

Đề xa tâm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Thành phần hoạt chất: Acyclovir ... 400 mg

Thành phần tá dược: Microcrystalline cellulose M101, tinh bột mì, màu đỏ ponceau, povidon K30, colloidal silicon dioxide, magnesi stearat, talc.

DẠNG BẢO CHẾ: Viên nén.

Mô tả sản phẩm: Viên nén hình bầu dục, màu hồng, một mặt trơn, một mặt có ký hiệu ← , cạnh và thành viên lành lặn.

CHỈ ĐỊNH

Điều trị nhiễm virus *Herpes simplex* ở da và niêm mạc bao gồm *Herpes* sinh dục ban đầu và tái phát (không bao gồm nhiễm HSV sơ sinh và nhiễm HSV nặng ở trẻ em bị suy giảm miễn dịch).

Ức chế (ngăn ngừa tái phát) nhiễm *Herpes simplex* tái phát ở bệnh nhân có khả năng miễn dịch.

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

Điều trị nhiễm *Varicella* (bệnh thủy đậu).

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

CÁCH DÙNG

Dùng đường uống. Những bệnh nhân gặp khó khăn khi nuốt có thể hòa tan viên thuốc trong ít nhất 50 ml nước và khuấy đều trước khi uống.

LIỀU DÙNG

Người lớn

Điều trị nhiễm *Herpes simplex*: Nên uống 200 mg acyclovir, 5 lần mỗi ngày, cách nhau khoảng 4 giờ, bỏ qua liều ban đêm. Việc điều trị nên tiếp tục trong 5 ngày, nhưng trong những trường hợp nghiêm trọng lúc ban đầu, có thể phải kéo dài thời gian điều trị.

Ở những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch nghiêm trọng (ví dụ như sau khi ghép tủy) hoặc ở những bệnh nhân bị suy giảm hấp thu từ ruột, liều có thể tăng gấp đôi lên 400 mg acyclovir hoặc có thể cần nhắc dùng liều tiêm tĩnh mạch thay thế. Nên bắt đầu dùng thuốc càng sớm càng tốt sau khi bắt đầu bị nhiễm bệh; đối với các đợt tái phát, tốt nhất là trong thời kỳ tiền căn hoặc khi các tổn thương mới xuất hiện.

Ức chế nhiễm *Herpes simplex* ở bệnh nhân có khả năng miễn dịch: Nên uống 200 mg acyclovir, 4 lần mỗi ngày, cách nhau khoảng 6 giờ.

Nhiều bệnh nhân có thể được kiểm soát tốt với liều 400 mg acyclovir, 2 lần mỗi ngày, cách nhau khoảng 12 giờ.

Chuẩn độ liều lượng xuống 200 mg acyclovir, 3 lần mỗi ngày, cách nhau khoảng 8 giờ hoặc thậm chí 2 lần mỗi ngày, cách nhau khoảng 12 giờ, có thể chứng minh hiệu quả.

Một số bệnh nhân có thể bị nhiễm đột phá khi dùng tổng liều 800 mg acyclovir hàng ngày.

Liệu pháp nên được gián đoạn 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, 4 lần mỗi ngày, cách nhau khoảng 6 giờ.

Ở những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch nghiêm trọng (ví dụ sau khi ghép tủy) hoặc ở những bệnh nhân bị suy giảm khả năng hấp thu từ ruột, liều có thể tăng gấp đôi lên 400 mg acyclovir hoặc có thể cần nhắc dùng liều tiêm tĩnh mạch.

Thời gian dùng thuốc dự phòng được xác định bằng khoảng thời gian có nguy cơ xảy ra.

Trẻ em

Điều trị nhiễm *Herpes simplex* và dự phòng nhiễm *Herpes simplex* ở người suy giảm miễn dịch: Trẻ em từ 2 tuổi trở lên nên dùng liều người lớn và trẻ em dưới 2 tuổi nên dùng một nửa liều người lớn. Điều trị nhiễm *Varicella* (thủy đậu): Trẻ em dưới 2 tuổi: 200 mg acyclovir, 4 lần mỗi ngày. Trẻ em từ 2 - 5 tuổi: 400 mg acyclovir, 4 lần mỗi ngày. Trẻ em từ 6 tuổi trở lên: 800 mg acyclovir, 4 lần mỗi ngày. Điều trị nên tiếp tục trong 5 ngày. Liều có thể được tính toán chính xác hơn là 20 mg/ kg thể trọng (không vượt quá 800 mg, 4 lần mỗi ngày). Dạng bào chế dạng lỏng có thể phù hợp hơn cho trẻ nhỏ.

