



## DBL ACICLOVIR INTRAVENOUS INFUSION

### 1. ชื่อผลิตภัณฑ์

Aciclovir (อะไซโคลเวียร์)

### 2. ส่วนประกอบและปริมาณตัวยาสำคัญ

DBL Aciclovir Intravenous Infusion ประกอบด้วย aciclovir ซึ่งอยู่ในรูป aciclovir sodium เทียบเท่ากับปริมาณ 25 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร ในสารละลาย Water for Injection BP และสูตรผสมยังประกอบด้วย sodium hydroxide (4.65 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร)

Aciclovir sodium มีลักษณะเป็นผงผลึก สีขาว

ดูรายการตัวยาไม่สำคัญทุกรายการ ได้ที่หัวข้อ 6.1 รายการตัวยาไม่สำคัญ

### 3. ลักษณะและรูปแบบยาทางเภสัชกรรม

น้ำยาเข้มข้นสำหรับเตรียมเป็นสารละลายเพื่อให้ทางหลอดเลือด

DBL Aciclovir Intravenous Infusion เป็นน้ำยาปราศจากเชื้อ ใส ไม่มีสี DBL Aciclovir Intravenous Infusion มีค่า pH ประมาณ 11

### 4. คุณสมบัติทางคลินิก

#### 4.1 ข้อบ่งใช้

DBL Aciclovir Intravenous Infusion มีข้อบ่งใช้ดังต่อไปนี้:

1. เพื่อรักษาอาการเฉียบพลันที่เกิดจากการติดเชื้อไวรัส *Herpes Simplex* ที่เยื่อเมือกและผิวหนัง (mucocutaneous *Herpes simplex virus* infection) ในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง

2. เพื่อรักษาการติดเชื้อไวรัส herpes ที่อวัยวะสืบพันธุ์ที่แสดงอาการขั้นรุนแรงชนิด Primary หรือ Non-primary ที่แสดงอาการเป็นครั้งแรกในผู้ป่วยที่มีภาวะ Immunocompetence
3. เพื่อรักษาการแสดงอาการเฉียบพลันที่เกิดจากการติดเชื้อ *Varicella zoster* ในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง
4. เพื่อรักษาโรคงูสวัด (Shingles) (การติดเชื้อไวรัส *Varicella zoster*) ในผู้ป่วยที่มีภาวะ immunocompetence ซึ่งแสดงอาการของโรคแบบเฉพาะที่ และทั่วระบบร่างกายอย่างเฉียบพลันขั้นรุนแรงมาก จะเห็นผลในผู้ป่วยที่มีผื่นขึ้นเป็นเวลานานน้อยกว่า 72 ชั่วโมง การให้ยาโดยหยดเข้าหลอดเลือดดำอาจให้ผลเฉพาะในผู้ป่วยโรคงูสวัดที่มีภาวะ immunocompetence เพียงกลุ่มย่อยเท่านั้น
5. เพื่อรักษาการติดเชื้อไวรัส *Herpes simplex* ที่สมอง (*Herpes simplex encephalitis*)

## 4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา

### ขนาดยา

### ผู้ใหญ่

หลีกเลี่ยงการฉีด aciclovir เข้าทางหลอดเลือดดำและทางกล้ามเนื้อ หรือทางใต้ผิวหนังอย่างรวดเร็วหรือที่ขนาดสูงเพียงครั้งเดียว (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา และวิธีการใช้ยา ด้านล่าง)

ข้อบ่งใช้	สถานะภูมิคุ้มกัน	ขนาดยา
การติดเชื้อไวรัส <i>Herpes simplex</i>	ปกติหรือภูมิคุ้มกันบกพร่อง	5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 8 ชั่วโมง
การติดเชื้อไวรัส <i>Herpes zoster</i> ขั้นรุนแรงมาก (โรคงูสวัด)	ปกติ	5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 8 ชั่วโมง
การติดเชื้อไวรัส <i>Varicella zoster</i>	ภูมิคุ้มกันบกพร่อง	10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 8 ชั่วโมง
<i>Herpes simplex encephalitis</i>	ปกติหรือภูมิคุ้มกันบกพร่อง	10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 8 ชั่วโมง

ผู้ป่วยโรคอ้วนซึ่งได้รับยา aciclovir โดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำโดยอิงตามน้ำหนักตัวของผู้ป่วย อาจมีความเข้มข้นของยาในพลาสมาในระดับที่สูงขึ้น ดังนั้นจึงควรพิจารณาลดขนาดยาลงในผู้ป่วยโรคอ้วนและโดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ที่มีภาวะไตบกพร่องหรือเป็นผู้สูงอายุร่วมด้วย

### ขนาดยาในเด็ก:

ขนาดยา aciclovir ที่ให้ทางหลอดเลือดดำในเด็กอายุระหว่าง 1 ถึง 12 ปี ควรคำนวณจากพื้นที่ผิวร่างกาย (body surface area)

เด็กในกลุ่มอายุนี้ที่มีการติดเชื้อไวรัส *Herpes simplex* (ยกเว้น *Herpes simplex encephalitis*) หรือการติดเชื้อไวรัส *Varicella zoster* ควรได้รับ aciclovir ทางหลอดเลือดดำที่ขนาดยา 250 มิลลิกรัม ต่อพื้นที่ผิวร่างกาย 1 ตารางเมตร (เทียบเท่ากับ 5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ในผู้ใหญ่) ทุก 8 ชั่วโมงหากการทำงานของไตไม่บกพร่อง

เด็กที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องในกลุ่มอายุนี้ที่มีการติดเชื้อไวรัส *Varicella zoster* หรือที่มีการติดเชื้อไวรัส *Herpes simplex encephalitis* ควรได้รับ aciclovir ทางหลอดเลือดดำที่ขนาดยา 500 มิลลิกรัม ต่อพื้นที่ผิวร่างกาย 1 ตารางเมตร (เทียบเท่ากับ 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ในผู้ใหญ่) ทุก 8 ชั่วโมงหากการทำงานของไตไม่บกพร่อง

เด็กที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่องต้องได้รับการปรับขนาดยาตามความเหมาะสม โดยพิจารณาจากระดับความบกพร่องของไต

### ขนาดยาในผู้สูงอายุ:

ไม่มีข้อมูลในกลุ่มอายุนี้ อย่างไรก็ตาม ผู้สูงอายุมักจะมี creatinine clearance ต่ำ ดังนั้นจึงควรใส่ใจเป็นพิเศษในการปรับลดขนาดยา แนะนำว่าควรประเมินภาวะ hydration และ creatinine clearance ก่อนให้ยา aciclovir ในขนาดสูง โดยเฉพาะในผู้สูงอายุซึ่งอาจมีภาวะการทำงานของไตลดลง แม้จะมีความเข้มข้นของ creatinine ในซีรัมในระดับปกติก็ตาม

ควรรักษาปริมาณน้ำในร่างกายให้อยู่ในระดับที่เพียงพอ

### ระยะเวลาการรักษา:

แนะนำให้ใช้ยา aciclovir ทางหลอดเลือดดำในการรักษาการติดเชื้อส่วนใหญ่มักเป็นเวลาห้าถึงเจ็ดวัน และใช้ยาในการรักษาการติดเชื้อไวรัส *Herpes simplex encephalitis* เป็นเวลาอย่างน้อยสิบวัน

