

干安能錠 100 毫克

Zeffix Tablets 100mg

衛署藥製字第 043302 號

本藥須由醫師處方使用

【成份】

干安能錠劑(Zeffix Tablets)每顆含有 100 毫克的 lamivudine。此錠劑為橘褐色之膜衣錠，兩面微凸且一面刻有"GX CG5"字樣。

【適應症】

患有慢性 B 型肝炎且帶有 B 型肝炎病毒複製跡象之患者。

【用法與用量】

12 歲以上之青少年及成人：Zeffix 之建議劑量為 100 毫克，每天一次。

Zeffix 可以單獨或與食物一起服用。

在 Zeffix 治療期間應監測病患的順從度。

若具有免疫活性的病人，發生有 HBeAg 和 HBsAg 血清轉變(seroconversion)的現象時，則需考慮停止治療。若發生失去療效而有肝炎復發的跡象時，亦可考慮停止治療。

如果停用 Zeffix，應定期監測病患出現復發性肝炎的可能性(請參看警語與注意事項)。

對於代償不全肝病的患者，不建議中斷治療。

目前沒有足夠的數據可以證實在停止使用 Zeffix 治療後，會有長期持續的血清轉變現象。

Zeffix 應依照現有正式的建議來使用。

腎功能不全患者：

在中度至嚴重腎功能損壞的病人，由於腎清除率的降低，Lamivudine 的血中濃度(AUC)會增加。

肝功能不全患者：

肝功能不全，包括末期肝疾等待移植的病患中所獲得的數據顯示，肝功能不全並不會顯著影響 lamivudine 的藥物動力學特性。依據這些數據可知，肝功能損壞的病患，除非同時也有腎功能損壞的情況，否則不需要調整劑量。

【禁忌症】

Zeffix 禁用於已知對 lamivudine 或此製劑中任何其他成份過敏之患者。

【警語與注意事項】

只有在沒有其他抗藥性基因屏障(genetic barrier to resistance)較高的抗病毒藥物適合使用時，才可考慮開始 lamivudine 的治療。

在開始及繼續使用 Zeffix 治療的期間，應由熟悉治療慢性 B 型肝炎的醫師來為病患進行定期的監測。

在 Zeffix 停止使用後，有些慢性 B 型肝炎的病患，在臨床或實驗室檢驗數據方面，可能出現復發性肝

炎的跡象，如果這些人還患有肝代償不全性肝病，那可能會導致更嚴重的後果。

如果停止服用 ZEFFIX 或是有藥效減退的情形，某些患者可能會在臨床表徵上或是在實驗診斷數值上呈現有復發性肝炎的現象。通常患者是因為血清中的 ALT 值升高及 B 型肝炎病毒 DNA 的再現，而診斷出肝炎惡化。更多有關於接受治療後發生 ALT 值升高的機率之資料，請參見表 4。多數情況不需要進行特別治療即可自行恢復。死亡事件的發生非常罕見，而且無法確定是否與停止服用 ZEFFIX 有因果關係。

一旦 Zeffix 停藥，病患都應接受至少 4 個月的定期監測：包括臨床及血清肝功能檢測(ALT 及膽紅素濃度)以觀察是否有復發性肝炎之跡象。對於治療後卻又罹患復發性肝炎的病毒，目前並沒有足夠的資料證實再使用 Zeffix 治療的好處。

在中度至嚴重腎功能損壞的病人，由於腎清除率的降低，Lamivudine 的血中濃度(AUC)會增加。因此，在肌酸酐清除率每分鐘在 50 毫升以下的病患，使用劑量必須降低（請參見用法與用量）。

接受肝臟移植及患有深度肝病的患者因病毒複製活躍而有高度危險，由於這類患者的肝功能處於邊緣狀態，中斷 ZEFFIX 的治療或治療過程中失去療效可能會活化肝炎，引起嚴重甚至致命的代償不全。因此建議在治療期間定期監測這類患者其與 B 型肝炎相關的肝腎功能參數及抗病毒反應。無論因任何原因而中斷治療，都建議對患者的監測至少要持續到治療停止後 6 個月。在治療過程中或治療結束後若病患曾有肝功能不全的現象，則應對其做頻繁的監測。

