

克為滋膜衣錠

KIVEXA Film-coated Tablets
Abacavir sulfate-lamivudine

衛署藥輸字第 024389 號

【定性及定量組成】

每顆膜衣錠含有 600 毫克 abacavir (以 abacavir sulfate 型態存在) 及 300 毫克 lamivudine。

【劑型】

橙色，膜衣包覆，修改過的膠囊形錠劑，於一側刻有 GS FC2 字樣。

臨床特性

【適應症】

用於治療成人及體重至少 25 公斤之兒童的抗反轉錄病毒合併療法以治療人類免疫不全病毒(HIV)之感染。

【劑量及給藥方式】

本藥須由醫師處方使用。

此藥品應由具有處理 HIV 感染經驗之醫師開立。

KIVEXA 不應投予體重少於 25 公斤之病患，因為其為一無法降低劑量之固定劑量錠劑。體重少於 25 公斤之病患應分別服用單方之 Ziagen 和 3TC。

KIVEXA 可與食物或不與食物一起服用。

KIVEXA 為一固定劑量之錠劑且不應處方予需要調整劑量之病患，如肌酸酐清除率小於 50 毫升/分鐘之病患。如果顯示需要中止給藥或調整劑量時，應給予 abacavir(Ziagen)或 lamivudine(3TC)之個別製劑。在此種情形下醫師應參照這些藥品之個別產品資訊。

族群

- 成人及體重至少 25 公斤之兒童

KIVEXA 於成人及體重至少 25 公斤之兒童之建議劑量為每日一錠。

- 體重不足 25 公斤之兒童

KIVEXA 不建議用於不足 25 公斤兒童之治療，因其無法提供必要的劑量調整。醫師應參照 lamivudine 及 abacavir 之個別產品資訊。

- 老年人

Abacavir 及 lamivudine 在年齡大於 65 歲病患之藥物動力學尚未被研究。在治療老年病患時，應考量此類病患常有肝、腎及心臟功能降低，併用其他藥品或患有其他疾病。

- 腎功能不全

儘管腎功能不全之病患毋須調整 abacavir 劑量，但 lamivudine 由於清除率降低仍須調整劑量。因此 KIVEXA 不建議用於肌酸酐清除率小於 50 毫升/分鐘之病患(見藥物動力學)。

- 肝功能不全

輕微肝功能不全病患(Child-Pugh A 級)可能需要調整 abacavir 劑量。因為 KIVEXA 不可能調整劑量，當判斷需要調整劑量時，應使用 abacavir 和 lamivudine 之個別製劑。

KIVEXA 不建議使用於中度及嚴重肝功能不全(Child-Pugh B 或 C 級)之病患 (見藥物動力學-特殊病

患族群)。

【禁忌症】

- *KIVEXA* 禁止用於已知對 abacavir 或 lamivudine 或任何賦型劑成分過敏之病患。

【注意事項及警語】

有關 abacavir 及 lamivudine 兩者之特殊注意事項及警語包含於此部分。無額外有關於 *KIVEXA* 之警語及注意事項。

對 abacavir 過敏(亦可見不良反應)

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 對偶基因狀態的病患時，應該考慮檢測是否有 HLA-B*5701 對偶基因。
- *Kivexa* 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 Ziagen, 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 *Kivexa*。
- 提醒每個病患閱讀 *Kivexa* 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 *Kivexa* 病患的臨床決策考量基礎。
- 無論是否有 HLA-B*5701 對偶基因，假如已疑似 HSR 產生，必須立刻停止服用 *Kivexa*，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，應告知病患丟棄剩餘的 *Kivexa* 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 *Kivexa* 或任何含 abacavir 之藥品(如 Ziagen, Trizivir, Triumeq)。
- 假如已排除過敏反應，病患可能再次使用 *Kivexa*。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 *Kivexa* 或其他含有 abacavir 的藥品(如 Ziagen, 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明確的定義及描述 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患生命。這些症狀通常會在停用 abacavir 後消除。

乳酸酸中毒/嚴重具脂肪變性的肝腫大

乳酸代謝性酸中毒及嚴重具脂肪變性的肝腫大，包含致死個案，已被報告於單獨或合併使用抗反轉錄病毒核苷類似物，包括 abacavir 與 lamivudine。這些案例大部分出現於女性。

可作為乳酸性酸中毒指標的臨床特徵，包含全身性虛弱、厭食及不明原因的體重減輕、胃腸症狀及呼吸症狀(呼吸困難及呼吸急促)。

當給予 *KIVEXA* 時應小心謹慎，特別是帶有已知的肝臟疾病危險因子者。若病患的臨床表現或檢驗值上發現可能有乳酸代謝性酸中毒或是否為肝炎(可能包含肝腫大及肝脂肪變性，即使無顯著的 transaminase 指數升高)，*KIVEXA* 的治療應被暫時中止。

