



# 立妥威膠囊100毫克

## RETROVIR 100MG CAPSULES

衛署藥輸字 第 016120 號

須由醫師處方使用

版本日期 2023-08-23

### 1 性狀

#### 1.1 有效成分及含量

膠囊含100毫克zidovudine。

立妥威溶液劑每5 ml含zidovudine 50mg。

#### 1.2 賦形劑

##### RETROVIR膠囊外殼

titanium dioxide, gelatin, Capsugel Code 10A1 Black

##### RETROVIR膠囊內容物

starches, microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate, magnesium stearate

##### RETROVIR溶液劑

sodium benzoate, strawberry flavour, purified water, glycerol, sucrose (sugar refined), citric acid anhydrous, artificial candied sugar flavour

#### 1.3 劑型

硬膠囊劑

口服溶液劑

#### 1.4 藥品外觀

##### 膠囊

100毫克為一有白色不透明膠囊帽和白色不透明膠囊體之硬膠囊劑，印有"GSYJU"字樣。

##### 立妥威溶液劑

清澈，微黃色至微粉紅色，草莓香味的內服液劑。

### 2 適應症

與其他抗反轉錄病毒併用治療後天性免疫缺乏症候群(AIDS)或與其有關之症狀(ARC, AIDS related complex)；受到人類免疫缺乏病毒(HIV)感染沒有症狀或只有初期輕度症狀而CD4 T淋巴球數目小於500/mm<sup>3</sup>病人的治療。

#### 【說明】

RETROVIR口服製劑適用於治療遭受人體免疫缺乏病毒(HIV)感染，卻沒有症狀，或具有早期HIV相關症狀的病人。

RETROVIR口服製劑亦適用於治療惡化HIV疾病病人，諸如患有後天性免疫缺乏症候群(AIDS)或與AIDS相關的症狀(ARC)。

RETROVIR口服製劑適用於治療遭受人體免疫缺乏病毒(HIV)感染，具有HIV相關症狀；或無症狀，但標記卻顯示有顯著HIV相關免疫抑制現象的兒童。

以現有的資料為基礎，來評估用藥的利弊顯示，早期治療是有必要的。

### 3 用法及用量

## 3.1 用法用量

宜由治療HIV感染有經驗的醫師，進行RETROVIR治療。

成人

雖然曾被使用的劑量範圍很寬廣，但一般使用劑量為一天500或600 mg，分3-5次服用。

兒童(年齡4週至<18歲)

專業醫護人員應特別留意RETROVIR劑量的準確計算方式、用藥醫囑內容、配藥資訊與用藥指示，以減少發生用藥劑量錯誤的風險。

開立處方時應該根據每位兒童的體重(kg)計算出適當的RETROVIR劑量，且不應超過成人的建議劑量。

開立RETROVIR膠囊或錠劑前，應評估兒童吞服膠囊或錠劑的能力。若兒童無法妥善吞服RETROVIR膠囊或錠劑，應開立RETROVIR糖漿劑型。

表1針對年齡4週至<18歲且體重4 kg的兒童病人提供建議劑量。在不適合使用整顆錠劑或膠囊時，應使用RETROVIR糖漿以提供正確劑量。

表1. RETROVIR的兒童建議劑量

體重(kg)	每日總劑量	用藥療程與劑量	
		一天二次	一天三次
4至<9	24 mg/kg/day	12 mg/kg (1.2 mL/kg) (*1)	8 mg/kg
≥9至<30	18 mg/kg/day	9 mg/kg (0.9 mL/kg) (*2)	6 mg/kg
≥30	600 mg/day	300 mg	200 mg

\*1 例如5公斤重的嬰兒需要一天兩次，每次6 mL的口服溶液劑。

\*2 例如15公斤重的小孩需要一天兩次，每次13.5 mL的口服溶液劑。

此外，也可根據每位兒童的體表面積(BSA)來決定RETROVIR的劑量。RETROVIR的建議口服劑量為480 mg/m<sup>2</sup>/day，分數次給予(240 mg/m<sup>2</sup>一天二次或160 mg/m<sup>2</sup>一日三次)。在某些情況下，以mg/kg計算出的劑量會與BSA計算出的劑量有所不同。

## 3.3 特殊族群用法用量

- 發生血液不良反應病人之劑量調整

發生血液不良反應病人可能需要調整劑量。在治療前已有骨髓儲存不良的病人，尤其是有惡化HIV疾病的病人較容易出現血液不良反應。如果血紅素值降至7.5-9 g/dl (4.65-5.59 mmol/l)，或嗜中性白血球數降至0.75-1.0 x 10<sup>9</sup>/l時，也許應減低每日劑量，直到骨髓復原。另外，暫停RETROVIR療法(約2-4週)可加速復原。如果考慮減低劑量，舉例而言，可先將每日劑量減半，再視病人的耐受性逐漸增加劑量，直到回復原來的劑量。如果血紅素值降至7.5 g/dl (4.65 mmol/l)以下，或嗜中性白血球數降至0.75 x 10<sup>9</sup>/l以下，則必須中斷RETROVIR療法。中斷RETROVIR療法後的兩週內，骨髓通常便可復原，此後可重新開始低劑量的RETROVIR。再過2-4週，可依病人的耐受性逐漸增加劑量，直到回復原來的劑量。

