

Rx: Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

1. Tên thuốc: HADICLOVIR.

2. Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc.

“*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng*”

“*Đề xa tầm tay trẻ em*”

“*Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc*”

3. Thành phần công thức thuốc.

Dược chất: Aciclovir 8% w/v

Tá dược: Sorbitol 70%, Propylene glycol, Polysorbat 80, Glycerol, Xanthan gum, Sodium benzoat, Hương chanh, Nước tinh khiết.

4. Dạng bào chế: Hỗn dịch uống

5. Chỉ định.

Hadiclovir được chỉ định để:

- Điều trị nhiễm virus Herpes simplex (HSV) ở da và niêm mạc, bao gồm cả nhiễm khởi đầu và tái phát nhiễm Herpes sinh dục (ngoại trừ nhiễm HSV sơ sinh và nhiễm HSV nặng ở trẻ em suy giảm miễn dịch).
- Ngăn ngừa tái phát nhiễm Herpes simplex ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch.
- Phòng ngừa nhiễm Herpes simplex ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch.
- Điều trị nhiễm Herpes zoster (bệnh zona) và Varicella (bệnh thủy đậu).

6. Cách dùng, liều dùng.

Cách dùng

Dùng đường uống. Lắc kỹ trước khi dùng

Liều dùng

Người lớn

Điều trị nhiễm virus Herpes simplex:

200 mg Aciclovir x 5 lần/ngày, cách nhau mỗi 4 giờ, bỏ qua liều ban đêm. Thời gian điều trị nên kéo dài 5 ngày, nhưng trong trường hợp nhiễm khởi đầu nặng, có thể kéo dài thêm thời gian điều trị.

Ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch nặng (ví dụ sau ghép tủy) hay ở bệnh nhân kém hấp thu qua đường ruột, có thể gấp đôi liều đến 400 mg.

Nên bắt đầu dùng thuốc càng sớm càng tốt ngay sau khi bị nhiễm. Đối với các đợt tái nhiễm điều này tốt nhất nên được xem xét trong suốt giai đoạn tiền triệu chứng hoặc khi xuất hiện các tổn thương đầu tiên.

Ngăn ngừa tái phát nhiễm Herpes simplex ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch:

200 mg x 4 lần/ngày, cách nhau mỗi 6 giờ.

Nhiều bệnh nhân đáp ứng với liều 400 mg x 2 lần/ngày, cách nhau mỗi 12 giờ.

Việc điều chỉnh liều xuống còn 200 mg aciclovir x 3 lần/ngày cách nhau mỗi 8 giờ hoặc thậm chí 200 mg aciclovir x 2 lần/ngày cách nhau mỗi 12 giờ có thể có hiệu quả.

Một số bệnh nhân có thể bị nhiễm trùng đợt biến với tổng liều 800 mg Hadiclovir hàng ngày.

Nên ngưng điều trị định kỳ cách mỗi 6 – 12 tháng, để theo dõi các thay đổi có thể có trong lịch sử tự nhiên của bệnh.

Phòng ngừa nhiễm Herpes simplex ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch:

200 mg aciclovir x 4 lần/ngày, cách nhau mỗi 6 giờ.

Ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch nặng (ví dụ sau ghép tủy) hoặc bệnh nhân kém hấp thu qua đường ruột, có thể gấp đôi liều đến 400 mg.

Thời gian dùng thuốc để phòng bệnh được xác định dựa vào khoảng thời gian có nguy cơ.

Điều trị nhiễm Herpes zoster (bệnh zona) và Varicella (bệnh thủy đậu):

800 mg x 5 lần/ngày, cách nhau mỗi 4 giờ, bỏ qua liều ban đêm. Thời gian điều trị nên kéo dài 7 ngày.

Ở những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch nghiêm trọng (ví dụ sau khi ghép tủy) hoặc ở những bệnh nhân kém hấp thu qua đường ruột, nên cân nhắc sử dụng dạng tiêm tĩnh mạch.

Nên bắt đầu dùng thuốc càng sớm càng tốt sau khi bắt đầu bị nhiễm trùng: Điều trị Herpes zoster mang lại kết quả tốt hơn nếu bắt đầu càng sớm càng tốt sau khi bắt đầu phát ban. Điều trị thủy đậu ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch nên bắt đầu trong vòng 24 giờ sau khi phát ban.

