

Rx

AGICLOVIR 400

WHO - GMP

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Đề xa tâm tay trẻ em

Thành phần công thức cho 1 viên:
Thành phần hoạt chất:
Mỗi viên AGICLOVIR 400 chứa 400 mg Aciclovir.
Thành phần tá dược:
Lactose, Tinh bột ngô, Povidon K30, Microcrystallin cellulose 101, Natri starch glycolat, Magnesi stearat.

Dạng bào chế: Viên nén dài, màu trắng, một mặt trơn, một mặt có vạch ngang bề đôi được, kích thước 8 mm x 17,5 mm.

Chỉ định:
Điều trị nhiễm *Herpes simplex* ở da và niêm mạc, bao gồm *herpes* sinh dục khởi phát và tái phát (không bao gồm nhiễm HSV nặng ở trẻ suy giảm miễn dịch).
Ngăn chặn (phòng ngừa tái phát) nhiễm *Herpes simplex* tái phát ở các bệnh nhân có khả năng miễn dịch bình thường.
Dự phòng nhiễm *Herpes simplex* ở các bệnh nhân suy giảm miễn dịch.
Điều trị bệnh thủy đậu và *Herpes zoster* (bệnh zona).

Cách dùng, liều dùng:
Cách dùng: Uống thuốc sau bữa ăn với nhiều nước.
Liều dùng:
Người lớn:
Điều trị nhiễm Herpes simplex: Uống 200 mg/lần x 5 lần/ngày, mỗi lần cách nhau 4 giờ bỏ qua liều ban đêm. Đợt điều trị thường 5 ngày, trong các trường hợp nhiễm khởi phát nặng, thời gian điều trị có thể kéo dài hơn.
Ở những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch nặng (như sau ghép tủy) hoặc những bệnh nhân bị giảm hấp thu ở ruột, liều có thể tăng gấp đôi thành 400 mg hoặc có thể cân nhắc dùng liều tiêm tĩnh mạch.
Nên bắt đầu điều trị càng sớm càng tốt ngay khi nhiễm bệnh; đối với các đợt tái phát, tốt nhất nên bắt đầu điều trị trong giai đoạn tiền triệu hoặc khi bắt đầu xuất hiện các sang thương.
Phòng ngừa nhiễm Herpes simplex tái phát ở các bệnh nhân có khả năng miễn dịch bình thường: Uống 200 mg/lần x 4 lần/ngày, mỗi lần cách nhau 6 giờ.
Để thuận tiện cho nhiều bệnh nhân có thể dùng liều 400 mg/lần x 2 lần/ngày, mỗi lần cách nhau 12 giờ.
Trong một số trường hợp, điều chỉnh liều xuống 200 mg/lần x 3 lần/ngày, mỗi lần cách nhau 8 giờ, hoặc 200 mg x 2 lần/ngày cách nhau mỗi 12 giờ, cũng có thể đạt được hiệu quả.
Một số bệnh nhân có thể bị nhiễm đợt phát khi dùng liều tổng cộng hàng ngày 800 mg.
Mỗi 6 - 12 tháng, nên ngưng điều trị theo định kỳ để theo dõi những chuyển biến tự nhiên của bệnh.
Dự phòng nhiễm Herpes simplex ở các bệnh nhân suy giảm miễn dịch:
Uống 200 mg/lần x 4 lần/ngày, mỗi lần cách nhau 6 giờ.
Ở những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch nặng (như sau ghép tủy) hoặc những bệnh nhân bị giảm hấp thu ở ruột, có thể tăng gấp đôi liều đến 400 mg hoặc có thể cân nhắc dùng liều tiêm tĩnh mạch.
Thời gian dùng thuốc dự phòng tùy thuộc vào thời kỳ có nguy cơ dài hay ngắn.
Điều trị bệnh thủy đậu và Herpes zoster:
Uống 800 mg/lần x 5 lần/ngày, mỗi lần cách nhau 4 giờ, không dùng thuốc vào buổi tối. Thời gian điều trị nên kéo dài 7 ngày.
Ở những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch nặng (như sau ghép tủy) hoặc những bệnh nhân bị giảm hấp thu ở ruột có thể cân nhắc dùng liều tiêm tĩnh mạch.
Nên bắt đầu điều trị càng sớm càng tốt sau khi bắt đầu nhiễm bệnh. Điều trị *Herpes zoster* mang lại kết quả tốt hơn nếu được bắt đầu càng sớm càng tốt sau khi bắt đầu phát ban. Điều trị thủy đậu ở bệnh nhân có khả năng miễn dịch bình thường nên bắt đầu trong vòng 24 giờ sau khi phát ban.

