

【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 200 mg。

【劑型】

懸液劑

【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/mm³，包括 AIDS 或嚴重的 ARC)，骨髓移植病患。研究顯示對於 HIV 疾病的患者同時給予 Zovirax 及抗病毒藥物(主要是口服 Retrovir)可降低病患的死亡率；接受骨髓移植的病患靜脈注射 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

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。嚴重的免疫不全患者(如骨髓移植後)或是胃腸吸收不良的患者，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；對復發的患者，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患者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。有些患者，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。有些患者可以 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。有些患者，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：用於預防免疫不全患者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。嚴重的免疫不全患者(如骨髓移植之後)或是患者有胃腸吸收不好時，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患者危險期的長短而定。

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

免疫不全患者(如骨髓移植之後)或是患者胃腸吸收不好時，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，如儘早開始給藥，可得到最好的治療效果。

嚴重免疫不全的病患的處理：對於嚴重免疫不全的病患，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患，這樣的治療應接續在一個月的靜脈投予 Zovirax 之後。有關骨髓移植的病患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患的研究，給藥期間是 12 個月，但若能給予更長時間的治療，病患似乎可繼續獲益。

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。

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，而應該依據調整劑量(參見 腎功能不全時的劑量)。使用口服高劑量 Zovirax 時，老年患者應適度的攝取水份。

腎功能不全時的劑量：對於腎功能不全病患給予口服 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患者的單純疱疹感染時，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患者(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患時，對於嚴重腎衰竭患者(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。對於中度腎衰竭患者(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 過敏的患者。

【警語及注意事項】

使用於腎功能不全及老年人患者：

Aciclovir 是經由腎廓清排泄，因此腎功能不全患者必須減少劑量(見 用法用量)。老年人患者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。老年人患者及腎功能不全患者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患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，任何併用藥物若經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患的免疫抑制劑)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。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($\geq 1/10$)，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。

免疫系統失條

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患者或有其他前驅因素的患者(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【過量及處理】

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。

處理：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。

【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(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相缺乏病毒 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，尤其是有傷口時。

【藥物動力學】

吸收

Acyclovir 只有部份經腸胃吸收。以 4 小時間隔予 200mg 劑量後得到的平均穩定期最高血中濃度(C_{ssmax})為 3.1 μMol (0.7 $\mu\text{g/mL}$)，而相當的最低(trough)濃度(C_{ssmin})為 1.8 μMol (0.4 $\mu\text{g/mL}$)。以 4 小時間隔投予 400mg 及 800mg 劑量後得到的 C_{ssmax} 分別為 5.3 μMol (1.2 $\mu\text{g/mL}$)及 8 μMol (1.8 $\mu\text{g/mL}$)，而相當的 C_{ssmin} 則分別為 2.7 μMol (0.6 $\mu\text{g/mL}$)及 4 μMol (0.9 $\mu\text{g/mL}$)。成人靜脈投予 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%。成人以一小時時間輸注 2.5mg/kg、5mg/kg 及 10mg/kg 的劑量後，平均 C_{ssmax} 濃度分別為 22.7 μMol (5.1 $\mu\text{g/mL}$)、43.6 μMol (9.8 $\mu\text{g/mL}$)及 92 μMol (20.7 $\mu\text{g/mL}$)。7 小時後相對的 C_{ssmin} 則分別為 2.2 μMol (0.5 $\mu\text{g/mL}$)、3.1 μMol (0.7 $\mu\text{g/mL}$)及 10.2 μMol (2.3 $\mu\text{g/mL}$)。一歲以上兒童，以 250mg/m² 的劑量取代 5mg/kg 及 500mg/m² 取代 10mg/kg 的劑量，所得到的平均 C_{ssmax} 及 C_{ssmin} 濃度類似。對新生兒及較小的嬰兒(月齡 0~3 個月)，每 8 小時投予 10mg/kg 的劑量，輸注 1 小時以上，得到的 C_{ssmax} 為 61.2 μMol (13.8 $\mu\text{g/mL}$)，而 C_{ssmin} 則為 10.1 μMol (2.3 $\mu\text{g/mL}$)。一個單獨的新生兒族群以每 8 小時投予 15 mg/kg 治療顯示近似劑量成比例增加，得到的 C_{max} 為 83.5 μMol (18.8 $\mu\text{g/mL}$)及 C_{min} 為 14.1 μMol (3.2 $\mu\text{g/mL}$)。

分佈

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-carboxymethoxy-methylguanine，該代謝物於尿中出現約占所投予劑量的 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。

研究顯示對 HIV 感染病患同步使用 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】

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：對老鼠或狗投與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。

【製劑貯存注意事項】

200mg/5ml 口服懸浮液：保持在不超過 25°C 的溫度。

【使用指示】

稀釋：Zovirax 口服懸液劑 200mg/5mL 可用等量的 Syrup BP 或者 70%非結晶性的山梨醇溶液稀釋。此稀釋過的產品在 25°C，4 星期內為穩定的，但建議所有稀釋液應被新鮮配製。

【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患者。

【包裝】懸液劑 4000ml 以下玻璃瓶裝。

Version number:GDS26/IPI04

Issue date : 13 August 2013

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