Trẻ em

Điều trị nhiễm virus Herpes simplex và phòng ngừa nhiễm Herpes simplex ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch:

- Trẻ em ≥ 2 tuổi: Dùng như liều người lớn.
- Trẻ em < 2 tuổi: Dùng nửa liều người lớn.
- Để điều trị nhiễm vi rút herpes ở trẻ sơ sinh, nên dùng aciclovir tiêm tĩnh mạch.
- Không có dữ liệu cụ thể nào về việc ngăn chặn nhiễm herpes simplex hoặc điều trị nhiễm herpes zoster ở trẻ em có khả năng miễn dịch

Điều trị nhiễm Varicella (bệnh thủy đậu):

- Trẻ em ≥ 6 tuổi: 800 mg x 4 lần/ngày.
- Trẻ em 2 – 5 tuổi: 400 mg x 4 lần/ngày.
- Trẻ em dưới 2 tuổi: 200 mg x 4 lần/ngày.

Nên điều trị kéo dài trong 5 ngày.

Có thể tính liều theo 20 mg/kg thể trọng (không quá 800 mg) aciclovir x 4 lần/ngày.

Người cao tuổi

Ở người cao tuổi, tổng độ thanh thải aciclovir trong cơ thể giảm cùng với độ thanh thải creatinin. Cần duy trì bù nước đầy đủ cho bệnh nhân cao tuổi dùng hỗn dịch uống liều cao. Cần chú ý đặc biệt đến việc giảm liều ở bệnh nhân cao tuổi bị suy giảm chức năng thận.

Liều dùng ở người suy thận :

Thận trọng khi dùng aciclovir cho bệnh nhân suy giảm chức năng thận. Cần duy trì đủ nước.

Trong điều trị nhiễm herpes simplex ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận, liều uống khuyến cáo không gây tích lũy aciclovir trên mức nồng độ đã được chứng minh là an toàn khi dùng đường tiêm tĩnh mạch. Tuy nhiên, đối với bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin dưới 10ml / phút) nên dùng liều 200 mg x 2 lần/ngày (12 giờ một lần).

Trong điều trị nhiễm herpes zoster (bệnh zona) và varicella (bệnh thủy đậu), việc điều chỉnh liều được khuyến cáo như sau:

- Suy thận nặng (độ thanh thải creatinin dưới 10ml/phút), liều 800 mg x 2 lần/ngày (cách mỗi 12 giờ).
- Suy thận trung bình (độ thanh thải creatinin 10 - 25ml /phút), liều 800 mg x 3 lần/ngày (cách mỗi 8 giờ).

7. Chống chỉ định.

Quá mẫn với aciclovir, valaciclovir hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc.

Sử dụng cho bệnh nhân suy thận và bệnh nhân cao tuổi:

Aciclovir được thải trừ qua quá trình thanh thải ở thận, do đó phải điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận. Bệnh nhân cao tuổi có khả năng bị giảm chức năng thận do đó nên xem xét đến việc điều chỉnh liều ở nhóm bệnh nhân này. Cả bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân suy thận đều có nguy cơ cao bị các tác dụng phụ về thần kinh và cần được theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu này. Trong các trường hợp được báo cáo, các phản ứng này thường có thể hồi phục khi ngừng điều trị. Các đợt điều trị aciclovir kéo dài hoặc lặp đi lặp lại ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch nặng có thể gây ra sự chọn lọc các chủng virus kém nhạy cảm, có thể không đáp ứng với liệu pháp aciclovir liên tục.

Tình trạng bù nước: Cần chú ý duy trì đủ nước ở những bệnh nhân đang điều trị bằng chế độ uống liều cao, ví dụ như để điều trị nhiễm herpes zoster (4g mỗi ngày), để tránh nguy cơ nhiễm độc thận có thể xảy ra. Nguy cơ suy thận tăng khi dùng đồng thời với các thuốc gây độc cho thận khác.

Dữ liệu hiện có từ các nghiên cứu lâm sàng không đủ để kết luận rằng việc điều trị bằng hỗn dịch uống Aciclovir làm giảm tỷ lệ mắc các biến chứng liên quan đến thủy đậu ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch.

Tá dược:

- Sorbitol: Hadiclovir có chứa 0,735 g sorbitol trong 2,5 ml, do đó bệnh nhân bị rối loạn không dung nạp fructose do di truyền không nên được chỉ định thuốc này.
- Propylene glycol: Hadiclovir có chứa 60 mg propylene glycol trong 2,5 ml, nếu trẻ dưới 4 tuần tuổi, hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ trước khi cho trẻ dùng thuốc, nhất là khi trẻ được cho dùng các thuốc khác có chứa propylene glycol hay alcol.
- Sodium benzoat: Hadiclovir có chứa 20 mg sodium benzoat trong 5 ml, sodium benzoat có thể làm tăng nguy cơ vàng da, vàng mắt ở trẻ sơ sinh (4 tuần tuổi trở xuống).

9. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú.

Thai kì:

Không có bằng chứng cho thấy có sự gia tăng số lượng dị tật bẩm sinh do phơi nhiễm với aciclovir so với những người bình thường và bất kỳ dị tật bẩm sinh nào được mô tả giữa các đối tượng phơi nhiễm với Aciclovir không cho thấy bất kỳ tính duy nhất hoặc mô hình nhất quán nào để gợi ý nguyên nhân chung. Sử dụng aciclovir toàn thân trong các thử nghiệm tiêu chuẩn được quốc tế chấp nhận không gây tác dụng độc cho phôi hoặc gây quái thai ở thỏ, chuột cống hoặc chuột nhắt. Trong một thử nghiệm không tiêu chuẩn trên chuột, các bất thường của bào thai được quan sát thấy nhưng chỉ sau khi dùng liều cao dưới da đến mức gây độc cho mẹ. Sự liên quan về mặt lâm sàng của những phát hiện này là không chắc chắn.

Tuy nhiên, nên cân nhắc giữa lợi ích điều trị với bất kỳ nguy cơ nào có thể xảy ra.

Khả năng sinh sản

Không có bằng chứng cho thấy Hadiclovir có bất kỳ ảnh hưởng nào đến khả năng sinh sản của phụ nữ.

Trong một nghiên cứu trên 20 bệnh nhân nam có số lượng tinh trùng bình thường, aciclovir đường uống được dùng với liều lên đến 1g mỗi ngày trong vòng 6 tháng đã được chứng minh là không có ảnh hưởng đáng kể về mặt lâm sàng đối với số lượng, khả năng di chuyển hoặc hình thái của tinh trùng.

Phụ nữ đang cho con bú

Sau khi uống aciclovir liều 200 mg x 5 lần/ngày, nồng độ aciclovir trong sữa mẹ nằm trong khoảng từ 0,6 - 4,1 lần so với nồng độ tương ứng trong huyết tương. Các mức này có thể khiến trẻ bú mẹ tiếp xúc với liều aciclovir lên đến 0,3 mg/kg/ngày. Do đó cần thận trọng khi sử dụng aciclovir trên phụ nữ cho con bú.

10. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc.

Tình trạng lâm sàng của bệnh nhân và hồ sơ tác dụng không mong muốn của aciclovir nên được lưu ý khi xem xét khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc của bệnh nhân.

Chưa có nghiên cứu nào điều tra ảnh hưởng của aciclovir đến khả năng lái xe, vận hành máy móc. Hơn nữa, tác dụng bất lợi đối với các hoạt động như vậy không thể được dự đoán từ dược lý của hoạt chất.

11. Tương tác, tương kỵ của thuốc.

Aciclovir được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng không biến đổi thông qua sự bài tiết tích cực ở ống thận. Việc dùng đồng thời với bất kỳ thuốc nào cạnh tranh với cơ chế này có thể làm tăng nồng độ aciclovir trong huyết tương.

Probenecid và cimetidine làm tăng AUC của aciclovir theo cơ chế này, và làm giảm độ thanh thải qua thận của aciclovir.

Tương tự, sự gia tăng AUC trong huyết tương của aciclovir và chất chuyển hóa không hoạt tính của mycophenolate mofetil, một thuốc ức chế miễn dịch được sử dụng ở bệnh nhân cấy ghép đã được chứng minh khi sử dụng đồng thời. Tuy nhiên, không cần điều chỉnh liều do khoảng trị liệu của aciclovir rộng.

Một nghiên cứu thử nghiệm trên 5 đối tượng nam giới cho thấy dùng đồng thời với aciclovir làm tăng AUC của **theophylline dùng toàn thân** khoảng 50%. Nên đo nồng độ thuốc trong huyết tương khi điều trị đồng thời với aciclovir.

12. Tác dụng không mong muốn của thuốc.

Tần suất xảy ra tác dụng không mong muốn được xác định theo quy ước sau:

Rất thường gặp (ADR $\geq 1/10$), thường gặp ($1/100 \leq \text{ADR} < 1/10$), ít gặp ($1/1000 \leq \text{ADR} < 1/100$), hiếm gặp ($1/10000 \leq \text{ADR} < 1/1000$), rất hiếm gặp (ADR $< 1/10000$), chưa biết (không thể ước lượng được từ những dữ liệu đã có).

Rối loạn máu và hệ bạch huyết

Rất hiếm gặp: Thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Rối loạn hệ thống miễn dịch

Hiếm gặp: Sốc phản vệ.

Rối loạn hệ thần kinh và tâm thần

Thường gặp: Nhức đầu, chóng mặt.

