



汰威凱膜衣錠50毫克

Tivicay Film-Coated Tablets 50mg

衛部藥輸字 第 026407 號

須由醫師處方使用

版本日期 2023-08-08

版次 3

廠商內部文件編號 GDS20/IPI19(15 Oct 2021)

1 性狀

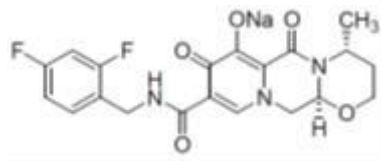
1.1 有效成分及含量

每顆口服用TIVICAY膜衣錠含有52.6毫克dolutegravir sodium，相當於50毫克dolutegravir游離酸。

TIVICAY含有dolutegravir (dolutegravir sodium)，這是一種HIV INSTI類的藥物。Dolutegravir sodium的化學名為sodium (4R,12aS)-9-[[[(2,4-difluorophenyl)methyl]carbamoyl]-4-methyl-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-2H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazin-7-olate。

其實驗式為 $C_{20}H_{18}F_2N_3NaO_5$ ，分子量為441.36 g/mol。

其結構式如下：



Dolutegravir sodium為白色至淡黃色的粉末，略溶於水。

1.2 賦形劑

膜衣錠含有下列非活性成分：D-mannitol, microcrystalline cellulose, povidone K29/32, sodium starch glycolate, sodium stearyl fumarate。

錠劑的膜衣含有：iron oxide yellow, macrogol/PEG, polyvinyl alcohol-part hydrolyzed, talc, titanium dioxide等非活性成分。

1.3 劑型

膜衣錠。

1.4 藥品外觀

錠劑為黃色的圓型雙凸膜衣錠，一面刻有「SV 572」字樣，另一面刻有「50」字樣。[參見1.性狀]。

2 適應症

TIVICAY適用於與其他抗反轉錄病毒藥物合併用於治療成人及12歲以上青少年的人類免疫不全病毒(HIV)感染症。

- 在開始使用TIVICAY治療之前，應考慮下面這個問題：在使用TIVICAY 50毫克每日兩次治療並出現嵌合酶鏈轉移抑制劑(INSTI)抗性Q148取代反應加2種(含)以上之其他INSTI抗性取代反應(包括T66A、L74I/M、E138A/K/T、G140S/A/C、Y143R/C/H、E157Q、G163S/E/K/Q或

G193E/R)的受試者中，曾觀察到病毒學療效反應不佳的現象[參見10.4微生物學]。

3 用法及用量

3.1 用法用量

開始服用TIVICAY前之驗孕

建議育齡之青少年或成人在開始服用TIVICAY前進行驗孕[參見5.1警語/注意事項、6.1懷孕、6.3有生育能力的女性與男性]。

成人

TIVICAY可與食物併服，亦可空腹服用。

表1 TIVICAY用於成人病人的劑量建議

病人族群	建議劑量
未曾接受治療或曾經接受治療但未曾使用INSTI的病人	50毫克 每日一次
未曾接受治療或曾經接受治療但未曾使用INSTI的病人，與特定二磷酸尿核苷葡萄糖醛轉移酶1A1(UGT1A)/細胞色素P450(CYP)3A誘導劑併用時[參見7.交互作用]。	50毫克 每日兩次
曾經使用INSTI，並出現某些INSTI抗藥性取代反應，或臨床上疑似具有INSTI抗藥性的病人 ^a [參見10.4微生物學]	50毫克 每日兩次

INSTI= 嵌合酶鏈轉移抑制劑。

^a在可能的情況下，應考慮採用不含代謝誘導劑的替代合併療法[參見7.交互作用]。

目前尚未評估超過50毫克每日兩次之劑量的安全性與療效。

3.3 特殊族群用法用量

兒童病人

TIVICAY可與食物併服，亦可空腹服用。

未曾接受治療或曾經接受治療但未曾使用INSTI的病人：對12歲(含)以上且體重至少40公斤的兒童病人，TIVICAY的建議劑量為每日一次口服50毫克。

如果與特定UGT1A或CYP3A誘導劑併用，則TIVICAY的建議劑量為50毫克每日兩次[相關誘導劑參見7.2其他藥物對Dolutegravir之藥物動力學的影響]。

對12歲以下或體重不足40公斤的兒童病人，或曾經使用INSTI且已證實或臨床上疑似對其他INSTIs(raltegravir、elvitegravir)具有抗藥性的兒童病人，TIVICAY的安全性及療效尚未確立。

4 禁忌

下列病人禁用TIVICAY：

- 先前對dolutegravir過敏者[參見5.警語及注意事項]。
- 接受dofetilide治療者，因為可能會升高dofetilide的血漿濃度及發生嚴重且/或危及生命之事件的風險[參見7.交互作用]。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

過敏反應

曾有發生過敏反應的報告，其特徵包括皮疹、體質相關發現

(constitutional findings), 有時並會發生器官功能障礙, 包括肝臟損害。在第3期臨床試驗中, 接受TIVICAY治療的受試者有小於1%通報發生這類事件。如果出現過敏反應的徵兆或症狀(包括但不侷限於嚴重皮疹或伴有下列現象的皮疹: 發燒、全身不適、疲倦、肌肉或關節疼痛、皮膚起水泡或脫皮、口腔起水泡或損傷、結膜炎、臉部水腫、肝炎、嗜伊性白血球增多症、血管性水腫、呼吸困難), 應立即停用TIVICAY及其他的可疑藥物。應監測臨床狀態(包括肝臟轉胺酶), 並施以適當的治療。在出現過敏反應之後, 如果延遲停用TIVICAY及其他的可疑藥物, 可能會引發具生命威脅性的反應。TIVICAY禁用於先前曾對dolutegravir產生過敏反應的病人。

肝毒性

服用處方內含dolutegravir藥物之病人, 曾有肝臟不良反應的報告。對患有B型或C型肝炎的病人使用TIVICAY時, 轉胺酶升高現象惡化或出現轉胺酶升高現象的風險可能會增加[參見8.2臨床試驗經驗]。在某些病例中, 轉胺酶升高的現象和免疫重建症候群或B型肝炎再活化相符合, 尤其是在停止抗肝炎治療的情況下。無既存肝病或其他可識別危險因子之病人, 在服用處方內含dolutegravir藥物後產生肝臟毒性的案例包括血清肝臟生化指數上升、肝炎和急性肝衰竭。服用Triumeq (abacavir, dolutegravir和lamivudine)之病人曾有藥物引發肝臟傷害導致肝臟移植的報告。建議監控肝毒性。