Đối tượng đặc biệt:
Trẻ em:
Điều trị nhiễm Herpes simplex và dự phòng nhiễm Herpes simplex ở các bệnh nhân suy giảm miễn dịch:
Trẻ ≥ 2 tuổi: Dùng bằng liều người lớn.
Trẻ < 2 tuổi: Dùng nửa liều người lớn*.
Điều trị bệnh thủy đậu:
Trẻ < 2 tuổi: Uống 200 mg/lần x 4 lần/ngày.
Trẻ 2 - 5 tuổi: Uống 400 mg/lần x 4 lần/ngày.
Trẻ ≥ 6 tuổi: Uống 800 mg/lần x 4 lần/ngày.
Điều trị nên tiếp tục trong 5 ngày.
Liều dùng có thể được tính chính xác hơn là 20 mg/kg thể trọng (không vượt quá 800 mg) bốn lần mỗi ngày.
Chưa có thông tin về ngăn chặn nhiễm *Herpes simplex* hoặc điều trị nhiễm *Herpes zoster* ở các trẻ có khả năng miễn dịch bình thường.
* Nếu liều sử dụng khác với hàm lượng 400 mg hoặc 200 mg hoặc trẻ khó uống thuốc viên, cần hỏi ý kiến bác sỹ hoặc được sỹ để được hướng dẫn sử dụng chế phẩm có hàm lượng hoặc dạng bào chế phù hợp.

Người cao tuổi:
Nên xem xét tình trạng suy giảm chức năng thận ở người cao tuổi và liều lượng phải được điều chỉnh cho phù hợp (theo liều lượng trong suy thận dưới đây).
Bệnh nhân cao tuổi dùng liều cao aciclovir phải được uống đủ nước.
Người suy thận:
Cần thận trọng khi dùng aciclovir ở bệnh nhân suy chức năng thận, liều dùng phải được điều chỉnh theo độ thanh thải creatinin, nên cho bệnh nhân uống đủ nước.
Điều trị do nhiễm Herpes simplex:
Dùng liều như người bình thường, đối với những bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin dưới 10 ml/phút) nên điều chỉnh liều 200 mg/lần x 2 lần/ngày, cách nhau mỗi 12 giờ.
Điều trị nhiễm Herpes zoster, nên điều chỉnh liều theo mức độ suy thận như sau:
Suy thận trung bình, độ thanh thải creatinin 10 - 25 ml/phút: Liều 800 mg x 3 lần/ngày, mỗi lần cách nhau 8 giờ.
Suy thận nặng, độ thanh thải creatinin < 10 ml/phút: Liều 800 mg x 2 lần/ngày cách nhau mỗi 12 giờ.
Một số lưu ý đặc biệt về xử lý thuốc trước và sau khi sử dụng thuốc:
Không có yêu cầu đặc biệt về xử lý thuốc sau khi sử dụng.

