

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Valaciclovir Actavis 500 mg apvalkotās tabletes
Valaciclovir Actavis 1000 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 500 mg valaciklovīra (*Valaciclovirum*) (valaciklovīra hidrohlorīda monohidrāta veidā).

Katra apvalkotā tablete satur 1000 mg valaciklovīra (*Valaciclovirum*) (valaciklovīra hidrohlorīda monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

500 mg tabletes: ovālas, baltas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes (17,6 x 8,8 mm) ar marķējumu „VC2” vienā pusē.

1000 mg tabletes: ovālas, baltas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes (22,0 x 11,0 mm) ar marķējumu „VC3” vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Varicella zoster vīrusa (VZV) infekcijas – herpes zoster

Valaciclovir Actavis indicēts *herpes zoster* (jostas rozes) un *zoster ophtalmicus* infekcijas ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ar nepavājinātu imunitāti (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Valaciclovir Actavis indicēts *herpes zoster* (jostas rozes) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ar nedaudz vai vidēji stipri pavājinātu imunitāti (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Herpes simplex vīrusa (HSV) infekcijas

Valaciclovir Actavis indicēts:

- ādas un gļotādu HSV infekcijas ārstēšanai un profilaksei (nomāksanai), tajā skaitā:
 - dzimumorgānu *herpes* pirmās epizodes ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem ar nepavājinātu imunitāti un pieaugušajiem ar pavājinātu imunitāti;
 - dzimumorgānu *herpes* recidīva ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem ar nepavājinātu imunitāti un pieaugušajiem ar pavājinātu imunitāti;
 - dzimumorgānu *herpes* recidīva profilaksei (nomāksanai) pieaugušajiem un pusaudžiem ar nepavājinātu imunitāti un pieaugušajiem ar pavājinātu imunitāti;
- acu recidivējošu HSV infekciju ārstēšanai un profilaksei (nomāksanai) pieaugušajiem un pusaudžiem ar nepavājinātu imunitāti un pieaugušajiem ar pavājinātu imunitāti (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nav veikti klīniskie pētījumi pacientiem ar HSV infekciju un pavājinātu imunitāti, ko izraisījis cits cēlonis, nevis HIV infekcija (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Citomegalovīrusa (CMV) infekcijas

Valaciclovir Actavis indicēts CMV infekcijas un slimības profilaksei pēc norobežotu orgānu transplantācijas pieaugušajiem un pusaudžiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veidsVaricella zoster vīrusa (VZV) infekcijas – herpes zoster un acu zoster infekcija

Pacientam jāiesaka sākt ārstēšanu iespējami drīz pēc jostas rozes diagnosticēšanas. Nav datu par ārstēšanu, kas sāka vairāk nekā 72 stundas pēc jostas rozes izsitumu parādīšanās.

Pieaugušie ar nepavājinātu imunitāti

Deva pacientiem ar nepavājinātu imunitāti ir 1000 mg trīs reizes dienā septiņas dienas ilgi (kopējā dienas deva ir 3000 mg). Šī deva jāsamazina atkarībā no kreatinīna klīrensa (skatīt „Nieru darbības traucējumi” tālāk).

Pieaugušie ar pavājinātu imunitāti

Deva pacientiem ar pavājinātu imunitāti ir 1000 mg trīs reizes dienā vismaz septiņas dienas ilgi (kopējā dienas deva ir 3000 mg) un vēl 2 dienas pēc bojājumu pārklāšanās ar kreveli. Šī deva jāsamazina atkarībā no kreatinīna klīrensa (skatīt „Nieru darbības traucējumi” tālāk).

Pacientiem ar pavājinātu imunitāti pretvīrusu terapija piemērota vienas nedēļas laikā pēc pūslīšu izveidošanās vai jebkurā laikā pirms pilnīgas bojājumu pārklāšanās ar kreveli.

Herpes simplex vīrusa (HSV) infekciju ārstēšana pieaugušajiem un pusaudžiem (≥12 gadi)Pieaugušie un pusaudži (≥12 gadi) ar nepavājinātu imunitāti

Deva ir 500 mg valaciclovīra divas reizes dienā (kopējā dienas deva ir 1000 mg). Šī deva jāsamazina atkarībā no kreatinīna klīrensa (skatīt „Nieru darbības traucējumi” tālāk).

Recidīvu ārstēšana jāveic no trim līdz piecām dienām. Pirmreizējos gadījumos, kas var būt smagāki, ārstēšana var būt jāpagarina līdz desmit dienām. Zāles jāsaņem lietot pēc iespējas agrāk. *Herpes simplex* recidīvu gadījumā ārstēšanu ideāli būtu sākt prodromālajā periodā vai uzreiz pēc pirmo pazīmju vai simptomu parādīšanās. Valaciclovir Actavis var novērst ādas bojājumu veidošanos, ja to lieto līdz ar pirmo HSV recidīva pazīmju vai simptomu parādīšanos.

Herpes labialis

Herpes labialis (aukstumpumpu) gadījumā valaciclovīra lietošana 2000 mg divas reizes dienā vienu dienu ir efektīva ārstēšana pieaugušajiem un pusaudžiem. Otrā deva jālieto aptuveni 12 stundas (ne ātrāk kā pēc 6 stundām) pēc pirmās devas. Šī deva jāsamazina atkarībā no kreatinīna klīrensa (skatīt „Nieru darbības traucējumi” tālāk). Izmantojot šo lietošanas shēmu, ārstēšanas ilgums nedrīkst pārsniegt vienu dienu, jo pierādīts, ka tas nesniedz papildu klīnisku guvumu. Ārstēšana jāuzsāk, parādoties pirmajiem aukstumpumpu simptomiem (piemēram, durstīšanas, niezes vai dedzināšanas sajūtai).