Rất hiếm gặp: Kích động, lú lẫn, run, mất điều hòa, rối loạn nhịp tim, ảo giác, các triệu chứng loạn thần, co giật, buồn ngủ, bệnh não, hôn mê.

Các tác dụng không mong muốn trên hệ thần kinh và tâm thần có thể hồi phục và thường được báo cáo ở bệnh nhân suy thận, hoặc với các yếu tố gây nguy cơ khác

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất

Hiếm gặp: Khó thở (Dyspnoea)

Rối loạn dạ dày-ruột

Thường gặp: Buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau bụng.

Rối loạn gan mật

Hiếm gặp: Tăng thuận nghịch bilirubin và men gan.

Rất hiếm gặp: Viêm gan, vàng da

Rối loạn da và mô dưới da

Thường gặp: Ngứa, phát ban (bao gồm cả nhạy cảm với ánh sáng)

Ít gặp: Mề đay, rụng tóc nhanh

Rụng tóc lan tỏa cấp tốc có liên quan đến nhiều loại bệnh và các loại thuốc, sự liên hệ của tác dụng không mong muốn này với liệu pháp aciclovir là không chắc chắn.

Hiếm gặp: Phù mạch

Rối loạn thận và tiết niệu

Hiếm gặp: Tăng urê máu và creatinin.

Rất hiếm gặp: Suy thận cấp, đau quặn thận.

Đau thận có thể liên quan đến suy thận và tinh thể niệu

Rối loạn chung

Thường gặp: Mệt mỏi, sốt.

13. Quá liều và cách xử trí.

Dấu hiệu và triệu chứng: Aciclovir được hấp thu một phần qua đường tiêu hóa.

Liều uống một lần lên đến 20 g aciclovir thường không có tác dụng độc

Dùng quá liều aciclovir đường uống lặp đi lặp lại trong vài ngày có liên quan đến các tác dụng trên đường tiêu hóa (như buồn nôn và nôn) và các ảnh hưởng đến thần kinh (nhức đầu và lú lẫn).

Xử trí: Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu nhiễm độc. Thăm tách máu làm tăng đáng kể việc loại bỏ aciclovir khỏi máu, và do đó có thể được coi là một lựa chọn xử trí trong trường hợp quá liều có triệu chứng.

14. Đặc tính dược lực học.

Nhóm dược lý: Thuốc kháng virus dùng toàn thân.

Mã ATC: J05AB01

Aciclovir là một chất tương tự nucleoside nhân purin tổng hợp có hoạt tính ức chế *in vitro* và *in vivo* chống lại virus Herpes ở người bao gồm vi rút Herpes simplex (HSV) loại I và loại II và virus Varicella zoster (VZV).

Hoạt tính ức chế của aciclovir đối với HSV I, HSV II và VZV có tính chọn lọc cao. Enzyme thymidine kinase (TK) ở các tế bào bình thường, không bị nhiễm bệnh không sử dụng aciclovir như là một cơ chất có hiệu quả, do đó độc tính đối với tế bào vật chủ của động vật có vú thấp. Tuy nhiên, TK được mã hóa bởi HSV và VZV chuyển aciclovir thành aciclovir monophosphat, rồi thành diphosphat và cuối cùng thành triphosphat bởi các enzym tế bào. Aciclovir triphosphat cản trở DNA polymerase của virus và gắn kết vào AND virus ức chế sự sao chép ADN và làm kết thúc chuỗi sao chép.

Các đợt điều trị aciclovir kéo dài hoặc lặp đi lặp lại ở những người bị suy giảm miễn dịch nghiêm trọng có thể dẫn đến việc chọn lọc các chủng vi rút có độ nhạy cảm giảm, có thể không đáp ứng với việc tiếp tục điều trị bằng aciclovir.

Các đợt điều trị aciclovir kéo dài hoặc lặp đi lặp lại ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch nặng có thể gây ra sự chọn lọc các chủng virus kém nhạy cảm, có thể không đáp ứng với liệu pháp aciclovir liên tục

Hầu hết các chủng phân lập lâm sàng bị giảm độ nhạy đã bị thiếu hụt TK virus tương đối; tuy nhiên, các chủng có TK virus bị thay đổi hoặc DNA polymerase của virus cũng đã được báo cáo. Sự tiếp xúc *in vitro* của các chủng HSV với aciclovir cũng có thể dẫn đến sự xuất hiện của các chủng ít nhạy cảm hơn. Mọi quan hệ giữa độ nhạy *in vitro* của các chủng HSV phân lập và đáp ứng lâm sàng với liệu pháp aciclovir là không rõ ràng.