血脂與血糖

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。需考慮監測病患的血脂與血糖值，而脂肪異常應給予適當之醫療處置。

免疫重建徵候群

具嚴重免疫缺損的病患在抗反轉錄病毒療法(ART)開始時，可能產生無症狀的或殘餘的伺機感染之發炎反應，並且造成嚴重的臨床症狀，或者加劇症狀。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/或病灶的分支桿菌感染(mycobacterial infections)及肺囊蟲肺炎(pneumocystis jiroveci pneumonia [舊名:PCP])。任何發炎症狀應被評估以免延誤且於必要時開始治療。報告指出自體免疫疾病(例如:葛瑞夫滋氏症[Graves' disease]，多發性肌炎[polymyositis syndrome]、格林-巴利氏症[Guillain-Barré syndrome])亦曾被報導會發生在免疫重建時期，但發病的時間點不固定，可能在開始治療的數個月後才發生，有時可能是一個非典型的表現。

同時感染 B 型肝炎病毒的病患

Lamivudine 的臨床研究及上市後使用已顯示有些患有慢性 B 型肝炎病毒(HBV)疾病的病患可能在停用 lamivudine 後經歷肝炎復發的臨床或實驗室數據表現，在代償機能減退性肝臟疾病的病患可能有更嚴重的結果。假如同時感染 B 型肝炎病毒的病患停用 *KIVEXA*，應考量週期性地監測肝功能與 HBV 的複製狀態。

伺機感染

接受 *KIVEXA* 或任何其他抗反轉錄病毒治療的病患仍可能發生伺機感染與其他 HIV 感染併發症。所以病患由具有這些合併的 HIV 疾病治療經驗的醫師加以密切地臨床觀察。

感染的傳播

病患應被告知目前的抗反轉錄病毒治療，包含 *KIVEXA*，尚未被證實可以防止經由性接觸或血液污染而傳播 HIV 予他人的危險性。應繼續採取適當的預防措施。

心肌梗塞

數個觀察性流行病學研究中發現使用 abacavir 和心肌梗塞的風險有關。隨機對照試驗的統合分析中沒有觀察到使用 abacavir 會增加心肌梗塞的風險。至目前為止，沒有已建立的生物機制可以解釋潛在的風險增加。整體而言，由於觀察性研究以及對照臨床試驗的結果不一致，因此 abacavir 治療與心肌梗塞風險的因果關係證據並未定論。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】

由於 *KIVEXA* 含有 abacavir 及 lamivudine，因此個別地使用 abacavir 及 lamivudine 時，可能產生的交互作用，皆可能於使用 *KIVEXA* 時發生。臨床研究曾顯示 abacavir 與 lamivudine 間無臨床顯著之交互作用。Abacavir 與 lamivudine 非顯著地經由 cytochrome P450 酵素系統代謝(如 CYP 3A4, CYP 2C9 或 CYP 2D6)，它們也不會抑制或誘導這個酵素系統。因此，少有與抗反轉錄病毒蛋白酶抑制劑，非核酸類藥品及其他經由主要 P450 酵素代謝之藥物的交互作用潛在可能。

由於少量代謝及低血漿蛋白結合以及幾乎完全的腎臟清除率，與 lamivudine 的代謝性交互作用可能性是低的。Lamivudine 主要經由主動有機正電性分泌排除，與其他同時給予的藥品發生交互作用的可能性應被考量，特別是主要排除途徑為腎臟時。

Abacavir 對其他藥物製劑之藥物動力學的影響

在細胞試驗中，abacavir 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，abacavir 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 Abacavir 是 MATE1 的抑制劑，然而在治療藥物暴露量(最高 600 mg)時，abacavir 對 MATE1 受質的血清濃度具有低潛在性的影響。

其他藥物製劑對 Abacavir 之藥物動力學的影響

Abacavir 在細胞中不是 OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1、MATE1、MATE2-K、多重藥物抗性相關蛋白 2 (Multidrug resistance-associated protein 2, MRP2) 或 MRP4 的受質。因此，調整這些運輸蛋白的藥物預期並不會影響 abacavir 在血清中的濃度。

雖然 abacavir 在細胞中是 BCRP 與 Pgp 的受質，在臨床試驗中顯示 abacavir 與 lopinavir/ritonavir (Pgp 和 BCRP 抑制劑)共同給藥時並不會造成 abacavir 藥物動力學上顯著的改變。

與 abacavir 相關的交互作用

乙醇

Abacavir 的代謝會被乙醇所改變，造成 abacavir 的 AUC 增加約 41%。考量 abacavir 的臨床安全性數據，這些發現不被認為是臨床上有意義的。Abacavir 對乙醇的代謝無影響。

美沙酮 (Methadone)

在一項藥物動力學研究中，同時服用每日兩次 600 毫克 abacavir 與美沙酮顯示 abacavir C_{max} 降低 35% 且 T_{max} 延遲一小時，但是 AUC 未改變。Abacavir 的藥物動力學改變不被認為是臨床上有意義的。在這項研究中，abacavir 增加美沙酮之全身清除率達 22%。這項改變對大部分病患而言不被認為是臨床上有意義的，然而偶爾可能必須重新調整美沙酮劑量。