Pieaugušie ar pavājinātu imunitāti

Deva HSV ārstēšanai pieaugušajiem ar pavājinātu imunitāti pēc klīniskā stāvokļa smaguma pakāpes un pacienta imunoloģiskā stāvokļa novērtēšanas ir 1000 mg divas reizes dienā vismaz 5 dienas ilgi. Sākotnējām epizodēm, kas var būt smagākas, terapijas ilgumu var būt nepieciešams pagarināt līdz desmit dienām. Zāles jāsaņem lietot pēc iespējas agrāk. Šī deva jāsamazina atkarībā no kreatinīna klīrensa (skatīt „Nieru darbības traucējumi” tālāk). Maksimālā klīniskā ieguvuma sasniegšanai ārstēšana jāuzsāk 48 stundu laikā. Vēlams rūpīgi kontrolēt bojājumu stāvokli.

Herpes simplex vīrusa (HSV) infekcijas recidīva novēršana (nomāksana) pieaugušajiem un pusaudžiem (≥ 12 gadi)

Pieaugušie un pusaudži (≥ 12 gadi) ar nepavājinātu imunitāti

Deva ir 500 mg valaciklovīra vienu reizi dienā. Dažiem pacientiem ar ļoti biežiem recidīviem (≥ 10 reizi gadā, ja netiek veikta ārstēšana) papildus ieguvumu var sniegt 500 mg liela valaciklovīra dienas deva, lietojot to dalītas devas veidā (pa 250 mg divas reizes dienā). Šī deva jāsamazina atkarībā no kreatinīna klīrensa (skatīt „Nieru darbības traucējumi” tālāk). Terapija jāpārvērtē pēc 6 – 12 mēnešus ilgas ārstēšanas.

Pieaugušie ar pavājinātu imunitāti

Deva ir 500 mg valaciklovīra divas reizes dienā. Šī deva jāsamazina atkarībā no kreatinīna klīrensa (skatīt „Nieru darbības traucējumi” tālāk). Terapija jāpārvērtē pēc 6 – 12 mēnešus ilgas ārstēšanas.

Citomegalovīrusa infekcijas (CMV) un slimības profilakse pieaugušajiem un pusaudžiem (≥ 12 gadi)

Valaciklovīra deva ir 2000 mg četras reizes dienā, uzsākot terapiju pēc iespējas drīz pēc transplantācijas. Šī deva jāsamazina atkarībā no kreatinīna klīrensa (skatīt „Nieru darbības traucējumi” tālāk).

Ārstēšanas ilgums parasti ir 90 dienas, taču paaugstināta riska grupas pacientiem tas var būt jāpagarina.

Īpašas pacientu grupasBērni

Valaciklovīra drošums un efektivitāte bērniem, kuri jaunāki par 12 gadiem, nav pierādīta.

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem jāņem vērā iespējamie nieru darbības traucējumi, un deva atbilstoši jāpielāgo (skatīt „Nieru darbības traucējumi” tālāk). Jānodrošina adekvāta hidratācija.

Nieru darbības traucējumi

Ieteicams ievērot piesardzību, lietojot valaciklovīru pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Jānodrošina adekvāta hidratācija. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem valaciklovīra deva ir jāsamazina, kā norādīts 1. tabulā zemāk.

Pacientiem, kuriem veic periodisku hemodialīzi, valaciklovīra deva jālieto pēc hemodialīzes seansa beigām. Bieži jākontrolē kreatinīna klīrenss, it īpaši, periodos, kad nieru darbība strauji mainās, piemēram, uzreiz pēc nieru transplantācijas vai audu paņemšanas. Valaciklovīra deva atbilstoši jāpielāgo.

Aknu darbības traucējumi

Pētījumi ar pieaugušajiem pacientiem ar 1000 mg valaciklovīra devu pierādīja, ka pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu cirozi (saglabāta aknu sintezējošā funkcija) devas pielāgošana nav nepieciešama. Dati par farmakokinētiku pieaugušiem pacientiem ar progresējušu cirozi (aknu sintezējošās funkcijas traucējumi un pierādīts portosistēmiskais šunts) neliecina par nepieciešamību pielāgot devu, tomēr klīniskā pieredze ir ierobežota. Informāciju par lielākām devām (4000 mg dienā vai vairāk) skatīt 4.4. apakšpunktā.

1. tabula: DEVAS PIELĀGOŠANA NIERU DARBĪBAS TRAUCĒJUMU GADĪJUMĀ

Terapeitiskā indikācija	Kreatinīna klīrenss (ml/min)	Valaciklovīra deva ^a
Varicella zoster vīrusa (VZV) infekcijas		
<i>Herpes zoster (jostas rozes) ārstēšana</i> pieaugušajiem ar nepavājinātu imunitāti un pieaugušajiem ar pavājinātu imunitāti	≥50 30 līdz 49 10 līdz 29 <10	1000 mg trīs reizes dienā 1000 mg divas reizes dienā 1000 mg vienu reizi dienā 500 mg vienu reizi dienā
Herpes simplex vīrusa (HSV) infekcijas		
<i>HSV infekciju ārstēšana</i>		
▪ pieaugušie un pusaudži ar nepavājinātu imunitāti	≥30 <30	500 mg divas reizes dienā 500 mg vienu reizi dienā
▪ pieaugušie ar pavājinātu imunitāti	≥30 <30	1000 mg divas reizes dienā 1000 mg vienu reizi dienā
<i>Herpes labialis (aukstumpumpu) ārstēšana</i> pieaugušajiem un pusaudžiem ar nepavājinātu imunitāti (alternatīvā 1 dienas lietošanas shēma)	≥50 30 līdz 49 10 līdz 29 <10	2000 mg divas reizes vienā dienā 1000 mg divas reizes vienā dienā 500 mg divas reizes vienā dienā 500 mg reizes deva
HSV infekcijas profilakse (nomācšana)		
▪ pieaugušie un pusaudži ar nepavājinātu imunitāti	≥30 <30	500 mg vienu reizi dienā ^b 250 mg vienu reizi dienā
▪ pieaugušie ar pavājinātu imunitāti	≥30 <30	500 mg divas reizes dienā 500 mg vienu reizi dienā
Citomegalovīrusa (CMV) infekcijas		
<i>CMV profilakse</i> norobežotu orgānu transplantātu recipientiem (pieaugušajiem un pusaudžiem)	≥75 50 līdz <75 25 līdz <50 10 līdz <25 <10 vai dialīzes pacienti	2000 mg četras reizes dienā 1500 mg četras reizes dienā 1500 mg trīs reizes dienā 1500 mg divas reizes dienā 1500 mg vienu reizi dienā

