

熱威樂素 懸液劑

Zovirax Suspension

衛署藥輸字第 017161 號

【成分】

熱威樂素懸液劑：200mg/5mL 懸液劑，白色，香蕉味道的口服懸液劑，每 5mL 含 acyclovir 200mg。

【適應症】

單純疱疹病毒引起之皮膚及黏膜感染，預防免疫不全病人之單純疱疹感染，單純疱疹感染復發之抑制，帶狀疱疹病毒引起之感染，水痘之感染。

【說明】

Zovirax 口服劑型可用來治療皮膚及黏膜的單純疱疹病毒感染，包括初次及復發性生殖器疱疹感染。Zovirax 口服劑型可用來抑制(防止復發)免疫正常病人的單純疱疹感染復發。Zovirax 口服劑型可用來預防免疫不全病人的單純疱疹感染。Zovirax 口服劑型可用來治療水痘及帶狀疱疹感染。實驗顯示，儘早以 Zovirax 治療帶狀疱疹，可改善疼痛並減少疱疹癒後神經痛(帶狀疱疹引起的疼痛)發生率。Zovirax 口服劑型可用來治療嚴重免疫不全的病人，如 HIV 疾病(CD4+數量 $<200/\text{mm}^3$ ，包括 AIDS 或嚴重的 ARC)，骨髓移植病人。研究顯示對於 HIV 疾病的病人同時給予 Zovirax 及抗病毒藥物(主要是口服 Retrovir)可降低病人的死亡率；接受骨髓移植的病人靜脈注射 Zovirax 一個月後接著口服 Zovirax 可降低死亡率。此外，口服 Zovirax 可有效預防單純疱疹病毒引起之疾病。

【用法用量】本藥須由醫師處方使用

劑型：口服懸液劑。

治療成人單純性疱疹的劑量：治療單純性疱疹感染時，應以 4 小時的間隔，每日服用 5 次 200mg 的 Zovirax，夜晚時的一次可略去。治療應持續 5 天，但嚴重的初次感染，可能需治療較久。嚴重的免疫不全病人(如骨髓移植後)或是胃腸吸收不良的病人，可將劑量加倍為 400mg 或考慮間歇性的使用靜脈投藥。應在感染發生後，儘速開始投藥；對復發的病人，最好在前驅期或是傷口一出現時，即開始投藥。

抑制成人單純性疱疹復發的劑量：用於抑制免疫機能健全病人之單純性疱疹復發時，應以 6 小時的間隔，每日使用 4 次 200mg 的 Zovirax。有些病人，以 12 小時的間隔，每日使用 2 次 400mg Zovirax，就可以很方便的控制病情。有些病人可以 8 小時服用一次 200mg Zovirax，一天服用 3 次，或甚至每 12 小時 1 次，一天服用 2 次就足夠了。有些病人，在每日使用 800mg 的 Zovirax 時，還會有復發的情形。每治療 6-12 個月應中斷，以觀察疾病的自然病史有無任何變化。

預防成人單純性疱疹的劑量：用於預防免疫不全病人發生單純性疱疹感染時，應以 6 小時的間隔，每天使用 4 次 200mg 的 Zovirax。嚴重的免疫不全病人(如骨髓移植之後)或是病人有胃腸吸收不好時，可以將劑量加倍到 400mg，或是考慮輪流的以靜脈給藥。預防性的投藥持續期間應視病人危險期的長短而定。

治療成人水痘及帶狀疱疹的劑量：治療水痘及帶狀疱疹感染時，應以 4 小時的間隔，每日投予 5 次 800mg 的 Zovirax，夜晚的一次略去。治療應持續 7 天。嚴重免疫不全病人(如骨髓移植之後)或是病人胃腸吸收不好時，應考慮靜脈注射給藥(見用法)。應在感染一發生時，即開始給藥；如果在皮疹發生時，儘早開始給藥，可得到最好的治療效果。

嚴重免疫不全的病人的處理：對於嚴重免疫不全的病人，應以 6 小時的間隔，每日投予 4 次 800mg 的 Zovirax。對於接受骨髓移植的病人，這樣的治療應接續在一個月的靜脈投予 Zovirax 之後。有關骨髓移植的病人的研究使用本藥時間是 6 個月(在骨髓移植後 1-7 個月)。對於嚴重免疫不全的病人的研究，給藥期間是 12 個月，但若能給予更長時間的治療，病人似乎可繼續獲益。

嬰兒及兒童的劑量：用於治療單純性疱疹感染時，或是免疫機能不全時，用於預防單純性疱疹感染，2 歲及 2 歲以上兒童應使用成人劑量，2 歲以下嬰兒應使用成人劑量的一半。口服懸液劑請勿稀釋使用。