- 老年人

目前沒有明確的資料。然而，由於老化會導致生理功能改變，如腎功能減退以及血液學參數的改變，故建議對此年齡層應特別小心。

- 腎功能不全病人

嚴重腎衰竭病人的zidovudine最高血中濃度比健康人高50%。全身暴露(以zidovudine濃度

時間曲線下面積來衡量)增加100%，其半衰期並沒有明顯變化。腎衰竭病人有明顯的主要尿酸化物代謝物蓄積現象，但並不會引起毒性。有嚴重腎衰竭的病人應服用低劑量的RETROVIR。血液學參數及臨床反應可能會影響之後的劑量調整。血液透析及腹膜透析對於zidovudine的排除沒有顯著影響；卻會促進尿酸化物代謝物的排除。

- 肝功能不全病人

少數有關肝硬化病人的資料顯示，肝功能不全的病人會發生zidovudine的蓄積，因為其尿酸化作用減少。可能需要調整劑量，但是目前還沒有明確的推薦劑量。如果無法監測zidovudine的血中濃度，則醫師必須特別注意無耐受性的跡象，並適時增加用藥的間隔期間。

#### 4 禁忌

RETROVIR口服製劑禁用於已知對zidovudine或配方中任何成分過敏之病人。

RETROVIR口服製劑不可用於嗜中性白血球數極低(少於 $0.75 \times 10^9/l$ )或血紅素值極低(少於7.5 g/dl或4.65 mmol/l)的病人(見5. 警語及注意事項)。

#### 5 警語及注意事項

##### 5.1 警語/注意事項

應警告病人不要隨意自行併用藥物(見7. 交互作用)。

RETROVIR無法治癒HIV感染，病人仍有產生與免疫抑制相關疾病的危險，包括伺機性感染與腫瘤。雖然已經證實它可以減少伺機性感染的危險性，但關於包括淋巴瘤在內的腫瘤產生數據依然很少。目前的數據顯示，接受治療的惡化HIV病人發生淋巴瘤的危險性與未接受治療的病人一致。至於接受長期治療的早期 HIV病人發生淋巴瘤的危險性則仍未知。

對於在懷孕期間內，考慮以RETROVIR預防將HIV傳染給嬰兒的孕婦，應告知即使接受治療，但在某些案例中，仍可能發生傳染。

##### 血液不良反應

貧血(通常發生於zidovudine治療的六週後，但有時會提早發生)，嗜中性白血球減少症(通常發生於zidovudine治療的四週後，但有時會提早發生)，及白血球減少症(通常續發於嗜中性白血球減少症)通常被認為經常發生於惡化的HIV疾病病人接受RETROVIR後。這些較常發生於較高的劑量(1200至1500毫克/天)，以及進行治療前，骨髓功能較差的病人，尤其是末期HIV疾病的病人。

必須小心監測血液學參數。用於惡化的HIV疾病病人時，建議在治療後的三個月內，至少每兩週做一次血液檢驗，其後至少每個月一次。初期的HIV病人(其骨髓儲存通常良好)，血液不良反應較少見。視病人的整體情況而定，血液檢驗可以不必做的那麼頻繁，例如每1-3個月檢查一次即可。

如果血紅素值降至7.5 g/dl (4.65 mmol/l)到9 g/dl (5.59 mmol/l)，或嗜中性白血球數降至 $0.75 \times 10^9/l$ 到 $1.0 \times 10^9/l$ ，應減少每日劑量至骨髓復原。短暫中斷RETROVIR療法(2-4週)可能增加骨髓復原速度。減少RETROVIR療法後的兩週，骨髓通常便可復原。有顯著貧血的病人，除了調整劑量之外，可能還需要輸血(見4.禁忌)。

##### 乳酸性酸中毒及具脂肪變性的嚴重肝腫大

單獨或合併使用抗反轉錄病毒核苷類似物，包括zidovudine，均曾出現有乳酸中毒與嚴重肝腫大合併脂肪變性，包括致命案例。這些案例以女性為主。

可能代表出現乳酸中毒的臨床特徵包括全身性的虛弱、厭食與突發且無法解釋的失重、腸胃道症狀與呼吸道症狀(呼吸困難與呼吸急促)。

RETROVIR用於特別是有肝臟疾病之高危險群，應謹慎。無論是否有肝炎，在臨床或實驗室判定疑似乳酸中毒或是否為肝炎病人(可能包括肝腫大及脂肪變性，即使未出現明顯的轉氨酶濃度上升)，應暫停RETROVIR治療。

