

## ТИББИЁТДА ҚЎЛЛАНИЛИШИГА ДОИР ЙЎРИҚНОМА

**Валавир®**

**Препаратнинг тижорий номи:** Валавир®

**Таъсир этувчи модда (МХХ):** валацикловир

**Дори шакли:** пленка қобиқ билан қопланган таблеткалар.

**Таркиби:**

1 таблетка қуйидагиларни сақлайди:

*фаол модда:* валацикловир гидрохлорид 556 мг 100% сувсиз моддага қайта ҳисобланганда 500 мг валацикловир сақлайди;

*ёрдамчи моддалар:* микрокристаллик целлюлоза, повидон, сувсиз коллоидли кремний диоксиди, кросповидон, магний стеарати;

*Қобиқ таркиби:* Seripilm 050 (метилгидроксипропилцеллюлоза, микрокристаллик целлюлоза, ацетилланган (ёки мураккаб эфирлар ацетатлари) моно- ва диглицеридлар), кандурин (калий алюмосиликати Е 555, титан диоксиди Е 171).

**Тарифи:** Юзаси икки томонлама қаварик, рискали, деярли оқ рангли, садаф рангли плёнка қобиқ билан қопланган, узунчоқ шаклли таблеткалар.

**Фармакотерапевтик гуруҳ:** Тўғрида тўғри таъсир этувчи вирусларга қарши препаратлар.

**АТХ коди:** J05AB11

### **Фармакологик хоссалари**

#### **Фармакодинамика**

Валавир® - вирусга қарши препарат, ацикловирнинг L-валинли эфири бўлиб, пурин (гуанин) нуклеозидининг аналогидир. Одам организмида валоцикловир валоцикловиргидролаза ёрдамида тез ва деярли тўлиқ ацикловир ва валинга айланади. Ацикловир - I ва II турдаги оддий герпес вирусларига, *Varicella zoster* вирусига, цитомегаловирусга, Эпштейн-Барр вирусига ва VI турдаги одам герпес вирусига қарши *in vitro* шароитида фаоллиқка эга бўлган герпес вирусларининг ўзига хос ингибитори ҳисобланади. Ацикловир фосфорилланиш ва ацикловир трифосфатнинг фаол шаклига айланишидан сўнг дарҳол вирус ДНКсининг синтезини ингибирлайди. Фосфорилланишнинг биринчи босқичи вирусга хос фермент фаоллигини талаб қилади. Оддий герпес вируси, *Varicella zoster* вируси ва Эпштейн-Барр вируси учун бу фақат вирус билан касалланган ҳужайраларда мавжуд бўлган вирусли тимидинкиназадир (ТК). Фосфорилланишнинг қисман селективлиги цитомегаловирус инфекциясида сақланиб қолади ва UL97 фосфотрансфераза гени маҳсулоти орқали амалга оширилади. Ацикловирнинг специфик вирус ферменти билан активланиши кўп жиҳатдан унинг селективлигини тушунтиради.

Ацикловирнинг фосфорланиш жараёни (моно- дан трифосфатга айланиши) ҳужайра киназалари томонидан амалга оширилади. Ацикловир трифосфат рақобатли равишда вирус ДНК полимеразасини ингибирлайди ва вирус ДНКсига кўшилади, бу эса занжирнинг облигат (тўлиқ) узилишига, ДНК синтезининг тўхташига ва шу билан вирус репликациясининг блоккланишига олиб келади.

Резистентлик вируснинг тимидинкиназа етишмовчилиги туфайли юзага келади, бу эса ҳўжайин организмида вируснинг ҳаддан ташқари тарқалишига олиб келади. Баъзан ацикловирга сезувчанликнинг пасайиши вирусли ТК ёки ДНК-полимераза тузилиши бузилган вирус штаммларининг пайдо бўлиши билан боғлиқ. Вируснинг бу хилларининг вирулентлиги унинг ёввойи штамми вирулентлигига ўхшаб кетади.

Ацикловир билан даволанган пациентларда оддий герпес вируси ва *Varicella zoster* вирусининг клиник изолятларини кенг мониторинг қилиш шуни кўрсатдики, иммунитет

нормал бўлган пациентларда ацикловирга сезгирлиги пасайган вирус жуда кам учрайди ва фақат иммунитетнинг оғир бузилиши бўлган пациентларда, масалан, орган трансплантациясидан кейин ёки суяк илиги реципиентларида, хавфли ўсмалар ва ОИТВ билан касалланган пациентларда кимётерапия ўтказилганда тез-тез намоён бўлмайди.

Валацикловир ўраб олувчи герпесни даволашда оғрикнинг тўхташини тезлаштиради, оғрик синдромининг давомийлигини, шунингдек, зостерассоциацияланган оғриқлар, шу жумладан ўткир ва постгерпетик невралгияси бўлган пациентлар сонини камайтиради.