### วิธีการใช้ยา

ต้องให้ยาแต่ละครั้งโดยหยดเข้าหลอดเลือดดำอย่างช้า ๆ เป็นเวลาอย่างน้อยหนึ่งชั่วโมงเพื่อหลีกเลี่ยงความเสียหายที่จะเกิดกับท่อไต (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา)

อาจให้ DBL Aciclovir Intravenous Infusion โดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำโดยตรงเป็นเวลานานกว่าหนึ่งชั่วโมง โดยใช้ infusion pump ซึ่งควบคุมอัตราการเร็วในการฉีด (controlled rate infusion pump) หรือนำไปเจือจางเพื่อให้ โดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำ

สำหรับการให้ยาโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำโดยใช้ infusion pump ซึ่งควบคุมอัตราการเร็วในการฉีด ให้ใช้ สารละลายที่มี aciclovir 25 มิลลิกรัม ต่อมิลลิลิตร

สำหรับการให้ยาโดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำ ควรเติม DBL Aciclovir Intravenous Infusion แต่ละขวดลงไป ผสมกับสารละลายสำหรับการหยดเข้าหลอดเลือด (infusion solution) อย่างน้อย 50 มิลลิลิตร ถึง 100 มิลลิลิตร อาจเติม aciclovir ขนาดสูงสุด 250 มิลลิกรัม ลงในสารละลายสำหรับการหยดเข้าหลอดเลือดขนาด 50 มิลลิลิตร และอาจเติม aciclovir ขนาดสูงสุด 500 มิลลิกรัม ลงในสารละลายสำหรับการหยดเข้าหลอดเลือดขนาด 100 มิลลิลิตร หลังจากการเติม DBL Aciclovir Intravenous Infusion ลงในสารละลายสำหรับการหยดเข้าหลอดเลือด แล้ว ควรเขย่าสารผสมดังกล่าวเพื่อผสมให้เข้ากัน เมื่อเจือจาง DBL Aciclovir Intravenous Infusion ตามที่แนะนำ ข้างต้นจะทำให้ aciclovir มีความเข้มข้นไม่เกินร้อยละ 0.5 โดยน้ำหนัก/ปริมาตร (5 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร)

DBL Aciclovir Intravenous Infusion สามารถเข้ากันได้กับสารละลายสำหรับหยดเข้าหลอดเลือดต่อไปนี้ และมีความคงตัวเป็นเวลานานถึง 24 ชั่วโมงที่อุณหภูมิห้อง (ต่ำกว่า 25 องศาเซลเซียส) เมื่อเจือจาง aciclovir ให้มีความเข้มข้นอยู่ที่ระหว่าง 2.5 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร ถึง 10 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร:

Sodium Chloride Intravenous Infusion BP (ร้อยละ 0.9 โดยน้ำหนัก/ปริมาตร)

Sodium Chloride (ร้อยละ 0.18 โดยน้ำหนัก/ปริมาตร) และ Glucose (ร้อยละ 4 โดยน้ำหนัก/ปริมาตร)

Intravenous Infusion BP

Sodium Chloride (ร้อยละ 0.9 โดยน้ำหนัก/ปริมาตร) และ Glucose (ร้อยละ 5 โดยน้ำหนัก/ปริมาตร) Intravenous Infusion BP

Compound Sodium Lactate Intravenous Infusion BP (Lactated Ringers Solution)

DBL Aciclovir Intravenous Infusion สามารถเข้ากันได้กับ Glucose Intravenous Infusion BP (ร้อยละ 5.0 โดย น้ำหนัก/ปริมาตร) และมีความคงตัวเป็นเวลานานถึง 24 ชั่วโมงที่อุณหภูมิห้อง (ต่ำกว่า 25 องศาเซลเซียส) เมื่อเจือจาง aciclovir ให้มีความเข้มข้นอยู่ที่ระหว่าง 4.5 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร ถึง 10 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร เมื่อเจือจาง aciclovir ให้มีความเข้มข้นอยู่ที่ 2.5 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร ใน Glucose Intravenous Infusion BP (ร้อยละ 5.0 โดยน้ำหนัก/

ปริมาณ) DBL Aciclovir Intravenous Infusion จะมีความคงตัวเป็นเวลานานถึง 6 ชั่วโมง ไม่ควรเจือจาง DBL Aciclovir Intravenous Infusion จน aciclovir มีความเข้มข้นน้อยกว่า 2.5 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร ใน 5% Glucose Intravenous Infusion

DBL Aciclovir Intravenous Infusion ไม่มีสารกันเสีย ดังนั้น จึงควรทำการเจือจางทันทีก่อนใช้และควรทิ้งสารละลายส่วนที่ไม่ได้ใช้ใด ๆ หากเห็นว่าสารละลายขุ่นหรือมีการตกผลึกในสารละลายดังกล่าวก่อนหรือระหว่างการหยดเข้าหลอดเลือด ควรทิ้งยาส่วนที่เตรียมนี้

ไม่ควรเก็บสารละลายดังกล่าวในตู้เย็น เนื่องจากจะทำให้ผลึกตกตะกอน โดยปกติแล้ว ผลึกเหล่านี้จะไม่ละลายอีกเมื่อเพิ่มอุณหภูมิของสารละลายให้เท่ากับอุณหภูมิห้อง

## การปรับขนาดยา

### ภาวะไตบกพร่อง

ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่อง ควรให้ aciclovir ด้วยความระมัดระวังเนื่องจากยาถูกขับออกทางไต แนะนำให้ปรับขนาดยาดังนี้:

Creatinine Clearance	ขนาดยา
25 ถึง 50 มิลลิลิตร/นาที	ขนาดยาที่แนะนำ (5 หรือ 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม) ทุก 12 ชั่วโมง
10 ถึง 25 มิลลิลิตร/นาที	ขนาดยาที่แนะนำ (5 หรือ 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม) ทุก 24 ชั่วโมง
0 (ไม่มีปัสสาวะ) ถึง 10 มิลลิลิตร/นาที	ควรลดขนาดยาที่แนะนำลงครึ่งหนึ่ง (2.5 หรือ 5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม) ทุก 24 ชั่วโมงและหลังการล้างไต

### 4.3 ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ DBL Aciclovir Intravenous Infusion ในผู้ป่วยที่ทราบว่ามีภาวะภูมิไวเกินต่อ aciclovir, valaciclovir หรือส่วนประกอบใด ๆ ในยาเตรียมของ DBL Aciclovir Intravenous Infusion

### 4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา

ต้องให้ DBL Aciclovir Intravenous Infusion โดยหยดเข้าหลอดเลือดดำเท่านั้น และไม่ควรให้ยาโดยช่องทางอื่น

