



ТИББИЁТДА ҚЎЛЛАНИЛИШИГА ДОИР ЙЎРИҚНОМА ВАЛТРЕКС

Препаратнинг савдо номи: Валтрекс

Таъсир этувчи модда (ХПН): валацикловир

Дори шакли: плёнка қобиқ билан қопланган таблеткалар

Таркиби:

Плёнка қобиқ билан қопланган 1 таблетка қуйидагиларни сақлайди:

фаол модда: 556 мг валацикловир гидрохлориди (500 мг валацикловирга эквивалент);

ёрдамчи моддалар: 70 мг микрокристалл целлюлоза, 28 мг кросповидон, 22 мг повидон К90, 4 мг магний стеарати, 2 мг сувсиз коллоид кремний, тозаланган сув;

қобиқ таркиби: тахминан 14 мг YS-1-18043 оқ бўёвчи концентрати (9,48 мг гидроксипропилметилцеллюлоза, 3,26 мг титан диоксиди, 1,12 мг полиэтиленгликоль 400, 0,14 мг полисорбат 80), тозаланган сув;

полировкаси: тахминан 0,016 мг карнауб муми.

Таърифи: Оқ рангли плёнка қобиқ билан қопланган таблетка, таблетканинг ядроси оқдан деярли оқ ранглигача. Узунчоқ, икки томонлама қавариқ, рискасиз, бир томонида "GX CF1" ёзуви ўйиб ёзилган плёнка қобиқ билан қопланган таблеткалар.

Фармакотерапевтик гуруҳи: Вирусларга қарши восита.

АТХ коди: J05AB11

Фармакологик хусусиятлари

Фармакодинамикаси

Таъсир механизми

Валацикловир, вирусларга қарши препарат, ацикловирнинг L-валинли эфиридир. Ацикловир пуриннуклеозиднинг (гуаниннинг) аналогидир.

Одам организмида валацикловир тез ва деярли тўлиқ валацикловиргидролаза таъсирида ацикловир ва валинга айланади.

Ацикловир *in vitro* оддий герпес вирусининг (ОГВ) 1 ва 2 турига, Varicella zoster вирусига (ВЗВ), цитомегаловирусга (ЦМВ), Эпштейн-Барра вирусига (ЭБВ) ва 6 тур одам герпеси вирусига (ОГВ-6) нисбатан специфик ингибирловчи фаолликка эга. Ацикловир фосфорланганидан ва фаол шакли трифосфат ацикловирга айланганидан кейин дарҳол вирус ДНКси синтезини ингибирлайди.

Фосфорланишнинг биринчи босқичи вирусларга нисбатан специфик ферментларнинг иштирокида бўлади. Оддий герпес, ўраб олувчи герпес ва Эпштейн-Барра вируслари учун бундай фермент вирус тимидинкиназаси (ТК) бўлиб, у вирус билан шикастланган хужайраларда бўлади. Фосфорланишнинг қисман селективлиги цитомегаловирусда сақланади ва фосфотрансфераза UL97 гени маҳсулоти орқали амалга оширилади. Специфик вирус ферменти билан ацикловирни фаолланиши юқори даражада унинг селективлигини белгилайди.

Ацикловирнинг фосфорланиш жараёни (моно- ва трифосфатга айланиши) хужайра киназалари билан яқунланади. Ацикловир трифосфат вирус ДНК-полимеразани рақобатли ингибирлайди ва нуклеозиднинг аналогли бўлганлиги туфайли вирус ДНК сига жойлашади, бу занжирни тўлиқ (облигат) узилишига, ДНК синтезини тўхташига ва оқибатда вирус репликациясини блоклянишига олиб келади.

Фармакодинамик самаралари

Ацикловирга резистентлик вирус тимидинкиназасининг танқислиги билан боғлиқ, бу хужайра организмида вирусни ҳаддан ташқари тарқалишига олиб келади. Баъзида

ацикловирга сезгирликни пасайиши вирус тимидинкиназаси ёки ДНК-полимераза структурасини бузилиши бўлган вирус штаммларини пайдо бўлиши билан боғлиқ. Вируснинг бу турли турларининг вирулентлиги унинг ёввойи штаммларининг белгисини эслатади.

Иммунитети сақланган пациентларда валацикловирга пасайган сезгирликка эга бўлган оддий герпес ва ўраб олувчи герпес вируслари жуда кам учрайди, лекин иммунитетни оғир бузилишлари бўлган пациентларда, масалан, хавфли ўсмалари юзасидан кимётерапия олаётган, суяк кўмиги кўчириб ўтказилган ва ОИТВ-инфекцияланганларда аниқланиши мумкин.

Фармакокинетикаси

Сўрилиши

Ичга қабул қилинганидан сўнг валацикловир яхши сўрилади, ацикловир ва валинга тез ва амалда тўлиқ айланади. Бу жараён одам жигаридан ажратиб олинган фермент валацикловиргидролаза томонидан катализланади.

Валацикловир 1000 мг дозада қабул қилинганида ацикловирнинг биокираолишлиги 54% ни ташкил қилади ва овқат қабул қилишга боғлиқ эмас. Валацикловирнинг фармакокинетикаси дозага пропорционал эмас.

Сўрилиш даражаси ва меъёри доза оширилиши билан камаяди, бу эса C_{max} ни терапевтик доза диапазонидан ортиқ субчизиқли ошиб кетишига ва 500 мг дан юқори дозалар қўлланилганда биокираолишлигини камайишига олиб келади.