^a Pacientiem, kuriem periodiski veic hemodialīzi: dialīzes dienās deva jāievada pēc dialīzes seansa.

^b HSV profilaksei (nomācšanai) cilvēkiem ar nepavājinātu imunitāti, kuriem bijuši ≥10 recidīvi gadā, labākus rezultātus var sasniegt lietojot 250 mg divas reizes dienā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, aciklovīru vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS)

Saistībā ar valaciklovīra terapiju ir ziņots par DRESS, kas var būt dzīvībai bīstama reakcija vai reakcija ar letālu iznākumu. Parakstot šīs zāles, pacienti jāinformē par attiecīgajām pazīmēm un simptomiem, un rūpīgi jāvēro, vai pacientiem nerodas ādas reakcijas. Ja parādās iespējamās DRESS pazīmes un simptomi, valaciklovīra lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāapsver alternatīva terapija (pēc vajadzības). Ja pacientam valaciklovīra lietošanas laikā ir radusies DRESS, ārstēšanu ar valaciklovīru šim pacientam nedrīkst atsākt.

Hidrātācijas statuss

Jāraugās, lai nodrošinātu pietiekamu šķidruma uzņemšanu pacientiem, kuriem ir dehidratācijas risks, īpaši gados vecākiem pacientiem.

Lietošana pacientiem ar nieru darbības traucējumiem un gados vecākiem pacientiem

Aciklovīrs tiek izvadīts no organisma nieru klīrensa rezultātā, tādēļ pacientiem ar nieru darbības traucējumiem valaciklovīra deva ir jāsamazina (skatīt 4.2. apakšpunktu). Gados vecākiem pacientiem, visticamāk, ir nieru darbības traucējumi, tādēļ šai vecuma grupai jāapsver nepieciešamība samazināt devu. Gan gados vecākiem pacientiem, gan pacientiem ar nieru darbības traucējumiem pastāv palielināts neiroloģisko blakusparādību risks, un tāpēc šie pacienti rūpīgi jānovēro attiecībā uz šo blakusparādību pazīmēm. Ziņotajos gadījumos šīs blakusparādības pārsvarā izzuda pēc terapijas pārtraukšanas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Lielāku valaciklovīra devu lietošana aknu darbības traucējumu un aknu transplantācijas gadījumā

Nav pieejami dati par lielāku valaciklovīra devu (4000 mg dienā vai vairāk) lietošanu pacientiem ar aknu slimību. Specifiski valaciklovīra pētījumi aknu transplantācijas gadījumā nav veikti, tāpēc jāievēro piesardzība, šiem pacientiem lietojot dienas devas, kas lielākas par 4000 mg.

Lietošana jostas rozes ārstēšanai

Rūpīgi jānovēro klīniskā atbildes reakcija, it īpaši pacientiem ar pavājinātu imunitāti. Jāapsver nepieciešamība intravenozi lietot pretvīrusu līdzekļus, kad atbildes reakcija uz perorālo terapiju tiek uzskatīta par nepietiekamu.

Pacienti ar komplikētu jostas rozi, piemēram, ar viscerālām izpausmēm, diseminētu jostas rozi, motorisku neiropātiju, encefalītu un cerebrovaskulārām komplikācijām, jāārstē ar intravenozi ievadāmiem pretvīrusu līdzekļiem.

Turklāt pacienti ar pavājinātu imunitāti un *zoster ophtalmicus* infekciju vai pacienti ar lielu slimības diseminācijas un viscerālo orgānu iesaistīšanās risku jāārstē ar intravenozi ievadāmiem pretvīrusu līdzekļiem.

Dzimumorgānu herpes pārņemšana

Laikā, kad novērojami simptomi, pacientiem jāiesaka izvairīties no dzimumattiecībām, pat ja ārstēšana ar pretvīrusu līdzekli ir sākta. Supresīvas terapijas laikā ar pretvīrusu zālēm vīrusu izplatīšanās biežums ir nozīmīgi samazināts. Tomēr pārņemšanas risks joprojām pastāv. Tādēļ papildus terapijai ar valaciklovīru pacientiem ieteicams ievērot drošības pasākumus dzimumakta laikā.

Lietošana acu HSV infekcijas gadījumā

Šiem pacientiem rūpīgi jānovēro klīniskā atbildes reakcija. Jāapsver intravenozas pretvīrusu terapijas nepieciešamība, ja atbildes reakcija uz perorālu terapiju tiek uzskatīta par nepietiekamu.

Lietošana CMV infekciju gadījumā

Dati par valaciklovīra efektivitāti transplantētu orgānu saņēmējiem (~200) ar lielu CMV slimības risku (piemēram, donors CMV-pozitīvs/saņēmējs CMV negatīvs vai tiek piemērota antitimocīta globulīna indukcijas terapija) liecina, ka valaciklovīru šiem pacientiem drīkst lietot tikai tad, kad bažu dēļ par lietošanas drošumu nevar lietot valganciklovīru vai ganciklovīru.