#### 脂肪分佈改變

在單獨使用或同時接受抗反轉錄病毒藥物複方製劑的病人中，曾觀察到體脂肪的重新分佈/累積，包括中央型肥胖症、背頸部脂肪變大(水牛背)、周邊消瘦、臉部消瘦與胸部變大、血脂濃度與血糖濃度上升(見8. 副作用/不良反應)。

雖然所有使用PI或NRTI類藥物製劑的病人，都曾被指出與一種或多種此類特殊的不良反應有關，但常被提到的全身性症狀通常包括脂肪分佈異常(位)，且資料指出使用不同治療種類的病人，具有不同的風險程度。

此外，脂肪分佈異常(位)症候群具有多面向的病原學；例如HIV疾病狀況、老年以及接受抗反轉錄病毒治療的時間，均扮演重要且可能具協同作用的角色。

#### 脂肪萎縮

接受zidovudine治療與皮下脂肪的減少有相關性，而此現象和zidovudine之粒線體毒性有關。脂肪萎縮的發生率與嚴重度與zidovudine的累積暴露量有關。這脂肪減少的現象在臉部、四肢及屁股最為明顯，停藥後可能也無法回復。病人接受Retrovir與其他含有zidovudine藥物(Combivir與Trizivir)治療期間應定期接受脂肪萎縮病癥的評估，若疑似脂肪萎縮發生時應改用其他替代療法。

#### 血脂與血糖

在接受抗反轉錄病毒治療期間體重及血脂與血糖濃度或許會增加；而疾病的控制與生活型態的改變或許也是導致此現象的原因。

目前尚不瞭解這些不良反應的長期結果為何。須考慮監測病人的血脂與血糖值，而脂肪異常應給予適當之醫療處置。

#### 免疫重建症候群(IRIS)

在開始接受抗反轉錄病毒藥物治療(ART)時患有嚴重免疫缺乏的HIV感染病人中，可能會增加無症狀發炎反應或殘餘伺機性感染的風險，並造成嚴重的臨床病症或使症狀加劇。一般來說，會在開始ART治療的前幾週或前幾個月內觀察到這些反應。相關的範例為巨細胞病毒視網膜炎、全身性和/或局部性的分枝桿菌感染，以及肺囊蟲(卡氏肺囊蟲)肺炎。任何發炎症狀均必須立即接受評估而請勿延宕，並視需要進行治療。免疫重建情況下也有報告會發生自體免疫疾病(例如突眼性甲狀腺腫、多發性肌炎和格林-巴利症候群)。然而發病的時間變異多，可能發生在開始治療後數個月，且有時可能以非典型方式呈現。

#### 合併感染C型肝炎病毒的病人

使用zidovudine作為HIV治療方法之一時，曾有貧血加劇的報告，雖然確實的機制仍有待闡明。因此，並不建議同時給予ribavirin與zidovudine，且如果已經給予此處方，應考慮ART合併療法中取代zidovudine。這對於已知會因為zidovudine而誘發貧血的病人而言，尤為重要。

### 5.3 操作機械能力

至今尚無研究調查RETROVIR對於駕駛或操作機器能力的影響。從此藥有效成分的藥理學也

無法預期它對這些行為有不良的影響。然而，考慮病人駕駛及操作機器的能力時，應記得病人的臨床狀況及RETROVIR的副作用概況。

## 6 特殊族群注意事項

### 6.1 懷孕

在抗反轉錄病毒懷孕資料庫 (The Antiretroviral Pregnancy Registry) 中，已有超過13,000名婦女在懷孕或產後使用zidovudine而被評估，依據可使用的人類資料顯示，使用zidovudine和背景參考值相比，主要生育缺陷的比率並沒有明顯升高 (請見12. 臨床試驗資料)。

然而對懷孕婦女並沒有足夠且控制良好的臨床試驗研究，因此使用zidovudine在懷孕時的安全性仍尚未被建立。因此，當預期之利益大於帶給胎兒可能的風險時，才可考慮在懷孕期間給予RETROVIR的治療。

Zidovudine在人體中已被證實會穿越胎盤(請見11. 藥物動力學特性)。

Zidovudine已在動物生殖試驗 (請參見10.3 臨床前安全性資料) 中找到相關的發現。孕婦於懷孕期間考慮使用RETROVIR治療時應注意這些情況。

在胎兒期或週產期暴露至核苷酸反轉錄酶抑制劑(NRTI)的新生兒與嬰兒，曾有暫時性血中乳酸鹽濃度輕微上升的報告，且可能是導因於粒線體功能障礙。尚不瞭解血中乳酸鹽濃度暫時性上升的臨床相關性。也有非常罕見關於發展遲緩、癲癇及其他神經學疾病的報告。不過，尚未建立這些不良反應與胎兒或週產期之NRTI暴露量間的因果關係。這些發現並不會影響目前對於孕婦使用抗反轉錄病毒藥物治療防止HIV垂直傳染的建議。

