



濟而剛錠

ZIAGEN TABLETS

衛署藥輸字 第 022869 號

須由醫師處方使用

版本日期 2023-08-29

1 性狀

1.1 有效成分及含量

Ziagen錠的主成分為abacavir sulfate，每錠含量相當於abacavir 300毫克。

1.2 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

1.3 劑型

含刻痕的膜衣錠。

1.4 藥品外觀

為雙凸面、膠囊形黃色刻痕錠，雙面印有GX 623字樣。

2 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。

3 用法及用量

3.1 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。

為確保能給予病人完整的劑量，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病人服用。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(請見藥物動力學特性)。

- 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		
		早上	傍晚	一天總劑量
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病人，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(請見藥物動力學特性)。

3.3 特殊族群用法用量

- 腎功能不全：

腎功能衰竭之病人無須調整劑量(請見藥物動力學特性)。

- 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或嚴重受損的病人(請見藥物動力學特性)，除非其臨床益處高於風險。

4 禁忌

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

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

過敏(請見副作用/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風險隨著病人具有HLA-B*5701對偶基因而顯著增加，而沒有帶有該基因的病人則有較低 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對偶基因之病人，而先前服用含abacavir的任何藥品(如Kivexa, Trizivir, Triumeq)有疑似abacavir HSR的病人，無論是否有HLA-B*5701對偶基因也不建議使用Ziagen。
- 提醒每個病人閱讀Ziagen包裝內的仿單，且提醒病人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病人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。
- 當病人有發生過敏反應的情形後，應告知病人停止服用剩餘的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Ziagen或任何含abacavir之藥品(如Kivexa, Trizivir, Triumeq)。假如已排除過敏反應，病人可能再次使用Ziagen。非HSR的原因停用abacavir的病人若再度服用abacavir，在數小時內產生對生命造成威脅的例子很罕見(詳見副作用/不良反應)。病人應了解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(請見副作用/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)。

對病人應提醒其小心使用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。

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。

免疫重建症候群：

對於嚴重免疫不足的HIV感染病人，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。

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。隨機控制組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隨機控制組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)。

5.3 操作機械能力

目前尚無證據顯示abacavir會影響開車或機械操作的能力。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

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(請見臨床試驗資料)。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，abacavir被認為與胚胎及胎兒產生毒性跡象有關(請見藥理特性)。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。

6.2 哺乳

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。

7 交互作用

與abacavir相關之藥物交互作用的可能性很低。體外試驗顯示abacavir可能抑制cytochrome P450 1A1 (CYP1A1)。Abacavir可能有限地抑制由CYP3A4酵素系統之代謝。體外試驗也證實，其不會與CYP2C9或CYP2D6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CYP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。

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(Multi drug 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。

Abacavir有關的交互作用

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变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。

Riociguat:

在體外試驗中，abacavir能抑制CYP1A1。於HIV病人合併使用複方的

abacavir/dolutegravir/lamivudine (600毫克/50毫克/300毫克，每日一次)與單一劑量的riociguat (0.5毫克)，會導致riociguat的AUC_(0-∞)增加至文獻中健康受試者的3倍。因此Riociguat的劑量可能需要降低，建議劑量請參照riociguat之產品仿單。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/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。(見警語及注意事項—"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)。

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

特定不良反應：

過敏反應 (亦詳見警語及注意事項)

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	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耐受性良好的病人）。

關於疑似abacavir的過敏反應的臨床處置細節，請見警語及注意事項。

8.2 臨床試驗經驗

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之小兒族群病人接受一天一次或兩次abacavir和lamivudine（詳見臨床試驗資料）。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。

8.3 上市後經驗

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(請見警語及注意事項)

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。

9 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，應監測病人有無中毒跡象，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。

10 藥理特性

10.1 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。

10.2 藥效藥理特性

藥物治療學分類：核苷類似物(nucleoside analogue) · ATC代碼：J05AF06。

藥效學作用：

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感染病人的研究中，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感染的病人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_{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。這些結果支持使用每日一次abacavir 600毫克治療受HIV感染病人。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- 請見臨床試驗資料)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IC₅₀，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。

10.3 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330 mg/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110 mg/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(500 mg/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160 mg/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500 mg/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。

11 藥物動力學特性

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_{∞} 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。假設病人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0.8 L/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(詳見用法及用量)。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AUC₀₋₂₄，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。當治療老年病人時，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，因此對於中度及重度肝功能不全的病人不建議使用abacavir。

12 臨床試驗資料

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 ≤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	---	---
≤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-1RNA在第48週和96週低於80 copies/ml)

	一天兩次 人數 n/N (%)	一天一次 人數 n/N (%)
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)及其他闕值(<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。

一項針對孩童、非雙盲、比較NRTI併用療法(一組含未透露藥名的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≤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%。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

聚氯乙烯/鋁箔片盒裝或聚氯乙烯/兒童安全鋁箔片盒裝。

13.2 效期

有效期限標示於包裝上。

13.3 儲存條件

貯存溫度請勿超過30°C。

13.4 儲存注意事項

【不相容性】

未知

【使用和操作指引】

並非每個國家都有每種包裝

15 其他

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

©2023 ViiV Healthcare group of companies or its licensor.



製造廠

成品製造廠：Delpharm Poznan
Spolka Akcyjna

UL. GRUNWALDZKA 189, 60-322 POZNAN, POLAND

二級包裝廠(委託貼標及置入仿單)
): 裕利股份有限公司

桃園市大園區和平里1鄰開和路91號

許可證持有者：ViiV HEALTHCARE
UK LIMITED

980 GREAT WEST ROAD BRENTFORD MIDDLESEX, TW8 9GS,
UNITED KINGDOM

藥商

荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司

台北市中正區忠孝西路一段66號23樓

112.08.29

台灣分公司