Lielas valaciklovīra devas, kas nepieciešamas CMV profilaksei, var biežāk izraisīt blakusparādības, tajā skaitā CNS traucējumus, nekā novērots mazāku devu lietošanas gadījumā citām indikācijām (skatīt 4.8. apakšpunktu). Rūpīgi jānovēro, vai pacientiem nemainās nieru darbība, un deva attiecīgi jāpielāgo (skatīt 4.2. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vienlaicīga valaciklovīra lietošana ar nefrotoksiskām zālēm jāveic piesardzīgi, it īpaši pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, un regulāri jānovēro nieru darbība. Tas attiecas uz vienlaicīgu aminoglikozīdu, organisko platīna savienojumu, joda kontrastvielu, metotreksāta, pentamidīna, foscarneta, ciklosporīna un takrolīma lietošanu.

Aciklovīrs galvenokārt izdalās urīnā neizmainītu zāļu veidā aktīvas nieru tubulārās sekrēcijas ceļā. Pēc 1000 mg valaciklovīra lietošanas cimetidīns un probenecīds samazināja aciklovīra nieru klīrensu un

palielināja AUC par attiecīgi aptuveni 25 % un 45 %, nomācot aciklovīra aktīvo izdalīšanos caur nierēm. Cimetidīns un probenecīds, lietoti vienlaicīgi ar valaciklovīru, palielināja aciklovīra AUC par aptuveni 65 %. Citas vienlaicīgi lietotas zāles (tajā skaitā, piemēram, tenofovīrs), kas konkurē aktīvajā tubulārajā sekrēcijā vai nomāc to, ar šī mehānisma starpniecību var palielināt aciklovīra koncentrāciju. Arī valaciklovīra lietošana var līdzīgā veidā palielināt vienlaicīgi lietoto līdzekļu koncentrāciju plazmā.

Ārstējot pacientus, kuri ar valaciklovīru saņem lielākas aciklovīra devas (piemēram, lietojot devas, kas paredzētas jostas rozes ārstēšanai vai CMV profilaksei), jāievēro piesardzība, ja vienlaicīgi tiek lietotas zāles, kas nomāc aktīvo nieru tubulāro sekrēciju.

Aciklovīra un mikofenolāta mofetila (pēc transplantācijas lietojama imūnsistēmu nomācoša līdzekļa) neaktīvā metabolīta plazmas AUC palielinājās pēc šo zāļu vienlaicīgas lietošanas. Nav novērotas maksimālās koncentrācijas vai AUC pārmaiņas, veselīgiem brīvprātīgajiem vienlaicīgi lietojot valaciklovīru un mikofenolāta mofetilu. Pieejama ierobežota klīniskā pieredze par šīs kombinācijas lietošanu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Pieejama ierobežota informācija par valaciklovīra lietošanu un neliels datu daudzums par aciklovīra lietošanu grūtniecības laikā no grūtniecības reģistriem (kuros dokumentēti grūtniecības iznākumi sievietēm, kuras lietojušas valaciklovīru vai arī aciklovīru iekšķīgi vai intravenozi (valaciklovīra aktīvo metabolītu); 111 un 1246 iznākumi (attiecīgi 29 un 756 gadījumos zāļu ietekme bijusi pirmajā grūtniecības trimestrī) un pēcreģistrācijas pieredze neliecina par anomālijām vai toksisku ietekmi uz augli/jaundzimušo. Pētījumos ar dzīvniekiem nav konstatēta toksiska valaciklovīra ietekme uz reproduktivitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Valaciklovīru grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja iespējamais ieguvums no terapijas pārsniedz iespējamo risku.

Barošana ar krūti

Aciklovīrs, valaciklovīra galvenais metabolīts, izdalās mātes pienā. Tomēr terapeitiskajās devās valaciklovīra ietekme uz, ar krūti baroto, jaundzimušo/zīdaini nav sagaidāma, jo bērns uzņems mazāk nekā 2 % intravenozi ievadīta aciklovīra terapeitiskās devas jaundzimušo *herpes* ārstēšanai (skatīt 5.2. apakšpunktu). Valaciklovīrs mātēm, kuras baro bērnu ar krūti, jālieto ievērojot piesardzību un tikai klīnisku indikāciju gadījumā.

Fertilitāte

Valaciklovīrs neietekmēja auglību žurkām, kurām zāles ievadīja iekšķīgi. Parenterāli ievadot lielas aciklovīra devas, žurkām un suņiem novēroja sēklinieku atrofiju un spermatogēnēzi. Ar valaciklovīru nav veikti auglības pētījumi cilvēkam, bet 20 pacientiem pēc 6 mēnešu ārstēšanas ar 400 līdz 1000 mg aciklovīra dienas devām netika ziņots par spermatozoīdu skaita, kustīguma vai morfoloģijas pārmaiņām.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Apsverot pacienta spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, jāpatur prātā pacienta klīniskais stāvoklis un valaciklovīra blakusparādību raksturojums. Turklāt ietekmi uz šo darbību veikšanu nav iespējams paredzēt ņemot vērā aktīvās vielas farmakoloģiju.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Biežākās blakusparādības (BP), par ko ziņots vismaz vienas indikācijas gadījumā ar valaciklovīru ārstētajiem pacientiem klīnisko pētījumu laikā, bija galvassāpes un slikta dūša. Nopietnākas BP, piemēram, trombotiska trombocitopēniska purpura/hemolītiski urēmiskais sindroms, akūta nieru mazspēja, neiroloģiski traucējumi un DRESS (skatīt 4.4. apakšpunktu), sīkāk aprakstīti citos zāļu apraksta apakšpunktos.