#### 母體—胎兒傳染

在ACTG 076試驗中，於妊娠超過14週之孕婦中使用RETROVIR，之後並提供新生嬰兒治療，已證實可明顯降低母體—胎兒間的HIV傳染(安慰劑組的感染率為23%，相較於RETROVIR的8%)。在妊娠第14週與第34週間，開始給予口服RETROVIR治療，並持續使用至陣痛開始為止。在陣痛與分娩期間內，改以靜脈注射方式給予RETROVIR。新生嬰兒口服RETROVIR直到6週大為止。無法口服藥物的嬰兒，改以靜脈注射配方進行投藥。

在1998年泰國的CDC研究中，從妊娠36週至分娩期間，僅使用口服RETROVIR治療，可明顯降低HIV的母體—胎兒傳染率(安慰劑組的感染率為19%，相較於RETROVIR的9%)。在該研究中，所有的母親均未對嬰兒進行哺乳。

並不瞭解子宮內與嬰兒暴露至zidovudine後，是否出現任何長期結果。以動物致癌性/致突變性的研究發現為基礎，並無法排除對人體的致癌性風險(請見10.3 臨床前安全性資料)。尚不瞭解這些發現與暴露至zidovudine後發生感染與未發生感染之嬰兒間的相關性。不過，在懷孕期間內考慮使用RETROVIR的孕婦，應瞭解這些研究發現。

### 6.2 哺乳

醫療人員建議感染HIV的女性，勿對嬰兒進行哺乳，以避免傳染HIV。在感染HIV之女性使用單劑200毫克的RETROVIR後，其乳汁中的zidovudine平均濃度與血清中的濃度相似。在其他試驗中，重複投予每日二次zidovudine 300mg的口服劑量之後(以單方藥物給予或者以COMBIVIR或TRIZIVIR給予)，母體血漿與母乳濃度比範圍在0.4至3.2之間。在其中一個試驗中，zidovudine的嬰兒血清濃度中位數為24 ng/mL，另一項試驗則低於定量測定限制(30 ng/mL)。並未測量哺乳嬰兒的細胞內zidovudine triphosphate (zidovudine的活性代謝物)濃度

，故尚不清楚所測原型化合物的血清濃度是否具臨床相關性。因此，zidovudine和病毒可能分泌至乳汁中，故建議母親在服用RETROVIR期間不要哺乳。

### 6.3 有生育能力的女性與男性

目前尚無資料證實RETROVIR是否會影響婦女的生育力。Zidovudine證實不會影響男性精子的數目、形態或活動力。

## 7 交互作用

Zidovudine主要係經由肝結合作用代謝為不具活性的葡萄糖醛酸化代謝物來排除。主要由肝臟代謝排泄至體外的活性物質，尤其是經由葡萄糖醛酸化作用，可能會抑制zidovudine的新陳代謝。以下所列的交互作用雖然無法闡述詳盡，但已將需注意的藥物類別列舉出來。

### Atovaquone

Zidovudine似乎不會影響atovaquone的藥物動力學。不過，藥物動力學資料已證實atovaquone似乎會降低zidovudine代謝為葡萄糖醛代謝物的速率(zidovudine穩定狀態的曲線下面積增加33%，葡萄糖醛代謝物血漿濃度峰值下降19%)。在500或600毫克/天的zidovudine劑量下，同時使用atovaquone三週治療急性PCP時，似乎不會增加血中zidovudine濃度偏高所導致的不良反應發生率。應小心監控長期接受atovaquone治療的病人。

### Clarithromycin

Clarithromycin錠劑會降低zidovudine的吸收。避免此反應的方法為服用zidovudine與clarithromycin間至少間隔兩小時。

### Lamivudine

搭配lamivudine服用zidovudine時，可觀察到血中最高濃度的微量增加(28%)，不過整體暴露量(AUC)並無顯著變化。Zidovudine並不會影響lamivudine的藥物動力學。

### Phenytoin

報導指出，某些服用zidovudine病人的phenytoin血中濃度較低，而有一病人的濃度卻升高。這些觀察建議，當病人同時服用這兩種藥物時，必須小心監測phenytoin的血中濃度。

### Probenecid

少數資料暗示，probenecid藉著減少尿甘酸化作用，而增加zidovudine的平均半衰期與血中濃度-時間曲線下面積。由於probenecid的存在，尿甘酸化物的腎排泄減少，或許zidovudine本身亦然。

### Rifampicin

有限的資料指出，同時給予zidovudine與Rifampicin可降低zidovudine的AUC達48%±34%。不過，尚不瞭解臨床上的意義。

### Stavudine

同時使用這兩種藥物製劑時，zidovudine可能會抑制stavudine的胞內磷酸化作用。因此並不建議RETROVIR與stavudine同時使用。

### 其他

其他活性物質包括但不侷限於：aspirin、codeine、morphine、methadone、indomethacin、ketoprofen、naproxen、oxazepam、lorazepam、cimetidine、clofibrate、dapsone、isoprinosine，可能會競爭性地抑制葡萄糖醛酸化或直接抑制肝微粒體的代謝作用而導致zidovudine代謝改變。在使用這些藥物製劑前，應小心考量這些交互作用的可能性，尤其是與RETROVIR併用於慢性療