Цитомегаловирус инфекциясининг профилактикаси валацикловир ёрдамида трансплантатнинг ўткир кўчиши хавфини (буйрак трансплантациясидан кейин пациентлар), оппортунистик инфекциялар ва герпес вируси (оддий герпес вируси ва *Herpes zoster* вируси) келтириб чиқарадиган бошқа инфекцияларнинг пайдо бўлиш частотасини камайтиради.

### **Фармакокинетика**

#### **Сўрилиши**

Перорал қабул қилингандан сўнг валацикловир яхши сўрилади, тез ва деярли тўлиқ ацикловир ва валинга айланади. Бу ўзгариш одам жигаридан ажратиб олинган валацикловиргидролаза ферменти ёрдамида амалга ошиши аниқ. Ацикловирнинг биосингувчанлиги 1 г валацикловир қабул қилинганда 54% ни ташкил этади ва овқатланиш пайтида камаймайди. Валацикловирнинг фармакокинетикаси дозага боғлиқ эмас. Сўрилиш тезлиги ва даражаси доза ортиши билан камаяди, бу эса дозаларнинг терапевтик ортиши чегарасида  $C_{max}$  нинг камроқ пропорционал ортишига ва 500 мг дан юқори дозаларда биосингувчанликнинг пасайишига олиб келади. Ацикловирнинг ўртача энг юқори концентрацияси буйрак функцияси нормал бўлган соғлом кўнгиллиларга 250-2000 мг валацикловирнинг бир марталик дозаси қўлланилгандан сўнг 10-37 мкмол (2,2-8,3 мкг/мл) ни ташкил этади ва бу концентрацияга эришиш учун ўртача вақт 1-2 соатни ташкил этади. Қон плазмасидаги валацикловирнинг энг юқори концентрацияси ацикловир концентрациясининг атиги 4% ни ташкил қилади ва ўртача 30-100 дақиқадан кейин пайдо бўлади ва 3 соатдан кейин ўлчанган миқдордан пасаяди. Валацикловир ва ацикловирнинг фармакокинетик кўрсаткичлари бир марталик ва такрорий киритилгандан сўнг бир-бирига ўхшаш.

#### **Тақсимланиши**

Валацикловирнинг плазма оқсиллари билан боғланиши жуда паст - 15%. Цереброспинал суюқликка (ЦСС) ўтиш, бу қон плазмасининг ЦСС/AUC нисбати билан белгиланади - ацикловир ва 8-гидроксиацикловир метаболити учун тахминан 25% ва 9-карбоксиметоксиметилгуанин метаболити учун 2,5%.

#### **Метаболизми**

Перорал қўлланилгандан сўнг, валацикловир ичак ва/ёки жигарда биринчи ўтиш метаболизми орқали ацикловир ва L-валинга айланади. Ацикловир оз миқдорда алкоголь ва альдегид-дегидрогеназа ёрдамида 9-карбоксиметилгуанин метаболитига, алдегидоксидаза ёрдамида 8-гидроксиацикловирга айланади. Қон плазмасида препарат умумий экспозициясининг тахминан 88% ацикловирга, 11% - 9-карбоксиметилгуанинга ва 1% - 8-гидроксиа-цикловирга тўғри келади. Валацикловир ҳам, ацикловир ҳам цитохром P450 ферментлари томонидан метаболизмга учрамайди.

#### **Чиқарилиши**

Буйрак функцияси меъёрга бўлган пациентларга бир марта ва кўп марта валацикловир юборилгандан сўнг ацикловирнинг ярим чиқарилиш даври тахминан 3 соатни ташкил этади. Валацикловир сийдик билан асосан ацикловир (дозанинг 80% дан ортиғи) ва унинг метаболити 9-карбоксиметоксиметилгуанин кўринишида чиқарилади.

#### **Махсус пациентлар гуруҳлари**

Буйрак етишмовчилигининг терминал босқичи бўлган пациентларда ацикловирнинг ярим чиқарилиш даври тахминан 14 соатни ташкил қилади.

Ўраб олувчи герпес вируси ва оддий герпес вируси ацикловир ва валацикловирнинг фармакокинетикасини валацикловир перорал қилингандан сўнг сезиларли даражада ўзгартирмайди.

Ҳомиладорликнинг сўнгги босқичларида валацикловир ва ацикловирнинг фармакокинетикасини ўрганишда, ацикловирнинг плато фазасидаги "концентрация-вақт" эгри чизиғи майдони остидаги валацикловирни 1000 мг дозада қабул қилгандан сўнг, ацикловирни суткага 1200 мг дозада перорал қилгандан кейин тахминан 2 барабар юқори бўлган.

