

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc



PHARTEVIR 800

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

Đề xa tầm tay trẻ em, đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Thông báo cho bác sĩ tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc.

2. Thành phần công thức thuốc (cho 1 viên)

Thành phần được chất:

Acyclovir.....800,0 mg

Thành phần tá dược: cellulose vi tinh thể 101, copovidon, natri starch glycolat, magnesi stearat vừa đủ 1 viên nén.

3. Dạng bào chế:

Viên nén. Viên nén hình elip, màu trắng, một mặt trơn, mặt còn lại có khắc một vạch ngang, cạnh và thành viên lặn lặn.

4. Chỉ định

Phartevir 800 được chỉ định để điều trị nhiễm virus herpes simplex ở da và niêm mạc bao gồm herpes sinh dục lần đầu và tái phát (trừ HSV ở trẻ sơ sinh và nhiễm HSV nặng ở trẻ em bị suy giảm miễn dịch).

Phartevir 800 được khuyến dùng ở trẻ em trên 6 tuổi.

5. Cách dùng, liều dùng:

Cách dùng:

Viên nén Phartevir 800 được dùng đường uống và có thể được phân tán trong ít nhất 50 ml nước hoặc nuốt toàn bộ với một cốc nước đầy. Cần đảm bảo cung cấp đủ nước cho bệnh nhân dùng acyclovir liều cao.

Liều dùng ở người lớn

Điều trị nhiễm herpes zoster (bệnh zona, viêm hach sau cấp) và varicella (bệnh thủy đậu): Nên dùng 800 mg acyclovir năm lần mỗi ngày, cách nhau khoảng bốn giờ, bỏ qua liều ban đêm. Nên tiếp tục điều trị trong bảy ngày.

Ở những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch nặng (ví dụ sau khi cấy ghép tủy) hoặc ở những bệnh nhân bị giảm hấp thu từ ruột, nên cân nhắc việc dùng thuốc qua đường tĩnh mạch.

Nên bắt đầu dùng thuốc càng sớm càng tốt sau khi bắt đầu bị nhiễm: 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 bệnh thủy đậu ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch nên bắt đầu trong vòng 24 giờ sau khi phát ban.

Nhi khoa

Điều trị nhiễm varicella

Từ 6 tuổi trở lên: 800 mg acyclovir bốn lần mỗi ngày.



Nên tiếp tục điều trị trong năm ngày.

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.

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

Liều dùng ở người cao tuổi

Phải cân nhắc khả năng suy thận ở người cao tuổi và điều chỉnh liều lượng cho phù hợp (xem Liều dùng ở người suy thận dưới đây).

Cần duy trì đủ nước cho bệnh nhân cao tuổi dùng Acyclovir đường uống liều cao.

Liều dùng ở người suy thận

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

Trong điều trị nhiễm herpes zoster, nên điều chỉnh liều lượng thành 800 mg acyclovir hai lần mỗi ngày, cách nhau khoảng mười hai giờ cho bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin dưới 10 ml/phút), và thành 800 mg acyclovir ba lần mỗi ngày cách nhau khoảng tám giờ đối với bệnh nhân suy thận vừa (độ thanh thải creatinin trong khoảng 10 - 25 ml/phút).

6. Chống chỉ định:

- Bệnh nhân quá mẫn cảm với acyclovir hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

7. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Thận trọng với người suy thận, liều dùng phải điều chỉnh theo độ thanh thải creatinin. Tiêm truyền tĩnh mạch chậm, với thời gian ít nhất 1 giờ để tránh kết tủa acyclovir trong thận. Tránh tiêm nhanh hoặc tiêm với một lượng lớn. Cần cho đủ nước. Nguy cơ suy thận tăng lên, nếu dùng đồng thời với các thuốc độc với thận.

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

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai

Chỉ nên dùng acyclovir cho người mang thai khi lợi ích điều trị hơn hẳn rủi ro có thể xảy ra với bào thai.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú

Acyclovir được bài tiết qua sữa mẹ khi dùng đường uống, tuy nhiên chưa có ghi nhận về tác dụng có hại cho trẻ bú mẹ khi người mẹ đang dùng acyclovir. Nên thận trọng khi dùng thuốc đối với người cho con bú.

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

Thận trọng khi sử dụng acyclovir trong khi lái xe hoặc vận hành máy móc do thuốc có thể gây ra chóng mặt, đau đầu, ảo giác mặc dù xảy ra với tần suất hiếm gặp.

10. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Tương tác thuốc

- Probenecid làm tăng nửa đời trong huyết tương và AUC của acyclovir, làm giảm thải trừ qua nước tiểu và độ thanh thải của acyclovir.

- Dùng đồng thời zidovudin và acyclovir có thể gây trạng thái ngủ lịm và lơ mơ. Cần theo dõi sát người bệnh khi phối hợp.
 - Interferon làm tăng tác dụng chống virus HSV-1 *in vitro* của acyclovir. Tuy nhiên tương tác trên lâm sàng vẫn chưa rõ.
- Amphotericin B và ketoconazol làm tăng hiệu lực chống virus của acyclovir.

