

L383-03 LEA LAMIVUDINE	
L	210 mm
W	255 mm
Pharmacode: 213	
<div> </div>	
Edge Code	
<div> </div>	
Colour	
■ K	
■ PANTONE Red 032 U	

UBI Pharma Approved by: _____

Date: _____

骨骼肌與結締組織-

常見:關節痛、肌肉病變。

少見:橫紋肌溶解。

其他-

常見:疲勞、不適、發燒。

小兒族群

支持小兒族群一天一次劑量之Lamivudine安全性資料來自ARROW試驗(COL105677)，試驗中669名感染HIV-1之小兒族群患者接受一天一次或兩次abscavir和Lamivudine(詳見臨床試驗)。而在小兒服用一天一次或兩次的劑量與成人比較後，並沒有觀察到其他的安全性議題。

【過量】（依文獻記載）

目前僅可得到人類急性服用過量藥物之後遺症之有限資料。資料顯示，沒有人死亡，而且患者也康復了。服藥過量後並沒有特定的徵象或症狀。若發生服藥過量時，應監測患者，必要時給予標準支持性療法。由於Lamivudine 是可以透析的，所以可使用持續血液透析來治療 Lamivudine 過量；然而，此種應用尚未經研究。

【藥理特性】（依文獻記載）

藥效學

藥物治療組所使用之核酸類似物；ATC 編號：J05 A F05

在體外試驗中，lamivudine 是 HIV-1 及 HIV-2 複製的強力選擇性抑制劑。它對具有 zidovudine 抗藥性的 HIV 也有效。

Lamivudine 在細胞中代謝為 5'-三磷酸鹽，它的細胞內半衰期為 16-19 小時。Lamivudine 5'-三磷酸鹽是 HIV 反轉錄酶對於 RNA 和 DNA 相關活性的弱效抑制劑，主要作用方式是作為 HIV 反轉錄的鏈終結者。體外試驗中尚未觀察到Lamivudine 與其他抗病毒藥有拮抗的作用(測試藥物有abacavir、didanosine、nevirapine、zalcitabine及zidovudine)。Lamivudine 不會干擾細胞去氧核糖核酸的代謝，對於哺乳類細胞及粒線體的 DNA 影響也很小。體外試驗顯示，lamivudine 對周邊淋巴球、既有的淋巴球、單核球-巨噬細胞系及各種骨髓母細胞的毒性很低。因此，lamivudine 在體外試驗中具有很高的治療指數。HIV-1對於 lamivudine 產生抗藥性的機轉，可能與病毒在接近其逆轉錄酶(RT) 活性位置的第 184 個胺基酸發生改變(M184V) 有關。此突變造成在體外試驗時或HIV-1感染的病患身上給予 lamivudine 反反轉錄藥物治療的時間被延長。此突變後的病毒對於 lamivudine 的感受性明顯降低，並且在體外試驗中可以發現病毒複製的數量減少。體外試驗顯示，具 zidovudine 抗藥性的病毒在獲得 lamivudine 抗藥性的同時，可能轉變為對 zidovudine 敏感。這些臨床證據還必須被進一步證實。M184V RT 的突變作為交互抗藥性的參考指標，只局限於核酸抑制劑類的反反轉錄病毒藥物。Zidovudine 與 Stavudine 對於具有 lamivudine 抗藥性的 HIV-1 病毒仍然具有活性，而 Abacavir 對於產生 M184V RT 突變以外的 HIV-1 病毒仍然具有活性，M184V RT 突變病毒株對於 didanosine 與 zalcitabine 的感受性降低至四倍。這些發現是否具有臨床上的顯著意義還未可知，而且目前體外的病毒敏感性試驗方法仍未標準化，因此所採用的實驗方法不同將會影響結果的呈現。此外，體內試驗顯示，lamivudine 加上 zidovudine 用於未曾接受反反轉錄病毒療法的患者，可以延緩 zidovudine 抗藥性的產生。

臨床試驗已證實，lamivudine 與 zidovudine 併用可減少 HIV-1 病毒量 (viral load) 並增加 CD4 細胞的數目。臨床終點資料指出，lamivudine 與 zidovudine 併用，或與包含 zidovudine 之療法併用，可以顯著減低疾病進展及死亡的危險性。

