



เอกสารกำกับยาภาษาไทย

โคเวียร์ 800 มก.

1. ชื่อผลิตภัณฑ์ยา

โคเวียร์ 800 มก.

2. ชื่อและความแรงของตัวยาสำคัญ

ใน 1 เม็ด ประกอบด้วย aciclovir 800 มิลลิกรัม

3. ลักษณะของผลิตภัณฑ์

เม็ดรูปยาว ปลายมนทั้งสองด้าน สีฟ้า ด้านหนึ่งมีขีดแบ่งครึ่ง อีกด้านหนึ่งมีตัวเลข 800

4. เกสัชพลศาสตร์/เภสัชจลนศาสตร์

4.1 เกสัชพลศาสตร์

Aciclovir เป็นสารสังเคราะห์ซึ่งมีโครงสร้างคล้าย purine nucleoside จากการทดลองทั้งในหลอดทดลองและในร่างกายพบว่ามีฤทธิ์ยับยั้ง Herpes simplex virus type 1 (HSV-1), type 2 (HSV-2) และ Varicella zoster virus (VZV) ในเซลล์เพาะเลี้ยงพบว่า aciclovir ให้ฤทธิ์ในการต้านไวรัส HSV-1 ได้สูงที่สุด รองลงมาคือ HSV-2 และ VZV ตามลำดับ ^[1]

ฤทธิ์ในการยับยั้งของ aciclovir มีความจำเพาะเจาะจงสูง โดยเอนไซม์ thymidine kinase (TK) จะถูกเข้ารหัสโดย HSV และ VZV และเอนไซม์ของไวรัสนี้จะเปลี่ยน aciclovir เป็น aciclovir monophosphate ซึ่งเป็น nucleoside analogue จากนั้นจะถูกเปลี่ยนเป็น diphosphate โดย cellular guanylate kinase และเป็น triphosphate โดยเอนไซม์ภายในเซลล์ ซึ่งจะส่งผลใน 3 ทาง ได้แก่ การยับยั้งแบบแข่งขันของเอนไซม์ DNA polymerase ของไวรัส, การรวมกันและการสิ้นสุดของสายโซ่ DNA ไวรัสที่กำลังเติบโต และยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ DNA polymerase ของไวรัส ฤทธิ์ในการต้านไวรัสของ aciclovir ต่อ HSV นั้นมากกว่า VZV เนื่องจากประสิทธิภาพการ phosphorylation โดยเอนไซม์ viral TK นั้นมีมากกว่า ^[1]

4.2 เภสัชจลนศาสตร์

การดูดซึม: การดูดซึมของยา aciclovir จากทางเดินอาหารมีความแปรปรวนและไม่สมบูรณ์ ประมาณ 10-30% ของยารับประทานจะถูกดูดซึม จากข้อมูลพบว่าการดูดซึมของยา aciclovir จากทางเดินอาหารอาจมีตัวในการศึกษาแบบข้ามกลุ่มซึ่งให้ยา aciclovir ชนิดรับประทานในผู้ใหญ่ที่มีสุขภาพดีเป็นชนิดแคปซูล 200 มิลลิกรัม ชนิดเม็ด 400 มิลลิกรัม หรือชนิดเม็ด 800 มิลลิกรัม วันละ 6 ครั้ง พบว่าการดูดซึมนั้นลดลงเมื่อเพิ่มขนาดยา โดยค่า bioavailability คือ 20, 15 หรือ 10% ตามลำดับ ซึ่งสามารถสรุปได้ว่าค่า bioavailability ที่ลดลงเป็นผลจากการเพิ่มขึ้นของขนาดยา ไม่ได้เกิดจากรูปแบบยาที่แตกต่างกัน นอกจากนี้ที่ความเข้มข้นสูงสุดในสภาวะคงที่และความเข้มข้นของยา aciclovir ในพลาสมานั้นไม่เป็นสัดส่วนกับขนาดของยารับประทานในช่วง 200-800 มิลลิกรัม วันละ 6 ครั้ง โดยเฉลี่ย 0.83 และ 0.46, 1.21 และ 0.63 หรือ 1.61 และ 0.83 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร สำหรับขนาด

ยา 200, 400 และ 800 มิลลิกรัม ตามลำดับ ความเข้มข้นสูงสุดของยา aciclovir ในพลาสมา คือ 1.5-2.5 ชั่วโมง หลังการรับประทานยา อาหารไม่มีผลกับการดูดซึมของยา aciclovir [2]

การกระจายยา: ยาสามารถกระจายไปยังเนื้อเยื่อและของเหลวได้ รวมทั้งที่สมอง ไต น้ำลาย ปอด ตับ กล้ามเนื้อ ม้าม มดลูก เยื่อเมือกและสารคัดหลั่งที่ช่องคลอด น้ำหล่อเลี้ยงสมองและไขสันหลัง และของเหลวจาก ตุ่มน้ำใสในเริ่ม [2]

ปริมาณการกระจายตัวของยา aciclovir ดังนี้ [2]

ในผู้ใหญ่:	32.4-61.8 ลิตร/1.73 ตารางเมตร
ในเด็กอายุ 7-12 ปี:	51.2-53.6 ลิตร/1.73 ตารางเมตร
ในเด็กอายุ 2-7 ปี:	42 ลิตร/1.73 ตารางเมตร
ในเด็กอายุ 1-2 ปี:	31.6 ลิตร/1.73 ตารางเมตร
ในทารกแรกเกิดถึง 3 เดือน:	28.8 ลิตร/1.73 ตารางเมตร