胚胎-胎兒毒性

一個進行中的觀察性研究顯示, 在受孕和懷孕初期時服用dolutegravir與神經管缺陷的風險增加有關。因目前對於與服用dolutegravir相關之神經管缺陷類型的了解有限, 故應告知育齡之青少年或成人(包括正主動嘗試懷孕的病人)使用TIVICAY有發生神經管缺陷的潛在風險。應評估使用TIVICAY的風險與效益, 與病人討論從受孕到第一孕期期間或如已確認在第一孕期內, 應考慮是否以其他替代藥物治療[參見6.1懷孕、6.3有生育能力的女性與男性]。

建議育齡之青少年或成人在開始服用TIVICAY前進行驗孕[參見3.1用法用量]。

應建議育齡之青少年和成人持續地使用有效的避孕方式[參見6.1懷孕、6.3有生育能力的女性與男性]。

假如TIVICAY對懷孕婦女及胎兒的預期效益大於潛在風險, 可考慮在第二和第三孕期時服用TIVICAY。

藥物交互作用導致不良反應或病毒學反應消失的危險因子

併用TIVICAY和其他藥物可能產生已知或潛在顯著的藥物交互作用, 其中一些可能導致[參見4.禁忌和7.3已確立及其他可能具重要意義的藥物交互作用]:

- 失去TIVICAY的治療效果和可能出現抗藥性
- 從併用藥物的較大暴露量可能出現臨床上重要不良反應

針對併用藥物導致交互作用可能惡化的情形, 請見表2之避免方式或可能和已知的重要藥物不良反應, 包括建議劑量。服用TIVICAY之前或期間應考慮可能的藥物交互作用; 在服用TIVICAY期間審視併用藥物; 監控與併用藥物有關之不良反應。

免疫重建症候群

在接受複合式抗反轉錄病毒治療(包括TIVICAY)的病人中曾有發生免疫重建症候群的報告。在複合式抗反轉錄病毒治療的開始階段, 免疫系統有反應的病人可能會因無症狀或殘留的伺機性感染(如鳥型分支桿菌感染、巨細胞病毒、肺囊蟲肺炎[PCP]或結核病)而出現發炎反應, 此時可能需要進一步的評估與治療。

在免疫重建的情況下，曾有發生自體免疫疾病(如Graves氏症、多發性肌炎與Guillain-Barré症候群)的報告，不過，開始發生的時間較為多變，並可能會在開始治療許多個月之後才發生

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

風險概要

在一個進行中的生育結果調查研究資料發現，受孕時服用dolutegravir與神經管缺陷的風險增加有關。由於與神經管關閉有關的缺陷會於受孕到懷孕最初六週發生，胚胎於受孕到懷孕最初六週接觸到dolutegravir會有發生神經管關閉缺陷的潛在風險。

應告知育齡之青少年及成人(包括正主動嘗試懷孕的病人)，服用TIVICAY有發生神經管缺陷的潛在風險。應評估服用TIVICAY的風險與效益，與病人討論從受孕到第一孕期或如已確認在第一孕期，應考慮是否以其他替代藥物治療。需考量包括轉換至其他抗反轉錄病毒藥物的可行性、耐受性、維持病毒抑制的能力、將HIV-1傳染給嬰兒的風險等因素，進行相較於在胎兒發展關鍵期子宮內暴露於dolutegravir而發生神經管缺陷之風險的風險效益評估[參見5.1警語/注意事項]。

關於懷孕期間服用TIVICAY，尚無足夠的人類資料可明確評估與藥物相關之生育缺陷和流產風險。尚不知本治療族群的重大生育缺陷背景風險值，而在美國一般族群中，於臨床上認為懷孕者其重大生育缺陷和流產率的背景值大約分別是2-4%和15-20%。

在動物生殖研究中，當dolutegravir的全身暴露量(AUC)分別為低於人類TIVICAY建議劑量(RHD)所達到的暴露量(兔子)及相當於RHD所達到之暴露量的27倍(大鼠)，並未發現任何造成不良發育影響的證據(參見試驗資料)。

試驗資料

人體試驗資料：在波札那(Botswana)執行的一項生育調查研究分析發現，女性從受孕初期就服用含dolutegravir配方組合而最終分娩的3,591件案例中，有7例(0.19%)有神經管缺陷。相對的，在不含dolutegravir的組別中，神經管缺陷的盛行率是0.11%(21/19,361)，在未感染HIV的組別中是0.07%(87/119,630)。服用dolutegravir的這7位案例分別是3例脊髓脊膜膨出、2例腦膨出及各1例無腦畸形和枕骨裂露腦。在同一個研究中，並沒有發現懷孕期間開始使用dolutegravir的婦女有較高的神經管缺陷風險。女性於懷孕期間開始dolutegravir治療而最終分娩的4,448件案例中，有2例嬰兒(0.04%)有神經管缺陷。相對的，女性於懷孕期間開始不含dolutegravir之治療而最終分娩的6,748件案例中，有5例嬰兒(0.07%)有神經管缺陷。這個不同治療組別發生神經管缺陷風險的報告，是來自於波札那進行中的出生結果監測性研究的期中分析結果。無法得知兩個治療組別的基期特徵是否一致。觀察到的關聯性趨勢可能會隨著資料累積而改變。

從其他來源包括抗反轉錄病毒藥物懷孕登記庫(APR)、臨床試驗和上市後的資料，並不足夠明確地呈現服用dolutegravir會有神經管缺陷的風險。

綜合上述生育結果調查研究資料及超過1,000例自第二與第三孕期暴露之婦女懷孕結果的上市後資料，未顯示dolutegravir有增加不良生育結果的風險。

根據APR所接獲於懷孕期間842個暴露於dolutegravir並產下活產兒的前瞻性報告(包括512個在第一孕期暴露於藥物的活產兒)，在第一孕期服用含dolutegravir處方且活產的生育缺陷盛行率

