



HERACLOVIR DT 200

Viên nén phân tán trong nước Acyclovir 200 mg

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Để xa tầm tay trẻ em

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

THÀNH PHẦN VÀ HÀM LƯỢNG

Mỗi viên nén phân tán trong nước có chứa:

Hoạt chất: Acyclovir 200 mg.

Tá dược vừa đủ: Microcrystalline cellulose 102, hydroxypropyl cellulose, crospovidone, croscarmellose sodium, calcium silicate, colloidal silicon dioxide, magnesium stearate.

DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén phân tán trong nước màu trắng đến trắng ngà, hình tròn, hai mặt phẳng, một mặt được dập chìm chữ “HBP”, một mặt có vạch ngang, cạnh và thành viên lành lặn.

CHỈ ĐỊNH

Điều trị nhiễm *herpes simplex* ở da và niêm mạc bao gồm mụn rộp sinh dục lần đầu và tái phát (không bao gồm nhiễm HSV ở trẻ sơ sinh và nhiễm HSV nặng ở trẻ em bị suy giảm miễn dịch). Ngăn ngừa tái phát nhiễm *herpes simplex*. Phòng ngừa nhiễm *herpes simplex* ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch. Điều trị nhiễm *herpes zoster*. Điều trị bệnh thủy đậu.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều dùng

Người lớn

Điều trị nhiễm *herpes simplex*

Nên uống 200 mg acyclovir x 5 lần/ngày, các liều cách nhau khoảng 4 giờ. Nên duy trì điều trị trong 5 ngày, có thể phải kéo dài trong trường hợp nhiễm bệnh lần đầu nặng.

Ở những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch nghiêm trọng (như sau ghép tủy) hoặc suy giảm khả năng hấp thu từ ruột, có thể tăng liều gấp đôi đến 400 mg acyclovir hoặc có thể cân nhắc thay thế bằng liều tiêm tĩnh mạch.

Nên dùng thuốc càng sớm càng tốt sau khi bắt đầu nhiễm bệnh, đối với các đợt tái phát, tốt nhất nên dùng thuốc trong giai đoạn tiền triệu hoặc khi xuất hiện các tổn thương đầu tiên.

Ngăn ngừa tái phát nhiễm *herpes simplex* ở bệnh nhân có đáp ứng miễn dịch bình thường

Nên uống 200 mg acyclovir x 4 lần/ngày, các liều cách nhau khoảng 6 giờ.

Nhiều bệnh nhân có thể được kiểm soát hiệu quả với phác đồ 400 mg acyclovir x 2 lần/ngày, các liều cách nhau khoảng 12 giờ.

Điều chỉnh liều xuống 200 mg acyclovir x 3 lần/ngày, các liều cách nhau khoảng 8 giờ hoặc thậm chí 2 lần/ngày, các liều cách nhau khoảng 12 giờ có thể chứng minh hiệu quả.

Một số bệnh nhân vẫn có thể tái phát với tổng liều hàng ngày là 800 mg acyclovir.

Nên gián đoạn điều trị định kỳ trong khoảng thời gian từ 6 đến 12 tháng, để quan sát những thay đổi có thể xảy ra trong lịch sử tự nhiên của bệnh.

Dự phòng nhiễm *herpes simplex* ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch

Nên uống 200 mg acyclovir x 4 lần/ngày, các liều cách nhau khoảng 6 giờ.

Ở những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch nghiêm trọng (như sau ghép tủy) hoặc ở những bệnh nhân bị suy giảm khả năng hấp thu từ ruột, có thể tăng liều gấp đôi đến 400 mg acyclovir hoặc có thể cân nhắc thay thế bằng liều tiêm tĩnh mạch.

Thời gian điều trị dự phòng được xác định bởi khoảng thời gian có nguy cơ.

Điều trị bệnh thủy đậu và nhiễm *herpes zoster*

Nên uống 800 mg acyclovir x 5 lần/ngày, các liều cách nhau khoảng 4 giờ. Nên tiếp tục điều trị trong 7 ngày.

Ở những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch nghiêm trọng (như sau ghép tủy) hoặc bị suy giảm hấp thu từ ruột, nên cân nhắc dùng liều tiêm tĩnh mạch.

Nên dùng thuốc càng sớm càng tốt sau khi bắt đầu nhiễm bệnh:

Điều trị *herpes zoster* mang lại kết quả tốt hơn nếu bắt đầu điều trị càng sớm càng tốt sau khi bắt đầu phát ban. Nên bắt đầu điều trị bệnh thủy đậu ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch trong vòng 24 giờ sau khi bắt đầu phát ban.