ยา aciclovir สามารถจับกับโปรตีนในพลาสมาได้ประมาณ 9 - 33% ที่ความเข้มข้นในพลาสมาเท่ากับ 0.41 -5.2 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร [2]

การกำจัดยา: ความเข้มข้นในพลาสมาของยา aciclovir จะลดลงเป็น 2 ช่วง โดยในผู้ใหญ่ที่มีค่าการทำงานไตเป็นปกติ ค่าครึ่งชีวิตของยา aciclovir ในช่วงแรกจะมีค่า 0.34 ชั่วโมง และในช่วงท้ายจะมีค่า 2.1 - 3.5 ชั่วโมง และในผู้ใหญ่ที่การทำงานของไตผิดปกติ ทั้ง 2 ช่วงจะมีค่าครึ่งชีวิตที่มากขึ้น ซึ่งจะขึ้นอยู่กับค่าความเสื่อมของไต ยา aciclovir ถูกขับออกทางปัสสาวะเป็นหลัก โดยผ่านทาง glomerular filtration และ tubular secretion [2] สารเมตาบอไลต์ที่สำคัญเพียงตัวเดียวในปัสสาวะคือ 9-carboxymethoxymethylguanine [1] ยา aciclovir ถูกกำจัดออกได้ผ่านทาง hemodialysis [2]

5. ข้อบ่งใช้ [1, 3, 4]

โคเวียร์ 800 มก. มีข้อบ่งใช้ ดังนี้

- ใช้รักษาโรคเริม (*Herpes simplex infections*) ทั้งที่ผิวหนังและเยื่อเมือก ซึ่งรวมถึงโรคเริมบริเวณอวัยวะสืบพันธุ์ (genital herpes) ทั้งในระยะเริ่มต้นและเมื่อกลับมาเป็นซ้ำอีก
- ใช้ยับยั้งหรือป้องกันโรคเริมที่กลับมาเป็นซ้ำอีกในผู้ป่วยที่ภูมิคุ้มกันปกติ
- ใช้ป้องกันการเกิดโรคเริมในผู้ป่วยที่ภูมิคุ้มกันบกพร่อง
- ใช้รักษาโรคอีสุกอีใส (*Varicella infections, Chickenpox*), และโรคงูสวัด (*Herpes zoster infections, Shingles*) จากการศึกษาพบว่าการใช้ยา aciclovir รักษาโรคงูสวัดในระยะเริ่มแรกนั้น ให้ผลดีโดยบรรเทาความเจ็บปวดและช่วยลดอุบัติการณ์ของอาการปวดประสาทที่เกิดหลังจากแผลงูสวัดหายได้ (post-herpetic neuralgia)
- สำหรับให้แก่ผู้ป่วยที่ภูมิคุ้มกันบกพร่องอย่างรุนแรง ได้แก่ ผู้ป่วยด้วยโรคติดเชื้อ HIV ชั้นรุนแรง (CD4+ counts <200 ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร รวมทั้งผู้ป่วยโรคเอดส์หรือมีอาการสัมพันธ์กับโรคเอดส์ในชั้นรุนแรง) หรือผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก จากการศึกษาพบว่าเมื่อให้ยา aciclovir ชนิดรับประทานร่วมกับการให้ยา

ต้านไวรัส (ส่วนใหญ่จะให้ zidovudine ชนิดรับประทาน) สามารถช่วยลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยด้วยโรคติดเชื้อ HIV ในขั้นรุนแรงได้ และพบว่าการให้ยา aciclovir หยดเข้าเส้นเลือด เป็นเวลา 1 เดือน ตามด้วยยา aciclovir ชนิดรับประทาน สามารถช่วยลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกได้เช่นกัน นอกจากนี้ยา aciclovir ชนิดรับประทานยังช่วยป้องกันโรคที่เกิดจากเชื้อ herpes virus ด้วย

6. ขนาดยาที่แนะนำ

ผู้ใหญ่: ^[3]

สำหรับรักษาโรคเริ่ม ^[3]

รับประทานครั้งละ 200 มิลลิกรัม วันละ 5 ครั้ง หรือทุก 4 ชั่วโมง โดยดัดให้ในช่วงเวลาตอนกลางคืน ควรรับประทานยาติดต่อกันเป็นเวลา 5 วัน แต่ในกรณีที่มีการติดเชื้อครั้งแรกรุนแรงอาจต้องรับประทานนานกว่านี้

ในผู้ป่วยที่ภูมิคุ้มกันบกพร่องอย่างรุนแรง เช่น ภายหลังจากการปลูกถ่ายไขกระดูก หรือในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อยาในลำไส้ผิดปกติ อาจเพิ่มขนาดยาเป็น 2 เท่า คือ 400 มิลลิกรัม หรือพิจารณาให้ยาชนิดหยดเข้าเส้นเลือดแทน

เมื่อเริ่มติดเชื้อควรรับประทานยาโดยเร็วที่สุด สำหรับกรณีที่เกิดเป็นซ้ำอีก ควรรับประทานยาทันทีเมื่อมีอาการเตือน หรือเมื่อเริ่มมีแผลเกิดขึ้น

