

速汰滋 膜衣錠 150 毫克

**3TC Film Coated Tablet 150 mg**

衛署藥輸字第 022075 號 本藥須由醫師處方使用

速汰滋 內服液劑

**3TC Oral Solution**

衛署藥輸字第 022074 號 本藥須由醫師處方使用

### 【定性及定量組成】

3TC 口服液劑，含有 10 毫克/毫升(mg/ml) lamivudine 於 20% (w/v) 蔗糖溶液中，其外觀為澄清，透明至微黃之液體。

3TC 膜衣錠，每錠含有 lamivudine 150 毫克 (mg)。

— 150 mg：白色菱形膜衣錠，具刻痕，雙面印有“GX CJ7”字樣。

### 【劑型】

口服液劑

膜衣錠

### 【臨床特性】

#### 【適應症】

與其他抗反轉錄病毒劑(anti-retroviral agents)合併使用，治療成人及兒童之人類免疫缺乏病毒(HIV)感染。

#### 【用法、用量】

3TC 為處方用藥。3TC 的治療必須由對處置 HIV 感染有經驗的醫師開始。

3TC 在服藥時可以選擇空腹或隨餐服用。

為確保能給予病人完整的劑量，理想狀況下，請吞服此錠劑，勿磨粉。對於不適合服用錠劑之病人，3TC 具有口服液劑型。或者，可將此錠劑磨粉加入少量半固體的食物或液體，並儘速服用（請見藥品動力學）。

**體重至少 25 公斤的成人、青少年與兒童：**

3TC 之建議劑量為每日 300 毫克，可以選擇每日服藥 2 次，每次 150 毫克(15 毫升口服液劑或 150 毫克一顆) 或每日服藥 1 次，每次 300 毫克(30 毫升口服液劑或 150 毫克二顆) (見警語與注意事項)。

**大於三個月且體重少於 25 公斤的兒童：**

口服液劑

建議劑量為每日兩次，每次 0.5 毫升/公斤 (5 毫克/公斤)或每日一次 1 毫升/公斤

(10 毫克/公斤)，每日最高劑量 300 毫克 (見警語與注意事項)。

#### 150 mg 刻痕錠劑

**體重在 14 至小於 20 公斤的兒童：**3TC 之口服建議劑量為一次半顆的錠劑，一天兩次或一天一次一顆錠劑。

#### **體重在 20 公斤至小於 25 公斤的兒童：**

3TC 之口服建議劑量為早上服用半顆的 150 毫克錠劑，傍晚服用一顆完整的 150 毫克錠劑或一天一次一顆半錠劑。

#### **體重至少 25 公斤以上的兒童：**

適用成人劑量，一次一顆 3TC 150 mg 錠劑，一日兩次或一次 300 mg，一天一次。

病人在進行 lamivudine 的口服液劑和膜衣錠劑型互換時，應遵循該配方的建議劑量 (參閱 *藥物動力學*)

#### **小於三個月的兒童：**

現有資料不足，無法提出特定的建議劑量 (參閱 *藥物動力學*)

#### **老年人：**

現有資料不足，但在臨床上使用於老年人時建議需特別注意因老化所造成之腎臟功能降低與血液參數的改變對藥物使用上的影響。

#### **腎功能不全：**

中度或重度腎功能不全病人由於廓清率降低 (參閱 *藥物動力學性質*)，使得 lamivudine 的血中濃度(AUC)升高。因此，肌酸酐廓清率(creatinine clearance)低於 50 毫升/分鐘 (ml/min) 之病人，應依照下表調整劑量。當調整後之劑量小於 150 毫克時，建議使用 3TC 口服液劑。

#### **建議劑量-體重至少 25 公斤的成人、青少年與兒童：**

肌酸酐廓清率 (ml/min)	首次劑量	維持劑量
30 至 50	150 mg (15ml)	150 mg (15ml) 每日一次
15 至 30	150 mg (15ml)	100 mg (10 ml) 每日一次
5 至 15	150 mg (15ml)	50 mg ( 5 ml ) 每日一次
<5	50 mg (5 ml)	25 mg (2.5 ml) 每日一次

沒有腎功能不全的兒童病人服用 lamivudine 的可用資料。年齡至少大於三個月且體重少於 25 公斤的兒童應考慮減少劑量和/或增加給藥間隔。可使用同樣的百分

比來調低腎功能不全兒童之劑量。

**建議劑量-大於三個月且體重少於 25 公斤的兒童:**

肌酸酐廓清率 (ml/min)	首次劑量	維持劑量
30 至 50	5 mg/kg	5 mg/kg 每日一次
15 至 30	5 mg/kg	3.3 mg/kg 每日一次
5 至 15	5 mg/kg	1.6 mg/kg 每日一次
<5	1.6 mg/kg	0.9 mg/kg 每日一次

