

## **Priadel 200mg prolonged release tablets.**

### Table of Contents

1. Name of the medicinal product 2. Qualitative and quantitative composition 3. Pharmaceutical form 4. Clinical particulars 4.1 Therapeutic indications 4.2 Posology and method of administration 4.3 Contraindications 4.4 Special warnings and precautions for use 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction 4.6 Fertility, pregnancy and lactation 4.7 Effects on ability to drive and use machines 4.8 Undesirable effects 4.9 Overdose 5. Pharmacological properties 5.1 Pharmacodynamic properties 5.2 Pharmacokinetic properties 5.3 Preclinical safety data 6. Pharmaceutical particulars 6.1 List of excipients 6.2 Incompatibilities 6.3 Shelf life 6.4 Special precautions for storage 6.5 Nature and contents of container 6.6 Special precautions for disposal and other handling 7. Marketing authorisation holder 8. Marketing authorisation number(s) 9. Date of first authorisation/renewal of the authorisation 10. Date of revision of the text Legal status

### **1. Name of the medicinal product**

Priadel 200mg prolonged release tablets.

### **2. Qualitative and quantitative composition**

Each tablet contains 200mg of the active substance lithium carbonate.

For full list of excipients, see section 6.1.

### **3. Pharmaceutical form**

Prolonged release tablet

White, scored, capsule-shaped tablets engraved P200 on one side, in a prolonged release formulation.

### **4. Clinical particulars**

#### **4.1 Therapeutic indications**

1. In the management of acute manic or hypomanic episodes.
2. In the management of episodes of recurrent depressive disorders where treatment with other antidepressants has been unsuccessful.
3. In the prophylaxis against bipolar affective disorders.
4. Control of aggressive behaviour or intentional self harm.

#### **4.2 Posology and method of administration**

Dosage must be individualised depending on serum lithium levels and clinical response. The dosage necessary to maintain serum lithium levels within the therapeutic range varies from patient to patient. The minimum effective dose should be sought and maintained.

As a general rule, the following dosing schedule is recommended. Please refer also to the specific recommendations for the different indications as listed below:

1. In patients of average weight (70kg) an initial dose of 400-1,200mg of Priadel may be given as a single daily dose in the morning or on retiring. Alternatively, the dose may be divided and given morning and evening. The tablets should not be crushed or chewed. When changing between lithium preparations serum lithium levels should first be checked, then Priadel therapy started at a daily dose as close as possible to the dose of the other form of lithium. As bioavailability varies from product to product (particularly with regard to retard or slow release preparations), a change of product should be regarded as initiation of new treatment.

2. Four to a maximum of seven days after starting treatment, serum lithium levels should be measured. Optimal maintenance serum levels may vary from patient to patient.

3. Blood samples should be taken 12 or 24 hours after the previous dose of lithium, just before the next dose is due, to measure the serum lithium level at its trough. The serum level should not exceed 1.5 mmol/l.

The objective is to adjust the Priadel dose so as to maintain the “Target” serum lithium concentrations at 12 and 24 hours as shown in the table below.

“Target” serum lithium concentration (mmol/l)		
	At 12 hours	At 24 hours
Once daily dosage	0.7 - 1.0	0.5 - 0.8
Twice daily dosage	0.5 - 0.8	

Both strengths have break lines therefore they can be divided accurately to provide dosage requirements as small as 100mg. Serum lithium levels should be monitored weekly until stabilisation is achieved. The serum level should not exceed 1.5 mmol/l.

The tablets should be taken at the same time every day. A double dose to make up for a dose that has been missed should not be taken.

4. Lithium therapy should not be initiated unless adequate facilities for routine monitoring of serum concentrations are available. Following stabilisation of serum lithium levels, the period between subsequent measurements can be increased gradually, but should not normally exceed two to three months. Additional measurements should be made following alteration of dosage, on development of intercurrent disease, signs of manic or depressive relapse, following significant change in sodium or fluid intake, or if signs of lithium toxicity occur (see Section 4.9).

5. Whilst a high proportion of acutely ill patients may respond within three to seven days of the commencement of Priadel therapy, Priadel should be continued through any recurrence of the affective disturbance. This is important as the full prophylactic effect may not occur for 6 to 12 months after the initiation of therapy.

6. In patients who show a positive response to Priadel therapy, treatment is likely to be long term. Careful clinical appraisal of the patient should be exercised throughout medication (see precautions).

7. If lithium is to be discontinued, particularly in cases of high doses, the dose should be reduced gradually.

**Prophylactic treatment of bipolar affective disorders and control of aggressive behaviour or intentional self harm:** It is recommended that the described treatment schedule is followed. The dosage needed may vary from patient to patient. As a general rule, serum lithium levels should be maintained within the range of 0.5 to 1.0 mmol/L, and should not exceed 1.5mmol/L. Optimal maintenance serum lithium levels may vary from patient to patient.

**Treatment of acute manic or hypomanic episodes and recurrent depressive disorders:** It

is likely that a higher than normal Priadel intake may be necessary during an acute phase and divided doses would be required here. As a general rule the monitoring should maintain serum levels at 0.8 - 1.2 mmol/l until acute symptoms have been controlled. In all other details the described treatment schedule is recommended. The dosage needed may vary from patient to patient. Serum lithium levels should be monitored (see above) and should not exceed 1.5 mmol/L. Once clinical control is achieved, dosage should be reduced to the prophylactic dose.

#### **Elderly:**

Elderly patients or those below 50kg in weight, often require lower lithium dosage to achieve therapeutic serum lithium levels. Starting doses of 200mg to 400mg are recommended. Dosage increments of 200 to 400mg every 3 to 5 days are usual. Total daily doses of 800 to 1800mg may be necessary to achieve effective blood lithium levels of 0.8 to 1.0 mmol/l. For prophylaxis, the dosage necessary to reach a blood lithium level of 0.4 to 0.8 mmol/l is generally in the range of 600 to 1200 mg/day.

#### **Children and adolescents:**

Not recommended.

#### **Renal impairment**

In patients with mild and moderate renal insufficiency treated with lithium, serum lithium levels must be closely monitored and the dose should be adjusted accordingly to maintain serum lithium levels within the recommended range (see Section 4.4).

Lithium is contraindicated in patients with severe renal insufficiency (see Section 4.3).

#### **4.3 Contraindications**

- Hypersensitivity to lithium or to any of the excipients.
- Cardiac disease.
- Cardiac insufficiency.
- Severe renal impairment.
- Untreated hypothyroidism.
- Breast-feeding.
- Patients with low body sodium levels, including for example dehydrated patients or those on low sodium diets.
- Addison's disease.
- Brugada syndrome or family history of Brugada syndrome.

#### **4.4 Special warnings and precautions for use**

##### **· General**

When considering Priadel therapy, it is necessary to ascertain whether patients are receiving lithium in any other form. If so, check serum levels before proceeding.

The minimum clinically effective dose of lithium should always be used (see Section 4.2). Clear instructions regarding the symptoms of impending toxicity should be given by the physician to patients receiving long-term lithium therapy (see Section 4.9). They should be warned of the urgency of immediate action should these symptoms appear, and also of the need to maintain a constant and adequate salt and water intake. At the first sign of toxicity, the patient should consult a physician and lithium levels should be checked. Treatment should be discontinued immediately on the first signs of toxicity (see Section 4.9).

##### **· Monitoring recommendations**

Before starting treatment with lithium, renal function, cardiac function and thyroid

function should be evaluated. Patients should be euthyroid before initiation of lithium therapy. Lithium therapy is contraindicated in patients with severe renal insufficiency or cardiac insufficiency (see Section 4.3).

Renal, cardiac and thyroid functions should be re-assessed regularly during treatment with lithium.

For monitoring recommendations of lithium serum levels see Section 4.2.

· **Renal Impairment**

Since lithium is primarily excreted via the renal route, significant accumulation of lithium may occur in patients with renal insufficiency. Therefore, if patients with mild or moderate renal impairment are being treated with lithium, serum lithium levels should be closely monitored (see Section 4.2) and the dose should be adjusted accordingly. If very regular and close monitoring of serum lithium levels and plasma creatinine levels is not possible, lithium should not be prescribed in this population. Lithium is contraindicated in patients with severe renal insufficiency (see Section 4.3).

The possibility of hypothyroidism and renal dysfunction arising during prolonged treatment should be borne in mind and periodic assessments made.

Patients should be warned to report if polyuria or polydipsia develop. In patients who develop polyuria and/or polydipsia (see Section 4.8), renal function should be monitored in addition to the routine serum lithium assessment.

· **Fluid/electrolyte balance**

If episodes of nausea, vomiting, diarrhoea, excessive sweating, and/or other conditions leading to salt/water depletion (including severe dieting) occur, lithium dosage should be closely monitored and dosage adjustments made as necessary. Drugs likely to upset electrolyte balance such as diuretics should also be reported. Indeed, sodium depletion increases the lithium plasma concentration (due to competitive reabsorption at the renal level). In these cases, lithium dosage should be closely monitored and reduction of dosage may be necessary.