ОИТВ инфекцияси бўлган пациентларда ацикловирнинг фармакокинетик хоссалари 1000 мг ёки 2000 мг валацикловирнинг бир марталик ёки кўп марталик дозаси қўлланилгандан сўнг соғлом одамларга нисбатан ўзгармади.

Валацикловирни 2000 мг дозада кунига 4 марта қабул қилган аъзолар трансплантантлари реципиентларида ацикловирнинг максимал концентрацияси препаратни бир хил дозада қабул қилган соғлом кўнгиллиларникига тенг ёки ундан юқори бўлган ва "концентрация-вақт" эгри чизиғи майдони остидаги кунлик кўрсаткичлари сезиларли даражада катта бўлган.

### **Қўлланилиши**

- Ўраб олувчи герпес (*Herpes zoster*) ни даволаш.
- Оддий герпес вируси келтириб чиқарадиган тери ва шиллиқ қават инфекцияларини, шу жумладан бирламчи ва такрорий генитал герпесни даволаш.
- Лабиал герпесини (лаб иситмаси) даволаш.
- Оддий герпес вируси келтириб чиқарадиган тери ва шиллиқ қаватлар инфекциялари, шу жумладан генитал герпеснинг такрорланишининг олдини олиш (супрессия).
- Хавфсиз жинсий алоқа қоидаларига риоя қилган ҳолда супрессив терапия сифатида Валавир® препаратини қўллаш орқали генитал герпес вирусининг соғлом шерикка юқиш хавфини камайтириш.
- Цитомегаловирус инфекцияси ва аъзолар трансплантациясидан кейинги касалликлар профилактикаси.

### **Қўллаш усули ва дозалари**

Ўраб олувчи герпесни даволаш: катталарга 7 кун давомида кунига 3 марта 1000 мг (2 таблетка) Валавир® препарати буюрилади.

Оддий герпес вируси келтириб чиқарадиган инфекцияларни даволаш

Иммунитети меъёрида бўлган пациентлар (катталар): 500 мг (1 таблетка) препарат суткада 2 марта.

Касаллик қайталанганда даволаш 3 ёки 5 кун давом этиши керак. Касалликнинг бирламчи кечишида, у оғирроқ бўлиши мумкин, даволанишни 5 кундан 10 кунгача узайтириш керак. Даволашни иложи борица эртароқ бошлаш керак. Оддий герпес вируси келтириб чиқарадиган инфекцияларнинг такрорланувчи шакллари учун препаратни продромал даврда ёки биринчи аломатлар пайдо бўлиши биланоқ қўллаш идеал бўлар эди. Валавир® оддий герпес вируси келтириб чиқарган инфекция рецидивларида, агар касалликнинг дастлабки белгилари пайдо бўлиши биланоқ даволашни бошлаш шарти билан, зарарланиш ривожланишининг олдини олиши мумкин.

Лаб герпесини (лаб иситмаси) даволаш учун муқобил бўлган Валавир® препаратининг самарали дозаси 2000 мг (4 таблетка) кунига 2 марта 1 кун давомида қўлланилади. Иккинчи дозани биринчи дозадан кейин тахминан 12 соат ўтгач (6 соатдан олдин эмас) қўллаш керак. Бундай дозалаш тартибида даволаш давомийлиги 1 кундан ошмаслиги керак, чунки узоқроқ қўллаш даволашнинг клиник самарадорлигини оширмаслиги исботланган. Даволашни лаб герпесининг дастлабки аломатлари пайдо бўлиши билан бошлаш керак (лаблар соҳасида чимчилаш, қичишиш ёки ачишиш ҳисси).

Оддий герпес вируси келтириб чиқарадиган инфекция такрорланишининг олдини олиш

(супрессия):

- иммунитета меъёрида бўлган пациентларга (катталар) 500 мг (1 таблетка) препаратни суткага 1 марта тайинлаш;

- иммунитет танқислиги бўлган пациентларга (катталар) 500 мг дозада (1 таблетка) суткага 2 марта буюрилади.

*Генитал герпес вирусининг юқишини камайтириш.*

Йилига 9 ёки ундан кам зўрайишларга эга бўлган, нормал иммунитетга эга бўлган катта ёшли гетеросексуалларга Валавир® инфекцияланган шериғига суткага 1 марта 500 мг дозада тайинланади.

Пациентларнинг бошқа популяцияларида генитал герпес вируси юқишининг камайтириш тўғрисида маълумотлар йўқ.

*Цитомегаловирус инфекцияси ва аъзолар трансплантациясидан кейинги касалликларнинг профилактикаси.*

Катталар ва 12 ёшдан катта болаларга: Валавир® 2000 мг дозада (4 таблетка) суткага 4 марта трансплантациядан кейин иложи борица эрта тайинланади. Буйрак етишмовчилигида дозалар камайтирилади ("Буйрак функцияси бўлиши бўлганда дозалаш" га қаранг). Даволаш давомийлиги одатда 90 кунни ташкил этади, аммо хавф даражаси юқори бўлган пациентлар учун узайтирилиши мумкин.

