

卡貝滋錠

Combivir tablets

衛署藥輸字第 022396 號

定性與定量組成

卡貝滋錠劑(*COMBIVIR* Tablets)含有 150 毫克之 lamivudine 和 300 毫克之 zidovudine。此錠劑為白至灰白色之膠囊狀有刻痕膜衣錠，二面皆刻有 GX FC3 字樣。

劑型

膜衣錠

臨床特性

【適應症】

與其他抗反轉錄病毒劑併用，以治療 HIV-1 感染。

【說明】

COMBIVIR 適用於治療 HIV 感染且出現漸進性免疫不足現象(CD4+數目 \leq 500 cells/mm³)的病人。Lamivudine 併用 zidovudine 可減少 HIV-1 的病毒數量及增加 CD4+細胞數目。臨床數據指出，lamivudine 和 zidovudine 兩種錠劑的合併使用，或按照治療療程的合併錠劑都會顯著降低疾病惡化之危險性及死亡率。

【劑量與用法】

本藥須由醫師處方使用

應由具治療 HIV 感染經驗的醫師來進行 *COMBIVIR* 的治療並予以監測。

COMBIVIR 可飯前或飯後服用。

為了確實服用正確的完整劑量，理論上藥錠不宜壓碎後吞服。若病人無法吞服藥錠，則可在壓碎藥錠後加入少量半固態食物或液體，並立即服用(參閱藥物動力學)。

- **成人與體重至少 30 kg 的青少年：**

COMBIVIR 的建議劑量為每天兩次，每次一錠。

- **體重 21 至 30 kg 的兒童**

建議的 *COMBIVIR* 口服劑量為早晨服用 1/2 粒藥錠以及晚上服用完整的 1 粒藥錠。

- **體重 14 至 21 kg 的兒童**

建議的 *COMBIVIR* 口服劑量為每日服用 1/2 粒藥錠兩次。

體重 14 至 30 kg 兒童的劑量主要是根據藥物動力學模型，及個別成分臨床試驗數據的支持，zidovudine 的全身暴露量較高，因此，這些病人應密切監測安全性。

體重低於 14 kg 的孩童，須根據藥品的處方劑量分別服用 lamivudine(3TC)和 zidovudine (RETROVIR)。

如果臨床上需要減少 COMBIVIR 劑量，或需減量或停用 COMBIVIR 其中的一種成份(lamivudine 或 zidovudine)時，lamivudine(3TC)和 zidovudine(RETROVIR)分別有錠劑/膠囊及口服溶液的單獨製劑。

- **老年病人的使用劑量：**

目前沒有特別針對此病人群的參考數據，但仍應特別注意這類病人，因老化可能會造成某些生理性變化，例如腎功能降低及血液學資料的改變。

- **腎功能不全病人：**

當病人的肌酸酐廓清率(creatinine clearance)低於 50 毫升/分鐘 (ml/min) (參閱 藥物動力學)，則必須調整 lamivudine 的劑量，因此建議以 lamivudine 和 zidovudine 的分開製劑投予此類病人。

- **肝功能不全病人：**

肝功能不全的病人可能需要調整 zidovudine 的使用劑量 (參閱藥物動力學)。因此建議以 lamivudine 和 zidovudine 的分開製劑給予嚴重肝臟功能受損的病人。

- **血液不良反應病人之劑量調整：**

當血紅素值降至 9g/dL 或 5.59mmol/L 以下，或者嗜中性白血球數目降至 $1.0 \times 10^9/L$ 時，可能需要調整 zidovudine 的劑量(參閱禁忌症、警語及注意事項)。這些現象可能會發生在治療前已有骨髓功能不全的病人身上，特別是罹患晚期 HIV 疾病者。若無法調整 COMBIVIR 劑量時，應分別使用 zidovudine 和 lamivudine 的單獨製劑，醫師應該參考這些藥物的個別用法。

【禁忌症】

COMBIVIR 禁用於對 lamivudine、zidovudine 或對本製劑中任何一種成份過敏的病人。

Zidovudine 禁用於嗜中性白血球數目過低($< 0.75 \times 10^9/L$)，或血紅素值過低(< 7.5 g/dL 或 4.65 mmol/L)的病人，因此 COMBIVIR 亦禁用於這類病人(參閱警語及注意事項)。

【警語及注意事項】

有關 lamivudine 和 zidovudine 的警語與注意事項都包含於此章節中。沒有有關合併之 COMBIVIR 的額外注意事項與警語。

當需要個別調整 lamivudine 或 zidovudine 的劑量時，則建議分開採用此兩種藥物的單獨製劑。在這些情況中，醫師應參考這類治療的各別處方用法。

應注意病人是否同時自行服用其他藥物(參閱藥物交互作用)。

應告知病人目前尚未證實抗反轉錄病毒之治療(包括 COMBIVIR)能防止 HIV 經由性接觸或血液傳染至他人的危險性。故病人仍應遵守一般注意事項。

接受 COMBIVIR 或任何其他抗反轉錄病毒治療的病人，可能會持續發展出伺機性感染及其他 HIV 感染的併發症。因此有治療 HIV 感染經驗的醫師應持續密切觀察病人情況。

- **血液學：**

接受 zidovudine 的病人很可能會發生貧血、嗜中性白血球減少症(neutropenia)及白血球減少症(leucopenia)，這些副作用較常出現在病人服用較高劑量的 zidovudine (1200-1500 毫克/每天)、晚期 HIV 及治療前骨髓留存功能極差的病人(參閱不良反應)，因此應小心監測接受 *COMBIVIR* 病人的血液學資料(參閱禁忌症)。

