

# 濟而剛<sup>®</sup>錠

## Ziagen<sup>®</sup> Tablets

衛署藥輸字第 022869 號

本藥須由醫師處方使用

### 【性狀與組成】

Ziagen 錠的主成分為 abacavir sulfate，每錠含量相當於 abacavir 300 毫克。為雙凸面、膠囊形黃色刻痕錠，雙面印有 GX 623 字樣。

### 【劑型】

含刻痕的膜衣錠

### 【適應症】

用於抗反轉錄病毒組合療法，以治療成人及兒童之人類免疫缺乏病毒（HIV）感染。

### 【用法、用量】

治療必須由對處置 HIV 感染有經驗的醫師開始。

Ziagen 可於飯後服用，也可空腹服用。

為確保能給予病患完整的劑量，理想狀況下，請吞服此錠劑，勿磨粉。

Abacavir 具有口服液劑型，可供不適合服用錠劑之患者服用。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（請見藥品動力學性質）

- 成人、青少年及 25 公斤以上的兒童：

Ziagen 之建議劑量為每日 600 毫克。這個劑量可以每日兩次，每次 300 毫克（一顆錠劑）。或者每日一次 600 毫克（兩顆錠劑）的方式投與。

- 3 個月以上和體重低於 25 公斤的兒童：

體重 14 到小於 20 公斤的兒童：每日兩次，每次 150 毫克（半顆錠劑）。或者每日一次 300 毫克（一顆錠劑）。

體重不低於 20 公斤但小於 25 公斤的兒童：早上服用 150 毫克（半顆錠劑），傍晚服用 300 毫克（一顆錠劑）。或是每日一次服用 450 毫克（一顆半錠劑）。

#### 3 個月以上和體重低於 25 公斤兒童 Ziagen 刻痕膜衣錠之建議劑量

體重(公斤)	一天一次	一天兩次		一天總劑量
		早上	傍晚	

14 到小於 20	一顆 (300 毫克)	半顆 (150 毫克)	半顆 (150 毫克)	300 毫克
不低於 20 到 小於 25	一顆半 (450 毫克)	半顆 (150 毫克)	一顆 (300 毫克)	450 毫克
25 以上	兩顆 (600 毫克)	一顆 (300 毫克)	一顆 (300 毫克)	600 毫克

體重少於 14 公斤的兒童及不適合服用錠劑之患者，可給予口服液劑型。

Ziagen 的建議劑量為 8 毫克/公斤每日二次，每日最高劑量為 600 毫克(兩顆錠劑或 30 毫升口服液劑型)。

- 3 個月以下之嬰兒：

針對此年齡層的 Ziagen 使用的研究數據非常有限 (請見藥品動力學性質)。

- 腎功能不全：

腎功能衰竭之病患無須調整劑量 (請見藥品動力學性質)。

- 肝功能不全：

Abacavir 主要由肝臟代謝。對於肝功能輕微受損的病人 (Child-Pugh 指數 5-6)，Ziagen 的建議劑量為 200 毫克，每日二次。在治療這些病人時，為了能夠降低劑量，應該使用 Ziagen 口服液。因為針對肝功能中度或嚴重受損病人的藥物動力學尚未被研究，因此 Ziagen 不建議用於肝功能中度受損的病人 (請見藥物動力學性質)，除非其臨床益處高於風險。

#### 【禁忌症】

Ziagen 不得用於已知對 abacavir、Ziagen 錠或 Ziagen 口服液中任何成分過敏之患者。

Ziagen 禁用於肝功能嚴重受損病人。

#### 【注意事項及警語】

過敏 (請見不良反應)：

Abacavir 與過敏反應(hypersensitivity reactions, HSR)的風險有關，特徵為發燒和/或皮疹並伴隨多重器官的其他症狀。HSR 可能會威脅生命，當沒有妥善處置時，有極少數致命案例。產生 Abacavir 的 HSR 風險隨著病患具有 HLA-B\*5701 對偶基因而顯著增加，而沒有帶有該基因的病患則有較低 abacavir HSR 的發生頻率。

應遵守下列事項：

- 在初次使用 abacavir 治療前和先前已有 abacavir 藥物耐受性而再次使用 abacavir 治療，但尚未得知 HLA-B\*5701 對偶基因狀態的病人時，應該考慮檢測是否有 HLA-B\*5701 對偶基因。
- Ziagen 不建議使用在具有 HLA-B\*5701 對偶基因之患者，而先前服用含 abacavir 的任何藥品(如 Kivexa, Trizivir, Triumeq)有疑似 abacavir HSR 的病患，