有關正在接受免疫抑制治療包含癌症化療的病患，使用 ZEFFIX 的資料很有限。

HBeAg(B 型肝炎 e 抗原)為陽性或陰性的病人，若發展為 YMDD (tyrosine-methionine-aspartate-aspartate)突變型 HBV(B 型肝炎病毒)時，可能會減少對 lamivudine 的療效反應，導致 HBV DNA 與 ALT 濃度較前次治療時高。為了降低接受 lamivudine 單一療法的病人產生抗藥性的風險，如果在治療 24 週(或以上)仍能測得血清 HBV DNA 時，應考慮轉換成或加入其他對 lamivudine 無交叉抗藥性的藥物(參見臨床試驗資料)。

對於同時感染 HIV，且目前正在使用或計畫將接受包括 lamivudine 的抗反轉錄病毒治療的病患，其一般使用於 HIV 感染之劑量應維持。

對於接受 Zeffix 治療的孕婦，目前有關 B 型肝炎病毒在母體-胎兒間傳播的資料有限。但仍應遵循幼兒 B 型肝炎病毒免疫法的標準建議程序，施打 B 型肝炎免疫球蛋白或/及疫苗。

目前尚未證實使用 Zeffix 能降低 B 型肝炎病毒傳染給他人的可能性，故仍應特別注意，並應告知病患。

【交互作用】

由於有限的代謝率及血漿蛋白之結合率，且幾乎以原態完全經由腎臟排除，故 lamivudine 代謝性的交互作用很少。ZEFFIX 主要是經由有機陽離子主動分泌路徑來排除。

和其他藥物同時使用時，應該考慮到交互作用的可能性，特別是在這些藥物的主要排除路徑都是經由有機陽離子運輸系統的主動性腎小管分泌時(例如 trimethoprim)。對於只有部份是經由此機制來排除的藥

物(例如 ranitidine、cimetidine)，則不會和 ZEFFIX 有交互作用。另外，那些主要經由主動有機陰離子路徑或由腎小球過濾來排除的藥物，在臨床上不大可能和 ZEFFIX 產生顯著的交互作用。

和 lamivudine 有關的交互作用

Trimethoprim/sulphamethoxazole:服用 trimethoprim/sulphamethoxazole 160 毫克/800 毫克，會增加 ZEFFIX 的濃度約 40%。ZEFFIX 並不會影響 trimethoprim 或 sulphamethoxazole 的藥物動力學特性：除非病患有腎臟損壞的情況，否則不需要調整劑量。

Zidovudine:當 zidovudine 和 ZEFFIX 同時使用時，zidovudine 的血中最大濃度會呈現中度的增加 (28%)，然而，整個血中的暴露程度(AUC)則沒有顯著改變。Zidovudine 並不會影響 ZEFFIX 的藥物動力學特性(請參見藥物動力學)。

Emtricitabine:當這兩種藥物同時服用，ZEFFIX 可能會抑制 Emtricitabine 細胞內的磷酸化，因此 ZEFFIX 不建議和 Emtricitabine 併用。

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

Alpha-interferon:當 ZEFFIX 和 α -interferon 併用時，尚未發現其間有藥物動力性的交互作用存在。對於同時接受 Zeffix 和一般免疫抑制劑(例如，cyclosporin A)的病患，在臨床上並未觀察到顯著的不良交互作用；儘管如此，目前仍未有進行正式的交互作用研究。