Tương kỵ thuốc

- Acyclovir tương kỵ với các chế phẩm của máu và dung dịch chứa protein. Acyclovir tương kỵ với foscarnet.

11. Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Các ADR thường hiếm gặp sau khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch acyclovir

Hiếm gặp, ADR > 1/1000

- Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, ỉa chảy, đau bụng, chán ăn, rối loạn tiêu hóa (khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch).
- Huyết học: Thiếu máu, giảm bạch cầu, viêm hạch bạch huyết, giảm tiểu cầu. Ban xuất huyết giảm tiểu cầu, hội chứng tan huyết tăng urê máu, đôi khi dẫn đến tử vong đã từng xảy ra ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch dùng liều cao acyclovir.
- Thần kinh trung ương: Đau đầu, chóng mặt, hành vi kích động. Ít gặp là các phản ứng thần kinh hoặc tâm thần (ngủ lịm, run, lẫn, ảo giác, cơn động kinh).
- Da: Phát ban, ngứa, mề đay.
- Các phản ứng khác: Sốt, đau, test gan tăng, viêm gan, vàng da, đau cơ, phù mạch, rụng tóc.

Thuốc có thể kết tủa ở ống thận khi tiêm tĩnh mạch, dẫn đến suy thận cấp.

Hướng dẫn các xử trí ADR

Các ADR thường hiếm xảy ra và nhẹ, tự hết. Nếu các triệu chứng nặng (lú lẫn, hôn mê ở người suy thận), phải ngừng thuốc ngay. Diễn biến thường tốt sau khi ngừng thuốc, ít khi phải thẩm phân máu.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

12. Quá liều và cách xử trí

Triệu chứng: Ở người suy thận khi dùng acyclovir tiêm tĩnh mạch liều quá cao đã thấy ý thức thay đổi từ lú lẫn, ảo giác đến hôn mê. Tiến triển thường tốt sau khi ngừng thuốc và làm thẩm tách máu. Tiêm tĩnh mạch liều duy nhất 80 mg/kg chưa gây ra triệu chứng quá liều.

Cách xử trí:

Thẩm phân máu người bệnh cho đến khi chức năng thận phục hồi, ngừng thuốc, cho truyền nước và điện giải.

13. Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: Thuốc chống virus.

Mã ATC: J05AB01

Acyclovir (acycloguanosin) là một purin nucleosid tổng hợp, có tác dụng chống virus *Herpes simplex* và *Varicella zoster*. Để có tác dụng, acyclovir phải được phosphoryl hóa thành dạng có hoạt tính là acyclovir triphosphat. Đầu tiên, acyclovir được chuyển thành acyclovir monophosphat nhờ enzym của virus là thymidin kinase, sau đó chuyển tiếp thành acyclovir diphosphat nhờ enzym của tế bào là guanylat kinase và cuối cùng thành acyclovir triphosphat bởi một số enzym khác của tế bào (như phosphoglycerat kinase, pyruvat kinase, phospho-enolpyruvat carboxykinase). Acyclovir triphosphat ức chế sự tổng hợp ADN và sự nhân lên của virus bằng cách ức chế enzym ADN polymerase cũng như sự gắn kết vào ADN của virus, mà không ảnh hưởng gì đến chuyển hóa của tế bào bình thường. Trong tế bào không nhiễm virus *Herpes*, *in vitro*, acyclovir chỉ được các enzym tế bào (vật chủ) phosphoryl hóa với lượng tối thiểu. Acyclovir cũng được chuyển đổi thành acyclovir triphosphat bằng một số cơ chế khác vì thuốc có tác dụng đối với một số virus không có thymidin kinase (thí dụ virus *Epstein-Barr*, *Cytomegalovirus*). Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy acyclovir triphosphat được sản xuất ra ở nồng độ thấp thông qua các enzym phosphoryl hóa chưa được xác định của tế bào bị nhiễm *EpsteinBarr* và *Cytomegalovirus*.

Hoạt tính kháng virus *Epstein-Barr* của acyclovir có thể do AND polymerase của virus tăng nhạy cảm bị ức chế với nồng độ thấp của acyclovir triphosphat (được tạo ra do enzym tế bào phosphoryl hóa). Hoạt tính kháng *Cytomegalovirus* ở người có thể do ức chế tổng hợp polypeptid đặc hiệu của virus; ức chế này đòi hỏi nồng độ cao acyclovir hoặc acyclovir triphosphat *in vitro*.

