岱比博”爾速可愈”注射液

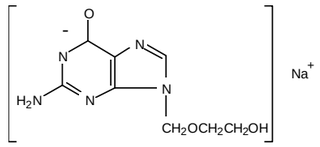
Aciclovir Intravenous Infusion“DBL”

衛署藥輸字第 022251 號

本藥限由醫師使用

【概述】

Aciclovir 為一合成的非環狀的嘌呤核酸類似物，化學名稱為 9-〔（2-hydroxyethoxy)-methyl〕guanine sodium。Aciclovir sodium 是白色結晶粉末，分子量為 247.2。其化學結構式如下圖所示(CAS 69657-51-8)：



Aciclovir 靜脈注射液為一澄清、無色(或幾乎無色)之無菌水溶液，包含 25mg/mL 的 aciclovir。Aciclovir 由 aciclovir sodium 的形式表現，處方中包含氫氧化鈉(4.65mg/mL)。Aciclovir 靜脈注射液的 pH 值接近 11。

【藥理學】

微生物學：Aciclovir 為一抗病毒之藥劑，在體外對抗疱疹病毒(HSV)第一型、第二型及水痘及帶狀疱疹病毒(VZV)。然而，臨床治療反應和單純疱疹病毒的體外敏感度是否有關連尚不清楚。為了增強抗病毒作用，aciclovir 必須磷酸化成為活性化合物 aciclovir triphosphate。這種轉變在正常細胞非常有限，且組成細胞的 DNA polymerase 對活性化合物並不敏感。然而在感染的細胞中，HSV 或 VZV 編碼產生的胸腺核甘催化腌(thymidine kinase)幫助 aciclovir 轉變為 aciclovir monophosphate，此物質又會被細胞酵素轉變成 aciclovir triphosphate 可做為疱疹特異性 DNA polymerase 的抑制劑和受質，以抑制病毒 DNA 的合成。

動物研究指出在高劑量下 aciclovir 是有細胞毒性的。

【賦形劑】

Sodium Hydroxide B.P./Ph.Eur/NF、WFI B.P./U.S.P.

【藥品動力學】

成人靜脈投與 aciclovir，其最終血漿半衰期約 2.9 小時。

大約 60%的藥物以原來形式經腎絲球過濾作用及腎小管分泌作用排泄。投與 Probenecid 1g 一小時後投與 aciclovir，其最終半衰期及血漿濃度時間曲線下的面積分別延長 18%及 40%。Aciclovir 主要代謝物為 9-carboxymethoxymethylguanin，會由尿液排出投與劑量的 10-15%。

輸注 5mg/kg 或 10mg/kg 的劑量後一小時，平均的穩定狀態波峰血漿濃度(C^{ss}max)分別為 9.8±2.6 S.D.和 20.7±10.2 S.D. microg/mL。而在波谷的血漿濃度(C^{ss}min)為 0.7±0.3 S.D.和 2.0±0.1 S.D. microg/mL。一歲以上的孩童，以 250 mg/m^2 的劑量取代 5mg/kg 及以 500mg/m^2 的劑量取代 10mg/kg，所得到的平均波峰(C^{ss}max)及波谷(C^{ss}min)濃度類似。對於 0-3 個月的幼兒，最終血漿半衰期接近 4 小時。然而，對此年齡的幼兒現有推薦治療法的經驗不足夠。

慢性腎衰竭的患者，平均最終半衰期為 19.5±5.9 S.D.小時。Aciclovir 在血液透析的平均半衰期為 5.7 小時。透析時，血漿的 aciclovir 濃度降低 60%。

