

祛疹易錠[®] 500 毫克

Valtrex[®] Tablets 500mg

本藥須由醫師處方使用
衛署藥輸字第 021788 號

【成份】

本藥為刻有"GXCF1"字樣之白色膜衣錠劑，每錠含 valaciclovir 500mg，相當於 valaciclovir hydrochloride 556mg。

【適應症】

帶狀疱疹；復發性生殖器疱疹的預防及治療。

【用法用量】

帶狀疱疹之治療：

成人劑量為一天三次，每次 1000mg，持續七天。

單純疱疹之治療：

成人劑量為一天兩次，每次 500mg。復發性感染應持續治療五天。初次感染可能較為嚴重，療程有時必須持續長達十天。應儘早開始服藥。最好是在單純疱疹復發的前兆或出現復發徵兆時立即服用。

單純疱疹復發之預防(抑制)：

在免疫健全的成人病患，劑量為一天一次，每次 500mg。

在一些復發頻率很高的病人(例如每年 10 次以上)將每天 500mg 的劑量分次服用(一天兩次，每次 250mg)可得更好的治療效益。

對免疫不全的成人病患，劑量為一天二次，每次 500mg。

腎功能不全者之劑量：

帶狀疱疹之治療以及單純疱疹之治療與預防(抑制)：

腎功能嚴重低下的患者，請依下表調整劑量：

| 適應症 | 肌酸酐廓清率 | VALTRESX 劑量 |
|--------------|--------|----------------|
| 帶狀疱疹 | 15-30 | 一天二次，每次 1000mg |
| | <15 | 一天一次，每次 1000mg |
| 單純疱疹之治療 | < 15 | 一天一次 每次 500mg |
| 單純疱疹之預防(抑制)： | | |
| 免疫健全的病人 | < 15 | 一天一次 每次 250mg |

| | | |
|---------|------|---------------|
| 免疫不全的病人 | < 15 | 一天一次 每次 500mg |
|---------|------|---------------|

作血液透析的患者，VALTREX 劑量應採用肌酸酐廓清率小於 15ml/min 患者的建議劑量，不過給藥時，應確定於血液透析完成之後。

肝功能不全者的劑量：

VALTREX 1000mg 單位劑量之研究顯示輕度或中度肝硬化的病人(肝臟仍保有合成功能)，無需調整劑量。嚴重肝硬化患者(肝臟合成功能受損且有門脈系統分流現象)依據藥物動力學的數據顯示，也沒有必要調整劑量。不過，這方面的臨床經驗仍然很少。相關預防巨細胞病毒感染疾病給予較高之建議劑量請見【注意事項】。

兒童劑量：

尚無資料。

老人劑量：

除非腎功能嚴重低下，否則無需調整劑量(請參考腎功能不全者之劑量)。但應持續攝取適量的水份。

【禁忌症】

對 valaciclovir、aciclovir 或製劑中任何一種成分過敏者。

【注意事項】

含水狀態：對脫水的高危險群病人，尤其老人，應特別注意以確保適當的水份攝取。

使用於腎功能不全及老年患者：Aciclovir 經由腎廓清率排除，因此用在腎功能不全患者時，劑量應降低（請參考【用法用量】）。老年患者可能腎功能較差，所以用藥上應考量是否需減少劑量。這兩類患者都會有增加神經性副作用發生的風險，應該密切監控這些副作用的跡象。在報告案例中，這些副作用在停藥後通常是可逆的（請參考【不良反應】）。

高劑量使用於肝功能不全者及肝移植病患：目前尚無肝病病患使用高劑量 VALTREX (4g/day 以上)之資料。因此這些病人使用高劑量 VALTREX 時應特別小心。尚未針對肝臟移植進行研究；然而高劑量 aciclovir 用於預防已證實可減少巨細胞病毒 (CMV) 感染疾病。

用於生殖器疱疹：用 VALTREX 抑制性治療可減少生殖器疱疹傳染的風險。藥物並不會治癒生殖器疱疹或完全消除感染的風險。除了 VALTREX 治療外，建議病患採取較安全的性行為。