【懷孕與授乳】

生育力：

動物之生殖研究顯示其不影響雄性或雌性之生育力。

懷孕：

在抗反轉錄病毒懷孕資料庫(The Antiretroviral Pregnancy Registry)中，已有超過 11000 名婦女在懷孕或產後使用 lamivudine 而被評估。其中治療 B 型肝炎的婦女不到 1%，絕大多數婦女都是服用更高劑量或併用其他藥物來治療 HIV。依照可使用的人類資料顯示，使用 lamivudine 和背景參考值相比，並無提高主要生育缺陷的風險(請見臨床試驗)。然而懷孕婦女並沒有足夠控制良好的臨床試驗研究，因此使用 lamivudine 在懷孕時的安全性仍尚未被建立。

人體研究已證實 ZEFFIX 可以穿過胎盤。

只有在臨床利益重於危險時，lamivudine 才可考慮使用於懷孕期間。雖然動物研究(參見臨床前的安全性數據)無法直接預測人類反應，但是在動物沒有發現致畸胎性的證據。而在兔子的研究顯示了早期胚胎流失的潛在危險性，但在大鼠的研究則並未觀察到。

對於那些使用 Zeffix 治療後才懷孕的病患，應該考慮到停藥後可能造成復發性肝炎的可能性。

授乳：

無論是 150 毫克或是 300 毫克，重覆口服 Lamivudine 一天兩次後，其分泌到人類乳汁中的濃度(0.5 - 8.2 $\mu\text{g/mL}$)與血清中的濃度相似。在其他試驗中，重覆口服 Lamivudine 150 毫克一天兩次後，其乳汁與母體血漿濃度比率介於 0.6 到 3.3。嬰兒的血清 Lamivudine 濃度中位數範圍介於 18 到 28 ng/mL ，其中有一個試驗無法測得嬰兒的血清 Lamivudine 濃度(分析靈敏度為 7 ng/mL)。這個發現的臨床關聯性尚屬未知。

從動物研究的數據看來，新生大鼠經由母體乳汁接受了較高濃度的 ZEFFIX，示意人類乳汁中 lamivudine 之濃度對於哺乳的嬰兒而言，不至於產生毒性。

只有在預期的臨床利益大於對嬰兒可能的風險時，Zeffix 才可以考慮使用於授乳的母親。不管是停止授乳或是停止/避開 Zeffix 治療的決定，都必須考量哺乳對幼兒的利益及治療對母體的利益。

【對開車與操作機械的影響】

過去並未有針對 lamivudine 影響開車或操作機械的研究報告。再者，從此藥的藥理特性亦無法預測藥物對這類活動有不良影響。

【副作用】

臨床試驗資料

從慢性 B 型肝炎病人的臨床研究中可知，Zeffix 具有良好的耐受性。使用 Zeffix 治療的病人，其副作用以及實驗診斷數值異常(除了 ALT 值和 CPK 值的上升之外)的發生率，和使用安慰劑者是相當的(參見表 3)。最常見的副作用報告是不舒服、疲勞、呼吸道感染、頭痛；腹部不適及疼痛、噁心、嘔吐與下痢。

表 3

不良事件	臨床試驗數據： 整合第 III 期臨床試驗數據	
	安慰劑 (n=200)	Zeffix 100 毫克 (n=416)
倦怠不適/疲勞	28%	26%
呼吸道感染	17%	19%
頭痛	21%	22%
腹部不適/腹痛	17%	15%
噁心/嘔吐	17%	16%
腹瀉	12%	14%
接受治療期間 ALT 值升高†	13%	13%
完成治療之後 ALT 值升高††	8%	19%
CPK 值升高†	5%	9%

† 患者在接受治療期間發生第 III 級或第 IV 級實驗診斷數值異常之百分比。

†† 患者在完成治療之後發生第 III 級或第 IV 級 ALT 值升高之百分比。

不良反應依照其發生部位與發生頻率列於下方。僅針對與 ZEFFIX 治療至少可能有因果關係的不良反應進行發生頻率分類。發生頻率的分類定義如下：非常常見 ($\geq 1/10$)，常見 ($\geq 1/100$ 至 $< 1/10$)，不常見 ($\geq 1/1000$ 至 $< 1/100$)，罕見 ($\geq 1/10,000$ 至 $< 1/1000$) 以及非常罕見 ($< 1/10,000$)。