無論是否有 HLA-B\*5701 對偶基因也不建議使用 Ziagen。

- 提醒每個病患閱讀 Ziagen 包裝內的仿單，且提醒病患取下包裝內的警示卡並隨身攜帶的重要性。
- 疑似過敏反應的臨床診斷應視為每個使用 Ziagen 病患的臨床決策考量基礎。
- 無論是否有 HLA-B\*5701 對偶基因，假如以疑似 HSR 產生，必須立刻停止服用 Ziagen，產生過敏反應後拖延停藥時機可能會產生對生命造成威脅的反應。
- 當病患有發生過敏反應的情形後，應告知病患停止服用剩餘的 Ziagen 錠劑。
- 產生疑似 Abacavir HSR 後再次服用含有 abacavir 之藥品可能在幾小時內迅速產生該症狀反應，可能會產生對生命造成威脅的低血壓和死亡。
- 無論是否有 HLA-B\*5701 對偶基因，因任何理由而停用含有 abacavir 之藥品，若要再次使用時要謹慎考慮，應了解停用的理由。若無法排除是因為 HSR 而停用藥品，則不應再次使用 Ziagen 或任何含 abacavir 之藥品(如 Kivexa, Trizivir, Triumeq)。

假如已排除過敏反應，病患可能再次使用 Ziagen。非 HSR 的原因停用 abacavir 的病患若再度服用 abacavir，在數小時內產生對生命造成威脅的例子很罕見（詳見特定的不良反應）。病患應了解 HSR 可能會因為再次服用 Ziagen 或其他含有 abacavir 的藥品(如 Kivexa, Trizivir, Triumeq)而產生，所以再次服用時應確保醫療照護的可近性。

- abacavir 的過敏反應(HSR)臨床說明：

透過臨床試驗和上市後追蹤已完善的分類 abacavir 的 HSR。通常症狀都是出現在服藥後前六週內(發生天數的中位數為 11 天)，但也可能在治療過程中的任何時間發生過敏反應。

幾乎所有 abacavir 的過敏反應都有發燒和/或皮疹現象。

其他被觀察到的 abacavir 過敏反應症狀或徵兆包含呼吸系統和腸胃道系統，而這些過敏反應都有可能被誤診為呼吸道疾病(肺炎、支氣管炎和咽喉炎)或腸胃炎(請見不良反應和特定不良反應)。隨著療程的持續，過敏反應的症狀會惡化並有可能威脅病人生命。這些症狀通常會在停用 abacavir 後消除。

- 乳酸性酸中毒/嚴重肝腫大脂肪變性

已有報告指出，其中包括一些致命案例，乳酸性酸中毒及嚴重肝腫大、肝脂肪變性與抗反轉錄核苷類似物的使用有關，亦包括 abacavir，不論是單一或合併使用。而這些主要的案例多發生在女性。

可作為乳酸性酸中毒指標的臨床特徵，包括一般的虛弱，厭食及不明原因的體重減輕，腸胃症狀及呼吸症狀（呼吸困難及呼吸促迫）。

對病患應提醒其小心使用 abacavir，尤其是有著肝病危險因子的病人。對於出現臨床或檢驗值上發現可能的乳酸性酸中毒或是否為肝炎的病人（可能包括肝腫大及肝脂肪變性，即使未出現顯著的 transaminase 升高），應中止使用 abacavir 的治療。

- 脂肪重分佈

某些接受抗反轉錄病毒合併療法的病人中，觀察到體脂肪重新分佈和累積，包括腹部肥胖、背與頸部的脂肪腫大(水牛肩)、周邊消瘦、臉部消瘦、乳房腫大、血脂及血糖升高；這些症狀可能是個別出現或合併出現。

儘管所有類別的蛋白酶抑制劑及核苷類似物反轉錄酶抑制劑，都與一般歸類於像是脂質營養失調併發症等這些一項或多項的特殊不良事件相關，但資料顯示，每一類別的不同藥品間仍有各自不同的風險。