是3.3%(95%信賴區間為1.9%-5.3%)，第二和三孕期則是4.8%(95%信賴區間為2.8%-7.8%)。

Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP)之美國參考人口中的出生缺陷背景發生率為2.7%。

Dolutegravir已證實會通過胎盤。在一項於烏干達和南非針對在最後一個孕期接受dolutegravir 50毫克每日一次治療之婦女所進行的臨床試驗中，胎兒臍帶中之dolutegravir濃度中位數與母親周邊血漿中之濃度中位數的比值為1.21 (範圍：0.51-2.11) (n=15)。

動物試驗資料：

授予口服劑量高達每日1,000毫克/公斤於懷孕大鼠(懷孕第6天至17天和懷孕第6天至授乳/產後第20天)和兔子(懷孕第6天至18天)，在大鼠和兔子的胚胎或大鼠出生前/後的發展上沒有觀察到不良反應。在器官形成期間，兔子的dolutegravir全身暴露量(AUC)與使用最大建議人用劑量(MRHD)的人類相比是較少的，而大鼠的dolutegravir全身暴露量(AUC)與使用最大建議人用劑量(MRHD)的人類相比則大約為27倍。在大鼠出生前/後的發展試驗中，觀察到於哺乳期間服用母體毒性劑量(全身暴露量大約是使用MRHD人類的27倍)時，生長中的子代有體重下降的現象。

6.2 哺乳

風險概要

依據我國疾病管制署所公佈之資料，哺乳會將授乳者體內的HIV-1病毒傳染給小孩，因此感染HIV-1的母親不要為她們的嬰兒餵哺母乳，以避免產後傳染HIV-1的危險。Dolutegravir會出現於人類的乳汁。目前並不確知dolutegravir是否會影響乳汁的生成或對被哺乳之嬰兒造成影響。

由於可能會1) 傳染HIV-1 (對於HIV-1陰性的嬰兒)，2) 產生病毒抗藥性(對於HIV-1陽性的嬰兒)，3)發生不良反應(類似於成人)，因此應囑咐在接受TIVICAY治療的母親不要餵哺母乳。

6.3 有生育能力的女性與男性

育齡之青少年或成人在使用TIVICAY治療期間，如果正主動嘗試懷孕或確認在懷孕第一孕期，應評估繼續TIVICAY治療的風險與效益，並與病人討論是否應考慮轉換成其他替代藥物治療[參見5.警語及注意事項、6.特殊族群注意事項]。

驗孕

建議育齡之青少年或成人在開始服用TIVICAY前進行驗孕[參見3.1用法用量]。

避孕

應建議服用TIVICAY之育齡青少年和成人，持續地使用有效的避孕方式。

6.4 小兒

TIVICAY並不建議用於12歲以下或體重不足40公斤的兒童病人。對曾經使用INSTI且已證實或臨床上疑似對其他INSTIs (raltegravir、elvitegravir)具有抗藥性的兒童病人，TIVICAY的安全性及療效尚未確立。

一項開放性、多中心、劑量確認性臨床試驗(IMPACT P1093)曾針對23位12歲至未滿18歲且曾經接受治療但未曾使用INSTI的感染HIV-1的受試者評估TIVICAY的安全性、病毒學療效反應與免疫學療效反應[參見8.3 上市後經驗、11. 藥物動力學特性、12.3 兒童受試者]。針對9位體重至少40公斤並接受每日50毫克治療的受試者及1位每日僅接受35毫克治療的受試者

(體重37公斤)進行評估而得的藥物動力學參數，和接受50毫克每日一次治療的成人相比大致相似。關於12歲(含)以上且體重至少40公斤之兒童病人的劑量建議，請參見2.3兒童病人。在兒童受試者中，藥物不良反應的發生頻率、類型與嚴重度都和成人中的觀察結果相當[參見8.2臨床試驗經驗]。

6.5 老年人

TIVICAY的臨床試驗所收納的65歲(含)以上的受試者人數並不足以確認其治療反應是否不同於較年輕的受試者。一般而言，對老年病人投予TIVICAY時都應謹慎小心，因為他們較常併有肝臟、腎臟或心臟功能減弱的問題，也較可能患有合併症或同時使用其他藥物治療[參見11.藥物動力學特性]。

6.6 肝功能不全

在中度肝功能不全的受試者與條件相當的健康受試者之間，並未觀察到任何具臨床重要性的藥物動力學差異。對輕度至中度肝功能不全(Child-Pugh評分A級或B級)的病人，並不須調整劑量。目前尚未研究重度肝功能不全(Child-Pugh評分C級)對dolutegravir之藥物動力學的影響。因此，TIVICAY並不建議用於重度肝功能不全的病人[參見11.藥物動力學特性]。

6.7 腎功能不全

和條件相當的健康對照組相比較，重度腎功能不全之受試者的dolutegravir血中濃度有降低的現象。不過，對未曾接受治療或曾經接受治療但未曾使用INSTI的輕度、中度或重度腎功能不全病人，或曾經使用INSTI(發生某些INSTI相關之抗藥性取代或臨床上疑似對INSTI具抗藥性)的輕度或中度腎功能不全病人，並不須調整劑量。對曾經使用INSTI(發生某些INSTI相關之抗藥性取代或臨床上疑似對INSTI具抗藥性[參見10.4微生物學])的重度腎功能不全病人應謹慎，因為dolutegravir的濃度降低可能會導致治療效果減弱，以及對TIVICAY或其他合併投予的抗反轉錄病毒藥物產生抗藥性[參見11.藥物動力學特性]。目前尚無合適的資訊以建議關於接受透析治療病人的適當劑量。

7 交互作用

7.1 Dolutegravir對其他藥物之藥物動力學的影響

體外試驗顯示，dolutegravir會抑制腎臟有機陽離子運輸蛋白OCT2的作用($IC_{50}=1.93 \mu M$)及多重藥物與毒素排出運輸蛋白(MATE) 1的作用($IC_{50}=6.34 \mu M$)。Dolutegravir在體內會抑制OCT2，也可能會抑制MATE1，從而抑制腎小管的肌酸酐分泌作用。Dolutegravir可能會升高透過OCT2或MATE1排出體外之藥物(dofetilide、dalfampridine與metformin)的血漿濃度(表2)[參見4.禁忌、7.3已確立及其他可能具重要意義的藥物交互作用]。

體外試驗顯示，dolutegravir會抑制基底側端腎臟運輸蛋白的作用，包括有機陰離子運輸蛋白(OAT) 1 ($IC_{50}=2.12 \mu M$)與OAT3 ($IC_{50}=1.97 \mu M$)。不過，dolutegravir在體內並不會改變tenofovir或paraaminohippurate (OAT1與OAT3的受質)的血漿濃度。