【藥物交互作用】

目前無已確定具臨床意義之交互作用。

Aciclovir 主要藉由腎小管主動分泌在尿液中以原型排出。同時給予競爭此機轉的藥物可能會在 VALTREX 給藥後導致 aciclovir 血中濃度上升。

Valaciclovir 1g 給藥後，cimetidine 和 probenecid 會透過此機轉減少 aciclovir 的腎廓清率，因而增加 aciclovir 的曲線下面積(AUC)，然而 aciclovir 的治療濃度範圍很大，因此不需要調整劑量。

為預防巨細胞病毒而給予高劑量 VALTRESX (4g/day 以上)的病人，若同時使用與 aciclovir 競爭排泄機轉的藥物時，須特別注意，因為不論藥物或其代謝物濃度均可能增高。已證實移植病人同時併用免疫抑制劑 mycophenolate mofetil 時，其非活性代謝物與 aciclovir 在血中的藥物曲線下面積均可見增加。

若高劑量 Valaciclovir (4g/day 以上)與其他會影響腎臟生理的藥物 (如 cyclosporin、tacrolimus)併用時，也必須特別注意(監測腎功能變化)。

【懷孕與授乳】

生育力

經動物試驗證實，VALTRESX 不會影響生育力，但大鼠與犬隻經高劑量靜脈注射 aciclovir 後，會對睪丸功能造成影響 (請參閱臨床前安全性資料)。

VALTRESX 未曾用於人體生育能力試驗，但先前曾有報告指出在 6 個月內每天接受 400 毫克至 1 克 aciclovir 後，精子數量、活動性或型態並未出現變化。

懷孕

懷孕期使用本藥的相關資料有限。懷孕中的婦女，僅能於潛在利益大於潛在危險的情況下使用。

VALTRESX 及任何劑型之 aciclovir (valaciclovir 之活性代謝物)曾被調查過對懷孕之影響。研究中總共分別收集了 111 及 1246 個案例(其中分別有 29 及 756 個案例是於懷孕後三個月內使用)。結果發現曾使用 aciclovir 之婦女其嬰兒出生時之缺陷與一般人相比並無增加之趨勢，且缺陷亦無獨特性或有相似性產生而證實是 aciclovir 所引致。由於研究中使用 valaciclovir 之孕婦數過少，因此沒有可信及確定之結論以推斷 VALTRESX 在懷孕中使用之安全性。(請參考藥物動力學性質)

授乳

Valaciclovir 的主要代謝產物 aciclovir 會分泌到乳汁。口服 VALTRESX 500mg 後，aciclovir 在乳汁的最高濃度(C_{max})，是相對應 aciclovir 在母體內血中濃度的 0.5-2.3(中間值 1.4)倍。Aciclovir 在乳汁內對母體內的 AUC 比例是 1.4-2.6(中間值 2.2)。Aciclovir 在乳汁的濃度中間值是 2.24 micrograms/mL (9.95 micromoles)。當母親服用 VALTRESX 500mg 一天兩次，可能使哺乳中的嬰兒，暴露在口服 0.61 mg/kg/day aciclovir 劑量之下。乳汁中 aciclovir 的排除半衰期與血漿中類似。

在母親血漿、乳汁，或嬰兒尿液中沒發現原型 valaciclovir。

授乳中的婦女，服用本藥必須小心。然而，ZOVIRAX 靜脈注射 30mg/kg/day 的劑量，可以用來治療新生兒的單純疱疹。

【對駕駛及使用機器之影響】

當考量病人開車或操作機械的能力時，病人的臨床情況及 VALTRESX 的副作用應謹記在心。尚未有調查 valaciclovir 是否影響開車表現或操作機械能力的研究。另外，不能由藥品活性物質的藥理學，來預期藥品對上述行為的影響。

【副作用】

下列副作用是依據 MedDRA 身體系統器官分級法與發生頻率分類。

頻率分類如下：

| | |
|------|-----------------------------|
| 很常見 | ≥ 1 in 10 |
| 常見 | ≥ 1 in 100 and < 1 in 10 |
| 不常見 | ≥ 1 in 1,000 and < 1 in 100 |
| 少見 | ≥ 1 in 10,000 and < 1,000 |
| 非常少見 | < 1 in 10,000 |