Caution should be exercised to ensure that diet and fluid intake are normal in order to maintain a stable electrolyte balance. This may be of special importance in very hot weather or work environment. Infectious diseases including colds, influenza, gastro-enteritis and urinary infections may alter fluid balance and thus affect serum lithium levels. Treatment discontinuation should be considered during any intercurrent infection.

· **Risk of convulsions**

The risk of convulsions may be increased in case of co-administration of lithium with drugs that lower the epileptic threshold, or in epileptic patients (see sections 4.5 and 4.8).

· **Benign intracranial hypertension**

There have been case reports of benign intracranial hypertension (see Section 4.8). Patients should be warned to report persistent headache and/or visual disturbances.

· **QT prolongation**

As a precautionary measure, lithium should be avoided in patients with congenital long QT syndrome, and caution should be exercised in patients with risk factors such as QT

interval prolongation (e.g. uncorrected hypokalaemia, bradycardia), and in patients concomitantly treated with drugs that are known to prolong the QT interval (see Sections 4.5 and 4.8).

- **Brugada syndrome**

Lithium may unmask or aggravate Brugada syndrome, a hereditary disease of the cardiac sodium channel with characteristic electrocardiographic changes (right bundle branch block and ST segment elevation in right precordial leads), which may lead to cardiac arrest or sudden death. Lithium should not be administered to patients with Brugada Syndrome or a family history of Brugada Syndrome (see Section 4.3). Caution is advised in patients with a family history of cardiac arrest or sudden death.

- **Elderly patients**

Elderly patients are particularly liable to lithium toxicity and may exhibit adverse reactions at serum levels ordinarily tolerated by younger patients. Caution is also advised since lithium excretion may be reduced in the elderly due to age related disease in renal function (see Sections 4.2 and 5.2).

- **Children**

The use in children is not recommended.

#### 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Interactions which increase lithium concentrations:

Serum lithium levels may be increased if one of the following drugs is co-administered. When appropriate, either lithium dosage should be adjusted or concomitant treatment stopped.

- Metronidazole may reduce lithium renal clearance.
- Non-steroidal anti-inflammatory drugs, including cyclo-oxygenase (COX) 2 inhibitors (monitor serum lithium concentrations more frequently if NSAID therapy is initiated or discontinued).
- Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors.
- Angiotensin II receptor antagonists.
- Diuretics (thiazides show a paradoxical antidiuretic effect resulting in possible water retention and lithium intoxication). If a thiazide diuretic has to be prescribed for a lithium-treated patient, lithium dosage should first be reduced and the patient re-stabilised with frequent monitoring. Similar precautions should be exercised on diuretic withdrawal. Loop diuretics seem less likely to increase lithium levels.
- Other drugs affecting electrolyte balance, e.g. steroids, may alter lithium excretion and should therefore be avoided.
- Tetracyclines.

Interactions which decrease serum lithium concentrations:

Serum lithium levels may be decreased due to an increase in lithium renal clearance in case of concomitant administration of one of the following drugs:

- Xanthines (theophylline, caffeine).
- Sodium bicarbonate containing products.
- Diuretics (osmotic and carbonic anhydrase inhibitors).
- Urea.

### Interactions causing neurotoxicity:

Co-administration of the following drugs may increase the risk of neurotoxicity:

- Antipsychotics (particularly haloperidol at higher dosages), flupentixol, diazepam, thioridazine, fluphenazine, chlorpromazine and clozapine may lead in rare cases to severe neurotoxicity with symptoms such as confusion, disorientation, lethargy, tremor, extra-pyramidal symptoms and myoclonus. Increased lithium levels were present in some of the reported cases. Discontinuation of both drugs is recommended at the first signs of neurotoxicity.
- Methyldopa.
- Triptan derivatives and/or serotonergic antidepressants such as Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors (e.g. fluvoxamine and fluoxetine) as this combination may precipitate a serotonergic syndrome\*, which justifies immediate discontinuation of treatment.
- Calcium channel blockers may lead to neurotoxicity with symptoms such as ataxia, confusion and somnolence. Lithium concentrations may be increased.
- Carbamazepine may lead to dizziness, somnolence, confusion and cerebellar symptoms such as ataxia.

### Other

Caution is advised if lithium is co-administered with other drugs that prolong the QT interval (see Sections 4.4 and 4.8), e.g. Class IA (e.g. quinidine, disopyramide), or Class III (e.g. amiodarone) antiarrhythmic agents, cisapride, antibiotics such as erythromycin, antipsychotics such as thioridazine or amisulpride. The list is not comprehensive.

Caution is advised if lithium is co-administered with drugs that lower the epileptic threshold (see Section 4.4), e.g. antidepressants such as SSRIs, tricyclic antidepressants, antipsychotics, anaesthetics, theophylline. The list is not comprehensive

Lithium may prolong the effects of neuromuscular blocking agents. There have been reports of interaction between lithium and phenytoin, indomethacin and other prostaglandin-synthetase inhibitors.

### \*Serotonin syndrome

Serotonin syndrome is a potentially life-threatening adverse reaction, which is caused by an excess of serotonin (e.g. from overdose or concomitant use of serotonergic drugs), necessitating hospitalisation and even causing death.

Symptoms may include:

- Mental status changes (agitation, confusion, hypomania, eventually coma)
- Neuromuscular abnormalities (myoclonus, tremor, hyperreflexia, rigidity, akathisia)
- Autonomic hyperactivity (hypo or hypertonia, tachycardia, shivering, hyperthermia, diaphoresis)
- Gastrointestinal symptoms (diarrhoea)

Strict adherence to the recommended doses is an essential factor for the prevention of the occurrence of this syndrome.

## **4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

### **Pregnancy**

Lithium therapy should not be used during pregnancy, especially during the first trimester, unless considered essential. There is epidemiological evidence that it may be harmful to the foetus in human pregnancy. Lithium crosses the placental barrier. In animal studies lithium has been reported to interfere with fertility, gestation and foetal development. Cardiac especially Ebstein anomaly, and other malformations have been reported. Therefore, a pre-natal diagnosis such as ultrasound and electrocardiogram examination is strongly recommended. In certain cases where a severe risk to the patient could exist if treatment were stopped, lithium has been continued during pregnancy.

If it is considered essential to maintain lithium treatment during pregnancy, serum lithium levels should be closely monitored and measured frequently since renal function changes gradually during pregnancy and suddenly at parturition. Dosage adjustments are required. It is recommended that lithium be discontinued shortly before delivery and reinitiated a few days post-partum.

Neonates may show signs of lithium toxicity including symptoms such as lethargy, flaccid muscle tone, or hypotonia. Careful clinical observation of the neonate exposed to lithium during pregnancy is recommended and lithium levels may need to be monitored as necessary.

### **Women of child-bearing potential**

Women of child-bearing potential should use effective contraceptive methods during treatment with lithium.

### **Lactation**

Lithium is secreted in breast milk and there have been case reports of neonates showing signs of lithium toxicity. Therefore lithium should not be used during breast-feeding (see Section 4.3). A decision should be made whether to discontinue lithium therapy or to discontinue breast-feeding, taking into account the importance of the drug to the mother and the importance of breast-feeding to the infant.

## **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

Lithium may cause disturbances of the CNS. Since lithium may slow reaction time, and considering the adverse reactions profile of lithium (see Section 4.8), patients should be warned of the possible hazards when driving or operating machinery.

## **4.8 Undesirable effects**

Side effects are usually related to serum lithium concentration and are less common in patients with plasma lithium concentrations below 1.0 mmol/l. The adverse reactions usually subside with a temporary reduction or discontinuation of lithium treatment. Mild gastrointestinal effects such as nausea, a general discomfort and vertigo, may occur initially, but frequently disappear after the first few days of lithium administration. Fine hand tremors, polyuria and mild thirst may persist.

- Blood and lymphatic system disorders  
Leucocytosis.

- Endocrine disorders

Long-term adverse effects may include thyroid function disturbances such as euthyroid goitre and/or hypothyroidism and thyrotoxicosis. Lithium-induced hypothyroidism may be managed successfully with concurrent thyroxine.

Hypercalcaemia, hypermagnesaemia, hyperparathyroidism have been reported.

- Metabolism and nutrition disorders

Weight increase, hyperglycaemia.

- Psychiatric disorders

Confusion.

- Nervous system disorders

Ataxia, hyperactive deep tendon reflexes, slurred speech, dizziness, nystagmus, stupor, coma, myasthenia gravis, giddiness, dazed feeling, memory impairment.

Tremor, especially fine hand tremors, vertigo, dysarthria, impaired consciousness, myoclonus, abnormal reflexes, convulsions (see Sections 4.4 and 4.5), benign intracranial hypertension (see Section 4.4), extrapyramidal disorders.