法中。

RETROVIR和具腎毒性或骨髓抑制藥物一起使用時(例如全身性給予

pentamidine, dapson, pyrimethamine, co-

trimoxazole, amphotericin, flucytosine, ganciclovir, interferon, vincristine, vinblastine及

doxorubicin)也會增加不良反應的危險。若需要和這些藥物的任一種同時使用時，必須特別小心監測腎功能和血液學參數，必要時，應減低其中一種或更多種藥物的劑量。

由於某些病人接受RETROVIR後，仍會繼續遭遇伺機感染，可能必須考慮併用預防性抗微生物劑療法。這類預防性藥物包括co-trimoxazole, pentamidine噴霧劑, pyrimethamine及acyclovir。於RETROVIR口服製劑所得之有限的臨床試驗資料未指出RETROVIR與這些藥物併用會明顯增加不良反應的危險。

## 8 副作用/不良反應

### 8.1 臨床重要副作用/不良反應

成人與兒童發生之不良反應相似。

以下為接受RETROVIR治療之不良反應的報告。

以下為常用頻率分類：

極常見	( $\geq 1/10$ )
常見	( $\geq 1/100$ ，但 $< 1/10$ )
不常見	( $\geq 1/1,000$ ，但 $< 1/100$ )
罕見	( $\geq 1/10,000$ ，但 $< 1/1,000$ )
極罕見	( $< 1/10,000$ )。

#### 血液及淋巴系統疾患

常見：貧血(常常需要輸血)，嗜中性白血球減少症及白血球減少症。

這些較常發生於服用高劑量(1200-1500 mg/天)及惡化的HIV疾病病人(尤其是在治療前即有骨髓儲存不良者)，和特別是CD4細胞數低於 $100/\text{mm}^3$ 的病人。有時可能需要減低劑量或中斷治療(見警語及注意事項)。嗜中性白血球減少症較易發生在RETROVIR治療開始時，已有嗜中性白血球、血紅素值及維生素B12的血中濃度降低現象的病人。

不常見：血小板減少症及全血球減少症(伴隨骨髓發育不全)

罕見：紅血球發育不全

極罕見：再生不能性貧血。

#### 代謝及營養疾患

常見：乳酸過高

罕見：乳酸性酸中毒(見5. 警語及注意事項)、厭食、體脂肪的重新分佈/累積(見5. 警語及注意事項)。此不良反應的發生率與許多因子有關，包括特殊的抗反轉錄病毒藥物複方製劑。

使用Zidovudine治療與皮下脂肪的減少有關(請參閱5. 警語及注意事項)。

#### 精神疾患

罕見：焦慮及憂鬱



神經系統疾患

極常見：頭痛

常見：眩暈

常見：失眠、感覺異常、嗜睡、喪失心智的敏銳度、痙攣

心臟疾患

罕見：心肌病

呼吸道、胸腔與橫膈膜疾患

不常見：呼吸困難

罕見：咳嗽

胃腸道疾患

極常見：噁心

常見：嘔吐、腹痛、腹瀉

不常見：胃腸脹氣

罕見：口腔黏膜色素沈著、味覺異常、消化不良、胰臟炎

肝膽疾患

常見：肝臟酵素和膽紅素血中濃度上升

罕見：肝臟疾病如脂肪變性的嚴重肝腫大

皮膚與皮下組織疾患

不常見：皮疹、搔癢

罕見：指甲和皮膚色素沈著、蕁麻疹、發汗

骨骼與結締組織疾患

常見：肌肉疼痛

不常見：肌肉病變

腎臟與泌尿系統疾患

罕見：頻尿

生殖系統與乳房疾患

罕見：乳腺肥大症

一般性疾病及給藥部位疾患

常見：身體不適

不常見：發燒、一般性疼痛與衰弱

罕見：寒顫、胸痛、類似流行性感冒症候群

8.2 臨床試驗經驗

安慰劑對照及開放性研究的資料均指出，在使用RETROVIR進行治療的前幾週內，可一致性地降低噁心及其他常見之臨床不良反應的發生率。

使用RETROVIR於孕婦之不良反應

在一篇安慰劑對照試驗中(ACTG 076)，暴露於RETROVIR之嬰兒的血紅素濃度，稍微低於安慰劑組的嬰兒。在RETROVIR投與後6週內，貧血可獲得緩解。尚不瞭解子宮內及嬰兒暴露至RETROVIR後的長期結果。