Không có dữ liệu cụ thể nào về việc ức chế nhiễm *Herpes simplex* hoặc điều trị nhiễm *Herpes zoster* ở trẻ em có khả năng miễn dịch. Khi điều trị nhiễm *Herpes zoster* ở trẻ em bị suy giảm miễn dịch nên xem xét sử dụng đường tiêm.

Người cao tuổi

Phải xem xét khả năng suy thận ở người cao tuổi và điều chỉnh liều lượng cho phù hợp (xem phần Liều lượng ở người suy thận bên dưới).

Ở người cao tuổi, độ thanh thải toàn phần của acyclovir trong cơ thể giảm cùng với độ thanh thải creatinin.

Cần duy trì đủ nước cho bệnh nhân cao tuổi dùng acyclovir đường uống liều cao. Cần chú ý đặc biệt đến việc giảm liều ở bệnh nhân cao tuổi bị suy giảm chức năng thận.

Bệnh nhân suy thận

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

Rx Medskin Clovir 400

Acyclovir 400 mg

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 thiết lập là an toàn khi truyền tĩnh mạch. Tuy nhiên, đối với bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin dưới 10 ml/phút) nên điều chỉnh liều lượng thành 200 mg acyclovir, 2 lần mỗi ngày, cách nhau khoảng 12 giờ một lần.

Trong điều trị nhiễm *Herpes zoster*, nên điều chỉnh liều lượng thành 800 mg acyclovir, 2 lần mỗi ngày, cách nhau khoảng 12 giờ đối với bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin dưới 10 ml/phút), và 800 mg acyclovir, 3 lần hàng ngày cách nhau khoảng 8 giờ cho bệnh nhân suy thận trung bình (độ thanh thải creatinin trong khoảng 10 - 25 ml/phút). Hoặc theo chỉ dẫn của Thấy thuốc.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

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

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

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

Acyclovir được thải trừ qua sự thanh thải ở thận, do đó phải giảm liều ở bệnh nhân suy thận. Bệnh nhân cao tuổi có khả năng bị giảm chức năng thận và do đó cần phải giảm liều ở nhóm bệnh nhân này. Bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân suy thận đều có nhiều nguy cơ cao gặp các tác dụng phụ về thần kinh và nên được theo dõi chặt chẽ các ảnh hưởng của những tác dụng phụ này. Trong các trường hợp được báo cáo, các tác dụng phụ này sẽ hết khi ngừng thuốc.

Điều trị bằng acyclovir kéo dài hoặc lặp lại trên người bệnh suy giảm miễn dịch nặng có thể dẫn đến giảm sự nhạy cảm của các chủng virus, và không còn đáp ứng với điều trị bằng acyclovir.

Tình trạng bù nước: Cần chú ý bổ sung đủ nước cho những bệnh nhân dùng acyclovir liều cao.

Nguy cơ suy thận tăng lên khi dùng chung với các thuốc độc với 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 các biến chứng liên quan đến thủy đậu ở những bệnh nhân không suy giảm miễn dịch.

Liên quan đến tá dược

Lactose monohydrat: không nên sử dụng ở bệnh nhân có vấn đề về dung nạp galactose, thiếu hụt men lactase hoặc bị rối loạn hấp thu glucose - galactose.

Màu đỏ ponceau: có thể gây phản ứng dị ứng.

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

Phụ nữ có thai

Chỉ nên dùng acyclovir khi lợi ích cao hơn nguy cơ.

Dữ liệu sau tiếp thị ở phụ nữ mang thai sử dụng acyclovir (bất kỳ dạng nào) cho thấy không có sự gia tăng số lượng dị tật bẩm sinh giữa các đối tượng tiếp xúc với acyclovir so với đối tượng khác. Sử dụng acyclovir toàn thân trong các thử nghiệm tiêu chuẩn được quốc tế chấp nhận không cho thấy tác dụng gây 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.

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

Phụ nữ cho con bú

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

Khả năng sinh sản

Không có thông tin về ảnh hưởng của acyclovir đối với khả năng sinh sản của phụ nữ.

Trong một nghiên cứu trên 20 bệnh nhân nam có số lượng tinh trùng bình thường, acyclovir đường uống được dùng với liều lên đến 1 g mỗi ngày trong 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.

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

Chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng của acyclovir đến khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc. Tác dụng bất lợi đối với các hoạt động như vậy không thể được dự đoán từ được lý học của hoạt chất, nhưng cần lưu ý đến các tác dụng không mong muốn.