- Cardiac disorders

Cardiac arrhythmia, mainly bradycardia, sinus node dysfunction, peripheral circulatory collapse, hypotension, ECG changes such as reversible flattening or inversion of T-waves and QT prolongation (see Sections 4.4 and 4.5), AV block, cardiomyopathy.

- Gastrointestinal disorders

Abdominal discomfort, taste disorder, nausea, vomiting, diarrhoea, salivary hypersecretion, dry mouth, anorexia.

- Skin and subcutaneous tissue disorders

Folliculitis, pruritus, papular skin disorders, acne or acneform eruptions, aggravation or occurrence of psoriasis, allergic rashes, alopecia, cutaneous ulcers.

- Musculoskeletal and connective tissue disorders

Muscle weakness.

- Renal and urinary disorders

Polydipsia and/or polyuria and nephrogenic diabetes insipidus, histological renal changes with interstitial fibrosis after long term treatment have been reported (see Section 4.4). This is usually reversible on lithium withdrawal.

Long-term treatment with lithium may result in permanent changes in kidney histology and impairment of renal function.

High serum concentrations of lithium including episodes of acute lithium toxicity may aggravate these changes.

Rare cases of nephrotic syndrome have been reported.

- General disorders and administration site conditions

Peripheral oedema.

- Reproductive

Sexual dysfunction.

- Senses

Dysgeusia, blurred vision, scotomata.



If any of the above symptoms appear, treatment should be stopped immediately and arrangements made for serum lithium measurement.

#### **4.9 Overdose**

In patients with a raised lithium concentration, the risk of toxicity is greater in those with the following underlying medical conditions: hypertension, diabetes, congestive heart failure, chronic renal failure, schizophrenia, Addison's disease.

##### **Acute**

A single acute overdose usually carries low risk and patients tend to show mild symptoms only, irrespective of their serum lithium concentration. However more severe symptoms may occur after a delay if lithium elimination is reduced because of renal impairment, particularly if a slow-release preparation has been taken. The fatal dose, in a single overdose, is probably over 5g.

If an acute overdose has been taken by a patient on chronic lithium therapy, this can lead to serious toxicity occurring even after a modest overdose as the extravascular tissues are already saturated with lithium.

##### **Chronic**

Lithium toxicity can also occur in chronic accumulation for the following reasons: Acute or chronic overdosage; dehydration e.g. due to intercurrent illness, deteriorating renal function, drug interactions, most commonly involving a thiazide diuretic or a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID).

##### **Symptoms**

The onset of symptoms may be delayed, with peak effects not occurring for as long as 24 hours, especially in patients who are not receiving chronic lithium therapy or following the use of a sustained release preparation.

Symptoms of lithium intoxication include:

**Mild:** Nausea, diarrhoea, blurred vision, polyuria, light headedness, fine resting tremor, muscular weakness and drowsiness.

**Moderate:** Increasing confusion, blackouts, fasciculation and increased deep tendon reflexes, myoclonic twitches and jerks, choreoathetoid movements, urinary or faecal incontinence, increasing restlessness followed by stupor. Hypernatraemia.

**Severe:** Coma, convulsions, cerebellar signs, cardiac dysrhythmias including sinoatrial block, sinus and junctional bradycardia and first degree heart block. Hypotension or rarely hypertension, circulatory collapse and renal failure.

##### **Others:**

Gastrointestinal disorders: increasing anorexia and vomiting.

Nervous system disorders: Encephalopathy, cerebellar syndrome with symptoms such as muscle weakness, lack of coordination, drowsiness or lethargy, giddiness, ataxia, nystagmus, coarse tremor. Tinnitus, dysarthria, twitching, myoclonus, extrapyramidal disorders.

ECG changes (flat or inverted T waves, QT prolongation), AV block, dehydration and electrolyte disturbances.

At blood levels above 2-3 mmol/l, there may be a large output of dilute urine and renal insufficiency, with increasing confusion, convulsions, coma and death.

#### Management

There is no specific antidote to lithium. In the event of lithium overdose, lithium should be discontinued and lithium serum levels monitored closely.

Diuretics should not be used (see Section 4.5). All patients should be observed for a minimum of 24 hours. ECG should be monitored in symptomatic patients. Steps should be taken to correct hypotension.

Consider gastric lavage for non-sustained-release preparations if more than 4 g has been ingested by an adult within 1 hour or definite ingestion of a significant amount by a child. Slow-release tablets do not disintegrate in the stomach and most are too large to pass up a lavage tube. Gut decontamination is not useful for chronic accumulation. Activated charcoal does not adsorb lithium.

Haemodialysis is the treatment of choice for severe lithium intoxication (especially in patients manifesting with severe nervous system disorders), or in cases of overdose accompanied by renal impairment.

Haemodialysis should be continued until there is no lithium in the serum or dialysis fluid. Serum lithium levels should be monitored for at least another week to take account of any possible rebound in serum lithium levels as a result of delayed diffusion from the body tissues.

In cases of acute or chronic overdose or in cases of chronic lithium toxicity if the lithium concentration is >4.0 mmol/l, discuss with your local poisons service.

Clinical improvement generally takes longer than reduction of serum lithium concentrations regardless of the method used.

## 5. Pharmacological properties

### 5.1 Pharmacodynamic properties

Mood-stabilising agent

Pharmacotherapeutic group: Psycholeptics; Lithium, ATC code: N05AN01

Lithium is an alkali metal available for medical use as lithium carbonate or lithium citrate. The exact mechanism of action of lithium in the treatment of bipolar disorders is not known.

The mode of action of lithium is still not fully understood. However, lithium modifies the production and turnover of certain neurotransmitters, particularly serotonin, and it may also block dopamine receptors.

It modifies concentrations of some electrolytes, particularly calcium and magnesium, and it may reduce thyroid activity.

### 5.2 Pharmacokinetic properties

Time to peak serum level for prolonged release Priadel tablets is about 2 hours and approximately 90% bioavailability would be expected.

### Absorption

Lithium is rapidly absorbed from the gastrointestinal tract.  
Steady-state lithium levels may not be obtained until 4-6 days.

### Distribution

Lithium has a low volume of distribution (0.7 to 0.9 L/kg).  
It is not bound to plasma proteins.  
Lithium crosses the placenta and is excreted in breast milk.

### Metabolism

Lithium is not metabolised in the liver.

### Elimination

Lithium is primarily excreted by the kidneys (>95% of the dose).  
Elimination half-life ranges from 18 to 36 hours.  
Lithium can be eliminated by haemodialysis.

### Special populations

Elimination half-life may be increased in elderly patients due to age related decrease in renal function and also in patients with renal impairment (see Sections 4.2 and 4.4).

## **5.3 Preclinical safety data**

Nothing of therapeutic relevance.

## **6. Pharmaceutical particulars**

### **6.1 List of excipients**

Glycerol monostearate  
Glycerol distearate  
Mannitol (E421)  
Acacia spray dried  
Sodium laurilsulfate  
Magnesium stearate  
Maize starch  
Sodium starch glycolate (Type A)

### **6.2 Incompatibilities**

Not applicable

### **6.3 Shelf life**

3 years

### **6.4 Special precautions for storage**

Store below 25°C. Store in the original package in order to protect from moisture.

### **6.5 Nature and contents of container**

Pack sizes:

Priadel 200:

Securitainers 500, 100 or

Blister packs 100

Not all pack sizes may be marketed.

**6.6 Special precautions for disposal and other handling**

No special requirements

**7. Marketing authorisation holder**

Sanofi-aventis or Sanofi  
One Onslow Street  
Guildford  
Surrey  
GU1 4YS  
UK

**8. Marketing authorisation number(s)**

PL 04425/0322

**9. Date of first authorisation/renewal of the authorisation**

Date of first authorisation: 19 May 1987

Date of latest renewal: 9 August 2006

**10. Date of revision of the text**

27 November 2013

Legal status

POM

**エピビル錠150**  
**エピビル錠300**  
**Epivir® Tablets**

規制区分：

劇薬、  
 処方せん医薬品  
 (注意—医師等の処方せん  
 により使用すること)

貯法：室温保存  
 使用期限：包装に表示

ラミブジン錠  
 別名：3TC®

	150mg錠	300mg錠
承認番号	21500AMZ00498	21500AMZ00499
薬価収載	1997年2月	2003年9月
販売開始	1997年2月	2003年10月
※再審査結果	2011年9月	
国際誕生	1995年11月	

**【警告】**

- (1) 肺炎を発症する可能性のある小児の患者(肺炎の既往歴のある小児、肺炎を発症させることが知られている薬剤との併用療法を受けている小児)では、本剤の適用を考える場合には、他に十分な効果の認められる治療法がない場合のみ十分注意して行うこと。これらの患者で肺炎を疑わせる程度の腹痛、悪心・嘔吐等又は血清アミラーゼ、血清リパーゼ、トリグリセリド等の上昇があらわれた場合は、本剤の投与を直ちに中止すること。
- (2) B型慢性肝炎を合併している患者では、本剤の投与中止により、B型慢性肝炎が再燃するおそれがあるので、本剤の投与を中断する場合には十分注意すること。特に非代償性の場合、重症化するおそれがあるので注意すること。

