



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。

【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。
劑型：凍晶注射劑。
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病人，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。
免疫機能不全病人，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，應根據其體重計算劑量。
患有單純性疱疹感染的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acyclovir 20 mg/公斤體重的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(請參見 腎功能不全病人之劑量)。
免疫不全病人之單純疱疹感染預防，參考單純性疱疹治療之嬰兒及兒童建議劑量給予Zovirax輸注劑。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(請參見 表2)。
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20 mg/公斤體重的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(請參見 表2)。

● 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 腎功能不全病人之劑量)。

● 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 腎功能不全病人之劑量)。應維持足夠的水份。

● 腎功能不全病人之劑量
腎功能不全的病人，應謹慎的使用Zovirax靜脈輸注劑。應維持足夠的水份。
腎功能不全病人的劑量調整是依據creatinine清除率，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治療單純疱疹病毒感染之建議調整劑量

Creatinine清除率	劑量
25-50 ml/min	5或10 mg/公斤體重，每12小時投予一次。
10-25 ml/min	5或10 mg/公斤體重，每24小時投予一次。
0(無尿)-10 ml/min	5或10 mg/公斤體重，劑量應減半，每24小時投予一次。
做血液透析的病人	5或10 mg/公斤體重，劑量應減半，每24小時投予一次，以及透析後使用。

表2. 新生兒、嬰兒及兒童治療單純疱疹病毒感染之建議調整劑量

Creatinine清除率 (ml/min/1.73 m ²)	劑量
腎功能正常	20 mg/公斤體重，每日投予三次。
25-50 ml/min	20 mg/公斤體重，每日投予二次。
10-25 ml/min	10 mg/公斤體重，每日投予二次。
0(無尿)-10 ml/min	5 mg/公斤體重，每日投予二次。
做血液透析的病人	5 mg/公斤體重，每日投予二次，以及透析後使用。

【禁忌症】
Zovirax靜脈注射劑禁用於曾對acyclovir和valacyclovir發生過敏反應的病人。

【警語及注意事項】
對使用較高劑量的病人（例如疱疹性腦炎），應特別注意其腎功能，特別是當病人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病人：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】）。老年病人的腎臟功能很可能降低，所以應考慮減少劑量。腎功能不全的病人及老年病人，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的病人在同時併用會與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和用於移植病人的免疫抑制劑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的病人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注射劑一般是在使用在住院的病人族群，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(≥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、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病人（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病人的水分補充有關。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。腎功能不全通常在病人補充水分並/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：應嚴密觀察病人是否有中毒的徵象。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。

【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
對嚴重免疫功能不全的病人長期或反覆投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。所有的病人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
不適用。

分佈
平均分佈體積26 L顯示acyclovir乃分佈於全身體液內。口服後的表面分佈體積(Vd/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(AUC0-∞)值介於1.9-2.2 microgram*h/mL之間。成人口服投予後的平均最終血漿半衰期顯示為由2.8至4.1小時不等。

成人靜脈輸注投予acyclovir後，最終血漿半衰期約2.9小時。Acyclovir的腎清除率(CLR=14.3 L/h)實質上比creatinine清除率大，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的半衰期及總清除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。

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_{ss}max)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_{ss}min)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_{ss}max和C_{ss}min。

新生兒(0到3個月)，每8小時給予1小時靜脈輸注10 mg/kg的劑量下，C_{ss}max為61.2微莫耳(13.8 mcg/ml)，C_{ss}min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)。其最終血漿半衰期為3.8小時。

特殊病人族群
慢性腎衰竭的病人，平均最終半衰期為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的清除率也是隨著減少，但是最終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臨床意義。



【非臨床資料】
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。

【貯存】
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。**Acyclovir**是以無菌凍晶乾燥粉末的形式置於容量為**17 mL**的type I玻璃小瓶中，蓋有鋁箔密封的橡膠瓶塞，外加塑膠翻蓋。本藥是以單次使用的小瓶供應，不含防腐劑。

【不相容性】
除了在「使用指示」段內有提到者，配製好或稀釋過的輸注液不可與其他藥物混合。

【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: GDS31/IP107
Issue date: 03 April 2020

製造廠：GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A
廠 址：Strada Provinciale Asolana 90, San Polo di Torile 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

Trade marks are owned by or licensed to GSK group of companies.
©2021 GSK group of companies or its licensor