15. Đặc tính dược động học:

Aciclovir chỉ được hấp thu một phần ở ruột. Nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương ở trạng thái ổn định (C^{ss} max) sau khi dùng liều 200 mg aciclovir trong 4 giờ là 3,1

microMol (0,7 microgam/ml) và nồng độ đáy tương đương trong huyết tương (C^{ss} min) là 1,8 microMol (0,4 microgam/ml).

Các nồng độ C_{max} tương ứng ở trạng thái ổn định sau khi dùng liều 400 mg và 800 mg aciclovir trong 4 giờ là 5,3 microMol (1,2 microgam/ml) và 8 microMol (1,8 microgam/ml) và C_{min} tương ứng là 2,7 microMol (0,6 microgam/ml) và 4 microMol (0,9 microgam/ml).

Ở người lớn, thời gian bán thải cuối cùng trong huyết tương sau khi tiêm aciclovir tĩnh mạch là khoảng 2,9 giờ. Phần lớn thuốc được thải trừ qua thận dưới dạng không đổi. Độ thanh thải qua thận của aciclovir lớn hơn đáng kể so với độ thanh thải creatinin, cho thấy sự bài tiết qua ống thận cùng với quá trình lọc ở cầu thận đã góp phần thải trừ thuốc qua thận. 9-carboxymethoxymethylguanine là chất chuyển hóa đáng kể duy nhất của aciclovir, và chiếm 10-15% liều dùng được bài tiết qua nước tiểu. Khi dùng aciclovir một giờ sau khi uống 1 g probenecid, thời gian bán hủy cuối cùng và diện tích dưới đường cong thời gian nồng độ trong huyết tương được kéo dài thêm 18% và 40% tương ứng.

Ở người lớn, nồng độ đỉnh trong huyết tương ở trạng thái ổn định (C^{ss} max) sau khi truyền một giờ 2,5mg/Kg, 5mg/Kg và 10mg/Kg là 22,7 microMol (5,1 microgam/ml), 43,6 microMol (9,8 microgam/ml) và 92 microMol (20,7 microgam/ml) tương ứng. Các mức nồng độ đáy tương ứng (C^{ss} min) 7 giờ sau đó lần lượt là 2,2 microMol (0,5 microgam/ml), 3,1 microMol (0,7 microgam/ml) và 10,2 microMol (2,3 microgam/ml).

Ở trẻ em trên 1 tuổi, nồng độ đỉnh trung bình (C^{ss} max) và nồng độ đáy (C^{ss} min) tương tự nhau được quan sát thấy khi liều 250mg/m² được thay thế cho liều 5mg/Kg và liều 500mg/m² được thay thế cho liều 10mg/Kg.

Ở trẻ sơ sinh (0 đến 3 tháng tuổi) được điều trị với liều 10mg/Kg tiêm truyền trong khoảng thời gian một giờ cứ sau 8 giờ, C^{ss} max là 61,2 microMol (13,8 microgam/ml) và C^{ss} min là 10,1 microgam (2,3 microgam/ml). Thời gian bán thải cuối cùng trong huyết tương ở những bệnh nhân này là 3,8 giờ. Một nhóm trẻ sơ sinh riêng biệt được điều trị với liều 15mg/Kg cứ 8 giờ một lần cho thấy sự gia tăng tỷ lệ liều xấp xỉ, với C_{max} là 83,5 micromolar (18,8 microgam/ml) và C_{min} là 14,1 micromolar (3,2 microgam/ml).

Ở người cao tuổi, độ thanh thải toàn phần của cơ thể giảm khi tuổi càng cao liên quan đến giảm độ thanh thải creatinin mặc dù thời gian bán hủy cuối cùng trong huyết tương rất ít thay đổi.

Ở bệnh nhân suy thận mạn, thời gian bán thải cuối cùng trung bình là 19,5 giờ. Thời gian bán thải trung bình của aciclovir trong quá trình thẩm tách máu là 5,7 giờ. Nồng độ aciclovir trong huyết tương giảm khoảng 60% trong quá trình lọc máu.

Nồng độ trong dịch não tủy xấp xỉ 50% so với nồng độ tương ứng trong huyết tương. Thuốc gắn kết với protein huyết tương tương đối thấp (9 đến 33%) và các tương tác thuốc liên quan đến sự dịch chuyển vị trí gắn kết không được dự đoán trước.

16. Quy cách đóng gói:

Hộp 20 gói x 2,5 ml;

Hộp 10 gói x 5 ml; Hộp 20 gói x 5 ml;

Hộp 10 ống x 5 ml; Hộp 20 ống x 5 ml;

Hộp 10 ống x 10 ml;

