

注射用阿昔洛韦说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用



警告语: 阿昔洛韦可引起急性肾功能衰竭。肾损害患者接受阿昔洛韦治疗时, 可造成死亡。应用阿昔洛韦治疗时, 需仔细观察有无肾功能衰竭征兆和症状(如少尿、无尿、血尿、腰痛、腹胀、恶心、呕吐等), 并监测尿常规和肾功能变化, 一旦出现异常应立即停药。应严格按照说明书推荐的适应症及用法用量用药, 避免剂量过大、滴注速度过快、浓度过高。静脉滴注时宜缓慢, 否则可发生肾小管内药物结晶沉淀, 引起急性肾功能衰竭。应用阿昔洛韦治疗, 应摄入充足的水, 防止药物沉积于肾小管内。急性或慢性肾功能不全者不宜用本品静脉滴注, 因为滴速过快时可引起肾功能衰竭。对接受有潜在的肾毒性药物的病人使用阿昔洛韦时应特别注意, 因为这可能增加肾功能障碍的危险性, 以及增加可逆性的中枢神经系统症状。老年人、孕妇及儿童应慎重使用阿昔洛韦, 或在监测下使用。

【药品名称】通用名称: 注射用阿昔洛韦

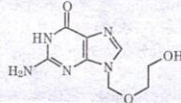
英文名称: Aciclovir for Injection

汉语拼音: Zhushuyong Axi luowe

【成份】本品主要成份为阿昔洛韦。

化学名称: 9-(2-羟乙氧甲基)鸟嘌呤

化学结构式:



分子式: C₈H₁₁N₅O₃ 分子量: 225.21 辅料: 氢氧化钠。

【性状】本品为白色粉末或疏松块状物。

【适应症】1. 单纯疱疹病毒感染: 用于免疫缺陷者初发和复发性粘膜皮肤感染的治疗以及反复发作病例的预防; 也用于单纯疱疹性脑炎的治疗。2. 带状疱疹: 用于免疫缺陷者严重带状疱疹病人或免疫功能正常者弥散型带状疱疹的治疗。3. 免疫缺陷者水痘的治疗。

【规格】0.25g

【用法用量】仅供静脉滴注, 每次滴注时间在1小时以上。成人常用量:

1. 重症生殖器疱疹初治, 按体重一次5mg/kg (按阿昔洛韦计, 下同), 一日3次, 隔8小时滴注1次, 共5日。2. 免疫缺陷者皮肤粘膜单纯疱疹或严重带状疱疹, 按体重一次5~10mg/kg, 一日3次, 隔8小时滴注1次, 共7~10日。3. 单纯疱疹性脑炎, 按体重一次10mg/kg, 一日3次, 隔8小时滴注1次, 共10日。成人一日最高剂量按体重为30mg/kg, 或按体表面积为1.5g/m², 每8小时不可超过20mg/kg。小儿常用量: 1. 重症生殖器疱疹的初治, 婴儿与12岁以下小儿, 按体表面积一次250 mg/m² (按阿昔洛韦计, 下同), 一日3次, 隔8小时滴注1次, 共5日。2. 免疫缺陷者皮肤粘膜单纯疱疹, 婴儿与12岁以下小儿, 按体表面积一次250mg/m², 一日3次, 隔8小时滴注1次, 共7日, 12岁以上按成人量。3. 单纯疱疹性脑炎, 按体重一次10mg/kg, 一日3次, 隔8小时滴注1次, 共10日。4. 免疫缺陷者合并水痘, 按体重一次10mg/kg或按体表面积一次500mg/m², 一日3次, 隔8小时滴注1次, 共10日。小兒最高剂量为每8小时按体表面积500mg/m²。药液的配制: 取本品1瓶 (250mg), 加入5ml注射用水或0.9%氯化钠注射液, 充分摇匀成溶液后, 再用0.9%氯化钠注射液稀释至少至100ml。(临用现配)。本品不可用含苯甲醇的稀释液稀释。急性或慢性肾功能不全者不宜用本品静脉滴注, 因为滴速过快时可引起肾功能衰竭。血液透析: 6小时的血液透析使血药浓度下降60%, 因此病人的用药剂量应在每次透析后予以追加调整。腹膜透析: 无需在给药期间调整剂量。