在試驗中，如果副作用經證實與 VALTREX 有關（例如，服用 VALTREX 的病人副作用發生率，與服用安慰劑的病人有統計上的差異），則依照臨床試驗的數據判定發生之頻率。而其他的不良反應，以上市後主動回報的資料做為統計頻率的基礎。

臨床試驗資料

神經系統

常見：頭痛

腸胃道

常見：噁心

上市後資料

血液與淋巴系統

非常少見：白血球減少、血小板減少。

白血球減少主要出現在免疫功能不全的病人。

免疫系統

非常少見：過敏性反應。

精神與神經系統

少見：頭昏、混亂、幻覺、意識減退。

非常少見：激動、震顫、運動失調、構音困難、精神病症狀、抽搐、腦病、昏迷。

上述症狀普遍是可逆的，而且通常發生在腎功能不全，或本身併有易引起副作用發生因素的患者（請參考【注意事項】）。器官移植病人服用高劑量 VALTREX（8g/day）預防巨細胞病毒（CMV）感染，神經方面反應發生的頻率較服用低劑量的患者更為頻繁。

呼吸道、胸部，及縱隔膜

不常見：呼吸困難。

腸胃道

少見：腹部不適、嘔吐、腹瀉。

肝膽

非常少見：可逆性的肝功能檢查值上升。

有時被描述為肝炎。

皮膚與皮下組織

不常見：起疹（包括光敏感性）。

少見：搔癢。

非常少見：蕁麻疹、血管性水腫。

腎臟及泌尿系統

少見：腎功能損害。

非常少見：急性腎衰竭、腎臟疼痛。

急性腎衰竭可能伴隨著腎臟疼痛。

其他：臨床試驗中，免疫功能嚴重不全的患者（特別是 HIV 末期病人）長期服用高劑量的 VALTRESX (8g/day)，曾發生腎功能不全、小血管溶血性貧血及血小板減少症等狀況（有時是合併出現）。這些狀況也可在具有相同病況，卻未接受 VALTRESX 治療的患者中觀察到。

【過量】

症狀與徵象

曾有病人服用過量 valaciclovir，出現急性腎衰竭與神經性症狀（包括：混亂、幻覺、激動、意識力減低和昏迷）的報告。噁心與嘔吐也可能發生。需小心預防怠慢造成的過量。許多的案例都與腎功能不全及老年患者，因為缺乏適當的減少劑量，而重複服用過量有關。

治療

應嚴密監測患者的中毒徵象。血液透析可有效自血中移除 aciclovir，因此可作為症狀性過量處置上的選擇。

【藥理性質】

藥理治療學分類

ATC 編碼 J05A B11

作用機轉

Valaciclovir 是一種抗病毒藥物，為加上 L-valine 酯的 aciclovir。Aciclovir 是一種嘧啶(鳥糞嘧啶)核苷酸類似物。

Valaciclovir 在人體中會迅速且近完全的轉變為 aciclovir 和 valine，可能是由某種稱為 valaciclovir hydrolase 的酵素所致。Aciclovir 是專門對付疱疹病毒的抑制劑，其生體外活性，能對抗單純疱疹病毒(HSV)第一型和第二型、帶狀疱疹病毒(VZV)、巨細胞病毒(CMV)、Epstein-Barr 病毒(EBV)和人類疱疹-6(HHV-6)。

Aciclovir 磷酸化成為活性三磷酸鹽時，能抑制疱疹病毒 DNA 的合成。

在磷酸化的第一個步驟，需要病毒專一性酵素的活化作用。在 HSV、VZV 和 EBV 中，這種專一性酵素為病毒 thymidine kinase(TK)，它們只在被病毒感染的細胞中出現。而 CMV 的磷酸化作用，至少有一部分是 UL97 的磷酸轉移酶基因產物所調節。由於這些磷酸化過程，都需藉由病毒特定的酵素來活化完成。因此可以了解為何 aciclovir 有如此高的選擇性了。

