

# 熱威樂素™ 注射劑 Zovirax IV

衛署藥輸字第011326號

## 〔成分〕

無菌、白色至灰白色的冷凍乾燥粉末，每小瓶內含有250mg acyclovir的鈉鹽。每瓶中的鈉離子含量約為26mg。依照指示配製成Zovirax靜脈輸注液後，pH值約為11。

## 〔適應症〕

帶狀疱疹病毒及單純疱疹病毒引起之感染。預防骨髓移植及白血病所引起之免疫功能不全病人之單純疱疹感染。新生兒單純疱疹感染。

## 〔用法用量〕

本藥限由醫師使用。

## 成人劑量

單純性疱疹（疱疹性腦炎例外）或水痘帶狀疱疹感染的患者，應每8小時，給予5mg/kg的Zovirax輸注劑。

免疫功能不全患者，但腎功能正常者，在治療水痘帶狀疱疹感染或疱疹腦炎時，應每8小時給予10mg/kg的acyclovir。

## 兒童劑量

3個月至12歲之間的兒童使用Zovirax靜脈輸注時，應根據其體表面積計算劑量。患有單純性疱疹（疱疹性腦炎除外）或是水痘帶狀疱疹感染的兒童，應每8小時使用250mg/m<sup>2</sup>的Zovirax靜脈輸注。免疫功能不全而腎功能正常的兒童，罹患水痘帶狀疱疹感染或是疱疹性腦炎時，應每8小時，給予500mg/m<sup>2</sup>體表面積的Zovirax靜脈輸注。腎功能不全的兒童，應依據其受損程度，適當的調整劑量。

## 新生兒劑量

新生兒的Zovirax靜脈輸注時，應依據體重來計算劑量。新生兒感染單純疱疹時應每8小時給予Zovirax靜脈輸注劑量10mg/kg體重。

## 老年人劑量

老年人的總acyclovir身體廓清率會隨著creatinine廓清率的降低而呈平行減少的現象。對creatinine廓清不良的老年患者，應特別注意劑量的減少。

## 腎功能不全患者之劑量

腎功能不全的患者，應謹慎的使用Zovirax靜脈輸注劑。以下是建議調整劑量的方法：

Creatinine廓清率	劑量
25-50ml/min	以上的建議劑量（5或10mg/kg）應每12小時投予一次。
10-25ml/min	以上的建議劑量（5或10mg/kg）應每24小時投予一次。
0(無尿)-10ml/min	使用可攜式連續腹膜透析(CAPD)的患者，以上的建議劑量應減半，並且每24小時投予一次。做血液透析的患者，以上的建議劑量應減半，並且每24小時及透析後使用一次。

Zovirax靜脈輸注療程通常持續5天，但這可根據病人的條件及反應調整治療劑量。

治療疱疹性腦炎及新生兒單純疱疹感染通常持續10天。預防給藥期間視危險期而定。

## 配製

每小瓶的 Zovirax 靜脈輸注應使用下列體積注射用水或氯化鈉靜脈注射液（0.9% W/V）配製含25mg acyclovir/ml之溶液：

處方	配製液之體積
250mg/小瓶	10ml

由劑量計算，決定適當的瓶數及濃度用量。加入建議體積之輸注液配製，並且輕搖直至完全溶解。

## 用法

應以大於一個小時期間慢速率靜脈輸注給予 Zovirax靜脈輸注之需求量。配製後之溶液應可以調整速率的輸注唧筒投予。或者，將配製溶液近一步如下稀釋為acyclovir濃度小於5mg/ml（0.5%w/v）：

依如下建議，加需求量之配製溶液至被選用的輸注溶液，搖勻以確保混合均勻。兒童及新生兒建議保持最小的輸注液，建議稀釋溶液以4ml配製溶液（100mg acyclovir）加至20ml之輸注液。成人建議使用含100mg輸注液之輸注袋，甚至應給予低於0.5% W/V的acyclovir濃度。如此100ml之輸注袋適用於250-500mg acyclovir間之任一劑量（即10及20ml之配製溶液），但用於500及1000mg劑量之間，必須使用第二個輸注袋。使用建議之步驟稀釋時，Zovirax靜脈注射劑可以和下列輸液相容，並可在室溫（15℃-25℃）下保持12小時的穩定性。

