastalarda, kreatinin klerensi dakikada 15 ml'nin altında olan hastalara önerilen doz kullanılmalıdır. Bu doz hemodiyaliz sonrası uygulanmalıdır.

**Karaciğer yetmezliği:** 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.

**Çocuklar:** *Herpes zoster* tedavisinde VAXVİRE'in çocuklarda etkinlik ve güvenliliği değerlendirilmemiştir.

**Yaşlılar:** Yaşlılarda böbrek yetersizliği olasılığı göz önüne alınmalı ve dozaj buna göre ayarlanmalıdır (Bkz yukarıdaki böbrek yetmezliği). Yeterli hidrasyon sağlanmalıdır.

#### ***Herpes simplex* Enfeksiyonlarının Tedavisi**

**Böbrek yetersizliği:** Böbrek işlevi yetersiz hastalara valasiklovir verilirken dikkatli olunmalıdır. Yeterli hidrasyon sağlanmalıdır. Dozaj Tablo 1'deki gibi azaltılmalıdır.

**Karaciğer yetmezliği:** 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.

**Çocuklar:** *Herpes simplex* enfeksiyonlarının tedavisinde VAXVİRE'in çocuklarda etkinlik ve güvenliliği değerlendirilmemiştir.

**Yaşlılar:** Yaşlılarda böbrek yetersizliği olasılığı göz önüne alınmalı ve dozaj buna göre ayarlanmalıdır (Bkz yukarıdaki böbrek yetmezliği). Yeterli hidrasyon sağlanmalıdır.

#### ***Herpes simplex* Enfeksiyonlarının Nükslerinin Önlenmesi (Baskılama):**

**Böbrek yetersizliği:** Böbrek işlevi yetersiz hastalara valasiklovir verilirken dikkatli olunmalıdır. Yeterli hidrasyon sağlanmalıdır. Dozaj yukarıdaki Tablo 1'deki gibi azaltılmalıdır.

**Karaciğer yetmezliği:** 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.

**Çocuklar:** *Herpes simplex* enfeksiyonlarının tedavisinde VAXVİRE'in çocuklarda etkinlik ve güvenliliği değerlendirilmemiştir.

**Yaşlılar:** Yaşlılarda böbrek yetersizliği olasılığı göz önüne alınmalı ve dozaj buna göre ayarlanmalıdır (Bkz yukarıdaki böbrek yetmezliği). Yeterli hidrasyon sağlanmalıdır.

#### **Genital Herpes Bulaşmasının Azaltılması:**

**Böbrek yetersizliği:** Böbrek işlevi yetersiz hastalara valasiklovir verilirken dikkatli olmalıdır. Yeterli hidrasyon sağlanmalıdır. Dozaj yukarıdaki Tablo 1'deki gibi azaltılmalıdır.

**Karaciğer yetmezliği:** 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.

**Çocuklar:** *Herpes simplex* enfeksiyonlarının tedavisinde VAXVİRE'in çocuklarda etkinlik ve güvenliliği değerlendirilmemiştir.

**Yaşlılar:** Yaşlılarda böbrek yetersizliği olasılığı göz önüne alınmalı ve dozaj buna göre ayarlanmalıdır (Bkz yukarıdaki böbrek yetmezliği). Yeterli hidrasyon sağlanmalıdır.

#### **CMV Enfeksiyon ve Hastalığının Profilaksisi:**

**Böbrek işlev bozukluğu olan hastalar:** VAXVİRE dozu aşağıdaki Tablo 2'de belirtildiği şekilde ayarlanmalıdır:

**Tablo 2**

<b>Kreatinin klerensi ml/dakika</b>	<b>VAXVİRE Dozu</b>
75 veya daha büyükse	Günde dört kere 2 g
50 - 75 arasında	Günde dört kere 1.5 g
25 - 50 arası	Günde üç kere 1.5 g
10 - 25 arası	Günde iki kere 1.5 g
10'dan az veya diyaliz*	Günde bir kere 1.5 g

\*Hemodiyalizde olan hastalarda hemodiyaliz sonrası VAXVİRE dozu uygulanmalıdır.

Kreatinin klerensi, özellikle renal fonksiyonun çok hızlı değiştiği organ veya doku naklini hemen takip eden dönemlerde sık sık kontrol edilmelidir. Buna bağlı olarak VAXVİRE dozu ayarlanmalıdır.

**Karaciğer yetmezliği:** 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. CMV profilaksisinde önerilen yüksek dozlar (4 g veya daha fazla/gün) için uyarılar/ önlemler kısmına bakınız.