下表所列的不良反應發生頻率分類是估計的結果，因為大部份可以用來計算不良反應發生率的數據都無法取得。非常常見與常見不良藥物反應是根據臨床試驗資料判定，安慰劑組的背景發生率(background incidence)未被列入考慮。而在上市後監測調查中所發現的不良藥物反應則被列為罕見或非常罕見。

肝膽障礙

非常常見： ALT 值升高。

相對於安慰劑治療組，ZEFFIX 治療組在接受治療後比較常發生 ALT 值升高的情形。然而，根據一項針對代償性肝臟病變患者所進行的對照試驗，並未觀察到在接受治療後 ZEFFIX 治療組與安慰劑治療組之間與 bilirubin 值升高及/或肝功能不全相關的 ALT 值升高情形有任何差異。這些復發性肝炎事件的發生與接受 ZEFFIX 治療或是與原存潛在疾病之間的關係尚未確立(參見警語與注意事項)。

皮膚與皮下組織異常

常見： 皮疹

骨骼肌肉與結締組織障礙

常見： CPK 值升高。

上市後資料

除了臨床試驗所呈報的不良反應之外，下列是在 ZEFFIX 的上市後監測調查中所發現的不良反應。

血液及淋巴系統障礙

非常罕見： 血小板過低。

骨骼肌肉與結締組織障礙

常見： 肌肉障礙；包括肌肉疼痛及抽筋

非常罕見： 橫紋肌溶解。

雖然與接受 lamivudine 治療之間的關係尚未確立，但是曾有人類免疫缺乏病毒感染(愛滋病)患者發生胰臟炎以及週邊神經病變(或麻木感)的案例報告。在慢性 B 型肝炎患者族群，未觀察到這些不良反應 2 的發生情形在安慰劑治療組與 ZEFFIX 治療組之間有任何差異。

曾有與 nucleoside analogue 合併使用於人類免疫缺乏病毒感染(愛滋病)患者發生乳酸酸血症(通常與嚴重肝臟腫大以及肝臟脂肪變性有關)的案例報告。偶爾會有這些不良反應發生在併有代償性肝臟病變的 B 型肝炎患者的案例報告，不過無法證實這些不良反應與 ZEFFIX 治療有關。

【過量】

在急性動物研究中，給予非常高劑量的 ZEFFIX 並不會導致任何的器官毒性。有關人類在急性攝入過量藥物所產生後遺症的資料有限，目前沒有致死的案例發生，且病患都可復原。Lamivudine 攝入過量通常無特別的徵狀或症狀。

如果發生過量，應監測病患並且提供必要的支持性治療。因為 lamivudine 可經透析排出，所以持續血液透析可以用以治療 Lamivudine 攝入過量的情況，但此方法尚未經研究證實。

【藥理學特性】

藥效學：

藥物治療群-核苷類似物，ATC Code：J05A F05。

ZEFFIX 是在所有試驗細胞株及實驗感染動物中，具有高度對抗 B 型肝炎病毒活性的抗病毒藥。Lamivudine 會經由已經感染及沒有感染的細胞代謝為 triphosphate(TP)衍生物，此為原態化合物的活性形式，在體外試驗中，triphosphate 在肝臟細胞中的細胞間半衰期為 17-19 小時，因 lamivudine-TP 為 B 型肝炎病毒聚合酵素(polymerase)之受質。Lamivudine-TP 嵌入病毒 DNA 鏈中導致鏈結終斷而阻斷 DNA 進一步的合成動作。

故 Lamivudine-TP 不會干擾正常細胞中去氧核苷酸(deoxynucleotide)的代謝作用，對哺乳類之 DNA 聚合酵素 α 和 β 的抑制作用亦相當弱。再者，Lamivudine-TP 對哺乳類細胞 DNA 內容物的影響很小。