血漿蛋白結合相當低(9 to 33%)。

【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。

【禁忌症】

Aciclovir 靜脈輸注液禁用於曾對 aciclovir、valaciclovir 或任何 aciclovir 靜脈輸注液的調配成份發生過敏反應者。

【警語】

Aciclovir 靜脈輸注液除由靜脈輸注的方式給藥外不得以其他方式投與。Aciclovir 靜脈輸注液的 pH 值約為 11.0，不能經由口服給藥。

當 aciclovir 不慎注入血管外組織時會出現嚴重的局部發炎反應，有時會導致皮膚破裂。

Aciclovir 應以 infusion 緩慢注射超過一小時而不可用 I.V. bolus.給藥以避免腎小管的傷害。雖然 aciclovir sodium(for infusion)的水溶解度超過 100mg/mL，但若游離狀態的 aciclovir 超過最大溶解度(在 37℃ 的水中超過 2.5mg/mL)，其在腎小管及其後之管內會發生 aciclovir 結晶析出並造成傷害。Aciclovir infusion 必須伴隨著適當的補充水份。因 aciclovir 輸注後尿液的最高濃度發生在輸注後前幾小時，故應給予特別的注意，確定在這段時間中有足夠的尿量。若伴隨使用其他腎毒性藥物，或先前有腎臟疾病及脫水，都會增加 aciclovir 進一步損害腎臟的風險。

應特別注意接受更高劑量 aciclovir 靜脈輸注液（如疱疹性腦炎）病人的腎功能，特別是當病人脫水或有任何腎功能不全時。

因 Aciclovir 與可逆性的 encephalopathic 改變有關時，使用於潛在的神經系統異常、明顯缺氧與有嚴重肝腎或電解質異常的病人需謹慎。對於對細胞毒性藥物有明顯神經系統的反應，或正接受干擾素或脊髓腔注射 methotrexate 的病人也要謹慎的使用。（參見與藥物的交互作用）。

接受 aciclovir 治療的免疫不全病人可能會發生導致死亡之血栓性血小板減少性紫斑/溶血性尿毒症候群。

以 aciclovir 治療後，具抵抗性的菌種曾在活體外及動物身上發現。活體外有抗藥性之 HSV 菌種也曾從接受 aciclovir 治療單純疱疹感染的免疫不全病人身上分離出來。因此以 aciclovir 治療的病人產生抗藥性之 HSV 菌種的可能性應謹記在心。疱疹病毒對 aciclovir 的活體外敏感度和臨床反應之間的關係尚未被建立。

腎功能不全之使用：腎功能不全之病人需調整 aciclovir 靜脈輸注的劑量，以避免 aciclovir 在體內累積（參見用法用量）。

應保持病人充足的水分補充。 Aciclovir 靜脈輸注治療過程中發生腎功能損傷時，通常在重新補充水份和/或降低藥物劑量或停藥後會迅速改善。但有罕見的案例會發展成急性腎衰竭。

使用於孕婦：懷孕分級 B3。動物研究顯示 aciclovir 會迅速地經過胎盤。在主要器官形成期，本藥在小鼠(450mg/kg/day p.o.)、兔子(50mg/kg/day s.c. and i.v). 、大鼠 (50mg/kg/day, s.c.)皆不會造成畸胎。大鼠的血漿濃度和每八小時輸注 10mg/kg 一小時的人類血漿濃度相似。在其他的研究中，在懷孕第十天給予大鼠 3 次 s.c.100mg/kg aciclovir，曾觀察到畸胎，如頭尾異常。（暴露量為人類在 10mg/kg 輸注後的五倍劑量）。

