

疹可癒膜衣錠 500毫克

Valacyclovir Mylan 500mg

衛部藥輸字第026455號
本藥品須由醫師處方使用

【成分】每錠中含：
Valacyclovir Hydrochloride Monohydrate 614.59mg (equivalent to Valacyclovir 500.00mg).

【適應症】
帶狀疱疹、復發性生殖器疱疹的預防及治療。

【用法用量】
帶狀疱疹之治療：
成人劑量為一天三次，每次1000 mg，持續七天。
單純疱疹之治療：

成人劑量為一天兩次，每次500 mg，復發性感染應持續治療五天。
初次感染可能較為嚴重，療程有時必須持續長達十天，應儘早開始服藥，最好是在單純疱疹復發的前兆或出現復發徵兆時立即服用。

單純疱疹復發之預防（抑制）：
在免疫健全的成人病患，劑量為一天一次，每次500 mg。
在一些復發頻率很高的病人（例如每年10次以上）將每天500 mg的劑量分次服用（一天兩次，每次250 mg）可得更好的治療效益。
對免疫不全的成人病患，劑量為一天二次，每次500 mg。

腎功能不全者之劑量：
帶狀疱疹之治療以及單純疱疹之治療與預防（抑制）：

腎功能嚴重低下患者，請依下表調整劑量：

適應症	肌酸酐清除率	Valacyclovir劑量
帶狀疱疹	15-30	一天二次，每次1000mg
	< 15	一天一次，每次1000mg
單純疱疹之治療	< 15	一天一次，每次500mg
單純疱疹之預防(抑制)： 免疫健全的病人 免疫不全的病人	< 15	一天一次，每次250mg
	< 15	一天一次，每次500mg

作血液透析的患者，Valacyclovir劑量應採用肌酸酐廓清率小於15 mL/min患者的建議劑量，不過給藥時，應確定於血液透析新完成之後。

肝功能不全者的劑量：
Valacyclovir 1000 mg單位劑量之研究顯示程度或中度肝硬化的病人（肝臟仍保有合成功能），無需調整劑量。嚴重肝硬化患者（肝臟合成功能受損且有門脈系統分流現象）依據藥物動力學的數據顯示，也沒有必要調整劑量。不過，這方面的臨床經驗仍然很少，相關預防巨細胞病毒感染疾病給予較高之建議劑量請見【注意事項】。

兒童劑量：尚無資料。

老人劑量：除非腎功能嚴重低下，否則無需調整劑量（請參考腎功能不全者的劑量）。但應持續攝取適量的水份。

【禁忌症】
對Valacyclovir、aciclovir或製劑中任何一種成分過敏者。

【注意事項】依文獻記載
含水狀態：對脫水的高危險群病人，尤其老人，應特別注意以確保適當的水份攝取。

使用於腎功能不全及老年患者：aciclovir經由腎廓清率排除，因此在腎功能不全患者時，劑量應降低（請參考【用法用量】）。老年患者可能腎功能較差，所以用藥上應考量是否需減少劑量。這兩類患者都會有增加神經性副作用發生的風險，應該密切監控這些副作用的跡象，在報告案例中，這些副作用在停藥後通常是可逆的（請參考【不良反應】）。

高劑量使用於肝功能不全者及肝移植病患：目前尚無肝病病患使用高劑量Valacyclovir（4 g/day以上）之資料。因此這些病人使用高劑Valacyclovir時應特別小心，尚未針對肝臟移植進行研究；然而高劑量aciclovir用於預防已證實可減少巨細胞病毒(CMV)感染疾病。

用於生殖器疱疹：用Valacyclovir抑制性治療可減少生殖器疱疹傳染的風險。藥物並不會治療生殖器疱疹或完全消除感染的風險，除了Valacyclovir治療外，建議病患採取較安全的性行為。