通常在四至六個星期的治療前並不會觀察到這些血液學的影響。對於晚期已有症狀的 HIV 病人，一般建議在治療的前三個月期間內，每兩個星期至少進行一次血液檢查，之後至少每個月做一次。在早期 HIV 感染病人中，並不常見血液學方面的不良反應。視病人的整體情況，可酌量減少進行血液檢查的頻率，例如每一至三個月做一次即可。

如果在 *COMBIVIR* 的治療期間發生嚴重貧血或骨髓抑制現象，或者已存在骨髓功能不全，即血紅素 < 9 g/dL (5.59 mmol/L)或嗜中性白血球數目 < $1.0 \times 10^9/L$ 時，可能需要額外調整 zidovudine 的劑量。若無法調整 *COMBIVIR* 劑量時，應分別使用 zidovudine 和 lamivudine 的單獨製劑(參閱禁忌症)。

- **胰臟炎：**

接受 lamivudine 和 zidovudine 治療的病人很少有產生胰臟炎的病例。但胰臟炎是因病人接受藥物治療或原本之 HIV 疾病所引起的則尚待了解。若病人出現腹痛、噁心、嘔吐或與胰臟炎相關之生化指數升高的現象，就必須考慮胰臟炎的可能性，並且暫時停止 *COMBIVIR* 的治療，直到胰臟炎的診斷被排除為止。

- **乳酸性酸血症/肝臟脂肪變性之嚴重肝腫大：**

當單獨或合併使用抗反轉錄病毒核苷類似物(包括 lamivudine 與 zidovudine)治療 HIV 感染時，已有報告指出可能發生乳酸性酸血症與伴隨肝臟脂肪變性之嚴重肝腫大，並包含一些死亡案例，這些案例主要發生在女性身上。

當病人有以下的臨床徵兆出現時表示可能已發生乳酸性酸血症：全身無力，缺乏食慾，體重突然降低，胃腸道症狀和呼吸道症狀(呼吸急促與呼吸困難)。

在給予 *COMBIVIR* 時都必須非常謹慎，特別是已知具有肝臟疾病危險因子的病人。而在 *COMBIVIR* 治療期間，如果發現病人的臨床症狀或檢驗數據顯示可能產生乳酸性酸血症並有或無肝炎時(此時病人可能有肝腫大和脂肪變性的情形，但是其血清轉氨酶濃度並未顯著升高)，必須立刻停止服用 *COMBIVIR*。

- **體脂肪移位：**

病人接受抗反轉錄病毒藥物合併治療時，體脂肪會產生移位與堆積的情形，可以觀察到包括腹部肥胖、肩頸部脂肪腫大(俗稱水牛肩)、週邊消瘦、臉部消瘦和乳房腫大的症狀，並且可以觀察到某些病人的血脂與血糖濃度兩者可能會單獨或同時上升(參閱不良反應)。

目前已知使用 PI 與 NRTI 這兩大類臨床上用於治療的藥物與一或更多這些副作用有相關，通常一般的症狀是脂質代謝異常，資料指出個體間及個別的治療分級會有不同的風險。

而脂質代謝異常為一個多重病因學的症候群，會受到病人 HIV 感染的程度、年齡與接受抗反轉錄病毒藥物治療時間的長短等因子的影響，每個因素皆扮演重要角色且可能有協同作用。

- **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 COMBIVIR 與其他含有 zidovudine 藥物 (Retrovir 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 HIV 感染的病人伴隨著嚴重的免疫功能缺乏的病人，開始給予抗反轉錄病毒藥物治療(ART)時，無症狀或伺機性感染之發炎反應可能造成嚴重的臨床症狀或加劇症狀。通常這些反應多出現在抗反轉錄病毒藥物治療的前數週或數月，相關的例子有巨細胞病毒視網膜炎、全身性或局部的分枝桿菌感染和肺囊蟲肺炎。任何的發炎症狀都必須毫不遲疑的評估並於需要時立即治療。在免疫重建的情況下，曾有發生自體免疫疾病(如 Graves 氏症、多發性肌炎與 Guillain-Barre 症候群)的報告，不過，開始發生的時間較為多變，可能會在開始治療許多個月之後才發生，有時也可能會出現非典型的表現。

- **肌肉病變**

長期使用 zidovudine 曾發生肌肉病變與肌炎，其病理變化與 HIV-1 疾病所產生類似，因此，COMBIVIR 也可能發生。

- **合併感染 B 型肝炎之病人**

Lamivudine 之臨床試驗及上市後使用經驗已證實，有些合併有慢性 B 型肝炎病毒(HBV)感染之病人於停用 lamivudine 後，可能會出現肝炎復發之臨床或檢驗數據；而在肝臟無法代償之肝病人者，可能會引起更嚴重的後遺症。合併 HIV 及 HBV 感染之病人如果停用 COMBIVIR，必須考慮定期做肝功能檢測及 HBV 複製指標之監測。

- **同時感染 C 型肝炎病毒的病人：**

曾有 ribavirin 在使用 zidovudine 作為治療 HIV 療程的藥物之一時造成貧血症狀的通報病例，但真正的機轉仍有待查明，因此不建議合併使用 ribavirin 和 zidovudine。若正在進行合併藥物 ART 療法，則應考慮是否更換 zidovudine。這對於已知曾有 zidovudine 誘發貧血病史的病人尤其重要。

合併有 C 型肝炎病毒感染的病人接受合併抗反轉錄病毒藥物與 interferon α 治療

時曾發生肝臟無法代謝，一部分致命。接受 interferon α 加或不加上 ribavirin 與 COMBIVIR 治療時應嚴密監測不良反應，尤其是肝臟無法代償、嗜中性白血球減少症與貧血。臨床上必要時，應停用 COMBIVIR。若不良反應更嚴重，包括肝臟無法代償(例如 Child-Pugh 大於 6)，interferon α 、ribavirin 或兩者應減少劑量或停用。