Cơ chế tác dụng chống lại các virus nhạy cảm khác như *EpsteinBarr* và *Cytomegalovirus* vẫn chưa được rõ, cần nghiên cứu thêm. Tác dụng của acyclovir mạnh nhất trên virus *Herpes simplex* typ 1 (HSV-1) và kém hơn ở virus *Herpes simplex* typ 2 (HSV-2), virus *Varicella zoster* (VZV), tác dụng yếu nhất trên *Epstein Barr* và *Cytomegalovirus* (CMV). Acyclovir không có tác dụng chống lại các virus tiềm ẩn, nhưng có một vài bằng chứng cho thấy thuốc ức chế virus *Herpes simplex* tiềm ẩn ở giai đoạn đầu tái hoạt động. Kháng thuốc: *In vitro* và *in vivo*, virus *Herpes simplex* kháng acyclovir tăng lên, do xuất hiện thể đột biến thiếu hụt thymidine kinase của virus, là enzym cần thiết để acyclovir chuyển thành dạng có hoạt tính. Cũng có cơ chế kháng thuốc khác là do sự thay đổi đặc tính của thymidin kinase hay giảm nhạy cảm với ADN polymerase của virus. Kháng acyclovir do thiếu hụt thymidin kinase có thể gây kháng chéo với các thuốc kháng virus khác cũng được phosphoryl hóa bởi enzym này, như brivudin, idoxuridin và ganciclovir.

Virus kháng thuốc trở thành một vấn đề đối với người bệnh suy giảm miễn dịch. Đặc biệt người bệnh AIDS hay bị nhiễm virus *Herpes simplex* kháng acyclovir ở da, niêm mạc.

14. Đặc tính dược động học

Hấp thu

Acyclovir chỉ được hấp thu một phần từ ruột. Nồng độ đỉnh trong huyết tương ở trạng thái ổn định trung bình (C^{ss}_{max}) sau khi dùng liều 200 mg, mỗi bốn 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 mức

C^{ss}_{max} tương ứng sau liều 400 mg và 800 mg dùng mỗi bốn giờ là 5,3 microMol (1,2 microgam/ml) và 8 microMol (1,8 microgam/ml) và mức C^{ss}_{min} tương đương là 2,7 microMol (0,6 microgam/ml) và 4 microMol (0,9 microgam/ml).

Thải trừ

Ở người lớn, thời gian bán thải cuối cùng trong huyết tương của acyclovir sau khi dùng acyclovir đường tiêm 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 acyclovir lớn hơn đáng kể so với độ thanh thải creatinin, cho thấy việc bài tiết qua ống thận, ngoài việc lọc cầu thận góp phần vào việc thải trừ thuốc qua thận. 9-carboxymethoxymethylguanin là chất chuyển hóa đáng kể duy nhất của acyclovir, và chiếm khoảng 10 - 15% liều dùng được thu hồi qua nước tiểu. Khi dùng acyclovir một giờ sau khi dùng 1 gam probenecid, thời gian bán thải cuối cùng và diện tích dưới đường cong thời gian nồng độ trong huyết tương được kéo dài tương ứng là 18% và 40%.

Ở người lớn, nồng độ đỉnh trong huyết tương ở trạng thái ổn định trung bình (C^{ss}_{max}) sau khi truyền một giờ 2,5 mg/kg, 5 mg/kg và 10 mg/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 đáy tương ứng (C^{ss}_{min}) sau 7 giờ 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 trên 1 tuổi, mức đỉnh trung bình (C^{ss}_{max}) và đáy (C^{ss}_{min}) tương tự được quan sát thấy khi thay thế liều 250 mg/m² cho 5 mg/kg và liều 500 mg/m² được thay thế cho 10 mg/kg. Ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ (0 đến 3 tháng tuổi) được điều trị với liều 10 mg/kg đường tiêm truyền trong khoảng thời gian một giờ mỗi 8 giờ, C^{ss}_{max} được tìm thấy là 61,2 microMol (13,8 microgam/ml) và C^{ss}_{min} là 10,1 microMol (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 độc lập được điều trị với 15 mg/kg mỗi 8 giờ cho thấy sự gia tăng tỷ lệ liều gần đúng, 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, tổng độ thanh thải cơ thể giảm khi tuổi càng cao liên quan đến giảm độ thanh thải creatinin mặc dù có ít thay đổi trong thời gian bán thải cuối cùng trong huyết tương.

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

Phân bố

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

15. Qui cách đóng gói

Hộp 01 vỉ x vỉ 10 viên nén, kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng.

Hộp 03 vỉ x vỉ 10 viên nén, kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng.

16. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc

Bảo quản: Nhiệt độ không quá 30⁰C, tránh ẩm.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: Tiêu chuẩn cơ sở.

17. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc

Công ty cổ phần Dược phẩm Trung ương I – Pharbaco

Trụ sở: 160 Tôn Đức Thắng – Hàng Bột – Đống Đa – Hà Nội

ĐT: 024- 38454561 (024- 38454561) Fax: 024-38237460

Sản xuất tại: Thạch Lỗi – Thanh Xuân – Sóc Sơn – Hà Nội