Буйрак фаолияти нормал бўлган соғлом кўнгиллилар томонидан валацикловирни 250 дан 2000 мг гача дозада бир марта қабул қилинганида ацикловирнинг кутилаётган фармакокинетик кўрсаткичи куйидагича бўлади

Ацикловирнинг фармакокинетик кўрсаткичи		250 мг (N=15)	500 мг (N=15)	1000 мг (N=15)	2000 мг (N=8)
C_{max}	мкмоль/л	9.78 ± 1.71	15.0 ± 4.23	23.1 ± 8.53	36.9 ± 6.36
	мкг/мл	2.20 ± 0.38	3.37 ± 0.95	5.20 ± 1.92	8.30 ± 1.43
T_{max}	соатлар (с)	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	с.мкмоль/л	24.4 ± 3.65	49.3 ± 7.77	83.9 ± 20.1	131 ± 28.3
	с.мкг/мл	5.50 ± 0.82	11.1 ± 1.75	18.9 ± 4.51	29.5 ± 6.36

C_{max} - энг юқори концентрация; T_{max} - энг юқори концентрацияга эришиш вақти; AUC – концентрация-вақт эгри чизиғи остидаги вақт. C_{max} ва AUC катталиклари ўрта қиймат ± стандарт оғишни ифода этади. T_{max} катталиклари медиана ва диапазонни билдиради.

Плазмадаги валацикловирнинг энг юқори концентрациялари ацикловирнинг концентрациясини бор йўғи 4% ни ташкил қилади ва препарат қабул қилинганидан кейин ўртача 30-100 минут ўтгач эришилади; 3 соатдан кейин C_{max} даражаси олдингича қолади ёки пасаяди. Валацикловир ва ацикловирнинг фармакокинетик профили бир марталик ва такрорий дозалардан кейин бир хил бўлади.

Валацикловир ва ацикловирнинг фармакокинетикаси оддий герпес ва Varicella zoster вируслари билан инфекцияланган пациентларда аҳамиятли даражада бир-биридан фарк қилмайди.

Тақсимланиши

Валацикловирнинг плазма оқсиллари билан боғланиш даражаси жуда паст – 15%. Цереброспинал суюқликка (ЦСС) кириши ЦСС даги AUC/қон плазмаси AUC нисбати сифатида аниқланади, ва ацикловир ва 8-гидроцикловир (8-ОН-АСV) метаболити учун тахминан 25% ни ва 9-(карбоксиметокси) метилгуанин (СММГ) метаболити учун тахминан 2,5% ни ташкил этади (*Фармакокинетикаси: Метаболизм ва пациентларнинг алоҳида гуруҳлари бўлимига қаранг*).

Метаболизми

Ичга қабул қилинганидан кейин валацикловир ичак ва/ёки жигардан биринчи ўтиши натижасида ацикловир ва L-валинга айланади. Озгина миқдорда ацикловир метаболитларга айланади: алкоголь ва альдегиддегидрогеназа ёрдамида 9-(карбоксиметокси) метилгуанинга (СММГ) ва альдегидоксидаза ёрдамида 8-гидроксиацикловирга (8-ОН-АСV) айланади. Препаратнинг қон плазмасидаги умумий экспозициясининг тахминан 88% ацикловирга, 11% - СММГ га ва 1% - 8-ОН-АСV га тааллуқлидир. Валацикловир ҳам, ацикловир ҳам P450 цитохроми ферментлари томонидан метаболизмга учрамайди.

Чиқарилиши

Буйрак фаолияти нормал бўлган пациентларда ацикловирнинг $T_{1/2}$ валацикловир бир марта ва кўп марта қўлланганидан кейин тахминан 3 соатни ташкил қилади. Валацикловирнинг олинган дозасини 1% дан камроғи сийдик билан ўзгармаган ҳолда чиқарилади. Валацикловир сийдик билан асосан ацикловир кўринишида (дозанинг 80% дан ортиғи) ва унинг 9-(карбоксиметокси) метилгуанин метаболити (СММГ) кўринишида чиқарилади.

Пациентларнинг алоҳида гуруҳлари

Буйрак етишмовчилиги

Ацикловирни чиқарилиши буйрак фаолияти билан боғлиқ бўлиб, ацикловир экспозицияси буйрак етишмовчилигининг оғирлик даражаси ошиб бориши билан кўпайиб боради. Буйрак етишмовчилигининг терминал босқичи бўлган пациентларда ацикловирнинг $T_{1/2}$ валацикловир қабул қилинганидан кейин тахминан 14 соатни ташкил қилади, буйрак фаолияти нормал бўлган ҳолатда эса тахминан 3 соатни ташкил этади (*Кўллаш усуллари ва дозалари* бўлимини қаранг).

Ацикловир ва унинг метаболитлари, СММГ ва 8-ОН-АСV нинг плазма ва цереброспинал суюқликдаги (ЦСС) экспозицияси мувозанатли ҳолатда ҳар 6 соатда 2000 мг дан валацикловир дозаларини қабул қилган ва буйрак фаолияти нормал бўлган 6 нафар пациентда (креатинин клиренсининг ўрта қиймати минутига 111 мл, диапазони минутига 91-144 мл) ҳамда ҳар 12 соатда 1500 мг валацикловир дозаларини қабул қилган ва ўткир буйрак етишмовчилиги бўлган 3 нафар пациентда (креатинин клиренсининг ўрта қиймати минутига 26 мл, диапазони минутига 17-31 мл) баҳоланган. Ацикловир, СММГ ва 8-ОН-АСV концентрацияси, ҳам плазмада, ҳам ЦСС да, ўткир буйрак етишмовчилиги бўлган пациентларда буйрак фаолиятлари нормал бўлган пациентларга нисбатан мос равишда ўртача 2, 4 ва 5-6 баравар юқори бўлган. Ана шу иккита популяциялар ўртасида ацикловир, СММГ ёки 8-ОН-АСV нинг ЦСС га кириб бориш даражасида фарқ аниқланмади. (AUC ЦСЖ/AUC қон плазмаси нисбатида аниқланади) (*Фармакокинетика: Тақсимланиши* бўлимини қаранг).

Жигар етишмовчилиги

Фармакокинетик маълумотлар шуни кўрсатдики, жигар етишмовчилиги валацикловирнинг ацикловирга айланиш тезлигини пасайтиради, бироқ айланиш даражасини пасайтирмайди. $T_{1/2}$ ацикловир ўргармасдан қолади.