Lamivudine 對其他藥物製劑之藥物動力學的影響

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

在細胞中，Lamivudine 是 OCT1 及 OCT2 抑制劑，其 IC_{50} 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低潛在的影響。

其他藥物製劑對 Lamivudine 之藥物動力學的影響

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

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

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

與 lamivudine 相關的交互作用

山梨糖醇：成人服用單一劑量 lamivudine 口服液 300 mg，併用山梨糖醇液 3.2 g，10.2 g，13.4 g 時，會與劑量相關地降低 lamivudine 的暴露量(AUC_{∞})14%，32%及 36%，也會降低最高血中濃度 (C_{max}) 28%，52%及 55%。盡可能避免長期併用 lamivudine 與含山梨糖醇之藥物；如長期併用無法避免時，考慮更頻繁的監控 HIV-1 病毒量。

Trimethoprim

若服用 trimethoprim/sulphamethoxazole 160 毫克/800 毫克(co-trimoxazole)，trimethoprim 會造成 lamivudine 暴露量增加 40%。除非病患有腎臟功能不全，否則無須調整 lamivudine 的劑量(見劑量及給藥方式)。Lamivudine 對 trimethoprim 或 sulphamethoxazole 之藥物動力學無影響。同時服用 lamivudine 及高劑量的 co-trimoxazole 用於治療肺囊蟲肺炎(pneumocystis jiroveci pneumonia)及弓蟲症(Toxoplasmosis)之影響尚未被研究。

Emtricitabine

若與 Emtricitabine 併用，Lamivudine 可能會抑制 Emtricitabine 的細胞內磷酸化，此外，Lamivudine

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。Lamivudine 不建議與 Emtricitabine 或是含有 Emtricitabine 固定劑量之複方併用。

【懷孕及哺乳】

懷孕

在孕婦上沒有足夠且控制良好的臨床試驗，且尚未建立在懷孕婦女上使用 abacavir, lamivudine 或是 ALFDC (Abacavir-lamivudine fixed dose combination)的臨床安全性。因此除非評估對母親的臨床益處大於胎兒的風險，才會在懷孕婦女上使用 ALFDC。而在抗反轉錄病毒懷孕登記庫(the Antiretroviral pregnancy Registry)中，評估超過 2000 名懷孕暴露於 Abacavir，亦有超過 11000 名懷孕暴露於 Lamivudine，在可用的臨床資料評估後發現，使用 abacavir 或是 lamivudine 比起背景值而言，並無提高主要生產缺陷的風險(見臨床研究)。

Abacavir 與 Lamivudine 被認為在動物生殖研究中之發現有關(見臨床前安全性數據)。

對曾在子宮中或分娩前後暴露於核酸轉錄酶抑制劑(NRTIs)的嬰兒及幼兒而言，曾有血清乳酸濃度輕微的、短暫的升高的報告，可能由於粒線體的機能障礙。血清乳酸濃度短暫的升高之臨床意義未知。亦有非常罕見之發展遲緩，癲癇發作及神經性疾病的報告。然而，這些事件與在子宮中或分娩前後暴露於核酸轉錄酶抑制劑(NRTIs)的因果關係尚未建立。這些發現不足以影響現行對懷孕婦女使用抗反轉錄病毒療法以預防 HIV 垂直感染的建議。

哺乳

健康專家建議可能已受 HIV 感染的婦女不要哺育其幼兒以避免 HIV 的傳染。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。在一項研究中，病患重複接受每天兩次 lamivudine 150 毫克（併用每天兩次 zidovudine 300 毫克）或每天兩次 lamivudine 300 毫克之口服藥物治療，結果顯示 lamivudine 經由人類乳汁排泄之濃度接近血清濃度（0.5 至 8.2 毫克/毫升）；在其他研究中，病患重複接受每天兩次 lamivudine 150 毫克併用 zidovudine 300 毫克（或者與含有 zidovudine 300 毫克的 *COMBIVIR* 或 *TRIZIVIR* 其一併用）之口服藥物治療，結果顯示母乳：母親血漿之比值介於 0.6 至 3.3 間；在一項研究中，病患重複接受 abacavir 300 毫克（以 Trizivir 給予），結果顯示母乳：母親血漿之比值為 0.9。目前尚未針對口服劑型之每天一次 abacavir 執行藥物動力學研究。Lamivudine 的嬰兒血清濃度中位數介於 18 與 28 ng/毫升間，而且其中一項研究無法測得（分析敏感度為 7 ng/毫升），絕大多數嬰兒（9 名中有 8 名）的 abacavir 濃度為無法測得（分析敏感度為 16 ng/毫升）；上述研究未測量以母乳哺育的嬰兒其胞內 carbovir 與 lamivudine triphosphate（abacavir 與 lamivudine 的活性代謝物）之濃度，因此所測得之母體化合物血清濃度的臨床相關性不明。