關於 aciclovir 對孕婦的安全性沒有適當且受到良好控制的研究。在懷孕期不應使用 aciclovir 除非對病人潛在的利益大於對胎兒潛在的危險。

如在周產期(perinatal period)給予治療時，不應認為病毒的剝落期已停止，或對胎兒或新生兒的危險已降低。通常有生殖器疱疹的病人於治療時應控制懷孕。

授乳期的使用：有限的資料顯示出 aciclovir 會分泌到母乳。只有在對授乳母親的有益性大於對兒童潛在的危險時，aciclovir 才可用於授乳的母親。

突變性：若暴露在引起腎毒性之劑量之下(注射劑量 500 和 100mg/kg)，在活體內，aciclovir 對中國倉鼠的細胞具致畸變。雖沒有統計上的意義，但大鼠在最大容忍劑量下(100mg/kg)會增加染色體破壞。在小鼠的顯性致死研究及 4 個微生物檢驗中，沒有發現相關作用。在活體外，使用哺乳類動物細胞的 7 種基因毒性測定中有 2 種為陽性結果（在活體外的人類淋巴細胞及小鼠的淋巴瘤細胞的 1 處基因座中為陽性；小鼠淋巴瘤細胞的其他 2 個基因座及中國倉鼠卵巢細胞株的 3 個基因座為陰性）許多活體內、活體外的突變性試驗結果顯示出，aciclovir 在治療劑量下並無對人類造成突變性的危險。

致癌性： Aciclovir 在活體外的兩種小鼠細胞轉型系統中，其中一種呈陽性。在免疫不全老鼠身上注射轉型細胞會導致腫瘤。這些資料暗示致癌的可能性。然而這一類研究的正確性還不確定。在 mice 和 rats 的 lifetime oral dosing studies 中，沒有證據顯示會致癌，但在這些物種中，本藥口服吸收效果是不好的且可能會受限。

生殖力的影響：尚未有 aciclovir 對人類的生殖力影響之相關研究。對動物的研究顯示：在治療劑量下 aciclovir 不會影響男性生殖力。

與其他藥物的交互作用：Aciclovir 主要以原型透過腎小管主動分泌至尿中排除。併用任何與 aciclovir 使用相同排泄機制的藥物皆可能會增加 aciclovir 在血漿的濃度。在此機制下，併用 Probenecid 或 cimetidine 會增加 aciclovir 的 AUC 並減少 aciclovir 的腎清除率。

接受靜脈注射 aciclovir 的病人同時使用與 aciclovir 競爭排泄機制的藥物時需謹慎，因為可能會增加一種、兩種藥物或其代謝物在血漿的濃度。併用 aciclovir 和 mycophenolate mofetil(移植病人的免疫抑制劑)時， aciclovir 和 mycophenolate mofetil 的非活性代謝物在血漿的 AUC 會增加。

靜脈注射 aciclovir 時，併用其他會影響腎臟生理學方面的藥物（如 cyclosporin、tacrolimus）需要特別注意（監測腎功能的變化）。 當 aciclovir 和 cyclosporin 併用時，有報告指出會有額外的腎毒性。

利尿劑 — 超過 60 歲且同時使用 aciclovir 和利尿劑的病人，會明顯的增加血漿中 aciclovir 的量，但是否會發生在年輕病人的身上尚未明確。

Zidovudine — 大部分接受 zidovudine 的病人中， 併用 aciclovir 並不會明顯的增加毒性。但有一篇關於合併使用 aciclovir 和 zidovudine 發生昏睡的報告。

尚無資料指出 aciclovir 和其他 antiretrovial 治療之間的交互作用。

Interferon 干擾素 — 參見警語。

Methotrexate — 參見警語。

【不良反應】

下表發生率是依以 aciclovir 治療病人的臨床研究所製成。

系統	預估全部的影響	
	>1%	≦1%
全身	在注射部位局部發炎(將近 9%)	發熱頭痛
心血管	在注射部位靜脈炎(將近 9%)	低血壓
腸胃	噁心和嘔吐(將近 7%)	厭食
生殖泌尿系統		尿液分析異常(特徵為尿沈渣形成增加)、無尿、排尿困難
血液系統		貧血、嗜中性白血球減少、血小板減少
代謝和營養	Transaminases 升高(1-2%)、快速增加血清中的尿素氮和肌酸酐(5-10%)*	水腫、口渴
神經系統		有以下一種或多種腦病變的特徵：昏睡、感覺遲鈍、震顫、意識混亂、幻覺、躁動、癲癇、昏迷(約 1%)和暈眩
皮膚及附屬器官	蕁麻疹(將近 2%)、發癢(將近 2%)、發疹(將近 2%)	出汗