Ҳомиладор аёллар

Ҳомиладорликнинг кечки муддатларида 1000 мг валацикловир қабул қилинганидан кейин AUC нинг барқарор суткалик кўрсаткичи, суткада 1200 мг доза ацикловир қабул қилингандаги шундай кўрсаткичга қараганда тахминан 2 марта юқори бўлган.

Кўкрак сутига кириши тўғрисидаги маълумот *Лактация* бўлимида келтирилган.

ОИТВ инфекция

Валацикловирни 1000 мг ёки 2000 мг дозада бир марта ёки кўп марта қабул қилинганидан кейин, соғлом шахсларга қараганда, ОИТВ-инфекцияланган пациентларда валацикловирни тақсимланиши ва фармакокинетик кўрсаткичларини бузилмайди.

Аъзолар трансплантацияси

Валацикловирни 2000 мг дозада суткада 4 марта олаётган аъзо трансплантантларининг реципиентларида, ацикловирнинг C_{max} , препаратни шу дозада олаётган соғлом

кўнгиллиларнинг шундай кўрсаткичига тенг ёки ундан юқори, AUC нинг суткалик кўрсаткичлари эса уларда анча юқори бўлган.

Клиникагача бўлган маълумотлар

Канцерогенез, мутагенез

In vitro ва *in vivo* шароитларда мутагенликни ўрганиш юзасидан синамаларнинг натижалари валацикловир одамлар учун генетик хавф эҳтимолини камлигини намойиш этди.

Валацикловир сичқонлар ва каламушларда ўтказилган биологик синамаларда канцероген самарани намойиш этмаган.

Репродуктив токсикология

Оғир орқали қабул қилинганида валацикловир эркак ва урғочи каламушларда фертиллиликни бузилишларини чақирмаган.

Юқори парентерал дозалар қабул қилинганида каламушлар ва итларда мойкнинг атрофияси ва асперматогенез кузатилган

Валацикловир каламушлар ва қуёнларда тератоген таъсир кўрсатмаган. Валацикловир ацикловиргача деярли тўлиқ метаболизмга учрайди. Тератогенликни ўрганиш юзасидан умумий қабул қилинган синамаларда ацикловирни тери остига юбориш каламушларда ва қуёнларда тератоген самаралар чақирмаган. Каламушларда ўтказилган қўшимча тадқиқотларда препарат плазмадаги ацикловирнинг концентрациясини 100 мкг/мл гача ошишини ва она организмида токсик самаралар чақирадиган дозаларда тери остига юборилганида ҳомилани ривожланишида бузилишлар аниқланган.

Қўлланилиши

– Ўраб олувчи герпесни (ўраб олувчи темиртки) даволаш. Валтрекс оғрикни йўқолишини тезлаштиради, унинг давомийлигини ва Varicella zoster вируси чақирган оғриқлари, шу жумладан ўткир ва постгерпетик невралгияси бўлган беморлар фойзини камайтиради.

– Оддий герпес вируси (ОГВ) чақирган тери ва шиллик қаватларнинг инфекцияларини, шу жумладан биринчи марта аниқланган ва қайталанувчи генитал герпесни даволаш.

– Лабиал герпесни даволаш (лаб иситмаси).

– ОГВ чақирган тери ва шиллик қаватларнинг инфекцияларини қайталанишларини, шу жумладан генитал герпесни олдини олиш (супрессия).

– Агар Валтрекс хавфсиз секс билан бирга супрессив даволаш сифатида қабул қилинса, у соғлом шерикнинг генитал герпес билан инфекцияланишини пасайтириши мумкин.

– Аъзолар трансплантациясида пайдо бўладиган цитомегаловирус (ЦМВ) инфекциясини олдини олиш. Валтрекс ёрдамида ЦМВ профилактикаси трансплантантни ўткир кўчиш реакцияси (буйрак трансплантантлари бўлган пациентларда), оппортуник инфекциялар ва бошқа герпес вирус инфекцияларнинг (оддий герпес вируси (ОГВ), Varicella zoster вируси (ВЗВ)) яққоллигини сусайтиради.

Қўллаш усули ва дозалари

Varicella zoster вируси томонидан чақирилган инфекцияларни даволаш

Катталар

Ўраб олувчи герпес (ўраб олувчи темиртки), шу жумладан офтальмик ўраб олувчи темиртки

Валацикловир 1000 мг дозада суткада 3 марта 7 кун давомида буюрилади.

Болалар (1 ёшдан 12 ёшгача)

Ўраб олувчи герпес

Ўраб олувчи герпес билан касалланган болаларда валацикловирнинг хавфсизлиги ва самарадорлиги баҳоланмаган.

Кекса ёшдаги пациентлар

Кекса ёшдаги пациентларда буйрак етишмовчилигини бўлиш эҳтимолини ҳисобга олиш лозим ва шунга қараб, дозани тегишли равишда тўғрилаш лозим бўлади (бундан кейинги *Буйрак етишмовчилиги* бўлимини қаранг). Адекват сув балансини тутиб туриш керак.

Буйрак етишмовчилиги

Буйрак фаолиятини бузилиши бўлган пациентларда валацикловири буюрилганда эҳтиёткорликка амал қилиш лозим. Адекват сув-электролит балансини тутиб туриш керак. Буйрак фаолияти сезиларли даражада пасайиб кетган пациентларда валацикловирининг дозасини 1 жадвалга мувофиқ равишда камайтириш тавсия этилади.

Креатинин клиренси < 50 мл/мин/1,73 м² бўлган болаларда валацикловири қўллаш тажрибаси йўқ.

Даврий гемодиализда бўлган пациентларда, валацикловири гемодиализ сеансидан сўнг қабул қилиш тавсия этилади.