Cellular kinase 完成細胞的磷酸化過程(從單磷酸變成三磷酸)。Aciclovir 三磷酸鹽競爭性抑制病毒 DNA 聚合酶，並會嵌入 DNA 鏈，中止 DNA 的合成，因而阻斷病毒的複製作用。

Aciclovir 的抗藥性通常是因病毒缺少 thymidine kinase 遺傳表型，這種病毒在天然宿主裡非常不利。Aciclovir 敏感度減少的情形很少發生；如果有的話，不是病毒的 thymidine kinase 就是其 DNA 聚合酶發生細微的改變。這些變異病毒的致病力與野生病毒相似。

廣泛觀察從接受 aciclovir 治療或預防之患者上，獨立出來的單純 疱疹病毒(HSV) 及帶狀疱疹病毒 (VZV)，顯示在免疫功能健全的患者極少發生病毒對 aciclovir 敏感度降低。只有在極少數嚴重免疫功能不全的個體出現上述情形，例如：器官或骨髓移植的接受者、接受化學治療的惡性腫瘤病人、及感染人類免疫缺乏病毒 (HIV) 的患者。

藥物動力學性質

吸收

口服 valaciclovir 後，它不僅會很快地被吸收，而且幾乎完全轉換成 aciclovir 及 valine。此轉換係由可由人類肝臟中分離出稱為 valaciclovir hydrolase 的酵素所媒介。在給予單一 1000mg 劑量的 valaciclovir，aciclovir 生體可用率為 54%，而且此值不會被食物影響。valaciclovir 的藥物動力學特性並未與劑量成比例，劑量上升時，將導致吸收速率及吸收程度降低，因此就治療劑量範圍內而言，最大血漿濃度 (C_{max}) 並非呈現正比增加之模式，且劑量高於 500 毫克時，生體可用率將逐漸降低。單一給予腎功能正常的健康受試者 250-2000mg valaciclovir 的劑量後，aciclovir 的血中濃度約在給藥後中位時間 1-2 小時達到最高值，而平均最高血中濃度為 10-37mM (2.2-8.3mg/ml)。Valaciclovir 的最高血漿濃度僅為 aciclovir 濃度的 4%，在給藥後中位時間 30-100 分鐘達到；給藥後 3 小時，valaciclovir 的血漿濃度便低於可測濃度。無論是單次給藥還是多次給藥，valaciclovir 和 aciclovir 的藥物動力學圖形都很類似。

口服本藥後，帶狀疱疹和單純疱疹也不會大幅改變 valaciclovir 和 aciclovir 的藥物動力學特性。

分佈

Valaciclovir 和血漿蛋白的結合程度非常低(15%)。Aciclovir 及其代謝物 8-hydroxy-aciclovir (8-OH-ACV) 之腦脊液穿透度 (定義為腦脊液與血漿之濃度-時間曲線下面積比率) 為 25%，而另一代謝物 9-(羧基甲氧基) 甲基鳥糞嘌呤 (9-(carboxymethoxy)methylguanidine, CMMG) 則為 2.5% (請參閱藥物動力學：特殊族群)。

代謝

Valaciclovir 經口服後，即經腸及/或肝臟首渡代謝作用，轉換為 aciclovir 及左旋纈胺酸 (L-valine)，隨後其中一部分由酒精及醛脫氫酶轉換為 9-(羧基甲氧基) 甲基鳥糞嘌呤(CMMG)，以及由醛氧化酶 (aldehyde oxidase) 轉換為 8-hydroxy-aciclovir。總血漿暴露量中，Aciclovir 約佔 88%、CMMG 為 11%，而 8-OH-ACV 為 1%。Valaciclovir 及 aciclovir 均非經細胞色素 P450 酵素代

謝。

排除

在腎功能健全的患者，不論單次給藥或多次給藥，*aciclovir* 在血中排除的半衰期大約是 3 小時。在尿中，只有 1% 以下給藥劑量的 *Valaciclovir* 以原型排出。

Valaciclovir 基本上是以 *aciclovir*(大於 80% 的回收劑量)和已知的 *aciclovir* 代謝物，9-carboxy methoxymethyl guanine (CMMG)從尿中排出。