【對開車及操作機械的影響】

未曾有研究針對 abacavir 或 lamivudine 對駕駛表現或操作機械能力的影響。再者，對這些能力的不良影響無法由這些藥品之藥理學被預測。病患的臨床狀況及 *KIVEXA* 的不良事件數據應當考慮病患在駕駛或操作機械時的能力。

【不良反應】

KIVEXA 含有 abacavir 及 lamivudine，因此與這些有關的不良反應可被預期。

就許多列出之不良反應而言，並不清楚究竟它們與活性物質、其他用於 HIV 感染處理的藥品，或者為潛在的疾病進程的結果有關。

許多列出的不良反應通常地發生(噁心，嘔吐，腹瀉，發燒，昏睡，紅疹)在對 abacavir 過敏的病患身上。因此，有這些症狀的病患應被謹慎評估是否出現過敏反應。假如 KIVEXA 在病患身上已因經歷這些症狀之一而停藥，並且決定再度開始服用 abacavir 的話，這項處置必須在醫療監督下執行(見注意事項及警語中之中斷 KIVEXA 治療後的特殊考量)。

臨床試驗數據

發生頻率	Abacavir	Lamivudine
常見的 (>1/100, <1/10)	藥物過敏反應，厭食，頭痛，噁心，嘔吐，腹瀉，發燒，昏睡，疲倦	頭痛，噁心，嘔吐，上腹部疼痛，腹瀉，紅疹，疲倦，不適，發燒
不常見的 (>1/1,000, <1/100)		嗜中性白血球減少症，貧血，血小板減少症，肝臟酵素短暫升高 (AST, ALT)

小兒族群

支持小兒族群一天一次劑量之 Kivexa 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)。在這些族群中，104 名體重至少 25 公斤感染 HIV-1 之小兒患者服用 Kivexa(或含有 abacavir 和 lamivudine) 一天一次。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。

上市後數據

除了從臨床試驗資料所得之不良事件外，隨後所附列於下方表格的不良事件在 abacavir 及 lamivudine 核准後之使用期間已被確認。這些事件由於與 abacavir 及/或 lamivudine 有潛在因果關係之故已被選擇納入。

發生頻率	Abacavir	Lamivudine
常見的 (>1/100, <1/10)	紅疹(無全身性症狀)，高乳酸血症	禿頭症，關節痛，肌肉異常，高乳酸血症
罕見的 (>1/10,000, <1/1,000)	胰臟炎，但與 abacavir 之因果關係未確定，乳酸代謝性酸中毒	橫紋肌溶解症，血清澱粉酶上升，胰臟炎雖然與 lamivudine 之因果關係未確定，乳酸代謝性酸中毒(詳見注意事項及警語)
非常罕見的 (<1/10,000)	多形性紅斑，史蒂芬強森症候群及毒性	單純紅血球發育不全，感覺異常，周邊神經炎

	表皮壞死溶解症	曾被報告雖然與治療之因果關係未確定
--	---------	-------------------

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，均由從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% 以上病患有的過敏反應。

幾乎所有產生過敏反應的病患都有伴隨發燒和/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	皮疹 (通常為斑丘疹或蕁麻疹)
腸胃道	噁心、嘔吐、腹瀉、腹痛、口腔潰瘍
呼吸道	呼吸困難、咳嗽、喉嚨痛、成人呼吸窘迫症候群、呼吸衰竭
其他	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
神經/精神	頭痛、感覺異常
血液	淋巴球減少
肝臟/胰臟	肝功能指數上升、肝衰竭
肌肉骨骼	肌痛、罕見的肌溶解、關節痛、肌酸磷酸激酶濃度上升
泌尿	肌酸酐濃度上升、腎衰竭

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 耐受性良好的病患)。

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】

症狀與徵候

在 abacavir 或 lamivudine 急性過量後，尚未發現與表列出副作用特別不同的症狀或徵候。

治療

假如發生過量時，應監測患者有無中毒跡象，必要時給予標準的支持性治療。既然 lamivudine 是可透析的，故連續血液透析可以被用於過量之治療，雖然這項做法未曾被研究。Abacavir 是否可經由腹膜透析或血液透析移除仍未知。

【藥理學性質】

藥效學

ATC 編碼

藥理治療分類 – 核酸反轉錄酶抑制劑(NRTI)-ATC 編碼：J05A R02

作用機轉

Abacavir 與 lamivudine 屬於 NRTIs，為有效的對 HIV-1 和 HIV-2 選擇性抑制劑。Abacavir 與 lamivudine 二者皆會被細胞內的激酶依序代謝成個別之三磷酸(TP)而成為活性部分。Lamivudine-TP 與 carbovir-TP(abacavir 的活性三磷酸型態)為 HIV 反轉錄酶(RT)的基質及競爭性抑制劑。然而，其主要的抗病毒活性乃經由單磷酸型態併入病毒 DNA 鏈，造成 DNA 鏈的終止。Abacavir 與 lamivudine 三磷酸對宿主細胞的 DNA 聚合酶表現出顯著較低的親和力。