Trẻ em

Điều trị nhiễm *herpes simplex* và dự phòng nhiễm *herpes simplex* ở người suy giảm miễn dịch

Trẻ em ≥ 2 tuổi nên dùng liều của người lớn và trẻ em < 2 tuổi nên dùng một nửa liều của người lớn.

Để điều trị nhiễm virus *herpes* ở trẻ sơ sinh, nên dùng acyclovir tiêm tĩnh mạch.

Điều trị bệnh thủy đậu

≥ 6 tuổi: 800 mg acyclovir x 4 lần/ngày.

2 – 5 tuổi: 400 mg acyclovir x 4 lần/ngày.

< 2 tuổi: 200 mg acyclovir x 4 lần/ngày.

Nên duy trì điều trị trong 5 ngày.

Có thể tính chính xác hơn liều dùng là 20 mg/kg cân nặng (không quá 800 mg) acyclovir x 4 lần/ngày.

Không có dữ liệu cụ thể về ngăn ngừa nhiễm *herpes simplex* hoặc điều trị nhiễm *herpes zoster* ở trẻ em có đáp ứng miễn dịch bình thường.

Người cao tuổi

Phải xem xét khả năng suy thận của người cao tuổi và nên điều chỉnh liều cho phù hợp.

Cần duy trì đủ nước cho bệnh nhân cao tuổi dùng acyclovir liều cao.

Suy thận

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

Trong điều trị nhiễm *herpes simplex* ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận, liều uống khuyến cáo sẽ không dẫn đến tích tụ acyclovir trên mức đã được chứng minh là an toàn khi truyền tĩnh mạch.

Tuy nhiên, đối với những bệnh nhân bị suy thận nặng (độ thanh thải creatinin dưới 10 ml/phút), nên điều chỉnh liều thành 200 mg acyclovir x 2 lần/ngày, các liều cách nhau khoảng 12 giờ.

Trong điều trị nhiễm *herpes zoster*, nên điều chỉnh liều thành 800 mg acyclovir x 2 lần/ngày, các liều cách nhau khoảng 12 giờ đối với bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin dưới 10 ml/phút) và 800 mg acyclovir x 3 lần/ngày, các liều cách nhau khoảng 8 giờ đối với bệnh nhân suy thận trung bình (độ thanh thải creatinin trong khoảng 10 – 25 ml/phút).

Cách dùng

Dùng đường uống.

Có thể phân tán viên nén phân tán trong nước acyclovir trong tối thiểu 50 ml nước hoặc uống nguyên viên với một ít nước. Đảm bảo bệnh nhân dùng acyclovir uống đủ nước.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với acyclovir hoặc valaciclovir hoặc bất kỳ tá dược nào của thuốc.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Sử dụng ở bệnh nhân suy thận và bệnh nhân cao tuổi

Acyclovir được đào thải qua sự thanh thải của thận, do đó phải điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận. Ở những bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 10 mL/phút) nên giảm liều hàng ngày khoảng 50% bằng cách tăng các liều cách nhau. Bệnh nhân cao tuổi có khả năng bị suy giảm chức năng thận, do đó cần cân nhắc điều chỉnh liều ở nhóm bệnh nhân này. Cả bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân suy thận đều tăng nguy cơ phát triển các tác dụng không mong muốn trên thần kinh và cần được theo dõi chặt chẽ dấu hiệu của những tác dụng không mong muốn này. Ở những trường hợp ghi nhận được, những phản ứng này thường hồi phục khi ngừng điều trị.

Tình trạng mất nước: Nên duy trì đủ nước, đặc biệt ở người cao tuổi, bệnh nhân suy giảm chức năng thận, bệnh nhân dùng acyclovir đường tiêm tĩnh mạch hoặc đường uống với liều cao.

Tăng nguy cơ suy thận khi sử dụng với các thuốc gây độc cho thận khác. Dữ liệu hiện có từ các nghiên cứu lâm sàng không đủ để kết luận rằng điều trị bằng acyclovir làm giảm tỷ lệ mắc các biến chứng liên quan đến thủy đậu ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch.

Các đợt điều trị bằng acyclovir kéo dài hoặc lặp lại ở những người bị suy giảm miễn dịch nghiêm trọng có thể dẫn đến chọn lọc các chủng virus, vì độ nhạy giảm nên có thể không đáp ứng khi tiếp tục điều trị bằng acyclovir.