**肝功能不全：**

除非病人合併有腎功能不全(參閱 藥物動力學性質)，否則中度至重度肝功能不全病人不需要調整劑量。

**【禁忌症】**

對 lamivudine 或製劑中任何成分過敏者。

**【警語及注意事項】**

不建議使用 3TC 作為單一療法。

應勸告病人，目前的抗反轉錄病毒療法，包括 3TC 在內，尚未被證實可以避免經由性接觸或血液污染而將 HIV 傳染給他人的危險性。因此，必須繼續採取適當的防範措施。

接受 3TC 或其他抗反轉錄病毒療法的病人，可能繼續發生伺機性感染及其他 HIV 感染的併發症，因此，應由富有治療 HIV 感染經驗的醫師密切觀察其臨床狀況。

**腎功能不全**

中度或重度腎功能不全病人由於廓清率降低，使得 lamivudine 的血中濃度(AUC)升高；因此，必須調整劑量(參閱 用法、用量)。

**胰臟炎**

服用 3TC 的病人曾有發生胰臟炎的報告，但不清楚是由藥物治療或是 HIV 疾病所致。只要病人出現腹痛、噁心、嘔吐或生化標幟升高的現象，就必須考慮胰臟炎的可能性，並且暫時停用 3TC，直到排除胰臟炎的診斷為止。

**乳酸中毒/伴隨脂肪變性之重度肝腫大**

當單獨或合併使用抗反轉錄病毒核酸類似物 (包括 3TC) 治療 HIV 感染時，已有報告指出可能發生乳酸中毒與伴隨脂肪變性之重度肝腫大，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中毒：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 3TC 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 3TC 治療期間，如果病人的臨床症狀或檢驗數據被發現可能產生乳酸中毒伴隨或無伴隨肝炎時（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 3TC。

#### 血脂與血糖

在接受抗反轉錄病毒治療期間，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。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。

#### 免疫復原症狀

在 HIV 感染的病人伴隨著嚴重的免疫功能缺乏的病人，開始給予抗逆轉錄病毒藥物治療(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逆轉錄病毒藥物治療的前數週或月，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。報告指出自體免疫疾病(如：格雷夫斯病，多發性肌炎和格林 - 巴利綜合症)會發生在免疫復原時期，但發病的時間點較多變，可能會在開始治療的數個月後，有時可能是一個非典型的表現。

#### 合併感染 B 型肝炎之病人

3TC 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 3TC 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 3TC，必須考慮定期做肝功能檢測及 HBV 複製指標之監測。

#### 口服液劑

在使用 3TC 口服液劑時，若病人合併罹患有糖尿病，則必須告知病人，3TC 口服液劑每一成人建議劑量中含有 3 公克的蔗糖。

#### 特殊病人族群

##### 小孩

在臨床試驗中，小孩在任何時候併用 3TC 口服液劑和其他抗病毒口服液劑時，病毒抑制力較低，血漿 lamivudine 的暴露量也較低，且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）。

盡可能使用全錠劑之處方，只有在無法使用全錠劑處方和治療 HIV 的益處大於風險(包含較低的病毒抑制力)時，才使用 3TC 口服液劑併用含山梨糖醇之藥物。當長期併用含山梨糖醇之藥物，應考慮更頻繁的監控 HIV-1 病毒量（見藥物交互作用）。

### 【藥品交互作用】

由於代謝與血漿蛋白質結合率均有限，並且 lamivudine 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，如 trimethoprim。其他藥品(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。

**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 3TC 預期不會影響這些藥物運輸蛋白受質在血清中的濃度。

在細胞試驗中，Lamivudine 是 OCT1 及 OCT2 抑制劑，其 IC<sub>50</sub> 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 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 3TC 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 有高度的生體可用率，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 的分佈與代謝。

**與 Lamivudine 相關之交互作用**

**山梨糖醇**:服用單一劑量 3TC 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，會降低 lamivudine 的暴露量(AUC<sub>0-∞</sub>)14%，32% 及 36%，也會降低在成人中的 lamivudine C<sub>max</sub> 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 HIV-1 病毒量 (見警語及注意事項)。

**Zidovudine**:與 lamivudine 併服時，zidovudine 的 C<sub>max</sub> 輕微地增加(28%)；然而，總暴露量(AUC)並沒有明顯變化。Zidovudine 對於 lamivudine 的藥物動力學沒有影響(參閱 藥物動力學性質)。