**Çocuklar:** CMV enfeksiyonlarının ve hastalığının tedavisinde VAXVİRE'in çocuklarda etkinlik ve güvenliliği değerlendirilmemiştir.

**Yaşlılar:** Yaşlılarda böbrek yetersizliği olasılığı göz önüne alınmalı ve dozaj buna göre ayarlanmalıdır (Bkz yukarıdaki böbrek yetmezliği). Yeterli hidrasyon sağlanmalıdır.

#### **4.3 Kontrendikasyonlar**

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

VAXVİRE 0,525 mg lesitin (soya yağı) ihtiva eder. Fıstık ya da soyaya alerjisi olan hastalar, bu tıbbi ürünü kullanmamalıdır.

#### **4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

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

**Böbrek yetmezliğinde kullanımı:** Asiklovir renal klerens ile atılır, bu nedenle böbrek yetmezliği olan hastalarda doz azaltılmalıdır (Bkz Pozoloji ve Kullanım Şekli). Böbrek fonksiyon derecesine göre uygun olmayan şekilde yüksek VAXVİRE dozları alan ve alta yatan böbrek hastalığı olan hastalarda akut böbrek yetmezliği ve MSS semptomları rapor edilmiştir. Aynı şekilde yaşlı hastalara ve potansiyel olarak nefrotoksik ilaçları alan hastalara da VAXVİRE verildiğinde dikkat edilmelidir.

Uçuk tedavisi için verilen doz önerilerinde, VAXVİRE yaşlı veya böbrek yetersizliği olan hastalara verilirken özel dikkat gösterilmelidir (Kullanım Şekli ve Dozu'na ve Yaşlılarda

kullanım'a Bkz). Tedavi 1 günü (24 saatte 2 g'lık 2 doz) geçmemelidir. 1 günden fazla tedavi ilave klinik yarar sağlamaz.

Tübül içi çözünürlük (2.5 mg/mL) aşıldığında renal tübüllerde çökelti oluşabilir. Yeterli sıvı alımı sağlanmalıdır. Akut böbrek yetmezliği ve anüri durumunda böbrek fonksiyonu düzelinceye kadar hastalar hemodiyalizden yarar görebilir (Bkz Pozoloji).

HIV ile enfekte hastalarda genital herpes baskılanması için kullanılması dışında bağışıklığı sorunlu hastalarda VAXVİRE'in etkinlik ve güvenliliği hakkında bilgi yoktur.

VAXVİRE'in ilerlemiş HIV hastalığı olan hastalarda (CD4 hücre sayısı < 100 hücre/mm<sup>3</sup>) nükseden genital herpesin baskılanması için kullanılmasında etkinlik ve güvenliliği değerlendirilmemiştir. HIV ile enfekte hastalarda genital herpesin tedavisinde VAXVİRE'in etkinlik ve güvenliliği değerlendirilmemiştir.

Yaygın *Herpes zoster* tedavisinde VAXVİRE'in etkinlik ve güvenliliği değerlendirilmemiştir.

Genital herpesin birden fazla partnerleri olan bireylerde ve heteroseksüel olmayan çiftlerde genital herpes bulaşmasının azaltılmasında etkinliği değerlendirilmemiştir.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu ve karaciğer naklinde yüksek dozda VAXVİRE kullanımı:

Karaciğer hastalığı bulunanlarda yüksek dozda VAXVİRE (4 g veya daha fazla/gün) kullanımıyla ilgili veri bulunmamaktadır. Bu hastalara yüksek dozda VAXVİRE uygulanması gerektiğinde önlem alınmalıdır. VAXVİRE'in karaciğer naklinde kullanımıyla ilgili bir çalışma yapılmamış olmakla birlikte yüksek doz asiklovir profilaksisinin CMV enfeksiyon ve hastalığını azalttığı gösterilmiştir.

*Herpes zoster*: Zoster döküntülerinin ortaya çıkmasından 72 saat sonra başlatılmış tedaviler hakkında veri yoktur. Hastalar *Herpes zoster* tanısı konulur konulmaz tedaviye başlamaları konusunda bilgilendirilmelidir.