【藥物交互作用】

因 COMBIVIR 含有 lamivudine 和 zidovudine，因此任何和這兩種藥物所可能產生的藥物交互作用都可能發生在使用 COMBIVIR。下述所列之交互作用雖未包括所有的情況但可為這類藥物應注意的代表。

Lamivudine 對其他藥物製劑之藥物動力學的影響

在細胞試驗中，lamivudine 對藥物運送蛋白、有機陰離子運輸蛋白 1B1 (organic anion transporter 1B1, OATP1B1), OATP1B3, 乳癌抑制蛋白 (breast cancer resistance protein, BCRP) 或 P-糖蛋白 (P-glycoprotein, Pgp)、多重藥物及毒物排除蛋白 1 (multidrug and toxin extrusion protein 1, MATE1)、MATE2-K 或有機陽離子運輸蛋白 3 (organic cation transporter 3, OCT3) 顯示為沒有或低抑制性。因此，Lamivudine 預期不會影響這些藥物運輸蛋白之受質在血清中的濃度。

在細胞中，Lamivudine 是 OCT1 及 OCT2 抑制劑，其 IC₅₀ 值分別為 17 與 33 μM ；然而當 lamivudine 治療藥物暴露量(最高 300 mg)時對 OCT1 與 OCT2 受質的血清濃度具有潛在的影響。

其他藥物製劑對 Lamivudine 之藥物動力學的影響

Lamivudine 在細胞中是 MATE1、MATE2-K 及 OCT2 的受質。Trimethoprim (是這些藥物運輸蛋白的一種抑制劑) 已經顯示會增加 lamivudine 血清中的濃度，然而這個交互作用並不認為具臨床上的顯著意義，因此不需要調整 lamivudine 的劑量。

Lamivudine 是肝吸收運輸蛋白 OCT1 的受質。因肝排出路徑對 lamivudine 的清除扮演非常小的角色，因此抑制 OCT1 對藥物的交互作用似乎不具顯著的臨床意義。

Lamivudine 是 Pgp 及 BCRP 的受質，然而因 Lamivudine 有高度的身體可用率，故這些運輸蛋白對 lamivudine 的吸收並非扮演重要的角色。因此，與這些抑制排出運輸蛋白的藥物併用時並不會影響 lamivudine 的分部與代謝。

● Lamivudine 有關的交互作用：

Lamivudine 因有限的代謝作用與血漿蛋白質結合率，同時藥物幾乎完全以原型由腎臟排泄，所以產生藥品交互反應的可能性很低。

Lamivudine 主要由主動有機陽離子分泌排泄。必須考量與其他併服藥品發生藥品交互作用之可能性，尤其是當這些藥品的主要排泄途徑乃是經由有機陽離子運送系統之主動腎臟分泌時，例如 trimethoprim。其他藥品(例如 ranitidine、cimetidine) 僅部分由此機轉排泄，而且已證實它們不會與 lamivudine 發生交互作用。大部分經由主動有機陰離子途徑或腎絲球過濾排泄之藥品，並不會與 lamivudine 發生具有臨床意義的交互作用。

山梨糖醇：服用單一劑量 lamivudine 口服液 300 mg 時，併用山梨糖醇液 (3.2 g, 10.2 g, 13.4 g) 會產生藥效劑量反應，並降低 lamivudine 的暴露量(AUC_{∞})14%，32%及 36%，且會降低在成人中的 lamivudine C_{max} 28%，52%及 55%。盡可能避免併用含山梨糖醇之藥物，當無法避免長期併用時，則考慮更頻繁的監控 HIV-1 病毒量。

Trimethoprim：給予 trimethoprim/sulphamethoxazole 160/800 毫克(co-trimoxazole) 會因其中之 trimethoprim 而使 lamivudine 暴露量增加 40%。但是，除非病人具有腎臟功能不全，否則不需要調整 lamivudine 之劑量。Lamivudine 對 trimethoprim 或 sulphmethoxazole 的藥物動力學沒有影響。同時投予 lamivudine 及較高劑量之 co-trimoxazole 對治療肺囊蟲肺炎及毒漿體原蟲病(toxoplasmosis)之影響尚未研究。

Emtricitabine：Lamivudine 與 emtricitabine 同時使用時可能會抑制 emtricitabine 的細胞內磷酸化作用。此外，lamivudine 與 emtricitabine 的病毒抗藥性機制都是以同一種病毒反轉錄酶基因(M184V)的突變為媒介，故此類藥物併用時可能會限制其療效。Combivir 不建議與 emtricitabine 或包含 emtricitabine 的複方藥物併用。

● **與 zidovudine 有關的交互作用：**

Zidovudine 的排除作用主要是經由肝臟結合作用而形成非活性的醛糖酸化 (glucuronidated) 代謝物。因此經由肝臟代謝，特別是經由醛糖酸化的作用為主要排除作用的藥物極有可能會抑制 zidovudine 的代謝。

Atovaquone：Zidovudine 似乎不會影響 atovaquone 的藥物動力學。然而，藥物動力學的數據顯示 atovaquone 似乎會降低 zidovudine 形成醛糖酸代謝物的代謝速率 (zidovudine 穩定的血中濃度曲線下面積增加 33%，同時醛糖酸最高血漿中濃度降低 19%)。當 zidovudine 服用劑量為 500 或 600 毫克/每天，併用 atovaquone 治療急性卡氏肺囊蟲性肺炎為期三周的療程中，看起來似乎不可能由於 zidovudine 較高的血漿中濃度而可能會導致增加副作用的危險性。病人接受長期的 atovaquone 治療時需要接受額外的監測照護。

Clarithromycin：Clarithromycin 錠劑會降低 zidovudine 的吸收。這可藉由分開服用 zidovudine 與 clarithromycin 至少間隔 2 小時來避免其交互作用。