此外，脂質營養失調併發症有著多重因素的病原學，例如 HIV 疾病情況，較長的年齡及抗反轉錄病毒藥物治療時間的長短，都扮演了重要甚至可能是協同作用的角色。

長期而言，這些事件的結果目前並不清楚。

臨床試驗應包括脂肪重新分佈生理徵兆的評估。應注意血脂及血糖的測量。脂質失調應予妥善處理。

- 免疫重建症候群

對於嚴重免疫不足的 HIV 感染病患，一開始使用抗反轉錄病毒藥物治療時，無症狀或殘餘的伺機性感染所引起的發炎反應，都可能會引起或造成嚴重的臨床症狀或者是症狀的惡化。典型來說，在開始抗反轉錄病毒藥物治療的前幾個星期或幾個月內會觀察到如此的反應。相關的案例有巨細胞病毒視網膜炎(CMV)、全身性及/或局部的分枝桿菌感染及肺囊蟲肺炎(Pneumocystis jirovecii pneumonia [舊名:PCP])。任何發炎反應都必須即時診斷，必要時則加以治療。自體免疫失調(例如葛瑞夫茲氏症[Graves' disease]、多發性肌炎[polymyositis syndrome]、格林-巴利氏症[Guillain-Barré syndrome])亦曾被報導發生在免疫重組的情況下。然而，發生的時間不固定，可能在開始治療的數個月後才發生，有時可能為非典型的表現。

- 伺機性感染

接受 abacavir 或任何其他抗反轉錄病毒藥物治療的病人，仍有可能發生伺機性感染及其他 HIV 感染的併發症。因此，病人應持續由有治療 HIV 相關疾病經驗的醫師密切觀察。

#### ■ 感染的傳染

應告誡病人目前抗反轉錄病毒藥物治療，包括 abacavir，並未被證實可以避免 HIV 經由性接觸或血液污染物傳染的風險。應持續保持警覺。

#### ■ 心肌梗塞

為探討抗反轉錄病毒組合療法對病患的心肌梗塞發生率所設計的一個前瞻、觀察性流行病學研究中，在前六個月使用 abacavir 與心肌梗塞風險增加有關。對 GSK 贊助之臨床研究的一項整合分析中，abacavir 的使用並沒有觀察到心肌梗塞有風險過量的狀況。沒有已知的生物機制可以解釋潛在的風險增加。整體而言，由觀察性世代研究以及對照臨床試驗所得的資料並未確定 abacavir 治療與心肌梗塞風險的關係。

當使用抗反轉錄病毒療法，包括 abacavir 時，應該考慮心血管疾病的潛在風險並減少所有可更改的風險因子(像是高血壓、高血脂、糖尿病以及抽菸)。

#### 【交互作用】

根據體外試驗資料及已知的 abacavir 主要代謝途徑，與 abacavir 相關之藥物交互作用的可能性很低。Abacavir 不會抑制由細胞色素 P450 CYP 3A4 酵素系統之代謝。體外試驗也證實，其不會與 CYP 3A4、CYP 2C9 或 CYP 2D6 酵素所代謝之藥物相互作用。臨床試驗未觀察到誘發肝臟代謝的現象。因此，其與抗反轉錄病毒之蛋白酶抑制劑及其他主要經由 P450 代謝之藥物產生交互作用的可能性很小。臨床研究顯示，在 abacavir、zidovudine、及 lamivudine 之間，並沒有具臨床意義的交互作用。

#### 酒精：

同時投予酒精會改變 abacavir 的代謝，使 abacavir 的 AUC 增加 41%。根據 abacavir 的安全性資料，目前不認為這些現象具臨床意義。Abacavir 不會影響酒精的代謝。

#### Methadone：

在藥品動力學試驗中，methadone 與每天兩次，每次 600 毫克 abacavir 同時投予病人，顯示 abacavir 的  $C_{max}$  降低 35%， $T_{max}$  延遲 1 小時，但其 AUC 不變。這些藥品動力學的改變不被認為具臨床重要性。此項研究中，abacavir 增加 methadone 的平均全身清除率達 22%。對於大部分的病人，這項改變並不認為具有臨床相關性，然而，可能需要重新調整 methadone 的劑量。

Retinoids：

Retinoid 化合物，例如 isotretinoin，乃經由乙醇脫氫酶排出體外，其可能與 abacavir 產生交互作用，但尚未有相關研究。

### 【懷孕與授乳】

已在抗反轉錄病毒懷孕登記庫(the Antiretroviral Pregnancy Registry)內評估超過 2000 名懷孕暴露於 abacavir (請見臨床研究)。針對懷孕婦女並沒有足夠且設計良好的臨床試驗，因此人類於懷孕期間使用 abacavir 的安全性尚未確立。經由動物生殖研究，abavavir 被認為與生育有關。因此，只有在對母體的利益大於可能對胎兒的危險性時，才可考慮在懷孕期間使用 abacavir。