**【禁忌】(次の患者には投与しないこと)**

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

**【組成・性状】**







1. 組成

販売名	エピビル錠150	エピビル錠300
成分・含量	1錠中にラミブジン150mgを含有する。	1錠中にラミブジン300mgを含有する。
添加物	結晶セルロース、デンプン、グリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、ヒプロメロース、マクロゴール400、ポリソルベート80	結晶セルロース、デンプン、グリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、黒酸化鉄、ヒプロメロース、マクロゴール400、ポリソルベート80

2. 性状

エピビル錠150：白色のフィルムコート錠であり、識別コード及び形状は下記のとおりである。

エピビル錠300：灰色のフィルムコート錠であり、識別コード及び形状は下記のとおりである。

販売名	識別コード	表 (直径)	裏	側面 (厚さ)	重量
エピビル錠150	GX CJ7	 長径：13.9mm 短径：6.9mm		 4.5mm	310mg
エピビル錠300	GX EJ7	 長径：17.3mm 短径：8.5mm		 5.6mm	615mg

**【効能・効果】**

下記疾患における他の抗HIV薬との併用療法  
 HIV感染症

**効能・効果に関する使用上の注意**

- (1) 本剤は単独投与しないこと。また、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)は感染初期から多種多様な変異株を生じ、薬剤耐性を発現しやすいことが知られているので、他の抗HIV薬と併用すること(「臨床成績」の項参照)。
- (2) 無症候性HIV感染症に関する治療開始については、CD4リンパ球数及び血漿中HIV RNA量が指標とされている。よって、本剤の使用にあたっては、患者のCD4リンパ球数及び血漿中HIV RNA量を確認するとともに、最新のガイドライン<sup>1)~3)</sup>を確認すること。

**【用法・用量】**

通常、成人には他の抗HIV薬と併用して、ラミブジンとして1日量300mgを1日1回又は2回(150mg×2)に分けて経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。

**用法・用量に関する使用上の注意**

本剤と他の抗HIV薬との併用療法において、因果関係が特定されない重篤な副作用が発現し、治療の継続が困難であると判断された場合には、本剤若しくは併用している他の抗HIV薬の一部を減量又は休薬するのではなく、原則として本剤及び併用している他の抗HIV薬の投与をすべて一旦中止すること。

**【使用上の注意】**

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 肺炎を発症する可能性のある小児の患者(肺炎の既往歴のある小児、肺炎を発症させることが知られている薬剤との併用療法を受けている小児)[肺炎を再発又は発症する可能性がある。(「重要な基本的注意」の項参照)]
- (2) 腎機能障害(クレアチニンクリアランスが50mL/分未満)のある患者[高い血中濃度が持続するので、クレアチニンクリアランスを測定し、減量するか又は投与間隔を延長すること。(「薬物動態」の項参照)]
- (3) 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]
- (4) 妊婦・授乳婦[「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
- (5) 小児等[「小児等への投与」の項参照]

※※2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の使用に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。
  - 1) 本剤はHIV感染症の根治療法薬ではないことから、日和見感染症を含むHIV感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性があるため、本剤投与開始後の身体状況の変化については、すべて担当医に報告すること。
  - 2) 本剤を含む現在の抗HIV療法が、性的接触又は血液汚染を介した他者へのHIV感染の危険性を低下させるかどうかは証明されていない。
  - 3) 本剤を含むスクレオシド系逆転写酵素阻害薬の単独投与又はこれらの併用療法により、重篤な乳酸アシドーシス(全身倦怠、食欲不振、急な体重減少、胃腸障害、呼吸困難、頻呼吸等)、肝毒性(脂肪沈着による重度の肝腫大、脂肪肝を含む)が、女性に多く報告されているので、上記の乳酸アシドーシス又は肝毒性が疑われる臨床症状や検査値異常が認められた場合には、本剤の投与を一時中止すること。特に、肝疾患の危険因子を有する患者においては注意すること。

- (3) 抗HIV薬の使用により、体脂肪の再分布/蓄積があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- (4) 本剤を含む抗HIV薬の多剤併用療法を行った患者で、免疫再構築症候群が報告されている。投与開始後、免疫機能が回復し、症候性のみならず無症候性日和見感染(マイコプラズマ肺炎、ニューモシスチス等によるもの)等に対する炎症反応が発現することがある。また、免疫機能の回復に伴い自己免疫疾患(甲状腺機能亢進症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、ブドウ膜炎等)が発現するとの報告があるので、これらの症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。
- (5) 肺炎を発症する可能性のある小児の患者(肺炎の既往歴のある小児、肺炎を発症させることが知られている薬剤との併用療法を受けている小児)では、本剤の適用を考える場合には、他に十分な効果の認められる治療法がない場合のみ十分注意して行うこと。また成人の患者でも肺炎が発症する可能性があるため、血清アミラーゼ、血清リパーゼ、トリグリセリド等の生化学的検査を定期的に行い、これらの検査値の上昇がみられた場合には、直ちに本剤の投与を中止すること。また、重度の腹痛、悪心・嘔吐等の症状がみられた場合にも直ちに本剤の投与を中止し、生化学的検査(血清アミラーゼ、血清リパーゼ、トリグリセリド等)及び画像診断等による観察を十分行うこと。

### 3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤	本剤のAUCが43%増加し、全身クリアランスが30%、腎クリアランスが35%減少したとの報告がある。	腎臓における排泄が競合すると考えられている。
ザルシタビン	細胞内におけるラミブジン及びザルシタビン三リン酸化体が減少し、両剤の効果が減弱するとの報告があるので、本剤とザルシタビンとの併用療法は避けることが望ましい。	本剤の細胞内におけるリン酸化が競合的に阻害されることが考えられている。

### ※※ 4. 副作用

＜国内における臨床試験及び使用成績調査＞

承認時までの調査症例42例中、副作用が報告されたのは30例(71.4%)で、主な副作用は赤血球減少等の貧血、空腹時血糖値上昇、嘔気、食欲不振であった。

使用成績調査3211例中、1372例(42.7%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは肝機能検査値異常446例(13.9%)、トリグリセリド上昇・コレステロール上昇等の脂質増加442例(13.8%)、貧血182例(5.7%)、下痢179例(5.6%)であった(再審査終了時)。

＜海外における臨床試験＞

HIV感染症を対象とした海外における4種類の二重盲検比較試験において、ラミブジン/ジドブジン併用群でそれぞれ、186例中127例(68.3%)、65例中40例(61.5%)、168例中105例(62.5%)、150例中64例(42.7%)に副作用が認められ、主な副作用は嘔気、頭痛、ニューロパシー、倦怠感・疲労であった(「臨床成績」の項参照)。

#### (1) 重大な副作用

次のような症状があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- 1) 重篤な血液障害：赤芽球癆(0.03%)、汎血球減少(0.6%)、貧血(6.1%)、白血球減少(2.2%)、好中球減少(0.8%)、血小板減少(1.2%)
- 2) 肺炎(0.3%)
- 3) 乳酸アシドーシス(0.5%)及び脂肪沈着による重度の肝腫大(脂肪肝)(0.3%)
- 4) 横紋筋融解症(0.1%)
- 5) 精神神経系：ニューロパシー(0.8%)、錯乱(頻度不明<sup>(注)</sup>)、痙攣(0.1%)
- 6) 心不全(0.1%)

#### (2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	1%~14%未満	1%未満	頻度不明 <sup>(注)</sup>
血液		リンパ節症、平均赤血球容積(MCV)増加、リンパ球減少	
消化器	下痢、嘔気、腹痛	胃炎、消化不良、鼓腸放屁、嘔吐、食欲不振	痔核、腹部痙直
全身症状	体脂肪の再分布/蓄積(胸部、体幹部の脂肪増加、末梢部、顔面の脂肪減少、野牛肩、血清脂質増加、血糖増加)	倦怠感、発熱、頭痛、疼痛、体重減少、疲労、無力症	体温調節障害
肝臓	肝機能検査値異常(AST(GOT)、ALT(GPT)等の上昇)		
腎臓		血清クレアチニン上昇	
筋骨格		関節痛、筋肉痛、筋痙直	骨痛
精神神経系	末梢神経障害	めまい、睡眠障害、うつ病、不安感	感情障害、錯感覚
代謝・内分泌系	血中尿酸上昇、高乳酸塩血症	アミラーゼ上昇	脱水(症)
循環器			心筋症
呼吸器		咳、肺炎、呼吸困難、咽頭痛、気管支炎	鼻炎、副鼻腔炎、耳管炎、呼吸障害、上気道炎
過敏症			アレルギー反応
皮膚	発疹(皮膚炎、湿疹、皮疹を含む)	脱毛、痒疹、発汗、瘡瘍・毛囊炎	
その他	トリグリセリド上昇・血清コレステロール上昇	CK(CPK)上昇、敗血症、血糖値上昇	重碳酸塩上昇、重碳酸塩低下、血糖値低下、総蛋白上昇、総蛋白低下

注) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

#### 5. 高齢者への投与

本剤は、主として未変化体として腎から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること(「薬物動態」の項参照)。

#### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[本剤はヒト胎盤を通過する。出生児の血清中ラミブジン濃度は、分娩時の母親の血清中及び胎帯血中の濃度と同じであることが報告されている。なお、動物実験(ウサギ)で胎児毒性(早期の胚死亡数の増加)が報告されている。ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬(NRTI)を子宮内曝露又は周産期曝露された新生児及び乳児において、ミトコンドリア障害によると考えられる軽微で一過性の血清乳酸値の上昇

が報告されている。また、非常にまれに発育遅延、てんかん様発作、他の神経疾患も報告されている。しかしながら、これら事象とNRTIの子宮内曝露、周産期曝露との関連性は確立していない。]

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[経口投与されたラミブジンはヒト乳汁中に排泄され、血清中の濃度と同じ(1~8 µg/mL)であることが報告されている。]

### 7. 小児等への投与

小児等における本剤と他の抗HIV薬との併用投与の安全性及び有効性は確立されていない(現在までのところ、十分な臨床成績が得られていない)ので、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[[重要な基本的注意]の項参照]

### 8. 過量投与

徴候・症状：急性過量投与による特有の徴候、症状は認められていない。

処置：過量投与時には、患者を十分観察し、必要な対症療法を実施すること。具体的なデータは示されていないが、ラミブジンは透析可能であることから、必要に応じ血液透析を行うことを考慮すること。

### 9. その他の注意

遺伝毒性試験において弱い染色体異常誘発作用を示したとの報告がある。また、長期のがん原性試験において発がん性を認めなかったとの報告がある。[ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験では300µg/mL以上、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験では2000µg/mL以上で陽性を示した。マウス及びラットを用いた長期のがん原性試験では、臨床用量におけるヒト全身曝露量(AUC)の10倍(マウス)及び58倍(ラット)までの曝露量において、発がん性は認められなかった。]

## 【薬物動態】

<日本人における成績><sup>4)</sup>

HIV感染者6例に対し、ラミブジン150mg 1日2回とジドブジン100mg 1日4回を25日間以上連続経口投与したときのラミブジン、ジドブジンの血漿中薬物濃度の推移を図-1に、薬物動態パラメータを表-1に示した。ラミブジンは投与後約1.3時間後に最高血中濃度平均1.55µg/mLに達し、半減期は平均2.3時間であった。

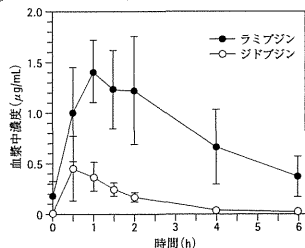


図-1 血漿中薬物濃度の推移(6例の平均値±標準偏差)

表-1 薬物動態パラメータ(6例の平均値±標準偏差)

	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-6</sub> (µg·h/mL)	AUC <sub>0-12</sub> (µg·h/mL)
ラミブジン	1.547±0.302	1.3±0.6	2.3±0.6	5.089±1.692	6.165±2.312
ジドブジン	0.549±0.261	0.8±0.3	1.1±0.1	0.858±0.266	—

<外国人における成績>

#### 1. 吸収<sup>5)~8)</sup>

成人HIV感染者に2 mg/kgを1日2回15日間経口投与したとき、初回投与時では投与1.5時間後に最高血中濃度の1.5µg/mLに達し、半減期は2.6時間であり、15日間投与後では血中濃度は定常状態に達し、最高血中濃度は1.9µg/mLであった。また、成人HIV感染者に0.25~8 mg/kgを単回経口投与したときの生物学的利用率は約82%であった。無症候性HIV感染者12例に対して、空腹時と食後(1,099kcal：脂肪75g、タンパク質34g、炭水化物72g)の2つの条件で、ラミブジン50mgを経口投与した。食後投与のラミブジンの最高血中濃度到達時間は3.2時間で、空腹時投与の最高血中濃度到達時間の0.9時間と比較して遅くなり、食後投与での最高血中濃度は空腹時投与より約47%低かった。しかし、食後投与と空腹時投与のAUC間に有意な差はみられなかった。また、健康成人(60例)に300mgを1日1回及び150mgを1日2回、それぞれ7日間反復経口投与したときの血漿中濃度推移を図-2に示した。300mg 1日1回投与したときの定常状態におけるAUC<sub>0-24</sub>は150mg 1日2回投与したときと生物学的に同等であった。

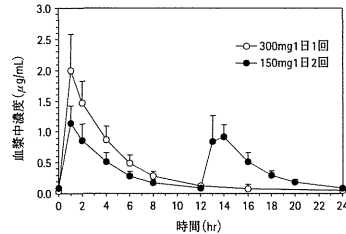


図-2 血漿中薬物濃度の推移(平均値±標準偏差)

#### 2. 分布<sup>9)</sup>

成人HIV感染者に4~10mg/kgを1日2回2週間以上反復経口投与したとき、投与2時間後の脳脊髄液中濃度は血中濃度の約6%であった。

#### 3. 代謝・排泄<sup>10)</sup>

ヒトでの主代謝体はトランス-スルホキシド体(1-[2R,5S]-trans-2-hydroxymethyl-1,3-oxathiolan-3-oxide-5-yl] cytosine)であった。成人HIV感染者に2 mg/kgを経口投与したとき、投与後12時間尿中にトランス-スルホキシド体が投与量の5.2%存在した。また、血中濃度が定常状態での未変化体排泄率は約73%であり、腎排泄がラミブジンの体内からの除去の主要な経路であることが示された。

#### 4. 腎機能障害を有する成人における薬物動態<sup>11)</sup>

腎機能の低下したHIV患者にラミブジンを300mg単回経口投与したとき、クレアチニンクリアランスの低下につれてAUC及び最高血中濃度が増加し、半減期が延長し、見かけの全身クリアランスが減少した。患者の腎機能に対応する本剤の減量の標準的目安を表-2に示す。

表-2 患者の腎機能に対応する用法用量の目安

クレアチニンクリアランス(mL/分)	ラミブジンの推奨用量
≥50	300mgを1日1回又は2回(150mg×2)
30~49	150mgを1日1回
15~29	初回150mg、その後100mgを1日1回
5~14	初回150mg、その後50mgを1日1回
<5	初回50mg、その後25mgを1日1回

ただし、透析患者に対するラミブジンの用法用量は算出されていない。

#### 5. 小児における薬物動態<sup>10)</sup>

小児HIV感染者に4 mg/kgを単回経口投与したとき、投与2.0時間後に最高血中濃度の1.1µg/mLに達し、半減期は2.0時間であり生物学的利用率は約66%であり、成人HIV感染者の生物学的利用率(約82%)より低い値を示した。小児で生物学的利用率が減少する機序はわかっていない。

図-3に示す様に、小児患者では年齢が上がるにつれて全身クリアランスは減少した。

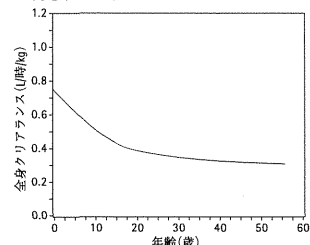


図-3 ラミブジンの全身クリアランス(L/h/kg)と年齢の関係

ラミブジンのAUCは、8 mg/kg/日を投与された小児患者と4 mg/kg/日を投与された成人との間で同じ程度であった。また、脳脊髄液中のラミブジンの濃度は血中濃度の約13%であった。

#### 6. ジドブジン併用時の薬物動態<sup>12)</sup>

ラミブジンとジドブジンの併用投与を行ったとき、ジドブジンの最高血中濃度が28%上昇したが、ラミブジン及びジドブジンのAUCに有意な変化は認められなかった。

## 【臨床成績】

<国内において実施された臨床試験の成績><sup>4)</sup>

試験開始前のCD4リンパ球数が100~400/mm<sup>3</sup>の12歳以上のHIV感染者42例を対象とした多施設共同オープン試験(ラミブジン150mg 1日2回投与とジドブジン100mg 1日4回投与)で、有効性評価対象症例37例での臨床評価の概要は次のとおりである。CD4リンパ球数は、試験開始時の平均220.8/mm<sup>3</sup>から4週後には約25/mm<sup>3</sup>増加し、8週後から24週後までの増加量は4.6~34.0/mm<sup>3</sup>で推移した。CD4リンパ球数の推移を図-4に示した。CD4パーセントは、開始時の18.81%から4週後には20.03%へ有意に増加し、8週後から24週後まではほとんど変動なく約20%で推移した。血漿中HIV RNA量は、試験開始時の平均3.8log<sub>10</sub> copies/mLから4週後には1.6log<sub>10</sub> copies/mL有意に減少し、8週後から24週後までは0.7~1.2log<sub>10</sub> copies/mL減少した。血漿中HIV RNA量の推移を図-5に示した。