DBL Aciclovir Intravenous Infusion มีค่า pH ประมาณ 11.0 และไม่ควรให้ยาทางปาก

## ระยะเวลาการหยุดยาเข้าหลอดเลือดดำและระดับน้ำในร่างกายของผู้ป่วย

เชื่อว่าระดับ aciclovir สูงสุดในพลาสมาและระดับน้ำในร่างกายของผู้ป่วยมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มสูงขึ้นอย่างรวดเร็วของระดับยูเรีย และ creatinine ในเลือด เพื่อหลีกเลี่ยงผลนี้และการตกตะกอนของ aciclovir ในไต ต้องให้ aciclovir โดยการหยุดเข้าหลอดเลือดดำอย่างช้า ๆ เป็นระยะเวลาอย่างน้อยที่สุดหนึ่งชั่วโมง ไม่ควรให้โดยการฉีดที่ขนาดสูงเพียงครั้งเดียว แม้ว่า aciclovir sodium (สำหรับการให้ยาโดยหยุดเข้าหลอดเลือด) จะละลายในน้ำได้มากกว่า 100 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร แต่การตกตะกอนของผลึก aciclovir ในท่อไต ซึ่งนำไปสู่ความเสียหายของท่อไต อาจเกิดขึ้นได้หาก aciclovir อีสารละลายในน้ำเกินระดับการละลายสูงสุด (2.5 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร ที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียสในน้ำ) ผู้ป่วยต้องได้รับน้ำในระดับที่เพียงพอเมื่อให้ aciclovir โดยการหยุดเข้าหลอดเลือดดำ เนื่องจากจะเกิดความเข้มข้นสูงสุดในปัสสาวะภายในสองสามชั่วโมงแรกหลังจากการหยุดเข้าหลอดเลือด ควรใส่ใจเป็นพิเศษเพื่อให้มีการปัสสาวะที่เพียงพอในช่วงเวลานี้

เนื่องจาก aciclovir มีส่วนเกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลง encephalopathic ที่ย้อนกลับได้ จึงควรใช้ยาด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางระบบประสาท ภาวะเลือดมีออกซิเจนน้อยที่มีนัยสำคัญ หรือความผิดปกติของไต ตับ หรืออวัยวะไตอื่น ๆ นอกจากนี้ยังควรใช้ยาด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่แสดงอาการทางระบบประสาทต่อยาที่เป็นพิษต่อเซลล์หรือกำลังได้รับ interferon หรือ methotrexate ที่ให้ทางช่องเยื่อหุ้มไขสันหลังในเวลาเดียวกัน (ดูหัวข้อ 4.5 อันตรกิริยากับยาอื่น ๆ หรืออันตรกิริยาอื่น ๆ)

## กลุ่มอาการ thrombotic thrombocytopenic purpura/haemolytic uraemic

พบกลุ่มอาการ thrombotic thrombocytopenic purpura/haemolytic uraemic ซึ่งนำไปสู่การเสียชีวิตในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องที่ได้รับการรักษาด้วย aciclovir

## สายพันธุ์ HSV ที่ดื้อยา

มีการแยกสายพันธุ์ที่ดื้อยาในหลอดทดลองและในสัตว์หลังจากการรักษาด้วย aciclovir และยังมีสายพันธุ์ HSV ที่ดื้อ aciclovir ในหลอดทดลองจากผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องที่ได้รับ aciclovir สำหรับการรักษาการติดเชื้อไวรัส Herpes simplex ดังนั้น จึงควรคำนึงถึงความเป็นไปได้ที่จะเกิดการพัฒนาศายพันธุ์ HSV ที่ดื้อยาในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย aciclovir เสมอ ทั้งนี้ยังไม่ทราบความสัมพันธ์ระหว่างความไวในหลอดทดลองของเชื้อไวรัส herpes ต่อ aciclovir และการตอบสนองทางคลินิกต่อการรักษาที่แน่ชัด

การรักษาด้วย aciclovir เป็นระยะเวลานานหรือการให้ยาซ้ำ ๆ ในผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องรุนแรงอาจส่งผลให้สายพันธุ์ของเชื้อไวรัสที่เหลืออยู่มีความไวต่อยาลดลง ซึ่งอาจไม่ตอบสนองต่อการรักษาต่อเนื่องด้วย aciclovir

## การใช้ยาในภาวะไตบกพร่อง

Aciclovir ถูกกำจัดออกทางไต ดังนั้นจึงต้องปรับขนาดยา DBL Aciclovir Intravenous Infusion ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องเพื่อหลีกเลี่ยงการสะสมของ aciclovir ในร่างกาย (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา) ผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องมีความเสี่ยงต่อการเกิดอาการข้างเคียงทางระบบประสาทสูงขึ้นและควรตรวจติดตามอย่างใกล้ชิดเพื่อสังเกตหาหลักฐานของผลเหล่านี้ จากรายงานที่ได้รับมานั้นปฏิกิริยาเหล่านี้มักจะหายกลับเป็นปกติได้เมื่อหยุดการรักษา

ควรรักษาระดับน้ำของผู้ป่วยให้เพียงพอ โดยปกติแล้ว ภาวะไตบกพร่องที่เกิดขึ้นระหว่างการรักษาด้วย DBL Aciclovir Intravenous Infusion มักตอบสนองอย่างรวดเร็วต่อการเพิ่มระดับน้ำของผู้ป่วย และ/หรือการลดขนาดยาหรือการหยุดยา ภาวะดังกล่าวอาจลุกลามไปสู่ภาวะไตวายเฉียบพลันได้ แต่พบได้น้อย

การใช้ยาร่วมกับยาชนิดอื่นที่เป็นพิษต่อไต การเป็นโรคไตอยู่ก่อนแล้ว และภาวะขาดน้ำ ทำให้ความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไตบกพร่องจากการใช้ aciclovir เพิ่มสูงขึ้น จำเป็นต้องมีความระมัดระวังเมื่อให้ aciclovir ทางหลอดเลือดดำร่วมกับยาชนิดอื่นที่เป็นพิษต่อไต

ในผู้ป่วยที่ได้รับ DBL Aciclovir Intravenous Infusion ที่ขนาดยาสูงขึ้น (เช่น สำหรับ *Herpes simplex encephalitis*) ควรระมัดระวังการทำงานของไตเป็นพิเศษ โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อผู้ป่วยมีภาวะขาดน้ำหรือมีภาวะไตบกพร่องใด ๆ

## การใช้ยาในผู้สูงอายุ

ผู้ป่วยสูงอายุมีแนวโน้มที่จะมีการทำงานของไตลดลง และจึงต้องพิจารณาความจำเป็นของการปรับขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา) ผู้ป่วยสูงอายุมีความเสี่ยงต่อการเกิดอาการข้างเคียงทางระบบประสาทสูงขึ้นและควรตรวจติดตามอย่างใกล้ชิดเพื่อสังเกตหาหลักฐานของผลเหล่านี้ จากรายงานที่ได้รับมานั้นปฏิกิริยาเหล่านี้มักจะหายกลับเป็นปกติได้เมื่อหยุดการรักษา

## การใช้ยาในเด็ก

ไม่มีข้อมูล

## ผลต่อการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ไม่มีข้อมูล

## 4.5 อันตรกิริยากับยาอื่น ๆ หรืออันตรกิริยาอื่น ๆ

aciclovir ถูกกำจัดออกจากร่างกายทางปัสสาวะโดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงผ่านทางการหลั่งทางท่อไตเป็นหลัก ยาชนิดอื่นใดที่ให้ร่วมกัน ซึ่งแข่งขันกับกลไกนี้หรือมีผลต่อสรีรวิทยาของไต อาจเพิ่มความเข้มข้นของ aciclovir ในพลาสมา Probenecid และ cimetidine เพิ่มพื้นที่ใต้กราฟของ aciclovir โดยกลไกนี้ และลดการกำจัด aciclovir ออกจากไต อย่างไรก็ตาม ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาเนื่องจาก aciclovir มีดัชนีการรักษากว้าง