Tālāk uzskaitītās blakusparādības sagrupētas atbilstoši orgānu sistēmām un to sastopamības biežumam.

Blakusparādību klasifikācijā ir izmantots šāds sastopamības biežuma iedalījums:

ļoti bieži	≥1/10
bieži	≥1/100 līdz < 1/10
retāk	≥1/1000 līdz < 1/100
reti	≥1/10 000 līdz < 1/1000
ļoti reti	< 1/10 000
nav zināmi	biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem

Klīnisko pētījumu dati izmantoti BP biežuma noteikšanai, ja pētījumos bija pierādījumi par to saistību ar valaciklovīru.

Pēcregistrācijas periodā, bet ne klīniskajos pētījumos novērotajām BP, lai noteiktu BP biežuma kategoriju, izmantotas vērtētā raksturlieluma vispiesardzīgākās vērtības („triju likums”). BP, par kurām pēcregistrācijas laikā noskaidrots, ka tās ir saistītas ar valaciklovīru, un, kas novērotas klīniskajos pētījumos, lai noteiktu BP biežuma kategoriju, izmantots pētījumā novērotais biežums. Klīniskā pētījuma drošuma datu bāze balstās uz datiem par 5855 pacientiem, kas lietojuši valaciklovīru klīnisko pētījumu laikā daudzu indikāciju ārstēšanai (jostas rozes ārstēšanai, dzimumorgānu herpes ārstēšanai/profilaksei un aukstumpumpu ārstēšanai).

*Klīnisko pētījumu dati*Nervu sistēmas traucējumi

Ļoti bieži: galvassāpes.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Bieži: slikta dūša.

*Pēcregistrācijas dati*2.tabula: PĒCREGISTRĀCIJAS DATI

<i>Ļoti bieži</i>	<i>Bieži</i>	<i>Retāk</i>	<i>Reti</i>	<i>Nav zināmi</i>
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi				
		Leikopēnija, trombocitopēnija (par leikopēniju pārsvarā ziņots pacientiem ar pavājinātu imunitāti)		
Imūnās sistēmas traucējumi				
			Anafilakse	

<i>Ļoti bieži</i>	<i>Bieži</i>	<i>Retāk</i>	<i>Reti</i>	<i>Nav zināmi</i>
Psihiskie traucējumi un nervu sistēmas traucējumi*				
	Reibonis	Apjukums, halucinācijas, apziņas nomākums, trīce, uzbudinājums	Ataksija, dizartrijs, krampji, encefalopātija, koma, psihotiski simptomi, delīrijs	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības				
		Aizdusa		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi				
	Vemšana, caureja	Diskomforta sajūta vēderā		
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi				
		Atgriezeniska aknu funkcionālo analīžu rādītāju (piemēram, bilirubīna, aknu enzīmu) palielināšanās		
Ādas un zemādas audu bojājumi				
	Izsitumi, ieskaitot fotosensitivitāti, nieze	Nātrene	Angioedēma	Zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS) (skatīt 4.4. apakšpunktu)
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi**				
		Nieru sāpes, hematūrija (bieži vien saistīta ar citiem nieru darbības traucējumiem)	Nieru darbības traucējumi, akūta nieru mazspēja (it īpaši gados vecākiem pacientiem vai pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, kuri saņem lielākas devas par ieteiktajām)	Tubulointersticiāls nefrīts

*Neiroloģiskie traucējumi, kas reizēm ir smagi, var būt saistīti ar encefalopātiju un izpausties kā apjukums, uzbudinājums, krampji, halucinācijas vai koma. Šīs parādības parasti ir atgriezeniskas, un parasti tās novērotas pacientiem ar nieru darbības traucējumiem vai citiem predisponējošiem faktoriem (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacientiem pēc orgānu transplantācijas, lietojot lielas valaciklovīra devas (8000 mg dienā) CMV profilaksei, neiroloģiskas blakusparādības radās daudz biežāk, salīdzinot ar mazāku devu lietošanu citu indikāciju gadījumā.

**Nieru sāpes var būt saistītas ar nieru mazspēju. Ziņots arī par aciklovīra kristālu izgulsnēšanos nieru kanāliņos. Ārstēšanas laikā jānodrošina pietiekama šķidruma uzņemšana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Papildu informācija par īpašām pacientu grupām

Pieaugušiem pacientiem ar smagu imūnsistēmas nomākumu, īpaši ar progresējušu HIV slimību, kuri klīnisko pētījumu laikā ilgstoši lietoja lielas valaciklovīra devas (8000 mg dienā), ziņots par nieru mazspēju, mikroangiopātisku hemolītisku anēmiju un trombocitopēniju (kas dažkārt bija kombinētas). Šīs izpausmes tika konstatētas arī tiem pacientiem ar iepriekšminētām patoloģijām, kuri nelietoja valaciklovīru.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv

4.9. PārdozēšanaSimptomi un pazīmes

Pacientiem, kuri pārdozējuši valaciklovīru, ir ziņots par akūtu nieru mazspēju un neiroloģiskiem simptomiem, ieskaitot apjukumu, halucinācijas, uzbudinājumu, apziņas traucējumus un komu. Iespējama arī slikta dūša un vemšana. Jāievēro piesardzība, lai izvairītos no nejaušas pārdozēšanas. Liela daļa ziņoto gadījumu radās pacientiem ar nieru darbības traucējumiem vai gados vecākiem pacientiem, kuri nepietiekamas devas samazināšanas dēļ zāles pārdozēja atkārtoti.