9 過量



除了列為不良反應的症狀外，在RETROVIR急性劑量過高，並未發現特殊的症狀或徵象。

必須密切觀察病人的毒性證據(見8.副作用/不良反應)，並給予必要的支持療法。

血液透析與腹膜透析對zidovudine的排除影響有限，但會促進尿甘酸化物代謝物的排除。

## 10 藥理特性

### 10.1 作用機轉

Zidovudine可經由細胞thymidine kinase，在感染及非感染細胞磷酸酯化，而形成單磷酸鹽衍生物(MP)。接著zidovudine-MP磷酸酯化形成二磷酸鹽(DP)，分別經由細胞thymidine kinase及非特異性的催化酵素催化成三磷酸衍生物(TP)。Zidovudine-TP為病毒的reverse transcriptase之抑制者及酵解物。潛伏病毒DNA的進一步形成被zidovudine-TP的結合入鏈所阻斷，接著鏈即終結。Zidovudine-TP對HIV reverse transcriptase之競爭力，大約要比細胞的DNA聚合酵素大100倍。

### 10.2 藥效藥理特性

藥理治療群—核苷類似物，ATC Code: J05AF01。

Zidovudine為一抗病毒劑，在活體外具有高度的對抗retroviruses活性，包括對抗HIV。

在體外試驗中，沒有觀察到zidovudine和其他抗病毒藥物有拮抗作用(測試藥品：abacavir, didanosine, lamivudine和interferon-alpha)。對於胸腺嘧啶類似物(zidovudine屬於其中一種)的抗藥性已有詳細的瞭解，亦即是由位於HIV反轉錄酶密碼子41、67、70、210、215與219多達六處之專一突變的逐步累積所導致。病毒經由密碼子41與215兩處的突變或至少六處中四處突變的累積作用，獲得對胸腺嘧啶類似物的表現型抗藥性。這些胸腺嘧啶類似物突變，本身並不會對任何其他核苷造成高度的交叉抗藥性，故可接著使用任何其他獲准使用的反轉錄酶抑制劑。

共有兩種多重藥物抗藥性突變，第一種的特性為密碼子62、75、77、116與151的HIV反轉錄酶突變，第二種一般涉及T69S的突變合併相同部位的6鹼基對插入，而引起對zidovudine及其他獲准使用之核苷酸反轉錄酶抑制劑的表現型抗藥性。這兩種類型的多核苷酸抗藥性突變均會嚴重限制未來的治療選擇。

從長期接受RETROVIR治療之病人中取出的HIV分離菌株，曾有降低生體外對zidovudine之敏感性的報告。得到的資訊指出早期HIV疾病比末期疾病病人，明顯具有較低的生體外敏感性下降發生率與下降幅度。

HIV對zidovudine之生體外敏感性和對治療之臨床反應間的關係，仍在進行研究中。尚未建立標準化的生體外敏感性測驗，因而可能會隨測驗方法的不同而有不同的測試結果。

Zidovudine合併lamivudine的生體外試驗指出，當zidovudine抗藥性病毒分離菌株同時出現lamivudine抗藥性時，會轉變為對zidovudine具有敏感性。臨床研究的證據指出

· lamivudine合併zidovudine可延緩過去未曾接受抗反轉錄病毒藥物治療的病人出現zidovudine抗藥性病毒分離菌株。

Zidovudine已被廣泛用為抗反轉錄病毒合併治療的成分之一，並搭配其他相同類別(核苷酸反轉錄酶抑制劑)或不同類別(蛋白酶抑制劑、非核苷酸反轉錄酶抑制劑)的抗反轉錄病毒藥物一起使用。

### 10.3 臨床前安全性資料

致突變性

在Ames試驗中未觀察到致突變性。但有一個老鼠淋巴瘤細胞檢定顯示，zidovudine具有弱的致遺傳突變性，且在一個活體外的細胞變性檢定呈陽性反應。在人體淋巴球活體外研究，與口服重複劑量的大老鼠與小老鼠核仁研究中，觀察到基因破碎作用(染色體損害)。大老鼠的細胞遺傳研究未顯現染色體損傷。由11位AIDS病人的周邊血液淋巴球研究顯示，接受RETROVIR治療的病人有較高的染色體破損發生率。一項先導試驗已發現zidovudine可進入成人的白血球細胞核DNA (包括服用RETROVIR作為HIV-1感染的治療，或用以防止母體對孩童的病毒感染的孕婦)。Zidovudine亦可從使用zidovudine治療之母體併入嬰兒的臍帶血白血球的DNA中。這些發現的臨床意義未知。

致癌性

在小鼠、老鼠中使用zidovudine的口服致癌性研究中，觀察到較晚才會出現陰道表皮腫瘤。在各種性別與族群中，並未觀察到其他與zidovudine有關的腫瘤。後續進行的陰道內致癌性試驗，已證實陰道腫瘤係由於齧齒目動物之陰道上皮，長期局部性暴露於尿液中高濃度未代謝的zidovudine所致。並不確定齧齒目動物致癌性試驗對人體的預期價值，且仍不清楚這些發現的臨床重要性。此外，在小鼠中已進行過兩次經胎盤致癌性試驗。其中一項由美國國家癌症研究組織進行的研究，從懷孕第12日至第18日給予最大耐受劑量的zidovudine。在出生一年後，暴露於最高劑量(420毫克/公斤/出生時體重)的後代，會有較高的肺臟、肝臟及雌性生殖道腫瘤發生率。