ในผู้ป่วยที่ได้รับ aciclovir ทางหลอดเลือดดำ จำเป็นต้องมีความระมัดระวังในระหว่างที่ให้ยาร่วมกับยาชนิดต่าง ๆ ที่แข่งขันกับ aciclovir ในแง่ของการกำจัดยาออกจากร่างกาย เนื่องจากมีความเป็นไปได้ที่ระดับของยาชนิดใดชนิดหนึ่ง หรือทั้งสองชนิด หรือเมตาบอไลต์ของยาดังกล่าวในพลาสมาจะเพิ่มขึ้นได้ พบว่าพื้นที่ใต้กราฟของ aciclovir และเมตาบอไลต์ที่ไม่มีฤทธิ์ของ mycophenolate mofetil ซึ่งเป็นยากดภูมิคุ้มกันชนิดหนึ่งที่ใช้ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ ในพลาสมาเพิ่มสูงขึ้น เมื่อให้ยาดังกล่าวร่วมกัน

นอกจากนี้ยังต้องระมัดระวัง (พร้อมกับตรวจติดตามการเปลี่ยนแปลงการทำงานของไต) หากมีการให้ aciclovir ทางหลอดเลือดดำร่วมกับยาที่มีผลต่อสรีรวิทยาของไตในแง่ภูมิอื่น ๆ (เช่น ciclosporin, tacrolimus) มีรายงานความเป็นพิษต่อไตสะสมเมื่อให้ aciclovir ร่วมกับ ciclosporin

**Lithium:** หากให้ lithium ร่วมกับ aciclovir ทางหลอดเลือดดำที่ขนาดยาสูง ควรตรวจติดตามความเข้มข้นในซีรัมของ lithium อย่างใกล้ชิดเนื่องจากเสี่ยงต่อการเกิดความเป็นพิษจาก lithium

**Theophylline:** การศึกษาเชิงทดลองในผู้เข้าร่วมศึกษาชาย 5 รายบ่งชี้ว่าการให้ยานี้ร่วมกับ aciclovir ทำให้พื้นที่ใต้กราฟของยา theophylline ทั้งหมดที่เพิ่มสูงขึ้นประมาณร้อยละ 50 แนะนำให้วัดความเข้มข้นของยาในพลาสมาในระหว่างที่ให้การรักษาร่วมกับ aciclovir

เมื่อให้ aciclovir ร่วมกับ theophylline ควรตรวจติดตามความเข้มข้นของ theophylline อย่างใกล้ชิดและลดขนาดยาของ theophylline หากเป็นไปได้ การศึกษาหนึ่งได้แสดงให้เห็นว่าเมื่อให้ theophylline ที่ขนาดยา 320 มิลลิกรัม ครั้งเดียว ก่อนและร่วมกับการให้ยา aciclovir ครั้งที่หกที่ขนาดยา 800 มิลลิกรัม จำนวนห้าครั้งต่อวัน เป็นเวลา 2 วัน พื้นที่ใต้กราฟของ theophylline เพิ่มขึ้นร้อยละ 45 (จาก 189.9 ไปเป็น 274.9 ไมโครกรัม.ชม./มิลลิลิตร) และการกำจัดยาออกจากร่างกายรวมลดลงร้อยละ 30

**ยาขับปัสสาวะ:** ในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 60 ปี การใช้ยาร่วมกับยาขับปัสสาวะเพิ่มระดับ aciclovir ในพลาสมาอย่างมีนัยสำคัญมาก ทั้งนี้ ไม่ทราบว่าจะเกิดผลที่คล้ายคลึงกันในผู้ใหญ่วัยหนุ่มสาวหรือไม่



**Zidovudine:** ในผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ได้รับ zidovudine ไม่พบการเพิ่มขึ้นโดยรวมอย่างมีนัยสำคัญของความเป็นพิษที่เกี่ยวข้องกับการได้รับ aciclovir เพิ่มเข้ามา มีรายงานตีพิมพ์หนึ่งฉบับเกี่ยวกับภาวะง่วงงุนรุนแรงที่เกี่ยวข้องกับการใช้ aciclovir ร่วมกับ zidovudine

ไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับอันตรกิริยาระหว่าง aciclovir และการรักษาด้วยยาต้านไวรัสชนิดอื่น ๆ

**Interferon:** ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา

**Methotrexate:** ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา

#### **4.6 การเจริญพันธุ์ การใช้ในสตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร ผลต่อการเจริญพันธุ์**

ไม่มีประสบการณ์เกี่ยวกับผลของ aciclovir ต่อภาวะเจริญพันธุ์ของมนุษย์เพศหญิง การศึกษาในผู้ป่วยชาย 20 ราย ที่มีจำนวนอสุจิปกติ พบว่าการให้ aciclovir โดยการรับประทานที่ขนาดยาสูงถึง 1 กรัม ต่อวัน เป็นระยะเวลาจนถึง 6 เดือนไม่มีผลที่มีนัยสำคัญทางคลินิกต่อจำนวนอสุจิ การเคลื่อนที่ หรือกายสัณฐานวิทยาของอสุจิ

มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์ต่อกระบวนการสร้างอสุจิที่หายกลับเป็นปกติได้เป็นส่วนใหญ่ซึ่งสัมพันธ์กับความ เป็นพิษโดยรวมในหนูแรทและสุนัขจากการให้ยา aciclovir ที่ขนาดยาสูงกว่าขนาดยาที่ใช้ในการรักษามากเท่านั้น การศึกษาความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์ในหนูถีบจักรที่ได้รับยา aciclovir ที่ขนาดยาสูงถึง 450 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/ วัน ทางปาก ไม่พบผลต่อการเจริญพันธุ์

#### **การใช้ยาในสตรีมีครรภ์ (ประเภท B3)**

การศึกษาในสัตว์แสดงว่า aciclovir ผ่านรกได้ง่าย Aciclovir ไม่มีฤทธิ์ก่อภาวะวิรูปของตัวอ่อนในหนูถีบจักร (450 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน, ทางปาก) กระต่าย (50 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน, ใต้ผิวหนังและทางหลอดเลือดดำ) หรือหนูแรท (50 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน, ใต้ผิวหนัง) เมื่อให้ยาตลอดช่วงการพัฒนาอวัยวะหลัก การได้รับสัมผัสยาของหนูแรท ดังกล่าวส่งผลให้มีระดับยาในพลาสมาที่คล้ายคลึงกับความเข้มข้นสูงสุดเฉลี่ยที่ระดับยาคงที่ในมนุษย์หลังได้รับยา ที่ขนาด 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม โดยหยดเข้าหลอดเลือดเป็นเวลานาน 1 ชั่วโมง โดยให้ทุก 8 ชั่วโมง ในการศึกษา เพิ่มเติมซึ่งให้ aciclovir ที่ขนาดยา 100 มิลลิกรัม/กิโลกรัม จำนวน 3 ครั้งทางใต้ผิวหนังแก่หนูแรทในวันที่ 10 ของ การตั้งท้อง มีรายงานความผิดปกติของลูกสัตว์ในท้อง เช่น ความผิดปกติของหัวและหาง (การได้รับสัมผัสยาสูงกว่า ระดับการให้ยาในมนุษย์ 5 เท่าหลังจากให้ยาโดยการหยดเข้าหลอดเลือดที่ขนาดยา 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม) ยังไม่ ทราบแน่ชัดถึงความเกี่ยวข้องทางคลินิกของผลการศึกษานี้