【藥物交互作用】依文獻記載
目前無已確定具臨床意義的交互作用。
Aciclovir主要藉由腎小管主動分泌在尿液中以原型排出，同時給予競爭此機轉的藥物可能會在Valacyclovir給藥後導致aciclovir血中濃度上升。
Valacyclovir 1 g給藥後，cimetidine和probenecid會透過此機轉減少aciclovir的腎廓清率，因而增加aciclovir的曲線下面積(AUC)，然而Aciclovir的治療濃度範圍很大，因此不需要調整劑量。
為預防巨細胞病毒而給予高劑量Valacyclovir（4 g/day以上）的病人，若同時使用與Aciclovir競爭排泄機轉的藥物時，須特別注意，因為不論藥物或其代謝物濃度均可能增高。已證實移植病人同時併用免

疫抑制劑mycophenolate mofeniti時，其非活性代謝物與aciclovir在血中的藥物曲線下面積均可見增加。
若高劑量Valacyclovir（4 g/day以上）與其他會影響腎臟生理的藥物（如cyclosporin、tacrolimus）併用時，也必須特別注意（監測腎功能變化）。

【懷孕與授乳】依文獻記載
生育力：經動物試驗證實，Valacyclovir 不會影響生育力，但大劑與大隻經高劑量靜脈注射Aciclovir 後，會對睪丸功能造成影響（請參閱臨床前安全性資料）。
Valacyclovir未曾用於人體生育能力試驗，但先前曾有報告指出在 6個月內每天接受 400 毫克至 1 克 Aciclovir 後，精子數量、活動性或型態並未出現變化。

懷孕：懷孕期使用本藥的相關資料有限。懷孕中的婦女，僅能於潛在利益大於潛在危險的情況下使用，Valacyclovir 及任何劑型之aciclovir（Valacyclovir之活性代謝物）曾被調查過對懷孕之影響。研究中總共分別收集了111及1246個案例（其中分別有29及756個案例是於懷孕後三個月內使用）。結果發現曾使用aciclovir之婦女其嬰兒出生時之缺陷與一般人相比並無增加之趨勢，且缺陷亦無獨特性或有相异性產生而證實是aciclovir所引起。由於研究中使用Valacyclovir之孕婦數過少，因此沒有可信及確定的結論以推斷Valacyclovir在懷孕中使用之安全性（請參考藥物動力學性質）。

授乳：Valacyclovir的主要代謝產物aciclovir會分泌到乳汁，口服Valacyclovir 500 mg後，aciclovir在乳汁的最高濃度(Cmax) 是相對應aciclovir在母體血中濃度的0.5-2.3（中間值1.4）倍。
Aciclovir在乳汁內對母體內中的AUC比例是1.4-2.6（中間值2.2）。Aciclovir在乳汁的濃度中間值是2.24 micrograms/mL (9.95 micromoles)，當母親服用Valacyclovir 500 mg一天兩次，可能使哺乳中的嬰兒，暴露口服0.61 mg/kg/day aciclovir劑量之下，乳汁中aciclovir的排除半衰期與母乳中類似。

在母乳血漿、乳汁，或嬰兒尿液中沒發現原型Valacyclovir。
授乳中的婦女，服用本藥必須小心。然而，aciclovir靜脈注射30 mg/kg/day的劑量，可以用來治療新生兒的單純疱疹。

【對駕駛及使用機器之影響】依文獻記載
當考量病人開車或操作機械的能力時，病人的臨床情況及Valacyclovir的副作用應謹記在心。尚未有調查Valacyclovir是否影響開車表現或操作機械能力的研究，另外，不能由藥品活性物質的藥理學，來預期藥品對上述行為的影響。

【副作用】依文獻記載
下列副作用是依據MedDRA身體系統器官分級法與發生頻率分類。頻率分類如下：
很常見 ≥1 in 10
常見 ≥1 in 100 and < 1 in 10
不常見 ≥1 in 1,000 and < 1 in 100
少見 ≥1 in 10,000 and < 1,000
非常少見 <1 in 10,000
在試驗中，如果副作用經證實與Valacyclovir有關（例如，服用Valacyclovir的病人副作用發生率，與服用安慰劑的病人有統計上的差異），則依照臨床試驗的數據判定發生之頻率，而其他的不良反應，以上市後主動回報的資料做為統計頻率的基礎。