1 жадвал. Буйрак етишмовчилиги бўлган катта пациентлар ва ўсмирлар учун валацикловирининг дозасини танлаб олиш

Кўрсатмалар	Креатинин клиренси мл/мин	Валацикловирининг дозаси
<i>Ўраб олувчи герпес (даволаш)</i> имунитети сақланиб қолган ёки паст бўлган катта пациентлар	камида 50	1 г суткада 3 марта
	30 - 49	1 г суткада 2 марта
	10 - 29	1 г суткада 1 марта
	10 дан кам	500 мг суткада 1 марта
<i>Оддий (даволаш)</i> - имунитети сақланиб қолган катталар ва ўсмирлар	камида 30	500 мг суткада 2 марта
	30 дан кам	500 мг суткада 1 марта
<i>Лабил герпес (даволаш)</i> имунитети сақланиб қолган катталар ва ўсмирлар	камида 50	2 г 2 марта бир кун давомида
	30 - 49	1 г икки марта бир кун давомида
	10 - 29	500 г икки марта бир кун давомида
	10 дан кам	500 мг бир марта
<i>Оддий герпес олдини олиш (супрессия)</i>		
- имунитети сақланиб қолган катталар ва ўсмирлар	камида 30	500 мг суткада 1 марта *
	30 дан кам	250 мг суткада 1 марта
- имунитети паст бўлган катталар ва ўсмирлар	камида 30	500 мг суткада 2 марта
	30 дан кам	500 мг суткада 1 марта
<i>Цитомегаловирус (олдини олиш)</i> Катталар ва ўсмирлар	камида 75	2 г суткада 4 марта
	50 дан 75 гача	1,5 г суткада 4 марта
	25 дан 50 гача	1,5 г суткада 3 марта
	10 дан 25 гача	1,5 г суткада 2 марта
	10 дан кам ёки диализ	1,5 г суткада 1 марта

Жигар етишмовчилиги

Валацикловирининг 1 г дозаси билан ўтказилган тадқиқотлар кучсиз ёки ўртача намоён бўлган жигар цирроз (жигарнинг синтетик фаолияти сақланган) бўлган пациентларда жигар фаолиятини бузилишларида валацикловирининг дозасини тўғрилаш талаб қилинмаслигини намоёниш этган. Оғир жигар циррози (жигарнинг синтетик фаолиятини бузилиши ва портокавал анастомози) бўлган пациентларда препаратнинг фармакокинетикаси текширилганида ҳам, дозалаш тартибини тўғрилаш кераклигидан

далолат берувчи маълумотлар олинмаган; бироқ валацикловир препаратини қўллашни клиник тажрибаси бу гуруҳ пациентларда чекланган.

Оддий герпес вируси томонидан чақирилган инфекцияларни даволаш

Иммунитети сақланган катталар ва ўсмирлар (12 ёш ва ундан катта)

Валацикловир 500 мг дозада суткада 2 марта буюрилади. Қайталанишлар бўлган ҳолларда даволаш 3 ёки 5 кун давом этиши керак. Оғирроқ бирламчи ҳолларда даволашни иложи борича тезроқ бошлаш керак, унинг давомийлиги эса 5 дан 10 кунгача оширилиши керак. ОГВ ни қайталанишларида валацикловирни продромал даврида ёки касалликнинг биринчи белгилари пайдо бўлганидан кейин дарҳол буюриш идеал ҳисобланади. Агар валацикловирни оддий герпесни қайталанишининг илк симптомлари пайдо бўлганда қўлланса, у ушбу шикастланишларни олдини олиши мумкин.

Лабиял герпесни (учуқни) даволаш учун муқобили сифатида валацикловирни 2 г дозада 1 кун давомида буюриш самаралидир. Иккинчи дозани биринчи доза қабул қилгандан кейин тахминан 12 соат ўтгач қабул қилиш керак (лекин камида 6 соат ўтгач). Бундай даволаш тартибида даволаш давомийлиги 1 кундан ошмаслиги керак, чунки кўшимча клиник афзалликларни бермайди. Даволашни учуқнинг энг эрта симптомлари (яъни чимчиланиш, қичишиш, ачишиш) пайдо бўлганида бошлаш керак.

Болалар

ОГВ чақирган инфекция билан касалланган болаларда валацикловирнинг самараси баҳоланмаган.

Кекса ёшли шахслар

Кекса ёшли пациентларда буйрак етишмовчилиги бўлиши эҳтимолини ҳисобга олиш лозим ва доза мос равишда тўғриланиши керак бўлади (*Буйрак етишмовчилиги бўлимини қаранг*). Адекват сув балансини тутиб туриш керак.

Буйрак етишмовчилиги

Буйрак фаолиятини бузилиши бўлган пациентларда валацикловирни белгилашда эҳтиёт бўлиш лозим. Адекват сув балансини тутиб туриш керак.

Буйрак фаолияти сезиларли даражада пасайиб кетган пациентларда валацикловир дозасини 1 жадвалга мос равишда камайтириш тавсия этилади.

Креатинин клиренси < 50 мл/мин/1,73 м² бўлган болаларда валацикловирни қўллаш тажрибаси йўқ.

Жигар етишмовчилиги

Валацикловирнинг 1 г дозаси билан ўтказилган текширишлар кучсиз ёки ўртгача намоён бўлган жигар циррози бўлган (жигарнинг синтетик фаолияти сақланган) пациентларда жигар фаолиятини бузилишларида валацикловирнинг дозасини тўғрилаш талаб қилинмаслигини кўрсатган. Оғир жигар циррози (жигарнинг синтетик фаолиятини бузилиши ва портокавал анастомоз) бўлган пациентларда фармакокинетикаси текширилганида ҳам дозалаш тартибини тўғрилаш кераклигидан далолат берувчи маълумотлар олинмаган; бироқ валацикловир препаратини қўллашни клиник тажрибаси бу гуруҳ пациентларда чекланган. Валацикловирнинг юқори дозаларини (суткада 4 г ва кўпроқ) қўллаш ҳақидаги маълумотларни “Махсус кўрсатмалар” бўлиmidан қараш керак.