ไม่มีการศึกษาที่เพียงพอและมีการควบคุมอย่างดีเกี่ยวกับความปลอดภัยของการใช้ aciclovir ในสตรีมีครรภ์

ข้อมูลการใช้ aciclovir ในสตรีมีครรภ์หลังวางจำหน่ายได้บันทึกผลการตั้งครรภ์ในสตรีที่ได้รับ aciclovir สูตรใด ๆ ข้อมูลที่บันทึกไว้ไม่ได้แสดงให้เห็นการเพิ่มสูงขึ้นของจำนวนความพิการของทารกแต่กำเนิดในผู้ที่ได้รับ aciclovir เมื่อเทียบกับประชากรทั่วไป และความพิการแต่กำเนิดใด ๆ ที่ปรากฏก็ไม่ได้แสดงเอกลักษณ์หรือรูปแบบของการเกิดซ้ำใด ๆ ซึ่งอาจบ่งชี้ว่ามีสาเหตุร่วมกัน ดังนั้นจึงควรระมัดระวังโดยชั่งน้ำหนักระหว่างประโยชน์ที่อาจได้รับการรักษาเทียบกับอันตรายที่อาจเกิดขึ้นใด ๆ

หากมารดาได้รับการรักษาเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำ (suppressive therapy) ในระหว่างตั้งครรภ์ ไม่ควรสันนิษฐานว่าการขับเชื้อไวรัสจากร่างกายของมารดาจะหยุดลงหรือความเสี่ยงต่อทารกในครรภ์/ทารกแรกเกิดจะลดลง ควรให้การรักษาสตรีมีครรภ์เช่นเดียวกับผู้ป่วยอื่นใดที่มีการติดเชื้อ herpes ที่อวัยวะเพศ

#### การใช้ยาระหว่างให้นมบุตร

ข้อมูลในมนุษย์ที่มีอยู่จำกัดแสดงว่ามีการขับ aciclovir ออกมาในน้ำนมของมนุษย์ จึงควรให้ aciclovir แก่มารดาที่กำลังให้นมบุตรเฉพาะในกรณีที่ต้องชั่งน้ำหนักแล้วว่าประโยชน์ต่อมารดามีมากกว่าความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นต่อเด็ก

#### 4.7 ผลต่อความสามารถในการขับขี้และทำงานกับเครื่องจักร

ยังไม่มีผลการประเมินผลของผลิตภัณฑ์ยาที่มีต่อความสามารถในการขับขี้หรือทำงานกับเครื่องจักรอย่างเป็นระบบ ผู้ป่วยควรงดการขับขี้หรือทำงานกับเครื่องจักรจนกว่าจะทราบว่าผลิตภัณฑ์ยาไม่ส่งผลกระทบต่อความสามารถเหล่านี้

#### 4.8 ผลอันไม่พึงประสงค์ของยา (อาการไม่พึงประสงค์)

หมวดความถี่ที่เกี่ยวข้องกับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ด้านล่างเป็นเพียงค่าประมาณการ ยังไม่มีข้อมูลที่เหมาะสมเพื่อประมาณการการเกิดอุบัติการณ์ของเหตุการณ์ส่วนใหญ่ นอกจากนี้ อุบัติการณ์ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่าง ๆ อาจแตกต่างกันไปตามแต่ละข้อบ่งชี้

การจำแนกหมวดความถี่ของอาการไม่พึงประสงค์แบ่งตามเกณฑ์ดังต่อไปนี้: พบบ่อยมาก มากกว่าหรือเท่ากับ 1/10, พบบ่อย มากกว่าหรือเท่ากับ 1/100 ถึงน้อยกว่า 1/10, พบไม่บ่อย มากกว่าหรือเท่ากับ 1/1,000 ถึงน้อยกว่า 1/100, พบน้อย มากกว่าหรือเท่ากับ 1/10,000 ถึงน้อยกว่า 1/1,000, พบน้อยมาก น้อยกว่า 1/10,000

ระบบอวัยวะของร่างกายตาม MedDRA	พบบ่อยมาก $\geq 1/10$	พบบ่อย $\geq 1/100$ ถึง $< 1/10$	พบบ่อยน้อย $\geq 1/1,000$ ถึง $< 1/100$	พบน้อย $\geq 1/10,000$ ถึง $< 1/1,000$	พบน้อยมาก $< 1/10,000$
ความผิดปกติของระบบเลือดและน้ำเหลือง			ค่าทางโลหิตวิทยา ลดลง (โลหิตจาง ภาวะเกล็ดเลือดต่ำกว่าปกติ ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ)		ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ
ความผิดปกติในระบบภูมิคุ้มกัน					การแพ้แบบ anaphylaxis
ความผิดปกติทางจิตเวชและระบบประสาท					ปวดศีรษะ มีนงง กระสับกระส่าย สับสน สั่น ภาวะกล้ามเนื้อสลาย การประสานสัมพันธ์กัน (ataxia) ความคุมกล้ามเนื้อในการพูดไม่ได้ (dysarthria) ประสาทหลอน อาการของโรคจิต ชัก อาการง่วงซึม โรคทางสมอง โคมา <sup>๑</sup> ภาวะง่วงงุน ความรู้สึกสัมผัสเพี้ยน และผลทางจิตเวชที่สามารถหายกลับเป็นปกติได้
ความผิดปกติในหลอดเลือด		หลอดเลือดดำอักเสบ			

ระบบอวัยวะของร่างกายตาม MedDRA	พบบ่อยมาก ≥ 1/10	พบบ่อย ≥ 1/100 ถึง < 1/10	พบบ่อยน้อย ≥ 1/1,000 ถึง < 1/100	พบน้อย ≥ 1/10,000 ถึง < 1/1,000	พบน้อยมาก < 1/10,000
ความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจ ช่องอก และอวัยวะระหว่างปอด					หายใจลำบาก
ความผิดปกติในระบบทางเดินอาหาร		คลื่นไส้ อาเจียน			ท้องเสีย ปวดท้อง
ความผิดปกติของตับและทางเดินน้ำดี		การเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับตับซึ่งกลับเป็นปกติได้			การเพิ่มขึ้นของระดับบิลิรูบินซึ่งกลับเป็นปกติได้ การเกิดดีซ่าน ตับอักเสบ
ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง		คัน ลมพิษ ผื่น (รวมถึง ภาวะไวต่อแสง)			angioedema
ความผิดปกติของไตและทางเดินปัสสาวะ		ระดับยูเรีย และ creatinine ในเลือดเพิ่มขึ้น**			ภาวะไตบกพร่อง ไตวายเฉียบพลัน <sup>†</sup> และปวดที่ไต <sup>§</sup>
ความผิดปกติทั่วไปและสภาพบริเวณที่ฉีดยา					อ่อนล้า มีไข้ ปฏิกิริยาการอักเสบเฉพาะที่ ปฏิกิริยาการอักเสบรุนแรงเฉพาะที่*

<sup>§</sup> โดยทั่วไปแล้ว เหตุการณ์ต่าง ๆ กลับเป็นปกติได้และมักได้รับรายงานในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องหรือผู้ป่วยที่มีปัจจัยชกกันอื่น ๆ (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา)