Lamivudine：併用 zidovudine 和 lamivudine 會造成 zidovudine 的血中暴露量增加 13%，而最高血中濃度增加 28 %。然而未顯著影響總暴露量 (血中濃度曲線下面積)。Zidovudine 不會影響 lamivudine 的藥物動力學特性。

Phenytoin：曾有報告指出，某些接受 zidovudine 的病人會降低 phenytoin 的血中濃度，但有一位病人卻呈現濃度增加的現象。此觀察結果顯示，對於同時服用 COMBIVIR 和 phenytoin 的病人，應小心監測 phenytoin 的濃度。

Probenecid：有限的資料指出，probenecid 因會減少醛糖酸化作用而增加 zidovudine 的平均半衰期及血中濃度曲線下面積。Probenecid 也會降低醛糖酸化物(也可能為 zidovudine 本身)的腎臟排出作用。

Rifampicin：有限的資料指出，一起服用 zidovudine 和 rifampicin 會降低 zidovudine 48% ± 34% 的血中濃度曲線下面積。然而其臨床上的意義則是未知。

Stavudine: 當同時服用 *zidovudine* 和 *stavudine* 時, *zidovudine* 可能會抑制 *stavudine* 對於細胞內磷酸化的作用。因此, 不建議 *stavudine* 與 *COMBIVIR* 共同服用。

其他: 包括 *aspirin*、*codeine*、*morphine*、*methadone*、*indomethacin*、*ketoprofen*、*naproxen*、*oxazepam*、*lorazepam*、*cimetidine*、*clofibrate*、*dapsone* 和 *isoprinosine* 都可能經抑制醛糖酸化作用或直接抑制肝臟微小體代謝作用而改變 *zidovudine* 的代謝, 且不只限於這些藥物。當這些藥物要和 *COMBIVIR* 併用前, 應小心產生藥物交互作用的可能性, 特別是在長期治療下。

與具有腎臟毒性或骨髓抑制性藥物(例如, 全身性 *pentamidine*、*dapsone*、*pyrimethamine*、*co-trimoxazole*、*amphotericin*、*flucytosine*、*ganciclovir*、*interferon*、*vincristine*、*vinblastine* 和 *doxorubicin*)合併治療時, 可能也會增加與 *zidovudine* 有關之不良反應的危險性, 特別是在緊急治療時。如果需要合併 *COMBIVIR* 和任何一種這類藥物時, 應額外小心監測腎臟功能及血液學資料, 如果需要, 應降低一種或更多藥物的劑量。

因為有些服用 *COMBIVIR* 的病人可能會持續發展出伺機性感染, 所以可能需考慮同時給予預防性抗生素治療。這類預防性藥物包括 *co-trimoxazole*、*aerosolised pentamidine*、*pyrimethamine* 和 *acyclovir*。臨床試驗所得到的有限數據並未指出併用這些藥物會增加與 *zidovudine* 有關之不良反應的危險性。

【懷孕與授乳】

生育力:

Zidovudine 和 *lamivudine* 都未顯示影響人類女性生育力的數據。而在男性中, *zidovudine* 未顯示會影響精子數目、形態及游動力。

懷孕:

在抗反轉錄病毒懷孕資料庫(The Antiretroviral Pregnancy Registry)中, 分別已有超過 11,000 和 13,000 名婦女在懷孕或產後使用 *lamivudine* 和 *zidovudine* 而被評估, 依照可使用的人類資料顯示, 使用 *lamivudine* 或 *zidovudine* 和背景參考值相比, 並未觀察到主要生育缺陷的比率有升高 (請見臨床資料)。

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 *lamivudine* 與 *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 *COMBIVIR* 的治療。

人體研究已證實 *lamivudine* 和 *zidovudine* 會通過胎盤 (請參見藥物動力學)。*Zidovudine* 用於孕婦, 並對新生兒給予後續治療已顯示會降低母體-胎兒間 HIV 的傳染率, 但 *Combivir* 並沒有這類資料可供參考。

Lamivudine 和 *zidovudine* 已在動物生殖試驗 (請參見臨床前資訊)中找到相關的發現。依據動物致癌性及突變性結果(參閱臨床前安全性資料), 則無法排除藥物導致人類罹患癌症的可能性。接觸過 *zidovudine* 之感染及未感染嬰兒是否與此結果有關則尚待了解。孕婦於懷孕期間考慮使用 *COMBIVIR* 治療時應注意這些情況。

目前有報告指出, 當新生兒或嬰兒在子宮或產程中暴露在核苷反轉錄酶抑制劑

(NRTIs)的作用下，將會因為粒線體的功能異常而使血清中的乳酸濃度輕微地短暫的升高，此現象與臨床症狀上的關聯目前還未知。另外，也有極少數的報告指出服用 NRTIs 會造成生長遲緩、癲癇和其它神經病變，但目前並無直接證據證明其與在子宮或產程中暴露在 NRTIs 作用下有關，因此，目前臨床上使用抗反轉錄病毒藥物來預防孕婦對新生兒產生 HIV 垂直感染的建議並不受影響。

哺乳：

健康專家建議，有可能感染 HIV 的婦女都不可以餵母乳，以避免傳染 HIV 給嬰兒。若在無法提供配方奶的情況下，考慮於抗反轉錄病毒療法期間哺乳，應遵循當地正式的哺乳與治療規範。