【不良反应】在4951例病例中, 出现不良反应包括实验室检查异常者228例 (4.60%)。主要症状为: ALT (GPT) 升高的有5例 (1.03%), AST (GOT) 升高的有41例 (0.82%), 恶心的有22例 (0.44%), 呕吐的有15例 (0.30%)。(1) 严重不良反应: 以下症状可能不经常发生, 应密切观察, 如发现异常, 应采取适当措施, 如停药。①过敏性休克、过敏反应 (呼吸困难 (0.06%)、血管神经性水肿等) ②粒细胞减少症 (频率未知^[31])、粒细胞缺乏症 (频率未知^[31])、血小板减少症 (频率未知^[31])、弥散性血管内凝血 (DIC) (0.02%)、血小板减少性紫癜 (频率未知^[31])。③急性肾损害、肾小管间质性肾炎 (频率未知^[31])。④精神神经系统症状: 意识障碍 (昏迷)、谵妄、妄想、幻觉、精神错乱、痉挛、癫痫发作、麻痹、脑病等 (0.2%)。⑤中毒性表皮坏死松解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮肤粘膜眼综合征 (Stevens-Johnson综合征) (频率均未未知^[31])。⑥呼吸抑制 (频率未知^[31])、呼吸暂停 (0.02%)。⑦间质性肺炎 (频率未知^[31])。⑧肝炎、肝功能障碍、黄疸 (所有频率未知^[31])。⑨急性胰腺炎 (频率未知^[31])。(2) 其他不良反应 使用本品可能出现下表中的症状, 如发现任何异常, 应采取适当措施, 如降低剂量或停药。

	0.1% ~ 5%	小于 0.1%	发生频率未知 ^[31]
过敏反应	发热、皮疹、红斑、荨麻疹	痒疹	水疱、固定药疹、光线过敏症
血液及淋巴系统	贫血	贫血、血小板减少、粒细胞减少、嗜酸性粒细胞增多、淋巴细胞增多症	出血、白细胞增多、嗜中性粒细胞增多、淋巴细胞减少、血小板减少
肝脏	肝功能检查值异常 (AST (GOT), ALT (GPT) 等升高)	—	肝肿大
肾脏及泌尿系统	BUN、血清肌酐水平升高	蛋白尿、血尿、尿沉渣	少尿、尿尿、结晶尿、尿管阻塞、排尿困难
胃肠道	恶心、呕吐、腹痛、胃痛、心窝痛、胃部不适	腹泻、便秘、食欲不振	胃炎、消化不良、舌炎、口渴、便秘、胀气
精神神经系统	—	意识障碍、嗜睡、知觉障碍、情绪失控、多语症、焦虑、幻觉、麻木、震颤、头晕、困倦	情绪低落、抑郁、注意力集中障碍、躁动、真人症、兴奋、健忘、失眠、言语障碍、自言自语、感觉异常、共济失调、步态异常、自主运动、眼球震颤等。
循环系统	胸痛	心动过速、心悸、血压升高	心律失常、低血压
肌肉骨骼	—	—	关节痛
全身症状	全身疲倦、发热、头痛	脸色苍白、潮热、畏寒	眩晕、浮肿、乏力、肌肉无力
注射部位	—	注射部位坏死	注射部位发炎
其他	—	呼吸困难、血清甘油三酯升高、血清胆红素升高、血清蛋白降低、尿酸	肺炎、咽炎、咳嗽、胃酸分泌、疼痛、耳聋、结膜炎、视力障碍、味觉障碍、脱发、发友、低钠血症、血清白蛋白降低、AC比降低、血清钾水平升高

注1) 不良反应的发生频率尚不明确。

注2) 如果出现该症状, 应停药。

【禁忌】对阿昔洛韦或盐酸阿昔洛韦过敏者禁用。

【注意事项】1. 用法用量相关注意事项 对于有肾损害或肾功能不全的患者、老年人, 易发生精神神经系统的不良反应, 因此应注意延长给药间隔或降低给药剂量。给药间隔及给药剂量的调整标准如下表所示:

肌酐清除率 (ml/min/1.73m ²)	标准剂量的百分比 (%)	给药间隔 (小时)
> 50	100	8
25 ~ 50	100	12
10 ~ 25	100	24
0 ~ 10	50	24

2. 慎重给药 (下列患者应慎用本品) (1) 肾损害患者 (易发生精神神经系统的不良反应, 可造成死亡), 用药前或用药期间应检查肾功能。对接受有潜在的肾毒性药物的病人使用阿昔洛韦时应特别注意, 因为这可能增加肾功能障碍的危险性, 以及增加可逆性的中枢神经系统症状。(参见【用法用量相关注意事项】、【其他注意事项】和【药代动力学】) (2) 肝损伤患者 (有增加肝损伤的危险性)。(3) 老年人 (易发生精神神经系统的不良反应)。(参见【用法用量相关注意事项】、【其他注意事项】和【药代动力学】) (4) 免疫功能不全的患者接受阿昔洛韦治疗时, 可发生血栓形成、血小板减少性紫癜、溶血、绿毒症综合征 (TT/HAUS), 并可导致死亡。

(5) 以下情况需考虑用药利弊: 脱水患者, 本品剂量应减少。严重肾功能不全者, 对本品不能耐受者、精神异常或以往对细胞毒性药物出现精神反应者, 应用本品易产生精神症状, 慎用。3. 使用时的注意事项 (1) 静脉滴注时宜缓慢, 否则可发生肾小管内药物结晶沉淀, 引起肾功能损害的病例可达10%, 并勿使之漏至血管外, 以免引起注射部位疼痛及静脉炎。(2) 本药物为碱性, pH等变化可能引起pH值变化; 因此应尽量避免与其他药物共同滴注。制备好的溶液应立即使用, 剩余溶液应丢弃。另外, 在用不同稀释液稀释时可能出现白色浑浊或结晶, 出现这种情况请勿使用。不应冷却制备的溶液与稀释液, 否则会导致析出, 产生沉淀。(3) 肥胖患者的剂量应按标准体重计算。需要剂量调整时, 可根据肌酐清除率调整。

(4) 静脉滴注后2小时, 尿药浓度最高, 此时应给病人充足的水, 防止药物沉积于肾小管内。4. 其他注意事项 (1) 仅供静脉滴注。(2) 目前尚无带状疱疹超过72小时才开始治疗的研究资料, 在使用本品治疗时, 越接近发病初期效果越好, 因此发病早期应及时使用。(3) 当药物的暴露量增加时, 发生精神神经系统不良反应和肾功能障碍的风险很高。对于肾功能不全、肾损害患者和老年人, 应调整给药间隔和剂量, 监测下给药。一般在出现精神神经系统症状时, 停药后可恢复。(参见【用法用量相关注意事项】和【药物过量】) (4) 对于有肾损害或肾功能不全、老年等易出现脱水症状的患者, 在给药时应摄入充足的水。(参见【老年用药】) (5) 使用本品治疗期间可能发生意识障碍等不良反应, 应明确告知患者进行汽车驾驶等机械操作的危险性。对于肾功能障碍患者, 更易发生意识障碍, 要注意根据患者的状态进行必要的警告。(参见【用法用量相关注意事项】) (6) 在小鼠骨髓微核试验中, 高剂量药物 (小鼠腹腔给药, 180mg/kg或更高) 可诱导染色体畸变。(Ames试验和小鼠显性致死试验均为阴性。在小鼠骨髓微核试验中, 按体重一次180mg/kg、360mg/kg、720mg/kg腹腔给药, 微核出现频率呈剂量相

关性增加。) (7) 对7例有高度肥胖的女性(标准体重的203±20.6%)按体重5mg/kg给药,与5例标准体重的女性(标准体重的96.3±15.4%)相比,阿昔洛韦血清浓度(Cmax及给药后12小时的血药浓度)约为两倍,但药物的清除率和分布容积无差异。有报道严重肥胖的患者使用本品时,应按标准体重的剂量给药。(8) 对更昔洛韦过敏者也可能对本品过敏。(9) 水痘:对于健康儿童而言,水痘为自限性的轻度到中度疾病,而青少年和成人则比较严重。治疗应在水痘急性发作24小时内进行,尚无发病后期才开始治疗的有效治疗资料。