Một số tác dụng không mong muốn như buồn ngủ có thể làm giảm khả năng tập trung và phản ứng của bệnh nhân. Bệnh nhân nên đảm bảo không bị ảnh hưởng trước khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

TƯƠNG TÁC THUỐC

Acyclovir được thải trừ chủ yếu dưới dạng không đổi vào nước tiểu, qua quá trình bài tiết tích cực ở ống thận. Bất kỳ thuốc nào dùng đồng thời cạnh tranh với cơ chế này đều có thể gây tăng nồng độ acyclovir trong huyết tương.

Probeneceid và cimetidin làm tăng diện tích dưới đường cong (AUC) của acyclovir theo cơ chế này, và giảm độ thanh thải qua thận của acyclovir. Tương tự, tình trạng tăng AUC trong huyết tương của acyclovir và chất chuyển hóa không hoạt tính của mycophenolat mofetil (một tác nhân gây giảm miễn dịch dùng cho bệnh nhân cấy ghép) đã được nhận thấy khi các thuốc được dùng đồng thời. Tuy nhiên, không cần điều chỉnh liều vì acyclovir có chỉ số điều trị rộng.

Một nghiên cứu thử nghiệm trên 5 đối tượng nam giới cho thấy dùng đồng thời với acyclovir làm tăng AUC của theophylin khoảng 50%. Nên xác định nồng độ trong huyết tương khi điều trị đồng thời với acyclovir.

TƯƠNG Kỵ THUỐC: Không rõ.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Các tác dụng không mong muốn theo tần suất bên dưới là ước tính. Đối với hầu hết các tác dụng không mong muốn, dữ liệu phù hợp để ước tính tỷ lệ mắc bệnh không có sẵn. Ngoài ra, các tác dụng không mong muốn có thể thay đổi về tỷ lệ tùy thuộc vào chỉ định.

Ước tính về tần suất của các tác dụng không mong muốn đã được đưa vào mặc dù không chắc chắn đối với tất cả các tác dụng không mong muốn. Quy ước sau đây được sử dụng để phân loại các tác dụng không mong muốn về tần suất: Rất thường gặp (≥ 1/ 10), thường gặp (≥ 1/ 100 và < 1/ 10), không thường gặp (≥ 1/ 1000 và < 1/ 100), hiếm gặp (≥ 1/ 10.000 và < 1/ 1000), rất hiếm gặp (< 1/ 10.000).

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 tâm thần và hệ thần kinh

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 thường có thể hồi phục và thường được báo cáo ở bệnh nhân suy thận hoặc có các yếu tố gây nguy cơ khác.

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất

Hiếm gặp: Khó thở.

Rối loạn tiêu hóa

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

Rối loạn gan - mật

Hiếm gặp: Tăng có hồi phục bilirubin và các enzym liên quan đến gan. Rất hiếm gặp: Viêm gan, vàng da.

Rối loạn da và mô dưới da

Thường gặp: Ngứa, phát ban (kể cả nhạy cảm với ánh sáng). Không thường gặp: Mày đay, rụng tóc lan tỏa. Rụng tóc lan tỏa có liên quan đến nhiều loại bệnh và các loại thuốc, không chắc chắn là do acyclovir. Hiếm gặp: Phù mạch.

Rối loạn thận và tiết niệu

Hiếm gặp: Tăng urê và creatinin máu. Rất hiếm gặp: Suy thận cấp, đau thận. Đau thận có thể liên quan đến suy thận và có tinh thể trong nước tiểu.

Các rối loạn chung và tình trạng cơ địa

Thường gặp: Mệt mỏi, sốt.

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

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Triệu chứng

Acyclovir chỉ được hấp thu một phần qua đường tiêu hóa. Bệnh nhân dùng quá liều lên đến 20 g acyclovir một lần duy nhất, thường không có tác dụng phụ nào. Uống quá liều acyclovir lặp lại trong vài ngày sẽ xuất hiện các tác động đến đường tiêu hóa (như buồn nôn, nôn) và hệ thần kinh (đau đầu, lú lẫn).

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

ĐẶC TÍNH ĐƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc kháng virus tác dụng trực tiếp, chất ức chế enzym phiên mã ngược không nucleosid và nucleotid. Mã ATC: J05AB01.

Acyclovir là một dẫn chất purin nucleosid tổng hợp, có hoạt tính ức chế *in vitro* và *in vivo* đối với virus *Herpes* ở người, bao gồm virus *Herpes simplex* (HSV) type I và type II và virus *Varicella zoster* (VZV).