Ārstēšana

Pacienti rūpīgi jānovēro, lai izslēgtu toksicitātes pazīmes. Aciklovīra izvadišanu no asinīm izteikti uzlabo hemodialīze, tādēļ to var apsvērt kā izvēles pasākumu simptomātiskas pārdozēšanas gadījumā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: Nukleozīdi un nukleotīdi, izņemot reversās transkriptāzes inhibitorus. ATĶ kods: J05AB11

Darbības mehānisms

Valaciklovīrs ir pretvīrusu līdzeklis, aciklovīra L-valīna esteris. Aciklovīrs ir purīna (guanīna) grupas nukleozīdu analogs.

Valaciklovīrs cilvēka organismā strauji un gandrīz pilnīgi pārveidojas par aciklovīru un valīnu, iespējams, ar fermenta valaciklovīra hidrolāzes starpniecību.

Aciklovīrs ir specifisks *herpes* vīrusu inhibitors, kas *in vitro* darbojas pret 1. un 2. tipa *herpes simplex* vīrusu (HSV), *varicella zoster* vīrusu (VZV), citomegalovīrusu (CMV), Epšteina-Barra vīrusu (EBV) un cilvēka *herpes* vīrusu 6 (CHV-6). Aciklovīrs fosforilējas par aktīvu trifosfātu un inhibē *herpes* vīrusa DNS sintēzi.

Pirmā fosforilēšanās stadija notiek specifiska vīrusa fermenta ietekmē. HSV, VZV un EBV infekcijas gadījumā šis enzīms ir vīrusa timidīnkināze (TK), kas atrodas tikai vīrusa inficētajās šūnās. CMV gadījumā selektivitātes pamatā ir fosforilēšanās, ko vismaz daļēji nosaka fosfotransferāzes gēns UL97. Aciklovīra selektivitāti izskaidro tā aktivācijai nepieciešamais specifiskais vīrusa enzīms.

Fosforilācijas procesu (monofosfāta pārveidošanos par trifosfātu) veic šūnas kināzes. Aciklovīra trifosfāts konkurējoši inhibē vīrusa DNS polimerāzi, un šī nukleozīdu analoga iekļaušanās ķēdē rada tās pārtraukšanu, DNS sintēzes pārtraukšanu un vīrusu replikācijas bloķēšanu.

Farmakodinamiskā iedarbība

Rezistence pret aciklovīru parasti rodas timidīnkināzes deficīta dēļ vīrusa fenotipā, kas izraisa vīrusa rašanos, kas ir nepiemērots dabiskai videi. Samazināts jutīgums pret aciklovīru radās nelielu vīrusa timidīnkināzes vai DNS polimerāzes pārmaiņu rezultātā. Šo variantu virulence ir līdzīga tai, kāda ir parastam (savvaļas) vīrusam.

HCV un VZV klīnisko izolātu, kas iegūti no pacientiem pēc aciklovīra terapijas vai profilakses, klīniskā novērošana liecina, ka vīrusi ar samazinātu jutību pret aciklovīru ļoti reti radās pacientiem,

kuriem nebija nomākta imūnsistēma, un retos gadījumos rodas pacientiem ar smagu imūnsistēmas nomākumu, piemēram, pacientiem pēc orgānu vai kaulu smadzeņu transplantācijas, ļaundabīgu slimību ķīmijterapijas gadījumā un ar cilvēka imūndeficīta vīrusu (HIV) inficētiem pacientiem.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Varicella zoster vīrusa infekcija

Valaciclovir Actavis paātrina sāpju izzušanu: tas saīsina ar jostas rozi saistīto sāpju ilgumu un samazina to pacientu daļu, kuriem rodas sāpes – gan akūtas sāpes, gan - pacientiem, kuri vecāki par 50 gadiem, - arī pēcherpētiskas neiralģijas. Valaciclovir Actavis samazina acu komplikāciju risku *zoster ophthalmicus* infekcijas gadījumā.

Intravenozo terapiju parasti uzskata par standarta *zoster* infekcijas terapiju pacientiem ar pavājinātu imunitāti, tomēr ierobežots daudzums datu liecina par klīnisku ieguvumu no valaciclovīra lietošanas VZV infekcijas (*herpes zoster*) ārstēšanā noteiktiem pacientiem ar pavājinātu imunitāti, tajā skaitā pacientiem ar norobežoto orgānu vēzi, HIV, autoimūnām slimībām, limfomu, leikozu un cilmes šūnu transplantātiem.

Herpes simplex vīrusa infekcija

Valaciclovīru acu HSV infekcijas gadījumā jālieto saskaņā ar apstiprinātām ārstēšanas vadlīnijām.

Valaciclovīra terapijas un dzimumorgānu *herpes* infekcijas profilakses pētījumi tika veikti HIV/HSV vienlaikus inficētiem pacientiem ar vidējo CD4 skaitu > 100 šūnu/mm³. Valaciclovīrs 500 mg divas reizes dienā labāk nekā 1000 mg reizi dienā nomāca simptomātiskus recidīvus. Valaciclovīrs pa 1000 mg divas reizes dienā recidīvu ārstēšanai saīsināja *herpes* epizodes ilgumu tikpat labi kā iekšķīgi lietots aciklovīrs pa 200 mg piecas reizes dienā. Valaciclovīrs nav pētīts pacientiem ar smagu imūndeficītu.

Valaciclovīra efektivitāte pierādīta citu HSV ādas infekciju ārstēšanā. Pierādīts, ka valaciclovīrs efektīvi ārstē *herpes labialis* (aukstumpumpas), ķīmijterapijas vai staru terapijas izraisītu mukoītu, HSV reaktivāciju no sejas un *herpes gladiatorum*. Ņemot vērā vēsturisko aciklovīra lietošanas pieredzi, valaciclovīrs tikpat efektīvi kā aciklovīrs ārstē *erythema multiforme*, herpētisku ekzēmu un strutojošu pirkstu galu infekciju.