有些報告指出，當嬰兒或胎兒還在子宮中或即將臨盆之際，若母親使用核 苷反轉錄酶抑制劑，可能是由於粒線體的機能障礙，導致輕微的及暫時的血清乳酸升高。對於暫時性的血清乳酸升高，臨床相關性目前尚不清楚。還有其他極罕見的報告，關於發展遲緩，癲癇及其他神經學的疾病。然而，以上這些情況與核 苷反轉錄酶抑制劑在懷孕或胎兒出生時的使用，其關係並未建立。這些發現不足以影響目前為防止垂直傳染 HIV，而對孕婦使用抗反轉錄病毒療法的建議。

健康專家建議，感染 HIV 的婦女如果可能的話不要餵母乳，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。

在一個重覆口服給予 300 毫克 abacavir 一天兩次(給予 TRIZIVIR)的試驗中，其乳汁濃度與母體血漿比率為 0.9。大部分嬰兒(9 個其中的 8 個)未檢出 abacavir(分析靈敏度為 16ng/mL)。目前，在餵母乳的嬰兒中未測得細胞內 carbovir triphosphate (abacavir 的活性代謝物)的濃度，其與血清中測得藥物濃度之臨床相關性尚屬未知。

### 【對於開車及機械操作能力的影響】

目前尚無證據顯示 abacavir 會影響開車或機械操作的能力。

### 【不良反應】

其他已有報告的不良事件，並不清楚它們究竟是與 abacavir 有關、與治療 HIV 疾病的眾多藥物有關，亦或是疾病過程的結果。

以下所列許多症狀(噁心、嘔吐、腹瀉，發燒，疲勞、皮疹)通常發生時會被視為 abacavir 的過敏症狀。因此，對於發現這些症狀的病人必須小心診斷，以評估是否為過敏反應。如果是由於發生任一過敏症狀而停用 abacavir 的病人，一旦欲再度使用 abacavir，應於有直接醫療監看下進行。(見「注意事項及警語」—

“abacavir 治療中斷後的特殊考量”)

以下所列多數的副作用並不導致治療受限。以下是分類的定義：極常見(>1/10)、常見(>1/100, <1/10)、不常見(>1/1,000, <1/100)、罕見(>1/10,000, <1/1,000)、與極罕見(<1/10,000)。

#### 臨床試驗資料

##### 新陳代謝及營養失調

常見： 厭食

##### 神經系統失調

常見： 頭痛

##### 腸胃失調

常見： 噁心、嘔吐、腹瀉

##### 一般性失調及投藥部位不適

常見： 發燒、昏睡、疲勞

在對照臨床研究中，與 abacavir 有關的檢驗值異常並不常見，從 abacavir 治療組與對照組觀察到的發生率沒有差別。

#### 小兒族群

支持小兒族群一天一次劑量之 abacavir 安全性資料來自 ARROW 試驗 (COL105677)，試驗中 669 名感染 HIV-1 之小兒族群患者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。

#### 上市後資料

##### 新陳代謝及營養失調

常見： 血內乳酸過多

罕見： 乳酸性酸中毒(請見注意事項及警語)

體內脂肪的重分布或累積(請見注意事項及警語)，其發生率受多重因素所影響，包括抗反轉錄病毒藥物組合治療。

##### 腸胃失調

罕見： 曾有胰臟炎之報告，但其與 abacavir 的關係不明。

##### 皮膚及皮下組織失調

常見： 皮疹 (未有全身性的症狀)

極罕見： 多形紅斑、Stevens-Johnson syndrome、毒性表皮壞死溶解症

#### 【特定不良反應】

過敏反應 (亦詳見注意事項及警語)

在 abacavir 治療中，過敏反應(HSR)已被認為是常見的不良反應。以下列出過敏反應的症狀和徵兆，均由臨床試驗或是上市後觀察中發現。下表標示粗體字為至少 10% 以上病人有的過敏反應。

幾乎所有產生過敏反應的病人都有伴隨發燒和/或皮疹現象(通常是斑丘疹或蕁麻疹)，然而也有無皮疹或發燒的症狀。其他重要的症狀包括腸胃道方面，呼吸道方面或全身症狀如昏睡無力或不舒服。

皮膚	<b>皮疹</b> (通常為斑丘疹或蕁麻疹)
腸胃道	<b>噁心、嘔吐、腹瀉、腹痛、口腔潰瘍</b>
呼吸道	<b>呼吸困難、咳嗽、喉嚨痛、成人呼吸窘迫症候群、呼吸衰竭</b>
其他	<b>發燒、昏睡、不適、水腫、淋巴腺病變、低血壓、結膜炎、急性過敏反應</b>
神經/精神	<b>頭痛、感覺異常</b>
血液	<b>淋巴球減少</b>
肝臟/胰臟	<b>肝功能指數上升、肝衰竭</b>
肌肉骨骼	<b>肌痛、罕見的肌溶解、關節痛、肌酸磷酸激酶濃度上升</b>
泌尿	<b>肌酸酐濃度上升、腎衰竭</b>