สำหรับยับยั้งโรคเริ่มที่กลับมาเป็นซ้ำอีก ^[3]

สำหรับผู้ป่วยที่ภูมิคุ้มกันปกติ รับประทานครั้งละ 200 มิลลิกรัม วันละ 4 ครั้ง หรือทุก 6 ชั่วโมง ผู้ป่วยจำนวนมาก อาจได้รับความสะดวกขึ้นเมื่อเปลี่ยนให้รับประทาน 400 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง หรือทุก 12 ชั่วโมง แทน

การปรับขนาดยาให้ลดลงจากขนาดที่แนะนำข้างต้น เป็น 200 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง หรือทุก 8 ชั่วโมง หรือแม้แต่วันละ 2 ครั้ง ทุก 12 ชั่วโมง ก็ยังอาจใช้ได้ผล

ผู้ป่วยบางรายอาจกลับมามีการติดเชื้อซ้ำอีกได้ ทั้งที่ได้รับขนาดยาโดยรวมแล้ว 800 มิลลิกรัม ต่อวัน

ควรหยุดการให้ยาเป็นช่วงๆ ทุก 6 ถึง 12 เดือน เพื่อสังเกตความเปลี่ยนแปลงการดำเนินของโรคที่อาจเกิดขึ้นได้

สำหรับป้องกันโรคเริ่ม ^[3]

สำหรับผู้ป่วยที่ภูมิคุ้มกันบกพร่อง รับประทานครั้งละ 200 มิลลิกรัม วันละ 4 ครั้ง ทุก 6 ชั่วโมง

ในผู้ป่วยที่ภูมิคุ้มกันบกพร่องอย่างรุนแรง เช่น ภายหลังจากการปลูกถ่ายไขกระดูก หรือผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อยาจากลำไส้ผิดปกติ อาจเพิ่มขนาดยาเป็น 2 เท่า คือ 400 มิลลิกรัม หรือพิจารณาให้ยาชนิดหยดเข้าเส้นเลือดแทน

สำหรับระยะเวลาในการให้ยาเพื่อป้องกันการติดเชื้อนั้น ขึ้นกับระยะเวลาที่ผู้ป่วยอยู่ในช่วงที่มีความเสี่ยง

สำหรับรักษาโรคอีสุกอีใสและโรคงูสวัด ^[3]

รับประทานครั้งละ 800 มิลลิกรัม วันละ 5 ครั้ง หรือทุก 4 ชั่วโมง โดยดัดให้ในช่วงเวลาตอนกลางคืน ควรรับประทานยาต่อเนื่องเป็นเวลา 7 วัน

ในผู้ป่วยที่ภูมิคุ้มกันบกพร่องอย่างรุนแรง เช่น ภายหลังจากการปลูกถ่ายไขกระดูก หรือผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อยาจากลำไส้ผิดปกติ ควรพิจารณาให้ยาชนิดหยดเข้าเส้นเลือดแทน

เมื่อเริ่มติดเชื้อ ควรรับประทานยาโดยเร็วที่สุด การรักษาจะให้ผลดีกว่าหากเริ่มใช้ยาเร็วที่สุดเท่าที่จะทำได้ หลังจากเริ่มมีผื่นขึ้น

สำหรับให้แก่ผู้ป่วยที่ภูมิคุ้มกันบกพร่องอย่างรุนแรง ^[3]

รับประทานครั้งละ 800 มิลลิกรัม วันละ 4 ครั้ง ทุก 6 ชั่วโมง

สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก ควรให้ aciclovir ชนิดหยดเข้าเส้นเลือดเป็นเวลาอย่างน้อย 1 เดือนก่อน

ระยะเวลาในการให้ยาที่มีการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกคือ 6 เดือน (1 – 7 เดือน หลังจากปลูกถ่ายไขกระดูก) สำหรับผู้ป่วยด้วยโรคติดเชื้อ HIV ขั้นรุนแรง ระยะเวลาในการให้ยาที่มีการศึกษาไว้คือ 12 เดือน แต่ก็มีแนวโน้มว่าผู้ป่วยเหล่านี้จะรับประโยชน์ต่อไปจากการได้รับยาเป็นระยะเวลานานขึ้น

ทารกและเด็ก: ^[3]

สำหรับรักษาและป้องกันโรคเริมในผู้ป่วยที่ภูมิคุ้มกันบกพร่อง

เด็กอายุ 2 ปีขึ้นไป: ควรให้ขนาดยาเท่ากับผู้ใหญ่

ทารกและเด็กอายุต่ำกว่า 2 ปี: ควรให้ขนาดยาครึ่งหนึ่งของผู้ใหญ่

สำหรับรักษาอีสุกอีใส

เด็กอายุ 6 ปีขึ้นไป ให้ยาขนาด 800 มิลลิกรัม วันละ 4 ครั้ง

เด็กอายุ 2 - ต่ำกว่า 6 ปี ให้ยาขนาด 400 มิลลิกรัม วันละ 4 ครั้ง

เด็กอายุต่ำกว่า 2 ปี ให้ยาขนาด 200 มิลลิกรัม วันละ 4 ครั้ง

อาจคำนวณขนาดยาให้ถูกต้องยิ่งขึ้น โดยให้ยาขนาด 20 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม (แต่ต้องไม่เกิน 800 มิลลิกรัม) วันละ 4 ครั้ง ควรรับประทานต่อเนื่องเป็นเวลา 5 วัน

ยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับการยับยั้งการเกิดโรคเริมหรือการรักษาโรคงูสวัด ในผู้ป่วยเด็กที่ภูมิคุ้มกันปกติ จากข้อมูลที่มีจำกัดแนะนำว่าอาจให้ยาในขนาดเท่ากับผู้ใหญ่ แก่ผู้ป่วยเด็กอายุ 2 ปีขึ้นไป ที่ภูมิคุ้มกันบกพร่องอย่างรุนแรง

ผู้สูงอายุ: ^[3]

ต้องพิจารณาความเป็นไปได้ในการเกิดไตบกพร่องในผู้สูงอายุ และควรปรับขนาดยาตามความเหมาะสม ควรให้สารน้ำอย่างเพียงพออยู่เสมอแก่ผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยาชนิดรับประทานที่มีขนาดสูง

ผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่อง: ^[3]

ควรระมัดระวังหากให้ยา aciclovir ชนิดรับประทาน แก่ผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่อง ควรให้ผู้ป่วยได้รับสารน้ำอย่างเพียงพออยู่เสมอ

การรักษาและป้องกันโรคเริมในผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่อง โดยรับประทานยาในขนาดที่แนะนำจะไม่ทำให้เกิดการสะสมของ aciclovir เกินระดับที่ได้รับจากการพิสูจน์แล้วว่าปลอดภัยเมื่อให้ยาโดยวิธีการหยดเข้าเส้นเลือด อย่างไรก็ตามสำหรับผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่องอย่างรุนแรง (creatinine clearance น้อยกว่า 10 มิลลิลิตร/นาที) ควรปรับขนาดยาเป็น 200 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง (ทุก 12 ชั่วโมง)

การรักษาโรคอีสุกอีใสและโรคงูสวัด และการให้ยานี้ในผู้ป่วยที่ภูมิคุ้มกันบกพร่องอย่างรุนแรงควรปรับขนาดยาเป็น 800 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง (ทุก 12 ชั่วโมง) สำหรับผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่องอย่างรุนแรง (creatinine clearance น้อยกว่า 10 มิลลิลิตร/นาที) และควรปรับขนาดยาเป็น 800 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง (ทุก 8 ชั่วโมง) สำหรับผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่องปานกลาง (creatinine clearance อยู่ในช่วง 10 - 25 มิลลิลิตร/นาที)

7. วิธีการใช้ยา

Aciclovir เป็นยารับประทาน กลืนยาทั้งเม็ด ห้ามแบ่งเม็ดยา โดยอาหารไม่ส่งผลต่อการดูดซึมของยา สามารถรับประทานยาได้โดยไม่ต้องคำนึงถึงมื้ออาหาร [2]

8. ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยา aciclovir หรือ valaciclovir [1, 2]

9. คำเตือนและข้อควรระวัง

1) ผู้ป่วยที่ได้รับยา aciclovir ในการรักษาโรคเริมที่อวัยวะเพศ ควรให้คำแนะนำว่ายา aciclovir ไม่ใช่ยารักษาโรคเริมที่อวัยวะเพศ เนื่องจากเริมที่อวัยวะเพศเป็นโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ ควรหลีกเลี่ยงการมีเพศสัมพันธ์ในขณะที่มีรอยโรคที่มองเห็นได้ เนื่องจากมีความเสี่ยงที่จะแพร่เชื้อไปยังคู่นอน [2]

2) ผู้ป่วยควรได้รับคำแนะนำให้ปรึกษาแพทย์หากมีอาการข้างเคียงที่รุนแรงหรือเป็นปัญหาเกิดขึ้นในระหว่างการรักษาด้วย aciclovir ในผู้ป่วยหญิงควรได้รับคำแนะนำให้ปรึกษาแพทย์หากตั้งครรภ์ หรือตั้งใจจะตั้งครรภ์ หรือหากต้องการให้นมบุตร [2]

3) ในการรักษาด้วย aciclovir ไม่ควรให้ยาเกินขนาดและระยะเวลาที่แนะนำ ควรปรับขนาดยาและช่วงการให้ยาอย่างระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายหรือผู้ป่วยที่ทำ hemodialysis เพื่อป้องกันการสะสมของยา ลดความเสี่ยงในการเกิดพิษ และรักษาระดับความเข้มข้นในพลาสมาของยา aciclovir ให้เหมาะสม การปรับขนาดของยาควรขึ้นกับค่า creatinine clearance โดยประมาณ [2]

4) ผู้ป่วยที่ได้รับยาที่เป็นพิษต่อไตอื่น ๆ ควบคู่กัน ควรใช้ยา aciclovir ด้วยความระมัดระวัง เนื่องจากมีความเสี่ยงของการทำงานของไตบกพร่องที่เกิดจากยา aciclovir และ/หรืออาการของระบบประสาทส่วนกลางแบบย้อนกลับได้จะเพิ่มขึ้น ควรมีการควบคุมการให้สารน้ำอย่างเหมาะสม อยากรู้ก็ตามในผู้ป่วยที่เป็นโรคไตเสื่อม อักเสบ การให้สารน้ำควรมีการควบคุมให้สมดุลโดยความเสี่ยงของภาวะสมองบวม [2]