臨床試驗資料

神經系統

常見：頭痛

腸胃道

常見：噁心

上市後資料

血液與淋巴系統

非常少見：白血球減少、血小板減少

白血球減少主要出現在免疫功能不全的病人。

免疫系統

非常少見：過敏性反應

精神與神經系統

少見：頭昏、混亂、幻覺、意識減退

非常少見：激動、震顫、運動失調、構音困難、精神病症狀、抽搐、腦病、昏迷

上述症狀普遍是可逆的，而且通常發生在腎功能不全，或本身伴有易引起副作用發生因素的患者（請參考【注意事項】）。器官移植病人服用高劑量Valacyclovir (8 g/day)預防巨細胞病毒(CMV)感染，神經方面反應發生的頻率較服用低劑量的患者更為頻繁。

呼吸道、胸部，及縱隔腔

不常見：呼吸困難

腸胃道

少見：腹部不適、嘔吐、腹瀉

肝膽

非常少見：可逆性的肝功能檢查值上升

有時被描述為肝炎。

皮膚與皮下組織

不常見：起疹（包括光敏感性）

少見：瘙癢

非常少見：蕁麻疹、血管性水腫

腎臟及泌尿系統

少見：腎功能損害

非常少見：急性腎衰竭、腎臟疼痛

其他：臨床試驗中，免疫功能嚴重不全的患者（特別是HIV末期病人）長期服用高劑量的Valacyclovir(8 g/day)，曾發生腎功能不全、小血管溶血性貧血及血小板減少症等狀況（有時是合併出現）。這些狀況也可在有相同病況，卻未接受Valacyclovir治療的患者中觀察到。

【過量】依文獻記載

症狀與徵象

曾有病人服用過量 Valacyclovir，出現急性腎衰竭與神經性症狀（包括：混亂、幻覺、激動、意識力減低和昏迷）的報告。噁心與嘔吐也可發生。需小心預防急慢性造成的過量。許多的案例都與腎功能不全及老年患者，因為缺乏適當的減少劑量，而重複服用過量有關。

治療

應嚴密監測患者中的毒徵象。血液透析可有效自血中移除aciclovir，因此可作為症狀性過量處置上的選擇。

【藥理性質】依文獻記載

藥理治療學分類：Valacyclovir是一種抗病毒藥物，為加上L-valine酯的aciclovir，aciclovir是一種嘔呤（鳥嘌呤嘮）核苷酸類似物。作用機轉：Valacyclovir在人體中會迅速且近完全的轉變為aciclovir和 valine，可能是由某種稱為Valacyclovir hydrolase 的酵素所致。aciclovir是專門對付疱疹病毒的抑制劑，其生體外活性，能對抗單純疱疹病毒(HSV)第一型和第二型、帶狀疱疹病毒(VZV)、巨細胞病毒(CMV)、Epstein-Barr病毒(EBV)和人類疱疹-6 (HHV-6)、Aciclovir磷酸化成為活性三磷酸鹽時，能抑制疱疹病毒DNA的合成。在磷酸化的第一個步驟，需要病毒專一性酵素的活化作用，在HSV、VZV和EBV中，這種專一性的酵素為病毒thymidine kinase (TK)，它們只在被病毒感染細胞中出現，而CMV的磷酸化作用，至少有一部分是UL97的磷酸轉移酶基因產物所調節。由於這些磷酸化過程，都需藉由病毒特定的酵素來活化完成，因此可以了解為何aciclovir有如此高的選擇性了。