在第二篇研究中，提供劑量高達40毫克/公斤的zidovudine予小鼠共24個月，並在妊娠第10天開始產前暴露。與治療有關的發現侷限於晚期出現的陰道表皮腫瘤，這與標準口服致癌性試驗的研究結果具有相似的發生率與發生時間。因此第二項試驗並未提供證據支持zidovudine具有經胎盤致癌性。

結論為，出自第一篇研究的經胎盤致癌性資料，代表假設的風險，然而證實在孕婦中使用zidovudine可降低母體將HIV轉染給未受感染之兒童的風險。

生殖毒性

在使用zidovudine之懷孕大鼠與兔子中的研究已證實會增加早期的胚胎死亡率。另一項單獨在大鼠中進行的研究，發現非常接近口服致命劑量中位數的藥物，會增加胎兒畸形的發生率。在較低的劑量測試中，則未觀察到致畸胎性的證據。

生殖力：研究中，zidovudine不會對公鼠與母鼠的生殖力造成損害。

## 11 藥物動力學特性

吸收

Zidovudine經腸吸收良好，在所有的研究劑量下，其生體可用率為60-70%。服用zidovudine口服液，每4小時口服5 mg/kg，測得其平均穩定狀態的最高血中濃度( $C_{[ss]max}$ )及最低血中濃度( $C_{[ss]min}$ )分別為7.1及0.4  $\mu\text{M}$  (或1.9及0.1  $\mu\text{g/ml}$ )。從生體相等性的研究得知，每4小時給藥標準劑量200 mg的RETROVIR膠囊後，得到平均 $C_{[ss]max}$ 及 $C_{[ss]min}$ 值分別為4.5  $\mu\text{M}$  (或1.2  $\mu\text{g/ml}$ )及0.4  $\mu\text{M}$ (或0.1  $\mu\text{g/ml}$ )。

生體相等性

由zidovudine血漿濃度-時間曲線下面積(AUC)看來，RETROVIR內服液劑用於病人與RETROVIR膠囊具有生體相等性。RETROVIR內服液劑的吸收比膠囊稍快，平均尖峰濃度時間分別為0.5及0.8小時。內服液劑與膠囊劑在標準劑量200 mg下，平均 $C_{[ss]max}$ 值分別是5.8  $\mu\text{M}$  (或1.55  $\mu\text{g/ml}$ )及4.5  $\mu\text{M}$  (或1.2  $\mu\text{g/ml}$ )。這些資料乃是由使用美國口服RETROVIR糖漿劑衍生而來，但同樣可以適用於RETROVIR內服液劑。

分佈

由RETROVIR的靜脈注射研究得知，平均最終血漿半衰期為1.1小時，平均總身體廓清率為27.1 ml/min/kg，而分佈體積為1.6 l/kg。給予劑量後2-4小時，成人的平均腦脊髓液/血漿中zidovudine濃度的比率約為0.5。少數資料顯示，zidovudine可通過胎盤，而出現於羊膜液及胎兒血液中。精液及母乳中也曾檢測到zidovudine。血漿蛋白結合率相當低(34-38%)，所以不預期會發生取代結合部位的藥品交互作用。

#### 代謝

Zidovudine的5'-尿甘酸化物是血漿及尿液中的主要代謝物，約有50-80%的給藥劑量由腎臟排泄。3'-amino 3'-deoxythymidine (AMT)已被確認為靜脈注射zidovudine的代謝物。

#### 排除

Zidovudine的腎臟廓清率遠超過肌酸酐廓清率，這表示進行了顯著的腎小管分泌。

#### 特殊病人族群

##### 兒童

用於五至六個月以上的兒童，zidovudine的藥物動力學性質與成人相似。

Zidovudine經腸吸收良好，在所有的研究劑量下，其生體可用率為60-74%，平均65%。口服zidovudine (溶液) 120 mg/m<sup>2</sup>體表面積及180 mg/m<sup>2</sup>體表面積後，得到的C<sub>[ss]</sub>max值分別是4.45 μM (或1.19 μg/ml)及7.7 μM (或2.06 μg/ml)。

給予口服治療後0.5到4小時期間測定，兒童的平均腦脊髓液/血漿中zidovudine濃度比在0.52至0.85的範圍內。持續的靜脈輸注期間，平均穩定狀態下的腦脊髓液/血漿濃度比為0.24。

靜脈注射的平均最終血漿半衰期及總身體廓清率分別為1.5小時及30.9 l/min/kg。主要的代謝物是5'-尿甘酸化物。靜脈注射後，29%以原型出現於尿中，45%以尿甘酸化物的形式排出。Zidovudine的腎臟廓清率遠超過肌酸酐廓清率，這表示進行了顯著的腎小管分泌。

源自新生兒及年幼嬰兒的藥物動力學資料指出，zidovudine的葡萄糖醛酸化會因生體可用率的上升而下降，且在出生未滿14天的嬰兒中會有較低的清除率與較長的半衰期，但之後的藥物動力學似乎與成人的報告差不多。