有關藥物對粒腺體結構、DNA 內容物及功能影響的研究分析中，Lamivudine 並未顯示有毒性作用。其減少粒腺體 DNA 內容物的能力相當低，且無法永久嵌入粒腺體 DNA，亦不為粒腺體 DNA 聚合酵素 γ 之抑制物。

藥物動力學特性

吸收：

Lamivudine 在腸胃道的吸收良好，成人口服的生體可用率一般介於 80 到 85%之間。口服之後，平均約一小時(t_{max})可達到最大血中濃度(C_{max})。在治療劑量(即 100 毫克，每天一次)下，最大血中濃度的範圍在 1.1 和 1.5 $\mu\text{g/ml}$ 之間，最低血中濃度則為 0.015 到 0.020 $\mu\text{g/ml}$ 之間)。

Zeffix 和食物一起服用會造成 t_{max} 延後與 C_{max} 降低(約降至 47%)，然而，其吸收的總程度(根據 AUC)卻沒有受影響，因此 Zeffix 可在飯前或飯後服用。

分佈：

從靜脈研究所得之平均分佈體積為 1.3 L/kg，Lamivudine 在治療劑量之範圍內，呈現線性的藥物動力學特性，以及低的白蛋白結合比率。

有關 lamivudine 穿透中樞神經系統及達到腦脊髓液(CSF)的數據有限，在口服後 2-4 小時，腦脊髓液和

血清中 lamivudine 的平均濃度比約為 0.12。

代謝：

Lamivudine 主要是以原態經由腎臟排泄來達到藥物的清除。代謝性藥物和 lamivudine 產生交互作用的可能性相當低，因為只有少部份(5-10%)的肝臟代謝，而且其血漿蛋白的結合率很低。

其他藥物製劑對 Lamivudine 之藥物動力學的影響

在細胞試驗中，lamivudine 是多重藥物及毒物排除蛋白 1 (multidrug and toxin extrusion protein 1, MATE1)、MATE2-K 和有機陽離子運輸蛋白 2 (organic cation transporter 2, OCT2) 的受質。當併用 sulphamethoxazole 和 trimethoprim (上述藥物運送蛋白的一種抑制劑) 時，會增加 lamivudine 的血漿濃度 (參見交互作用)。

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。

在細胞試驗中，Lamivudine 是 Pgp 及 BCRP 的受質，然而因 Lamivudine 有高度的生體可用率，故這些運輸蛋白對 lamivudine 應非重要的吸收途徑。因此，當與這些抑制排出運輸蛋白的藥物併用時應不至於會影響 lamivudine 的分佈與代謝。

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 (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，為治療 HBV 建議最高劑量之三倍)時對 OCT1 與 OCT2 受質的血清濃度具有低潛在的影響。

排除：

Lamivudine 的平均全身清除率約為 0.31/h/kg，排除半衰期為 5 到 7 小時。大部份 Lamivudine 是經由腎小球過濾和主動性分泌(有機陽離子運輸系統)以原態排除於尿液中。

Lamivudine 的腎臟清除率約佔了全部清除率的 70%。

特殊病患族群：

腎臟受損病患

對腎臟損壞病患的研究顯示，腎功能不足將影響 lamivudine 的排除作用，肌酸酐清除率每分鐘小於 50 毫升的病患需要降低劑量(請參看用法與用量)。

肝臟受損病患

一項對肝臟損壞病患(沒有 HIV 亦無 HBV 感染)所做的研究顯示，Zeffix 在這類病患群的耐受性良好，且實驗檢驗參數值或 Zeffix 的副作用型態都未改變，因此肝功能損壞並不會影響 lamivudine 的藥物動力學特性。