產生 abacavir 過敏反應後再次服用將會在數小時內迅速產生該症狀反應。這個過敏反應的復發通常比初次的反應更嚴重，且可能包括對生命有威脅的低血壓和死亡。通常在停藥前沒有過敏反應的產生，則再次服藥只有非常罕見的例子有產生過敏反應的狀況 (如對 abacavir 耐受性良好的病人)。

關於疑似 abacavir 的過敏反應的臨床處置細節，請見注意事項及警語。

#### 【過量】

臨床試驗曾經將高達 1200 毫克之單次劑量，以及高達每日 1800 毫克之劑量給予病人，結果並沒有非預期的副作用報告。更高劑量的作用不明。

如果過量，應監測患者有無中毒跡象，必要時給予標準的支持性治療。目前不知可否以腹膜透析或血液透析排除 abacavir。

#### 【藥理性質】

藥效學:

藥物治療學分類：核苷類似物(nucleoside analogue)，ATC 代碼：J05A F06。

作用機轉:

Abacavir 為核苷類似物反轉錄酶抑制劑。它是一種有效的選擇性抗病毒劑，對抗 HIV-1 及 HIV-2，包括對 zidovudine、lamivudine、zalcitabine、didanosine 或 nevirapine 感受性降低的 HIV-1 分離株。Abacavir 經由細胞內代謝，轉變成為具活性的 carbovir 5'-triphosphate (TP)。體外研究顯示，和 HIV 有關的作用機轉為抑制 HIV 反轉錄酶，導致鏈終止、干擾病毒的複製循環。Abacavir 在細胞培養中的抗病毒活性，當和核苷反轉錄酶抑制劑(NRTIs；如 didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, tenofovir, zalcitabine 或 zidovudine)、非核苷反轉錄酶抑制劑(NNRTI；如 nevirapine)或蛋白酶抑制劑(PI；如 amprenavir)併用時，並沒有產生拮抗作用。在一項針對 20 名每日服用兩次 Ziagen 300 毫克，且在 24 小時採樣期間前只服用一次 300 毫克劑量之受 HIV 感染病患的研究中，穩定期之 carbovir-TP 的幾何平均末端細胞內半衰期為 20.6 小時，相較於本研究中 abacavir 的血中半衰期為 2.6 小時。在一項針對 27 名受 HIV 感染的病患所作的交叉研究比較每日服用一次 Ziagen 600 毫克與每日服用兩次 Ziagen 300 毫克的穩定狀態藥物動力學性質。就週邊血液單核細胞的細胞內 carbovir triphosphate 暴露量而言，每日服用一次 Ziagen 600 毫克，其 AUC<sub>24,SS</sub>(32 % higher), C<sub>max 24,SS</sub> (99% higher)以及 trough values (18% higher)，比每日服用兩次 300 毫克的療法要高。這些結果支持使用每日一次 abacavir 600 毫克治療受 HIV 感染病患。此外，每日服用一次 Ziagen 的療效與安全性已在一項重要的臨床研究(CNA30021- 請見臨床試驗)中被證實。

體外試驗曾選出對 abacavir 具抗藥性的 HIV-1 分離株，其與反轉錄酶密碼區（密碼子 M184V、K65R、L74V 及 Y115F）的特定基因型變化相關。病毒對 abacavir 的抗藥性於體內及體外之發展相對較緩，與野生型病毒株相比，需要多次突變才能增加八倍 IC<sub>50</sub>，才達到具有臨床相關的程度。

有抗藥性的病毒株也顯示對 lamivudine、zalcitabine 及/或 didanosine 的敏感度降低，但依舊對 zidovudine 及 stavudine 具敏感性。Abacavir 與蛋白酶抑制劑或非核苷反轉錄酶抑制劑間的交叉抗藥性不太可能出現。初始使用 abacavir、lamivudine 及 zidovudine 的治療失敗主要與 M184V 有關，因此須備有多重治療選擇供作二線療程。

Abacavir 可進入腦脊髓液，目前顯示可降低腦脊髓液內 HIV-1 RNA 的量。在與其他抗反轉錄病毒藥物併用時，abacavir 可能扮演防止 HIV 相關的神經性併發症的角色，也可能延遲在這個區域抗藥性的發展。