Chống chỉ định:
Bệnh nhân quá mẫn với aciclovir hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:
Cần cung cấp đủ nước, đặc biệt đối với người sử dụng liều cao aciclovir.
Bệnh nhân suy thận nặng và bệnh nhân cao tuổi: Aciclovir được đào thải qua thận, do đó phải giảm liều ở bệnh nhân suy thận (xem phần liều dùng). Bệnh nhân cao tuổi có thể bị giảm chức năng thận và do đó việc giảm liều cần được cân nhắc đối với nhóm bệnh nhân này. Cả bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân suy thận đều có nguy cơ cao phát triển các tác dụng phụ về thần kinh và dấu hiệu của các tác dụng phụ này cần được theo dõi chặt chẽ. Trong các trường hợp được báo cáo, các phản ứng này nói chung thường hết khi ngưng sử dụng thuốc.
Bệnh nhân suy giảm miễn dịch nặng: Khi điều trị với aciclovir kéo dài hoặc lặp đi lặp lại có thể dẫn đến việc chọn lọc các chủng virus giảm độ nhạy cảm, dẫn đến không thể tiếp tục điều trị với aciclovir.
Chú ý nên duy trì đủ lượng nước hấp thu cho những bệnh nhân dùng liều cao aciclovir để tránh nhiễm độc thận.
Nguy cơ suy thận tăng lên nếu dùng đồng thời với các thuốc khác gây độc với thận.
Dữ liệu hiện có từ các nghiên cứu lâm sàng không đủ để kết luận rằng điều trị bằng aciclovir làm giảm tỷ lệ biến chứng liên quan đến thủy đậu ở bệnh nhân có khả năng miễn dịch bình thường.
Trẻ em:
Aciclovir dùng đường uống được sử dụng ở trẻ em chủ yếu để điều trị nhiễm trùng HSV không nghiêm trọng ở da và niêm mạc. Để điều trị HSV sơ sinh và nhiễm HSV nặng ở trẻ em bị suy giảm miễn dịch dùng aciclovir tiêm tĩnh mạch (IV).
Thuốc này chứa lactose: Bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu enzym Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:
Thời kỳ có thai:
Cần số liệu hiện có về sử dụng aciclovir trên phụ nữ có thai vẫn còn hạn chế, và chưa có các thử nghiệm đầy đủ và có đối chứng tốt. Do đó nên cân trọng cân nhắc, chỉ nên dùng aciclovir cho người mang thai khi lợi ích điều trị hơn hẳn rủi ro có thể xảy ra với bào thai.
Phụ nữ có khả năng mang thai hoặc đang sử dụng các biện pháp tránh thai nên tham khảo ý kiến bác sỹ cẩn thận trước khi điều trị với thuốc này.
Không có thông tin về độc tính trên thai nhi.
Thời kỳ cho con bú:
Thuốc được bài tiết qua sữa mẹ khi dùng đường uống. Sau khi uống 200 mg aciclovir, 5 lần một ngày, đã phát hiện aciclovir trong sữa mẹ với nồng độ dao động từ 0,6 đến 4,1 lần so với nồng độ tương ứng trong huyết tương. Nồng độ này có thể đưa vào trẻ bú mẹ với liều aciclovir lên tới 0,3 mg/kg/ngày.
Do đó, nên thận trọng khi dùng aciclovir ở phụ nữ cho con bú, nếu cần dùng thuốc cho mẹ thì nên ngưng cho con bú.

Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:
Chưa có nghiên cứu nào cho thấy ảnh hưởng của aciclovir lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Hơn nữa, không thể dự đoán ảnh hưởng bất lợi lên các hoạt động này từ được tính của hoạt chất.
Tuy nhiên nên thận trọng vì thuốc có thể gây một số tác dụng không mong muốn trên thần kinh như đau đầu, chóng mặt, ảo giác, ngủ gà (thường xảy ra ở bệnh nhân dùng liều cao hoặc suy chức năng thận), bệnh nhân nên chắc chắn không bị ảnh hưởng bởi thuốc trước khi lái xe hay sử dụng máy móc.

Tương tác, tương kỵ của thuốc:
Tương tác của thuốc với các thuốc khác và các loại tương tác khác:
Probenecid: Làm tăng nửa đời trong huyết tương và AUC của aciclovir, giảm thải trừ qua nước tiểu và độ thanh thải của aciclovir.
Zidovudin: Dùng đồng thời zidovudin và aciclovir có thể gây trạng thái ngủ lịm và lơ mơ.
Amphotericin B và ketoconazol: Làm tăng hiệu lực chống virus của aciclovir.
Interferon: Làm tăng tác dụng chống virus HSV-1 *in vitro* của aciclovir, tuy nhiên tương tác trên lâm sàng vẫn chưa rõ.
Theophyllin: Đã có nghiên cứu cho thấy điều trị đồng thời theophyllin với aciclovir làm tăng AUC của tổng liều sử dụng khoảng 50%, vì vậy cần theo dõi nồng độ theophyllin huyết tương trong thời gian điều trị đồng thời với aciclovir.
Nguy cơ tăng độc tính thận khi dùng đồng thời với các thuốc gây độc với thận.
Tương kỵ của thuốc:
Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