Cellular kinase完成細胞的磷酸化過程（從單磷酸變成三磷酸）。Aciclovir三磷酸鹽競爭性抑制病毒DNA聚合酶，並會嵌入DNA鏈，中止DNA的合成，因而阻斷病毒的複製作用。Aciclovir的抗藥性通常是因病毒缺少thymidine kinase遺傳表現，這種病毒在天然宿主裡非常不利。

Aciclovir敏感度減少的情形很少發生；如果有的話，不是病毒的thymidine kinase就是其DNA聚合酶發生組織的改變。這些變異病毒的致病力與野生病毒相似。

廣泛觀察從接受aciclovir治療或預防之患者上，獨立出來的單純疱疹病毒(HSV)及帶狀疱疹病毒(VZV)，顯示在免疫功能健全的患者極少發生病毒對aciclovir敏感度降低，只有在極少數嚴重免疫功能不全的個體出現上述情形，例如：器官或骨髓移植的接受者、接受化學治療的惡性腫瘤病人，及感染人類免疫缺乏病毒(HIV)的患者。

藥物動力學性質：

吸收

口服Valacyclovir後，它不僅會很快地被吸收，而且幾乎完全轉換成aciclovir及 valine，此轉換係由可由人類肝臟中分離出稱為Valacyclovir hydrolase的酵素所媒介，在給予單一1000 mg劑量的Valacyclovir，aciclovir生體可用率為54%，而且此值不會被食物影響，Valacyclovir的藥物動力學特性並未與劑量成比例，劑量上升時，將導致吸收速率及吸收程度降低，因此就治療劑量範圍內而言，最大血漿濃度(Cmax) 並非呈現正比增加之模式，且劑量高於 500 毫克時，生體可用率將逐漸降低，單一給予250-2000 mg Valacyclovir的劑量後，aciclovir的血中濃度約在給藥後中位時間1-2小時達到最高值，而平均最高血中濃度為10-37 mM(2.2-8.3 mg/mL)，Valacyclovir的最高血漿濃度僅為Aciclovir濃度的4%，在給藥後中位時間30-100分鐘達到；給藥後3小時，Valacyclovir的血漿濃度便低於可測濃度，無論是單次給藥還是多次給藥，Valacyclovir和aciclovir的藥物動力學圖形都很類似。

口服本藥後，帶狀疱疹也不會大幅改變Valacyclovir和aciclovir的藥物動力學特性。

分布

Valacyclovir和血漿蛋白的結合程度非常低(15%)，aciclovir 及其代謝物 8-hydroxy-aciclovir (8-OH-ACV) 之腦脊液穿透度（定義為腦脊液與血漿之濃度-時間曲線下面積比率）為 25%，而另一代謝物9-（羧基甲氧基）甲基鳥基異嘮呤（9-(carboxymethoxy)methylguanine, CMMG) 則為2.5%（請參閱藥物動力學：特殊族群）。

代謝

Valacyclovir 經口服後，即經腸及/或肝臟普遍代謝作用，轉換為aciclovir 及L-羧基巰氨酸（L-valine），隨後其中一部分由酒精及醛脫氫酶轉換為 9-（羧基甲氧基）甲基鳥基異嘮呤(CMMG)，以及由醛氧化酶（aldehyde oxidase）轉換為 8-hydroxy-aciclovir，總血漿藥量中，aciclovir 約佔 88%、CMMG 為 11%，而 8-OH-ACV 為 1%，Valacyclovir及aciclovir 均非經細胞色素P450 酵素代謝。

排除

在腎功能健全的患者，不論單次給藥或多次給藥，aciclovir在血中排除的半衰期大約是3小時，在尿中，只有1%以下給藥劑量的Valacyclovir以原型排出。

Valacyclovir基本上是以aciclovir(大於80%的回收劑量)和已知的aciclovir代謝物，9-carboxy methoxymethyl guanine (CMMG)從尿中排出。