#### 【藥物動力學】

吸收：

Abacavir 的口服吸收良好、迅速。成人口服 abacavir 的絕對生體可用率約 83%。口服錠劑後，達到 abacavir 最高血中濃度的平均時間 ( $T_{max}$ ) 約 1.5 小時。服用錠劑或口服液劑的 AUC 並無觀察到差異。在治療劑量下 (每次 300 毫克，每日二次)，abacavir 錠劑的穩定狀態  $C_{max}$  約為 3 mcg/ml，而於 12 小時給藥間隔的 AUC 約為 6.02 mcg.h/ml (每日的 AUC 約為 12.0 mcg.h/ml)。使用劑量 600 毫克的 abacavir 錠劑之後，abacavir 的平均  $C_{max}$  為 4.26 mcg/ml 以及平均  $AUC_{\infty}$  為 11.95 mcg.h/ml。

食物延遲吸收及降低  $C_{max}$ ，但並不影響整體血中濃度 (AUC)。因此，Ziagen 可與食物併服，亦可空腹服用。

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。假設病患將磨粉的錠劑完全地並立即地服用，這項結論是根據活性成分之生理化學、藥物動力學特性及 abacavir 錠劑在水中之體外溶離反應。

分佈：

靜脈注射後，擬似分佈體積約為 0.8L/kg，表示 abacavir 可自由進入身體組織。對 HIV 感染者的研究顯示，abacavir 具良好的腦脊髓液穿透性，腦脊髓液與血漿 AUC 比率介於 30% 至 44% 間。在第一階段藥物動力學研究，評估每日二次、每次 300 毫克的投藥後，abacavir 進入 CSF 的穿透性。服藥 1.5 小時之後，abacavir 於腦脊髓液內的平均濃度為 0.14 mcg/ml。一項更進一步的藥物動力學研究顯示，每日兩次、每次 600 毫克的投藥後，abacavir 於腦脊髓液內的平均濃度會隨著時間而增加，服用 0.5 小時至 1 小時後其濃度為 0.13 mcg/ml，而 3 至 4 小時後則增為 0.74 mcg/ml。尖峰濃度也許不會在四個小時之內達到，但觀察到的數值比 abacavir 的  $IC_{50}$  (0.08 mcg/ml 或 0.26 micromolar) 大 9 倍。體外血漿蛋白結合研究指出，abacavir 在治療濃度下，僅低或中度 (約 49%) 與人類血漿蛋白質結合。表示經由血漿蛋白質結合部位置換，而發生藥品交互作用的可能性很低。

代謝：

Abacavir 主由肝代謝，約 2% 以原型由腎排出。人的主要代謝途徑為藉由乙醇脫氫酵素、尿甘酸化物酵素，產生 5'-羧酸及 5'-尿甘酸化物，其佔治療劑量的 66%。代謝物則是經由尿液排除。

排泄：

Abacavir 的平均半衰期約為 1.5 小時。口服多次 abacavir (每次 300 毫克、每日二次) 的劑量後，無明顯藥物蓄積。Abacavir 經肝代謝，其代謝物主由尿排出。尿中代謝物及 abacavir 原型約佔 abacavir 投予劑量的 83%，其餘經糞便排出。

特殊病患族群：

兒童：

Abacavir 口服液和錠劑給予兒童後，吸收良好、迅速。該兩種劑型的血漿 abacavir 暴露量在服用同劑量下是相同的。兒童依建議劑量服用口服液時，能達到與成人相似的血漿 abacavir 暴露量。兒童依建議劑量服用錠劑時，因其劑量按照體重換算後較口服液高，所以會比服用口服液的血漿 abacavir 暴露量高。(詳見用法用量)。小兒藥動學研究已證實每日一次的劑量和分兩次服用相同總量的口服液和錠劑均能提供相似的  $AUC_{0-24}$ ，但每日一次的  $C_{max}$  約為分兩次服用相同總量的 1.6 倍。關於 3 個月以下的嬰兒，尚無足夠的安全性資訊。有限的數據顯示，相較於給予較大幼兒的每次 8 毫克/公斤，小於 30 天的新生兒使用每次 2 毫克/公斤所得的 AUC 與其近似或較大。