Genital herpes: Hastalar VAXVİRE'in genital herpesi tamamen ortadan kaldırmadığı konusunda bilgilendirilmelidir. Genital herpes cinsel temas ile geçen bir hastalık olduğundan hastalar lezyonlarla temastan veya lezyonlar ve/veya semptomlar mevcut olduğunda eşlerini enfekte etmekten korumak için cinsel birleşmeden kaçınmalıdır. Genital herpes asemptomatik viral saçılma ile semptomsuz iken de sıklıkla bulaşabilir. Bu bakımdan VAXVİRE ile baskılama tedavisi yanı sıra hastalar güvenli seks uygulamasına dikkat etmelidir. Enfekte kişilerin seks partnerleri de

semptom vermeseler bile enfekte olabilecekleri hususunda uyarılmalıdır. Genital herpesli kişilerin semptomsuz eşlerinin tipe özgü serolojik testi HSV-2 bulaşma riski olup olmadığını tayin edebilir.

VAXVİRE'in HSV-2 dışında cinsel yolla bulaşan diğer enfeksiyonların bulaşmasını azalttığı gösterilmemiştir.

Eğer bir genital herpes nüksünün medikal tedavisinde endike ise epizodun ilk işaret veya semptomunda tedaviye başlamaları konusunda hastalar uyarılmalıdır.

Genital herpesin ilk epizodunda belirti ve semptomların başlamasından sonra 72 saatten veya nükseden bir epizodun belirti ve semptomlarının başlamasından sonra 24 saatten daha uzun bir süre geçmişse tedavinin etkinliği hakkında veri yoktur.

Diğer bakımdan sağlıklı kişilerin kronik baskılama tedavisinde 1 yıldan fazla kullanımının etkinlik ve güvenliliği hakkında veri yoktur. HIV ile enfekte hastalarda kronik baskılama tedavisinde 6 aydan daha uzun süre kullanımının etkinlik ve güvenliliği hakkında veri yoktur.

Uçuk (*Herpes labialis*): Hastalara uçğun ilk belirtilerinde (ör. batma, kaşınma, yanma) tedaviye başlamaları uyarılmalıdır. Uçğun klinik belirtilerinden (ör. papül, vezikül veya ülser) sonra başlanan tedavilerin etkinliği hakkında veri yoktur. Hastalar uçuk tedavisinin 1 günü geçmemesi (2 doz) ve dozlarını 12 saat arayla almaları konusunda uyarılmalıdır. VAXVİRE'in uçgu tamamen ortadan kaldırmadığı konusunda hastalara bilgi verilmelidir.

Günde 8 g dozlarında valasiklovir klinik çalışmalarına katılan ilerlemiş HIV hastalığı olanlarda ve aynı zamanda allojenik kemik iliği transplant ve böbrek transplant alıcılarında bazı olgularda ölümlerle sonuçlanan trombotik trombositopenik purpura/hemolitik üremik sendrom meydana gelmiştir.

Pediyatrik kullanım: Buluğ öncesi pediyatrik hastalarda VAXVİRE'in etkinlik ve güvenliliği saptanmamıştır.

Yaşlılarda kullanımı: Valasiklovirin klinik çalışmalarındaki toplam hasta sayısının 906'sı 65 yaş ve üstü ve 352'si 75 yaş ve üzeriydi. *Herpes zoster* klinik çalışmasında iyileşme sonrası ağrı (post herpetik nevralji) süresi 65 yaş ve üzeri hastalarda gençlere nazaran daha uzundu. 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**

Klinik anlamlılığı olan bir etkileşme belirlenmemiştir. Asiklovir, başlıca aktif renal tübüler sekresyon yolu ile değişmeden idrarla atılır. Bu mekanizma ile yarışan herhangi bir ilacın birlikte verilmesi, VAXVİRE verilmesini takiben asiklovir plazma konsantrasyonlarını artırır. Ig VAXVİRE'ı takiben simetidin veya probenesid verilmesi bu mekanizma ile asiklovirin plazma konsantrasyonu/zaman eğrisinin altında kalan alanı artırır ve renal klerensini azaltır. Fakat, asiklovirin geniş terapötik endeksinden dolayı doz ayarlaması gerekmemektedir.

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

Böbrek fizyolojisinin başka özelliklerini etkileyen ilaçlarla (siklosporin, takrolimus) birlikte eğer yüksek doz valasiklovir (4 g/gün ve daha fazla) uygulanacaksa, önlem alınması gerekmektedir.