*這些增加通常是可逆的，但在少數的例子中會發展出急性的腎衰竭。腎傷害的風險會因 bolus injection、脫水、併用其他腎毒性藥物和先前已存在的腎臟疾病而增加。

接受 aciclovir 治療的病人還有其他不良反應的報告，其發生率少於 1%但無法確定 aciclovir 與不良反應之間的因果關係，包括：

全身性：腹痛、胸痛、寒冷、手腳指缺血。

心血管：猛暴性紫斑病。

血液學：血漿血紅素過多症、白血球增多、嗜中性白血球增多、血小板增多。

代謝及營養：低鉀血症。

呼吸：肺水腫伴隨心包填塞。

生殖泌尿：排尿障礙。

臨床使用 aciclovir 時，曾有以下不良反應：

全身性：過敏性反應、發熱、血管性水腫與疼痛。可能因注射液外滲而在注射部位發生局部壞死及發炎。

胃腸：肝臟相關之酵素增加、噁心。非常罕見的肝炎和黃疸。

血液學：在臨床使用時曾報告血液學指數減少與白血球減少。也注意到有瀰漫性血管內凝血。

代謝及營養：血清尿素氮和肌酸酐升高。

神經學：躁動、昏迷、意識混亂、痙攣、妄想、幻覺、昏睡、遲鈍、精神病、嗜睡與震顫。

呼吸：呼吸困難。

皮膚：出疹(包括光敏性)、蕁麻疹和瘙癢症。也有 Stevens-Johnson 症候群和毒性表皮溶解症的報導。

生殖泌尿：腎衰竭。

【用法用量】

應避免快速注射或是 I.V. bolus、肌肉注射或皮下注射 aciclovir。（參見警語和下述用法)

適應症	免疫情況	劑量
Herpes simplex 感染	正常或免疫不全	每八小時 5mg/kg
嚴重 Herpes zoster 感染(shingles)	正常	每八小時 5mg/kg
Vericella zoster 感染	免疫不全	每八小時 10mg/kg
Herpes simplex 腦炎	正常或免疫不全	每八小時 10mg/kg

因為此藥是藉由腎臟排泄，對腎功能不全的病人使用 aciclovir 時要特別小心。建議調整劑量如下表：

Creatinine clearance	Dosage
25-50 mL/min	建議劑量(5 or 10 mg/kg)每 12 小時
10-50 mL/min	建議劑量(5 or 10 mg/kg)每 24 小時
0(anuric)-10 mL/min	建議劑量應減半(2.5 or 5 mg/kg)，透析後每 24 小時給予

兒童的劑量：1-12 歲兒童 aciclovir 的靜脈輸注劑量應以身體表面積來計算。

感染 Herpes simplex (Herpes simplex encephalitis 除外)或感染 Varicella zoster 的 1-12 歲兒童應該給予 250mg/m^2 (相當於成人的 5mg/kg)。

此年齡族群之免疫機能不全的兒童感染 Varicella zoster 或 herpes simplex encephalitis 應靜脈注射給予 500 mg/m^2 (相當於成人的 10mg/kg)。

有腎功能不全的兒童需依據腎功能不全的程度給予適當的調整劑量。

老年人的劑量：對此年齡群並無充分的研究資料。然而，因老年人肌酸酐廓清率較低，應特別考慮降低劑量。故在給予高劑量 aciclovir 前，應先評估是否缺水和肌酸酐廓清率之情況。特別考量即使有正常血清肌酸酐濃度但腎功能降低的老年病人。