體外試驗顯示，dolutegravir並不會抑制(IC_{50} 大於 $50 \mu M$)下列物質的作用：細胞色素P450(CYP)1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A、尿苷雙磷酸葡萄糖醛酸基轉移酶(UGT)1A1、UGT2B7、P-糖蛋白(P-gp)、乳癌抗藥蛋白(BCRP)、膽鹽輸出幫浦(BSEP)、有機陰離子運輸多肽(OATP)1B1、OATP1B3、OCT1、多重

抗藥蛋白(MRP)2或MRP4。體外試驗顯示，dolutegravir並不會誘導CYP1A2、CYP2B6或CYP3A4的作用。根據這些資料及藥物交互作用試驗的結果，一般認為，對屬於這些酵素或運輸蛋白之受質的藥物，dolutegravir並不會影響其藥物動力學。

7.2 其他藥物對Dolutegravir之藥物動力學的影響

Dolutegravir是透過UGT1A1的作用進行代謝，也有部份會透過CYP3A的作用進行代謝。體外試驗顯示，dolutegravir也是UGT1A3、UGT1A9、BCRP及P-gp的作用受質。會誘導這些酵素及運輸蛋白之作用的藥物可能會降低dolutegravir的血漿濃度，從而降低dolutegravir的治療效果。

將dolutegravir與其他會抑制這些酵素之作用的藥物合併投予，可能會升高dolutegravir的血漿濃度。

Etravirine會使dolutegravir的血漿濃度明顯降低，但etravirine的作用會因與lopinavir/ritonavir或darunavir/ritonavir併用而減弱，且預期與atazanavir/ritonavir併用時也會減弱(表2) [參見7.3已確立及其他可能具重要意義的藥物交互作用、11.藥物動力學特性]。在體外試驗中，dolutegravir並非OATP1B1或OATP1B3的受質。

7.3 已確立及其他可能具重要意義的藥物交互作用

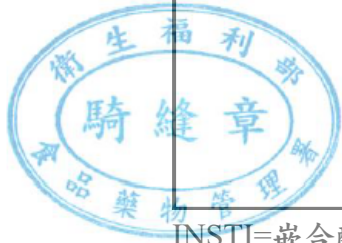
表2提供了和TIVICAY之藥物交互作用有關的臨床建議。這些建議乃是依據藥物交互作用試驗的結果或預測的交互作用，針對預期的交互作用程度及發生嚴重不良事件或療效減弱的可能性所做出的建議[參見3.用法及用量、11.藥物動力學特性]。

表2. 已確立及其他可能具重要意義的藥物交互作用：依據藥物交互作用試驗的結果或預測的交互作用，可能會建議改變劑量或療法[參見3.用法及用量]

併用藥物類別： 藥物名稱	對Dolutegravir 或併用藥物之 濃度的影響	臨床建議
HIV-1抗病毒劑		
非核苷反轉錄酶抑制劑： Etravirine ^a	↓Dolutegravir	在未合併投予atazanavir/ritonavir、darunavir/ritonavir或lopinavir/ritonavir的情況下，TIVICAY不可與etravirine併用。
非核苷反轉錄酶抑制劑： Efavirenz ^a	↓Dolutegravir	對未曾接受治療或曾經接受治療但未曾使用INSTI的病人，建議將TIVICAY的劑量調整至50毫克每日兩次。 對曾經使用INSTI並發生某些INSTI相關之抗藥性取代或臨床上疑似對INSTI具抗藥性的病人，在可能的情況下應採用其他不含代謝誘導劑的合併療法。 ^b
非核苷反轉錄酶抑制劑： Nevirapine	↓Dolutegravir	應避免與nevirapine合併投予，因為目前尚無足夠的資料可據以提供劑量建議。



蛋白酶抑制劑： Fosamprenavir/ritonavir ^a Tipranavir/ritonavir ^a	↓Dolutegravir	對未曾接受治療或曾經接受治療但未曾使用INSTI的病人，建議將TIVICAY的劑量調整至50毫克每日兩次。 對曾經使用INSTI並發生某些INSTI相關之抗藥性取代或臨床上疑似對INSTI具抗藥性的病人，在可能的情況下應採用其他不含代謝誘導劑的合併療法。 ^b
其他藥物		
Dofetilide	↑Dofetilide	禁用於服用TIVICAY之病人[詳見4.禁忌]
Carbamazepine ^a	↓Dolutegravir	對未曾接受治療及曾經接受治療但未曾使用INSTI的病人，建議將TIVICAY的劑量調整至50毫克每日兩次。 對曾經使用INSTI並發生某些INSTI相關之抗藥性取代或臨床上疑似對INSTI具抗藥性的病人，在可能的情況下應採用不含carbamazepine的替代療法。 ^b
Oxcarbazepine Phenytoin Phenobarbital 聖約翰草(貫葉連翹)	↓Dolutegravir	應避免與這些代謝誘導劑合併投予，因為目前尚無足夠的資料可據以提供劑量建議。
含有多價陽離子(如鎂、鋁)的藥物： 含有多價陽離子的制酸劑或緩瀉劑 Sucralfate 緩衝藥物	↓Dolutegravir	應於投予含有多價陽離子之藥物的2小時前或6小時後投予TIVICAY。
口服鈣或鐵補充劑，包括含有鈣或鐵的綜合維他命 ^a	↓Dolutegravir	和食物一起服用時，可將TIVICAY與含有鈣或鐵的補充劑或綜合維他命同時服用。空腹時，應於投予含有鈣或鐵之補充劑的2小時前或6小時後投予TIVICAY。
鉀離子通道阻斷劑： Dalfampridine	↑Dalfampridine	Dalfampridine濃度上升會增加癲癇發作的風險。對於同時使用dalfampridine與TIVICAY的病人，應考慮併用的潛在效益及癲癇發作的風險。
Metformin	↑Metformin	請參照metformin的仿單說明書，以評估同時服用TIVICAY與metformin的效益與風險。
Rifampin ^a	↓Dolutegravir	對未曾接受治療或曾經接受治療但未曾使用INSTI的病人，建議將TIVICAY的劑量調整至50毫克每日兩