(10) 本品对生殖器疱疹感染不能根除病毒。对单纯疱疹病毒的潜伏感染和复发无明显效果,没有资料证明本品是否能阻止该病传染给他人。因为生殖器疱疹是性传播疾病,患者应避免接触患者,并避免性交,以免感染配偶。生殖器疱疹也能在没有症状时传染,通过无症状的病毒排出。如果发现生殖器复发,病人应该在发现第一个症状或体征时立即治疗。由于女性生殖器疱疹患者大多容易患宫颈癌,因此患者至少应一年检查一次,以早期发现。(11) 严重免疫功能缺陷者长期应用本品治疗后可能引起耐药。如果单纯疱疹患者应用本品后皮肤损害不见改善或应测试病毒对本品的敏感性。(12) 患者须知:如果感到有严重或令人烦恼的不良反应,已怀孕或准备怀孕,准备哺乳的妇女,或有其它问题的病人,应咨询医生,在医生的指导下合理用药。5. 溶解后,如遇变色、结晶、浑浊、异物应禁用。

【孕妇及哺乳期妇女用药】 (1) 孕妇慎用,对于孕妇或可能怀孕的妇女,只有当治疗作用大于其风险时才可使用阿昔洛韦。从1984年至1994年4月建立的一项关于孕妇使用阿昔洛韦疗效的流行病学记录,在为期3个周期的756项实验结果中有749名孕妇先后系统服用阿昔洛韦,其对婴儿的致畸作用近似于普通人群。但一些数据尚不足以证明阿昔洛韦对孕妇和胎儿是安全的。(2) 哺乳期妇女在给药时应避免哺乳。【有报道阿昔洛韦会分泌进入乳汁,参见【药代动力学】】

【儿童用药】 儿童中虽未发现特殊不良反应,但应慎用。新生儿不宜以含苯甲醇的稀溶液配制注射液,否则易引起致敏的综合征,包括酸中毒、中枢抑制、呼吸困难、肾功能衰竭、低血压、癫痫和颅内出血等。

【老年用药】 本品主要从肾脏排出,而老年人由于肾功能不全,有可能导致血药浓度持续较高,因此需调整给药间隔或剂量,应在监测下使用(参见【用法用量相关注意事项】、【其他注意事项】、【药代动力学】)。此外,在注射本品时应适当补充水分。

【药物相互作用】 1. 与干扰素或甲氧苄啶(补充)合用,可能引起精神异常,应慎用。2. 与肾毒性药物合用可加重肾毒性,特别是肾功能不全者更易发生。3. 与齐多夫定(Zidovudine)合用可引起肾毒性,表现为深度昏睡和疲乏。4. 与丙磺舒竞争性抑制有机酸分泌,合并用丙磺舒可使本品的排泄减慢,半衰期延长,体内药物蓄积。5. 与西咪替丁合用,阿昔洛韦的排泄可能会受到抑制,半衰期延长。6. 与毒酚酯合用,阿昔洛韦与毒酚酯的排泄均可能被抑制。7. 与茶碱合用,可能发发生茶碱中毒症状。

【药物过量】 症状:过量注射本品,观察到伴随血清肌酐和BUN上升的肾功能不全。此外,过量静脉注射后,还观察到神经系统症状(如错乱、幻觉、兴奋、癫痫发作、昏迷等)。治疗:密切监测患者的病情。血液透析可有效去除血液中的阿昔洛韦,如药物过量引发症状,可进行血液透析。(参见【药代动力学】)