在一項以 20 位受 HIV 感染的病患接受每天二次 abacavir 300 毫克的研究中，於 24 小時的採血期間前只服用一個 300 毫克的劑量，carbovir-TP 細胞內半衰期在穩定狀態的幾何平均值為 20.6 小時，相較於本研究中 abacavir 的血中半衰期之幾何平均為 2.6 小時。可預期每天一次 abacavir 600 毫克具有相似的胞內動力學。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 abacavir 600 毫克與每日服用兩次 abacavir 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 abacavir 600 毫克，其 AUC_{24,ss}(32 % higher), C_{max 24,ss} (99% higher)以及 trough values (18% higher)，比每日服用兩次 300 毫克的療法要高。對於每天服用一次 lamivudine 300 毫克的病患而言，lamivudine-TP 的終末細胞內半衰期可延長至 16 到 19 小時，相較於 lamivudine 之半衰期為 5 到 7 小時。在一項針對 60 名健康受試者所作的交叉研究比較每日服用一次 lamivudine 300 毫服用 7 日與每日服用兩次 lamivudine 150 毫服用 7 日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 lamivudine triphosphate 暴露量而言，其 AUC_{24,ss}、C_{max 24,ss} 是相似的。然而，每日服用一次 lamivudine 300 毫克的 trough values 比每日服用兩次 lamivudine 150 毫克較低。個體間的差異性遠大於細胞內 lamivudine triphosphate 濃度相對於 lamivudine 血中最低濃度。這些資料支持使用每天一次 lamivudine 300 毫克與 abacavir 600 毫克治療受 HIV 感染的病患。此外，此項每天一次合併治療的療效和安全性已在一關鍵的臨床研究中被證實(CNA30021-見臨床研究)。

藥效學作用

在組織培養中 Abacavir 的抗病毒活性並不受併用核苷反轉錄酶抑制劑(NRTIs;如 didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, tenofovir, zalcitabine 或 zidovudine)或非核苷反轉錄酶抑制劑(NNRTIs;如 nevirapine) 或蛋白酶抑制劑(PI; 如 amprenavir)而受到拮抗。體外試驗中沒有觀察到 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)。

對 lamivudine 的 HIV-1 抗藥性包括產生接近病毒 RT 活性的 M184V 氨基酸變化。這項變異在體外及在包含 lamivudine 之抗反轉錄病毒治療的 HIV-1 感染病患中皆增加。M184V 突變顯示大為減低的對 lamivudine 感受性而且在體外表現出病毒複製能力的降低。體外研究指出對 zidovudine 抗藥性的病毒分離株當其同時獲得 lamivudine 抗藥性時，會變成對 zidovudine 敏感。然而，這些研究的臨床意義並未確立。

HIV-1 的 abacavir-抗藥分離株已在體外被挑選且與位於 RT 密碼子區(密碼子 M184V, K65R, L74V

及 Y115F)的特定基因型變化有關。對 abacavir 的病毒抗藥性在體外及體內相對地發展緩慢，需要多重突變以達到比野生型病毒增加超過 8 倍的 IC₅₀，此可能為臨床上有意義的程度。具有 abacavir 抗藥性的病毒分離株也可能的對 lamivudine，zalcitabine，tenofovir，emtricitabine，及/或 didanosine 顯現減低的敏感性，但仍舊對 zidovudine 與 stavudine 敏感。

Abacavir 或 lamivudine 與其他種類的抗反轉錄病毒藥物，如蛋白酶抑制劑(PI)或非核酸反轉錄酶抑制劑(NNRTI)間之交叉抗藥性是不可能的。對 abacavir 的降低的感受性已在帶有不受控制病毒複製的病患的臨床分離株被證實，這些病患先前已用其他核酸抑制劑治療且產生抗藥性。

帶有三個或以上與 NRTIs 有關聯之突變的臨床分離株不可能對 abacavir 敏感。由 M184V RT 授與的交叉抗藥性受限於核酸抑制劑類抗反轉錄病毒物質。Zidovudine，stavudine，abacavir 及 tenofovir 對只帶有 M184V 突變的 lamivudine-抗性 HIV-1 仍維持其抗反轉錄病毒活性。

藥物動力學

KIVEXA 錠劑與分別投予的 abacavir 及 lamivudine 具生體相等性。這已在一項針對健康自願者(n=30)的單一劑量，三向交叉設計之 KIVEXA(空腹)對 2 x 300 毫克 abacavir 錠劑加上 2 x 150 毫克 lamivudine 錠劑(空腹)對 KIVEXA 與高脂肪食物同時投予的生體相等性研究中被證實。