有關肝臟移植病患的數據有限，就目前資料顯示，肝功能損壞並不會顯著影響 lamivudine 的藥物動力學，除非同時伴隨腎功能不全的現象。

老年人

老年病患中，Lamivudine 的藥物動力學參數顯示，隨著年齡增長而伴隨的腎功能衰退現象，在臨床上並不會顯著影響 lamivudine 的血中濃度，除非病患的肌酸酐清除率每分鐘在 50 毫升以下(請參看用法與用量)。

懷孕婦女

懷孕後期，經由口服投予 lamivudine，其藥物動力學參數與正常未懷孕之成年人相似。出生嬰兒的 lamivudine 血清濃度，相似於生產時母體與臍帶的血清濃度。

兒童

兒童的 Lamivudine 的藥物動力學特性與成人大多相似。

然而，兒童校正的體重口服清除率較高，導致兒童之 AUC 較成人低。依年齡分層的口服清除率在 2 歲最高，而後在 2 到 12 歲逐漸遞減至與成人類似。每公斤體重 3 毫克，每天一次的劑量與成人服用 100 毫克，每天一次能達到相同之 AUC。2-11 歲兒童之建議劑量為每公斤體重 3 毫克，每天一次，最高劑量不超過每天 100 毫克，此劑量可產生與成人建議劑量(100 毫克，每天一次)相當的暴露量。有關 2 歲以下兒童之藥物動力學資料很有限。

臨床試驗資料：

Zeffix 在體內具有強力的抗病毒活性。在治療開始後，Zeffix 即能快速地抑制 B 型肝炎病毒複製，導致持續的 HBV 抑制現象，且血清中的轉胺酵素趨於正常化，肝壞死的發炎活性明顯降低，肝硬化病變速度減慢，以及 HBeAg 的血清轉變增加。在臨床研究中，慢性 B 型肝炎病人會服用 Zeffix 達 4 年，而這些臨床效果在不同人種都是類似的。

針對 800 名 HBeAg 陽性的病患所做的控制臨床試驗，經 Zeffix 一年的治療，顯著的抑制 HBV DNA 的複製 (34-57% 的患者)，血清中的轉胺酵素趨於正常化(40-72% 的患者)，HBeAg 的血清轉變(HBeAg 和 HBV DNA 消失而 HBeAb 產生，16-18% 的患者)，病理狀況的改善(38-52% 的患者)，肝纖維化速度減慢(3-17% 的患者)，肝硬化病變速度減慢(1.8% 的患者)。

在停藥將近 2 年後，HBeAg 血清轉變的現象有 81% (34/42) 的患者仍可維持，此外有 21%(9/42) 的患者可達成 HBsAg 的血清轉換。

經一年控制臨床試驗的治療卻沒有發生 HBeAg 血清轉變的患者，再持續接受 2 年 Zeffix 治療後有 60% (77/128) 的患者肝發炎的現象明顯降低，51% (26/51) 的患者橋狀纖維化的現象改善。在另一臨床試驗中，經過 4 年的 Zeffix 治療後，有 47% (27/58) 的患者發生 HBeAg 的血清轉變(HBeAg 消失而 HBeAb 產生)，而這些患者有 59% (24/41) 其原本血清中的轉胺酵素值不正常的。

在治療期間，沒有發生 HBeAg 血清轉變的病患，在停止使用 Zeffix 後，會造成 HBV 複製的回復，不論是 DNA 抑制或還是血清胺基轉胺酵素，均會在 2-6 個月內回復到治療前之程度。

在終止治療後觀察患者最久達 16 週，發現接受 Zeffix 治療組比安慰劑治療組更常出現治療後 ALT 值升高的情況。在一項於第 52 週終止治療的試驗中，分別比較 Zeffix 治療組與安慰劑治療組在第 52 週以及第 68 週的 ALT 值上升的情形，結果列於表 4。