ОГВ чақирган инфекцияларнинг қайталанишларини олдини олиш (супрессия)

Иммунитети сақланган катталар ва ўсмирлар (12 ёш ва ундан катта)

Валацикловир 500 мг дозада суткада 1 марта буюрилади.

Жуда тез-тез (йилда 10 марта ва кўпроқ) қайталанишларида кўшимча самарага валацикловирни 500 мг суткалик дозада икки қабулга бўлинган ҳолда (250 мг дан суткада 2 марта) буюриш орқали эришиш мумкин.

Иммунтанқислиги бўлган катталар

Иммунтанқислиги бўлган катталар учун валацикловирнинг тавсия қилинган дозаси 500 мг суткада 2 мартани ташкил қилади.

Болалар

ОГВ чақирган супрессия инфекцияси билан касалланган болаларда валацикловирнинг самараси баҳоланмаган.

Кекса ёшли шахслар

Кекса ёшли пациентларда буйрак етишмовчилиги бўлиши эҳтимолини ҳисобга олиш лозим ва доза мос равишда тўғриланиши керак бўлади (*Буйрак етишмовчилиги* бўлимини қаранг). Адекват сув балансини тутиб туриш керак.

Буйрак етишмовчилиги

Буйрак фаолиятини бузилиши бўлган пациентларда валацикловирни белгилашда эҳтиёт бўлиш лозим. Адекват сув балансини тутиб туриш керак.

Буйрак фаолияти сезиларли даражада пасайиб кетган пациентларда валацикловир дозасини 1 жадвалга мос равишда камайтириш тавсия этилади.

Жигар етишмовчилиги

Валацикловирнинг 1 г дозаси билан ўтказилган текширишлар кучсиз ёки ўртача намоён бўлган жигар циррози бўлган (жигарнинг синтетик фаолияти сақланган) пациентларда жигар фаолиятини бузилишларида валацикловирнинг дозасини тўғрилаш талаб қилинмаслигини кўрсатган. Оғир жигар циррози (жигарнинг синтетик фаолиятини бузилиши ва портокавал анастомоз) бўлган пациентларда фармакокинетикаси текширилганида ҳам дозалаш тартибини тўғрилаш кераклиги ҳақида гувоҳлик берувчи маълумотлар олинмаган; бироқ валацикловир препаратини қўллашни клиник тажрибаси бу гуруҳ пациентларда чекланган.

Соғлом шерикни генитал герпеси билан инфекцияланишни олдини олишКатталар

Иммунитети сақланган ва йилига 9 мартагача зўрайиши бўлган гетеросексуал катталар валацикловирни 500 мг дан суткада 1 марта қабул қилишлари керак.

Беморларнинг бошқа популяцияларида инфекцияланишнинг олдини олиш бўйича маълумотлар йўқ.

Кекса ёшли шахслар

Кекса ёшли пациентларда буйрак етишмовчилиги бўлиши эҳтимолини ҳисобга олиш лозим ва доза мос равишда тўғриланиши керак бўлади (*Буйрак етишмовчилиги* бўлимини қаранг). Адекват сув балансини тутиб туриш керак.

Буйрак етишмовчилиги

Буйрак фаолиятини бузилиши бўлган пациентларда валацикловирни белгилашда эҳтиёт бўлиш лозим. Адекват сув балансини тутиб туриш керак.

Буйрак фаолияти сезиларли даражада пасайиб кетган пациентларда валацикловир дозасини 1 жадвалга мос равишда камайтириш тавсия этилади.

Жигар етишмовчилиги

Валацикловирнинг 1 г дозаси билан ўтказилган текширишлар кучсиз ёки ўртача намоён бўлган жигар циррози бўлган (жигарнинг синтетик фаолияти сақланган) пациентларда жигар фаолиятини бузилишларида валацикловирнинг дозасини тўғрилаш талаб қилинмаслигини кўрсатган. Оғир жигар циррози (жигарнинг синтетик фаолиятини бузилиши ва портокавал анастомоз) бўлган пациентларда фармакокинетикаси текширилганида ҳам дозалаш тартибини тўғрилаш кераклиги ҳақида гувоҳлик берувчи маълумотлар олинмаган; бироқ валацикловир препаратини қўллашни клиник тажрибаси бу гуруҳ пациентларда чекланган.

Цитомегаловирусли (ЦМВ) инфекцияни юқиши ва касалланишни олдини олишКатталар ва ўсмирлар (12 ёшдан бошлаб)

Валацикловирни 2 г дозада суткада 4 марта трансплантация ўтказилганидан кейин иложи борича эртароқ буюриш тавсия қилинади. Дозани креатинин клиренсига қараб камайтириш керак (*Буйрак етишмовчилиги* бўлимига қаранг).

Даволаш давомийлиги одатда 90 кунни ташкил қилади, бироқ инфекция ривожланишини юқори хавфи бўлган беморларда даволаш курси оширилиши мумкин.

Болалар

Цитомегаловирусли (ЦМВ) инфекция билан касалланиш ва уни юқтиришни олдини олиш мақсадида болаларда валацикловирнинг хавфсизлиги ва самараси баҳоланмаган.

Кекса ёшдаги шахслар

Кекса ёшдаги пациентларда буйрак етишмовчилиги бўлиши эҳтимолини ҳисобга олиш лозим ва доза мос равишда тўғриланиши керак бўлади. (*Буйрак етишмовчилиги* бўлимини қаранг). Адекват сув балансини тутиб туриш керак.

Буйрак етишмовчилиги

Буйрак фаолиятини бузилиши бўлган пациентларда валацикловирни белгилашда эҳтиёт бўлиш лозим. Адекват сув балансини тутиб туриш керак.

Буйрак фаолияти сезиларли даражада пасайиб кетган пациентларда валацикловир дозасини 1 жадвалга мос равишда камайтириш тавсия этилади.