在空腹狀態，藉由測量的血中濃度-時間曲線下面積(AUC)與最高濃度(C_{max})，每一成分的吸收程度無顯著不同。在空腹或進食狀態投予 KIVEXA 之間沒有發現臨床上顯著的食物效應。這些結果顯示 KIVEXA 可與或不與食物一起服用。

Lamivudine 與 abacavir 的藥物動力學性質描述如下。

吸收

Abacavir 與 lamivudine 在口服後迅速且充分地吸收。口服 abacavir 與 lamivudine 的絕對生體可用率在成人分別為 83%及 80%~85%。Abacavir 與 lamivudine 的到達最大血清濃度平均時間(T_{max})分別約為 1.5 小時及 1.0 小時。口服單一劑量 600 毫克 abacavir 後，平均 C_{max} 為 4.26 微克/毫升(μg/ml)且平均 AUC_∞ 為 11.95 微克·小時/毫升。每天一次 lamivudine 300 毫克為期七天的多劑量口服投予後，平均穩定狀態 C_{max} 為 2.04 微克/毫升且平均 AUC₂₄ 為 8.87 微克·小時/毫升。

分佈

Abacavir 與 lamivudine 的靜脈注射研究顯示平均擬似分佈體積分別為 0.8 與 1.3 公升/公斤。體外血漿蛋白質結合研究指出 abacavir 在治療濃度時只與人體血漿蛋白低度至中度(~49%)結合。Lamivudine 在治療劑量範圍中表現出線性藥物動力學且顯示低度血漿蛋白結合(低於 36%)。這顯示經由血漿蛋白結合置換而與其他藥品發生交互作用的可能性低。

數據顯示 abacavir 與 lamivudine 穿透中樞神經系統(CNS)並且到達腦脊髓液(CSF)。Abacavir 的研究證明 CSF 對血漿之 AUC 比例介於 30 至 44%間。當 abacavir 以每天兩次 600 毫克投予時，發現的尖峰濃度為 abacavir 的 IC₅₀ (0.08 微克/毫升或 0.26 毫莫耳) 的 9 倍以上。口服投予 2 至 4 小時後 CSF/serum lamivudine 濃度的平均比例為接近 12%。Lamivudine 穿透 CNS 的實際程度以及其與臨床療效的關係未知。

代謝

Abacavir 主要經由肝臟代謝，且少於投予劑量的 2% 以未改變化合物被腎臟排除。

人類的主要代謝途徑為經由酒精去氫酶及尿甘酸作用產生 5'-carboxylic acid 與 5'-glucuronide，約佔投予劑量的 66%。這些代謝物被排除於尿液中。

Lamivudine 的代謝是次要的排除途徑。Lamivudine 主要以原型經由腎臟排除，經由代謝而與 lamivudine 產生之交互作用的可能性很低，因為其只有少部份由肝代謝(少於 10%)。

排除

Abacavir 的平均半衰期約為 1.5 小時。在多次每天兩次 abacavir 300 毫克口服後，無 abacavir 的顯著累積。Abacavir 的排除乃經過肝臟代謝隨後代謝物主要排除於尿液中。代謝物與未改變的 abacavir 在尿液中約佔投予之 abacavir 劑量的 83%。剩餘的部分於糞便中排除。

觀察到的 lamivudine 排除半衰期為 5 到 7 小時。Lamivudine 的平均全身清除率接近 0.32 公升/小時/公斤，主要來自經由有機正電性運輸系統的腎臟清除率。

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。

12 歲以下兒童患者其 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，服用錠劑比口服液有較高的血漿 lamivudine AUC_{∞} 和 C_{max} 。兒童根據建議劑量服用 lamivudine 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 lamivudine 錠劑之兒童，其血漿 lamivudine 濃度將比服用口服液之兒童高，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，一天一次口服液或錠劑均已被證實和一天兩次口服液或錠劑有相同的 AUC_{0-24} 。

肝臟受損者：

Abacavir 與 lamivudine 的藥物動力學數據已被單獨證實。Abacavir 主要經由肝臟代謝。Abacavir 的藥物動力學已在輕微肝臟受損(Child-Pugh score 5 至 6)的病患身上研究。結果顯示 abacavir 的 AUC 平均增加量為 1.89 倍而半衰期為 1.58 倍。代謝物的 AUCs 未因肝臟疾病改變。然而，這些物質的形成與代謝的速率減低。

Abacavir 的劑量調降對輕微肝臟損傷的病患而言可能是必要的。因此 abacavir 的單獨製劑(Ziagen)

應被用於治療這些病患。Abacavir 的藥物動力學在中度或重度肝臟損傷的病患身上尚未被研究。在這些病患身上 abacavir 的血中濃度被預期是多變的並且實質上是增加的。KIVEXA 因此不建議用於中度及重度肝臟損傷的病患。