特殊族群

腎功能不全

Aciclovir之排除與腎功能有關，因此腎功能不全較嚴重者的aciclovir暴露量較高，末期腎臟病患者接受Valacyclovir後，aciclover 的平均排除半衰期約為 14 小時，而正常腎功能者約為3 小時（請參閱用法用量）。

為探討血漿及腦脊液(CSF) 中 aciclover 及其代謝物CMMG及8-OH-ACV之暴露量，係以 6 名腎功能正常的受試者（肌酸酐清除率平均值為每分鐘 111 mL，介於每分鐘 91-144 mL）每6小時接受2000 mg，以及3名患有嚴重腎功能不全的受試者（肌酸酐清除率平均值為每分鐘26 mL，介於每分鐘17-31 mL）每12小時接受1500 mg，並達到穩定狀態後，再進行評估。相較於腎功能正常者，嚴重腎功能不全者血漿和腦脊液的aciclovir、CMMG及8-OH-ACV之濃度平均分別高出2、4及5-6倍，兩族群在 aciclovir、CMMG 或 8-OH-aciclovir 腦脊液穿透度（定義為腦脊液與血漿之濃度-時間曲線下面積比率）上並無差異（請參閱藥物動力學：分布）。

肝功能不全

藥物動力學資料顯示肝功能不全將影響Valacyclovir轉換為 aciclovir 的速率，但不會影響轉換程度，而aciclover的半衰期並不會受到影響。

孕婦

在一項於懷孕末期進行，探討Valacyclovir及aciclovir藥物動力學特性的試驗中，每天以1000 mg 劑量使用Valacyclovir 達到穩定狀態後，aciclovir 的濃度-時間曲線下面積(AUC) 為每天口服1200 mg aciclovir 的2倍。

人類免疫不全病毒(HIV)感染

人類免疫不全病毒感染者口服單劑或多劑 1000 mg 或 2000 mg Valacyclovir後，aciclovir 的分布及藥物動力學特性與健康受試者無異。

器官移植

器官移植接受者每天使用 4 次Valacyclovir 2000mg 後，aciclovir 尖峰濃度近似或高於接受同劑量藥物的健康志願者，而每日濃度-時間曲線下面積(AUC)估算值明顯較高。

【臨床前安全資料】依文獻記載

體內(in vivo)和體外(in vitro)的致突變性實驗結果指出Valacyclovir不會對人類造成基因突變的危險。

在大白鼠和小白鼠進行的生物實驗中，Valacyclovir沒有致毒性。Valacyclovir口服給藥，不會影響雄鼠或雌鼠的生殖力，研究顯示大鼠與大鼠經靜脈注射高劑量 aciclovir 後，出現睾丸萎縮及無精症(aspermatogenesis)。Valacyclovir對大白鼠或兔子沒有致毒性。Valacyclovir幾乎完全代謝為aciclovir，在圖解認可的試驗中，皮下注射aciclovir不會使大白鼠或兔子產生致畸形，對大白鼠的研究顯示，若皮下注射的劑量使血中濃度達100 mg/mL，會使胎兒異常，對母體也有毒性。

【賦型劑】

Microcrystalline cellulose

Magnesium Stearate

Opadry Blue 03850769

Purified water

Opadry White (S-1-18086)

儲存時間

請參閱外盒標示。

保存特別注意事項

於25°C以下儲存

包裝性質和包裝量

6~1000錠ALU-ALU鋁箔盒裝

版 本：201805V1/1020618

製造廠：Mylan Laboratories Limited

廠 址：F/4 & F/12, MIDC Malegaon, Sinnar, Nashik- 422 113, Maharashtra, INDIA

藥 商：台灣邁蘭有限公司 (美國邁蘭子公司)

地 址：台北市內湖區民權東路六段160號8樓之3

電 話：02-66031688

傳 真：02-66031688



Mylan Taiwan Ltd,
8F-3, No. 160, Sec. 6,
Min Chuan E. Rd., Taipei, Taiwan
Phone: 02 6603 1688
F a x: 02 2911 1688
W e b: www.mylan.com