Креатинин клиренсини тез-тез, айниқса буйрак фаолияти тез ўзгарган пайтда, масалан трансплантациядан кейин ёки трансплантатнинг битиб кетишидан кейин дарҳол аниқлаш зарур бўлади. Валацикловир дозаси мос равишда тўғриланиши лозим.

Жигар етишмовчилиги

Валацикловирнинг 1 г дозаси билан ўтказилган текширишлар кучсиз ёки ўртача намоён бўлган жигар циррози бўлган (жигарнинг синтетик фаолияти сақланган) пациентларда жигар фаолиятини бузилишларида валацикловирнинг дозасини тўғрилаш талаб қилинмаслигини кўрсатган. Оғир жигар циррози (жигарнинг синтетик фаолиятини бузилиши ва портокавал анастомоз) бўлган пациентларда фармакокинетикаси текширилганида ҳам дозалаш тартибини тўғрилаш кераклиги ҳақида гувоҳлик берувчи маълумотлар олинмаган; бироқ валацикловир препаратини қўллашни клиник тажрибаси бу гуруҳ пациентларда чекланган. Валацикловирнинг юқори дозаларини (суткада 4 г ва кўпроқ) қўллаш ҳақидаги маълумотларни “*Махсус кўрсатмалар*” бўлиmidан қараш керак.

Қўллаш ва муомала қилиш

Қўллаш бўйича махсус йўриқнома йўқ.

Ножўя таъсирлари

Пайдо бўлишини тез-тезлигининг бўйича ножўя таъсирлари қуйидаги категорияларга бўлинган:

жуда тез-тез	≥ 10 дан 1
тез-тез	≥ 100 дан 1 ва < 10 дан 1
тез-тез эмас	≥ 1000 дан 1 ва < 100 дан 1
кам	≥ 10000 дан 1 ва < 1000 дан 1
жуда кам	< 10000 дан 1

Ножўя реакцияларининг тез-тезлигини категориясини аниқлаш учун клиник синовларнинг маълумотлари ишлатилган, агарда текширишларда валацикловир билан уларни алоқаси ҳақида далиллар бўлса (яъни Валтрекс ва плацебо қабул қилган пациентлар орасида статистик аҳамиятли фарқ бўлса). Бошқа ножўя реакцияларига тез-тезлигини белгилаш учун спонтан пост-маркетинг маълумотлар ишлатилган.

Клиник синовларнинг маълумотлари

Нерв тизими томонидан бузилишлар

Тез-тез: бош оғриғи.

Меъда-ичак йўллари томонидан бузилишлар

Тез-тез: кўнгил айнаши.

Пост-маркетинг текширишларнинг маълумотлари

Қон ва лимфа тизими томонидан бузилишлар

Жуда кам: лейкопения, тромбоцитопения. Лейкопения ҳақида асосан иммун танқислиги бўлган пациентларда хабар берилган.

Иммун тизими томонидан бузилишлар

Жуда кам: анафилаксия.

Рухий бузилишлар ва нерв тизими томонидан бузилишлар

Кам: бош айланиши, онгни чалкашиши, галлюцинациялар, аклий қобилиятни пасайиши.

Жуда кам: кўзғалиш, тремор, атаксия, дизартрия, психотик симптомлар, тиришишлар, энцефалопатия, кома.

Юқорида кўрсатилган реакциялар қайтувчи ва одатда буйраклар фаолиятини бузилиши бўлган беморларда ёки бошқа мойиллик ҳолатлари фониди кузатилади. Кўчириб ўтказилган аъзоси бўлган Валтрекснинг юқори дозаларда (суткада 8 г) олаётган беморларда, цитомегаловирус инфекциясини олдини олиш учун, камроқ дозаларни қабул қилганга қараганда, неврологик реакциялар кўпроқ ривожланади.

Нафас тизими, кўкрак қафаси аъзолари ва кўкс оралиги томонидан бузилишлар

Тез-тез эмас: диспноэ.

Меъда-ичак йўллари томонидан бузилишлар

Кам: қоринда дискомфорт ҳисси, қусиш, диарея.

Жигар ва ўт йўллари томонидан бузилишлар

Жуда кам: жигарнинг функционал синамаларини қайтувчи бузилишлари, улар баъзида гепатитнинг кўриниши каби баҳоланади.

Тери ва тери ости клетчаткаси томонидан бузилишлар

Тез-тез эмас: тошма, шу жумладан фотосезувчанлик кўринишлари.

Кам: қичишиш.

Жуда кам: эшакеми, ангионевротик шиш.

Буйрак ва сийдик чиқариш йўллари томонидан бузилишлар

Кам: буйраклар фаолиятини бузилиши.

Жуда кам: ўткир буйрак етишмовчилиги, буйрак санчиғи.

Буйрак санчиғи буйраклар фаолиятини бузилиши билан боғлиқ бўлиши мумкин.

Бошқалар: Иммунитетни оғир бузилишлари бўлган пациентларда, айниқса ОИТСнинг кечки босқичида, валацикловири узок муддат давомида юқори дозаларда (суткада 8 г ҳар куни) қабул қилаётган, буйрак етишмовчилиги, микроангиопатик гемолитик анемия ва тромбоцитемия (баъзида бирга) ҳоллари кузатилган. Бундай ножўя реакциялар шундай касалликлари бўлган, лекин валацикловири қабул қилмаган пациентларда ҳам аниқланган.

Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар

Валацикловирига, ацикловирига ва препаратнинг таркибига кирувчи ҳар қандай бошқа компонентига юқори сезувчанликда қўллаш мумкин эмас.

Дориларнинг ўзаро таъсири

Клиник аҳамиятли ўзаро таъсири аниқланмаган.