Буйрак функцияси бузилиши бўлганда дозалаш.

Буйрак функцияси бузилиши бўлган пациентларга валацикловири эҳтиёткорлик билан буюриш керак. Организм гидратациясининг адекват даражасини албатта сақлаб туриш керак. Дозалаш режими креатинин клиренси ва кўрсаткичларга боғлиқ бўлиб, жадвалда келтирилган.

| Терапевтик кўрсатма                                                                                                    | Креатинин клиренси, мл/дақ                                            | Валавир® препарати дозаси                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Herpes zoster</i> (даволаш) иммунитет нормал бўлган катта ёшли пациентлар ва иммунитет танқислиги бўлган пациентлар | 50 ва ундан ортиқ<br>30-49<br>10-29<br>10 дан кам                     | 1 г дан суткага 3 марта<br>1 г дан суткага 2 марта<br>1 г дан суткага 1 марта<br>500 мг суткага 1 марта                                     |
| <i>Herpes simplex</i> (даволаш) иммунитет нормал бўлган катта ёшли пациентлар                                          | 30 ва ундан ортиқ<br>30 дан кам                                       | 500 мг дан суткага 2 марта<br>500 мг суткага 1 марта                                                                                        |
| <i>Herpes labialis</i> (даволаш) иммунитет нормал бўлган катта ёшли пациентлар                                         | 50 ва ундан ортиқ<br>30-49<br>10-29<br>10 дан кам                     | 2 г дан кунига 2 марта<br>1 г дан кунига 2 марта<br>500 мг дан кунига 2 марта<br>500 мг 1 марта                                             |
| <i>Herpes simplex</i> (профилактика)                                                                                   |                                                                       |                                                                                                                                             |
| Нормал иммунитетли катта ёшли пациентлар                                                                               | 30 ва ундан ортиқ<br>30 дан кам                                       | 500 мг суткага 1 марта<br>250 мг* суткага 1 марта                                                                                           |
| Иммунитет танқислиги бўлган катта ёшли пациентлар                                                                      | 30 ва ундан ортиқ<br>30 дан кам                                       | 500 мг дан суткага 2 марта<br>500 мг суткага 1 марта                                                                                        |
| Цитомегаловирус инфекцияси профилактикаси                                                                              | 75 ва ундан ортиқ<br>50-74<br>25-49<br>10-24<br>10 дан кам ёки диализ | 2 г дан суткага 4 марта<br>1,5 г дан суткага 4 марта<br>1,5 г дан суткага 3 марта<br>1,5 г дан суткага 2 марта<br>1,5 г дан суткага 1 марта |

\* 250 мг дозада препарат таблеткалари мавжуд бўлганда қўллаш.

Интермитирловчи гемодиализда бўлган пациентларга креатинин клиренси 15 мл/дақиқадан кам бўлган пациентлар билан бир хил дозада Валавир® препаратини қўллаш тавсия этилади. Дозаларни гемодиализ ўтказилгандан кейин тайинлаш керак.

Креатинин клиренси, айниқса, буйрак функцияси тез ўзгариши мумкин бўлган даврларда, масалан, трансплантациядан сўнг дарҳол назорат қилиниши керак. Шунга кўра, Валавир® препаратининг дозасини ўзгартириш лозим.

Жигар функцияси бузилиши бўлган дозалаш.

Циррознинг енгил ёки ўртача даражаси билан оғриган пациентларга дозани ўзгартиришнинг ҳожати йўқ (жигарнинг синтезлаш функцияси сақланиб қолган). Циррознинг кечки босқичларида фармакокинетика кўрсаткичлари (жигарнинг синтезловчи функциясининг бузилиши ва портал блок белгиларининг мавжудлиги) дозани ўзгартириш зарурати йўқлигини кўрсатади, аммо клиник тажриба чекланган.

Суткасига юқорироқ дозаларни (4000 мг ва ундан ортиқ) қўллаш ҳақида «Махсус кўрсатмалар» бўлимига қаранг.

Кекса ёшдаги пациентлар.

Валавир® дори воситасининг дозаси буйрак функциясининг мумкин бўлган бузилишларининг олдини олиш учун тузатишни талаб қилади ("Буйрак функцияси бузилиши бўлганда дозалаш").

Организмнинг етарли даражадаги гидратациясини сақлаб туриш керак.

### **Ножўя таъсирлар**

Клиник тадқиқотлар маълумотларига кўра, энг кенг тарқалган ножўя таъсирлар бош оғриғи ва кўнгил айланиши бўлган. Жиддийроқ ножўя таъсирлар орасида тромботик тромбоцитопеник пурпура/гемолитик уремик синдром, ўткир буйрак етишмовчилиги ва неврологик бузилишлар ҳақида хабарлар берилган.