報告指出，由曾經接受 lamivudine 療法患者分離出來的 HIV 對 lamivudine 之敏感性降低。臨床試驗顯示，lamivudine 加上zidovudine用於未曾接受反反轉錄病毒療法的患者，可以延緩 zidovudine 抗藥性的產生。Lamivudine 經常與其他同種類的核酸反轉錄酶抑制劑或其他不同種類的反反轉錄病毒劑(蛋白酶抑制劑、非核酸反轉錄酶抑制劑)一起使用於反反轉錄病毒合併療法中。從小兒病患併用Lamivudine和其他抗病毒藥物(abacavir、nevirapine/efavirenz或zidovudine)的臨床試驗顯示，由偵測基因置換和相對頻次來看，小兒產生抗藥性的狀況和成人類似。在臨床試驗中，小孩併用lamivudine口服液劑和其他抗病毒口服液劑比服用錠劑更容易產生病毒抗藥性（見臨床試驗和藥物動力學）。含有lamivudine的抗反轉錄病毒合併療法，對於抗反轉錄病毒劑無效及體內具有M184V 突變病毒株的病患仍可顯示其治療效果。HIV 對於 lamivudine 的體外敏感性與治療的臨床反應，其相關性仍有待進一步的研究。

暴露後的預防 (PEP)

國際認可的規範(疾病管制及預防中心-1998,6月)建議：在意外暴露於愛滋病原感染過的血液時，例如針頭刺傷，應立即合併投予 Zidovudine 及 Lamivudine (於1-2小時內)，若是高危險之感染應加入蛋白酶抑制劑於療程中。建議反反轉錄病毒的預防應持續4個星期。由於暴露後預防的對照型臨床研究並未進行，故其輔助資料有限。即使是馬上使用反反轉錄病毒藥來治療，還是可能會產生血清轉化(受感染)的結果。

藥物動力學

吸收：lamivudine 的腸道吸收良好，一般成人的口服 lamivudine 生體可用率是80-85％。口服之後，大約 1 小時 (tmax) 即可達到最高血中濃度 (Cmax)。在4mg/kg/日(每隔 12 小時，分 2 次服用)的治療劑量下，最高血中濃度為1-1.9 µg/mL。Lamivudine 與食物併服會導致 tmax 延長及 Cmax 降低(減少達 47％)。然而，lamivudine 的吸收量(根據AUC)不受影響。Lamivudine 與食物併服時，不需要調整劑量。

將磨碎的錠劑與少量半固體的食物或液體一起服用，並不會對藥物的品質造成影響，也不會對臨床效果造成改變。這項結論是根據活性成分之物理化學、藥物動力學特性及 Lamivudine錠劑在水中之體外溶離反應，並假設病患將磨粉的錠劑完全地並立即地服用。膜衣錠：服用兩顆 150 毫克的錠劑與服用一顆 300 毫克的錠劑，在 AUC∞、Cmax 及 tmax 等藥物動力學參數方面具有生物相等性。在成人中，錠劑和口服液劑在AUC∞和Cmax方面具有生物相等性。在成人和小兒族群中，有觀察到吸收差異(詳見特殊病人族群：兒童)分佈：由靜脈注射研究得知其平均分佈體積為 1.3 L/kg，排泄半衰期為 5 至 7小時。Lamivudine 在治療劑量範圍內呈現線性藥品動力學，血漿中的白蛋白結合率也很低。有限的資料顯示，lamivudine 會通過中樞神經系統，到達腦脊髓液 (CSF) 中。口服 2-4 小時後，lamivudine 的平均腦脊髓液/血清濃度比率約為 0.12。確實的穿透程度或與臨床藥效的關係則尚屬未知。

代謝與排泄：Lamivudine 的平均全身廓清率約為 0.32 L/kg/h，以經由有機陽離子運輸系統由腎小管主動分泌排出之腎臟廓清率 (> 70％) 為主；而肝臟代謝很少 (<10％)。細胞內具有活性的 lamivudine 三磷酸鹽其半衰期為 16 至 19 小時，比lamivudine 在血漿中的半衰期 (5至7小時) 來得長。在 60 個健康的成人受試者中發現，每天服用兩顆 150 毫克的錠劑與每天服用一顆 300 毫克的錠劑，對於細胞內三磷酸鹽的 AUC24 和 Cmax 等藥物動力學參數在藥物濃度呈現穩定狀態下 (steady-state) 具有藥物動力學上的相等性。由於 lamivudine 的代謝與血漿蛋白質結合率均有限，而且幾乎完全由腎臟排泄，所以產生藥品交互反應的可能性很低。