Digoksin farmakokinetiği günde 3 kez 1 g valasiklovir ile birlikte verilmesinden etkilenmemiştir ve tek doz valasiklovirin (1 g) digoksin (0.75 mg'lık 2 doz ), tek doz antasitler ( $Al^{+3}$  ve  $Mg^{+2}$ ) veya tiazid diüretiklerinin çoklu dozları ile beraber verilmesinden sonra asiklovir farmakokinetiği değişmemiştir. Tek doz valasikloviri (1 gram) takiben asiklovir  $C_{maks}$  ve EAA değerleri, asiklovirin renal klerensindeki azalmaya bağlı olarak tek doz simetidin (88 mg) verilmesinden sonra %8 ve %32, probenesid (1 gram) verilmesinden sonra %22 ve %49 ve simetidin ve probenesid kombinasyonu verilmesinden sonra %30 ve %78 artmıştır. Normal böbrek işlevi olan hastalarda bu etkilerin klinik önemi olduğu düşünülmemektedir. Bu bakımdan VAXVİRE digoksin, antasitler, tiazid diüretikleri, simetidin veya probenesid ile birlikte verilirken normal böbrek fonksiyonlu hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir.

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

Özel popülasyonlara ilişkin klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

**Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyona ilişkin klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

**4.6 Gebelik ve laktasyon****Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: B

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

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

**Gebelik dönemi**

Valasiklovirin gebelikte kullanımına ilişkin kısıtlı veri mevcuttur. Gebe kadınlarda valasiklovirin yeterli ve iyi kontrol edilmiş çalışması yoktur. Asiklovirin gebelikte kullanımı için prospektif epidemiyolojik kayıtlarına 1984'te başlanmış ve Nisan 1999'da tamamlanmıştır. Gebeliklerinin ilk 3 ayında sistemik asiklovire maruz kalan 756 kadından 749'u gebe kalmıştır. Doğum kusurları oranı hemen hemen genel popülasyondaki gibi bulunmuştur. Ancak gebelik kayıtlarının küçük ölçeği, sık rastlanmayan kusurların riskini değerlendirmek veya gebe kadınlarda asiklovir kullanımının emniyeti ve gelişmekte olan fötusları hakkında güvenilir veya belirleyici yorumlar yapmak için yeterli değildir. VAXVİRE gebelikte beklenen yararları fötusa olası riskinden fazla ise kullanılmalıdır.

**Laktasyon dönemi**

Emziren anneler: 5 emziren anneye valasiklovir 500 mg dozunun oral uygulama sonrası anne sütündeki doruk asiklovir konsantrasyonlarına ( $C_{maks}$ ) karşılık gelen maternal serum konsantrasyonlarının 0.5 ile 2.3 mislidir (medyan 1.4). Asiklovirin anne sütündeki EAA'sı, maternal serum EAA'sının 1.4-2.6 misli (medyan 2.2) arasında değişir.

Günde 2 kez 500 mg'lık bir maternal valasiklovir dozu emzirilen bebeğe yaklaşık 0.6 mg/kg/gün oral asiklovir dozajı sağlar. Bu, emzirilen bebeğe intravenöz olarak 30 mg/kg/günlük standart bir

yenidoğan dozunun uygulanmasından sonra ulaşılan maruziyetin %2'sinden daha azdır. Anne serumu, anne sütü veya bebek idrarında değişmemiş valasiklovir saptanmamıştır. VAXVİRE emziren annelere dikkatli olarak ve sadece endike olduğunda verilmelidir.

#### **Üreme yeteneği /Fertilite**

Yapılan fertilite çalışmalarının sonuçları, valasiklovirin oral yolla uygulama yapılan erkek veya dişi sıçanlarda fertiliteyi etkilemediğini göstermiştir.

Asiklovirin yüksek parenteral dozlarında, sıçan ve köpeklerde testiküler atrofi ve aspermatogenezis gözlenmiştir. Valasiklovir ile insanlarda herhangi bir fertilite çalışması yapılmamış olmakla birlikte, 400 ila 1000 mg asiklovir ile 6 aylık günlük tedaviyi takiben 20 hastada sperm sayısı, motilitesi veya morfolojisinde herhangi bir değişiklik bildirilmemiştir.

#### **4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

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

#### **4.8 İstenmeyen etkiler**

Valasiklovirin klinik çalışmalarında herpes enfeksiyonu dışında sağlıklı hastalarda sıklıkla bildirilen advers etkiler aşağıdaki Tablo 3 ve Tablo 4'te verilmiştir.