老年人：

65 歲以上老人尚無研究。當治療老年病患時，應注意其較常出現肝、腎及心臟功能下降的情形，同時注意其常同時罹患其他疾病、並使用其他的藥物。

腎功能不全：

Abacavir 主由肝代謝，約 2% 以原型由腎排出。Abacavir 在末期腎病病人的藥動學表現近似正常腎功能者，故腎功能不全者無須減量。

肝功能不全：

Abacavir 主由肝代謝。曾於肝功能輕微受損的病人 (Child-Pugh 指數 5-6) 執行 Abacavir 的藥物動力學研究。結果顯示 abacavir 的 AUC 平均增加 1.89 倍，半衰期則增加 1.58 倍。肝臟疾病並未改變代謝物的 AUC。然而，代謝物的形成及排泄比率卻降低了。

為達到未患有肝疾病病人之有效治療濃度，對於輕微肝功能不全的病人應給予每日兩次、每次 200 毫克的 abacavir。對於中度或嚴重肝功能不全的病人目前並無藥物動力學的研究，因此對於中度肝功能不全的病人不建議使用 abacavir，而重度肝功能不全者則為禁忌。

#### 【臨床研究】

一項針對未受過 abacavir 治療的成人，執行 48 週的雙盲臨床研究中，透過初步的療效分析，abacavir、zidovudine、lamivudine 的併用與 indinavir、lamivudine、zidovudine 的併用顯示出相同的抗病毒效果。接下來的分析中，對於血中病毒量 HIV-1 RNA 超過 100,000 copies per ml 的病人，在接受含有 indinavir 的併用療法後得到較好的效果。而血中病毒量 HIV-1 RNA 少於 100,000 copies per ml 的病人，則是對於兩種治療都有相同的反應。

另在一項針對 770 名受 HIV 感染且未接受治療之成人的多中心、雙盲、對照組

研究(CNA30021)中，調查研究每日服用一次 abacavir 及 lamivudine 的治療方式。他們被隨機分配每日服用 abacavir 600 毫克一次或每日服用 abacavir 300 毫克兩次，且併用每日一次 300 毫克 lamivudine 及每日一次 600 毫克 efavirenz。病人分別被分成：血中 HIV-1 RNA  $\leq 100,000$  copies/ml 及  $> 100,000$  copies/ml。雙盲治療期間至少持續 48 週。結果摘要於下：

第 48 週之病毒性反應：血中 HIV-1 RNA 少於 50 copies/ml、使用 ITT 的對象

對象	ABC 一天一次 + 3TC+EFV (N=384)	ABC 一天二次 +3TC+EFV (N=386)
根據基礎值 RNA 之分類	---	---
$\leq 100,000$ copies/ml	141/217 (65%)	145/217 (67%)
$> 100,000$ copies/ml	112/167 (67%)	116/169 (69%)
總計	253/384 (66%)	261/386 (68%)

當與每日使用二次 abacavir 的治療組相較，不論是在全部或基礎值病毒數的次組中，每日使用一次的治療組並未顯示較差的結果。不良事件發生的機率在兩個治療組中是相似的。

嘗試以基因型分析評估所有關於病毒學上無效的問題（HIV RNA 大於 50 copies/ml）。在每日一次及每日兩次兩種治療組中都發現低的病毒學上無效(病毒讀數  $> 50$  copies/ml)之總體發生率(分別為 10% 及 8%)。此外，僅針對血中 HIV-1 RNA 大於 500 copies/ml 的樣本作基因型的分析。這些因素導致只有小規模的樣本數。因此，無法在兩個治療組之間獲得確切結論。反轉錄酶氨基酸殘餘物 184 一直以來最容易出現對 NRTI 的抗性相關突變(M184V 或 M184I)。次常發生的突變是 L74V。Y115F 及 K65R 突變則不常見。

一項針對感染 HIV 的小兒病患，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 歲的小兒病患依據 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 週後，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 週，而結果總結於下：

ARROW 試驗(觀察性分析)，比較一天一次與一天兩次服用 abacavir+lamivudine 之病毒反應(反應是基於血漿 HIV-1 RNA 在第 48 週和 96 週低於 80 copies/ml)：

	一天兩次	一天一次

	人數 (%)	人數 (%)
第 0 週 (在治療 36 週以上)		
血漿 HIV-1 RNA <80 c/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 週		
血漿 HIV-1 RNA <80 c/mL	242/331 (73)	236/330 (72)
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 週		
血漿 HIV-1 RNA <80 c/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，根據預先設定的不劣性臨界值-12%，而主要試驗目的病毒反應小於 80c/mL 在第 48 週和在 第 96 週(次要試驗目的)及其他閾值(<200c/mL, <400c/mL, <1000c/mL)也都符合在不劣性試驗的臨界值內。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性試驗之研究。