Pierādīts, ka valaciclovīrs samazina dzimumorgānu *herpes* pārnesšanas risku pieaugušajiem ar nepavājinātu imunitāti, lietojot to kā profilakses terapiju un papildinot ar drošības pasākumiem dzimumakta laikā. 1484 heteroseksuāliem pieaugušo pāriem ar nepavājinātu imunitāti, kuri atšķīrās HSV-2 infekcijas ziņā, tika veikts dubultmaskēts, placebo kontrolēts pētījums. Rezultāti liecināja par nozīmīgi samazinātu pārnesšanas risku: 75 % (simptomātiska inficēšanās ar HSV-2), 50 % (HSV-2 serokonversija) un 48 % (vispārēja inficēšanās ar HSV-2) valaciclovīra grupā, salīdzinot ar placebo grupu. Pētāmajām personām, kuras piedalījās vīrusu izdales apakšpētījumā, valaciclovīrs nozīmīgi samazināja izdali – par 73 %, salīdzinot ar placebo (papildu informāciju par pārnesšanas mazināšanu skatīt 4.4. apakšpunktā).

Citomegalovīrusa infekcija (skatīt 4.4. apakšpunktu)

CMV profilakse ar valaciclovīru pacientiem, kuriem veikta norobežota orgāna pārstādīšana (nieres, sirds), samazina akūtu transplantāta atgrūšanu, oportūnistiskas infekcijas un citas *herpes* vīrusa infekcijas (HSV, VZV). Nav veikts tiešs salīdzinošs pētījums ar valganciklovīru, lai noskaidrotu optimālo terapeitisko ārstēšanu pacientiem, kuriem pārstādīts norobežots orgāns.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Valaciclovīrs ir aciklovīra priekšzāles. Aciklovīra biopieejamība no valaciclovīra ir aptuveni 3,3 - 5,5 reizes lielāka nekā vēsturiski aciklovīra perorālas lietošanas gadījumā novērotā. Pēc iekšķīgas lietošanas valaciclovīrs labi uzsūcas un strauji un gandrīz pilnīgi pārveidojas par aciklovīru un valīnu. Iespējams, ka šī pārveidošanās notiek ar fermenta valaciclovīra hidrolāzes, kas izolēta no cilvēka

aknām, palīdzību. Pēc 1000 mg valaciklovīra lietošanas aciklovīra biopieejamība ir 54%, un ēdiens to nesamazina. Valaciklovīra farmakokinētika nav proporcionāla devai. Uzsūkšanās ātrums un apjoms samazinās līdz ar devas palielināšanu terapeitisko devu robežās, izraisot mazāk nekā proporcionālu C_{max} palielināšanos un samazinātu biopieejamību, ja deva pārsniedz 500 mg. Aciklovīra farmakokinētikas (FK) raksturlielumi pēc 250 līdz 2000 mg valaciklovīra vienreizēju devu lietošanas veselām personām ar normālu nieru darbību parādīta zemāk.

Aciklovīra FK raksturlielumi		250 mg (N=15)	500 mg (N=15)	1000 mg (N=15)	2000 mg (N=8)
C_{max}	mikrogrami/ml	2,20 ± 0,38	3,37 ± 0,95	5,20 ± 1,92	8,30 ± 1,43
T_{max}	stundas (st)	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	mikrogrami st./ml	5,50 ± 0,82	11,1 ± 1,75	18,9 ± 4,51	29,5 ± 6,36

C_{max} = maksimālā koncentrācija.

T_{max} = laiks līdz maksimālajai koncentrācijai.

AUC = laukums zem koncentrācijas-laika līknes.

C_{max} un AUC raksturlielumi norādīti kā vidējie ± standarta novirze.

T_{max} raksturlielums norādīts kā vidējais un robežas.

Nemainīta valaciklovīra maksimālā koncentrācija plazmā ir tikai aptuveni 4 % no maksimālās aciklovīra koncentrācijas, un tā tiek sasniegta vidēji 30 – 100 minūšu laikā pēc lietošanas un ir nosakāma vai mazāka par nosakāmo līmeni 3 stundas pēc lietošanas. Valaciklovīra un aciklovīra farmakokinētiskie rādītāji pēc vienreizējas un atkārtotas lietošanas bija līdzīgi. Pēc iekšķīgas valaciklovīra lietošanas pacientiem ar *herpes zoster*, *herpes simplex* un HIV infekciju valaciklovīra un aciklovīra farmakokinētiskās īpašības, salīdzinot ar veseliem pieaugušajiem, būtiski nemainījās. Pacientiem pēc transplantācijas, kuri lietoja 2000 mg valaciklovīra 4 reizes dienā, aciklovīra maksimālā koncentrācija bija vienāda vai lielāka par to, kāda radās veseliem brīvprātīgajiem, lietojot to pašu devu. Aprēķinātais AUC dienā bija izteikti lielāks.

Izklīde

Valaciklovīra saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām ir ļoti maza (15 %). Iekļūšana CSŠ, ko nosaka CSŠ/plazmas AUC attiecība, nav atkarīga no nieru darbības un ir aptuveni 25 % aciklovīram un metabolītam 8-OH-ACV un aptuveni 2,5% metabolītam CMMG.

Biotransformācija

Pēc iekšķīgas lietošanas valaciklovīrs pārvēršas par aciklovīru un *L*-valīnu pirmā loka zarnu un/vai aknu metabolisma rezultātā. Aciklovīru mazā apmērā par metabolītu 9(karboksimetoksi)metilguanīnu (CMMG) pārveido alkohols un aldehīddehidrogenāze, bet aldehīdoksīdāze par 8-hidroksiaciklovīru (8-OH-ACV). Aptuveni 88 % kopējā kombinētā daudzuma plazmā attiecināmi uz aciklovīru, 11 % uz CMMG un 1 % uz 8-OH-ACV. Ne valaciklovīru, ne aciklovīru nemetabolizē citohroma P450 enzīmi.