**Tablo 3. Herpes zoster Çalışma Popülasyonlarında Advers Olay İnsidansı (%)**

<b>Advers Olay</b>	<b>Valasiklovir 1 gram günde (n = 967)</b>	<b>Plasebo (n = 195)</b>
Bulantı	%15	% 8
Baş ağrısı	%14	% 12
Kusma	% 6	% 3
Baş dönmesi	% 3	% 2
Karın ağrısı	% 3	% 2

**Tablo 4. Genital Herpes Çalışma Popülasyonlarında Advers Olay İnsidansı (%)**

Advers Olay	Genital Herpes			Genital Herpes baskılanması		
	Valasiklovir 1 gram 2x1 (n = 1,194)	Valasiklovir 500 mg 2x1 (n = 1,159)	Plasebo (n=439)	Valasiklovir 1 gram 4x1 (n = 269)	Valasiklovir 500 mg 4x1 (n = 266)	Plasebo (n=134)
Bulantı	%6	%5	%8	%11	%11	%8
Baş ağrısı	%16	%15	%14	%35	%38	%34
Kusma	%1	%<1	%<1	%3	%3	%2
Baş dönmesi	%3	%2	%3	%4	%2	%1
Karın ağrısı	%2	%1	%3	%11	%9	%6
Dismenore	%<1	%<1	%1	%8	%5	%4
Artralji	%<1	%<1	%<1	%6	%5	%4
Depresyon	%1	%0	%<1	%7	%5	%5

Herpes enfeksiyonu dışında sağlıklı hastalarda klinik çalışmalarda bildirilen laboratuvar anormallikleri Tablo 5'te verilmiştir.

**Tablo 5. Herpes zoster ve Genital Herpes Çalışma Popülasyonlarında Laboratuvar Anormallikleri İnsidansı (%)**

Laboratuvar Anormallığı	Herpes zoster		Genital Herpes Tedavi			Genital Herpes baskılanma		
	Valasiklovir 1 gram Günde 3 kez	Plasebo	Valasiklovir 1 gram Günde 2 kez	Valasiklovir 500 mg Günde 2 kez	Plasebo	Valasiklovir 1 gram Günde 4 kez	Valasiklovir 500 mg Günde 4 kez	Plasebo
Hemoglobin ( $<0.8 \times \text{NAL}$ )	%0.8	%0	%0.3	%0.2	%0	%0	%0.8	%0.8
Lökosit ( $<0.75 \times \text{NAL}$ )	%1.3	%0.6	%0.7	%0.6	%0.2	%0.7	%0.8	%1.5
Trombosit sayısı ( $<100,000/\text{mm}^3$ )	%1.0	%1.2	%0.3	%0.1	%0.7	%0.4	%1.1	%1.5
AST (SGOT) ( $>2 \times \text{NÜL}$ )	%1.0	%0	%1.0	*	%0.5	%4.1	%3.8	%3.0
Serum kreatinin ( $>1.5 \times \text{NÜL}$ )	%0.2	%0	%0.7	%0	%0	%0	%0	%0

\*Veriler prospektif olarak toplanmamıştır.

NAL = Normal alt limit

NÜL = Normal üst limit.

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

Kullanılan sıklık kategorileri:

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

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

#### **Klinik çalışma verileri**

##### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı

##### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Bulantı

##### **Pazarlama-sonrası veriler**

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

Çok seyrek: Lökopeni, trombositopeni

Lökopeni başlıca bağışıklığı bastırılmış hastalarda bildirilmiştir.

##### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Çok seyrek: Anafilaksi

##### **Psikiyatrik hastalıklar**

Seyrek: Konfüzyon, halüsinasyonlar

Çok seyrek: Ajitasyon, psikotik semptomlar

##### **Sinir sistemi hastalıkları**

Seyrek: Baş dönmesi, bilinç azalması

Çok seyrek: Titreme, ataksi, konuşma bozukluğu (disartri), konvülsiyonlar, ensefalopati, koma  
Yukarıdaki olaylar geri dönüşümlüdür ve genellikle böbrek yetmezliği olan veya diğer predispozan faktörleri olan hastalarda görülür. CMV profilaksisi için yüksek dozlar (günde 8 g) alan organ nakli hastalarında nörolojik reaksiyonlar daha düşük dozlarla karşılaştırıldığında daha sık meydana gelmiştir.

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

Yaygın olmayan: Dispne

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Seyrek: Abdominal rahatsızlık, kusma, bulantı, diyare

### **Hepato-bilier hastalıklar**

Çok seyrek: Karaciğer fonksiyon testlerinde geriye dönebilen artışlar  
Bunlar bazen hepatit olarak tanımlanmıştır.