\*\* เชื่อว่าการเพิ่มสูงขึ้นอย่างรวดเร็วของระดับยูเรียและ creatinine ในเลือดสัมพันธ์กับระดับยาสูงสุดในพลาสมาและระดับน้ำในร่างกายของผู้ป่วย เพื่อหลีกเลี่ยงผลดังกล่าว ไม่ควรให้ยาโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำหมดในครั้งเดียว แต่ควรให้ยาโดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำอย่างช้า ๆ เป็นเวลาหนึ่งชั่วโมง

<sup>†</sup> ควรรักษาระดับน้ำในร่างกายให้เหมาะสม โดยปกติแล้ว ภาวะไตบกพร่องมักตอบสนองอย่างรวดเร็วต่อการเพิ่มระดับน้ำของผู้ป่วย และ/หรือการลดขนาดยาหรือการหยุดยา อย่างไรก็ตาม ภาวะดังกล่าวอาจลุกลามสู่ภาวะไตวายเฉียบพลันได้ แต่พบได้น้อยมาก

§ อาการปวดที่ไตอาจสัมพันธ์กับไตวาย

\* มีรายงานปฏิกิริยาการอักเสบรุนแรงเฉพาะที่ซึ่งบางครั้งอาจทำให้ชั้นผิวหนังเสียหายได้เมื่อ aciclovir สำหรับการหยุดเข้าหลอดเลือดดำรั่วสู่เนื้อเยื่อที่อยู่ภายนอกเซลล์โดยไม่ได้ตั้งใจ ในกรณีของการให้ยาที่ขนาดยาสูง มีรายงานการเกิดอาการกระหายน้ำในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย aciclovir มาก่อน

รายการต่อไปนี้จะแสดงอุบัติการณ์ของผลซึ่งอิงมาจากการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยที่ได้รับ aciclovir:

**ทั้งร่างกาย:** การอักเสบเฉพาะที่ ณ จุดที่ฉีดยา (ประมาณร้อยละ 9) มีไข้ (น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 1) ปวดศีรษะ (น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 1)

**ระบบหัวใจและหลอดเลือด:** หลอดเลือดดำอักเสบ ณ จุดที่ฉีดยา (ประมาณร้อยละ 9) ความดันโลหิตต่ำ (น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 1)

**ระบบทางเดินอาหาร:** คลื่นไส้และอาเจียน (ประมาณร้อยละ 7) ภาวะเบื่ออาหาร (น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 1)

**อวัยวะเพศและทางเดินปัสสาวะ:** ผลการวิเคราะห์ปัสสาวะผิดปกติ (ลักษณะที่พบคือการมีเม็ดเลือดรวมทั้งเกล็ดเลือด (formed elements) ในตะกอนของปัสสาวะในปริมาณสูงขึ้น) (น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 1) ภาวะไร้ปัสสาวะ (anuric) (น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 1) ถ่ายปัสสาวะลำบาก (น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 1) ปัสสาวะมีเลือด (น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 1)

**โลหิตวิทยา:** โลหิตจาง (น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 1) ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ (น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 1) ภาวะเกล็ดเลือดต่ำกว่าปกติ (น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 1)

**เมตาบอลิซึมและโภชนาการ:** ระดับ transaminases สูงขึ้น (ร้อยละ 1 ถึง 2) ระดับยูเรียไนโตรเจนและ creatinine ในซีรัมเพิ่มสูงขึ้นอย่างรวดเร็ว (ร้อยละ 5 ถึง 10)\* บวมหน้า (น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 1) กระหายน้ำ (น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 1)

**ระบบประสาท:** การเปลี่ยนแปลงทางสมองซึ่งมีลักษณะต่อไปนี้อย่างขึ้นไป: ภาวะง่วงงุน ภาวะตื้อ (obtundation) สั่น สับสน ประสาทหลอน กระสับกระส่าย ชัก และโคมา (ประมาณร้อยละ 1) มึนงง (น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 1)

**ผิวหนังและระยางค์:** ลมพิษ (ประมาณร้อยละ 2) คัน (ประมาณร้อยละ 2) ผื่น (ประมาณร้อยละ 2) ภาวะหลังแข็งมาก (น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 1)

\* การมีระดับสูงขึ้นเหล่านี้มักกลับเป็นปกติได้ แต่ก็ลุกลามไปเป็นภาวะไตวายเฉียบพลันได้เช่นกันแม้จะเกิดขึ้นน้อยมาก การฉีดยาเข้าหลอดเลือดดำหมดในครั้งเดียว ภาวะขาดน้ำ การให้ยาร่วมกับยาที่เป็นพิษต่อไตชนิดอื่น และโรคไตที่เกิดขึ้นอยู่ก่อนแล้ว เพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะไตถูกทำลาย

อาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ ที่ได้รับรายงานในความถี่ต่ำกว่าในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย aciclovir รวมถึง:

ความผิดปกติของผิวหนังและชั้นใต้ผิวหนัง: ภาวะหลังเหงื่อมาก โรคหลอดเลือดอักเสบชนิด leukocytoclastic vasculitis ภาวะ erythema multiforme

ความผิดปกติของไตและทางเดินปัสสาวะ: ปัสสาวะมีเลือด

ความผิดปกติในหลอดเลือด: ความดันโลหิตต่ำ

ความผิดปกติของระบบเลือดและน้ำเหลือง: การสลายของเม็ดเลือดแดง

ในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องยังพบ: กลุ่มอาการ thrombotic thrombocytopenic purpura/haemolytic uraemic (บางครั้งถึงแก่ชีวิต)

ความผิดปกติของตับและทางเดินน้ำดี: ภาวะบิลิรูบินในเลือดสูง (hyperbilirubinaemia)

มีรายงานปฏิกิริยาอื่น ๆ ในผู้ป่วยที่ได้รับ aciclovir โดยมีความถี่น้อยกว่าร้อยละ 1 แต่ไม่สามารถยืนยันความสัมพันธ์เชิงเหตุและผลระหว่าง aciclovir และปฏิกิริยาได้ ปฏิกิริยาเหล่านี้รวมถึง:

ทั่วร่างกาย: เจ็บหน้าอก หนาวสั่น การขาดเลือดเฉพาะที่ที่นิ้ว

ระบบหัวใจและหลอดเลือด: Purpura fulminans

โลหิตวิทยา: Haemoglobinemia ภาวะเม็ดเลือดขาวเพิ่มขึ้น ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลเพิ่มขึ้น ภาวะเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้น

เมตาบอลิซึมและโภชนาการ: ภาวะโพแทสเซียมต่ำ

ระบบทางเดินหายใจ: ภาวะปอดบวมน้ำพร้อมกับการบีบรัดหัวใจ (pulmonary oedema with cardiac tamponade)

ระบบอวัยวะสืบพันธุ์และทางเดินปัสสาวะ: แรงดันในขณะถ่ายปัสสาวะ

ได้รับรายงานของอาการไม่พึงประสงค์ต่อไปนี้จากการใช้ aciclovir ทางคลินิก:

ทั้งร่างกาย: อาการปวด

โลหิตวิทยา: ภาวะเลือดแข็งตัวในหลอดเลือดแบบแพร่ลิ้มเลือดกระจายทั่วหลอดเลือด (disseminated intravascular coagulation)