異常值	ALT 值上升的患者數/ 觀察患者數 [#]	
	Zeffix	安慰劑
ALT 值 ≥2 倍基礎值	37/137 (27%)	22/116 (19%)
ALT 值 ≥3 倍基礎值 [†]	29/137 (21%)	9/116 (8%)
ALT 值 ≥2 倍基礎值；且絕對 ALT 值 >500 IU/L	21/137 (15%)	8/116 (7%)
ALT 值 ≥2 倍基礎值；bilirubin >2 倍 ULN 且 ≥2 倍基礎值	1/137 (0.7%)	1/116 (0.9%)

[#]每位患者都有可能在一個或多個項目中被呈現。

[†]等同於第 3 級毒性(根據 WHO 的修正版標準)。

ULN = Upper limit of normal 正常值上限。

對 286 個 2-17 歲的 B 型肝炎患者所做的對照組控制研究顯示，與使用安慰劑者相較，接受 Zeffix 治療 1 年的病患有較佳的病毒學反應(HBeAg 及 HBV DNA 消失) (23%【44/191】比 13%【12/95】)。較多的 ALT 數值正常化(55%【100/183】比 13%【11/88】)。在接下來 6 個月的分類追蹤研究中，接受 Zeffix 治療 1 年而有反應的病人在停止治療後，有 83%【33/40】能保持完全的病毒學反應；而接受 Zeffix 治療 1 年沒有反應的病人再繼續治療 6 個月後，有額外 10%【12/123】達成完全的病毒學反應，而在 18 個月內累積完全的病毒學反應率為 28%【45/163】。

在體外試驗中，已證實 B 型肝炎病毒有一部份族群對於 Zeffix 的敏感性較低。在那些使用 Zeffix 時曾偵測到血清中 B 型肝炎病毒 DNA 程度有回轉的 B 型肝炎病人體內，可以發現到這些 B 型肝炎病毒變異種(YMDD)變異型的 B 型肝炎病毒的存在。隨著接受治療時間的增長，B 型肝炎病毒發生 YMDD 變異(以聚合酶連鎖反應偵測)的機率會提高；治療一年後，變異機率增加 20%，治療三年後，變異機率增加 53%，治療四年後，變異機率增加 70%，而在免疫機制異常的患者族群，變異機率則可能會更高。

儘管 YMDD 變異型 HBV 的出現，與使用安慰劑的病人相較，使用 Zeffix 治療 1 年後的病人，仍明顯有較低的血清 B 型肝炎病毒 DNA 和 ALT 濃度，以及改善的肝臟組織。治療 2 年後，帶有 YMDD 變異型 HBV 型 B 型肝炎病毒的病人，仍維持較治療前為低的血清 B 型肝炎病毒 DNA 和 ALT 濃度，且部份的患者有 HBeAg 的血清轉變，不良反應的類型在有無帶有 YMDD 變異型和 HBV 型 B 型肝炎病毒的病人中都是類似的。

基於 YMDD 突變型 HBV 的風險，若病人在接受 lamivudine 單一治療的 24 週(或以上)仍能測得血清 HBV DNA，不應繼續 lamivudine 單一治療(參見警語與注意事項)。

對 HBeAg 陰性的 B 型肝炎患者，Zeffix 的療效和被原始型 B 型肝炎病毒感染的患者類似，(經 1 年治療後有 71%可抑制 HBV DNA 的複製，67%血清中的轉胺酵素趨於正常化及 38%Knodell HAI 指數改善。)如果

在 1 年的 Zeffix 治療後停藥，大部份 HbeAg 陰性的 B 型肝炎患者其 HBV DNA 的複製會回復。有限的資料顯示若對這類患者延長 Zeffix 的治療到 2 年，可維持其 HBV DNA 複製的抑制及血清中轉胺酶的正常化。對於 HBeAg 陰性的 B 型肝炎患者，無論是否有 YMDD 變異型 B 型肝炎病毒，在治療或治療後其發生嚴重不良反應的機率是類似且很低的。