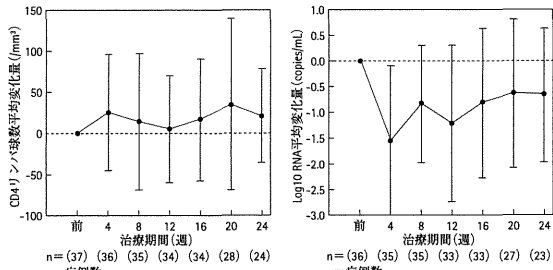


図-4 CD4リンパ球数の推移(平均値±標準偏差)

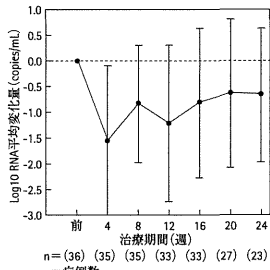


図-5 血漿中HIV RNA量の推移(平均値±標準偏差)

＜海外において実施された臨床試験の成績＞<sup>2)</sup>

1. 成人を対象とした臨床試験

(1) ジドブジンによる治療経験が4週間以内の患者群<sup>13),14)</sup>

1) 試験A3001: CD4リンパ球数が200~500/mm<sup>3</sup>の12歳以上のHIV感染者366例を対象とした二重盲検比較試験(ラムビズン150mg 1日2回投与とジドブジン200mg 1日3回投与の併用群92例、ラムビズン300mg 1日2回投与とジドブジン200mg 1日3回投与の併用群94例、ラムビズン300mg 1日2回投与とジドブジン200mg 1日3回投与群93例)において薬剤を52週間投与した。ラムビズンとジドブジンの併用投与群ではCD4リンパ球数が、試験開始から24週以降もジドブジン単独投与群に比べ有意に増加していたが、ラムビズンの投与量による効果の差はなかった。24週間の治療中のCD4リンパ球数の推移を図-6に示した。また、血漿中HIV RNA量の減少についても同様であった。ラムビズンとジドブジンの併用療法はジドブジン単独療法よりもCD4リンパ球数及び血漿中HIV RNA量を有意に改善した。試験開始時からラムビズン投与24週間後の血漿中HIV RNA量の推移を図-7に示した。ラムビズンとジドブジンの併用療法中の血漿ウイルスRNA測定値における変化に関する臨床上の意義は確立されていない。

2) 試験B3001: CD4リンパ球数が100~400/mm<sup>3</sup>の18歳以上のHIV感染者129例を対象とした二重盲検比較試験(ラムビズン300mg 1日2回投与とジドブジン200mg 1日3回投与の併用群65例、ジドブジン200mg 1日3回投与群64例)において薬剤を48週間投与した。ジドブジン単独投与群では、試験開始から24週後にはCD4リンパ球数がほぼ投与前値に戻ったが、ラムビズンとジドブジンの併用投与群では、試験開始から48週後まで増加していた。24週間の治療中のCD4リンパ球数の推移を図-8に示した。また、血漿中HIV RNA量の減少についても同様であった。ラムビズンとジドブジンの併用療法はジドブジン単独療法よりもCD4リンパ球数及び血漿中HIV RNA量を有意に改善した。

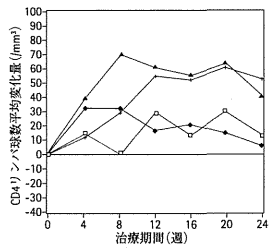


図-6 試験A3001におけるCD4リンパ球数の推移(平均値)

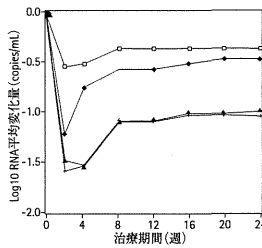


図-7 試験A3001における血漿中HIV RNA量の推移(平均値)

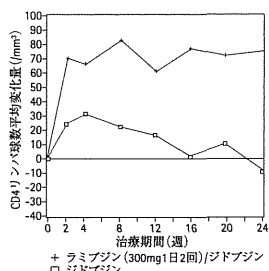


図-8 試験B3001におけるCD4リンパ球数の推移(平均値)

(2) 24週間以上のジドブジン療法を受けたことのある患者群<sup>15)</sup>

1) 試験A3002: CD4リンパ球数が100~300/mm<sup>3</sup>の18歳以上のHIV感染者254例を対象とした二重盲検比較試験(ラムビズン150mg 1日2回投与とジドブジン200mg 1日3回投与の併用群84例、ラムビズン300mg 1日2回投与とジドブジン200mg 1日3回投与の併用群84例、ジドブジン200mg 1日3回投与とザルシタピン0.75mg 1日3回投与の併用群86例)において薬剤を52週間投与した。ラムビズンとジドブジンの併用投与群では、CD4リンパ球数が試験開始から24週以降もジドブジンとザルシタピンの併用投与群に比べ有意に増加していたが、ラムビズンの投与量による効果の差はなかった。24週間の治療中のCD4リンパ球数の推移を図-9に示した。ラムビズンとジドブジンの併用投与群では、血漿中HIV RNA量が試験開始から24週目までジドブジンとザルシタピンの併用投与群よりも減少していたが、その後は3群間には差は認められなかった。ラムビズンとジドブジンの併用療法はジドブジンとザルシタピンの併用療法よりもCD4リンパ球数及び血漿中HIV RNA量を有意に改善した。試験開始時からラムビズン投与24週間後の血漿中HIV RNA量の推移を図-10に示した。ラムビズンとジドブジンの併用療法中の血漿ウイルスRNA測定値における変化に関する臨床上の意義は確立されていない。

2) 試験B3002: CD4リンパ球数が100~400/mm<sup>3</sup>の18歳以上のHIV感染者223例を対象とした二重盲検比較試験(ラムビズン150mg 1日2回投与とジドブジン200mg 1日3回投与の併用群75例、ラムビズン300mg 1日2回投与とジドブジン200mg 1日3回投与の併用群75例、ジドブジン200mg 1日3回投与群73例)において薬剤を24週間投与した。ラムビズンとジドブジンの併用投与群では、CD4リンパ球数がジドブジン単独投与群に比べ有意に増加していたが、ラムビズンの投与量による効果の差はなかった。24週間の治療中のCD4リンパ球数の推移を図-11に示した。血漿中HIV RNA量の減少についても同様であった。ラムビズンとジドブジンの併用療法はジドブジン単独療法よりもCD4リンパ球数及び血漿中HIV RNA量を有意に改善した。

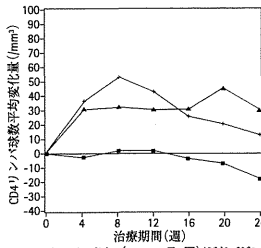


図-9 試験B3002におけるCD4リンパ球数の推移(平均値)

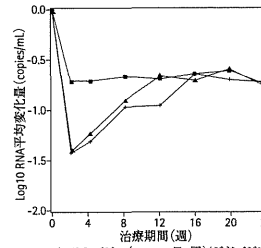


図-10 試験B3002における血漿中HIV RNA量の推移(平均値)

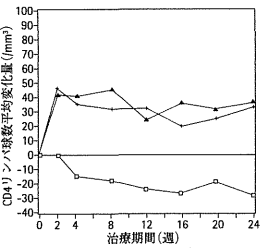


図-11 試験B3002におけるCD4リンパ球数の推移(平均値)

(3) 副作用及び臨床検査値異常

上記の4種類の二重盲検比較試験に組み込まれた成人患者972例における副作用及び臨床検査値異常の発現頻度を試験薬剤投与群別に表-3に示した。

表-3 4種類の二重盲検比較試験における副作用及び臨床検査値異常の発現頻度(発現頻度5%以上でラムビズンとの因果関係が不明なものを含む)

	試験薬剤投与群					
	ジドブジン (600mg/日) (n=230)	ラムビズン (600mg/日) (n=87)	ジドブジン (600mg/日) + ラムビズン (300mg/日) (n=251)	ジドブジン (600mg/日) + ラムビズン (600mg/日) (n=318)	ジドブジン (600mg/日) + ザルシタピン (2.25mg/日) (n=86)	
消化器	嘔気	29%	26%	33%	32%	22%
	下痢	22%	32%	18%	22%	23%
	嘔吐	12%	9%	13%	13%	10%
	消化不良	5%	11%	5%	7%	6%
	食欲不振	7%	5%	10%	10%	7%
	腹痛	11%	—	9%	—	—
	痔核	2%	7%	2%	2%	8%
	腹部痙攣	3%	—	6%	—	—
	鼓腸放屁	3%	5%	5%	3%	2%
	ニューロパシー	10%	20%	12%	8%	22%
精神神経系	睡眠障害	7%	17%	11%	12%	8%
	うつ病	4%	15%	9%	11%	12%
	めまい	4%	6%	10%	6%	9%
	不安感	6%	9%	4%	6%	8%
	感情障害	< 1%	5%	2%	2%	0%
血液	平均赤血球容積(MCV)増加	53%	52%	30%	40%	8%
	赤血球減少	48%	20%	32%	43%	13%
	赤中球減少	30%	37%	32%	33%	37%
	ヘマトクリット値減少	28%	11%	22%	29%	17%
	ヘモグロビン減少	25%	14%	19%	27%	17%
	白血球減少	32%	26%	22%	24%	20%
	血小板減少	7%	20%	7%	9%	17%
	リンパ節症	5%	17%	9%	7%	12%
	リンパ球減少	5%	7%	8%	6%	30%
	貧血	4%	0%	4%	5%	3%
肝臓	LDH上昇	24%	27%	25%	24%	48%
	AST(GOT)上昇	24%	24%	20%	19%	33%
	ALT(GPT)上昇	18%	18%	20%	19%	25%
	ビリルビン値上昇	9%	5%	8%	8%	5%
AIP上昇	6%	7%	7%	5%	15%	