治療期間：建議對於大部分的感染，應靜脈輸注 aciclovir 5-7 天。對於治療單純性泡疹腦炎需至少 10 天的投與。

【過量】

幾乎沒有關於 aciclovir 過量的經驗。推測過量的影響應與正常狀態下的副作用相似但較為嚴重。

曾有以高劑量快速靜脈注射或藥物過量投與，且未適當監測病人體液和電解質平衡之過量報告。結果導致血清尿素和肌酸酐的上升與其後的腎衰竭。昏睡、痙攣和昏迷的報告則很罕見。

當超過腎小管內液體的溶解度（2.5mg / mL）時，可能會在腎小管中發生 aciclovir 的結晶沉澱。 (參見警語)。

在過量的處理上，適當的補充水份以降低尿液中結晶形成的可能性是必要的。建議尿液輸出量應維持在每一公克輸注藥劑 500mL 以上，以預防 aciclovir 在腎小管的結晶沉積。

Aciclovir 可藉著血液透析從循環系統中排出：每六小時的血液透析可下降 60%的 aciclovir 的血漿濃度。

【包裝】

Aciclovir 25mg/mL、10ml/Vial、20ml/Vial，100 支以下盒裝。

【貯存】

儲藏於 25˚C 以下，勿冷藏。

版本：Australia 20150609-2

製造廠名：HOSPIRA AUSTRALIA PTY LTD

製造廠址：1-5, 7-23 AND 25-39 LEXIA PLACE, MULGRAVE, VICTORIA 3170, AUSTRALIA

藥商名稱：輝瑞大藥廠股份有限公司

藥商地址：新北市淡水區中正東路二段 177 號

【用法】

每一劑量應以緩慢靜脈輸注給予，並至少要一小時以上的時間，以避免腎小管傷害（參見警語）。

可以直接靜脈注射 aciclovir 超過一小時的時間，並用 Infusion pump 控制速率或稀釋後以 Infusion 的方式投與。

通常使用可控制速度的 Infusion pump 靜脈注射 25mg/mL aciclovir。

為了 Intravenous infusion，每小瓶的 aciclovir Intravenous Infusion 應至少加入或混合 50-100mL 的輸注液。最多 250mg 的 Aciclovir 添加到 50mL 的輸注液，而最多 500mg 的 Aciclovir 添加到 100mL 的輸注液內。在 aciclovir Instravenous Infusion 與輸注液混合後應搖動以確保完全混合。Aciclovir 靜脈輸注液應以上述的程序稀釋調和，使得 aciclovir 的濃度不會大於 0.5% w/v(5mg/mL)。

Aciclovir 可和下列的輸注液相容，當 Aciclovir 的濃度稀釋在 2.5mg/mL 到 10mg/mL 之間時，在室溫下（<25℃)其穩定狀態可維持最多到 24 小時：

Sodium Chloride Intravenous Infusion B.P.(0.9% w/v)

Sodium Chloride (0.18 w/v) and Glucose (4% w/v) Intravenous Infusion B.P.

Sodium Chloride (0.9 w/v) and Glucose (5% w/v) Intravenous Infusion B.P.

Compound Sodium Lacate Intravenous Infusion B.P. (Lacate Ringers Solution)

Aciclovir 可和 Glucose Intravenous Infusion B.P.(5.0% w/v)並用，當 aciclovir 的濃度稀釋在 4.5mg/mL 到 10mg/mL 之間時，在室溫下(<25˚C)其穩定狀態可維持最多到 24 小時。當 Aciclovir 的稀釋濃度在 Glucose Intravenous Infusion B.P.(5.0% w/v)中為 2.5mg/mL 時，其穩定狀態可維持最多到 6 小時。Aciclovir Intravenous Infusion 在 5% Glucose Intravenous Infusion 的稀釋濃度中不應少於 2.5mg/mL。

Aciclovir Intravenous Infusion 不含防腐劑。因此在要使用前再立即稀釋，沒有使用的溶劑應丟棄。在調配前或調配時，若輸注液出現可見的混濁或結晶，應丟棄不用。

由於會導致晶體沉澱，溶液不應冷藏。 當溶液溫度回到室溫時，這些晶體通常不會再溶解。