##### 老年人

並未在年逾65歲的病人中研究zidovudine的藥物動力學。

##### 腎功能不全者

相較於健康受試者，患有末期腎衰竭的病人會有高出50%的機率出現偏高的zidovudine血漿濃度峰值。全身暴露量會增加100% (以zidovudine的濃度時間曲線下面積量測之)；半衰期並無明顯變化。在腎衰竭的案例中，會有大量的主要代謝物堆積，亦即葡萄糖醛代謝物，但似乎並不會引起毒性。血液透析與腹膜透析對於zidovudine的排泄並無顯著的影響，然而會促進葡萄糖醛代謝物的排泄(見3.3特殊族群用法用量)。

##### 肝功能不全者


有限的肝硬化病人的資料顯示，肝功能不全的病人因為尿甘酸化作用減少，有可能發生zidovudine的蓄積現象。可能需要調整劑量，但因為可取得的資料有限，故無法提供準確的建議(見3.3特殊族群用法用量)。

##### 孕婦

在針對8位進入最後懷孕週產期之女性研究中，曾研究zidovudine的藥物動力學。隨著懷孕的進展，並沒有zidovudine的累積證據。Zidovudine的藥物動力學與未懷孕的成人相似。與zidovudine經由胎盤的被動傳染一樣，出生嬰兒血漿中的zidovudine濃度，與分娩時的母體血漿濃度相似。

## 12 臨床試驗資料

根據抗反轉錄病毒懷孕資料庫 (The Antiretroviral Pregnancy Registry)已經收到超過13,000筆在懷孕中有暴露於zidovudine並順利生產的資料，其中包含超過4,100筆資料是在懷孕第一期暴露於



zidovudine，超過9,300筆是在懷孕第二期與第三期暴露於zidovudine，而其中發生生育缺陷者分別為133和264位。在懷孕第一期出現缺陷的發生率(95%信賴區間)為3.2%(2.7%, 3.8%)，而在第二期與第三期的發生率為2.8%(2.5, 3.2%)，而這兩個比率都並沒有顯著高於這兩個監測系統的基礎族群(分別為每100位順利生產中有2.72位及4.17位)。依該資料庫資料顯示，使用zidovudine和背景參考值相比，並未觀察到生育缺陷比率有明顯升高。

## 13 包裝及儲存

### 13.1 包裝

RETROVIR膠囊 100mg：1000顆以下鋁箔盒裝。

溶液劑：4000毫升以下塑膠瓶裝[包裝內附有一支10 ml口服劑量唧筒(口服給藥注射器)，使用前應將其安裝在藥瓶上，並用所附之瓶蓋蓋緊]。

### 13.2 效期

有效期限標示於包裝上。

RETROVIR溶液劑：首次開封後一個月即應丟棄。

### 13.3 儲存條件

膠囊劑：請於30°C以下避光儲存，並保持乾燥。

溶液劑：請儲存於25°C以下。

## 14 病人使用須知

RETROVIR溶液劑：

請利用包裝內所提供之口服給藥注射器服用正確劑量。

1. 移除口服給藥注射器/轉接頭的塑膠包裝。
2. 將轉接頭自注射器取下。
3. 將瓶蓋打開並置於安全處。
4. 緊握瓶身，將塑膠轉接頭用力插進瓶頸中。
5. 將口服給藥注射器穩固的插入塑膠轉接頭中。
6. 將瓶身反轉。
7. 將口服給藥注射器活塞往外拉，直到取到全部藥量的第一部分。
8. 將瓶身翻正，並把口服給藥注射器由塑膠轉接頭中取出。
9. 將口服給藥注射器放入口中，注射器前端接觸臉頰內側，緩慢推入並嚥下口服液，請注意，若注射器位置太靠近喉嚨或口服液推入速度過快都可能造成窒息。
10. 重複步驟5-9以給予完整劑量。
11. 使用完畢後，請勿將口服給藥注射器留置於瓶中，將口服給藥注射器和轉接頭分離，並以乾淨的清水充分洗滌，完全晾乾以供下次使用。
12. 關緊瓶蓋。

## 15 其他

不相容性

無

112.08.23



Trade marks are owned by or licensed to the ViiV Healthcare group of companies.  
©2023 ViiV Healthcare group of companies or its licensor.

#### 製造廠

製造及包裝廠：Delpharm Poznan Spolka Akcyjna  
UL. GRUNWALDZKA 189, 60-322 POZNAN, POLAND

二級包裝廠(委託貼標及置入仿單)  
): 裕利股份有限公司  
桃園市大園區和平里1鄰開和路91號

許可證持有者：ViiV HEALTHCARE UK LIMITED  
980 GREAT WEST ROAD BRENTFORD MIDDLESEX, TW8 9GS,  
UNITED KINGDOM

#### 藥商

荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司  
台灣分公司  
台北市中正區忠孝西路一段66號23-24樓