5) โรค Thrombotic thrombocytopenic purpura และ hemolytic uremic syndrome เกิดขึ้นในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องที่ได้รับการรักษาด้วย aciclovir ซึ่งส่งผลทำให้เสียชีวิตได้ [1]

6) ความปลอดภัยและประสิทธิภาพในเด็กอายุน้อยกว่า 2 ปี ยังไม่มีข้อมูลที่เพียงพอ [2]

7) ระยะเวลาของอาการปวดหลังการรักษาจะนานขึ้นในผู้ที่มีอายุ 65 ปีขึ้นไป และพบอาการคลื่นไส้ อาเจียน และเวียนศีรษะบ่อยขึ้นในกลุ่มผู้สูงอายุ ผู้ป่วยสูงอายุมีแนวโน้มที่จะเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของระบบประสาทส่วนกลาง เช่น อาการโคม่า สับสน อาการประสาทหลอน อาการง่วงนอน ระหว่างการรักษามากกว่าผู้ที่มีอายุน้อย

กว่า ผู้ป่วยสูงอายุยังมีแนวโน้มการพบอาการไม่พึงประสงค์ต่อไตในระหว่างการรักษาและพบการทำงานของไตลดลงซึ่งต้องปรับขนาดยา ควรเลือกขนาดยา aciclovir อย่างระมัดระวังสำหรับกลุ่มอายุนี้และอาจมีประโยชน์ในการติดตามการทำงานของไต ^[1, 2]

10. อันตรกิริยากับยาอื่นๆ

1) การได้รับยา probenecid ร่วมกับยา aciclovir ทำให้ค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ยและค่า AUC เพิ่มขึ้น และการขับออกทางปัสสาวะและทางไตของยา aciclovir ลดลง ^[2]

2) การใช้ยา aciclovir ร่วมกับยา foscarnet อาจทำให้เพิ่มความเป็นพิษต่อไตของยา aciclovir ^[1]

3) การได้รับยา aciclovir ร่วมกับ varicella virus vaccine อาจทำให้ผลการรักษาของ varicella virus vaccine ลดลง ^[1]

4) การใช้ยา aciclovir ร่วมกับยา zidovudine อาจทำให้เพิ่มฤทธิ์กดระบบประสาทส่วนกลางของยา zidovudine ^[1]

11. สตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร

สตรีมีครรภ์: ประเภท Category B ^[1]

ยังไม่มีการศึกษาที่มีการควบคุมที่ดีและเพียงพอในการใช้ aciclovir ในสตรีมีครรภ์ ควรใช้ยานี้ระหว่างตั้งครรภ์เฉพาะเมื่อโอกาสที่จะได้รับประโยชน์คุ้มค่าความเสี่ยงที่อาจเกิดกับทารกในครรภ์เท่านั้น ^[2]

สตรีระหว่างให้นมบุตร: ยา aciclovir ถูกขับออกทางน้ำนม มีข้อมูลที่จำกัดแนะนำว่าในทารกที่ได้รับน้ำนมจากมารดาที่รับประทานยา aciclovir มีระดับสูงประมาณ 0.3 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ควรระมัดระวังการให้ยา aciclovir ในสตรีที่ให้นมบุตรและให้ยานี้เมื่อมีข้อบ่งชี้เท่านั้น ^[1, 2]

12. อาการไม่พึงประสงค์ ^[1]

ระบบประสาทส่วนกลาง: พวติกรรมก้าวร้าว กระสับกระส่าย กล้ามเนื้อไม่ประสานงานกัน โคม่า สับสน การรู้สึกตัวลดลง อาการแพ้ มีนงง พวดตะกุกตะกัก กลุ่มอาการทางสมอง เห็นภาพหลอน อาการชา ความผิดปกติทางจิตซึก ง่วงนอน และสั่น โดยอาการเหล่านี้มักพบได้ โดยเฉพาะในกลุ่มผู้สูงอายุหรือผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

ระบบทางผิวหนัง: ผม่วรง อีริทีมา มัลติฟอร์ม (erythema multiforme) ผื่นแพ้แสง คัน ผื่น กลุ่มอาการสตีเวนส์จอห์นสัน (Stevens-Johnson syndrome) ที่ออกซิก อีพิเดอร์มัล เนโครไลซิส (toxic epidermal necrolysis) และลมพิษ

ระบบทางเดินอาหาร: ท้องเสีย ระบบทางเดินอาหารทำงานน้อยลง และคลื่นไส้

ระบบทางเดินปัสสาวะ: ไตวาย ระดับยูเรียและไนโตรเจนในเลือดเพิ่มขึ้น ค่า creatinine สูงขึ้น และปัสสาวะเป็นเลือด

ระบบเลือดและน้ำเหลือง: โลหิตจาง การอักเสบของหลอดเลือดขนาดเล็ก (leukocytoclastic vasculitis) เม็ดเลือดขาวต่ำ ต่อม้ำเหลืองโต และภาวะเกล็ดเลือดต่ำ

ตับ: ค่าการทำงานของตับเพิ่มขึ้น ตับอักเสบ ระดับ bilirubin ในเลือดสูงขึ้น และดีซ่าน
กล้ามเนื้อและกระดูก: ปวดกล้ามเนื้อ

