

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 250 mg acyclovir 的鈉鹽。每瓶中的鈉離子含量約為 26 mg。

【劑型】

凍晶注射劑

【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。

以 1 小時的時間緩慢靜脈輸注。

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。

治療疱疹性腦炎通常持續 10 天。治療新生兒疱疹感染通常持續 14 至 21 天。

預防給藥時間視危險期而定。

● 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，若無腎功能不全，應每 8 小時，給予 5 mg/kg 的 Zovirax 輸注劑。

腎功能正常者，在治療疱疹腦炎時，應每 8 小時給予 10 mg/kg 的 Zovirax 輸注劑。免疫機能不全患者，但腎功能正常者，在治療水痘帶狀疱疹感染時，應每 8 小時給予 10 mg/kg 的 Zovirax 輸注劑。

預防骨髓移植及白血病所引起之免疫不全病人之單純疱疹感染，參考單純性疱疹治療之成人建議劑量給予 Zovirax 輸注劑。

● 嬰兒及兒童劑量

3 個月至 12 歲之間的嬰兒及兒童使用 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 3 個月和以上年齡之嬰兒及兒童，若無腎功能不全，應每 8 小時使用 250 mg/m² 的 Zovirax 靜脈輸注。免疫功能不全而腎功能正常的嬰兒及兒童，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 500 mg/m² 體表面積的 Zovirax 靜脈輸注。腎功能不全的嬰兒及兒童，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。已知或疑似新生兒感染疱疹的建議治療為每 8 小時給予 20 mg/kg，具散播性和中樞系統疾病者持續給予 21 天，或於疾病限於皮膚及粘液黏膜者持續給予 14 天。腎功能不全者，應依據其受損程度，適當的調整劑量(見 腎功能不全患者之劑量)。

● 老年人劑量

必須考慮老年人腎功能不全的可能性，而加以調整劑量(見 腎功能不全患者之劑量)。應維持足夠的水份。

● 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。應維持足夠的水份。

腎功能不全患者的劑量調整是依據 creatinine 廓清率，成人及青少年使用 mL/min 單位，13 歲以下之嬰兒及兒童以 mL/min/1.73m² 為單位。

以下是建議調整劑量的方法：

表 1.腎功能不全的成人及青少年之劑量調整

Creatinine 廓清率	劑 量
25-50 ml/min	建議劑量 (5 或 10 mg/kg 或 500 mg/m ²) 應每 12 小時投予一次。
10-25 ml/min	建議劑量 (5 或 10 mg/kg 或 500 mg/m ²) 應每 24 小時投予一次。
0(無尿)-10 ml/min	建議劑量 (5 或 10 mg/kg 或 500 mg/m ²) 應減半，並且每 24 小時投予一次。
做血液透析的患者	建議劑量 (5 或 10 mg/kg) 應減半，並且每 24 小時及透析後使用一次。

表 2.腎功能不全的新生兒、嬰兒及兒童之劑量調整

Creatinine 廓清率	劑 量
25-50 ml/min/1.73 m ²	建議劑量 (250 或 500 mg/m ² 或 20 mg/kg) 應每 12 小時投予一次。
10-25 ml/min/1.73 m ²	建議劑量 (250 或 500 mg/m ² 或 20 mg/kg) 應每 24 小時投予一次。
0(無尿)-10 ml/min/1.73 m ²	建議劑量 (250 或 500 mg/m ² 或 20 mg/kg) 應減半，並且每 24 小時投予一次。
做血液透析的患者	建議劑量 (250 或 500 mg/m ² 或 20 mg/kg) 應減半，並且每 24 小時及透析後使用一次。

【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。

【警語及注意事項】

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)、降低其腎清除率。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出生缺陷的數量，而出生缺陷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 200 mg 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飲用母乳的嬰兒，攝入高達 0.3 mg/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】

Zovirax 注射劑一般是使用在住院的病患族群，對於駕駛表現或機械操作能力的資訊通常是沒有關聯性的。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】

下列不良事件的頻率是略估的。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，不良事件的發生率也有差異。