Tác dụng không mong muốn:
Các phản ứng có hại được phân nhóm theo tần suất: Rất thường gặp (ADR ≥ 1/10), thường gặp (1/100 ≤ ADR < 1/10), ít gặp (1/1.000 ≤ ADR < 1/100), hiếm gặp (1/10.000 ≤ ADR < 1/1.000), rất hiếm gặp (ADR < 1/10.000); không thể ước lượng tần suất được liệt kê "Chưa rõ tần suất".
Khi uống aciclovir có thể gặp các tác dụng không mong muốn như sau:
Thường gặp:
Rối loạn tâm thần và hệ thần kinh: Nhức đầu, chóng mặt.
Rối loạn tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau bụng.
Da và mô dưới da: Ngứa, phát ban (bao gồm nhạy cảm ánh sáng).
Ít gặp:
Da và mô dưới da: Mày đay, tăng tần suất rụng tóc lan tỏa. Tăng rụng tóc lan tỏa có liên quan đến một số bệnh và thuốc, không chắc do liên quan đến việc sử dụng aciclovir.
Hiếm gặp:
Hệ thống miễn dịch: Sốc phản vệ.
Hô hấp, lồng ngực và trung thất: Khó thở.
Gan-mật: Tăng bilirubin và men gan có liên quan.
Thận và tiết niệu: Tăng urê máu và creatinin.
Da và mô dưới da: Phù mạch.
Rất hiếm gặp:
Máu và hệ bạch huyết: Thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.
Rối loạn tâm thần và hệ thần kinh: Kích động, run, mất điều hòa, loạn vận ngôn, ảo giác, các triệu chứng loạn thần kinh, co giật, ngủ gà, bệnh não, hôn mê. Các biểu hiện này thường hồi phục và thường nhận thấy ở bệnh nhân suy thận hoặc có yếu tố ảnh hưởng khác.
Gan-mật: Viêm gan, vàng da.
Thận và tiết niệu: Suy thận cấp, đau thận.
Toàn thân: Mệt mỏi, sốt.

Quá liều và cách xử trí:
Quá liều:
Có kết tủa trong ống thận khi nồng độ trong ống thận vượt quá độ hòa tan 2,5 mg/ml, hoặc khi creatinin huyết thanh cao, suy thận, trạng thái kích thích, bồn chồn, run, co giật, đánh trống ngực, cao huyết áp, khó tiểu tiện.
Xử trí:
Thăm tách máu người bệnh cho đến khi chức năng thận phục hồi, ngừng thuốc, cho truyền nước và điện giải.

Đặc tính dược lực học:
Nhóm dược lý: Thuốc kháng virus.
Mã ATC: J05AB01.
Aciclovir là chất tương tự nucleosid (acycloguanosin) có tác dụng chọn lọc trên tế bào nhiễm virus *Herpes*. Để có tác dụng aciclovir phải được phosphoryl hóa thành dạng có hoạt tính là aciclovir triphosphat. Ở chạng đầu, aciclovir được chuyển thành aciclovir monophosphat nhờ enzym của virus là thymidinkinase, sau đó chuyển tiếp thành aciclovir diphosphat và triphosphat bởi một số enzym khác của tế bào. Aciclovir triphosphat ức chế tổng hợp DNA của virus và sự nhân lên của virus mà không ảnh hưởng gì đến chuyển hóa của các tế bào bình thường.
Tác dụng của aciclovir 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 *cytomegalovirus* (CMV). Trên lâm sàng không thấy aciclovir có hiệu quả trên người bệnh nhiễm CMV. Tác dụng chống virus *Epstein Barr* vẫn còn chưa rõ. Trong quá trình điều trị đã xuất hiện một số chủng kháng thuốc và virus *Herpes simplex* tiềm ẩn trong các hạch không bị tiêu diệt.
Aciclovir có tác dụng tốt trong điều trị viêm não thể nặng do virus HSV-1, tỷ lệ tử vong có thể giảm từ 70% xuống 20%. Trong một số người bệnh được chữa khỏi, các biến chứng nghiêm trọng cũng giảm đi. Aciclovir dùng liều cao tới 10 mg/kg thể trọng, cứ 8 giờ một lần, dùng trong 10 - 14 ngày. Thể viêm não - màng não nhẹ hơn do HSV-2 cũng có thể điều trị tốt với aciclovir.