รับความรู้สึพิเศษ: การมองเห็นผิดปกติ

อื่นๆ: การแพ้ยารุนแรง ไข้ อาการบวมของเนื้อเยื่อใต้ชั้นผิวหนัง ปวดศีรษะ เจ็บ และอาการบวมน้ำ

13. การได้รับยาเกินขนาดและวิธีการรักษา ^[2]

การได้รับยา aciclovir เกินขนาดนั้นต้องรับประทานยามากถึง 20 กรัม มีรายงานการใช้ aciclovir ชนิด
หยดเข้าเส้นเลือดเกินขนาด หลังจากได้รับยาฉีดเข้าเส้นเลือดอย่างรวดเร็วหรือในขนาดสูงเกินไป และในผู้ป่วยที่มี
ภาวะขาดความสมดุลของน้ำและเกลือแร่จะส่งผลให้ค่า BUN และค่าความเข้มข้นของ creatinine ในเลือดสูงขึ้น
และพบภาวะไตวายในเวลาต่อมา อาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ ที่รายงานจากการใช้ยาเกินขนาด ได้แก่
กระสับกระส่าย โคม่า อาการง่วงซึม และอาการชัก ที่ค่าความเข้มข้นในไตมากกว่า 2.5 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร ผลึก
ของ aciclovir อาจตกตะกอนในท่อไตฝอย ซึ่งอาจทำให้ไตทำงานผิดปกติและในที่สุดเกิดภาวะไตวายและปัสสาวะ
ไม่ออก

หากเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันและปัสสาวะไม่ออก ควรพิจารณาการทำ hemodialysis จนกระทั่งการ
ทำงานของไตจะกลับมาเป็นปกติ

14. สถานะการเก็บรักษา

เก็บที่อุณหภูมิต่ำกว่า 30 องศาเซลเซียส ^[5]

15. รูปแบบยาและขนาดบรรจุที่มีจำหน่าย

รูปแบบยา: ยาเม็ด

ขนาดบรรจุ: บรรจุในแผง PVC-Aluminium blister แผงละ 5 เม็ด บรรจุในกล่องกระดาษ กล่องละ 5, 7,
10 และ 20 แผง

16. ชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิต



บริษัท ชุมชนเภสัชกรรม จำกัด (มหาชน)

1 ซอยคูบอน 11 แขวงรามอินทรา เขตคันนายาว กรุงเทพฯ 10230 ประเทศไทย

โทรศัพท์ 0-2943-0935-7 แฟกซ์ 0-2510-7874

17. วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร

22 เมษายน 2567



เอกสารกำกับยาภาษาอังกฤษ

COVIR 800 MG

1. Product Name

COVIR 800

2. Name and strength of active ingredient

Each tablet contains: Aciclovir 800 mg

3. Product description

Biconvex, oval shape, blue tablet. One side has incision. Another side has the figure “800”.

4. Pharmacodynamic/Pharmacokinetic

4.1 Pharmacodynamic

Aciclovir is a synthetic purine nucleoside analogue with in vitro and in vivo inhibitory activity against herpes simplex virus type 1 (HSV-1), 2 (HSV-2), and Varicella Zoster Virus (VZV). In cell culture, aciclovir's highest antiviral activity is against HSV-1, followed in decreasing order of potency against HSV-2 and VZV. ^[1]

The inhibitory activity of aciclovir is highly selective due to its affinity for the enzyme thymidine kinase (TK) encoded by HSV and VZV. This viral enzyme converts aciclovir into aciclovir monophosphate, a nucleotide analogue. The monophosphate is further converted into diphosphate by cellular guanylate kinase and into triphosphate by a number of cellular enzymes. It is accomplished in 3 ways: competitive inhibition of viral DNA polymerase; incorporation into and termination of the growing viral DNA chain; and inactivation of the viral DNA polymerase. The greater antiviral activity of aciclovir against HSV compared with VZV is due to its more efficient phosphorylation by the viral TK. ^[1]

4.2 Pharmacokinetics

Absorption: Absorption of aciclovir from the GI tract is variable and incomplete. It is estimated that 10-30% of an oral dose of the drug is absorbed. Some data suggest that GI absorption of aciclovir may be saturable; in a crossover study in which aciclovir was administered orally to healthy adults as 200-mg capsules, 400-mg tablets, or 800-mg tablets 6 times daily, the extent of absorption decreased with increasing dose, resulting in bioavailabilities of 20, 15, or 10%, respectively. It is stated that this decrease in bioavailability appears to be a function of increasing dose, not differences in dosage forms. In addition, steady-state peak and trough

plasma aciclovir concentrations were not dose proportional over the oral dosing range of 200-800 mg 6 times daily, averaging 0.83 and 0.46, 1.21 and 0.63, or 1.61 and 0.83 mcg/mL for the 200-, 400-, or 800-mg dosing regimens, respectively. Peak plasma concentrations of aciclovir usually occur within 1.5-2.5 hours after oral administration. Food does not appear to affect absorption of aciclovir. ^[2]

Distribution: Aciclovir is widely distributed into body tissues and fluids including the brain, kidney, saliva, lung, liver, muscle, spleen, uterus, vaginal mucosa and secretion, CSF, and herpetic vesicular fluid.^[2]

The apparent volume of distribution of aciclovir; ^[2]