次。

對曾經使用INSTI並發生某些INSTI相關之抗藥性取代或臨床上疑似對INSTI具抗藥性的病人，在可能的情況下應改用rifampin的替代藥物。^b

INSTI=嵌合酶鏈轉移抑制劑。

^a交互作用的影響程度請參見11.藥物動力學特性-表10或表11。

^b在曾經使用INSTI的病人中(發生某些INSTI相關之抗藥性取代或臨床上疑似對INSTI具抗藥性[參見10.4微生物學)，與特定誘導劑合併投予時所觀察到的dolutegravir暴露量較低的現象可能會導致治療效果減弱，以及對TIVICAY或其他合併投予的抗反轉錄病毒藥物產生抗藥性。

7.4 與dolutegravir無臨床重要性之藥物交互作用

根據藥物交互作用試驗結果，下列藥物可與dolutegravir併用且不需調整劑量

：atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, daclatasvir, elbasvir/grazoprevir, methadone, midazolam, omeprazole, 含norgestimate and ethinyl estradiol之口服避孕藥, prednisone, rifabutin, rilpivirine, sofosbuvir/velpatasvir, 和tenofovir [詳見11.藥物動力學特性]。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

下列嚴重的藥物不良反應在本仿單的其他段落中有詳細的說明[參見5.1警語/注意事項]：

- 過敏反應
- 肝毒性
- 免疫重建症候群

8.2 臨床試驗經驗

由於臨床試驗的進行條件差異極大，在一種藥物之臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率不可直接和另一種藥物之臨床試驗中的發生率進行比較，也可能無法反映實務中所觀察到的發生率。

成人受試者的臨床經驗

未曾接受治療的受試者：感染HIV-1但未曾接受治療之受試者，其TIVICAY安全性評估係依據針對2項跨國、多中心、雙盲試驗(SPRING-2 (ING113086)與SINGLE (ING114467))的資料，以及跨國、多中心、開放性FLAMINGO(ING114915)試驗的資料所進行分析的結果。

在SPRING-2試驗中，822位受試者於隨機分組後分別接受至少1劑之TIVICAY 50毫克每日一次或raltegravir 400毫克每日兩次的治療，兩組皆合併使用固定劑量的兩種核苷反轉錄酶抑制劑(NRTI)治療(abacavir sulfate加lamivudine[KIVEXA]或emtricitabine/tenofovir[TRUVADA])。其中有808位受試者被納入療效與安全性分析。在96週治療期間，這兩個治療組中因不良事件而停止治療的發生率皆為2%。

在SINGLE試驗中，833位受試者於隨機分組後分別接受至少1劑之TIVICAY 50毫克每日一次合併固定劑量之abacavir sulfate與lamivudine (KIVEXA)每日一次或固定劑量之efavirenz/emtricitabine/tenofovir (ATRIPLA)每日一次的治療(在96週前試驗治療為盲性，96週

至144週為開放性)。在144週治療期間，接受TIVICAY 50毫克每日一次+KIVEXA治療的受試者中，因不良事件而停止治療的發生率為4%，在接受ATRIPLA每日一次治療的受試者中則為14%。

在SPRING-2與SINGLE試驗的任一治療組中，於治療期間出現嚴重程度為中度至重度且發生率至少2%的藥物不良反應如表3所示。並列在同一個表中只是為了簡化呈現的方式；不可直接針對這兩項試驗進行比較，因為試驗的設計並不相同。

表3. 未曾接受治療的受試者在SPRING-2試驗(第96週分析)與SINGLE試驗(第144週分析)中，於治療期間出現至少中度(第2至4級)且發生率至少2%的藥物不良反應

系統器官類別/ 選用術語	SPRING-2		SINGLE	
	TIVICAY 50毫克每日一次+ 2 NRTIs (n=403)	Raltegravir 400毫克每日兩次+ 2 NRTIs (n=405)	TIVICAY 50毫克+KIVEXA 每日一次 (n=414)	ATRIPLA 每日一次 (n=419)
精神				
失眠	<1%	<1%	3%	3%
憂鬱症	<1%	<1%	1%	2%
異夢	<1%	<1%	<1%	2%
神經系統				
暈眩	<1%	<1%	<1%	5%
頭痛	<1%	<1%	2%	2%
胃腸道				
噁心	1%	1%	<1%	3%
腹瀉	<1%	<1%	<1%	2%
皮膚與皮下組織				
皮疹 ^a	0	<1%	<1%	6%
全身性疾患				
疲倦	<1%	<1%	2%	2%
耳朵與內耳迷路				
眩暈	0	<1%	0	2%

^a包括整合在一起的用語：皮疹、泛發性皮疹、斑疹、斑丘疹、癢疹及藥疹。

此外，在SPRING-2試驗中，TIVICAY組與raltegravir組分別有1%及小於1%的受試者通報發生

第1級失眠；而在SINGLE試驗中，TIVICAY組與ATRIPLA組中的發生率則分別為7%與4%。這些事件並不具治療限制性(treatment limiting)。

在一項多中心、開放性試驗(FLAMINGO)中，針對243位接受TIVICAY 50毫克每日一次治療的受試者與242位接受darunavir 800毫克/ritonavir 100毫克每日一次治療的受試者進行比較兩種治療皆併用試驗主持人選擇之NRTI背景療法(併用KIVEXA或TRUVADA)，共有484位受試者被納入療效及安全性分析；在96週治療期間，接受TIVICAY治療的受試者因不良事件而停止治療的發生率為3%，接受darunavir/ritonavir治療的受試者中則為6%。在FLAMINGO試驗中觀察到的藥物不良反應與在SPRING-2試驗及SINGLE試驗中所見大致相同。

曾經接受治療但未曾使用嵌合酶鏈轉移抑制劑的受試者：在一項跨國、多中心、雙盲試驗中(ING111762, SAILING)，719位感染HIV-1且曾接受抗反轉錄病毒藥物治療的成人病人於隨機分組後分別接受TIVICAY 50毫克每日一次或raltegravir 400毫克每日兩次的治療，再加上由試驗人員選定的最多包含2種藥物(包括至少一種具完全活性的藥物)的背景療法。經過48週之後，在接受TIVICAY 50毫克每日一次+背景療法治療的受試者中，因不良事件而停止治療的發生率為3%，在接受raltegravir 400毫克每日兩次+背景療法治療的受試者中則為4%。