由服用 lamivudine 的中度或重度肝臟損傷病患獲得之數據顯示肝臟功能障礙未顯著地影響藥物動力學。

腎臟受損者：

Abacavir 與 lamivudine 的藥物動力學數據已被單獨證實。Abacavir 主要經由肝臟代謝，接近 2% abacavir 以原型藥被排除於尿液中。末期腎臟疾病病患的 abacavir 藥物動力學相似於正常腎臟功能的病患。Lamivudine 的研究顯示腎臟功能障礙的病患之血中濃度(AUC)因為減少的清除率而增加。劑量調降對肌酸清除率小於 50 毫升/分之病患而言是必要的，因此 lamivudine 的單獨製劑(3TC)應被用於治療這些病患

臨床研究

Abacavir 與 lamivudine 已被當作抗反轉錄病毒合併療法的成分，用於未使用過與使用過之病患。合併療法包含其他同種類或不同種類抗反轉錄病毒物質，如 PIs 及 NNRTIs。KIVEXA 錠劑中的 abacavir 與 lamivudine 已顯示生體相等於分開投予時的 abacavir 與 lamivudine(見藥物動力學)。每天投予一或二次 lamivudine 之抗反轉錄病毒合併療法的臨床療效已在下述研究中確認。

在一項多中心，雙盲，受控的研究中(CNA30024)，654 名受 HIV 感染而未接受抗反轉錄病毒療法的病患被隨機分配接受每天兩次 abacavir 300 毫克或每天兩次 zidovudine 300 毫克，兩者皆併用每天兩次 lamivudine 150 毫克及每天一次 efavirenz 600 毫克。雙盲治療期間為至少 48 週。

在意向治療(ITT)族群中，abacavir 組病患的 70%在 48 週時血中 HIV-1 RNA 的病毒反應達到小於或等於 50 copies/毫升。病患在基礎狀態時根據血中 HIV-1 RNA 小於、等於 100,000 copies/毫升或大於 100,000 copies/毫升被分層，當與 zidovudine 組的全部或基礎病毒讀數子群比較時，abacavir 組皆顯示不較差。這項研究確認 abacavir 加上 lamivudine 的療程相較之下不劣於更廣泛使用的 zidovudine 加上 lamivudine 療程。

一個 abacavir 與 lamivudine 的每日療程在一項多中心，雙盲，含 770 名受 HIV 感染且未曾接受治療的成人之受控研究(CNA30021)中。病患被隨機分配接受每天一次 600 毫克或每天兩次 300 毫克 abacavir，兩組皆與每天一次 lamivudine 300 毫克及每天一次 efavirenz 600 毫克併用。病患於基礎狀態時根據血中 HIV-1 RNA 小於、等於 100,000 copies/毫升或大於 100,000 copies/毫升被分層。雙盲治療期間為至少 48 週。結果摘要於下表：

根據 48 週時血中 HIV-1 RNA <50 copies/毫升的病毒反應

ITT-暴露族群

族群	ABC 一次/天 +3TC + EFV (N=384)	ABC 二次/天 +3TC + EFV (N=386)

以基礎 RNA 區分子群		
≤100,000 copies/毫升	141/217(65%)	145/217(67%)
>100,000 copies/毫升	112/167(67%)	116/169(69%)
全部族群	253/384(66%)	261/386(68%)

每天一次 abacavir 組於整體及基礎病毒讀數子群中展現出不劣於每天兩次組。有報告的不良事件資料在兩組中相似。

對所有病毒性無效(HIV RNA 確認大於 50 copies/毫升)的個案試圖進行基因型分析。每天一次及兩次治療組皆具有低的病毒性無效整體發生率(分別為 10%與 8%)。此外，基於技術性因素，基因分型限於血中 HIV-1 RNA 大於 500 copies/毫升的檢體。這些因子造成少的樣本數。因此無法以兩個治療組間的意外治療突變差異做出確切的結論。與 NRTI 抗藥性相關的最常見突變位置一致為反轉錄酶氨基酸殘基 184(M184V 或 M184I)。第二常見的突變為 L74V。Y115F 與 K65R 的突變為不常見的。

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 名適合的病患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，在此族群下，有 104 位體重至少 25 公斤之患者服用 Kivexa(或包 600mg abacavir 和 300mg lamivudine)一天一次，其暴露期間中位數為 596 天，而結果總結於下：

ARROW 試驗中依據血漿 HIV-1 RNA 在第 48 週和 96 週低於 80 copies/ml 比較隨機分組使用 abacavir+lamivudine 一天一次對一天兩次的病毒反應(觀察性分析)

	一天兩次 人數 (%)	一天一次 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 80 c/mL 在第 48 週和在第 96 週(次要試驗目的)及其他閾值 (<200 c/mL, <400 c/mL, <1000 c/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。