Қуйида ножўя реакциялар келтирилган бўлиб, улар аъзолар ва тизимлар бўйича ва учраш тез-тезлиги бўйича таснифланади: жуда тез-тез ( $\geq 1/10$ ), тез-тез ( $\geq 1/100$  ва  $< 1/10$ ), тез-тез эмас ( $\geq 1/1000$  ва  $< 1/100$ ), кам ҳолларда ( $\geq 1/10000$  ва  $< 1/1000$ ), жуда кам ҳолларда ( $< 1/10000$ ).

Нерв тизими томонидан

*Тез-тез:* бош оғриғи.

Меъда-ичак йўллари томонидан

*Тез-тез:* кўнгил айланиши.

Рўйхатдан ўтгандан кейинги назорат маълумотларига кўра

Қон ва лимфа тизими томонидан

*Жуда кам ҳолларда:* лейкопения (асосан иммунитет танқислиги бўлган пациентларда кузатилади), тромбоцитопения.

Иммунитет тизими томонидан

*Жуда кам ҳолларда:* анафилаксия.

Нерв тизими ва рухий бузилишлар

*Кам ҳолларда:* бош айланиши, онгнинг чалкашлиги, галлюцинациялар, ақлий қобилятнинг пасайиши.

*Жуда кам ҳолларда:* кўзғалиш, титроқ, атаксия, дизартрия, психотик симптомлар, тутқаноқлар, энцефалопатия, кома.

Юқорида кўрсатилган симптомлар аксарият ҳолларда қайтар бўлиб, асосан буйрак етишмовчилиги бўлган ёки бошқа мойиллик омиллари бўлган пациентларда кузатилади («Махсус кўрсатмалар» бўлимига қаранг). Цитомегаловирусли инфекциянинг олдини олиш учун юқори дозаларда (суткага 8 г) валацикловир қабул қилган аъзолар трансплантациясидан сўнг пациентларда неврологик реакциялар кам дозаларда қабул қилинган пациентларга қараганда тез-тез учрайди.

Нафас олиш тизими ва кўкрак қафаси аъзолари томонидан

*Тез-тез эмас:* нафас қисиши.

Меъда-ичак йўллари томонидан

*Кам ҳолларда:* қоринда ноқулайлик, қусиш, диарея.

Гепатобилиар тизим томонидан

*Жуда кам ҳолларда:* жигар функционал тестлари даражасининг ортиши. Вақти-вақти билан гепатит деб таърифланади.

Тери ва тери ости тўқималари томонидан

*Тез-тез эмас:* тошма, шу жумладан фотосенсибилизация ҳодисалари.

*Кам ҳолларда:* қичишиш.

*Жуда кам ҳолларда:* эшакеми, ангионевротик шиш.

*Номаълум:* дори воситасига эозинофилия ва тизимли симптомлар билан реакция (DRESS) ("махсус кўрсатмалар" бўлимига қаранг).

Буйрак ва сийдик чиқариш тизими томонидан

*Кам ҳолларда:* буйрак функциясининг бузилиши.

*Жуда кам ҳолларда:* ўткир буйрак етишмовчилиги, буйрак оғриғи (буйрак етишмовчилиги билан боғлиқ бўлиши мумкин), гематурия (кўпинча буйрак функциясининг бошқа бузилишлари билан боғлиқ).

Буйрак найчаларида ацикловир преципитатлари ҳосил бўлиши ҳақида хабар берилган. Даволаш вақтида пациентнинг етарли даражада гидратациясини таъминлаш керак ("Махсус кўрсатмалар" бўлимига қаранг).

*Номаълум:* тубулоинтерстициал нефрит.

*Бошқалар:* оғир иммунитет танқислиги бўлган пациентларда буйрак етишмовчилиги, микроангиопатик гемолитик анемия ва тромбоцитопения (баъзан комбинацияда) ҳақида маълумотлар мавжуд, айниқса клиник тадқиқотларда узоқ вақт давомида валсикловирнинг юқори дозаларини (суткага 8000 мг) қабул қилган ОИТВ касаллигининг кеч босқичлари бўлган пациентларда. Ушбу ҳодисалар худди шундай касалликлари бўлган ва валацкловир билан даволанмаган пациентларда кузатилган.

### **Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлари**

Валавир® валацкловир, ацикловир ёки препаратнинг бирор бир компонентига ўта юқори сезувчанлиги бўлган пациентларга қўллаш мумкин эмас.

### **Дориларнинг ўзаро таъсири**

Клиник жиҳатдан аҳамиятли ўзаро таъсир шакллари аниқланмади.