習慣用下列標準來區分不良事件發生的頻率：非常常見($\geq 1/10$)，常見($\geq 1/100$ and $< 1/10$)，不常見($\geq 1/1000$ and $< 1/100$)，罕見($\geq 1/10,000$ 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、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【警語及注意事項】）。

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、黃疸、肝炎。

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：血中尿素與肌酸酐增加。

快速的血中尿素與肌酸酐增加，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，當靜脈給藥時應以輸注一小時給藥而非快速注射。

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。

腎痛可能與腎衰竭有關。

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 IV 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。

【藥效學】

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 2.5 mg/kg，5 mg/kg，10 mg/kg 及 15 mg/kg 一小時的靜脈輸注後，其平均穩定狀態最高血中濃度(C_{ssmax})分別為 22.7 微莫耳(5.1 mcg/ml)，43.6 微莫耳(9.8 mcg/ml)，92 微莫耳(20.7 mcg/ml)及 105 微莫耳(23.6 mcg/ml)。7 小時後相對應的最低濃度(C_{ssmin})各為 2.2 微莫耳(0.5 mcg/ml)，3.1 微莫耳(0.7 mcg/ml)，10.2 微莫耳(2.3 mcg/ml)及 8.8 微莫耳(2.0 mcg/ml)。大於一歲的兒童，以 250 mg/m² 代替 5 mg/kg 及 500 mg/m² 代替 10 mg/kg 之劑量，可觀察到相近的 C_{ssmax} 和 C_{ssmin} 。0 至 3 個月的嬰兒，每 8 小時給予 1 小時靜脈輸注 10 mg/kg 的劑量下， C_{ssmax} 為 61.2 微莫耳(13.8 mcg/ml)， C_{ssmin} 為 10.1 微莫耳(2.3 mcg/ml)。一個單獨

的新生兒族群以每 8 小時投予 15 mg/kg 治療顯示濃度約隨劑量成比例增加，得到的 C_{max} 為 83.5 微莫耳 (18.8 mcg/mL) 及 C_{min} 為 14.1 微莫耳 (3.2 mcg/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，末端血漿半衰期約 2.9 小時。大部分藥物以原型經腎臟排泄。Acyclovir 的腎清除率實質上比 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，其末端半衰期及血漿濃度—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 10 mg/kg，滴注 1 小時以上，其末端半衰期為 3.8 小時。

特殊病患族群

慢性腎衰竭的患者，平均末端半衰期為 19.5 小時。血液透析時的 acyclovir 平均半衰期為 5.7 小時。透析時，血漿的 acyclovir 濃度約降 60%。

老年人的總身體清除率會隨著年齡的增加而降低，creatinine 的廓清率也是隨著減少，但是末端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遺傳的風險。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。

【賦形劑】

Sodium Hydroxide (用以調整 pH 值)

【架貯期】

如包裝上標示。

【藥物貯存注意事項】

Zovirax 靜脈注射劑不含有抗菌防腐劑，因此本劑應在使用前才在無菌的情況下

配製或稀釋，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°C 以下。

【包裝】

5 小瓶盒裝。

【使用指示】

配製

應以慢速率靜脈輸注一小時給予 Zovirax 靜脈輸注之藥量。

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 25 mg acyclovir/mL 之溶液：

處 方 配製液之體積

250 mg/小瓶 10 mL

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

配製後之溶液應可以調整速率的輸注唧筒投予。或者，將配製溶液進一步如下稀釋為 acyclovir 濃度小於 5 mg/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 4 mL 配製溶液(100 mg acyclovir)加至 20 mL 之輸注液。成人建議使用含 100 mL 輸注液之輸注袋，甚至應給予低於 0.5% w/v 的 acyclovir 濃度。如此 100 mL 之輸注袋適用於 250~500 mg acyclovir 間之任一劑量(即 10 及 20 mL 之配製溶液)，但用於 500 及 1000 mg 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°C-25°C)下保持 12 小時的安定性。

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。依照指示配製成 Zovirax 靜脈輸注液後，pH 值約為 11。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。配製好或稀釋過的溶液不可冷藏。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。

Issue number: GDS28/IPI05

Issue date: 24 September 2014

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