ประสาทวิทยา: อาการเพ้อ โรคจิต

ผิวหนัง: มีรายงานพบกลุ่มอาการ Stevens-Johnson และ toxic epidermal necrolysis

อวัยวะเพศและทางเดินปัสสาวะ: ไตวาย

#### การรายงานเหตุการณ์ที่สงสัยว่าจะเป็นอาการไม่พึงประสงค์

การรายงานเหตุการณ์ที่สงสัยว่าจะเป็นอาการไม่พึงประสงค์หลังการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ยาถือเป็นสิ่งสำคัญ ซึ่งทำให้สามารถติดตามสมดุลระหว่างประโยชน์และความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ยาได้อย่างต่อเนื่อง

#### 4.9 การใช้ยาเกินขนาด

มีประสบการณ์เพียงเล็กน้อยเกี่ยวกับการใช้ aciclovir เกินขนาด คาดว่าผลจากการใช้ยาเกินขนาดจะมีลักษณะที่คล้ายคลึง แต่มีความรุนแรงมากกว่าผลต่าง ๆ ที่อธิบายไว้ในหัวข้อ 4.8 ผลอันไม่พึงประสงค์ของยา (อาการไม่พึงประสงค์)

มีรายงานการใช้ยาเกินขนาดหลังจากการให้โดยการฉีดยาหมดในครั้งเดียว (bolus) หรือการให้ขนาดสูงอย่างไม่เหมาะสมและในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการตรวจติดตามความสมดุลของสารน้ำและอิเล็กโทรไลต์อย่างเหมาะสม ซึ่งส่งผลให้ระดับยูเรียและ creatinine ในซีรัมเพิ่มขึ้น และเกิดภาวะไตวายในภายหลัง มีรายงานพบผลทางประสาทวิทยา รวมถึงภาวะง่วงงุน สับสน ประสาทหลอน กระสับกระส่าย การชัก และโคม่าที่เกี่ยวข้องกับการได้รับยาเกินขนาด แต่เกิดขึ้นได้น้อย

อาจเกิดการตกตะกอนของ aciclovir ในท่อไตเมื่อค่าการละลายในท่อไตสูงเกิน (2.5 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร) (ดูหัวข้อ 4.4 ค่าเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา) ในกรณีที่มีการใช้ยาเกินขนาด ต้องให้น้ำในระดับที่เพียงพอเพื่อลดความเป็นไปได้ที่จะเกิดการก่อตัวของผลึกในปัสสาวะ และแนะนำให้รักษาปริมาตรของปัสสาวะให้มากกว่า 500 มิลลิลิตร ต่อยาที่หยดเข้าหลอดเลือดหนึ่งกรัมเพื่อป้องกันการตกตะกอนของ aciclovir ในท่อไต ควรเฝ้าสังเกตอาการแสดงของความเป็นพิษในผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด

สามารถขจัด aciclovir ออกจากระบบไหลเวียนโลหิตโดยการล้างไตด้วยเครื่องไตเทียม: การล้างไตด้วยเครื่องไตเทียม 6 ชั่วโมงทำให้ความเข้มข้นของ aciclovir ในพลาสมาลดลงร้อยละ 60

## 5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

### 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

#### กลไกการออกฤทธิ์

Aciclovir sodium เป็น acyclic purine nucleoside analogue สังเคราะห์ชนิดหนึ่ง

จากการทดสอบในหลอดทดลอง Aciclovir เป็นยาต้านไวรัสที่มีฤทธิ์ต่อเชื้อไวรัส *Herpes simplex* (HSV) ชนิดที่ I และ II และเชื้อไวรัส *Varicella zoster* (VZV) อย่างไรก็ตาม ยังไม่ทราบความสัมพันธ์ระหว่างความไวในหลอดทดลองของเชื้อไวรัส herpes ต่อ aciclovir และการตอบสนองทางคลินิกต่อการรักษาที่แน่ชัด Aciclovir ต้องเกิดปฏิกิริยาฟอสโฟรีเลชันให้เป็นสารประกอบที่มีฤทธิ์ aciclovir triphosphate เพื่อให้มีฤทธิ์ต่อเชื้อไวรัส การเปลี่ยนรูปดังกล่าวถูกจำกัดมากในเซลล์ปกติ และนอกจากนี้ ดีเอ็นเอพอลิเมอเรสในเซลล์ยังไม่ไวต่อสารประกอบที่มีฤทธิ์มากนัก อย่างไรก็ตาม ในเซลล์ที่ติดเชื้อ thymidine kinase ที่มีรหัสพันธุกรรมของ HSV หรือ VZV จะมีส่วนช่วยในการเปลี่ยนรูป aciclovir ให้เป็น aciclovir monophosphate ซึ่งหลังจากนั้นจะเปลี่ยนรูปเป็น aciclovir triphosphate โดยเอนไซม์ภายในเซลล์ Aciclovir triphosphate ออกฤทธิ์เป็นสารยับยั้งและเป็นซับสเตรตสำหรับดีเอ็นเอพอลิเมอเรสที่กำหนดโดย herpes ซึ่งป้องกันไม่ให้เกิดการสังเคราะห์ดีเอ็นเอของไวรัสเพิ่มเติม

การศึกษาในสัตว์บ่งชี้ว่า aciclovir ที่ขนาดยาสูงเป็นพิษต่อเซลล์

#### การศึกษาทางคลินิก

ไม่มีข้อมูล

### 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

#### การดูดซึมยา

ค่าเฉลี่ยความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมาที่ระดับยาคงที่ ( $C_{max}^{SS}$ ) หลังจากการให้ยาขนาด 5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม หรือ 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม โดยหยดเข้าหลอดเลือดดำหนึ่งชั่วโมงอยู่ที่  $9.8 \pm 2.6$  (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) และ  $20.7 \pm 10.2$



(ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ตามลำดับ ความเข้มข้นต่ำสุดในพลาสมา ( $C_{min}^{SS}$ ) อยู่ที่  $0.7 \pm 0.3$  (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) และ  $2.0 \pm 0.1$  (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ตามลำดับ ในเด็กที่มีอายุมากกว่า 1 ปี พบค่าเฉลี่ยของระดับยาสูงสุด ( $C_{max}^{SS}$ ) และระดับยาต่ำสุด ( $C_{min}^{SS}$ ) เฉลี่ยที่คล้ายคลึงกันเมื่อให้ยาขนาด 250 มิลลิกรัม/ม<sup>2</sup> แทนขนาด 5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม และเมื่อให้ยาขนาด 500 มิลลิกรัม/ม<sup>2</sup> แทนขนาด 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม

### การกระจายตัวของยา

การจับกับโปรตีนในพลาสมาอยู่ในระดับต่ำ (ร้อยละ 9 ถึง 33)

### เมตาบอลิซึม

9-carboxymethoxymethylguanine เป็นเมตาบอไลต์หลักของ aciclovir และคิดเป็นร้อยละ 10 ถึง 15 ของขนาดยาที่ถูกกำจัดออกมาทางปัสสาวะ