Eliminācija

Valaciklovīrs galvenokārt tiek izvadīts ar urīnu aciklovīra (vairāk kā 80 % izvadītās devas) un aciklovīra metabolīta CMMG veidā (aptuveni 14 % izvadītās devas). Metabolīts 8-OH-ACV urīnā nosakāms tikai nelielā daudzumā (< 2 % izvadītās devas). Mazāk kā 1 % lietotās valaciklovīra devas konstatējams urīnā nepārmainītu zāļu veidā. Pēc vienreizējas vai vairākkārtējas valaciklovīra lietošanas pacientiem ar normālu nieru darbību aciklovīra plazmas eliminācijas pusperiods ir aptuveni 3 stundas.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Aciklovīra eliminācija korelē ar nieru darbību, un kopējā aciklovīra iedarbība palielināsies līdz ar nieru darbības traucējumu pakāpi. Pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā vidējais aciklovīra eliminācijas pusperiods pēc valaciklovīra lietošanas ir aptuveni 14 stundas, salīdzinot ar aptuveni 3 stundām pacientiem ar normālu nieru darbību (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aciklovīra un tā metabolītu CMMG un 8-OH-ACV iedarbība plazmā un cerebrospinālajā šķidrumā (CSŠ) tika pārbaudīta zāļu koncentrācijas līdzsvara stāvoklī pēc vairāku valaciklovīra devu lietošanas 6 cilvēkiem ar normālu nieru darbību (vidējais kreatinīna klīrenss 111 ml/min, robežās no 91 līdz 144 ml/min), kuri saņēma pa 2000 mg ik pēc 6 stundām, un 3 cilvēkiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (vidējais KL_{kr} 26 ml/min, robežās no 17 līdz 31 ml/min), kuri saņēma pa 1500 mg ik pēc 12 stundām. Plazmā, kā arī CSŠ, aciklovīra, KMMG un 8-OH-ACV koncentrācija smagu nieru darbības traucējumu gadījumā vidēji bija attiecīgi 2, 4 un 5 – 6 reizes lielāka nekā pacientiem ar normālu nieru darbību.

Aknu darbības traucējumi

Farmakokinētiskie dati liecina, ka aknu darbības traucējumi samazina valaciklovīra pārveidošanās ātrumu par aciklovīru, taču ne pārvēršanās apjomu. Aciklovīra eliminācijas pusperiods nemainās.

Grūtnieces

Pētījums par valaciklovīra un aciklovīra farmakokinētiku grūtniecības beigās liecina, ka grūtniecība neietekmē valaciklovīra farmakokinētiku.

Izdalīšanās mātes pienā

Pēc iekšķīgas 500 mg valaciklovīra devas lietošanas maksimālā aciklovīra koncentrācija (C_{max}) mātes pienā bija 0,5 - 2,3 reizes lielāka nekā atbilstošā aciklovīra koncentrācija mātes serumā. Vidējā aciklovīra koncentrācija mātes pienā bija 2,24 mikrogrami/ml (9,95 mikromoli/l). Mātei lietojot valaciklovīru pa 500 mg divas reizes dienā, šāds līmenis pakļautu zīdaiņi aptuveni 0,61 mg/kg ikdienas iekšķīgi lietojamai aciklovīra devai. Aciklovīra eliminācijas pusperiods no mātes piena bija tāds pats kā no seruma. Mātes serumā, pienā un zīdaiņa urīnā neizmainīts valaciklovīrs nav atklāts.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Lietojot iekšķīgi, valaciklovīrs neietekmēja žurku tēviņu un mātīšu auglību.

Valaciklovīrs žurkām vai trušiem nebija teratogēns. Valaciklovīrs tiek gandrīz pilnīgi metabolizēts par aciklovīru. Subkutāna aciklovīra ievadīšana starptautiski atzīta pētījuma ietvaros neizraisīja teratogēnu iedarbību žurkām vai trušiem. Papildus pētījumos, subkutāni ievadot devas, kas izraisīja aciklovīra līmeni plazmā 100 mikrogrami/ml (>10 reizes lielāks par līmeni, kādu rada viena 2000 mg valaciklovīra deva cilvēkam ar normālu nieru darbību), žurkām tika novērotas augļa patoloģijas un toksiska ietekme uz mātīti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze

Povidons

Magnija stearāts

Tabletes apvalks

Opadry White Y-5-7068:

Hipromeloze

Hidroksipropilceluloze

Titāna dioksīds (E171)

Makrogols 400

Hipromeloze

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

30 mēneši.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/Alumīnija blisteri.

ABPE pudelītes ar drošu ZBPE vāciņu.

500 mg tabletes:

Iepakojumi (blisteri) pa 3, 10, 14, 20, 21, 24, 30, 42, 50, 60, 90 vai 100 apvalkotajām tabletēm.

Iepakojumi (pudelītes) pa 10, 30, 100 vai 250 apvalkotajām tabletēm.

1000 mg tabletes:

Iepakojumi (blisteri) pa 3, 7, 10, 14, 20, 21, 24, 28, 30, 42, 50, 60, 90 vai 100 apvalkotajām tabletēm.

Iepakojumi (pudelītes) pa 10, 30, 100 vai 250 apvalkotajām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Teva B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

Valaciclovir Actavis 500 mg apvalkotās tabletes (08-0349)

Valaciclovir Actavis 1000 mg apvalkotās tabletes (08-0350)

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2008.gada 27.novembris.

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2013.gada 20.decembris.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

06/2023