Adults:	32.4-61.8 L/1.73 m ²
Children 7-12 years:	51.2-53.6 L/1.73 m ²
Children 2-7 years:	42 L/1.73 m ²
Children 1-2 years:	31.6 L/1.73 m ²
Neonates up to 3 months of age:	28.8 L/1.73 m ²

Aciclovir is approximately 9-33% bound to plasma proteins at plasma concentration of 0.41 - 5.2 mcg/mL. ^[2]

Elimination: Plasma concentrations of aciclovir appear to decline in a biphasic manner. In adults with normal renal function, the half-life of aciclovir in the initial phase averages 0.34 hours and the half-life in the terminal phase averages 2.1 - 3.5 hours. In adults with renal impairment, both phases may be prolonged, depending on the degree of renal impairment. Aciclovir is excreted principally in urine via glomerular filtration and tubular secretion.^[2] The only known urinary metabolite is 9-carboxymethoxymethylguanine.^[1] Aciclovir is removed by hemodialysis.^[2]

5. Indication ^[1, 3, 4]

Aciclovir 800 mg tablets are indicated for:

- the treatment of *Herpes simplex* virus infections of the skin and mucous membranes including initial and recurrent genital herpes.
- the suppression (prevention of recurrences) of recurrent *Herpes simplex* infections in immune-competent patients.
- the prophylaxis of *Herpes simplex* infections in immune-compromised patients.
- the treatment of *Varicella* infections (chickenpox) and *Herpes zoster* (shingles). Studies have shown that early treatment of shingles with aciclovir has beneficial effect on pain and can reduce the incidence of post-herpetic neuralgia (zoster-associated pain).

- the management of certain severely immunocompromised patients, namely those with advanced HIV disease (CD4+ counts $<200/\text{mm}^3$, including patients with AIDS or severe ARC) or following bone marrow transplantation. Studies have shown that oral aciclovir given conjunction with antiretroviral therapy (mainly oral Zidovudine) reduced mortality in patients with advanced HIV disease and that oral aciclovir preceded by one month's treatment with intravenous aciclovir reduced mortality in bone marrow transplant recipients. In addition oral aciclovir provided effective prophylaxis for herpes virus disease.

6. Recommended Dose

Adult: ^[3]

Treatment of *Herpes Simplex* ^[3]

For treatment of *Herpes simplex* infections, 200 mg aciclovir should be taken 5 times daily at approximately four-hourly intervals omitting the night time dose. Treatment should continue for 5 days but in severe initial infections may have to be extended.

In severely immune-compromised 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 *Herpes simplex* ^[3]

For suppression of *Herpes simplex* infections in immune-competent patients, 200 mg aciclovir should be taken four times daily at approximately six-hourly intervals.

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

Dosage titration down to 200 mg aciclovir taken thrice 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 aciclovir.

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* ^[3]

For prophylaxis of *Herpes simplex* infections in immune-compromised patients, 200 mg aciclovir should be taken four times daily at approximately six-hourly intervals.

In severely immune-compromised 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* ^[3]

For treatment of *Varicella* and *Herpes zoster* infections, 800 mg aciclovir should be taken five times daily at approximately four-hourly intervals, omitting the night time dose. Treatment should continue for seven days.

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

Treatment yields better results if initiated as soon as possible after onset of the rash.

Management of severely immunocompromised patients ^[3]

For management of severely immunocompromised patients, 800 mg aciclovir should be taken four times daily at approximately six-hourly intervals.

In the management of bone marrow recipients this would normally be preceded by up to one month's therapy with intravenous aciclovir (see aciclovir IV for infusion prescribing information).

The duration of treatment studied in bone marrow transplant patients was 6 months (from 1 to 7 months post-transplant). In patients with advanced HIV disease, study treatment was 12 months, but it is likely that these patients would continue to benefit from a longer duration of treatment.

Infants and children: ^[3]

For treatment of *Herpes simplex* infections, and for prophylaxis of *Herpes simplex* infections in the immune-compromised, children aged two years and over should be given adult dosages and infants and children below the age of two years should be given half the adult dose.

For treatment of *Varicella* infection in children:

6 years and over:	800 mg aciclovir 4 times daily
2 – <6 years:	400 mg aciclovir 4 times daily
Under 2 years:	200 mg aciclovir 4 times daily

Dosing may be more accurately calculated as 20 mg aciclovir/kg bodyweight (not to exceed 800 mg) four times daily. Treatment should continue for five days.

No specific data are available on the suppression of *Herpes simplex* infections or the treatment of *Herpes zoster* infections in immune-competent children. Limited data suggest that for management of severely immunocompromised children, over two years of age, the adult dose may be given.

Elderly: ^[3]

The possibility of renal impairment in the elderly must be considered and the dosage should be adjusted accordingly.

Adequate hydration of elderly patients taking high oral doses of aciclovir should be maintained.

Renal impairment: ^[3]

Caution is advised when administering aciclovir oral formulations to patients with impaired renal function.

In the treatment and prophylaxis of *Herpes simplex* infections in patients with impaired renal function, the recommended oral doses will not lead to accumulation of aciclovir above levels that have been established safe by intravenous infusion. However, for 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.