在一試驗中，重複給予 lamivudine 150mg 一天二次(合併給予 zidovudine 300mg 一天二次)或 lamivudine 300mg 一天二次的口服劑量後，lamivudine 分泌於人體母乳的濃度(0.5 至 8.2 micrograms/ml)與其分泌至血清中的濃度相近，而在給予感染 HIV 的女性單一劑量 zidovudine 200 mg 之後，zidovudine 在人體母乳與血清中的平均濃度相當。在其他試驗中，重複給予口服劑量 lamivudine 150mg(合併 zidovudine 300mg 給予或者以 Combivir 或 Trizivir 給予)和 zidovudine 300 mg 一天二次(以單方藥物給予或者以 Combivir 或 Trizivir 給予)的口服劑量後，zidovudine 的母體血漿與母乳濃度比範圍在 0.4 至 3.2 之間，lamivudine 的濃度比範圍則在 0.6 至 3.3 之間。Lamivudine 的嬰兒血清濃度中位數在 18 至 28 ng/mL 間，但在其中一項試驗無法測出(測定敏感度為 7 ng/mL)。在一項試驗中，zidovudine 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 與 lamivudine 的 triphosphate (zidovudine 與 lamivudine 的活性代謝物)濃度，故不清楚所測原型化合物的血清濃度是否具臨床相關性。

【對駕駛及機械操作能力的影響】

目前未有關於 lamivudine 或 zidovudine 影響駕駛行為或操作機械能力的研究報告。且從藥物之藥理特性並無法預測對這類活動是否會引起不利影響，儘管如此，當討論病人開車或操作機械的能力時，應切記病人的狀況及 lamivudine 和 zidovudine 的副作用。

【不良反應】

在 lamivudine 和 zidovudine 分開或合併用於治療 HIV 疾病時都有副作用報告。而其中有許多副作用並不確定是否是因 lamivudine、zidovudine，或是因治療 HIV 疾病時的多種藥物使用所引起的，或者只是原本之疾病病程所造成的結果。因 COMBIVIR 含有 lamivudine 和 zidovudine，所以必須同時考慮到兩種藥物所引起的副作用類型及嚴重程度，可能預期的副作用列於後附。但在併用兩種藥物下，並沒有毒性加成的現象。

發生頻率之分類的慣用表示方式如下：極常見(高於或等於 1/10)、常見(高於或等於 1/100，但低於 1/10)、不常見(高於或等於 1/1000，但低於 1/100)、罕見(高於

或等於 1/10,000，但低於 1/1000)、以及極罕見(低於 1/10,000)。

Lamivudine:

血液與淋巴系統疾病

不常見：嗜中性白血球減少症、貧血和血小板減少症。

極罕見：純紅血球發育不全(pure red cell aplasia)。

營養與代謝疾病

常見：高乳酸血症。

罕見：乳酸性酸血症(參閱警語及注意事項)。

體脂肪移位與堆積(參閱警語及注意事項)，其發生率是依據多重因素包括與特定抗反轉錄病毒劑併用。

神經系統疾病

常見：頭痛。

極罕見：感覺異常。曾有周邊神經病變之報告，然其與治療之間的因果關係不明。

胃腸道疾病

常見：噁心、嘔吐、上腹部疼痛、腹瀉。

罕見：胰臟炎。血清澱粉酵素升高。

肝膽障礙

不常見：血清肝臟酵素(AST, ALT)短暫升高。

罕見：肝炎。

皮膚與皮下組織疾病

常見：皮疹、禿頭。

骨骼肌與結締組織疾病

常見：關節痛、肌肉病變。

罕見：橫紋肌溶解。

一般性疾病及給藥部位狀況

常見：疲倦、身體不適、發燒。

Zidovudine :

血液與淋巴系統疾病

常見：包括貧血(可能需要輸血)、嗜中性白血球減少症及白血球減少症。

這些副作用較常出現在高劑量(1200-1500 毫克/每天)及晚期 HIV 疾病病人的身上(特別在治療前就存在骨髓功能不全的情況)，特別是 CD4+細胞數目 $<100/mm^3$ 的病人。此時可能需要降低劑量或停止治療(參閱劑量與用法)。在 zidovudine 治療初期即出現嗜中性白血球數目、血紅素值及血清維生素 B₁₂ 值下降的病人，都會增加嗜中性白血球減少症的發生機率。

不常見：血小板減少症和伴隨骨髓發育不全的全血球減少症。

罕見：純紅血球發育不全(pure red cell aplasia)。

極罕見：再生不良性貧血。

營養與代謝疾病

常見：高乳酸血症。

罕見：乳酸性酸血症(參閱警語及注意事項) 與神經性厭食症。

體脂肪移位與堆積(參閱警語及注意事項)，其發生率是依據多重因素包括與特定抗反轉錄病毒劑併用。使用 Zidovudine 治療與皮下脂肪的減少有關 (請參閱警語及注意事項)。

精神疾病

罕見：焦慮和抑鬱。

神經系統疾病

極常見：頭痛。

常見：暈眩。

罕見：失眠、感覺異常、嗜睡、喪失精神敏銳度與痙攣。

心血管疾病

罕見：心肌症。

呼吸道、胸腔與橫膈膜疾病

不常見：呼吸困難。

罕見：咳嗽。

胃腸道疾病

極常見：噁心。

常見：嘔吐、腹痛和腹瀉。

不常見：脹氣。

罕見：口腔黏膜出現色素沈澱、味覺倒錯、消化不良和胰臟炎。

肝膽疾病

常見：血清中肝臟酵素及膽紅素的值升高。

罕見：肝臟疾病，例如伴隨脂肪病變之嚴重肝腫大。

皮膚與皮下組織疾病

不常見：皮疹和搔癢。

罕見：指甲、皮膚出現色素沈澱，蕁麻疹和盜汗。

骨骼肌與結締組織疾病

常見：肌肉疼痛。

不常見：肌肉病變。

腎臟與泌尿系統疾病

罕見：頻尿。

生殖系統與乳房疾病

罕見：乳腺增生。

一般性疾病及給藥部位狀況

常見：身體不適。

不常見：發燒、全身性疼痛和無力。

罕見：寒顫、胸痛和類流行性感冒症候群。

【過量】

COMBIVIR 過量的經驗相當有限。在 lamivudine 和 zidovudine 急性過量情況下尚未出現與列出之不良效應不同地特殊徵狀或症狀。至今沒有致死的情況發生，所有的病人都可回復。