特殊族群

腎功能不全

Aciclovir 之排除與腎功能有關，因此腎功能不全較嚴重者的 *aciclovir* 暴露量較高。末期腎臟病患者接受 *VALTRESX* 後，*aciclover* 的平均排除半衰期約為 14 小時，而正常腎功能者約為 3 小時（請參閱用法用量）。

為探討血漿及腦脊液 (CSF) 中 *Aciclover* 及其代謝物 CMMG 及 8-OH-ACV 之暴露量，係以 6 名腎功能正常的受試者（肌酸酐清除率平均值為每分鐘 111 mL，介於每分鐘 91-144 mL）每 6 小時接受 2000 mg，以及 3 名患有嚴重腎功能不全的受試者（肌酸酐清除率平均值為每分鐘 26 mL，介於每分鐘 17-31 mL）每 12 小時接受 1500 mg，並達到穩定狀態後，再進行評估。相較於腎功能正常者，嚴重腎功能不全者血漿和腦脊液的 *aciclovir*、CMMG 及 8-OH-ACV 之濃度平均分別高出 2、4 及 5-6 倍。兩族群在 *Aciclovir*、CMMG 或 8-OH-*aciclovir* 腦脊液穿透度（定義為腦脊液與血漿之濃度-時間曲線下面積比率）上並無差異（請參閱藥物動力學：分佈）。

肝功能不全

藥物動力學資料顯示肝功能不全將影響 *Valaciclovir* 轉換為 *aciclovir* 的速率，但不會影響轉換程度，而 *aciclover* 的半衰期並不會受到影響。

孕婦

在一項於懷孕末期進行，探討 *Valaciclovir* 及 *aciclovir* 藥物動力學特性的試驗中，每天以 1000 mg 劑量使用 *VALTRESX* 達到穩定狀態後，*aciclovir* 的濃度-時間曲線下面積 (AUC) 為每天口服 1200 mg *aciclovir* 的 2 倍。

關於經母乳泌出的資訊，請參閱授乳一節。

人類免疫不全病毒 (HIV) 感染

人類免疫不全病毒感染患者口服單劑或多劑 1000 mg 或 2000 mg *VALTRESX* 後，*aciclovir* 的分布及藥物動力學特性與健康受試者無異。

器官移植

器官移植接受者每天使用 4 次 *VALTRESX* 2000mg 後，*aciclovir* 尖峰濃度近似或高於接受同劑量藥物的健康志願者，而每日濃度-時間曲線下面積(AUC)估算值明顯較高。

【臨床前安全資料】

體內(in vivo)和體外(in vitro)的致突變性實驗結果指出 VALTRESX 不會對人類造成基因突變的危險。

在大白鼠和小白鼠進行的生物實驗中，Valaciclovir 沒有致癌性。

Valaciclovir 口服給藥，不會影響雄鼠或雌鼠的生殖力。

研究顯示大鼠與犬隻經靜脈注射高劑量 aciclovir 後，出現睪丸萎縮及無精症 (aspermogenesis)。

Valaciclovir 對大白鼠或兔子沒有致畸性。Valaciclovir 幾乎完全代謝為 aciclovir。在國際認可的試驗中，皮下注射 aciclovir 不會使大白鼠或兔子產生致畸性。對大白鼠的研究顯示，若皮下注射的劑量使血中濃度達 100mg/ml，會使胎兒異常，對母體也有毒性。

【賦形劑】

Cellulose Microcrystalline

Crospovidone

Povidone K-90

Magnesium Stearate

Colloidal Silica Anhydrous

Carnauba Wax

White Color Concentrate

Water purified

【不相容性】

無相關資料。

【儲架期】

有效期限請見外包裝。

【藥物注意事項】

請於 30°C 以下儲存。

【包裝】

6-1000 粒盒裝。

【使用與操作】

對於本產品的使用或操作，無特殊要求。

版本編號：GDS version 22/IPI04

發佈日期：2012 年 6 月 18 日

製造廠：Glaxo Wellcome S.A.

廠 址：Avda. Extremadura 3 09400 Aranda De Duero Burgos Spain

藥 商：荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司

地 址：台北市忠孝西路 1 段 66 號 24 樓