

庖伏® 膜衣錠 500 毫克

Vibox® F.C. Tablets 500 mg

網號：E220

【成份】

每錠含有 Valaciclovir 500 mg，相當於 Valaciclovir hydrochloride 556 mg。

【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】**(本藥需由醫師處方使用)**

成人劑量為一天三次，每次1000mg，持續七天。

單純疱疹之治療：

成人劑量為一天兩次，每次500mg。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500mg。

在一些復發頻率很高的病人(例如每年10次以上)將每天500mg的劑量分次服用(一天兩次，每次250mg)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500mg。

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)：

腎功能嚴重低下的患者，請依下表調整劑量：

適應症	肌酸酐廓清率	Valaciclovir 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	<15 一天一次，每次 250mg
	免疫不全的成人病患	<15 一天一次，每次 500mg

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

肝功能不全者的劑量：

Valaciclovir 1000mg單位劑量之研究顯示輕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之劑量)。但應持續攝取適量的水份。

【禁忌症】(依文獻記載)

對Valaciclovir、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，因此用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：目前尚無肝病患者使用高劑量Valaciclovir (4g/day以上)之資料。因此這些病人使用高劑量Valaciclovir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感染疾病。

用於生殖器疱疹：用 Valaciclovir 抑制性治療可減少生殖器疱疹傳染的風險。藥物並不會治癒生殖器疱疹或完全消除感染的風險。除了

Valaciclovir 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之交互作用。

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Valaciclovir給藥後導致aciclovir血中濃度上升。Valaciclovir 1g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Valaciclovir (4g/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 mofetil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Valaciclovir(4g/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)

懷孕：懷孕期間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。

Valaciclovir及任何劑型之aciclovir (Valaciclovir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似性產生而證實是aciclovir所引致。由於研究中使用Valaciclovir之孕婦數過少，因此沒有可信及確定之結論以推斷Valaciclovir在懷孕中之安全性。

授乳：Valaciclovir的主要代謝物aciclovir會分泌到乳汁。口服Valaciclovir 500mg後，aciclovir在乳汁的最高濃度(Cmax)，是相對應aciclovir在母體內血中濃度的0.5-2.3(中間值1.4倍)。Aciclovir在乳汁內對母體的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Valaciclovir 500mg一天兩次，可能使哺乳中的嬰兒，暴露在口服0.61 mg/kg/day aciclovir劑量之下。乳汁中aciclovir的排除半衰期與血漿中類似。

在母乳、乳汁，或嬰兒尿中沒發現原型Valaciclovir。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Valaciclovir的副作用應謹記在心。尚未有調查Valaciclovir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 in 1,000
非常少見	< 1 in 10,000

在試驗中，如果副作用經證實與Valaciclovir有關(例如，服用Valaciclovir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，或本身併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Valaciclovir(8g/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，及縱隔膜

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

正面

Size: 180mm(寬度) 內容黑色 A版 102.06.26

加賦形劑 B版 104.09.23

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：搔癢

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

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Valaciclovir (8g/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)。這些狀況也可在具有相同病況，卻未接受Valaciclovir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Valaciclovir，出現急性腎衰竭與神經系統症狀(包括：混亂、幻覺、激動、意識力減低和昏迷)的報告。噁心與嘔吐也可能發生。需小心預防怠慢造成的過量。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

應嚴密監測患者的中毒徵象。血液透析可有效自血中移除 aciclovir，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：Valaciclovir 是一種抗病毒藥物，為加上L-valine酯的 aciclovir。Aciclovir 是一種嘧啶(鳥嘌呤)核苷酸類似物。

作用機轉：Valaciclovir 在人體中會迅速且近完全的轉變為 aciclovir，可能是由某種稱為 Valaciclovir 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 遺傳表型，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聚合酶發生細微的改變。這些變異病慣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之病毒(HIV)的患者。

藥物動力學性質：

吸收

口服 Valaciclovir 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 Valaciclovir hydrolase 的酵素所媒介。在給予單一1000mg 劑量的 Valaciclovir，aciclovir 生體可用率為54%，而且此值不會被食物影響。單一給予250-2000mg Valaciclovir 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10-37mM (2.2-8.3mg/ml)。Valaciclovir 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，Valaciclovir 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，Valaciclovir 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 Valaciclovir 和 aciclovir 的藥物動力學特性。