Tá dược

Sản phẩm này có chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) mỗi viên, nghĩa là về cơ bản “không chứa natri”.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Trong thai kỳ

Chỉ nên xem xét sử dụng acyclovir khi lợi ích tiềm tàng lớn hơn khả năng xảy ra rủi ro chưa biết.

Sau khi thuốc lưu hành trên thị trường, đã ghi lại kết quả ở phụ nữ có thai dùng bất kỳ dạng bào chế nào của acyclovir. Các kết quả ghi nhận được cho thấy không có sự gia tăng số lượng dị tật bẩm sinh ở những đối tượng tiếp xúc với acyclovir so với dân số chung và bất kỳ dị tật bẩm sinh nào cũng không có tính đặc biệt hoặc tính nhất quán để chỉ ra một nguyên nhân chung.

Sử dụng acyclovir toàn thân trong các thử nghiệm chuẩn được quốc tế chấp nhận không gây ra tác dụng độc cho phôi thai hoặc gây quái thai ở thỏ, chuột cống hay chuột nhắt. Trong một thử nghiệm không chuẩn trên chuột cống, đã quan sát thấy những bất thường ở bào thai nhưng chỉ sau khi dùng liều cao tiêm dưới da mới gây ra độc tính cho mẹ. Sự liên quan lâm sàng của những phát hiện này là không chắc chắn.

Tuy nhiên, cần thận trọng bằng cách cân bằng lợi ích tiềm năng của việc điều trị với bất kỳ nguy cơ nào có thể xảy ra.

Thời kỳ cho con bú

Sau khi uống 200 mg x 5 lần/ngày, đã phát hiện acyclovir trong sữa mẹ với nồng độ từ 0,6 đến 4,1 lần so với nồng độ tương ứng trong huyết tương. Các mức nồng độ này có khả năng khiến trẻ bú mẹ tiếp xúc với liều lên đến 0,3 mg/kg/ngày. Do đó nên thận trọng nếu dùng acyclovir ở phụ nữ đang cho con bú.

Khả năng sinh sản

Không có thông tin về tác dụng của acyclovir trên khả năng sinh sản của phụ nữ.

Trong một nghiên cứu trên 20 bệnh nhân nam có số lượng tinh trùng bình thường, uống acyclovir với liều lên tới 1 g/ngày trong vòng 6 tháng đã được chứng minh là không có tác dụng đáng kể về mặt lâm sàng đối với số lượng, khả năng vận động hoặc hình thái của tinh trùng.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Chưa có nghiên cứu nào khảo sát ảnh hưởng của acyclovir đối với khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc. Tác dụng bất lợi đối với các hoạt động này không thể dự đoán được từ dược lý của hoạt chất. Cần lưu ý đến tình trạng lâm sàng của bệnh nhân và thông tin các tác dụng không mong muốn khi xem xét khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc của bệnh nhân.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Acyclovir được thải trừ chủ yếu dưới dạng không đổi trong nước tiểu thông qua bài tiết chủ động ở ống thận. Phối hợp với bất kỳ loại thuốc nào cạnh tranh với cơ chế này đều có thể làm tăng nồng độ acyclovir trong huyết tương. Probenecid và cimetidine làm tăng AUC của acyclovir theo cơ chế này và giảm độ thanh thải của acyclovir qua thận. Tương tự, đã chứng minh tăng AUC trong huyết tương của acyclovir và chất chuyển hóa không có hoạt tính của mycophenolate mofetil, một chất ức chế miễn dịch được sử dụng cho bệnh nhân ghép tạng, khi phối hợp các thuốc này. Tuy nhiên, không cần điều chỉnh liều vì acyclovir có khoảng điều trị rộng.

Cần thận trọng khi phối hợp acyclovir với các hợp chất được biết có tác dụng gây độc cho thận, như cyclosporin và tacrolimus.

Một nghiên cứu thực nghiệm trên 5 đối tượng nam giới cho thấy phối hợp với acyclovir làm tăng AUC của theophylline khoảng 50%. Nên đo nồng độ trong huyết tương khi điều trị phối hợp với acyclovir.

Tương kỵ

Không có.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Các loại tần suất liên quan đến các biến cố bất lợi dưới đây là ước tính. Đối với hầu hết các biến cố, không có sẵn dữ liệu phù hợp để ước tính tỷ lệ mắc bệnh. Ngoài ra, các tác dụng không mong muốn có thể khác nhau về tỷ lệ xảy ra tùy vào chỉ định.