Ацикловир асосан ўзгармаган ҳолда фаол каналча секрецияси йўли билан сийдик билан чиқарилади. Бир вақтнинг ўзида тайинланадиган ва ушбу чиқарилиш механизмига таъсир кўрсатадиган ҳар қандай дори воситалари Валавир® қўлланилгандан сўнг қон плазмасида ацикловир концентрациясини ошириши мумкин. Каналчалар секрециясини блокловчи циметидин ва пробенециднинг 1 г дозасида Валавир® препаратини қабул қилгандан сўнг, ацикловирнинг "концентрация/вақт" эгри чизиғи майдони остида ошади ва унинг буйрак клиренси камаяди, аммо ацикловирнинг кенг терапевтик индексини ҳисобга олган ҳолда дозани ўзгартириш зарурати йўқ.

Валавир® препаратининг юқори дозаларини (суткага 4 г ва ундан ортиқ) қабул қиладиган пациентлар, чиқарилиш йўллари учун ацикловир билан рақобатлашадиган дорилар билан бир вақтда эҳтиёт бўлишлари керак, чунки бу битта ёки иккала препаратнинг ва уларнинг метаболитларининг қон плазмасидаги даражасининг ошишига олиб келиши мумкин. Микофенолат мофетил (азолар кўчириб ўтказилгандан кейин қўлланиладиган иммуносупрессор препарат) билан бир вақтда қўлланилганда қон плазмасида ацикловир ва фаол бўлмаган метаболит микофенолат мофетил миқдори ортади.

Шунингдек, юқори дозаларда Валавир® (4 г ва ундан ортиқ) ва буйрак функцияси таъсир қилувчи бошқа препаратларни (масалан, циклоспорин, такролимус) бир вақтнинг ўзида буюришда эҳтиёт бўлиш лозим (буйрак функциясидаги ўзгаришларни кузатиш билан).

## Махсус кўрсатмалар

*Эозинофилия ва тизимли симптомлар билан дориға реакция (DRESS).*

Валацикловир қўлланилганда ҳаётга хавф туғдириши ёки ўлимга олиб келиши мумкин бўлган DRESS синдроми пайдо бўлганлиги ҳақида хабар берилган. Валацикловир буюрилганда пациентларга DRESS-синдромининг белгилари ва аломатлари ҳақида хабар бериш ва юзага келиши мумкин бўлган тери реакцияларини диққат билан кузатиш керак. Агар DRESS-синдромидан далолат берувчи белги ва аломатлар пайдо бўлса, дарҳол валацикловирни бекор қилиш ва зарур бўлса, муқобил даволашни кўриб чиқиш керак. Агар пациентда DRESS-синдром ривожланган бўлса, ушбу пациентга валацикловир билан даволашни давом эттириш мумкин эмас.

*Гидратация:* дегидратация хавфи юқори бўлган пациентларда, айниқса кекса ёшдаги пациентларда, юборилаётган суюқликнинг етарли даражасини сақлаб туриш лозим.

*Буйрак функцияси бузилганда ва кекса ёшдаги пациентларда қўлланилиши*

Ацикловир буйраклар орқали чиқарилади ва шунинг учун буйрак функцияси бузилиши бўлган пациентларга Валавир® препарати дозасини камайтириш лозим ("Қўллаш усули ва дозалари" бўлимига қаранг). Кекса ёшдаги пациентларда буйрак функцияси пасайган бўлиб, доза тузатиш киритишга муҳтож бўлади. Буйрак функцияси бузилган пациентларда ва кекса ёшдаги пациентларда неврологик асоратлар ривожланиш хавфи ортади, улар бу таъсирларни аниқлаш учун синчковлик билан кузатилиши керак. Бундай реакциялар аксарият ҳолларда даволаш тўхтатилгандан кейин қайтар бўлади ("Ножўя таъсирлар" бўлимига қаранг).

*Жигар етишмовчилиги ва жигар трансплантациясида Валавир® препаратининг юқори дозаларини қўлланилиши*

Жигар касалликлари бўлган пациентларни даволаш учун Валавир® препаратининг юқори дозаларини (кунига 4 г ва ундан ортиқ) қўллаш ҳақида маълумотлар йўқ, шунинг учун бундай пациентларга Валавир® препаратининг юқори дозаларини эҳтиёткорлик билан тайинлаш лозим. Жигар трансплантациясида валацикловирни қўллаш бўйича махсус тадқиқотлар ўтказилмаган; бироқ ацикловирнинг юқори дозалари ёрдамида профилактика қилиш инфекция ва цитомегаловирус келтириб чиқарадиган касалликлар частотасини камайтириши аниқланган.