Đặc tính dược động học:
Hấp thu: Khả dụng sinh học theo đường uống của aciclovir khoảng 20% (15 - 30%). Thức ăn không làm ảnh hưởng đến hấp thu của thuốc.
Phân phối: Aciclovir phân bố rộng rãi trong dịch cơ thể và các cơ quan như: Não, thận, phổi, ruột, gan, lách, cơ, tử cung, niêm mạc và dịch âm đạo, nước mắt, thủy dịch, tinh dịch, dịch não tủy.
Liên kết với protein thấp (9 - 33%). Thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương sau khi uống từ 1,5 - 2 giờ.
Chuyển hóa, thải trừ: Ở người bệnh chức năng thận bình thường, nửa đời thải trừ khoảng 2 - 3 giờ, ở người bệnh suy thận mạn trị số này tăng và có thể đạt tới 19,5 giờ ở bệnh nhân vô niệu. Trong thời gian thăm phân máu, nửa đời thải trừ giảm xuống còn 5,7 giờ và khoảng 60% liều aciclovir được đào thải trong quá trình thăm phân.
Một lượng nhỏ thuốc được chuyển hóa ở gan, còn phần lớn (30 - 90% liều) được đào thải qua thận dưới dạng không biến đổi.

Qui cách đóng gói:
Hộp 2 vỉ x 10 viên nén.
Hộp 3 vỉ x 10 viên nén.
Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:
Điều kiện bảo quản: Để ở nhiệt độ dưới 30°C, tránh ẩm và ánh sáng.
Hạn dùng của thuốc: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.
Tiêu chuẩn chất lượng: ĐDVN V.

AGICLOVIR 400

Prescription drug

Read carefully the instructions before use

Keep out of reach of children

Formula for 1 tablet:

Active ingredient:

Each AGICLOVIR 400 tablet contains 400 mg of Aciclovir.

Excipients:

Lactose, Maize starch, Povidone K30, Microcrystalline cellulose 101, Sodium starch glycolate, Magnesium stearate.

Pharmaceutical dosage form: White, capsule-shaped tablet, plain on one side and a breakline on the other side to break into two equal halves, 8 mm x 17.5 mm in size.

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 and *Herpes zoster* (shingles) infections.

Dosage, administration:

Administration: AGICLOVIR 400 tablet should be used after meals with plenty of water.

Dosage:

Adults:

Treatment of Herpes simplex infections: 200 mg should be taken five times daily at approximately four hourly intervals omitting the night time 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 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 recurrent Herpes simplex infections in immunocompetent patients: 200 mg should be taken four times daily at approximately six-hourly intervals.

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

In several cases, dosage titration down to 200 mg 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.

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 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 or, alternatively, intravenous dosing could be considered.

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

Treatment of varicella and Herpes zoster (shingles) infections:

800 mg should be taken five times daily at approximately four-hourly intervals, omitting the night time dose. Treatment should continue for seven days.

In severely immunocompromised patients (e.g., after marrow transplant) or in patients with impaired absorption from the gut, consideration should be given to intravenous dosing.

Dosing should begin as early as possible after the start of an infection. Treatment of *Herpes zoster* yields better results if initiated as soon as possible after the onset of the rash. Treatment of varicella in immunocompetent patients should begin within 24 hours after onset of the rash.

Special subjects:

Children:

Treatment of Herpes simplex infections, and prophylaxis of Herpes simplex infections in the immunocompromised patients:

Children aged two years and over: Dose should be given the adult doses.

Children under 2 years: Dose should be given half the adult dose*.

Treatment of varicella infection:

Under 2 years: 200 mg four times daily.

2 - 5 years: 400 mg four times daily.

6 years and over: 800 mg four times daily.

Treatment should continue for five days.

Dosing may be more accurately calculated as 20 mg/kg body weight (not to exceed 800 mg) four times daily.

No specific data are available on the suppression of *Herpes simplex* infections or the treatment of *Herpes zoster* infections in immunocompetent children.

* If the doses are different from 400 mg or 200 mg or a tablet is difficult to swallow for the children, it is necessary to consult a doctor or pharmacist for instructions on the use of preparations with the appropriate content or dosage form.

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).

Elderly patients taking high doses of aciclovir should drink enough water.

Renal impairment:

Caution is advised when administering aciclovir to patients with impaired renal function. The dose must be adjusted according to creatinine clearance, adequate hydration should be maintained.

The treatment of Herpes simplex infection:

The doses are used as doses in normal subjects, in patients with severe renal impairment (creatinine clearance less than 10 ml/minute) an adjustment of dosage to 200 mg twice daily at approximately twelve-hourly intervals is recommended.

The treatment of Herpes zoster infections, it is recommended to adjust the dosage as follows:

Patients with moderate renal impairment, creatinine clearance in the range 10 - 25 ml/minute: 800 mg three times daily at intervals of approximately eight hours.

Patients with severe renal impairment, creatinine clearance less than 10 ml/minute: 800 mg twice daily at approximately twelve hourly intervals.