特殊病人族群

兒童：

12歲以下兒童患者其Lamivudine的絕對生體可用率(約58-66%)較低並有較多的變異性。在兒童中，服用錠劑併用其他抗病毒錠劑比口服液劑併用其他抗病毒口服液劑有較高的血漿 lamivudine AUC24和Cmax。兒童根據建議劑量服用lamivudine口服液，其血漿lamivudine的濃度可落在成人的範圍內，而依據建議劑量服用lamivudine錠劑之兒童，其血漿lamivudine濃度將比服用口服液劑之兒童高，這是因為錠劑配方有較高的毫克/公斤劑量且錠劑有較高的生體可用率（詳見用法用量）。在兒童藥物動力學試驗中，一天一次口服錠劑已被證實和一天兩次口服錠劑有相同的AUC0-24。

年齡3個月以下患者的藥物動力學資料有限。一周大的新生兒其Lamivudine的口服清除率和小兒病患相比是較低的。這可能是因為腎功能尚未發育成熟且較多變的吸收。因此為了達到類似於成人和小兒族群的暴露量，對於新生兒的建議劑量為2毫克/公斤，一天兩次。然而大於一周的新生兒目前尚無可用的資料。

老人：

尚未有 65 歲以上老人有關本藥之藥物動力學資料。

腎功能不全

腎功能有障礙的患者，由於腎臟廓清率的下降，會導致 lamivudine 在血漿中的濃度 (AUC) 上升，因此患者的肌酸酐 (creatinine) 廓清率若低於 50 毫升/分鐘 (mL/min) 則需降低其劑量。(參閱用法、用量)



肝功能不全：

中度至重度肝功能不全患者所得之資料顯示，肝功能障礙對 lamivudine 的藥品動力學沒有明顯的影響。

孕婦：

孕婦之藥物動力學與未懷孕之成人類似。在人類，由於 lamivudine 會經由被動運輸通過胎盤，嬰兒出生時，其 lamivudine 血清濃度與分娩時之母體及臍帶濃度相似。

臨床試驗：

一項針對感染HIV的小兒病患，比較不同處方配套包含服用每日一次和每日兩次abacavir和lamivudine的隨機、多中心、對照組的臨床試驗中 [ARROW Trial(COL105677)]，1206位年紀3個月到17歲的小兒病患依據WHO治療準則(2006年-感染HIV之嬰兒小孩的抗反轉錄病毒治療)中建議的體重換算劑量服用相應的處方配套，在36周後，在包含一天兩次的abacavir和lamivudine的群組中，669名適合的病患被隨機分派到繼續使用一天兩次的劑量或轉成一天一次的劑量持續到至少96周，而結果總結於下：ARROW試驗(觀察性分析)隨機使用abacavir+lamivudine之病毒反應(基於血漿HIV-1 RNA)在第48周和96周低於80 copies/mL：一天一次 vs. 一天兩次

	一天兩次 人數(%)	一天一次 人數(%)
第 0 周(在治療 36 周以上)		
血漿 HIV-1 RNA<80 copies/mL	250/331 (76)	237/335 (71)
風險差距 (一天一次-一天兩次)	-4.8% (95%信賴區間 -11.5%到 +1.9%), p 值=0.16	
第 48 周		
血漿 HIV-1 RNA<80 copies/mL	242/331 (73)	236/330 (72)
風險差距 (一天一次-一天兩次)	-1.6% (95%信賴區間 -8.4%到 +5.2%), p 值=0.65	
第 96 周		
血漿 HIV-1 RNA<80 copies/mL	234/326 (72)	230/331 (69)
風險差距 (一天一次-一天兩次)	-2.3% (95%信賴區間 -9.3%到 +4.7%), p 值=0.52	