在沒有對照組的試驗中，在肝臟移植之前或期間，Zeffix 的使用可抑制 B 型肝炎病毒 DNA 及使血清中轉胺酶正常化，若在移植後持續使用 Zeffix，可減少移植後 HBV 的再感染，促進 HBsAg 的消失，並且 1 年存活率達 76-100%，這些試驗為沒有對照組，且被視為不適用於代償不全肝病者。

對於肝臟移植的患者，由於同時有免疫抑制，如預期的經過 52 星期的治療後發生變異型 B 型肝炎病毒的比較高(36-64%)，免疫正常的慢性 B 型肝炎患者為(14-32%)。然而研究顯示，YMDD 變異型 B 型肝炎病毒的產生與肝病惡化的進程並無關係，因此多數的患者仍能由持續的 Zeffix 治療中獲益。

使用 Zeffix 作單一治療與單獨或合併使用 α -interferon 來治療慢性 B 型肝炎相較，其病患的組織反應或 HbeAg 血清轉變之速度，在各治療組之間皆沒有出現顯著的差異。Zeffix 的安全性在治療上優於 α -interferon。

目前沒有任何同時感染 Delta 肝炎的患者使用 Zeffix 的療效資料。

抗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，其中不到 1% 是治療 B 型肝炎的婦女，而資料庫中包含超過 4500 筆暴露資料是在懷孕的第一期，超過 7200 筆資料是在第二和第三期，而產生生育缺陷者分別為 143 和 207 筆。在懷孕第一期產生缺陷的盛行率(95%信賴區間下)為 3.1% (2.6%, 3.7%)，在第二和第三期為 2.9%(2.5%, 3.3%)。在這群懷孕婦女的參考族群中，背景值的生育缺陷為 2.7%。

臨床前的安全性數據

在動物毒性研究中，給予高劑量的 Zeffix 並不會導致任何器官性毒性。在最高劑量下 lamivudine 會輕微影響肝臟及腎臟功能的生化指標，並伴隨著偶發性肝臟重量減輕的現象。曾發現有少數紅血球與嗜中性白血球數目減少的病例報告，這可能與 lamivudine 有臨床上的相關性。

Lamivudine 在細菌試驗中未顯示具有突變性，但如同許多核苷類似物，在體外之細胞遺傳分析(In vivo cytogenetic assay)及老鼠淋巴瘤試驗(lymphoma assay)中都具有活性。但在體內試驗中，Lamivudine 在血漿濃度高於預期之臨床血漿濃度的 60-70 倍下，亦不具有遺傳毒性(genotoxicity)，因 Zeffix 在體外試驗的突變活性無法在體內試驗中得到證實，所以 Zeffix 對於接受治療的病患來說，並不代表其具有遺傳毒性的危險性。Zeffix 用於大鼠及老鼠的長期致癌性研究結果未顯示有任何致癌性的可能性。

動物的生殖性研究並無證據顯示具致畸胎性，亦不影響雄性或雌性大鼠的生育力。Lamivudine 於懷孕兔子會稍微增加早期胚胎流失的風險，其暴露量與人類暴露量相當。然而，在大鼠研究中使用了相當於約 60 倍臨床暴露量(依據 C_{max})的 lamivudine，無證據顯示會造成胚胎流失。

藥劑學特性

【賦形劑】

核錠：

Microcrystalline cellulose.

Sodium starch glycolate.

Magnesium stearate.

膜衣：

Hypromellose.

Titanium dioxide.

Macrogol 400.

Polysorbate 80.

Synthetic yellow and red iron oxides.

【貯架期】

有效日期標示於包裝外盒上。

【藥物儲存注意事項】

請於 30°C 以下儲存。

【包裝】

1000 粒以下盒裝。

【版別】

GDS17/IPI09

Date of issue: 06 July 2017

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六十六號二十四樓

製造廠：聯亞藥業股份有限公司新竹廠

廠址：新竹縣湖口鄉中興村光復北路 45 號

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

©2018 GSK group of companies or its licensor.