Some special attention on the handling of the medicine before and after use:

There are no special requirements for handling this medicine after use.

Contraindications:

Patients known to be hypersensitivity to aciclovir or any of the excipients.

Warnings and precautions for use:

Adequate hydration should be maintained, especially in patients receiving high doses of aciclovir.

Patients with renal impairment and in elderly patients: Aciclovir is eliminated by renal clearance, therefore the dose must be adjusted in patients with renal impairment (see dosage). Elderly patients are likely to have reduced renal function and therefore the need for dose adjustment 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.

In severely immunocompromised patients: Prolonged or repeated courses of aciclovir may result in the selection of virus strains with reduced sensitivity, which may not respond to continued aciclovir treatment.

Caution should be taken to maintain adequate hydration in patients receiving higher dose of aciclovir in order to avoid renal toxicity.

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 aciclovir reduces the incidence of varicella-associated complications in immunocompetent patients.

Children:

Oral aciclovir should be used in paediatric population mainly for the treatment of non-severe skin and mucosa HSV infections. For the treatment of neonatal HSV and severe HSV infections in immunocompromised children IV aciclovir should be used.

This medicine contains lactose: Patients with rare hereditary problems of galactose

intolerance, the Lapp lactase deficiency, or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

Pregnancy and lactation:

Pregnancy:

The data currently available are limited on the use of aciclovir in pregnant women and there are no adequate and well-controlled studies. Therefore, it should be carefully considered, only aciclovir should be used for pregnant women when the benefit outweighs the potential possible hazard risks to the fetus.

Women of childbearing potential or those taking birth control measures should consult a physician before receiving the treatment with this medicine.

There have been no information on the toxicity of aciclovir on the fetus.

Lactation:

AGICLOVIR 400 tablet is excreted in breastmilk when administered orally. Following oral administration of 200 mg aciclovir five times a day, aciclovir has been detected in breast milk at concentrations ranging from 0.6 to 4.1 times the corresponding plasma levels. These levels would potentially expose nursing infants to aciclovir dosages of up to 0.3 mg/kg/day.

Therefore, caution should be exercised if aciclovir is administered to breastfeeding women. If the mothers need to use a medicine, breastfeeding should be discontinued.

Effect on ability to drive and use machines:

There have been no studies to investigate the effect of aciclovir on ability to drive and use machines. Furthermore, a detrimental effect on such activities cannot be predicted from the pharmacology of the active substance.

However, caution should be exercised because the medicine may cause some undesirable effects on the nervous system such as headache, dizziness, hallucinations, somnolence (usually in patients receiving high doses or with impaired renal function), patients should make sure that they are not affected before driving or using machinery.

Interactions, incompatibilities of medicine:

Interaction with other medicinal products and other forms of interaction:

Probenecid: Increases plasma half-life and AUC of aciclovir, reduces urinary excretion and renal clearance of aciclovir.

Zidovudine: Co-administration of zidovudine and aciclovir may cause lethargy and drowsiness.

Amphotericin B and ketoconazole: Increase antiviral effect of aciclovir.

Interferon: Increases antiviral effect HSV-1 *in vitro* of aciclovir, however, the clinical interaction is still unknown.

Theophylline: An experimental study showed that concomitant therapy with aciclovir increases AUC of totally administered theophylline with approximately 50%, so plasma theophylline concentrations should be monitored during concomitant therapy with aciclovir.

The risk of nephrotoxicity increases when other nephrotoxic drugs are coadministered.

Incompatibilities:

Because there are no studies about the incompatibility of the medicine, it should not be mixed with other medicines.

Undesirable effects:

Side effects are classified according to frequency: Very common (ADR $\geq$ 1/10), common (1/100 $\leq$ ADR < 1/10), uncommon (1/1,000 $\leq$ ADR < 1/100), rare (1/10,000 $\leq$ ADR < 1/1,000), very rare (ADR < 1/10,000); can not be estimated from the available data "Not known".

After oral administration of aciclovir undesirable effects have been observed:

Common:

Psychiatric and neurological disorders: Headache, dizziness.

Gastrointestinal disorders: Nausea, vomiting, diarrhoea and abdominal pain.

Skin and sub-cutaneous tissue disorders: Skin rashes, pruritus (including photosensitivity).

Uncommon:

Skin and subcutaneous tissue disorders: 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 aciclovir therapy is uncertain.

Rare:

Immune system disorders: Anaphylaxis.