在任一治療組中，唯一於治療期間出現嚴重程度為中度至重度且發生率至少2%的藥物不良反應是腹瀉，在接受TIVICAY 50毫克每日一次+背景療法治療之受試者中的發生率為2%(6/354)，在接受raltegravir 400毫克每日兩次+背景療法治療之受試者中的發生率則為1%(5/361)。

曾經接受治療並曾使用嵌合酶鏈轉移抑制劑的受試者：在一項多中心、開放性、單臂設計試驗中(ING112574, VIKING-3)，183位感染HIV-1、曾使用抗反轉錄病毒藥物治療但病毒學治療失敗、且目前或過去的證據顯示對raltegravir及/或elvitegravir具抗藥性的成人病人先以TIVICAY 50毫克每日兩次合併目前治療失敗的背景療法治療7天，然後從第8天開始改為合併最佳背景療法。在第48週時，因不良事件而停止治療的發生率為4%。

在VIKING-3試驗中，於治療期間出現的ADRs和在第3期試驗期間接受50毫克每日一次劑量治療之成人病人中的觀察結果大致相同。

達到病毒學抑制效果的受試者：在針對513位感染HIV-1並已達到病毒學抑制效果之受試者從目前使用之抗反轉錄病毒療法轉換成TIVICAY加rilpivirine的2項完全相同的跨國、多中心、開放性試驗(SWORD-1與SWORD-2)的第48週整合資料分析中所觀察到TIVICAY加rilpivirine的不良反應，和個別成分與其他抗反轉錄病毒藥物合併給藥時的不良反應概況及嚴重度大致相同。在第48週時，並無任何不良反應(第2至4級)在任一治療組中的發生率至少為2%。在持續至第148週之額外追蹤期間的安全性概況和第48週大致相同。到第48週時，在接受TIVICAY加rilpivirine每日一次治療的受試者中，導致停藥之不良事件的發生率為4%，在繼續使用目前之抗反轉錄病毒療法治療的受試者中則低於1%。合併分析的結果顯示，在接受TIVICAY加rilpivirine治療的受試者中，到第148週時，因發生不良事件而停止治療的受試者比例為8%。

在未曾接受治療與曾經接受治療之受試者的試驗中所觀察到的較少見的不良反應

以下是在任一項試驗期間接受含TIVICAY之複合療法治療的未曾接受治療或曾經接受治療的受試者中，發生率皆小於2%的ADRs。這些事件被收錄在此是因為其嚴重性以及評估顯示可能存有因果關係。

胃腸道疾患：腹痛、腹部不適、脹氣、上腹痛、嘔吐。

肝膽疾患：肝炎。

肌肉骨骼疾患：肌炎。

精神疾患：自殺之意念、企圖、行為或完成自殺。此類事件主要發生在治療前已有憂鬱症或其他精神疾病之病史的受試者。

腎臟與泌尿道疾患：腎功能不全。

皮膚與皮下組織疾患：搔癢。

實驗室檢驗異常

未曾接受治療的受試者：較基線期惡化與最高等級毒性之實驗室檢驗異常(第2至4級)且發生率至少2%(如表4所示)。血脂檢測值和基線值相比較的平均變化如表4所示。並列在同一個表中只是為了簡化呈現的方式；不可直接針對這兩項試驗進行比較，因為試驗的設計並不相同。

表4. 未曾接受治療的受試者在SPRING-2試驗(第96週分析)與SINGLE試驗(第144週分析)中，實驗室檢驗異常(第2至4級)

實驗室檢驗參數 選用術語	SPRING-2		SINGLE	
	TIVICAY 50毫克每日一次+ 2 NRTIs (n=403)	Raltegravir 400毫克每日兩次+ 2 NRTIs (n=405)	TIVICAY 50毫克+KIVEX A 每日一次 (n=414)	ATRIPL A 每日一次 (n=419)
ALT				
第2級(>2.5-5.0倍ULN)	4%	4%	3%	5%
第3至4級(>5.0倍ULN)	2%	2%	1%	<1%
AST				
第2級(>2.5-5.0倍ULN)	5%	3%	3%	4%
第3至4級(>5.0倍ULN)	3%	2%	1%	3%
總膽紅素				
第2級(1.6-2.5倍ULN)	3%	2%	<1%	<1%
第3至4級(>2.5倍ULN)	<1%	<1%	<1%	<1%
肌酸激酶				
第2級(6.0-9.9倍ULN)	2%	5%	5%	3%
第3至4級(≥10.0倍ULN)	7%	4%	7%	8%
高血糖				

第2級(126-250 mg/dL)	6%	6%	9%	6%
第3級(>250 mg/dL)	<1%	2%	2%	<1%
脂肪酶				
第2級(>1.5-3.0倍ULN)	7%	7%	11%	11%
第3至4級(>3.0倍ULN)	2%	5%	5%	4%
總嗜中性白血球				
第2級(0.75-0.99 x 10 ⁹)	4%	3%	4%	5%
第3至4級(<0.75 x 10 ⁹)	2%	2%	3%	3%

ALT=丙胺酸轉胺酶；AST=天冬胺酸轉胺酶；ULN=正常值上限。

表5. 未曾接受治療的受試者在SPRING-2試驗(第96週分析^a)與SINGLE試驗(第144週分析^a)中，空腹血脂檢測值相較於基線值的平均變化

實驗室檢驗參數 選用術語	SPRING-2		SINGLE	
	TIVICAY 50毫克每日一次+ 2 NRTIs (n=403)	Raltegravir 400毫克每日兩次+ 2 NRTIs (n=405)	TIVICAY 50毫克+KIVEXA 每日一次 (n=414)	ATRIPLA 每日一次 (n=419)
膽固醇(mg/dL)	8.1	10.1	24.0	26.7
HDL膽固醇(mg/dL)	2.0	2.3	5.4	7.2
LDL膽固醇(mg/dL)	5.1	6.1	16.0	14.6
三酸甘油酯(mg/dL)	6.7	6.6	13.6	31.9

HDL=高密度脂蛋白；LDL=低密度脂蛋白。

^a基線期時有使用降血脂藥物的受試者都被排除於這些分析之外(在SPRING-2試驗的各個試驗組中各有19位受試者，在SINGLE試驗中：TIVICAY+KIVEXA組n=30，ATRIPLA組n=27)。有94位受試者是在基線期之後開始使用降血脂藥物；這些分析都是採用他們的最後一次空腹治療中檢測值(在開始使用該藥物之前)，不論他們後來是否停用該藥物(SPRING-2試驗：TIVICAY組n=9，raltegravir組n=13；SINGLE試驗：TIVICAY+KIVEXA組n=36，ATRIPLA組n=36)。