一個針對懷孕晚期(後3個月)間 Valaciclovir 和 aciclovir 的藥動學的研究，服用 Valaciclovir 1000mg 後，每日穩定狀態下 aciclovir 的 AUC(血漿濃度與時間曲線下面積)，約為每日口服 aciclovir 1200mg 所得 AUC 的兩倍。

與健康受試者比較，在愛滋病患單次或多次口服 Valaciclovir 1000mg 或 2000mg 之後，aciclovir 的分布和藥物動力學特性並未改變。

器官移植病人接受 Valaciclovir 2000mg 每天四次，aciclovir 的最高血中濃度與服用相同劑量之健康受試者相似或稍高。預估每天的藥物曲線下面積會有偏高。

分布

Valaciclovir 和血漿蛋白的結合程度非常低(15%)。

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。Valaciclovir 給藥後，aciclovir 在腎病末期病人平均的排除半衰期約為14小時。在尿中，只有1%以下給藥劑量的 Valaciclovir 以原型排出。

Valaciclovir 基本上是以 aciclovir 和已知的 aciclovir 代謝物，9-carbo methoxymethyl guanine(CMMG)從尿中排出。

【臨床前安全資料】(依文獻記載)

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

致癌性：在大白鼠和小白鼠進行的生物實驗中，Valaciclovir 沒有致癌性。生殖毒性：Valaciclovir 口服給藥，不會影響雄鼠或雌鼠的生殖力。Valaciclovir 對大白鼠或兔子沒有致畸性。Valaciclovir 幾乎完全代謝為 aciclovir。在國際認可的試驗中，皮下注射 aciclovir 不會使大白鼠或兔子產生致畸性。對大白鼠的研究顯示，若皮下注射的劑量使血中濃度達 100mg/ml，會使胎兒異常，對母體也有毒性。

【臨床資料】(依文獻記載)

三個獨立的臨床試驗已證實 Valaciclovir 在預防單純疱疹感染後復發之效果。第一個以安慰劑為對照之臨床試驗證明 Valaciclovir (500mg 一天一次) 與安慰劑相比可以延緩85%之復發率。第二個以安慰劑為對照之臨床試驗證明 Valaciclovir 在一定劑量範圍內，一天一次使用可顯著地預防及延緩一年以上生殖器疱疹之復發。受試驗者隨機服用一年的 Valaciclovir 250mg、500mg 或 1gm(一天一次，或250mg(一天二次)或 aciclovir 400mg(一天二次)或安慰劑，結果顯示500mg 一天一次可減少71%之復發率。第三個開放性臨床試驗以127位病人為受試驗者，他們之前皆曾參與為期十年以 aciclovir 抑制生殖器疱疹之臨床試驗。受試驗者以500mg Valaciclovir 一天一次治療一年，在治療後三個月，81%之受試驗者皆未復發，而在第六、九、十二個月時，未復發之受試驗者比例分別為84%、84%及91%。以 Valaciclovir 預防復發，其療程應以六至十二個月間隔性停止，以利觀察疾病在自然病程中之可能變化。

【藥物注意事項】

請於30°C 以下儲存。

【包裝】

6~1000錠鋁箔盒裝、塑膠瓶裝。

【其他】(依文獻記載)

感染 HIV 的患者，單次或多次口服 1000mg 或 2000mg Valaciclovir 後，aciclovir 在體內的變化及藥物動力學特性均與健康人無異。

賦形劑

Crospovidone

Lactose

Microcrystalline cellulose(Avicel 101)

Povidone K90

Silicon dioxide(Adsolider 101、Aerosil 200UC)

Magnesium stearate

HPMC 6 cps

P.E.G. 6000

HPMC 15 cps

Titanium dioxide



中國化學製藥股份有限公司 新豐工廠

CHINA CHEMICAL & PHARMACEUTICAL CO., LTD.

總公司：台北市襄陽路 23 號 TEL：(02)23124200

新豐工廠：新竹縣新豐鄉竹子口 182-1 號