治療嬰兒及兒童水痘感染時：

6 歲及以上：800mg Zovirax，每日 4 次

2~小於 6 歲：400mg Zovirax，每日 4 次

2 歲以下：200mg Zovirax，每日 4 次

可以更精確的以 Zovirax 20mg/kg 體重（不超過 800mg）方式投予，每日 4 次。治療應該連續 5 天。兒童，使用本藥以抑制單純性疱疹復發或治療帶狀疱疹感染時，尚無資料可查。使用於嚴重免疫不全的兒童治療的相關資料很有限，兩歲以上的兒童，可給予成人劑量。

老年人的劑量：必須考慮老年人腎功能不全的可能性，應該依據調整劑量(參見 腎功能不全時的劑量)。使用口服高劑量 Zovirax 時，老年病人應適度的攝取水份。

腎功能不全時的劑量：對於腎功能不全病人給予口服 Zovirax 須注意。應該維持適當水份的補充。治療及預防腎功能不全病人的單純疱疹感染時，使用建議的口服劑量，並不會使 acyclovir 堆積而超過安全值，此安全值是經由靜脈輸注試驗而得知。但是對嚴重腎功能不全的病人(creatinine 廓清率少於 10mL/分鐘)，則建議調整劑量為每日 2 次 200mg 的 acyclovir，投藥間隔約為 12 小時。治療水痘及帶狀疱疹感染時，以及處理嚴重免疫不全病人時，對於嚴重腎衰竭病人(creatinine 廓清率少於 10mL/分鐘)，建議調整劑量為每日 2 次 800mg，間隔約 12 小時。對於中度腎衰竭病人(creatinine 廓清率在 10~25mL/分鐘之間)，調整劑量為每日 3 次 800mg，間隔約 8 小時。

【禁忌症】

Zovirax 懸液劑禁用於對 acyclovir 或 valaciclovir 過敏的病人。

【警語及注意事項】

使用於腎功能不全及老年人病人：

Acyclovir 是經由腎廓清排泄，因此腎功能不全病人必須減少劑量(見 用法用量)。老年人病人可能有較低的腎功能，故使用於此族群中必須考量有減少劑量的需要。老年人病人及腎功能不全病人皆有發展神經方面副作用的增加風險，應該要密切監控這些副作用的證據。在報告的案例中，於停止治療後這些反應一般是可逆的(見 不良反應)。

水份狀態：使用高劑量本藥的病人應注意維持適當水份的補充。

【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。當 Mycophenolate mofetil(一種使用於骨髓移植病人的免疫抑制劑)與 acyclovir 併用時，顯

示出 **Mycophenolate mofetil** 的不活性代謝物與 **acyclovir** 顯示出類似的血漿濃度曲線下面積的增加。然而，**acyclovir** 有很寬的治療指數，因而不需調整劑量。

【懷孕及授乳】

懷 孕：上市後的 **acyclovir** 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** 的病人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。致畸性：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。大白鼠的標準試驗中，曾觀察致胎兒異常，但這只是在極高劑量皮下注射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。

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 **0.6~4.1 倍**。這種濃度可能會使正在餵奶嬰兒，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。

【駕駛和操作機械能力之影響】

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。再者，對於這些活動的不利影響無法由活性物質的藥理學來預測。

【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)**。

血液和淋巴系統失調

非常罕見：**貧血、白血球減少、血小板減少。**

免疫系統失調

罕見：**過敏性反應。**

精神病學和神經系統失調

常見：**頭痛、頭暈。**

非常罕見：**激動、精神混亂、顫慄、共濟失調、構音障礙、幻覺、精神病症狀、驚厥、嗜睡、腦病、昏迷。**

上述反應一般是可逆性的，且通常發生在腎功能不全的病人或有其他前驅因素的病人（見警語及注意事項）。

呼吸、喉嚨和縱隔失調

罕見：**呼吸困難。**

胃腸失調

常見：**噁心、嘔吐、腹瀉及腹部疼痛。**

肝膽失調

罕見：**可逆性膽紅素和各種肝酵素暫時性升高**

非常罕見：**肝炎和黃膽。**

皮膚和皮下組織失調

常見：蕁麻疹、皮疹包括光敏感。

不常見：蕁麻疹、加速瀰漫性掉髮。加速瀰漫性掉髮與許多疾病病程及藥物有關，因此無法確定此項副作用與 acyclovir 療法有關。

罕見：血管性水腫。

腎臟和尿道失調

罕見：血尿素及肌氨酸酐增加。

非常罕見：急性腎衰竭與腎痛。

腎痛可能與腎衰竭有關。

一般失調和注射部位狀況

常見：疲勞、發燒

【過量】

症狀：Acyclovir 只有部分從胃腸吸收。曾有口服高達 20g 的劑量，未產生嚴重毒性。偶發的，重覆過量服用 acyclovir 數天，產生腸胃道反應(如噁心、嘔吐)和神經反應(頭痛、精神混亂)。過量的靜脈注射 acyclovir 會引起血清中肌氨酸酐及血中尿素增加並導致腎衰竭。神經反應包括精神混亂、幻覺、激動、痙攣和昏迷。