氯化鈉靜脈輸液BP（0.45%與0.9% W/V）

氯化鈉（0.18% W/V）與葡萄糖（4% W/V）靜脈輸液BP

氯化鈉（0.45% W/V）與葡萄糖（2.5% W/V）靜脈輸液BP

複合乳酸鈉靜脈輸液BP（Hartmann's 溶液）根據以上方式所稀釋後的Zovirax注射輸液，所得到的 acyclovir濃度不會超過0.5%W/V因為本藥中並沒有添加抗菌劑，因此應該在使用前才在完全無菌的情況下，配製與稀釋本藥，任何殘存藥液亦應丟棄。如在輸注前或輸注中發現溶液中出現混濁或結晶時，應當立即丟棄之。

## 〔禁忌症〕

Zovirax靜脈注射劑禁用於曾對acyclovir和valacyclovir發生過敏反應的患者。

## 〔注意事項〕

對使用較高劑量的患者（例如疱疹性腦炎），應特別注意其腎功能，特別是當患者有脫水或任何腎功能不全的現象時。

配製後的Zovirax注射液pH值約為11，不能經由口服給藥。

使用於腎功能不全及老年患者：Acyclovir經由腎臟排除，因此在腎功能不全病人身上使用的劑量應該減少（請參見【用法用量】）。老年患者的腎臟功能很可能降低，所以應考慮減少劑量。腎功能不全的患者及老年患者，有增加發展出神經性副作用的危險，應密切監控這類跡象。根據報告案例，這些反應通常在停藥後是可逆的（請參見【不良反應】）。

## 〔藥物交互作用〕

無臨床上顯著的交互作用被證實。

Acyclovir主要以原型經腎小管分泌排泄，任何併用藥物若會競爭相同排泄機制則會增高acyclovir的血漿濃度。Probenecid及cimetidine會經由此機制增加acyclovir的血漿濃度曲線下面積AUC、降低其腎廓清率。然而，acyclovir有很寬的治療指數，因而不需調整劑量。

以IV給予Zovirax的患者在同時併用會與acyclovir競爭排除路徑的藥物時，須注意可能會使藥物或代謝物的血漿濃度上升。在同時併用acyclovir和用於移植患者的免疫抑制劑mycophenolate mofetil時，顯示出acyclovir和mycophenolate mofetil的非活性代謝物之血漿濃度曲線下面積AUC會增加。

若IV給予Zovirax併用會影響腎臟生理的藥物時（如cyclosporin, tacrolimus），亦須注意並監測腎功能變化。

## 〔懷孕及授乳〕

懷孕：上市後的Zovirax懷孕登錄研究已記錄婦女接觸各種Zovirax配方的懷孕結果。該登錄發現與一般人口相比，接觸Zovirax的患者並未顯示有增加畸形產的數量，而畸形產與該藥也沒有特殊性或一致性的關係。然而，使用本藥時仍應小心權衡治療利益與潛在危險性。只有在潛在的益處大於可能的未知風險時才使用Zovirax。

授乳：每天口服Zovirax 200mg 5次，可在乳汁中檢驗出acyclovir濃度為相對血中濃度的0.6到4.1倍。這種濃度可能會使正在飲用母乳的嬰兒，攝入高達0.3mg/kg/天的acyclovir劑量。因此，正在哺乳中的婦女若要服用Zovirax應極為小心。

## 〔對駕駛與機械操作能力的影響〕

當考慮病人駕駛或操作機械的能力時，病人的臨床狀況與Zovirax的不良反應特性都應牢記在心。不曾有試驗研究acyclovir對駕駛表現或機械操作能力的影響。

## 〔不良反應〕

下列不良反應的頻率是略估的。大部分事件沒有適當的資料用來推測發生率。另外，根據使用的適應症不同，副作用的發生率也有差異。

習慣用下列標準來區分副作用發生的頻率：非常常見（1/10），常見（1/100 and <1/10），不常見（1/1000 and <1/100），罕見（1/10,000 and <1/1000），非常罕見（very rare <1/10,000）。