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: Dyspnoea.

Hepato-biliary disorders: Reversible rises in bilirubin and liver related enzymes.

Renal and urinary disorders: Increases in blood urea and creatinine.

Skin and sub-cutaneous tissue disorders: Angioedema.

Very rare:

Blood and the lymphatic system disorders: Anaemia, leucopenia, thrombocytopenia.

Nervous system disorders: Agitation, tremor, ataxia, dysarthria, hallucinations, psychotic symptoms, convulsions, drowsiness, encephalopathy, coma. These effects are usually reversible and observed in patients with renal impairment or with other influential factors.

Hepato-biliary disorders: Hepatitis and jaundice.

Renal and urinary disorders: Acute renal failure, renal pain.

General disorders: Fever, fatigue.

Overdose and management:

Overdose:

Precipitation of aciclovir in renal tubules, which may occur when the solubility 2.5 mg/mL or serum creatinine is increased; renal impairment; agitation; restlessness; tremors; seizures; palpitations, high blood pressure, difficulty urinating.

Management:

Hemodialysis is exercised until renal function is restored, discontinue the drug, fluids and electrolytes are infused.

Pharmacodynamics:

Pharmacological group: Antiviral drugs.

ATC code: J05AB01.

Aciclovir is a nucleoside analogue (acycloguanosine) with selective effect on *Herpes* virus-infected cells. Aciclovir is phosphorylated after entry into *Herpes* infected cells to the active compound aciclovir triphosphate. At the first stage, aciclovir is converted to aciclovir monophosphate by the viral enzyme thymidinkinase, which is then converted into aciclovir diphosphate and triphosphate by a number of other cellular enzymes. Aciclovir triphosphate inhibits viral DNA synthesis and replication without affecting the normal cellular processes.

The greatest effect of aciclovir on *Herpes simplex* virus type 1 (HSV - 1), then *Herpes simplex* type 2 (HSV - 2), followed by *Varicella zoster* virus (VZV), *cytomegalovirus* (CMV) is the least effect. The effect of aciclovir on CMV infected patients has not clinically observed. Activity of aciclovir against *Epstein Barr* virus has been unknown. During the treatment, some resistant strains appeared and latent *Herpes simplex* virus in the lymph nodes was not destroyed.

Aciclovir has good effect on severe encephalitis due to *Herpes simplex* virus (HSV-1). The mortality rate has dropped from 70% to 20%. Among patients recovered from encephalitis severe complications also decreased. Doses up to 10 mg per kg of body weight were used at 8-hour intervals for 10-14 days. Milder *Herpes simplex* type-2 meningitis can also be treated effectively with aciclovir.

Pharmacokinetics:

Absorption: The bioavailability of oral aciclovir is approximately 20% (15-30%). Food does not affect the absorption.

Distribution: Aciclovir is widely distributed in body fluids and tissues such as: The brain, kidneys, lungs, intestines, liver, spleen, muscle, uterus, vaginal mucosa and secretions, tears, amniotic fluid, semen, cerebrospinal fluid.

Plasma protein binding is relatively low (9 to 33%). Peak plasma concentrations were reached within 1.5 - 2 hours after oral administration.

Biotransformation, elimination:

In patients with normal renal function, elimination half-life of about 2-3 hours, in chronic renal failure this value is increased and may be up to 19.5 hours in anuric patients. During haemodialysis, the half-life is reduced to 5.7 hours, and about 60% of the dose is excreted during dialysis.

A small amount of the drug is metabolized in the liver, the majority (30-90% of dose) is excreted unchanged by the kidney.

Presentation:

Box of 2 blisters x 10 tablets.

Box of 3 blisters x 10 tablets.

Storage conditions, shelf - life, quality specification of the medicine:

Storage conditions: Protect from humidity and light, below 30°C.

Shelf - life: 36 months from the manufacture date.

Quality specification: VP V.

Name, address of manufacturer:



Agimexpharm Pharmaceutical Joint Stock Company

27 Nguyen Thai Hoc Street, My Binh Ward, Long Xuyen City, An Giang Province, Vietnam

Manufactured by: Branch of Agimexpharm Pharmaceutical JSC. - Agimexpharm Pharmaceutical Factory

Vu Trong Phung Street, Thanh An Hamlet, My Thoi Ward, Long Xuyen City, An Giang Province, Vietnam

Tel: (+84) 296.3857300 Fax: (+84) 296.3857301