如果發生過量時，應監測病人的中毒症狀(參閱不良反應)，需要時給予支持性治療。因為 lamivudine 可經透析排出體外，因此持續血液透析可用以治療過量，但這並未經研究證實。血液透析及腹膜透析似乎對排除 zidovudine 的效果有限，但可加強醛糖酸代謝物的排除。醫師應參考 lamivudine 和 zidovudine 的個別處分用藥資訊以獲得進一步的瞭解。

藥理學特性

【藥效學】

藥理治療群-核苷類似物，ATC Code: J05 A F30。

【作用機制】

Lamivudine 和 zidovudine 為 HIV-1 及 HIV-2 之強效、選擇性抑制劑。兩種藥物都會經由細胞內激酶(kinase)代謝為 5'-triphosphate(TP)。Lamivudine-TP 和 zidovudine-TP 為 HIV 反轉錄酶之接受器，因此為其競爭性抑制物。但是，其主要抗病毒活性是以單磷酸形式(monophosphate)嵌入病毒 DNA 鏈中以造成鏈結終斷。Lamivudine 和 zidovudine 之三磷酸(triphosphate)化合物對寄主細胞之 DNA 聚合酶(polymerases)的親和力明顯較低。Lamivudine 與其他抗反轉錄病毒藥物(測試藥物：abacavir, didanosine, nevirapine, zalcitabine 和 zidovudine)在體外無拮抗作用。Zidovudine 與其他抗反轉錄病毒藥物(測試藥物：abacavir, didanosine, lamivudine 和干擾素- α)在體外無拮抗作用。在體外研究中證實，lamivudine 對週邊血液淋巴球、已建立之淋巴及單核白血球-巨噬細胞的細胞株、體外各種骨髓前驅細胞皆為低細胞毒性，因此，lamivudine 在體外有較高的治療劑量範圍。

【藥效動力學】

HIV-1 對於 lamivudine 產生抗藥性的機轉，可能與病毒在接近其反轉錄酶(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 感染的病人身上給予 lamivudine 抗反轉錄藥物治療的時間被延長。M184V 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，只局限於核苷抑制劑此類的抗反轉錄病毒藥物。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 突變以外具有 lamivudine 抗藥性的 HIV-1 病毒仍然具有活性，M184V RT 突變病毒株對於 didanosine 與

zalcitabine 的感受性降低至少四倍；這些具有臨床上的顯著意義的發現還不十分清楚。

HIV 病毒已知會對胸腺嘧啶類似物的藥物(zidovudine 為其中之一)產生抗藥性，其抗藥性的產生是因為 HIV 反轉錄酶第 41、67、70、210、215 和 219 的位置逐步地累積產生多達 6 個專一性的突變。對於胸腺嘧啶類似物的藥物，病毒會經由合併第 41 和 215 個位置的突變而獲得顯性抗藥性；或是經由累積 6 個突變位置中至少 4 個突變位置。這些對胸腺嘧啶類似物的單獨突變的 HIV 反轉錄酶，對於任何其他的核苷並不會引起高量的交互抗藥性，因此容許病人接著使用其他已核准的反轉錄酶抑制劑。

在兩種多重抗藥性的突變模式中，第一種是 HIV 反轉錄酶第 62、75、77、116 和 151 的位置產生突變；第二種通常是包含了第 T69 的位置改變為 S (Serine) 的突變，加上同一位置插入 6 個鹼基對，因而造成對 AZT 和其他已核准的核苷反轉錄酶抑制劑的顯性抗藥性。這兩種的任何一種多核苷抗藥性的突變模式都會嚴重的限制未來治療的選擇性。

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。

個別來說，在體外試驗中 lamivudine 和 zidovudine 治療曾接觸之核苷類似物的 HIV 臨床分離菌株其敏感度會降低。臨床試驗證實併用 lamivudine 與 zidovudine，對先前未經抗反轉錄病毒藥物治療的分離菌株可以延緩其出現單獨地 zidovudine 抗藥性。

體外試驗中的敏感度試驗尚未經標準化且結果亦可能因不同的方法而有變異。體外試驗中對 lamivudine 和/或 zidovudine 的 HIV 感受性和藥物治療所可能產生的臨床反應則尚在研究當中。

Lamivudine 與 zidovudine 經常與其他同種類的核苷反轉錄酶抑制劑或其他不同種類的抗反轉錄病毒劑 (蛋白酶抑制劑、非核苷反轉錄酶抑制劑) 一起使用於抗反轉錄病毒合併療法中。

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 突變病毒株的病人仍可顯示其治療效果。

暴露後的預防 (PEP)

國際認可的規範 (疾病管制及預防中心-1998 年, 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。建議抗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。即使是馬上使用抗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 和 zidovudine 在腸道之吸收良好。成人口服 lamivudine 的生體可用率為 80-85 %，而 zidovudine 為 60-70 %。

在一項生體相等性(bioequivalence)研究中比較 *COMBIVIR* 和 *3TC* 150 毫克及 *RETROVIR* 300 毫克錠劑併用的情況。而食物對吸收速率及程度的影響也進行研究。當給予空腹病人 *COMBIVIR* 和 *3TC* 150 毫克及 *RETROVIR* 300 毫克錠劑分開給予時具生體相等性。