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın olmayan: Fotosensitivite dahil döküntüler

Seyrek: Kaşıntı

Çok seyrek: Ürtiker, anjiyoödem

### **Böbrek ve idrar hastalıkları**

Seyrek: Böbrek yetmezliği

Çok seyrek: Akut böbrek yetmezliği, böbrek ağrısı

### **Diğer**

Bağışıklık sistemi çok düşük hastalarda, özellikle ilerlemiş HIV hastalığı olanlarda, klinik çalışmalarda uzun süreli yüksek dozda (8 g/gün) valasiklovir alanlarda böbrek yetmezliği, mikroanjiyopatik hemolitik anemi ve trombositopeni (bazen birarada) bildirilmiştir. Hastalarda gözlemlenen bu bulgular, valasiklovir ile tedavi edilmeyen, aynı altta yatan veya eşlik eden koşullara sahip hastalarda da gözlenmiştir.

### **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

Semptomlar ve Belirtiler: Valasiklovirin 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. Böbrek yetmezliği olan ve yaşlı hastalarda bildirilen olguların birçoğunda tekrarlanan aşırı dozlar uygun dozaj azaltılması yapılmamasından ötürüdür.

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

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Antiviraller, nükleozit ve nükleotid inhibitörleri

ATC kodu: J05AB11

Etki mekanizması:

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), Sitomegalovirüs (CMV), Epstein-Barr virüs (EBV) ve insan herpes virüsü 6'ya (HHV-6) karşı *in vitro* etkili bir spesifik inhibitördür. Asiklovir fosforillenerek, aktif biçimi olan asiklovir trifosfata dönüşür ve herpes virüsünün DNA sentezini inhibe eder.

Fosforilasyonun ilk aşaması virüse spesifik enzimin aktivitesini gerektirir. Bu enzim, HSV, VZV ve EBV vakalarında, sadece virüs ile enfekte olan hücrelerde bulunan viral timidin kinaz (TK) enzimidir. CMV'de seçicilik, kısmen UL97'nin fosfotransferaz gen ürününün aracılığı sayesinde fosforilasyon ile sağlanır. Asiklovirin aktivasyonu için virüs spesifik enzime gereksinim duyulması, özgün seçiciliğinin ana nedenidir. Fosforilasyon işlemi (mono'dan trifosfata dönüşümü) hücre kinazları tarafından tamamlanır. Asiklovir trifosfat virüs DNA polimerazını yarışmalı olarak inhibe eder ve bu nükleozit analogunun zincire girmesi ile zincir oluşumunun devamı engellenir. Böylece, virüsün DNA sentezi durdurulur ve virüs replikasyonu önlenmiş olur. Direnç, timidin kinazı olmayan fenotipe bağlı gelişebilir ki; bu virüsler zaten konak hücrede dezavantajlıdır.

Çok sık olmamakla birlikte, virüsün timidin kinaz veya DNA polimerazındaki ufak değişikliklerin azalan duyarlılığa neden olabileceği bildirilmiştir. Bu değişkenlerin virülansı

"wild-type" virüse benzemektedir. Asiklovir tedavisi veya profilaksisi gören hastalardan elde edilen klinik HSV ve VZV izolatlarının kapsamlı değerlendirilmesi sonucunda, bağışıklık sorunu olmayan hastalarda asiklovire karşı duyarlılığın azalmasının son derece nadir olduğu ve organ veya kemik iliği nakli yapılan hastalar, habis hastalıktan dolayı kemoterapi gören ve insan immün yetmezliği virüsü (HIV) ile enfekte olan hastalar gibi çok ciddi immün yetersizliği olanlarda dahi çok nadir rastlandığı belirlenmiştir.

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

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

Valasiklovir ve asiklovir farmakokinetiği valasiklovirin oral uygulamasından sonra 283 yetişkinde 14 gönüllü çalışmasında incelenmiştir.

### Emilim:

1 g oral valasiklovir ve 350 mg intravenöz asiklovir dozunu takiben 12 sağlıklı gönüllüde tayin edilen asiklovir mutlak biyoyararlanımı %54.5±9.1'dir. Valasiklovir uygulamasını takiben asiklovir biyoyararlanımı yiyecekle alımdan etkilenmez (51 g yağ içeren 873 Kcal'lik kahvaltıdan 30 dakika sonra).