	試験薬剤投与群				
	ジドブジン (600mg/日) (n=230)	ラミブジン (600mg/日) (n=87)	ジドブジン (600mg/日) + ラミブジン (300mg/日) (n=251)	ジドブジン (600mg/日) + ラミブジン (600mg/日) (n=318)	ジドブジン (600mg/日) + ザルシタピン (2.25mg/日) (n=86)
腎臓	血中尿酸上昇	9%	5%	7%	8%
	血清クレアチニン上昇	4%	7%	3%	2%
全身症状	頭痛	27%	40%	35%	29%
	倦怠感・疲労	23%	33%	27%	23%
	体温調節障害	12%	14%	10%	13%
	疼痛	2%	7%	3%	4%
呼吸器	鼻炎	11%	24%	20%	13%
	咳	13%	16%	18%	17%
	咽頭痛	10%	6%	9%	12%
	気管支炎	5%	5%	10%	5%
	副鼻腔炎	7%	9%	7%	7%
	耳管炎	< 1%	7%	2%	2%
	呼吸障害	3%	5%	6%	4%
	上気道炎	2%	5%	5%	4%
筋骨格	骨痛・筋肉痛	10%	28%	12%	14%
	筋肉痛	6%	8%	8%	3%
	筋痙攣	3%	5%	2%	3%
	関節痛	5%	6%	5%	7%
過敏症	アレルギー反応	< 1%	5%	1%	2%
皮膚	皮疹	6%	10%	9%	6%
	発汗	7%	9%	8%	6%
	湿疹	< 1%	9%	2%	2%
	瘡瘡・毛嚢炎	4%	7%	7%	3%
	瘙癢	5%	5%	3%	3%
その他	CK(CPK)上昇	25%	37%	30%	28%
	重炭酸塩低下	29%	29%	28%	33%
	血糖値上昇	21%	27%	30%	23%
	トリグリセリド上昇	23%	27%	24%	23%
	血糖値低下	12%	18%	17%	21%
	総蛋白低下	21%	18%	18%	15%
	重炭酸塩上昇	6%	17%	12%	10%
	血清コレステロール上昇	4%	17%	12%	8%
	総蛋白上昇	14%	16%	12%	13%

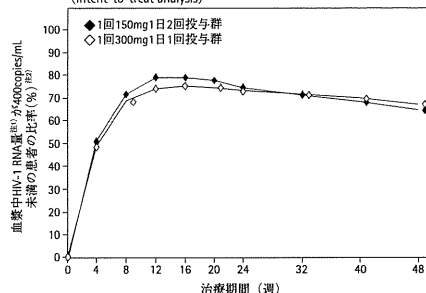
—データ無し

これらの二重盲検比較試験において、各試験薬剤投与群間には、副作用及び臨床検査値異常の発現頻度に差はなかった。

#### (4) 投与回数比較試験

1) 試験EPV20001：血漿中HIV RNA量が400copies/mL以上の抗HIV薬による治療経験がない18歳以上のHIV感染者554例を対象とした二重盲検比較試験(ジドブジン300mg 1日2回とエファビレンツ600mg 1日1回の併用による、ラミブジン300mg 1日1回投与群278例又はラミブジン150mg 1日2回投与群276例)において、48週間の治療中に血漿中HIV RNA量が検出限界(400copies/mL)未満であった患者の比率の推移を図-12に示した。投与48週後にHIV RNA量が400copies/mL未満であった患者の比率は、ラミブジン300mg 1日1回投与群が67%、ラミブジン150mg 1日2回投与群が65%であった。さらに、HIV RNA量が50copies/mL未満であった患者の比率では、それぞれ61%、63%であった。また、投与48週後のCD4リンパ球数の増加量(中央値)は、それぞれ144/mm<sup>3</sup>、146/mm<sup>3</sup>であった。

(Intent-to-treat analysis)



注1) Roche AMPLICOR HIV-1 MONITOR

注2) 治療が中止されることなく血漿中HIV RNA量が400copies/mL未満を達成しかつ維持された患者の比率

図-12 血漿中HIV RNA量が400copies/mL未満の患者の比率

なお、本試験における試験成績の要約を表-4に示した。

表-4 試験成績の要約

結果	ラミブジン300mg 1日1回 + ジドブジン+エファビレンツ (n=278)	ラミブジン150mg 1日2回 + ジドブジン+エファビレンツ (n=276)
レスポンス率 <sup>注1)</sup>	67%	65%
ウイルス学的な治療失敗 <sup>注2)</sup>	8%	8%
症状の進行による中止	< 1%	0%
有害事象による中止	6%	12%
その他の理由による中止 <sup>注3)</sup>	18%	14%

(n=Intent-to-treat analysis)

注1) 血漿中HIV RNA量が400copies/mL未満となり投与48週後まで維持された患者の比率

注2) 血漿中HIV RNA量が減少したが投与48週後までにリバウンドを起こした患者、ウイルス学的に治療が失敗した患者、担当医師によりウイルス学的な効果が不十分と判断された患者、48週間を通じてHIV RNA量が減少しなかった患者

注3) 同意の撤回、試験途中でフォローアップ不可、プロトコル違反、試験スケジュールの規約違反、割り付け後に投与が開始されなかった、等

2) 試験EPV40001：治療経験がないアジア(タイ)人のHIV感染者159例を対象とした非盲検、無作為割付試験(ジドブジン300mg 1日2回投与とアバカビル300mg 1日2回投与の併用による、ラミブジン300mg 1日1回投与群54例、又はラミブジン150mg 1日2回投与群52例)において、投与48週後の血漿中HIV RNA量が400copies/mL未満であった患者の比率は、ラミブジン300mg 1日1回投与群が61%、ラミブジン150mg 1日2回投与群が75%であった。さらに、血漿中HIV RNA量が50copies/mL未満であった患者の比率では、それぞれ15%、67%であった。また、投与48週後のCD4リンパ球数の増加量(中央値)は、ラミブジン300mg 1日1回投与群が166/mm<sup>3</sup>、ラミブジン150mg 1日2回投与群が126/mm<sup>3</sup>であった。(本試験では他にジドブジン300mg 1日2回投与とアバカビル600mg 1日1回投与の併用によるラミブジン150mg 1日2回投与群として53例が組み入れられた。)

#### 2. 小児を対象とした臨床試験<sup>10)</sup>

ラミブジン単独投与中の小児患者97例のうち14例(14%)に肺炎、13例(13%)に知覚異常及び神経障害が報告され、3例は投与を中止した。

小児患者(年齢3ヵ月~18歳)を対象としたラミブジン/ジダノシン併用投与群、ラミブジン/ジドブジン併用投与群及びラミブジン/ジドブジン/ジダノシン併用投与群の3群でのオープン試験による比較試験において、47例のうち7例(15%)に肺炎が発症した。なお各薬剤の投与量は、ラミブジンは4mg/kgを12時間毎に1日2回、ジドブジンは180又は90mg/m<sup>2</sup>を6時間毎に1日4回、ジダノシンは135mg/m<sup>2</sup>を12時間毎に1日2回である。ただしラミブジンの全身クリアランスと年齢の関係から、米国における3ヵ月から12歳までの小児に対する用法・用量はラミブジン1回4mg/kg 1日2回(最高150mg 1日2回)投与とされている。