Ацикловир сийдик билан асосан ўзгармаган ҳолда фаол буйрак найчалари секрецияси йўли билан чиқарилади. Шу механизмни блокловчи бир вақтда қабул қилинаётган ҳар қандай препаратлар, валацикловир қабул қилинганидан кейин плазмадаги ацикловирнинг концентрациясини ошириши мумкин.

Валацикловир 1 г дозада қабул қилинганидан кейин, буйрак найчалари секрециясини блокловчи циметидин ва пробенецид, ацикловирнинг АУСни оширади ва унинг буйрак клиренсини камайтиради. Бироқ бунда валацикловирнинг дозасини тўғрилаш талаб қилинмайди, чунки ацикловир кенг терапевтик индексга эга.

Лабиал герпес (лаб учуқлари) ни даволаш ва ЦМВ билан касалланиш ва уни юқтиришнинг олдини олиш

Валацикловири юқори дозаларда (кунига 4 г ва ундан кўпроқ) ва чиқарилиш йўли учун ацикловир билан рақобатлашувчи дори препаратлари билан бир вақтда қўлланганда эҳтиёткорликка риоя қилиш керак, чунки плазмада бир ёки иккала препаратнинг ёки

уларнинг метаболитини даражасини ошишининг потенциал хавфи мавжуд. Бу препаратлар бир вақтда қўлланганида ацикловирнинг ва трансплантацияда қўлланадиган иммуносупрессантнинг фаол бўлмаган метаболити микофенолат мофетилнинг АУС кўрсаткичини ошиши аниқланган. Шунингдек валацикловирни юқорироқ дозаларда (кунига 4 г ва ундан кўпроқ дозаларда) буйракнинг бошқа фаолиятини бузувчи препаратлар билан (масалан, циклоспорин, такролимус) бирга қўлланганда ҳам эҳтиёткорликка риоя қилиш (буйрак фаолиятини ўзгаришларини кузатиш) керак.

Номутаносиблик

Маълумотлар йўқ.

Махсус кўрсатмалар

Организмнинг гидратациясини даражаси: Дегидратация хавфи бўлган пациентларга, айниқса кекса ёшли пациентларда суюқликнинг ўрнини адекват тўлдирилишини таъминлаш керак.

Буйрак этишмовчилиги ва кекса ёшли шахслар: Ацикловир буйрак орқали чиқарилади, шу боис буйрак фаолияти бузилган пациентларда валацикловирнинг дозасини камайтириш лозим (*Кўллаш усуллари ва дозалар бўлимини қаранг*). Кекса ёшли пациентларда буйрак фаолияти бутунлай пасайган бўлиши мумкин, шунинг учун ушбу гуруҳнинг пациентларида дозани камайтириш зарурияти кўриб чиқилиши керак. Буйрак фаолияти бузилган ва кекса ёшли пациентларда неврологик асоратларни ривожланиш хавфи ошиб кетади, ва улар синчков кузатув остида бўлишлари лозим бўлади. Қайд этилган ҳолатларда юқорида кўрсатилган реакциялар кўпчилик ҳолатларда даволаш тўхтаганидан кейин қайтувчан бўлади. (*Ножўя таъсирлар бўлимини қаранг*).

Лабил герпес (лаб учуқлари) ни даволаш ва ЦМВ билан касалланиш ва уни юқишни олдини олиш

Жигар этишмовчилигида ва жигар трансплантациясида валацикловирнинг юқорироқ дозаларини қўлланиши:

Жигар касалликлари бўлган беморларда валацикловирни юқори дозаларда қўллаш (суткада 4 г ва кўпроқ) бўйича маълумотлар йўқ, шунинг учун препаратни бу гуруҳ пациентларида юқори дозаларда эҳтиёткорлик билан қўллаш керак. Жигар кўчириб ўтказилган пациентларда валацикловирнинг таъсирини ўрганиш бўйича махсус текширишлар ўтказилмаган; бироқ олдини олиш мақсадида ацикловирни юқори дозаларда қўллаш ЦМВ билан касалланиш ва уни юқтириш қайтарилишини пасайтириш кўрсатиб берилган.

Соғлом шерикни генитал герпеси билан инфекцияланишни олдини олиш: Валацикловир билан супрессив терапияни амалга ошириш генитал герпеснинг юқиш хавфини пасайтиради, бироқ герпетик инфекцияни даволамайди ва вируснинг юқиш хавфини истисно қилмайди. Валацикловирли терапияни хавфсиз секс қоидаларига риоя қилган ҳолда қўшиб олиб бориш тавсия этилади.

Ҳомиладорлик ва лактация пайтида қўллаш

Фертилик

Ҳайвонларда ўтказилган тадқиқотлар натижаларига кўра валацикловир фертиликка таъсир қилмаган. Бироқ ацикловир юқори парентерал дозаларини қўлланилиши каламуш ва итларда тестикуляр самара келтириб чиқарган (*Клиникагача бўлган маълумотлар*).

Валацикловирнинг фертиликка таъсир қилишини ўрганиш бўйича клиник тадқиқотлар ўтказилмаган, бироқ 20 нафар пациент томонидан 400 мг дан 1 г ли дозагача бўлган миқдорда ҳар кунги қабул қилишнинг 6 ойидан кейин сперматозоидлар миқдори, морфологияси ва ҳаракатчанлигида ўзгаришлар сезилмаган.

Ҳомиладорлик

Ҳомиладорлик пайтида валацикловирни қўллаш тўғрисидаги маълумотлар чекланган. Ҳомиладорлик пайтида валацикловирни фақат, потенциал фойда потенциал хавфдан устун бўлгандагина қўллаш керак.