*Ўраб олувчи герпесни даволашда қўлланилиши*

Пациентларни даволашда, айниқса, иммунитетини пасайган пациентларни даволашда клиник жавобни диққат билан кузатиш керак. Агар даволанишга жавоб етарли бўлмаса, вена ичига вирусга қарши терапияни қўллаш тавсия этилади. Асоратланган ўраб олувчи герпес билан касалланган пациентлар, масалан, висцерал аъзоларнинг шикастланиши, вируснинг тарқалиши, мотор нейропатия, энцефалит ва цереброваскуляр бузилишлар билан, вена ичига вирусга қарши воситалар билан даволаниши керак.

Бундан ташқари, иммунитетини пасайган, кўзлари герпетик зарарланган ёки касаллик тарқалиши ва виссерал аъзолар зарарланиши хавфи юқори бўлган пациентлар вена ичига вирусга қарши воситалар билан даволанишлари керак.

*Генитал герпес вируси юқиш хавфини камайтириш*

Валавир® билан ўтказиладиган супрессив терапия генитал герпеснинг юқиш хавфини камайтиради. У герпетик инфекцияни даволамайди, шунингдек, вирусни юктириш хавфини бутунлай истисно қилмайди. Валавир® билан даволашга қўшимча равишда, пациентларга хавфсиз жинсий алоқа қоидаларига риоя қилиш тавсия этилади.

*Цитомегаловирус инфекциясида қўлланилиши*

Аъзолар трансплантациясидан кейин профилактика мақсадида цитомегаловирус инфекцияси хавфи юқори бўлган пациентларни даволашда олинган препаратнинг самарадорлиги тўғрисидаги маълумотлар хавфсизлик нуқтаи назаридан валганцикловир ёки ганцикловирни қўллаш тўхтатилган бўлса, ушбу пациентларга валганцикловирни қўллаш кераклигини кўрсатди. Цитомегаловирус инфекциясининг олдини олиш учун зарур бўлган валацикловирнинг юқори дозаларини қўллаш бошқа кўрсатмаларга кўра

қўлланиладиган пастроқ дозаларга нисбатан нерв тизими томонидан бузилишларни ўз ичига олган ножўя реакцияларнинг тез-тез пайдо бўлишига олиб келиши мумкин. Пациентларнинг буйрак функциясини диққат билан кузатиб бориш ва препарат дозасини тўғрилаш керак.

#### **Болалар ёшида қўлланилишидаги чекловлар.**

12 ёшдан бошлаб болаларда цитомегаловирус инфекцияси ва аъзолар трансплантациясидан кейинги касалликларнинг олдини олиш учун қўлланилади.

#### ***Ҳомиладорлик ёки эмизиш даврида қўлланилиши***

##### ***Фертилик***

Ҳайвонларда ўтказилган тадқиқотлар натижаларига кўра, валацикловир фертиликка таъсир кўрсатмади. Бироқ, ацикловирнинг юқори парентерал дозаларини қўллаш каламушлар ва итларда мойя таъсирини келтириб чиқарди.

Валацикловирнинг инсон фертилигига таъсирини ўрганиш бўйича клиник тадқиқотлар ўтказилмаган, бироқ ацикловир 400 мг дан 1 г гача дозада 6 ой давомида ҳар куни қўлланилгандан сўнг сперматозоидлар миқдори, морфологияси ва ҳаракатчанлигида ўзгаришлар кузатилмаган.

##### ***Ҳомиладорлик***

Ҳомиладорлик даврида валацикловирни қўллаш бўйича маълумотлар чекланган. Ҳомиладор аёлларни даволашда Валавир®ни фақат онанинг даволанишидан келадиган потенциал фойда ҳомила учун мумкин бўлган хавфдан юқори бўлгандагина қўллаш мумкин. Валацикловир ёки ацикловирнинг ҳар қандай шаклини (валацикловирнинг фаол метаболити) қўллаган ҳомиладор аёлларни кузатиш реэстрдан хужжатлаштирилган маълумотлар мавжуд: мос равишда 111 ва 1 246 аёл (ҳомиладорликнинг I триместрида мос равишда 29 ва 756 ҳомиладор аёл вацикловир ёки ацикловирнинг ҳар қандай шаклини қўллаган). Кузатув натижаларига кўра, ацикловир қабул қилган ҳомиладор аёллар орасида янги туғилган чақалоқларда туғма нуқсонларнинг бундай пациентларнинг умумий популяциясига нисбатан кўпайиши кузатилмади. Ҳар қандай туғма нуқсон уларнинг пайдо бўлишининг ягона сабабини аниқлаш учун ноёб ёки барқарор хусусиятга эга эмас эди. Кузатилган ҳомиладор аёллар сонининг камлигини ҳисобга олган ҳолда, ҳомиладор аёллар томонидан валацикловирни қўллаш хавфсизлиги тўғрисида ишончли ва якуний хулоса чиқариш мумкин эмас ("Фармакологик хусусиятлари" бўлимига қаранг).