Hoạt tính 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 nhiễm virus) không sử dụng acyclovir làm cơ chất, do đó độc tính đối với tế bào vật chủ của động vật có vú là thấp; tuy nhiên, TK được mã hóa bởi HSV và VZV chuyển đổi acyclovir thành acyclovir monophosphat, một dẫn chất nucleosid, sau đó được chuyển đổi tiếp tục thành diphosphat

Cơ sở sản xuất:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC HẬU GIANG - Chi nhánh nhà máy dược phẩm DHG tại Hậu Giang

Lô B2 - B3, Khu công nghiệp Tân Phú Thạnh - giai đoạn 1, xã Tân Phú Thạnh, huyện Châu Thành A, tỉnh Hậu Giang, Việt Nam

ĐT: (0293) 3953454 • Fax: (0293) 3953555

và cuối cùng thành triphosphat bởi các enzym tế bào. Acyclovir triphosphat cản trở DNA polymerase của virus và ức chế sự sao chép DNA của virus, gắn kết vào DNA của virus và kết thúc chuỗi DNA.

Sử dụng acyclovir kéo dài hoặc lặp đi lặp lại ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch nặng có thể dẫn đến giảm sự nhạy cảm của các chủng virus, và không còn đáp ứng với điều trị bằng acyclovir. Trong lâm sàng, hầu hết các chủng giảm tính nhạy cảm với acyclovir do thiếu enzym TK, tuy nhiên, các chủng có enzym TK hoặc DNA polymerase biến đổi cũng đã được báo cáo. Trong *in vitro*, sự tiếp xúc của HSV được 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 cảm *in vitro* của các chủng HSV và đáp ứng lâm sàng với acyclovir là không rõ ràng.

ĐẶC TÍNH ĐƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Acyclovir được hấp thu một phần từ ruột. Sinh khả dụng đường uống trung bình thay đổi từ 10 đến 20%. Trong điều kiện đói, nồng độ đỉnh trung bình (Cmax) là 0,4 microgam/ ml đạt được sau khoảng 1,6 giờ khi dùng liều 200 mg dưới dạng hỗn dịch uống hoặc viên nang. Nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương (Cssmax) tăng lên 0,7 microgam/ ml (3,1 micromol) ở trạng thái ổn định sau khi dùng liều 200 mg, bốn giờ một lần. Sự gia tăng với tỷ lệ ít hơn được quan sát thấy đối với nồng độ Cssmax sau khi sử dụng liều 400 mg và 800 mg, mỗi bốn giờ, với các giá trị lần lượt đạt 1,2 và 1,8 microgam/ ml (5,3 và 8 micromol).

Phân bố

Thể tích phân bố trung bình là 26 L cho thấy acyclovir được phân bố trong tổng lượng nước cơ thể. Sau khi uống, thể tích phân bố của thuốc (Vd/F) dao động từ 2,3 - 17,8 L/ kg. Vì sự gắn kết với protein huyết tương tương đối thấp (9 đến 33%), các tương tác thuốc liên quan đến sự dịch chuyển vị trí gắn kết không được dự đoán trước. Nồng độ thuốc trong dịch não tủy xấp xỉ 50% nồng độ tương ứng trong huyết tương ở trạng thái ổn định.

Chuyển hóa

Acyclovir được bài tiết chủ yếu ở dạng không đổi qua thận. Chất chuyển hóa quan trọng duy nhất trong nước tiểu là 9 - [(carboxymethoxy) methyl] guanin, và chiếm 10 - 15% liều lượng bài tiết qua nước tiểu.

Thải trừ

Ở người lớn, nồng độ thuốc toàn thân (AUC_{0-∞}) nằm trong khoảng từ 1,9 đến 2,2 microgam* h/ mL sau khi dùng liều 200 mg. Ở liều này, thời gian bán thải trong huyết tương trung bình sau khi uống thay đổi từ 2,8 đến 4,1 giờ.

Độ thanh thải qua thận của acyclovir (ClCr = 14,3 L/ h) lớn hơn nhiều so với độ thanh thải creatinin, cho thấy sự bài tiết thuốc qua ống thận, ngoài chức năng lọc ở cầu thận, góp phần vào việc thải trừ thuốc qua thận. Thời gian bán thải và tổng độ thanh thải của acyclovir phụ thuộc vào chức năng thận. Do đó, khuyến cáo điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận.

Không có dữ liệu được động học cho công thức uống ở trẻ sơ sinh. Dữ liệu được động học hiện có duy nhất dành cho chế phẩm tiêm tĩnh mạch ở nhóm tuổi này.

Các đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi

Ở những bệnh nhân cao tuổi chức năng thận bình thường có độ thanh thải toàn phần giảm khi tuổi càng cao do giảm độ thanh thải creatinin. Tuy nhiên, phải cân nhắc khả năng suy thận ở người cao tuổi và điều chỉnh liều lượng cho phù hợp.