## 血液與淋巴系統方面

不常見：血液指數降低（貧血、血小板減少、白血球減少）。

## 免疫系統方面

非常罕見：過敏性反應。

## 精神病學與神經系統方面

非常罕見：頭痛、頭昏、激動、混亂、顫抖、運動失調、構音障礙（因運動障礙引起的一種音節發音失常）、幻覺、精神異常症狀、痙攣、昏昏欲睡、腦病、昏迷。

上述副作用大致上是可逆性的，而且通常是發生在腎功能不全或伴有其他易引起副作用因素的患者（請參見【注意事項】）。

## 血管方面

常見：靜脈炎

## 呼吸道、胸腔、和縱膈腔方面

非常罕見：呼吸困難

## 腸胃道方面

常見：噁心、嘔吐。

非常罕見：腹瀉、腹痛。

## 肝膽方面

常見：可逆性的肝臟相關酵素值升高。

非常罕見：可逆性的膽紅素值升高、肝炎、黃疸。

## 皮膚與皮下組織方面

常見：搔癢、蕁麻疹、發疹（包括光敏感）。

非常罕見：血管性水腫。

## 腎臟及泌尿方面

常見：血尿素與肌氨酸酐增加。

快速的血尿素與肌氨酸酐增加，據信是與尖峰血漿濃度及患者的水分補充有關。為避免此現象，應以infusion一小時給藥而非IV bolus。

非常罕見：腎功能不全、急性腎衰竭、腎痛。

應給予充足的水分補充。腎功能不全通常在患者補充水分並/或降低劑量或停藥後快速改善。但在某些特殊的案例，仍可能進展為急性腎衰竭。

腎痛可能與腎衰有關。

## 一般及注射部位方面

非常罕見：疲累、發燒、局部發炎反應。

當Zovirax i.v.不慎滲入細胞外組織時會引發嚴重的局部發炎反應，有時導致皮膚的崩壞。

## 〔過量〕

症狀及徵象：過量靜脈注射acyclovir會導致血清肌胺酸酐、血液尿素氮升高以及隨後的腎衰竭。神經作用包括混亂，幻覺，激動，痙攣以及昏迷也曾被描述與過量有關。

處置：應嚴密觀察患者是否有中毒的徵象。透析可以有有效的加強acyclovir從血液中移除，因此可考慮作為症狀性過量的處置選擇。

## 〔作用機轉〕

Acyclovir為一種合成的嘌呤核苷類似物，於體內或體外皆能抑制人類疱疹病毒，包括第一型及第二型單純疱疹病毒（HSV），帶狀疱疹病毒（VZV），Epstein Barr病毒（EBV），及巨細胞病毒（CMV）。在細胞培養時，acyclovir對HSV-1的抗病毒作用最強，接下來（強度依序遞減）為HSV-2、VZV、EBV及CMV。

Acyclovir對HSV-1、HSV-2、VZV、EBV及CMV的抑制活性具高度選擇性。正常未受感染細胞的胸腺核苷激酶（TK）無法有效地使用acyclovir為受質，因此對哺乳類宿主細胞毒性極低。不過，被HSV、VZV及EBV標記（encoded）過的TK會將acyclovir轉化成acyclovir單磷酸，一種核苷類似物，此物質又會被細胞酵素轉化成雙磷酸，最後變成三磷酸。Acyclovir三磷酸會干擾病毒DNA聚合酶，並抑制病毒DNA的複製，在acyclovir嵌入病毒DNA後造成鏈終止。

## 藥效作用

對嚴重免疫功能不全的患者長期或反覆投acyclovir，可能會造成敏感度降低的病毒菌株選擇性地增加，這種菌株可能對長期連續投予acyclovir沒反應。臨床上分離出的敏感度降低的菌株大多缺乏病毒TK；不過，也曾發現有病毒TK或DNA聚合酶改變的菌株報告。體外試驗以HSV分離菌株和acyclovir接觸也會造成低敏感度菌株出現。體外試驗所測得HSV分離菌株敏感度與臨床上對acyclovir療法反應是否有關聯尚未明瞭。所有的患者都應避免可能的病毒傳染，尤其是有活動病灶時。