**Trimethoprim/sulfamethoxazole**:給予 trimethoprim/sulfamethoxazole 160/800 mg (co-trimoxazole) 會因其中之 trimethoprim 而使 lamivudine 暴露量增加

40%。但是，除非病人具有腎功能不全，否則不需要調整 3TC 之劑量(參閱 用法、用量)。Lamivudine 對 trimethoprim 或 sulfamethoxazole 的藥品動力學沒有影響。同時投予 3TC 及較高劑量之 co-trimoxazole 對治療肺囊蟲肺炎 (Pneumocystis jiroveci pneumonia)及弓蟲病(toxoplasmosis)之影響尚未研究。Emtricitabine: 若與 Emtricitabine 併用，3TC 可能會抑制 Emtricitabine 的細胞內磷酸化，此外，3TC 與 Emtricitabine 兩者產生抗藥性的機轉皆是藉由相同病毒逆轉錄酶基因(M184V)的突變所導致。因此，這兩個藥物合併使用療法的療效可能受到侷限。3TC 不建議與 Emtricitabine 或是含有 Emtricitabine 固定劑量之複方併用。

### 【懷孕與授乳】

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，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 lamivudine 會通過胎盤。只有當預期之利益大於危險性時，才可在懷孕期間使用。雖然動物生殖研究(參閱 臨床前安全性資料)不一定能夠預測人體的反應，但在兔子研究之發現暗示可能有早期胚胎流失的危險性。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酸反轉錄酶抑制劑(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 後會造成生長遲緩、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。健康專家建議，感染 HIV 的婦女不可以餵母乳，以免傳染 HIV。當以配方乳餵養是不可實行的條件下，在考量於抗反轉錄病毒治療過程中哺餵母乳需遵循當地正式哺乳及治療的指引。

無論是持續口服 150 毫克 lamivudine 一天兩次(同時併用 300 mg zidovudine)或是持續口服 300 毫克 lamivudine 一天兩次，在試驗中 lamivudine 會分泌至人類乳汁中，乳汁內之濃度(0.5-8.2 µg/ml)與血清濃度相似。在其他試驗中，持續口服 lamivudine 150 毫克一天兩次(同時併用 300 mg zidovudine 或給予 Combivir 或 Trizivir)後，其乳汁與母體血漿濃度比率介於 0.6 到 3.3。Lamivudine 嬰兒血清中位數值範圍為 18 到 28 毫微克/毫升，並在其中一個試驗(分析敏感度為 7 微毫克/毫升)沒有偵測到。哺餵母乳的嬰兒並未測到細胞中三磷酸鹽 lamivudine(lamivudine triphosphate; lamivudine 的活性代謝物)的濃度，因此測出的母化合物的血清濃度與臨床關係尚屬未知。

### 【對駕駛及機器操作能力之影響】

目前沒有研究調查 3TC 對駕駛表現或機器操作能力之影響。再者，也無法由 lamivudine 的藥理作用來預期它對這些行為有不利的影響。

縱然如此，在考量病人的駕駛或機器操作能力時，仍必須牢記病人的臨床狀況及 3TC 的副作用型態。

### 【副作用】

單獨使用 3TC 或與其他抗反轉錄病毒劑併用於治療 HIV 疾病期間，曾經發生下列副作用；但是還不清楚這些副作用究竟是由藥物引起，抑或是疾病進行時產生的結果。以下副作用的常見程度依發生之機率分為以下等級：很常見（發生機率高於十分之一； $>1/10$ ）、常見（發生機率高於百分之一，但小於十分之一； $>1/100, <1/10$ ）、不常見（發生機率高於千分之一，但小於百分之一； $>1/1000, <1/100$ ）、少見（發生機率高於萬分之一，但小於千分之一； $>1/10000, <1/1000$ ）、罕見（發生機率低於萬分之一； $<1/10000$ ）。

#### 血液與淋巴系統—

不常見：嗜中性白血球缺乏症候群、貧血、血小板缺乏症候群。

罕見：純紅血球發育不全(pure red cell aplasia)。

#### 營養與代謝—

常見：高乳酸血症。

少見：乳酸中毒(參閱 警語及注意事項)。

#### 神經系統—

常見：頭痛。

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—

常見：噁心、嘔吐、上腹疼痛、腹瀉。

少見：胰臟炎，雖然其與治療之間的因果關係不明。血清澱粉酵素升高。

#### 肝膽—

不常見：血清肝臟酵素(AST, ALT)短暫升高。

#### 皮膚與皮下組織—

常見：皮疹、禿頭。

#### 骨骼肌與結締組織—

常見：關節痛、肌肉病變。

少見：橫紋肌溶解。

#### 其它—

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 之小兒族群病人接受一天一次或兩次 abacavir 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】