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

7. Mode of Administration

Aciclovir is administered orally. Swallow pill whole. Do not split pills. Food does not appear to affect oral absorption of aciclovir, and drug may be administered without regard to meals. ^[2]

8. Contraindication

Aciclovir is indicated in patients known to be hypersensitivity to aciclovir or valaciclovir. ^[1, 2]

9. Warnings/Precautions

1) Patients receiving aciclovir for the treatment of genital herpes should be advised that aciclovir is not a cure for genital herpes because genital herpes is a sexually transmitted disease,

they should avoid sexual contact while visible lesions are present since there is a risk of infecting their sexual partner. [2]

2) Patients should be instructed to consult their clinician if severe or troublesome adverse effects occur during aciclovir therapy. Female patients should be instructed to consult their physician if they become pregnant or intend to become pregnant or if they intend to breast-feed. [2]

3) The recommended dosage and duration of aciclovir therapy should not be exceeded. The dose and dosage interval should be carefully adjusted in patients with renal failure or in patients undergoing hemodialysis to prevent drug accumulation, decrease the risk of toxicity, and maintain adequate plasma concentrations of aciclovir. Dosage adjustment should be based on estimated creatinine clearance. [2]

4) Patients receiving other nephrotoxic drugs concurrently should be used aciclovir with caution since the risk of aciclovir-induced renal impairment and/or reversible CNS symptoms is increased. Adequate hydration should be maintained, however in patients with encephalitis, the recommended hydration should be balanced by the risk of cerebral edema. [2]

5) Thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome, which has resulted in death, has occurred in immunocompromised patients receiving aciclovir therapy. [1]

6) The safety and efficacy in children younger than 2 years of age have not been established. [2]

7) The duration of pain after healing was longer in those 65 years of age and older and nausea, vomiting, and dizziness were reported more frequently in geriatric patients. Geriatric patients are more likely than younger adults to have adverse CNS effects (e.g., coma, confusion, hallucinations, somnolence) during therapy. Geriatric patients also are more likely to have adverse renal effects during therapy and to have reduced renal function requiring dosage adjustment. Aciclovir dosage should be carefully selected for this age group and it may be useful to monitor renal function. [1, 2]

10. Interactions with Other Medication

1) Concomitant administration of probenecid and aciclovir has reportedly increased the mean plasma half-life and area under the plasma concentration-time curve (AUC) and decreased urinary excretion and renal clearance of aciclovir. [2]

2) Concomitant use of aciclovir and foscarnet may enhance the nephrotoxic effect of aciclovir. [1]

3) Concomitant administration of aciclovir and varicella virus vaccine may diminish the therapeutic effect of varicella virus vaccine. ^[1]

4) Concomitant use of aciclovir and zidovudine may enhance the CNS depressant effect of zidovudine. ^[1]

11. Pregnancy and Lactation

Pregnancy: Category B ^[1]

There are no adequate and controlled studies to date using aciclovir in pregnant woman, and the drug should be used during pregnancy only when the potential benefits justify the possible risks to the fetus. ^[2]

Lactation: Aciclovir is excreted breast milk. Limited data suggest exposure to the breast-feeding infant of approximately 0.3 mg/kg/day following oral administration of aciclovir to the mother. Aciclovir should be administered to nursing women with caution and only when indicated. ^[1, 2]

12. Undesirable Effects ^[1]

Central nervous system: Aggressive behavior, agitation, ataxia, coma, confusion, decreased consciousness, delirium, dizziness, dysarthria, encephalopathy, hallucinations, obtundation, paresthesia, psychosis, seizures, somnolence, tremors. These effects may be marked and particularly in older adults or patients with renal impairment.

Dermatologic: Alopecia, erythema multiforme, photosensitivity rash, pruritus, rash, Stevens-Jonson syndrome, toxic epidermal necrolysis and urticaria.

Gastrointestinal: Diarrhea, gastrointestinal distress and nausea.

Genitourinary: Renal failure, elevated blood urea nitrogen, elevated creatinine, hematuria.

Hematologic/Lymphatic: Anemia, leukocytoclastic vasculitis, leukopenia, lymphadenopathy and thrombocytopenia.

Hepatic: Elevated liver function tests, hepatitis, hyperbilirubinemia and jaundice.

Masculoskeletal: Myalgia

Special senses: Visual abnormalities

Miscellaneous: Anaphylaxis, fever, angioedema, headache, pain and peripheral edema.

13. Overdose and Treatment ^[2]

Aciclovir overdose involves ingesting up to 20 g of the drug. Overdosage of IV aciclovir has been reported following administration of rapid IV injections or inappropriately high doses and in patients with fluid and electrolyte imbalance, resulting in elevations in BUN and serum

creatinine concentration and subsequent renal failure. Other adverse effects reported with aciclovir overdose include agitation, coma, lethargy, and seizures. At renal concentrations exceeding 2.5 mg/mL, aciclovir crystals may precipitate in the renal tubules, possibly causing renal dysfunction and eventual renal failure and anuria.

If acute renal failure and anuria occur, use of hemodialysis should be considered until renal function is restored.

14. Storage Condition

Store below 30 °C ^[5]

15. Dosage Forms and Packaging Available

Dosage Forms: Tablet

Packaging Available: 5 tablets in PVC-Aluminium blister which packed in carton box of 5, 7, 10 and 20 blisters.

16. Name and Address of Manufacturing



COMMUNITY PHARMACY PUBLIC COMPANY LIMITED

1 Soi Khubon 11, Ramintra, Kannayao, Bangkok 10230, Thailand

Tel. 0-2943-0935-7 Fax. 0-2510-7874

17. Date of revision of package insert

22 April 2024