一項針對孩童、非雙盲、比較 NRTI 併用療法 (一組合未透露藥名的 nelfinavir，一組未含 nelfinavir) 的研究顯示，abacavir 和 lamivudine 治療組 (73%) 或 abacavir 和 zidovudine 治療組 (70%) 與 lamivudine 和 zidovudine 治療組 (44%) 相較，在執行 24 週後，前兩組有較高比例的病人其體內的 HIV-1 RNA 量  $\leq 400$  copies/ml。對於孩童使用大量的抗反轉錄病毒藥物療法，從 abacavir、lamivudine 及 zidovudine 的併用中觀察到一項幅度不大但持續的影響。對於曾經接受過治療的病人，有益的程度將取決於前舊療法的性質與時間長短而定而定，而此舊療法常是為已對 abacavir 產生交叉抗藥性的病人所設計。

#### 抗反轉錄病毒懷孕登記庫(the Antiretroviral Pregnancy Registry)

抗反轉錄病毒懷孕登記庫已經收到超過 2000 筆在懷孕中有暴露於 abacavir 並最後順利生產的前瞻性報告，其中包含超過 800 筆暴露資料是在第一孕期，超過 1100 筆資料是在第二和第三孕期，而產生生育缺陷者分別為 27 筆和 32 筆。在

第一孕期產生缺陷的盛行率為 3.1%(95%信賴區間：2.0%, 4.4%)，在第二和第三孕期為 2.7%(95%信賴區間：1.9%, 3.9%)。根據懷孕婦女的參考族群，觀察到生育缺陷的背景值為 2.7%。

#### 【臨床前安全性資料】

- 致癌性，突變性

Abacavir 在細菌試驗中無突變性，但於體外人類淋巴球染色體畸變測定、體外小鼠淋巴瘤測定、及體內小核測定中，卻呈現活性。此種結果與其他核苷類似物的活性相符。這些結果指出，在體內、體外試驗的高檢驗濃度下，abacavir 為一弱性致染色體變異物質。

致癌性的研究顯示，小白鼠及大白鼠口服 abacavir，可增加惡性、非惡性腫瘤的發生。惡性腫瘤發生於二種老鼠的公鼠包皮腺和母鼠陰核腺，以及母大白鼠的肝臟、膀胱、淋巴結和皮下組織。

腫瘤多發生於 abacavir 最大劑量時，對小白鼠而言為 330mg/kg/day，而大白鼠為 600 mg/kg/day。這些濃度約為人類全身暴露劑量的 24 至 32 倍。其中例外的是包皮腺癌發生在 110mg/kg 的劑量，相當於人類全身暴露劑量的 6 倍。人類在結構上並無相對應的腺體。對人類的致癌性不明，然數據顯示對人類的致癌性不及其臨床益處。

- 生殖毒理學

已在動物上發現 abacavir 與其相關代謝物可透過胎盤傳遞給胎兒。只有在對大白鼠母體產生毒性的劑量（500mg/kg/day）或以上時，才會對成長中的胚胎及胎兒產生毒性跡象。若以 AUC 而言，這個劑量相當於人類治療暴露劑量的 32 至 35 倍。這些發現包括胎兒體重下降、胎兒水腫、骨骼變異/畸形增加、死亡產。劑量若為 160mg/kg/day，則不論在出生前或出生後都不會產生影響，這個劑量約為人類全身暴露劑量的 10 倍。目前並未在兔子上有相同的發現。

於大白鼠的生殖研究顯示，高達 500mg/kg 的 abacavir 對雄鼠、雌鼠的生殖力沒有影響。

- 動物毒理學/藥理學

對大白鼠、小白鼠投予 abacavir 兩年後，觀察到輕微心肌變性的現象，全身暴露劑量約為人類的 7 至 24 倍，其臨床相關性不明。

#### 【藥劑學特性】

##### 【賦形劑】

錠劑:

Microcrystalline cellulose

Sodium starch glycollate

Magnesium stearate

Colloidal anhydrous silica.

膜衣:

Triacetin

Methylhydroxypropylcellulose

Titanium dioxide

Polysorbate 80

Iron oxide yellow.

**【不相容性】**

未知

**【效期】**

有效期限標示於包裝上。

**【特殊貯存注意事項】**

貯存溫度請勿超過 30°C。

**【容器的性質與內容物】**

聚氯乙烯/鋁箔片盒裝。

**【使用和操作指引】**

並非每個國家都有每種包裝

版本編號: GDS27/IPI08

日期: 17 November 2014

Ziagen、Kivexa、Trizivir 和 Triumeq 是 GSK(國外許可證持有者 ViiV healthcare group)的藥品商標。

製造與包裝廠 : 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