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，而且病人也康復了。服藥過量後並沒有特定的徵象或症狀。若發生服藥過量時，應監測病人，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】

#### 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 感染的病人身上給予 lamivudine 抗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 用於未曾接受抗反轉錄病毒療法的病人，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 療法病人分離出來的 HIV 對 lamivudine 之敏感性降低。

臨床試驗顯示，3TC 加上 Retrovir 用於未曾接受抗反轉錄病毒療法的病人，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抗反轉錄病毒劑(蛋白酶抑制劑、非核酸反轉錄酶抑制劑)一起使用於抗反轉錄病毒合併療法中。從小兒病人併用 3TC 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 3TC 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 突變病毒株的病人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 Retrovir 及 3TC (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 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( $t_{max}$ )即可達到最高血中濃度( $C_{max}$ )。在 4 mg/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  $\mu\text{g/ml}$ 。

Lamivudine 與食物併服會導致  $t_{max}$  延長及  $C_{max}$  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，並假設病人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  $AUC_{\infty}$ ,  $C_{max}$ , and  $t_{max}$  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  $AUC_{\infty}$  和  $C_{max}$  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  $AUC_{24}$  和  $C_{max}$  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 歲以下兒童病人其 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  $AUC_{24}$  和  $C_{max}$ 。兒童根據建議劑量服用 3TC 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 3TC 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，一天一次口服液劑或錠劑均已被證實和一天兩次口服液劑或錠劑有相同的  $AUC_{0-24}$ 。

3 個月以下病人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人相比是較低的。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：

腎功能有障礙的病人，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。(參閱 用法、用量)

肝功能不全：

中度至重度肝功能不全病人所得之資料顯示，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 的小兒病人，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 歲的小兒病人依據 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 名適合的病童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	242/331 (73)	236/330 (72)

<80 copies /mL		
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% to +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。其他閾值(<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)的病人中，服用錠劑配方的病人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 的病人比例: 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，發現當病人併用 3TC 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。

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，背景值的生育缺陷為 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】

#### 致癌性、致突變性

Lamivudine 在細菌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，對於接受治療的病人而言，3TC 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  $C_{max}$  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】

口服液劑：

Sucrose (20% w/v)

Methyl hydroxybenzoate

Propyl hydroxybenzoate

Citric acid anhydrous

Propylene glycol

Sodium citrate

Artificial strawberry flavour

Artificial banana flavour

Water (purified).

**錠劑：**

核錠：microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate Type A, magnesium stearate.

膜衣：hydroxypropylmethyl cellulose, titanium dioxide, macrogol polysorbate 80.

### **【不相容性】**

無任何已知的不相容性。

### **【貯架期】**

有效日期標示於包裝外盒上。

### **【藥物之注意事項】**

膜衣錠：儲存於 30°C 以下。

口服液劑：儲存於 30°C 以下，首次開封後一個月即應丟棄。

### **【包裝】**

膜衣錠：外包裝紙盒內 3TC 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。

口服液劑：外包裝紙盒內包含一瓶內含 3TC 口服液 (10 毫克/毫升) 並具有防兒童取用之安全瓶蓋的白色高密度聚乙烯 (HDPE) 瓶，一支 10 毫升(ml) 容量之口服給藥注射器和一個轉接頭。

### **【口服液劑使用說明】**

請利用包裝內所提供之口服給藥注射器服用正確劑量之 3TC 口服液劑。

1. 首先將 3TC 口服液的瓶蓋打開。
2. 緊握瓶身，將包裝內所附之塑膠轉接頭插入瓶頸中。
3. 將包裝內所附之口服給藥注射器穩固的插入塑膠轉接頭中。
4. 將瓶身反轉。
5. 將口服給藥注射器活塞往外拉，直到取到正確的藥量。
6. 將瓶身翻正，並把口服給藥注射器由塑膠轉接頭中取出。
7. 將瓶蓋放回並旋緊。
8. 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。
9. 使用完畢後，請勿將口服注射器留置於瓶中，請以乾淨的清水充分洗滌口服注射器，以供下次使用。

GDS24/IPI12 14 May 2018

150 mg 錠劑

製造廠：GLAXOSMITHKLINE PHARMACEUTICALS S.A.

廠址：UL. GRUNWALDZKA 189, 60-322 POZNAN, POLAND

內服液劑

製造廠：GlaxoSmithKline Inc.

廠址：7333 Mississauga Road North Mississauga, Ontario Canada L5N 6L4

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.

©2020 ViiV Healthcare group of companies or its licensor.