【药理毒理】 药理作用 作用机制:阿昔洛韦为合成的核苷类抗病毒药,体内和体外对单纯性疱疹病毒1型(HSV-1)和2型(HSV-2)及水痘-带状疱疹病毒(VZV)均有抑制作用。由于阿昔洛韦对HSV和VZV编码的胸苷激酶(TK)具有亲和力和特异性对病毒的抑制活性具有较高的选择性。此酶可将阿昔洛韦转化为阿昔洛韦三磷酸盐,即核苷类似物。单磷酸盐进一步被细胞中的核苷酸激酶磷酸化,再通过细胞中的多种酶转变为三磷酸盐。在体内,阿昔洛韦三磷酸盐中止疱疹病毒DNA复制,通过以下三种方式完成:1) 竞争性抑制病毒DNA聚合酶;2) 插入并终止正在延长的病毒DNA链;3) 病毒DNA聚合酶失活。阿昔洛韦对HSV的抗病毒活性比VZV的抗病毒活性更强,这是因为HSV TK的磷酸化效力更高。抗毒活性:尚未确立HSV对抗病毒药物的体外敏感性与在人体中治疗的临床反应之间的定量关系,且病毒敏感性试验尚未标准化。敏感性试验结果(在细胞培养中,抑制50%病毒生长所需的药物浓度,即IC50)因多种因素影响而会有大差异。采用空斑减数试验测定的对HSV分离株的IC50范围分别为0.02~13.5 μg/ml (HSV-1)和0.01~9.9 μg/ml (HSV-2)。阿昔洛韦对大多数VZV实验室适应株和临床分离株的IC50为0.12~10.8 μg/ml。阿昔洛韦还显示出对VZV的Oka疫苗株的抑制活性,平均IC50为1.35 μg/ml。耐药性:病毒TK和/或DNA聚合酶的质变和量变可导致HSV和VZV对阿昔洛韦产生耐药性。从免疫功能低下者尤其是晚期HIV感染者中分离的HSV和VZV临床分离株,已发现对阿昔洛韦的敏感性降低。虽然迄今为止从这些患者中分离得到的大多数阿昔洛韦耐药突变体都是TK缺陷突变体,但已分离得到涉及病毒TK基因(TK不全和TK改变)和DNA聚合酶的其他突变体。在婴幼儿和免疫功能低下的成人中,TK阴性突变体可能会导致严重疾病。在治疗时,对于临床反应不佳的患者,应考虑病毒对阿昔洛韦耐药的可能性。

毒理研究 以下数据描述参考人每天5次口服800mg(治疗带状疱疹)和每天5次口服200mg(治疗生殖器疱疹)时测得的血药阿昔洛韦稳态峰浓度,动物试验中的血药浓度以高剂量和低剂量给药方案下阿昔洛韦暴露量的试验数据表示。**遗传毒性:**阿昔洛韦进行了16项体外和体内遗传毒性试验,其中5项为阳性。**生殖毒性:**阿昔洛韦对小鼠(450mg/kg/天,经口给药)和大鼠(25mg/kg/天,皮下注射)的生育力或生殖功能无损害。小鼠和大鼠试验的血药浓度分别为人体的9~18倍和8~15倍。大鼠和兔给予更高剂量阿昔洛韦(50mg/kg/天,皮下注射,人暴露量的11~22倍和16~31倍)时,可见着床率降低,但窝仔数不受影响。在大鼠围产期毒性试验中,皮下注射阿昔洛韦50mg/kg/天,平均黄体数、着床数和存活胎仔数均有统计学意义的降低。犬连续1个月静注注射阿昔洛韦50mg/kg/天(人暴露量的21~41倍)或连续一年经口给予阿昔洛韦60mg/kg/天(人暴露量的6~12倍)均未见睾丸异常。大鼠和犬在更高剂量下可见睾丸萎缩和精子减少。小鼠、兔和大鼠在器官发育期分别给予阿昔洛韦450mg/kg/天(经口)、50mg/kg/天(皮下注射或静脉注射)和50mg/kg/天(皮下注射)均未见致畸作用,其血浆暴露量分别为人的9~18、16~106和11~22倍。**致癌性:**在大鼠和小鼠终生给药的致癌性试验中,每日一次经口给予阿昔洛韦最高剂量达450mg/kg。给药组肿瘤发生率与对照组相比未见统计学差异,亦未见缩短肿瘤潜伏期。小鼠和大鼠的最大血浆浓度分别为人的3~6倍和1~2倍。