Trẻ em

Ở trẻ em trên 1 tuổi, nồng độ đỉnh (Cssmax) và nồng độ đáy (Cssmin) trong huyết tương là tương tự khi liều 250 mg/ m² được dùng thay thế cho liều 5 mg/ kg và liều 500 mg/ m² thay cho liều 10 mg/ kg. Ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ (0 - 3 tháng tuổi) được điều trị với liều 10 mg/ kg tiêm truyền trong 1 giờ, khoảng cách liều là 8 giờ, Cssmax là 61,2 micromol (13,8 mcg/ ml) và Cssmin là 10,1 micromol (2,3 mcg/ ml). Thời gian bán thải ở những đối tượng này là 3,8 giờ. Một nhóm trẻ sơ sinh được điều trị với 15 mg/ kg mỗi 8 giờ một lần cho thấy nồng độ trong huyết tương tăng tỷ lệ thuận với liều dùng, với Cmax là 83,5 micromol (18,8 mcg/ ml) và Cmin là 14,1 micromol (3,2 mcg/ ml). Ở người cao tuổi, độ thanh thải toàn phần của cơ thể giảm xuống theo tuổi tác do giảm độ thanh thải creatinin mặc dù thời gian bán thải thay đổi rất ít.

Suy thận

Ở bệnh nhân suy thận mạn, thời gian bán thải 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 lọc máu.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 6 vỉ x 10 viên.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng.

TIÊU CHUẨN: TCCS.

Mọi thắc mắc về sản phẩm, xin vui lòng liên hệ

0292.3899000

E-mail: dhgpharma@dhgpharma.com.vn

www.dhgpharma.com.vn

Keep out of reach of children.

Read the directions carefully before use.

For prescription only.

QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Active ingredient: Acyclovir ... 400 mg

Excipients: Microcrystalline cellulose M101, wheat starch, ponceau, povidone K30, colloidal silicon dioxide, magnesium stearate, talc.

PHARMACEUTICAL FORM: Tablet.

Product description: A pink, oval tablet, plain on one side, a sign \oplus on the other side, undamaged edges.

THERAPEUTIC INDICATIONS

Treatment of herpes simplex virus infections of the skin and mucous membranes including initial and recurrent genital herpes (excluding severe HSV infections in immunocompromised children).

Suppression (prevention of recurrences) of recurrent herpes simplex infections in immunocompetent patients.

Prophylaxis of herpes simplex infections in immunocompromised patients.

Treatment of varicella (chickenpox) infections.

POSOLGY AND METHOD OF ADMINISTRATION

METHOD OF ADMINISTRATION

For oral administration.

Patients who experience difficulty in swallowing the tablets may disperse them in a minimum of 50 ml water which should be stirred before drinking.

POSOLGY

Dosage in adults

Treatment of herpes simplex infections: 200 mg acyclovir should be taken five times daily at approximately four hourly intervals omitting the nighttime dose. Treatment should continue for five days, but in severe initial infections this may have to be extended.

In severely immunocompromised patients (e.g., after marrow transplant) or in patients with impaired absorption from the gut the dose can be doubled to 400 mg acyclovir or alternatively intravenous dosing could be considered.

Dosing should begin as early as possible after the start of an infection; for recurrent episodes this should preferably be during the prodromal period or when lesions first appear.

Suppression of herpes simplex infections in immunocompetent patients: 200 mg acyclovir should be taken four times daily at approximately six-hourly intervals.

Many patients may be conveniently managed on a regime of 400 mg acyclovir twice daily at approximately twelve-hourly intervals.

Dosage titration down to 200 mg acyclovir taken three times daily at approximately eight-hourly intervals or even twice daily at approximately twelve-hourly intervals, may prove effective.

Some patients may experience break-through infections on total daily doses of 800 mg acyclovir.

Therapy should be interrupted periodically at intervals of six to twelve months, in order to observe possible changes in the natural history of the disease.

Prophylaxis of herpes simplex infections in immunocompromised patients: 200 mg acyclovir should be taken four times daily at approximately six hourly intervals.

In severely immunocompromised patients (e.g., after marrow transplant) or in patients with impaired absorption from the gut, the dose can be doubled to 400 mg acyclovir or, alternatively, intravenous dosing could be considered.

The duration of prophylactic administration is determined by the duration of the period at risk.

Dosage in the paediatric population

Treatment of herpes simplex infections, and prophylaxis of herpes simplex infections in the immunocompromised: children aged two years and over should be given the adult doses and children below the age of two years should be given half the adult dose.

Treatment of varicella infection: children under 2 years should be given 200 mg four times daily. Children aged 2 - 5 years should be given 400 mg four times daily. Children aged 6 years and over should be given 800 mg four times daily. Treatment should continue for 5 days. Dosing may be more accurately calculated as 20 mg/kg bodyweight (not to exceed 800 mg four times daily). A liquid formulation might be more suitable for small children.