### การกำจัดยา

ในผู้ใหญ่ ค่าครึ่งชีวิตในพลาสมาของ aciclovir หลังจากการให้ทางหลอดเลือดดำอยู่ที่ประมาณ 2.9 ชั่วโมง โดยยาประมาณร้อยละ 60 จะถูกขับออกทางไตโดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงผ่าน glomerular filtration และ tubular excretion และเมื่อให้ aciclovir หนึ่งชั่วโมงหลังจาก probenecid 1 กรัม จะยืดค่าครึ่งชีวิตในร่างกายและพื้นที่ใต้เส้นโค้งความเข้มข้นในพลาสมาและเวลาออกไปร้อยละ 18 และร้อยละ 40 ตามลำดับ 9-carboxymethoxymethylguanine เป็นเมตาบอไลต์หลักของ aciclovir และคิดเป็นร้อยละ 10 ถึงร้อยละ 15 ของขนาดยาที่ขับออกในปัสสาวะ

ในเด็กที่มีอายุ 0 ถึง 3 เดือน ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาจากพลาสมาอยู่ที่ประมาณ 4 ชั่วโมง อย่างไรก็ตาม ยังมีประสบการณ์ไม่พอในปัจจุบันที่จะแนะนำการรักษาในกลุ่มอายุนี้อย่างไรก็ตาม

ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเรื้อรัง พบว่าค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาเฉลี่ยอยู่ที่  $19.5 \pm 5.9$  (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) ชั่วโมง ค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ยของ aciclovir ในระหว่างการล้างไตด้วยไตเทียมอยู่ที่ 5.7 ชั่วโมง ระดับของ aciclovir ในพลาสมาลดลงร้อยละ 60 โดยประมาณในระหว่างการล้างไตด้วยไตเทียม

## 5.3 ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก

### พิษทางพันธุกรรม

Aciclovir เป็น clastogenic ในเซลล์หนูแฮมสเตอร์จีนเมื่อทดสอบในร่างกาย ในขนาดที่ให้ยาที่ก่อให้เกิดความเป็นพิษต่อไต (การฉีดที่ขนาด 500 และ 100 มิลลิกรัม/กิโลกรัม) และยังมีผลเสียของโครโมโซมเพิ่มขึ้น แม้ว่าจะไม่มีนัยสำคัญทางสถิติก็ตาม เมื่อให้ aciclovir ที่ขนาดยาที่ร่างกายรับได้สูงสุด (100 มิลลิกรัม/กิโลกรัม) ในหนูแรท

ไม่พบฤทธิ์ในการศึกษาการตายหลักในหนูถีบจักรหรือในการวิเคราะห์โดยใช้จุลินทรีย์ 4 การวิเคราะห์ ในการวิเคราะห์ความเป็นพิษทางพันธุกรรมโดยใช้เซลล์สัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมในหลอดทดลอง 2 ใน 7 การวิเคราะห์ที่ได้ผลบวก (ผลบวกในเม็ดเลือดขาวของมนุษย์ในหลอดทดลอง และหนึ่งตำแหน่งในเซลล์มะเร็งต่อมน้ำเหลืองของหนู ผลลบในตำแหน่งอื่นอีก 2 ตำแหน่งในเซลล์มะเร็งต่อมน้ำเหลืองของหนู และ 3 ตำแหน่งในสายพันธุ์เซลล์รังไข่ของหนูแฮมสเตอร์จีน) ผลการทดสอบการก่อการกลายพันธุ์ในหลอดทดลองและในร่างกายเหล่านี้แสดงว่า aciclovir ไม่มีแนวโน้มที่จะก่อให้เกิดภัยคุกคามทางพันธุกรรมในมนุษย์ที่ขนาดยาในระดับเพื่อการรักษา

## ฤทธิ์ก่อมะเร็ง

จากการศึกษาในหลอดทดลอง Aciclovir ให้ผลเป็นบวกในระบบการแปลงพันธุ์ของเซลล์หนูหนึ่งในสองระบบ การปลูกเซลล์แปลงพันธุ์ในหนูที่ได้รับการกวดมิกัดกันส่งผลให้เกิดเนื้องอก ข้อมูลเหล่านี้แสดงความเป็นไปได้ในการก่อมะเร็ง อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีความชัดเจนเกี่ยวกับความถูกต้องของการศึกษาประเภทนี้

การศึกษาโดยการให้ยาทางปากในหนูถีบจักรและหนูแรทตลอดชีวิตไม่พบหลักฐานการก่อมะเร็ง แต่ในสัตว์ชนิดเหล่านี้ ไม่สามารถดูดซึม aciclovir ทางปากได้ดีนักและอาจมีการจำกัดในตัวเอง

## 6. รายละเอียดทางเภสัชกรรม

### 6.1 รายการตัวยาไม่สำคัญ

Sodium hydroxide

Water for injections

### 6.2 ความไม่เข้ากันของยา

ไม่มีการประเมินความเข้ากันของยาหรือไม่มีการระบุข้อมูลดังกล่าวในกระบวนการขึ้นทะเบียนยานี้

### 6.3 อายุของยา

โปรดดูรายละเอียดบนกล่องบรรจุภัณฑ์

### 6.4 ข้อควรระวังพิเศษในการเก็บยา

เก็บที่อุณหภูมิต่ำกว่า 30 องศาเซลเซียส ห้ามเก็บในตู้เย็น

### 6.5 ลักษณะและส่วนประกอบของภาชนะบรรจุ

DBL Aciclovir Intravenous Infusion บรรจุในขวดแก้วตามขนาดบรรจุภัณฑ์ต่อไปนี้:

DBL Aciclovir Intravenous Infusion 250 มิลลิกรัม บรรจุในขวดแก้วขนาด 10 มิลลิลิตร

DBL Aciclovir Intravenous Infusion 500 มิลลิกรัม บรรจุในขวดแก้วขนาด 20 มิลลิลิตร

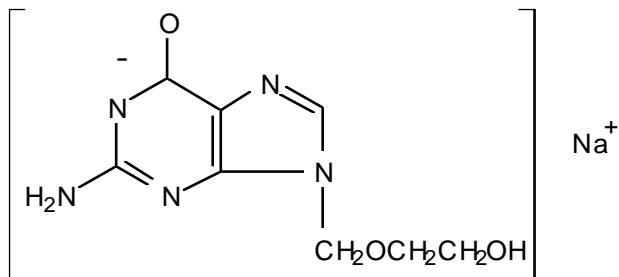
อาจไม่ได้จำหน่ายทุกบรรจุภัณฑ์หรือขนาดบรรจุ

## 6.6 ข้อควรระวังพิเศษในการกำจัด

โปรดกำจัดยาที่ไม่ได้ใช้หรือวัสดุเหลือใช้ใด ๆ ตามข้อกำหนดในท้องถิ่น

## 6.7 คุณสมบัติทางเคมีกายภาพ

โครงสร้างทางเคมี



ชื่อสารเคมี: 9-[(2-hydroxyethoxy)-methyl] guanine sodium

น้ำหนักโมเลกุล: 247.2

หมายเลข CAS

CAS 69657-51-8

## 7. ชื่อผู้รับอนุญาตนำเข้าหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

บริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด

กรุงเทพมหานคร

## 8. เลขทะเบียนตำรับยา

1C 66/62

## 9. วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา

15 พฤศจิกายน 2562

## 10. วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร

LPD title: Aciclovir

LPD rev no.: 2.2

LPD Date: April 17, 2024

Country: Thailand

Reference Australia PI version pfpaciii10723; Effective date: July 10, 2023

17 เมษายน 2567

LPD Revision no.: 2.2

LPD Date: April 17, 2024

Country: Thailand