Abacavir/Lamivudine一天一次的組別被證實不劣於一天兩次的組別，根據試驗前指定之不劣於的標準為-12%，而主要試驗目的在第48周小於80 copies/mL和在第96周(次要試驗目的)的結果相同。其他間值(<200 copies/mL, <400 copies/mL, <1000 copies/mL)也都符合在不劣於的標準內。另對試驗做一天一次和一天兩次間異質性的次族群分析，也證實並無性別、年齡或初時病毒量之顯著影響。因此結論顯示不論何種分析方法均能支持該不劣於之研究。在隨機分派到一天一次或兩次劑量(第0周)的病患中，服用錠劑配方的病患比服用任何口服液劑配方者有較高的病毒抑制力。在每一個不同的年齡族群中均觀察到該現象。一天一次錠劑和口服液劑的抑制比率差異在整個96周後依舊存在。在一天一次v.s.一天兩次(ARROW試驗：abacavir+lamivudine)的血漿HIV-1 RNA小於80 copies/mL的病患比例：配方次族群分析

	一天兩次 血漿 HIV-1 RNA<80 copies/mL： n/N(%)	一天一次 血漿 HIV-1 RNA<80 copies/mL： n/N(%)
第 0 周(在治療 36 周以上)		
任何時候有服用任何口服液劑	14/26 (54)	15/30 (50)
全部服用錠劑	236/305 (77)	222/305 (73)
第 96 周		
任何時候有服用任何口服液劑	13/26 (50)	17/30 (57)
全部服用錠劑	221/300 (74)	213/301 (71)

血漿HIV-1 RNA大於1000 copies/mL的樣本進行基因型抗藥性分析，發現當病患併用Lamivudine口服液劑和其他抗病毒口服液劑時，比起服用類似劑量的錠劑型有較多的抗藥性案例，這結果和這些病人有較低的病毒抑制力一致。反反轉錄病毒懷孕資料庫(The Antiretroviral Pregnancy Registry)已經收到超過11000筆在懷孕中有暴露於lamivudine並最後順利生產的資料，其中包含超過4200筆暴露資料是在懷孕的第一期，超過6900筆資料是在第二和第三期，而產生生育缺陷者分別為135和198筆。在懷孕第一期產生缺陷的盛行率(95%信賴區間下)為3.2%(2.6%, 3.7%)，在第二和第三期為2.8%(2.4%, 3.2%)。在這群懷孕婦女的參考族群中，背景值得生育缺陷為2.7%。因此依該資料庫資料顯示，使用lamivudine和背景參考值相比，並無提高主要生育缺陷的風險。

【臨床前安全性資料】（依文獻記載）

致毒性、致突變性

Lamivudine在細胞試驗中沒有致突變性，但與許多核苷類似物一樣，體外細胞基因分析及老鼠淋巴瘤分析卻顯示有活性。體內試驗顯示，lamivudine 在使血中濃度達到臨床濃度之 40-50 倍高的劑量下，沒有遺傳毒性。因為 lamivudine 的體外致突變性結果無法在體內試驗中獲得證實，所以結論是，對於接受治療的患者而言，lamivudine 並不代表遺傳毒性危險。大鼠及老鼠之 lamivudine 長期口服致癌性研究結果未證實任何致癌可能性。

生殖毒理學

動物的生殖研究並沒有致畸性的證據，並顯示它對雌性與雄性動物的生育力無影響。對懷孕兔子投予相當於人類臨床暴露量的 lamivudine，會使早期胚胎流失小幅度增加。然而，大鼠在約為 35 倍臨床暴露之暴露量下(以 Cmax 計算)，並沒有胚胎流失的證據。

動物毒理學

在動物毒性研究中，極高劑量的 lamivudine 未引起任何重大器官毒性。紅血球數目減少及白血球減少被認為是最可能有臨床相關性之影響。

【藥劑學特性】

【賦形劑】

錠劑：Avicel PH-102, Sodium Starch Glycolate, Magnesium Stearate.

膜衣：Opadry II White 85F58789

【不相容性】

無任何已知不相容性。

【貯架期】

有效日期標示於瓶身及包裝外盒上

【藥物之注意事項】

膜衣錠：儲存於 25 °C 以下。

【包裝】

膜衣錠：外包装紙盒內 Lamivudine 錠劑置於具有防兒童取用之安全瓶蓋的白色高密度聚乙烯 (HDPE) 瓶中。

藥商：聯亞藥業股份有限公司

地址：新竹縣湖口鄉光復北路45號

製造廠：聯亞藥業股份有限公司新竹廠

廠址：新竹縣湖口鄉光復北路45號

L383-03