No specific data are available on the suppression of herpes simplex infections or the treatment of herpes zoster infections in immunocompetent children. When treatment of herpes zoster infections is required in immunocompromised children, intravenous dosing should be considered.

Dosage in the elderly

The possibility of renal impairment in the elderly must be considered and the dosage should be adjusted accordingly (see Dosage in renal impairment below).

In the elderly, total acyclovir body clearance declines along with creatinine clearance.

Adequate hydration of elderly patients taking high oral doses of acyclovir should be maintained. Special attention should be given to dosage reduction in elderly patients with impaired renal function.

Dosage in renal impairment

Caution is advised when administering acyclovir to patients with impaired renal function.

Rx Medskin Clovir 400

Acyclovir 400 mg

Adequate hydration should be maintained.

In the management of herpes simplex infections in patients with impaired renal function, the recommended oral doses will not lead to accumulation of acyclovir above levels that have been established by intravenous infusion. However, for patients with severe renal impairment (creatinine clearance less than 10 ml/minute) an adjustment of dosage to 200 mg acyclovir twice daily at approximately twelve-hourly intervals is recommended.

In the treatment of herpes zoster infections it is recommended to adjust the dosage to 800 mg acyclovir twice daily at approximately twelve-hourly intervals for patients with severe renal impairment (creatinine clearance less than 10 ml/minute), and to 800 mg acyclovir three times daily at intervals of approximately eight hours for patients with moderate renal impairment (creatinine clearance in the range 10 - 25 ml/minute).

Or as directed by the physician.

CONTRAINDICATIONS

Hypersensitivity to acyclovir or valacyclovir, or to any of the excipients listed in the medicinal product.

SPECIAL WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE

Use in patients with renal impairment and in elderly patients

Acyclovir is eliminated by renal clearance, therefore the dose must be reduced in patients with renal impairment. Elderly patients are likely to have reduced renal function and therefore the need for dose reduction must be considered in this group of patients. Both elderly patients and patients with renal impairment are at increased risk of developing neurological side effects and should be closely monitored for evidence of these effects. In the reported cases, these reactions were generally reversible on discontinuation of treatment.

Prolonged or repeated courses of acyclovir in severely immune-compromised individuals may result in the selection of virus strains with reduced sensitivity, which may not respond to continued acyclovir treatment.

Hydration status: Care should be taken to maintain adequate hydration in patients receiving high oral doses of acyclovir.

The risk of renal impairment is increased by use with other nephrotoxic drugs.

The data currently available from clinical studies is not sufficient to conclude that treatment with acyclovir reduces the incidence of chickenpox-associated complications in immunocompetent patients.

Excipients

Lactose monohydrate: Patients with problems of galactose intolerance, lactase deficiency, or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

Ponceau may cause allergic reactions.

USE IN PREGNANCY AND LACTATION

Pregnancy

The use of acyclovir should be considered only when the potential benefits outweigh the possibility of unknown risks.

A post-marketing acyclovir pregnancy registry has documented pregnancy outcomes in women exposed to any formulation of acyclovir. The registry findings have not shown an increase in the number of birth defects amongst acyclovir exposed subjects compared with the general population, and any birth defects showed no uniqueness or consistent pattern to suggest a common cause. Systemic administration of acyclovir in internationally accepted standard tests did not produce embryotoxic or teratogenic effects in rabbits, rats or mice.

In a non-standard test in rats, foetal abnormalities were observed but only following such high subcutaneous doses that maternal toxicity was produced. The clinical relevance of these findings is uncertain.

Caution should however be exercised by balancing the potential benefits of treatment against any possible hazard.

Breast-feeding

Following oral administration of 200 mg acyclovir five times a day, acyclovir has been detected in breast milk at concentrations ranging from 0.6 - 4.1 times the corresponding plasma levels. These levels would potentially expose nursing infants to acyclovir dosages of up to 0.3 mg/kg/day. Caution is therefore advised if acyclovir is to be administered to a nursing mother.

Fertility

There is no information on the effect of acyclovir on human female fertility.

In a study of 20 male patients with normal sperm count, oral acyclovir administered at doses of up to 1 g per day for up to six months has been shown to have no clinically significant effect on sperm count, motility or morphology.

EFFECTS ON ABILITY TO DRIVE AND USE MACHINES

There have been no studies to investigate the effect of acyclovir on driving performance or the ability to operate machinery. A detrimental effect on such activities cannot be predicted from the pharmacology of the active substance but the adverse event profile should be borne in mind.