Quy ước sau được sử dụng để phân loại các tác dụng không mong muốn theo tần suất: Rất thường gặp ($ADR \geq 1/10$), thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$), ít gặp ($1/1000 \leq ADR < 1/100$), hiếm gặp ($1/10000 \leq ADR < 1/1000$), rất hiếm gặp ($ADR < 1/10\ 000$).

Máu và hệ bạch huyết:

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

Hệ miễn dịch:

Hiếm gặp: Phản ứng phản vệ.

Hệ tâm thần và thần kinh:

Thường gặp: Đau đầu, chóng mặt.

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

Những biến cố trên thường có thể hồi phục và thường được báo cáo ở những bệnh nhân bị suy thận hoặc có các yếu tố ảnh hưởng khác.

Hô hấp, lồng ngực và trung thất:

Hiếm gặp: Khó thở.

Tiêu hóa:

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

Gan – mật:

Hiếm gặp: Tăng bilirubin và các enzym liên quan đến gan có hồi phục.

Rất hiếm gặp: Viêm gan, vàng da.

Dạ và mô dưới da:

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

Ít gặp: Mày đay, rụng tóc lan tỏa (rụng tóc lan tỏa có liên quan đến nhiều loại bệnh và thuốc, mối quan hệ của biến cố này với acyclovir là không chắc chắn).

Hiếm gặp: Phù mạch.

Thận và hệ tiết niệu:

Hiếm gặp: Tăng ure máu và creatinin máu.

Rất hiếm gặp: Suy thận cấp, đau thận.

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

Toàn thân và tại chỗ:

Thường gặp: Mệt mỏi, sốt.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Triệu chứng và dấu hiệu

Acyclovir chỉ được hấp thu một phần ở đường tiêu hóa. Bệnh nhân uống quá liều lên đến 20 g acyclovir trong một lần duy nhất thường không có tác dụng độc. Vô tình uống lặp lại quá liều acyclovir trong vài ngày có liên quan đến tác động trên tiêu hóa (như buồn nôn và nôn) và tác động trên thần kinh (đau đầu, lú lẫn).

Quá liều acyclovir tiêm tĩnh mạch dẫn đến tăng creatinin huyết thanh, nitơ ure máu và sau đó suy thận. Các tác động trên thần kinh gồm lú lẫn, ảo giác, kích động, co giật và hôn mê được mô tả có liên quan đến quá liều theo đường tiêm tĩnh mạch.

Xử trí

Cần theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu ngộ độc của bệnh nhân. Chạy thận nhân tạo tăng cường loại bỏ acyclovir khỏi máu một cách đáng kể và do đó, có thể được xem là một lựa chọn để xử trí trong trường hợp quá liều có triệu chứng.

DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc kháng virus tác động trực tiếp, các nucleosid và nucleotid ngoại trừ các chất ức chế enzym sao chép ngược.

Mã ATC: J05AB01.

Acyclovir là một chất tương tự nucleosid purin tổng hợp, có hoạt tính ức chế *in vitro* và *in vivo* chống lại các virus herpes ở người, bao gồm virus herpes simplex (HSV) loại I, II và virus varicella zoster (VZV).

Tác dụng ức chế của acyclovir đối với HSV I, HSV II và VZV có tính chọn lọc cao. Enzym thymidin kinase (TK) của các tế bào bình thường, không bị nhiễm bệnh không sử dụng acyclovir như một cơ chất có hiệu quả, do đó độc tính trên tế bào ở động vật có vú thấp, tuy nhiên, TK được mã hóa bởi HSV và VZV chuyển acyclovir thành acyclovir monophosphat, một chất tương tự nucleosid tiếp tục được chuyển thành diphosphat và cuối cùng là triphosphat bởi các enzym của tế bào. Acyclovir triphosphat can thiệp vào DNA polymerase của virus và ức chế sự sao chép DNA của virus dẫn đến kết thúc chuỗi sao chép sau khi kết hợp với DNA của virus.