在 *COMBIVIR* 給藥後，lamivudine 和 zidovudine 的 C_{max} 值(95%的信賴區間)分別為 1.5(1.3-1.8)g/ml 及 1.8(1.5-2.2) g/ml。平均(範圍)lamivudine 和 zidovudine 的 t_{max} 值分別為 0.75(0.50-2.00)小時及 0.50(0.25-2.00)小時。Combivir 與食物同時服用後，lamivudine 和 zidovudine 的吸收程度(AUC)及半衰期的評估值和空腹時的情況相同，但吸收速率(C_{max}, t_{max})較慢。根據這些資料，*COMBIVIR* 可於飯前或飯後給予。

壓碎藥錠後加入少量半固態食物或液體服用應不會對藥物性質產生影響，因此也應不會改變臨床療效。此結論係基於病人壓碎藥錠後 100%加入少量半固態食物或液體並立即服用的假設，從藥物活性成份的物化和藥動學特性、以及體外試驗 lamivudine-zidovudine 藥錠於水中的溶解行為推論而來。

【分佈】

Lamivudine 和 zidovudine 的靜脈研究顯示其平均擬似分佈體積分別為 1.3 和 1.6L/kg。Lamivudine 在治療劑量範圍內呈線性藥物動力學特性，且和主要的血漿蛋白(白蛋白)的結合率有限(在體外試驗中<36%的血清白蛋白)。Zidovudine 和血漿蛋白結合率為 34%至 38%。不必考慮 *COMBIVIR* 與蛋白結合部位置換有關的交互作用。

數據顯示 lamivudine 和 zidovudine 會通過中樞神經系統，並到達腦脊髓液(CSF)。Lamivudine 和 zidovudine 在口服 2-4 小時後在 CSF/血清的平均濃度比率分別約為 0.12 及 0.5。Lamivudine 的真正穿透程度或與臨床有效性間的相關性則仍待了解。

【代謝】

Lamivudine 的代謝作用並不是主要的排除路徑。Lamivudine 主要是以原態形式經由腎臟排泄達到清除的目的。因肝臟代謝作用只佔小部份(5-10%)且血漿結合率低，因此代謝性藥物和 lamivudine 產生交互作用的可能性很低。Zidovudine 的 5'-glucuronide 為血漿及尿液中的主要代謝物，約佔腎臟排泄藥物的 50-80 %。Zidovudine 在靜脈給藥後的代謝物為 3'-amino-3'-deoxythymidine(AMT)。

【排除】

Lamivudine 之排除半衰期為 5 至 7 小時。Lamivudine 的平均全身清除率約為 0.32 L/h/kg，主要是經由有機性陽離子傳遞系統的腎臟來清除(> 70%)。在 zidovudine 的靜脈研究中，平均最終血漿半衰期為 1.1 小時，而平均全身清除率為 1.6 L/h/kg。Zidovudine 腎臟清除的估計值為 0.34L/h/kg，主要是經由腎臟之腎小球過濾作用及主動腎小管分泌作用。

- **特殊病人族群**

老人：

尚未有 65 歲以上老人有關 lamivudine 和 zidovudine 之藥物動力學資料。

孩童：

對年齡 5 至 6 個月以上的孩童，zidovudine 的藥動學特性與成人相似。Zidovudine 可從腸道吸收，在所有針對成人和孩童研究的劑量中，生體利用率為 60 至 74%，平均值 65%。服用劑量為 120 mg zidovudine (於液體中)/m² 體表面積後的 C_{SSmax} 量為 4.45 μM (1.19 μg/ml)，劑量為 180 mg/m² 體表面積時則是 7.7 μM (2.06 μg/ml)。孩童每日服用 180 mg/m² 劑量四次產生的全身接觸量(24 小時 AUC 40.0 hr μM 或 10.7 hr μg/ml)，與成人每日服用 200 mg 劑量六次產生的全身接觸量(40.7 hr μM 或 10.9 hr μg/ml)相同。

針對 6 位年齡 2 至 13 歲的 HIV 感染孩童受試者，在每日服用三次 120 mg/m² zidovudine 以及轉換成每日兩次 180 mg/m² 後皆評估其 zidovudine 血漿藥動學。每日服用兩次療法的血漿中全身接觸量(每日 AUC 和 C_{max})，與每日服用三次但每日總劑量相同的全身接觸量相當。

一般來說，孩童病人的 lamivudine 藥動學與成人相似。然而，年齡低於 12 歲的孩童病人其絕對生體利用率(約 55-65%)較低。此外，年齡較低的孩童病人其全身廓清率較高，然後隨年齡增長而減少，約 12 歲時即與成人相當。由於這些差異，孩童的 lamivudine 建議劑量(3 個月至 12 歲；約 6 kg 至 40 kg)為 8 mg/kg/day。此劑量會達成平均 AUC₀₋₁₂ 範圍約 3,800 至 5,300 ng.h/ml。最近的研究結果指出，與其他年齡群組相比，2 歲以上至未滿 6 歲的孩童接觸量降低約 30%。目前仍有待支持本結論的進一步數據出爐。至今現有的數據並未暗示 lamivudine 對此年齡層療效較差。

腎臟功能不全：

於腎臟功能有障礙的病人的研究中顯示，由於腎臟廓清率的下降，會導致 lamivudine 在血中濃度曲線下面積 (AUC) 上升，因此病人的肌酸酐 (creatinine) 廓清率若低於 50 毫升/分鐘 (ml/min) 則需降低其劑量。嚴重腎衰竭病人的 zidovudine 濃度會增加。

肝功能不全：

有限的肝硬化的病人所得之資料顯示，肝功能不全的病人因醛糖酸化作用 (glucuronidation) 的減少，可能會發生 zidovudine 累積的現象。因此對於嚴重肝功能受損的病人可能需要調整 zidovudine 的劑量。

孕婦：

孕婦之 lamivudine 和 zidovudine 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，當嬰兒出生時，其 lamivudine 血清濃度與分娩時之母體及臍帶濃度相似。在血漿中測得的 zidovudine 和觀察到的結果都與 lamivudine 相似。