Some side effects such as drowsiness and somnolence may impair a patient's ability to concentrate and react. Patients should make sure that they are not affected before driving or operating machinery.

DRUG INTERACTIONS, INCOMPATIBILITIES

INTERACTIONS

Acyclovir is eliminated primarily unchanged in the urine via active renal tubular secretion. Any drugs administered concurrently that compete with this mechanism may increase acyclovir plasma concentrations.

Probenecid and cimetidine increase the AUC of acyclovir by this mechanism, and reduce acyclovir renal clearance. Similarly increases in plasma AUCs of acyclovir and of the inactive metabolite of mycophenolate mofetil, an immunosuppressant agent used in transplant patients have been shown when the drugs are coadministered. However no dosage adjustment is necessary because of the wide therapeutic index of acyclovir.

An experimental study on five male subjects indicates that concomitant therapy with acyclovir increases AUC of totally administered theophylline with approximately 50%. It is recommended to measure plasma concentrations during concomitant therapy with acyclovir.

INCOMPATIBILITIES: Not known.

UNDESIRABLE EFFECTS

The frequency categories associated with the adverse events below are estimates. For most events, suitable data for estimating incidence were not available. In addition, adverse events may vary in their incidence depending on the indication.

An estimate of the frequency of undesirable effects has been included though this is not certain for all adverse effects. The following convention has been used for the classification of undesirable effects in terms of frequency: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ and $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ and $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ and $< 1/1,000$, very rare ($< 1/10,000$).

Blood and the lymphatic system disorders

Very rare: Anaemia, leucopenia and thrombocytopenia.

Immune system disorders

Rare: Anaphylaxis.

Psychiatric and nervous system disorders

Common: Headache, dizziness.

Very rare: Agitation, confusion, tremor, ataxia, dysarthria, hallucinations, psychotic symptoms, convulsions, somnolence, encephalopathy, coma. The above events are generally reversible and usually reported in patients with renal impairment or with other predisposing factors.

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Rare: Dyspnoea.

Gastrointestinal disorders

Common: Nausea, vomiting, diarrhoea and abdominal pain.

Hepato-biliary disorders

Rare: Reversible rises in bilirubin and liver related enzymes.

Very rare: Hepatitis and jaundice.

Skin and sub-cutaneous tissue disorders

Common: Pruritus, rashes (including photosensitivity).

Uncommon: Urticaria, accelerated diffuse hair loss.

Accelerated diffuse hair loss has been associated with a wide variety of disease processes and medicines, the relationship of the event to acyclovir therapy is uncertain.

Rare: Angioedema.

Renal and urinary disorders

Rare: Increases in blood urea and creatinine. Very rare: Acute renal failure, renal pain.

Renal pain may be associated with renal failure and crystalluria.

General disorders and administration site conditions

Common: Fatigue, fever.

Please inform your doctor of all undesirable effects upon drug administration.

OVERDOSE

Symptoms and signs

Acyclovir is only partly absorbed in the gastrointestinal tract.

Patients have ingested overdoses of up to 20 g acyclovir on a single occasion, usually without toxic effects. Accidental, repeated overdoses of oral acyclovir over several days have been associated with gastrointestinal effects (e.g., nausea and vomiting) and neurological effects (headache and confusion).

Management

Patients should be observed closely for signs of toxicity. Haemodialysis significantly enhances the removal of acyclovir from the blood and may, therefore, be considered a management option in the event of symptomatic overdose.

PHARMACODYNAMIC PROPERTIES

Pharmacotherapeutic group: Direct acting antivirals, nucleosides and nucleotides excl. reverse transcriptase inhibitors. ATC code: J05AB01

Acyclovir is a synthetic purine nucleoside analogue with *in vitro* and *in vivo* inhibitory activity against human herpes viruses, including herpes simplex virus (HSV) types I and II and varicella zoster virus (VZV).

The inhibitory activity of acyclovir for HSV I, HSV II and VZV is highly selective. The enzyme thymidine kinase (TK) of normal, uninfected cells does not use acyclovir effectively as a substrate, hence toxicity of mammalian host cells is low; however, TK encoded by HSV and VZV converts acyclovir to acyclovir monophosphate, a nucleoside analogue which is further converted to the diphosphate and finally to the triphosphate by cellular enzymes. Acyclovir triphosphate interferes with the viral DNA polymerase and inhibits viral DNA replication with

Manufacturer:

DHG PHARMACEUTICAL JOINT-STOCK COMPANY - DHG Pharmaceutical plant branch in Hau Giang

Lot B2 - B3, Tan Phu Thanh industrial zone - phase 1, Tan Phu Thanh commune, Chau Thanh A district, Hau Giang province, Vietnam

Tel: (+84.293) 3953454 • Fax: (+84.293) 3953555

resultant chain termination following its incorporation into the viral DNA.