處置：應密切觀察病人中毒的症狀。血液透析可顯著提高 acyclovir 從血液中移除，因此必須根據過量的症狀來選擇處理方式。

【藥理學特性】

藥效學

ATC 代碼

藥物治療分類：直接作用的抗病毒藥，核苷類和核苷酸類藥，不包括反轉錄酶抑制劑。

ATC 代碼：J05AB01

【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】

對免疫功能不全的病人長期或反覆投予 acyclovir，可能會造成敏感度降低的病毒株選擇性地增加，這種病毒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病毒株大多缺乏病毒 TK；不過，也曾發現有病毒 TK 或 DNA 聚合酶改變的菌病毒株報告。體外試驗以 HSV 分離病毒株和 acyclovir 接觸也會造成低敏感度病毒株出現。體外試驗所測得 HSV 分離病毒株敏感度與臨床上對 acyclovir 療法反應是否有關聯尚未明瞭。所有的病人都應避免可能的病毒傳染，尤其是有傷口時。

【藥物動力學】

吸收

Acyclovir 只有部分經腸胃吸收。平均口服生體可用率為 10%到 20%之間。在空腹情況下投予 200mg 的口服懸液劑後，平均達到 0.4 $\mu\text{g/ml}$ 之血中最高濃度(C_{max})的時間大約為 1.6 小時。以 4 小時間隔給予 200mg 劑量後得到的平均穩定期最高血中濃度(C_{ssmax})增為 0.7 $\mu\text{g/ml}$ (3.1 μMol)。以 4 小時間隔投予 400mg 及 800mg 劑量後，觀察到的 C_{ssmax} 增幅小於比例，分別為 1.2 $\mu\text{g/ml}$ 及 1.8 $\mu\text{g/ml}$ (5.3 μMol 及 8 μMol)。

分佈

平均分佈體積 26 L 顯示 acyclovir 乃分佈於全身液體內。口服後的表面分佈體積(V_d/F)介於 2.3 到 17.8 L/kg。由於血漿蛋白結合率相當低(9~33%)，所以預料中不會發生取代結合位置的交互作用。在穩定期，腦脊髓液中的濃度約為血漿中的 50%。

代謝

Acyclovir 主要經由腎臟以原型排出。唯一已知的尿液代謝產物為 9-[(carboxymethoxy)methyl]guanine，佔尿液中排泄量的 10~15%。

排除

投予 200mg 後得到的 acyclovir 平均全身曲線下總面積($AUC_{0-\infty}$)值介於 1.9-2.2 microgram*h/mL 之間。成人口服投予後的最終血漿半衰期顯示為由 2.8 至 4.1 小時不等。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 的半衰期及總廓清率依腎臟功能而有所不同。因此，腎臟功能不全的病人建議應調整劑量。

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。

特殊病人族群

慢性腎衰竭的病人，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。

研究顯示對 HIV 感染病人同步使用 acyclovir 及 Zidovudine，其藥物動力學特性並無明顯之變化。

【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人研究中，口服 acyclovir，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。

【非臨床資料】

突變性：許多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。致癌性：對大白鼠及小老鼠的長期試驗中，acyclovir 沒有致癌性。生殖力：對老鼠或狗投予大量超過治療劑量的 acyclovir 時，在毒性反應中包括會對精子生成有可逆性的不良作用。經由兩代的老鼠研究中，發現口服投予 acyclovir 對生殖力沒有任何作用。

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。

【賦形劑】

Methyl-4-Hydroxybenzoate, Propyl-4-Hydroxybenzoate, Sorbitol Solution 70%, Glycerol, Dispersible Cellulose, Vanillin, Banana Flavour, Purified Water

【架貯期】

如包裝上標示。

【貯存】

200mg/5ml 口服懸浮液：保持在不超過 25°C 的溫度。

【進一步資料】

病人皆應提高警覺，避免使自己成為病毒傳染媒源，特別是有活動病灶的病人。

【包裝】

懸液劑 4000ml 以下玻璃瓶裝(具有塑膠兒童安全瓶蓋或金屬旋轉瓶蓋的棕色玻璃瓶)。盒內附有一個雙邊可使用的量匙。

【不相容性】

對於此藥品沒有特殊處置的要求。

【使用指示】

當服用劑量為 100mg 時，可以使用藥品盒內所附的量匙，或者另外使用有刻度的唧筒來測量劑量。

版本編號：GDS31/IPI08

版本日期：03 April 2020

製造廠：Aspen Bad Oldesloe GmbH

廠 址：Industriestrasse 32-36, D-23843 Bad Oldesloe, Germany

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

Trade marks are owned by or licensed to the GSK group of companies.

©2020 GSK group of companies or its licensor