8 sağlıklı gönüllüye 100 mg, 250 mg, 500 mg, 750 mg ve 1 gram valasiklovir verilmesinden sonra asiklovir maksimum konsantrasyonu ve asiklovir konsantrasyon-zaman eğrisi (EAA) altında kalan alan arasında doz orantısallığı bulunmamıştır. Ortalama  $C_{maks}$  (±SS) sırasıyla 0.83 (±0.14), 2.15 (±0.50), 3.28 (±0.83), 4.17 (±1.14) ve 5.65 (±2.37) µg/mL ve ortalama EAA(±SS) sırasıyla 2.28 (±0.40), 5.76 (±0.60), 11.59 (±1.79), 14.11 (±3.54) ve 19.52 (±6.04) s. µg/mL olarak bulunmuştur.

8 sağlıklı gönüllüye paralel gruplarda 11 gün günde 4 kez 250 mg, 500 mg ve 1 g valasiklovir çoklu doz uygulamasından sonra da asiklovir  $C_{maks}$  ve EAA arasında doz orantısallığı olmadığı görülmüştür. Ortalama  $C_{maks}$  (±SS) sırayla 2.11 (±0.33), 3.69 (±0.87) ve 4.96 (±0.64) µg/mL ve ortalama EAA (±SS) 5.66 (±1.09), 9.88 (±2.01) ve 15.70 (±2.27) s.µg/mL olarak bulunmuştur.



Normal böbrek işlevi olan sağlıklı gönüllülerde önerilen valasiklovir uygulamasından sonra asiklovir birikmesi yoktur.

#### Dağılım:

Valasiklovirin insan plazma proteinlerine bağlanması %13.5 ile %17.9 arasında değişir.

#### Biyotransformasyon:

Oral uygulama sonrası valasiklovir hızla gastrointestinal kanaldan absorbe edilir. Valasiklovir intestinal ve/veya hepatik ilk geçiş metabolizma ile asiklovir ve L-valine dönüşür. Asiklovir aldehid oksidaz ile ve alkol ve aldehid dehidrogenaz ile az miktarda inaktif metabolitlerine dönüşür. Valasiklovir ve asiklovir sitokrom P-450 enzimi ile metabolize olmaz. Dönüşmeyen valasiklovir konsantrasyonları düşük ve geçicidir ve genellikle uygulamadan 3 saat sonra ölçülemez hale gelir.

Tüm dozlarda valasiklovir doruk plazma konsantrasyonları 0.5 µg/mL'den azdır. 1 g valasiklovirin tek doz uygulamasından sonra gözlenen ortalama plazma valasiklovir konsantrasyonları karaciğer bozukluğu olan, böbrek yetersizliği olan ve birarada probenesid ve simetidın alan sağlıklı gönüllülerde sırasıyla 0.5, 0.4 ve 0.8 µg/mL olmuştur.

#### Eliminasyon:

Valasiklovir şeklinde verilen asiklovirin farmakokinetik dispozyonu intravenöz ve oral asiklovirden kazanılan deneyim ile tutarlıdır. Radyoaktif işaretli 1 g valasiklovirin 4 sağlıklı denekte oral uygulamasını takiben verilen radyoaktivitenin 96 saat sonra %45.60'ı idrarda ve %47.12'si feçeste bulunmuştur. İdrarla atılan radyoaktivitenin %88.60'ı asiklovire aittir. 12 sağlıklı gönüllüde tek bir 1 g'lık valasiklovir dozunu takiben asiklovirin renal klerensi yaklaşık 255±86 mL/dak olup bu toplam asiklovir görünen plazma klerensinin %41.9'udur.

Normal böbrek işlevi olan gönüllülerdeki tüm valasiklovir çalışmalarında asiklovir plazma eliminasyon yarı ömrü tipik olarak 2.5-3.3 saat arasında değişmektedir.

#### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

Valasiklovirin oral alımını takiben, *Herpes zoster* ve *Herpes simplex*, valasiklovir ve asiklovir farmakokinetiğini önemli oranda değiştirmez.

Gebeliğin son dönemlerinde valasiklovir ve asiklovir farmakokinetiğini inceleyen bir çalışmada, 1000 mg valasiklovir alımından sonra oluşan kararlı durum günlük asiklovir EAA (plazma

konsantrasyonu ve zaman grafiğinde eğri altında kalan alan), günlük 1200 mg oral asiklovir dozundan sonrakinin iki katıdır.

Transplant hastalarında günde 4 kez 2000 mg valasiklovir alanlarda asiklovir pik konsantrasyonları, aynı dozu alan sağlıklı gönüllülerle benzerdir. Tahmin edilen günlük EAA'lar ise daha büyüktür.