【药代动力学】 1. 吸收 健康成人按5mg/kg和10mg/kg静脉滴注1小时后,血消除半衰期约为2.5小时,全身清除率为336.6±26.9 ml/min,稳态分布容积为47.0±3.7。每日3次,隔8小时静脉滴注一次,每次滴注1小时以上,按5mg/kg或10mg/kg静脉滴注结束时血浆浓度分别为5.6~9.2 μg/ml、8.3~13.9 μg/ml,每次滴注开始后8小时的血浆浓度分别为0.5或0.8~1.3 μg/ml。2. 分布 (1) 疱疹病毒感染患者用药时,疱疹液中的阿昔洛韦浓度与血浆中浓度相当,脑脊液中阿昔洛韦浓度为血浆中浓度的1/2。(2) 口服阿昔洛韦200mg,每日5次,乳汁中阿昔洛韦的浓度为血浆中浓度的0.6~4.1倍,最大值为1.3 μg/ml(服用200mg 3小时后)。3. 代谢和排泄 健康成人以5mg/kg或10mg/kg静脉滴注1小时,48小时内有68.6%或76.0%的阿昔洛韦以原形由尿排泄。主要的尿代谢物是9-羧氨基甲基鸟嘌呤(约占剂量的7%)。在体外,阿昔洛韦是OAT1或OAT2、MATE1和MATE2-K的底物。4. 肾功能不全患者的药代动力学 对于严重肾功能不全的患者,按2.5mg/kg滴注1小时,平均血浆半衰期约19.5小时。此外,血液透析6小时后血浆浓度降低约60%。肾功能不全患者的阿昔洛韦体内半衰期延长,全身清除率降低。根据这些结果,计算出患者肾功能相对应的给药间隔和减量标准(参见【用法用量相关注意事项】)。5. 儿童的药代动力学 儿童和成人的药代动力学比较如下表所示。对于儿童患者,以250mg/m²或500mg/m²(约相当于5mg/kg或10mg/kg)的剂量静脉滴注1小时后的最大血浆浓度为10.3 μg/ml或20.7 μg/ml,药代动力学与成人相似。在新生儿患者中,血浆半衰期约为成人和儿童的1.5倍,但以5mg/kg或10mg/kg的剂量静脉滴注1小时后的最大血浆浓度为6.8 μg/ml或13.8 μg/ml,几乎与成人和儿童相同。

儿童和成人的药代动力学比较

	病例数	剂量(mg/次)	半衰期(小时)	全身清除率(ml/min/1.73m ²)	Vdss(L/1.73m ²)
新生儿(0至3岁)	11	5,10	4.05 ± 1.22	105 ± 42	28.8 ± 9.3
	1-2岁	5,10	1.86 ± 0.42	325 ± 76	31.6 ± 4.2
	2-7岁		2.16 ± 1.08	366 ± 101	42.0 ± 13.0
	7-12岁		2.81 ± 1.10	353 ± 142	51.2 ± 18.3
	12-15岁		3.58 ± 0.59	263 ± 95	53.6 ± 14.6
成人(平均5岁)	14	2.5-15	2.63 ± 0.52	292 ± 82	46.6 ± 8.5

Vdss: 稳态分布容积

【贮藏】 密闭,不超过30℃保存。

【包装】 中硼硅玻璃管制注射剂瓶、冷冻干燥注射用局部覆聚四氟乙烯膜氯化丁基橡胶塞(溴化)和抗生素瓶用铝塑组合盖。10瓶/盒。

【有效期】 24个月

【执行标准】 国家药品监督管理局注册标准YBH04782022

【批准文号】 国药准字H20034034

【药品上市许可持有人】

名称: 国药集团容生制药有限公司
注册地址: 河南省焦作市武陟县迎宾大道686号
邮政编码: 454950 电话号码: 0391-7282438
传真号码: 0391-7291426
【生产企业】
企业名称: 国药集团容生制药有限公司
生产地址: 河南省焦作市武陟县迎宾大道686号
邮政编码: 454950 电话号码: 0391-7282438
传真号码: 0391-7291426