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其發生生育缺陷的背景值為 2.7%。抗反轉錄病毒懷孕登記庫已經收到超過 11000 筆在懷孕中有暴露於 lamivudine 並最後順利生產的前瞻性報告。其中包含超過 4200 筆暴露資料是在第一孕期，超過 6900 筆資料是在第二和第三孕期，而產生生育缺陷者分別為 135 筆和 198 筆。第一孕期產生缺陷的盛行率為 3.2% (95%信賴區間：2.6%, 3.7%)，在第二和第三孕期為 2.8%(95%信賴區間：2.4%, 3.2%)。根據懷孕婦女的參考族群其生育缺陷的盛行率背景值為 2.7%。而和背景值相比，abacavir 或 lamivudine 並無和生育缺陷有所關聯或提高風險。

臨床前安全性數據

除了一項在大鼠體內微核試驗的陰性結果以外，於動物身上併用 abacavir 與 lamivudine 的效果無可得之數據。

致突變性與致癌性

Abacavir 與 lamivudine 在細菌測試中皆非致突變性的，但是如同許多核酸類似物，其於體外哺乳動物測試中，如小鼠淋巴瘤化驗，表現陽性。此與其他核酸類似物的已知活性一致。一項大鼠體內微核試驗結果顯示 abacavir 併用 lamivudine 之療法為陰性。

以口服投予小鼠與大鼠 abacavir 的致癌性研究顯示惡性與非惡性腫瘤的發生率增加。惡性腫瘤在兩物種皆發生於雄性的包皮腺與雌性的陰蒂腺，以及雌性大鼠的肝臟，膀胱，淋巴結與皮下組織。

這些腫瘤的大部分在小鼠身上發生於 abacavir 的最高劑量 330 毫克/公斤/天以及大鼠的 600 毫克/公斤/天。這些劑量等級相當於預期的人體中全身暴露量的 24 至 33 倍。例外的是發生於 110 毫克/公斤劑量的包皮腺腫瘤。這相當於預期的人體中全身暴露量的 6 倍。人體中無這個腺體的結構性對應部位。儘管在人類的致癌性潛能未知，這些數據暗示潛在的臨床益處比對人類的致癌危險性重要。

在產生血中濃度高於臨床血中濃度達 30 至 40 倍之劑量的體內研究中，lamivudine 未顯現任何基因

毒性的活性。長期以大鼠與小鼠進行的致癌性研究結果未呈現任何致癌潛能。

重複劑量毒性

投予 abacavir 兩年後在小鼠與大鼠的心臟發現輕微心肌變性。全身性暴露相當於 7 至 24 倍於預期的人類全身性暴露。這項發現的臨床相關性未知。

生殖毒理學

在動物的生殖毒性研究中顯示 abacavir 與 lamivudine 可通過胎盤。

Abacavir 在大鼠體內只在 500 毫克/公斤/天及更高的母體毒性劑量時展現對發育中胚胎及胎兒的毒性。根據 AUC，這個劑量相當於人類治療性暴露量的 33 倍。這些發現包括胎兒水腫，變異與畸形，再吸收，胎兒體重減輕以及死胎增加。對出生前或出生後發育無影響的劑量為 160 毫克/公斤/天。這個劑量相當於約人體暴露量的 10 倍。相似的發現未於兔子身上觀察到。

在動物研究中 lamivudine 不具致畸胎性，但是在兔子身上，在與人體暴露量相當的劑量顯示增加早期胚胎死亡。然而，在暴露劑量大約 33 倍於臨床暴露量(根據 C_{max})的大鼠體內無胚胎喪失之證據。

大鼠的繁殖力研究已顯現 abacavir 與 lamivudine 對雌或雄性的生殖能力無影響。

【藥劑學特點】

賦型劑目錄

核心

硬脂酸鎂 magnesium stearate

微晶纖維素 microcrystalline cellulose

羧基乙酸澱粉鈉 sodium starch glycolate

膜衣

Opadry orange YS-1-13065-A 含有：

Hypromellose(E464)

二氧化鈦 Titanium dioxide(E171)

聚乙二醇 Polyethylene glycol 400

聚醇山梨酯 Polysorbate(E433)

食用黃色五號鋁麗基 Sunset yellow aluminium lake(E110)

【不相容性】

不適用。

【架儲期】

有效期限標示於包裝上。

【儲存上特別注意事項】

勿儲存於 30°C 以上。

【容器的本質與內容物】

KIVEXA 錠劑可得於鋁箔發泡錠包裝。

並非所有的包裝種類均在各國上市。

【操作方法和指引】

無特殊需求

版本編號：*GDS20/IPI17*

發佈日期：*10 November 2016*

製造廠名：GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.

製造廠址：ul. Grunwaldzka 189, 60-322 Poznan, Poland

包裝廠: Glaxo Wellcome S.A.

廠址：Avda, de Extremadura 3, 09400 Aranda de Duero, Burgos, Spain

藥商名稱：荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司

藥商地址：台北市忠孝西路一段 66 號 24 樓

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

©2016 ViiV Healthcare group of companies or its licensor.