Валацикловир ёки ацикловирнинг ихтиёрий шаклини қабул қилган мос равишда 111 ва 1246 аёллардаги ҳомиладорликнинг якунига етиши тўғрисидаги қайд этилган маълумотлар (мос равишда 29 ва 756 та ҳомиладор аёллар валацикловир ёки ацикловирнинг ихтиёрий шаклини ҳомиладорликнинг I триместрида қабул қилишган), ацикловир қабул қилган аёлларнинг болаларида умумий популяцияга нисбатан туғма дефектлар сонининг ошмаганлигини кўрсатди. Бирорта ҳам туғма дефект уларнинг юзага келишининг ягона сабабини аниқлаш учун ноёб ёки барқарор характерга эга бўлмаган. Кузатилаётганларнинг сони кўп бўлмаганлигини ҳисобга олиб, ҳомиладор аёлларда валацикловирни қўллашнинг хавфсизлиги тўғрисида ҳаққоний ва узил-кесил хулоса чиқариш мумкин эмас (шунингдек *Фармакокинетикаси* бўлимини қаранг).

Лактация

Валацикловирнинг асосий метаболити ацикловир кўкрак сути билан чиқарилади. Валацикловир ичга 500 мг дозада қабул қилинганидан кейин кўкрак сутидаги ацикловирнинг C_{max} 0,5-2,3 марта (ўртача 1,4 марта) она қони плазмасидаги ацикловирнинг мувофиқ концентрациясидан юқори бўлган. Кўкрак сутида бўлган ацикловирнинг AUC ни она плазмасидаги ацикловирнинг AUC га нисбати 1,4 дан 2,6 гача (ўртача қиймати 2,2) ўзгариб туради. Кўкрак сутидаги ацикловирнинг концентрациясини ўртача қиймати 2,24 мкг/мл (9,95 мкгМ) ни ташкил қилади. Она валацикловирни 500 мг дозада суткада 2 марта қабул қилганида, бола уни ичга тахминан суткада 0,61 мг/кг дозада ацикловир қабул қилганидек таъсирга дучор бўлади. Ацикловирни кўкрак сутидан ярим чиқарилиш даври худди қон плазмасидагидек бўлади.

Валацикловир она плазмасида, кўкрак сутида ёки боланинг сийдигида ўзгармаган ҳолда аниқланмайди.

Валацикловирни эмизикли оналарга эҳтиёткорлик билан буюриш керак. Бироқ ацикловир вена ичига суткасига 30 мг/г дозаларда юбориш орқали оддий герпес вируси чақирган инфекцияларни чақалоқларда даволаш учун қўлланилади.

Транспорт воситаларини бошқариш ва бошқа механизмлар билан ишлаш қобилятига таъсири

Пациентнинг автомобили бошқариш ёки бошқа механизмлар билан ишлаш қобилятини баҳолашда унинг клиник ҳолатини ва валацикловир ножўя таъсирининг профилини ҳисобга олиш лозим бўлади. Бу масала бўйича клиник тадқиқотларнинг маълумотлари йўқ бўлиб, валацикловир фармакологияси бирота салбий таъсирнинг мавжудлигини кутиш учун асос бўла олмайди.

Дозани ошириб юборилиши

Симптомлари ва белгилари

Валацикловирнинг дозаси ошириб юборилганида ўткир буйрак етишмовчилиги ва неврологик симптомлар, шу жумладан онгни чалкашиши, галлюцинациялар, қўзғалиш, онгни хиралашини ва кома ҳолатлари тўғрисида хабар берилган. Тасодифан дозани ошириб юборишдан сақланиш учун, эҳтиёткорликка риоя қилиш керак. Дозани такроран ошириб юборилишининг кўпчилик ҳоллари препаратни, доза тегишли равишда тўғриланмаган буйрак фаолиятини бузилиши бўлган пациентларда ва кекса пациентларда қўлланиши билан боғлиқ бўлган.

Даволаш

Заҳарли таъсирининг белгиларини аниқлаш учун беморлар синчков тиббий кузатувда бўлишлари керак. Гемодиализ ацикловирни қондан чиқарилишини анча кучайтиради ва пациентларда дозани ошириб юборилиши симптомларини даволашда танлов усули бўлиб ҳисобланиши мумкин.

Чиқарилиш шакли

Плёнқа қобиқ билан қопланган таблеткалар 500 мг, № 10.

10 таблеткадан контур уяли ўрамда (блистерда) ПВХ/алюмин фольга.

1 контур ўрамдан (1x10) тиббиётда қўлланилишига доир йўриқномаси билан бирга картон кутида.

Сақлаш шароити

30°C дан юқори бўлмаган ҳароратда сақлансин.

Болалар ололмайдиган жойда сақлансин.

Яроқлилик муддати

36 ой.

Яроқлилик муддати ўтгач қўлланилмасин.

Дорихоналардан бериш тартиби

Рецепт бўйича.

Рўйхатдан ўтказилганлик гувоҳномасининг эгаси

GlaxoSmithKline Export Limited
980 Great West Road, Brentford,
Middlesex, TW8 9GS
UK

ГлаксоСмитКляйн Экспорт Лимитед
980 Грейт Вест Роад, Брентфорд,
Мидлсекс, TW8 9GS
Буюк Британия

Ишлаб чиқарувчи

Glaxo Wellcome S.A.*
Avenida de Extremadura 3,
09400 Aranda de Duero, Burgos,
Spain

Глаксо Вэлком С.А.*
Авенида дэ Экстремадура 3,
09400 Аранда дэ Дуэро, Бургос,
Испания

* GlaxoSmithKline компанияси гуруҳи аъзоси

Савдо белгиси GSK компанияси гуруҳига тегишли ёки лицензия берилган.

©2011 GSK компаниялари гуруҳи ёки уларнинг лицензиарлари.

Ўзбекистон Республикаси ҳудудида дори воситаларининг сифати бўйича эътирозлар (таклифлар) ни қабул қилувчи ташкилотнинг номи ва манзили

“NOVOTEK” МЧЖ

Ўзбекистон Республикаси, 100084, Тошкент ш., Ниёзбек Йўли кўч., 2.

Тел.: +99871 1206035

Мобил телефони: +99899 8955556; +99890 3280128

Факс: +99871 1207306

E-mail: ved@novotek.uz, oax70065@gsk.com