在FLAMINGO試驗中所觀察到的實驗室檢驗異常與在SPRING-2試驗及SINGLE試驗的觀察結果大致相同。

曾經接受治療但未曾使用嵌合酶鏈轉移抑制劑的受試者：在SAILING試驗中所觀察到的實驗室檢驗異常和在未曾接受治療之受試者的試驗中(SPRING-2與SINGLE)所觀察到的結果大致相同。

曾經接受治療並曾使用嵌合酶鏈轉移抑制劑的受試者：在VIKING-3試驗中治療48週時，在

治療期間最常出現的實驗室檢驗異常(第2至4級的綜合發生率大於5%)為ALT升高(9%)、AST升高(8%)、膽固醇升高(10%)、肌酸激酶升高(6%)、高血糖(14%)、以及脂肪酶升高(10%)。有2% (4/183)的受試者於治療期間出現第3至4級的血液學實驗室檢驗異常，其中以嗜中性白血球減少症(2% [3/183])最常見於報告。

達到病毒學抑制效果的成人：在SWORD-1與SWORD-2試驗中所觀察到的實驗室檢驗異常和其他第3期試驗中的觀察結果大致相同。

合併感染B型及/或C型肝炎：在第3期試驗中，合併感染B型及/或C型肝炎病毒的受試者只要基線肝臟生化檢驗結果未超過正常值上限(ULN)的5倍，即允許納入試驗。雖然在所有治療組中，合併感染B型及/或C型肝炎病毒之受試者出現AST與ALT異常現象的比率都有較高的現象，但整體而言，合併感染B型及/或C型肝炎病毒之受試者中的安全性概況和未合併感染B型或C型肝炎的受試者大致相同。在接受TIVICAY 50毫克每日一次治療的受試者中，合併感染B型及/或C型肝炎與僅感染HIV之受試者發生第2至4級ALT異常的比例分別為18%及3%，在接受50毫克每日兩次劑量治療的受試者中則分別為13%及8%。有些患有B型及/或C型肝炎的受試者在開始使用TIVICAY治療時曾出現和免疫重建症候群相符合的肝臟生化指標升高的現象，尤其是在停止抗肝炎治療的情況下[參見5.1警語/注意事項]。

血清肌酸酐的變化：Dolutegravir已證實會抑制腎小管的肌酸酐分泌作用，從而導致血清肌酸酐升高，但不會影響腎絲球體的功能[參見10.2藥效藥理特性]。血清肌酸酐升高的現象通常都是發生於最初4週治療期間，並且在96週治療期間都維持穩定狀態。在未曾接受治療的受試者中，治療96週後所觀察到的相對於基線值的平均變化為0.15 mg/dL (範圍：-0.32 mg/dL至0.65 mg/dL)。肌酸酐升高的現象在依不同背景NRTIs類藥物分群的受試者中都大致相同，在曾經接受治療的受試者中也大致相同。

兒童受試者的臨床試驗經驗

IMPAACT P1093是一項進行中的多中心、開放性、非比較性試驗，共收納約160位感染HIV-1且年齡為4週大至未滿18歲的兒童受試者，其中有46位為曾經接受治療但未曾使用INSTI的6歲至未滿18歲的受試者[參見6.4小兒、12.3兒童受試者]。

其不良反應概況和成人大致相同。有至少1位受試者通報的第2級不良反應包括嗜中性白血球數目下降(n=3)及腹瀉(n=2)。並無任何發生第3或4級不良反應的報告，無不良反應而導致退出臨床試驗。

至少一位受試者的第3或4級實驗室檢驗異常，包括總膽紅素升高(n=3)與嗜中性白血球數目下降(n=2)。平均血清肌酸酐的變化和成人中的觀察結果大致相同。

8.3 上市後經驗

除了從臨床試驗中得知不良反應外，下述不良反應是從上市使用後確認的。因為這些反應是從一群未知大小的族群中自願通報的，因此沒辦法準確的估計發生頻率及和藥物暴露量之間的因果關係。

肝膽疾患：急性肝衰竭、肝毒性

調查研究：體重增加

肌肉骨骼疾患：關節疼痛、肌肉疼痛

精神疾患：焦慮

9 過量

目前並無任何已知的特別針對TIVICAY使用過量的治療方式。如果用藥過量，應對病人進行監視，並視需要施以標準支持性治療。由於dolutegravir會與血漿蛋白高度結合，因此不太可能透過透析將其明顯移除。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

Dolutegravir是一種HIV-1抗反轉錄病毒劑[參見10.4微生物學]。

10.2 藥效藥理特性

對心電圖的影響

在一項隨機、以安慰劑進行對照的交叉試驗中，42位健康受試者以隨機分配口服投予單劑安慰劑、dolutegravir 250毫克懸浮液(暴露量約為50毫克每日一次所達到之穩定狀態暴露量的3倍)、以及moxifloxacin 400毫克(活性對照藥物)。就dolutegravir而言，以基線值及安慰劑進行修正後，利用Fridericia校正法分析而得的最大平均QTc變化(QTcF)為2.4毫秒(單邊分析95% CI上限：4.9毫秒)。在投藥後24小時期間，TIVICAY並不會延長QTc間期。

對腎功能的影響

一項開放性、隨機、三臂、平行設計的安慰劑對照試驗曾針對健康受試者(n=37)連續14天投予dolutegravir 50毫克每日一次(n=12)、dolutegravir 50毫克每日兩次(n=13)或安慰劑每日一次(n=12)，藉以評估dolutegravir對腎功能的影響。投藥14天之後，兩種劑量的dolutegravir都伴有肌酸酐廓清率降低的現象(評估依據為24小時尿液收集的檢測結果)：50毫克每日一次組降低9%，50毫克每日兩次組降低13%。和安慰劑相比較，兩種劑量的dolutegravir對實際腎絲球體過濾率(評估依據為探測藥物iohexol的廓清率)或有效腎臟血漿流量(評估依據為探測藥物para-amino hippurate的廓清率)都沒有明顯影響。