Các đợt điều trị acyclovir kéo dài hoặc lặp đi lặp lại ở những người bị suy giảm miễn dịch nghiêm trọng có thể dẫn đến chọn lọc các chủng virus, vì độ nhạy giảm nên có thể không đáp ứng khi tiếp tục điều trị bằng acyclovir. Hầu hết các chủng phân lập lâm sàng bị giảm độ nhạy đều do thiếu hụt tương đối TK virus, tuy nhiên, các chủng có TK virus hoặc DNA polymerase bị biến đổi của virus cũng đã được báo cáo. Phơi nhiễm *in vitro* của các chủng HSV phân lập với acyclovir cũng có thể dẫn đến sự xuất hiện của các chủng ít nhạy cảm hơn. Mối quan hệ giữa độ nhạy được xác định *in vitro* của các chủng HSV phân lập và đáp ứng lâm sàng với liệu pháp acyclovir là không rõ ràng.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Acyclovir chỉ được hấp thu một phần ở ruột. Sinh khả dụng đường uống trung bình thay đổi từ 10 đến 20%. Trong điều kiện nhịn đói, nồng độ đỉnh trung bình (C_{max}) là 0,4 $\mu\text{g/mL}$ đạt được sau khoảng 1,6 giờ dùng liều 200 mg dưới dạng hỗn dịch uống hoặc viên nang. Nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương ở trạng thái ổn định ($C_{ss_{max}}$) tăng lên 0,7 $\mu\text{g/mL}$ (3,1 μmol) sau khi dùng liều 200 mg mỗi 4 giờ. Nồng độ $C_{ss_{max}}$ tăng ít hơn tỷ lệ thuận sau khi dùng liều 400 mg và 800 mg mỗi 4 giờ, với các giá trị lần lượt là 1,2 $\mu\text{g/mL}$ (5,3 μmol) và 1,8 $\mu\text{g/mL}$ (8 μmol).

Phân bố

Thể tích phân bố trung bình là 26 L cho thấy acyclovir được phân bố trong toàn bộ nước của cơ thể. Giá trị biểu kiến sau khi uống (V_d/F) dao động từ 2,3 đến 17,8 L/kg. Nồng độ

dịch não tủy xấp xỉ 50% nồng độ tương ứng trong huyết tương ở trạng thái ổn định. Vì sự gắn kết với protein huyết tương tương đối thấp (9 đến 33%) nên không dự đoán được tương tác thuốc liên quan đến sự dịch chuyển vị trí gắn kết.

Chuyển hóa

Acyclovir chủ yếu được đào thải qua thận dưới dạng không đổi. Chất chuyển hóa đáng kể duy nhất trong nước tiểu của acyclovir là 9-carboxymethoxymethyl-guanine và chiếm 10 – 15% liều dùng được bài tiết qua nước tiểu.

Thải trừ

Ở người lớn, nồng độ toàn thân trung bình ($AUC_{0-\infty}$) của acyclovir nằm trong khoảng từ 1,9 đến 2,2 $\mu\text{g}\cdot\text{giờ}/\text{mL}$ sau khi dùng liều 200 mg. Sau khi uống liều này, đã chứng minh thời gian bán thải cuối cùng trung bình trong huyết tương thay đổi trong khoảng 2,8 đến 4,1 giờ.

Độ thanh thải qua thận của acyclovir ($CL_r = 14,3 \text{ L/giờ}$) lớn hơn đáng kể so với độ thanh thải creatinin, cho thấy ngoài quá trình lọc cầu thận, sự bài tiết ở ống thận cũng góp phần vào việc thải trừ thuốc qua thận. Thời gian bán thải và độ thanh thải toàn phần của acyclovir phụ thuộc vào chức năng thận. Do đó, nên điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận.

Không có dữ liệu được động học cho dạng uống ở trẻ sơ sinh. Hiện nay chỉ có dữ liệu được động học dạng bào chế tiêm tĩnh mạch ở nhóm tuổi này.

Đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi

Ở người cao tuổi có chức năng thận bình thường, độ thanh thải toàn phần của cơ thể giảm khi tuổi cao do độ thanh thải creatinin giảm. Tuy nhiên, phải xem xét khả năng suy thận ở người cao tuổi và điều chỉnh liều cho phù hợp.

Suy thận

Ở bệnh nhân suy thận mạn tính, thời gian bán thải cuối cùng trung bình được tìm thấy là 19,5 giờ. Thời gian bán thải trung bình của acyclovir trong quá trình chạy thận nhân tạo là 5,7 giờ. Nồng độ acyclovir trong huyết tương giảm khoảng 60% trong quá trình lọc máu.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vỉ x 10 viên.

BẢO QUẢN

Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô ráo, nhiệt độ dưới 30°C.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

BP.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Số lô sản xuất (Batch No.), ngày sản xuất (Mfg. date), hạn dùng (Exp. date): xin xem trên nhãn bao bì.

Sản xuất tại:

Công ty TNHH Sinh Dược phẩm HERA

Lô A17, Khu công nghiệp Tứ Hạ, phường Tứ Hạ, thị xã Hương Trà, tỉnh Thừa Thiên Huế, Việt Nam.