Prolonged or repeated courses of acyclovir in severely immune-compromised individuals may result in the selection of virus strains with reduced sensitivity, which may not respond to continued acyclovir treatment. Most of the clinical isolates with reduced sensitivity have been relatively deficient in viral TK, however, strains with altered viral TK or viral DNA polymerase have also been reported. *In vitro* exposure of HSV isolates to acyclovir can also lead to the emergence of less sensitive strains. The relationship between the *in vitro* determined sensitivity of HSV isolates and clinical response to acyclovir therapy is not clear.

PHARMACOKINETIC PROPERTIES

Absorption

Acyclovir is only partially absorbed from the gut. The average oral bioavailability varies between 10 and 20%. Under fasting conditions, mean peak concentrations (C_{max}) of 0.4 microgram/ml are achieved at approximately 1.6 hours after a 200 mg dose administered as oral suspension or capsule. Mean peak plasma concentrations (C_{ssmax}) increase to 0.7 microgram/ml (3.1 micromolar) at steady state following doses of 200 mg administered every four hours. A less than proportional increase is observed for C_{ssmax} concentration following doses of 400 mg and 800 mg administered four-hourly, with values reaching 1.2 and 1.8 microgram/ml (5.3 and 8 micromolar), respectively.

Distribution

The mean volume of distribution of 26 L indicates that acyclovir is distributed within total body water. Apparent values after oral administration (V_d/F) ranged from 2.3 to 17.8 L/kg. As plasma protein binding is relatively low (9 to 33%), drug interactions involving binding site displacement are not anticipated. Cerebrospinal fluid concentrations are approximately 50% of corresponding plasma concentration at steady-state.

Metabolism

Acyclovir is predominantly excreted unchanged by the kidney. The only significant urinary metabolite is 9-[(carboxymethoxy) methyl] guanine, and accounts for 10 - 15% of the dose excreted in the urine.

Elimination

In adults mean systemic exposure (AUC_{0-∞}) to acyclovir ranges between 1.9 and 2.2 microgram*^h/mL after a 200 mg dose. At this dose, the mean terminal plasma half-life after oral administration has been shown to vary between 2.8 and 4.1 hours.

Renal clearance of acyclovir (C_{ICr} = 14.3 L/h) is substantially greater than creatinine clearance, indicating that tubular secretion, in addition to glomerular filtration, contributes to the renal elimination of the drug. The half-life and total clearance of acyclovir are dependent on renal function. Therefore, dosage adjustment is recommended for renally impaired patients.

There are no pharmacokinetic data for the oral formulation in neonates. The only available pharmacokinetic data are for the IV formulation in this age group.

Special patient populations

Elderly

In the elderly patients with normal renal function total clearance falls with increasing age due to decreases in creatinine clearance. However, the possibility of renal impairment in the elderly must be considered and the dosage should be adjusted accordingly.

Paediatric population

In children over 1 year of age similar peak (C_{ssmax}) and trough (C_{ssmin}) levels were observed when a dose of 250 mg/m² was substituted for 5 mg/kg and a dose of 500 mg/m² was substituted for 10 mg/kg. In neonates and young infants (0 to 3 months of age) treated with doses of 10 mg/kg administered by infusion over a one-hour period every 8 hours the C_{ssmax} was found to be 61.2 micromolar (13.8 mcg/ml) and C_{ssmin} to be 10.1 micromolar (2.3 mcg/ml). The terminal plasma half-life in these patients was 3.8 hours. A separate group of neonates treated with 15 mg/kg every 8 hours showed approximate dose proportional increases, with a C_{max} of 83.5 micromolar (18.8 mcg/ml) and C_{min} of 14.1 micromolar (3.2 mcg/ml). In the elderly, total body clearance falls with increasing age associated with decreases in creatinine clearance although there is little change in the terminal plasma half-life.

Renal impairment

In patients with chronic renal failure the mean terminal half-life was found to be 19.5 hours. The mean acyclovir half-life during haemodialysis was 5.7 hours. Plasma acyclovir levels dropped approximately 60% during dialysis.

PRESENTATION: Box of 6 blisters x 10 tablets.

SHELF-LIFE: 36 months from the manufacturing date.

STORAGE CONDITIONS: Store in dry places, not exceeding 30°C, protect from light.

SPECIFICATIONS: Manufacturer's.

Any questions about the product,
please contact
+84.292.3899000

E-mail: dhgpharma@dhgpharma.com.vn

www.dhgpharma.com.vn