##### ***Эмизиш***

Ацикловир, яъни валацикловирнинг асосий метаболити она сутига ўтади. Ҳар куни 500 мг валацикловир қўлланилгандан сўнг, она сутисидаги ацикловирнинг ўртача энг юқори концентрацияси она қон плазмасидаги ацикловир концентрациясидан 0,5-2,3 (ўртача 1,4) барабар юқори эканлиги аниқланди. Она сутиси ва она қон плазмасидаги ацикловир концентрацияси ўртасидаги нисбат 1,4 дан 2,6 гача (ўртача 2,2) бўлади. Она сутисидаги ацикловирнинг ўртача концентрацияси 2,24 мкг/мл (9,95 мкмол) ни ташкил этди. Она томонидан кунига 2 марта 500 мг дозада валацикловир қабул қилинганда, бола кўкрак сутиси билан кунига тахминан 0,61 мкг/кг ацикловир дозасини олади. Ацикловирнинг она сутидан ярим чиқарилиш даври қон плазмасидагига ўхшаш. Она қон плазмасида, кўкрак сутисида ва чақалоқ сийдигида ўзгармаган валацикловир аниқланмайди.

Бола эмизиш даврида аёлларга Валавир®ни эҳтиёткорлик билан, фақат клиник зарурат бўлган ҳоллардагина буюриш лозим. Бироқ ацикловир оддий герпес вируси кўзғатган инфекция билан оғриган чақалоқларни даволаш учун суткасига 30 мг/кг дозада венага юбориб турилади.

#### ***Автотранспорт ёки бошқа механизмларни бошқаришда реакция тезлигига таъсир қилиш қобилияти.***

Ушбу масала бўйича клиник тадқиқотлар маълумотлари мавжуд эмас, валацикловир фармакологияси қандайдир салбий таъсирни кутиш учун асос бермайди. Бироқ, пациентнинг автомобиль ва бошқа механизмларни бошқариш қобилиятини баҳолаш

пайтида унинг клиник ҳолати ва Валавир® препаратининг нојўя таъсирлари профили ҳисобга олиниши керак.

### **Дозани ошириб юборилиши**

*Симптомлари.* Валацикловир дозаси ошириб юборилганда ўткир буйрак етишмовчилиги ва неврологик симптомлар, жумладан, онгни чалкашиши, галлюцинациялар, қўзғалиш, ақлий қобилиятнинг пасайиши ва кома ривожланиши қайд этилган. Қўнгил айниши ва қусиш кузатилиши мумкин. Тўсатдан дозани ошириб юборишнинг олдини олиш учун эҳтиёткорлик билан қўллаш керак. Дозани ошириб юбориш ҳолатларининг кўпчилиги буйрак етишмовчилиги бўлган пациентларни ва доза камайтирилмаган кекса ёшдаги пациентларни даволаш учун препаратни қўллаш билан боғлиқ бўлган.

*Даволаш.* Пациентлар токсик таъсир кўринишларини аниқлаш учун чуқур тиббий кузатув остида бўлишлари керак. Гемодиализ қондан ацикловирнинг чиқарилишини сезиларли даражада тезлаштиради ва шунинг учун уни симптоматик доза ошганда даволашнинг оптимал усули деб ҳисоблаш мумкин.

### **Чиқарилиш шакли**

10 та таблеткадан блистерда. 1 та блистер тиббиётда қўлланилишига доир йўриқномаси билан бирга пачкада.

### **Сақлаш шароити**

25°C дан юқори бўлмаган ҳароратда оригинал ўрамда сақлансин.  
Болалар ололмайдиган жойда сақлансин.

### **Яроқлилик муддати**

3 йил.

Қадоқда кўрсатилган яроқлилик муддати тугаганидан кейин препаратни ишлатманг.

### **Дорихоналардан бериш тартиби**

Рецепт бўйича.

### **Ишлаб чиқарувчи.**

"Фармак" АЖ. Украина, 04080, Киев шаҳри, Кириллов кўчаси, 63.

**Ишлаб чиқарувчининг жойлашган жойи ва унинг фаолиятни амалга ошириш жойи манзили.**

Украина, 04080, Киев шаҳри, Кириллов кўчаси, 74.

**Ўзбекистон Республикаси ҳудудида дори воситаларининг сифати бўйича эътирозларни (таклифларни) қабул қилувчи ташкилотнинг номи ва манзили:**

"Фармак" АЖ нинг Ўзбекистондаги ваколатхонаси.

100170 Ўзбекистон Республикаси, Тошкент шаҳри, Мирзо Улуғбек тумани, Зиёлилар кўчаси 12а, 1/2

e-mail: [info@farmak.ua](mailto:info@farmak.ua)

Тел.: +998 (71) 235-77-13, +998 (71) 235-67-05