臨床資料

抗反轉錄病毒懷孕資料庫(The Antiretroviral Pregnancy Registry)已經收到超過 11,000 筆在懷孕中有暴露於 lamivudine 並順利生產的資料。其中包含超過 4,500 筆資料是在懷孕第一期暴露於 lamivudine，超過 7,200 筆是在懷孕第二期與第三期間暴露於 lamivudone，但其中產生生育缺陷者分別為 143 和 207 筆。在懷孕第一期出現缺陷的發生率(95%信賴區間)為 3.1% (2.6, 3.7%)，而在第二期與第三期的發生率為 2.9% (2.5, 3.3%)。根據抗反轉錄病毒懷孕資料庫(APR)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間暴露於 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 lamivudine 或 zidovudine 分別和背景參考值相比，並未觀察到主要生育缺陷的比率有明顯升高。

【臨床前安全性資料】

在 lamivudine 併用 zidovudine 的研究中並未觀察到有毒性加成作用。兩種藥物併用的臨床相關性影響為貧血、嗜中性白血球減少症及白血球減少症。

● 致癌性、致突變性

在長期口服致癌性的大鼠及小鼠研究結果中，lamivudine 未顯示有任何致癌的可能性。

於大鼠及小鼠之 zidovudine 口服致癌性研究結果中，發現晚期出現陰道上皮細胞腫瘤。目前不論是在性別或其他物種中，並沒有觀察到與 zidovudine 相關之腫瘤。在一系列陰道致癌性研究中則證實，陰道腫瘤的產生是因為齧齒類動物的陰道上皮細胞長期暴露於尿液中高濃度未代謝的 zidovudine 這項假說。齧齒類動物致癌性對於人類的預測值研究還不確定，並且依此方式進行而在臨床上具有顯著意義的發現還並不十分清楚。

此外，目前已進行兩組小鼠經胎盤致癌性的研究，其中一個研究是由美國國家癌症研究所進行，在母鼠懷孕的第 12 到第 18 天，給予母鼠 zidovudine 最大耐受劑量，初生小鼠出生一年後，發現在最高劑量組(420 毫克/公斤/體重)會增加小鼠肺臟、肝臟和雌鼠的生殖道中腫瘤產生的機率。

第二個研究則給予小鼠最高劑量達 40 毫克/公斤的 zidovudine 24 個月，包含暴露藥物於開始形成胎鼠的懷孕第 10 天。治療相關的結果僅限於小鼠晚期發生陰道上皮細胞腫瘤，其結果與標準口服致癌性研究的結果具有相似的發生率和相同的時間點發病。因此第二個研究結果提出，沒有證據顯示 zidovudine 具有經胎盤的致癌性的風險。

綜合第一個研究結果顯示有經胎盤致癌性的假設性風險，然而感染 HIV 的孕婦服用 zidovudine 已證明會降低母嬰垂直感染的機率。

Lamivudine 和 zidovudine 在細菌試驗中都不具突變性，但如同許多核苷類似物，在哺乳動物之體外試驗中都仍具有這類活性，例如老鼠淋巴瘤分析試驗。體內研

究中，lamivudine 在高於臨床血漿值 40-50 倍的劑量下未顯示具有任何遺傳毒性。因為 lamivudine 的體外突變性活性無法在體內試驗中得證，因此 lamivudine 對接受治療的病人來說不應被視為具遺傳毒性危險性。

Zidovudine 在老鼠核仁試驗中，在口服多次劑量後顯示具碎裂性作用 (clastogenic effect)。從接受 zidovudine 治療的 AIDS 病人所取得之血液淋巴細胞檢體中，亦觀察到較高數目的染色體斷裂現象。一項前導型的研究證實，zidovudine 會嵌入成人 (包括感染 HIV 的孕婦正以服用 zidovudine 治療；或是預防母嬰垂直感染) 白血球細胞核中的 DNA，服用 zidovudine 治療的孕婦也發現，zidovudine 會嵌入嬰兒臍帶血中的白血球 DNA。此結果所引發的臨床表現則尚待了解。

• 生殖毒理學

在動物的生殖研究顯示 lamivudine 和 zidovudine 會通過胎盤，而此項結果在人類的生殖研究中也已確認。對懷孕兔子投予相當於人類全身性暴露量的 lamivudine，會使早期胚胎死亡小幅度增加。然而，大鼠在非常高的全身性暴露量下，並沒有胚胎死亡的證據。Zidovudine 只有在極高的全身性暴露量下，才會在這兩種動物中看得到類似的作用。

在動物的研究中顯示 lamivudine 並不會導致畸胎。當 zidovudine 於母體毒性劑量下，會增加胚胎小鼠在器官形成時導致畸型的機率，但是目前沒有證據顯示低劑量下會有胚胎異常的情況。

在母鼠和公鼠的研究中沒有證據顯示 zidovudine 和 lamivudine 會影響生育力。

藥劑學特性

【賦形劑】

microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate, colloidal silicon dioxide, magnesium stearate, Opadry white.

【不相容性】

無任何已知的不相容性。

【有效期限】

有效期限標示於包裝外盒上。

【貯存注意事項】

貯存溫度切勿超過 30°C。

【容器之性質與內容物】

包裝：4-1000 錠 盒裝/瓶裝

版本編號: GDS20/IPI08

版本日期: 10 November 2016

製造廠及包裝廠：GLAXOSMITHKLINE PHARMACEUTICALS S.A.

廠 址：UL. GRUNWALDZKA 189, 60-322 POZNAN, POLAND

藥 商：荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司

地 址：台北市忠孝西路一段 66 號 24 樓

Trade marks are owned by or licensed to the ViiV Healthcare group of companies.

©2016 ViiV Healthcare group of companies or its licensor.