小児における非比較対照第I/II相臨床試験の臨床検査値異常の抜粋を表-5に示した。

表-5 小児患者を対象とした非比較対照第I/II相臨床試験における臨床検査値異常の発現頻度

検査(異常値)	試験開始時に正常であった患者数(n)	試験開始時に異常であった患者数(n)
好中球減少症(好中球数<750/mm <sup>3</sup> )	22%(55)	45%(33)
貧血(ヘモグロビン<8.0g/dL)	2%(50)	24%(46)
血小板減少症(血小板数<40,000/mm <sup>3</sup> )	0%(68)	25%(12)
AST(GOT)(>正常値の上限の5倍)	4%(51)	29%(42)
ALT(GPT)(>正常値の上限の5倍)	0%(29)	19%(57)
アミラーゼ(>正常値の上限の2倍)	3%(69)	23%(13)

n=評価した患者数

注) 外国人における成績である。

## 【薬効薬理】

### 1. 作用機序

ラミブジンは細胞内でリン酸化され、HIVを感染させた細胞内での半減期が約12時間の5'-三リン酸化体に変換される<sup>16)</sup>。ラミブジン5'-三リン酸化体はHIVの逆転写酵素によりウイルスDNA鎖に取り込まれ、DNA鎖の伸長を停止することによりHIVの複製を阻害する<sup>17)</sup>。また、ラミブジン5'-三リン酸化体はHIVの逆転写酵素を競合的に阻害する<sup>17)</sup>。一方、in vitroで、ヒト末梢血リンパ球、リンパ球系・単球-マクロファージ系の株化細胞<sup>18)</sup>及び種々のヒト骨髄前駆細胞に対するラミブジンの細胞毒性は弱かった。

### 2. 抗ウイルス作用

In vitroでのラミブジンのHIV-1(RF、G88、U455及びH1B)に対するIC<sub>50</sub>値は670nM以下、HIV-2 RODIに対するIC<sub>50</sub>値は40nMであり<sup>18)</sup>、ジドブジンと併用することにより相乗的な抗ウイルス作用が認められた<sup>19)</sup>。また、ラミブジンは単独で、ジドブジン耐性臨床分離株の平均p24抗原量を薬物無処置群に比べ66~80%低下させた。

### 3. 薬剤耐性

ラミブジンを含む抗HIV薬で治療を受けたHIV-1感染者で発現するラミブジン耐性HIV-1には、ウイルス逆転写酵素の活性部位に近い184番目のアミノ酸のメチオニンからバリンへの変異(M184V)がみられる<sup>20)</sup>。このM184V変異の結果、ウイルスのラミブジンに対する感受性は著明に低下し<sup>20)、21)</sup>、in vitroでのウイルスの複製能力は低下する<sup>22)</sup>。in vitroで、ジドブジン耐性ウイルスはジドブジン及びラミブジンの投与によりラミブジンに対して耐性を獲得すると、ジドブジンに対して感受性は回復する。また、抗HIV薬の治療経験のない患者にジドブジン及びラミブジンを併用することにより、ジドブジン耐性ウイルスの出現が遅延する<sup>23)</sup>。さらに、抗HIV薬(ラミブジンを含む)の多剤併用療法はM184V変異ウイルスを有する患者と同様、抗HIV薬の治療経験のない患者においても有効性が確認されている<sup>24)、25)</sup>。



#### 4. 交差耐性

ジドブジン及びサニルブジンは、ラミブジン耐性HIV-1に対し抗ウイルス活性を維持する<sup>21),23),26)</sup>。アバカビルはM184V変異のみが認められているウイルスに対しては、抗ウイルス活性を維持する<sup>27)</sup>。また、ジダノシン及びザルシタビンは、M184V変異ウイルスに対して感受性が低下するという報告があるが、これらの感受性の低下と臨床効果の関係は明らかにされていない<sup>28)</sup>。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

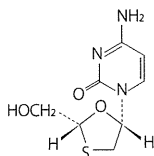
一般名：ラミブジン (Lamivudine)

化学名：(-)-1-[(2R,5S)-2-ヒドロキシメチル-1,3-オキサチオラン-5-イル]シトシン

分子式：C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S

分子量：229.26

構造式：



性状：白色～微黄白色の結晶性の粉末である。ジメチルスルホキシドに溶けやすく、水にやや溶けやすく、メタノール又はエタノール(99.5)にやや溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

融点：約176°C

分配係数：-0.9(1-オクタノール/水系)

### 【包装】

エビビル錠150：60錠 瓶

エビビル錠300：30錠 瓶

### 【主要文献】

- 1) Guidelines for Using Antiretroviral Agents Among HIV-Infected Adults and Adolescents. (DHHS, <http://www.aidsinfo.nih.gov/Guidelines/>)
- 2) 抗HIV治療ガイドライン(<http://www.haart-support.jp/>)
- 3) HIV感染症「治療の手引き」(<http://www.hivjp.org/>)
- 4) 木村 哲ほか：化学療法の領域, 14, 1419-1432 (1998)
- 5) Pluda, J. M., et al. : J Infect Dis, 171, 1438-1447 (1995)
- 6) van Leeuwen, R., et al. : AIDS, 6, 1471-1475 (1992)
- 7) Angel, J. B., et al. : Drug Invest, 6, 70-74 (1993)
- 8) Yuen, G. J., et al. : AIDS, 14 (Suppl. 4), S93 (2000)
- 9) van Leeuwen, R., et al. : J Infect Dis, 171, 1166-1171 (1995)
- 10) 米園添付文書
- 11) Heald, A. E., et al. : Antimicrob Agents Chemother, 40, 1514-1519 (1996)
- 12) Horton, C.M., et al. : Clin Pharmacol Ther, 55, 198 (1994)
- 13) Eron, J. J., et al. : N Engl J Med, 333, 1662-1669 (1995)
- 14) Katlama, C., et al. : JAMA, 276, 118-125 (1996)
- 15) Bartlett, J. A., et al. : Ann Intern Med, 125, 161-172 (1996)
- 16) Cammack, N., et al. : Biochem Pharmacol, 43, 2059-2064 (1992)
- 17) Hart, G. J., et al. : Antimicrob Agents Chemother, 36, 1688-1694 (1992)
- 18) Coates, J. A. V., et al. : Antimicrob Agents Chemother, 36, 733-739 (1992)
- 19) Merrill, D. P., et al. : J Infect Dis, 173, 355-364 (1996)
- 20) Schuurman, R., et al. : J Infect Dis, 171, 1411-1419 (1995)
- 21) Tisdale, M., et al. : Proc Natl Acad Sci U S A, 90, 5653-5656 (1993)
- 22) Back, N. K. T., et al. : EMBO J, 15, 4040-4049 (1996)
- 23) Larder, B. A., et al. : Science, 269, 696-699 (1995)
- 24) Maguire, M., et al. : AIDS, 14, 1195-1201 (2000)
- 25) Kuritzkes, D. R., et al. : AIDS, 10, 975-981 (1996)
- 26) Schinazi, R., et al. : International Antiviral News, 8, 65-91 (2000)
- 27) Tisdale, M., et al. : Antimicrob Agents Chemother, 41, 1094-1098 (1997)
- 28) Miller, V., et al. : AIDS, 12, 705-712 (1998)

### 【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15

ヴィーブヘルスケア・カスタマー・サービス

TEL：0120-066-525(9:00～18:00/土日祝日及び当社休業日を除く)

FAX：0120-128-525(24時間受付)



※※製造販売元

**ヴィーブヘルスケア株式会社**

東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15

<http://glaxosmithkline.co.jp/viiv/index.html>



GlaxoSmithKline

販売元

**グラクソ・スミスクライン株式会社**

東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15

<http://www.glaxosmithkline.co.jp>

1100000009443

®登録商標

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領（1998年9月）に準拠して作成

劇薬 処方せん医薬品	ジギタリス配糖体制剤
	日本薬局方ジゴキシン錠
	<b>ジゴシン<sup>®</sup>錠0.125mg</b>
	<b>ジゴシン<sup>®</sup>錠0.25mg</b>
	<b>ジゴシン<sup>®</sup>散0.1%</b>
	ジゴキシン散
<b>ジゴシン<sup>®</sup>エリキシル0.05mg/mL</b>	
ジゴキシンエリキシル	
<b>DIGOSIN<sup>®</sup></b>	

剤形	素錠、散剤、エリキシル剤		
規格・含量	ジゴシン錠 0.125mg ジゴシン錠 0.25mg ジゴシン散 0.1% ジゴシンエリキシル0.05mg/mL	1錠中 1錠中 1g中 1mL中	: 日局ジゴキシン0.125mg : 日局ジゴキシン0.25mg : 日局ジゴキシン1mg : 日局ジゴキシン0.05mg
一般名	和名：ジゴキシン（JAN） 洋名：Digoxin（JAN、INN）		
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	錠0.125mg 錠0.25mg 散0.1% エリキシル0.05mg/mL	承認年月日 : 2002年 2月20日 : 2001年 7月17日 : 2001年 7月17日 : 2005年11月30日	薬価基準収載年月日 : 2002年 7月 5日 : 1960年 6月 1日 : 2001年 9月 7日 : 2006年 6月 9日
開発・製造・輸入・発売・提携・販売会社名	製造販売元：中外製薬株式会社		
担当者の連絡先・電話番号・FAX番号			

本IFは2013年4月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

## IF利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとIF記載要領が策定された。

### 2. IFとは

IFは「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。

### 3. IFの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IFは日病薬が策定した「IF記載要領」に従って記載するが、本IF記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはIFが改訂・発行される。

### 4. IFの利用にあたって

IF策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてIFの内容を充実させ、IFの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にIF作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。