## 〔藥物動力學〕

## 吸收

成人給予劑量2.5mg/kg，5mg/kg，10mg/kg及15mg/kg一小時的靜脈輸注後，其平均穩定期最高血中濃度（C<sub>ssmax</sub>）分別為22.7微莫耳（5.1mcg/ml），43.6微莫耳（9.8mcg/ml），92微莫耳（20.7mcg/ml）及105微莫耳（23.6mcg/ml）。7小時後相對應的最低濃度（C<sub>ssmin</sub>）各為2.2微莫耳（0.5mcg/ml），3.1微莫耳（0.7mcg/ml），10.2微莫耳（2.3mcg/ml）及8.8微莫耳（2.0mcg/ml）。大於一歲的兒童，以250mg/m<sup>2</sup>代替5mg/kg及500mg/m<sup>2</sup>代替10mg/kg之劑量，可觀察到相近的C<sub>ssmax</sub>和C<sub>ssmin</sub>。0至3個月的嬰兒，每8小時給予1小時靜脈輸注10mg/kg的劑量下，C<sub>ssmax</sub>為61.2微莫耳（13.8mcg/ml），C<sub>ssmin</sub>為10.1微莫耳（2.3mcg/ml）。

## 分布

腦脊髓液中的濃度約為血漿中的50%。血漿蛋白結合相當低（9-33%），所以預料中不會發生取代結合位置的交互作用。

## 排除

成人靜脈輸注投予acyclovir後，最終血漿半衰期約2.9小時。大部分藥物以原型經腎臟排泄。Acyclovir的腎廓清率實質上比creatinine廓清率大，表示此藥經腎排泄除了腎絲球過濾作用外，還有腎小管分泌作用在內。

Acyclovir唯一有意義的代謝物為9-carboxy-methoxymethylguanine，這代謝物約占所投予劑量在尿中出現的10-15%。投予probenecid 1 g 一小時後投予acyclovir，其最終半衰期及血漿濃度—時間曲線下面積分別延長18%及40%。

在新生兒（0到3個月），每八小時給予劑量10mg/kg，滴注1小時以上，其最終半衰期為3.8小時。

## 特殊病患族群

慢性腎衰竭的患者，平均終期半衰期為19.5小時。血液透析時的平均acyclovir半衰期為5.7小時。透析時，血漿的acyclovir濃度約降60%。

老年人的總身體廓清率會隨著年齡的增加而降低，Creatinine的廓清率也是隨著減少，但是終期血漿半衰期並無顯著變化。

## 〔臨床研究〕

沒有資料顯示靜脈注射ZOVIRAX對女性生殖力的影響。在一項20位精蟲數量正常的男性病患研究中，口服aciclovir，高達一天一克和長達六個月的試驗期，對其精蟲數量、活動力和形狀並無顯著的臨床意義。

## 〔臨床前安全性資料〕

大範圍的體外與體內的突變性試驗，顯示acyclovir似乎不會對人類造成變性的危險。對大白鼠及小老鼠的長期試驗中，acyclovir沒有致癌性。只有在對老鼠或狗投與大量超過治療劑量的acyclovir時，才觀察到伴隨全身毒性反應，大多可逆精子生成之不良作用。經由兩代的老鼠研究，發現口服投予acyclovir對生殖力沒有影響。在國際認可的標準試驗中，全身性投予acyclovir並未對兔子、大白鼠或小老鼠產生胎毒性或致畸性。大白鼠的非標準試驗中，曾觀察到胎兒異常，但這只是在極高劑量之皮下注射並已對母體產生毒性的情況下。此項發現與臨床上的關聯未明。

## 〔藥物注意事項〕

Zovirax 靜脈注射劑不含有抗菌防腐劑，因此本劑應在無菌的情況下配製或稀釋，應在使用前才做此步驟，任何殘存的藥液並應丟棄之。

配製好或稀釋過的溶液不可冷藏。應貯存於25℃以下。

## 〔包裝〕

5小瓶盒裝。

Issue number: 25/IP103

Issue date: 31 Aug 2007 .

 GlaxoSmithKline

製造廠：GlaxoSmithKline manufacturing S.P.A  
廠址：Strada Provinciale Asolana 90, San Polo di Torrile Parma, 43056 Italy

藥商：荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司

地址：台北市忠孝西路一段66號24樓

L850-305-03