Son evre böbrek hastaları: Son evre böbrek hastası gönüllülere valasiklovir verilmesini takiben ortalama asiklovir yarı ömrü yaklaşık 14 saat olarak bulunmuştur. Hemodiyaliz sırasında asiklovir yarı ömrü yaklaşık 4 saat olarak bulunmuştur. 4 saatlik bir hemodiyaliz sürecinde vücuttaki asiklovirin yaklaşık üçte biri diyaliz ile uzaklaştırılır. Diyaliz hastalarında görünen plazma klerensi  $86.3 \pm 21.3$  mL/dak/1.73 m<sup>2</sup> sağlıklı gönüllülerde ise  $679.16 \pm 162.76$  mL/dak/1.73 m<sup>2</sup> dir.

Böbrek hastalarında doz azaltılması tavsiye edilir.

Karaciğer hastalığı: Valasiklovirin orta şiddetli (biyopsi ile kanıtlanmış siroz) veya şiddetli (assit ile ve assit olmaksızın ve biyopsi ile kanıtlanmış siroz) karaciğer hastalarına uygulanması valasiklovirin asiklovire dönüşme miktarı değil, hızının azaldığını ve asiklovir yarı ömrünün etkilenmediğini göstermiştir. Siroz hastalarında doz ayarlaması önerilmez.

Yaşlılar: Sağlıklı yaşlı gönüllülerde 1 g valasiklovirin tek doz uygulanmasından sonra, asiklovir yarı-ömrü  $3.11 \pm 0.51$  saat iken sağlıklı gönüllülerde  $2.91 \pm 0.63$  saattir. Asiklovir farmakokinetiği geriyatrik gönüllülerde tek ve çoklu doz uygulamalarından sonra böbrek fonksiyonuna bağlı olarak değişiklik göstermiştir. Yaşlı hastalarda hastanın altta yatan böbreklerle ilgili durumuna bağlı olarak doz azaltılması gerekebilir (Bkz Özel Uyarılar ve Kullanım Tedbirleri, Pozoloji ve Kullanım Şekli).

Çocuklar: Pedyatrik hastalarda valasiklovir farmakokinetiği değerlendirilmemiştir.

HIV hastaları: HIV hastalığı olan ve CD4 hücre sayısı  $< 150$  hücre/mm<sup>3</sup> olan ve 30 gün süreyle günde 4 kez 1 g valasiklovir alan 9 hastada valasiklovir ve asiklovir farmakokinetiği sağlıklı gönüllülerde gözlenenden farklı bulunmamıştır.

### **5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Mutajenisite: Valasiklovir, *in vitro* ve *in vivo* testlerde mutajenik özellik göstermemiştir.

Karsinogenisite: Valasiklovir, fare ve sıçanlarla yapılan *in vivo* testlerde karsinojenik özellik göstermemiştir.

Teratojenisite: Valasiklovir sıçan veya tavşanlarda teratojenik değildir. Valasiklovir neredeyse tamamen asiklovire metabolize olmaktadır. Asiklovirin uluslararası kabul gören testlerde subkutan yolla uygulanımı, sıçan veya tavşanlarda teratojenik etkilere neden olmamıştır. Sıçanlarda yapılan ek çalışmalarda, 100 mikrogram/mL plazma asiklovir düzeyleri veren subkutan dozlarda (böbrek fonksiyonu normal olan insanlarda 2000 mg tek doz valasiklovirden >10 kat daha yüksek) fetal anomaliler ve maternal toksisite gözlenmiştir.

Fertilite: Valasiklovirin oral uygulaması dişi ve erkek sıçanların fertilitesi üzerinde herhangi bir etki göstermemiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Avicel pH 101

PVP K30

Peg 6000

Aerosil 200

Magnezyum stearat

Opadry II 85G18490 white\*

\* içeriği:

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

### **6.2 Geçimsizlikler**

Geçerli değildir.

### **6.3 Raf ömrü**

24 ay

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

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklarız.

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

10 ve 42 film kaplı tablet PVC/ Alüminyum blister ambalaj içinde kullanma talimatıyla beraber karton kutuda ambalajlanmıştır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

#### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Opto İlaç San. Tic. Ltd. Şti.

General Ali Rıza Gürcan Cad.

Merter İş Merkezi Bağımsız Bölüm No: 2/14

Zeytinburnu / İSTANBUL

Tel : 0 212 481 67 38

Faks : 0 212 481 67 38

E-mail : [info@optoilac.com.tr](mailto:info@optoilac.com.tr)

#### **8. RUHSAT NUMARASI**

249/49

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

İlk ruhsat tarihi : 27.03.2013

Ruhsat yenileme tarihi :

#### **10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ:**