10.3 臨床前安全性資料

致癌性

已在小鼠和大鼠進行為期兩年的dolutegravir致癌性試驗。小鼠的最高投予劑量為500毫克/公斤，大鼠的最高投予劑量為50毫克/公斤。在小鼠的試驗中，於最高試驗劑量下並未發現藥物相關腫瘤發生率明顯升高的現象，此劑量所達到的dolutegravir AUC暴露量要比人類在50毫克每日兩次之建議劑量下所達到的暴露量高出約14倍。於大鼠的試驗中，在最高試驗劑量下並未發現藥物相關腫瘤發生率明顯升高的現象，此劑量在公鼠及母鼠體內所達到的dolutegravir AUC暴露量分別要比人類在50毫克每日兩次之建議劑量下所達到的暴露量高出10倍及15倍。

致突變性

在細菌回復突變分析、小鼠淋巴瘤分析或活體齧齒動物微核分析中，dolutegravir皆未出現基因毒性。

生育力損害

於一項以大鼠進行的試驗中，在高達1000毫克/公斤/日的劑量下，dolutegravir並未對交配能力或生育力造成任何影響。此劑量所達到的暴露量要比人類在50毫克每日兩次之建議劑量下所達到的暴露量高出約24倍。

10.4 微生物學

作用機制

Dolutegravir會與HIV嵌合酶的活性部位結合，從而抑制此嵌合酶的作用，並阻斷反轉錄病毒DNA之嵌合過程中的鏈轉移步驟，這也是HIV複製週期中的主要步驟。在採用純化之HIV-1嵌合

酶與預處理之DNA受質所進行的鏈轉移生化分析中，所測得的IC₅₀值為2.7 nM與12.6 nM。

細胞培養試驗中的抗病毒活性

在周邊血液單核球(PBMCs)與MT-4細胞中，dolutegravir可對野生型HIV-1的實驗室病毒株產生抗病毒活性，平均EC₅₀值為0.5 nM(0.21 ng/mL)至2.1 nM(0.85 ng/mL)。在一項利用臨床分離病毒株的嵌合酶編碼區所進行的病毒嵌合酶感受性分析中，dolutegravir可對13種臨床表現各異的亞型B分離病毒株產生抗病毒活性，平均EC₅₀值為0.52 nM。

在細胞培養試驗中，dolutegravir可對試驗盤中的HIV-1臨床分離病毒株(M群亞型A、B、C、D、E、F及G各有3株，O群有3株)產生抗病毒活性，其對HIV-1的EC₅₀值為0.02 nM至2.14 nM。在PBMC試驗中，dolutegravir對3種HIV-2臨床分離病毒株的EC₅₀值為0.09 nM至0.61 nM。

與其他抗病毒藥物併用時的抗病毒活性

與INSTI類的raltegravir、非核苷反轉錄酶抑制劑(NNRTIs)類的efavirenz或nevirapine、核苷反轉錄酶抑制劑(NRTIs)類的abacavir或stavudine、蛋白酶抑制劑(PIs)類的amprenavir或lopinavir、CCR5輔助受體拮抗劑類的maraviroc、或融合抑制劑類的enfuvirtide併用時，dolutegravir的抗病毒活性並不會產生拮抗作用。與HBV反轉錄酶抑制劑adefovir併用時，dolutegravir的抗病毒活性並不會產生拮抗作用，亦不會受抗病毒劑ribavirin抑制。

抗藥性

細胞培養：在細胞培養中，從各種不同的野生型HIV-1病毒株及亞型病毒株開始篩選對dolutegravir具抗藥性的病毒。在不同的繼代培養中曾出現E92Q、G118R、S153F或Y、G193E或R263K等胺基酸取代，這些取代會使病毒的dolutegravir感受性降低，降幅最高可達4倍。針對發生Q148R或Q148H取代的突變病毒進行繼代培養之後，篩選出其他在嵌合酶的取代，會使dolutegravir感受性降低(倍數變化增加13至46)。其他在嵌合酶的取代包括T97A、E138K、G140S及M154I。針對兼具G140S與Q148H的突變病毒進行繼代培養之後，篩選出L74M、E92Q及N155H。

未曾接受治療的受試者：在針對未曾接受治療之受試者所進行之SPRING-2試驗(96週)與SINGLE試驗(144週)的抗藥性分析子群中(有12位受試者在治療失敗時或最後一次回診時測得HIV-1 RNA大於400 copies/mL，並有抗藥性資料)，dolutegravir 50毫克每日一次治療組並無任何受試者檢出dolutegravir感受性降低或背景藥物NRTIs感受性降低的現象。在SINGLE試驗中有兩位病毒學治療失敗的受試者分別於第84週及第108週時出現於治療期間發生的G/D/E193D與G193G/E嵌合酶取代反應，且在第24週時有1位HIV-1 RNA量為275 copies/mL的受試者檢驗出於治療期間發生的Q157Q/P嵌合酶取代反應。上述受試者皆未出現相對應的dolutegravir感受性降低的現象。在SPRING-2或SINGLE試驗的dolutegravir組中皆未觀察到任何於治療期間對背景治療藥物產生基因型抗藥性的病毒株。在FLAMINGO試驗的96週治療期間，各治療組皆未觀察到於治療期間發生主要的抗藥性取代反應。

曾經接受治療但未曾使用嵌合酶鏈轉移抑制劑的受試者：在針對曾經接受治療但未曾使用INSTI治療之受試者進行的SAILING試驗裡，28位有病毒學治療失敗及抗藥性資料的dolutegravir組受試者中，有6位受試者(21%)觀察到於治療期間發生的嵌合酶取代反應，其中5位受試者的分離病毒株於治療期間發生包括L74L/M/I、Q95Q/L、V151V/I(各有1位受試者)及R263K(有2位受試者)等INSTI取代反應，其分離病毒株的dolutegravir表現型感受性變化皆小於2倍；另1位受試者的分離病毒株在基線期時即有先前已存在的raltegravir抗藥性取代反應E138A、G140S及Q148H，且在治療失敗時檢出其他於治療期間發生的INSTI抗藥性取代反應T97A及E138A/T，其dolutegravir感受性相應地降低了148倍。在raltegravir對照組中，49位有基線期後抗藥性資料的受試者中，有21位受試者(43%)有證據顯示發生INSTI抗藥性取代反應

(L74M、E92Q、T97A、E138Q、G140S/A、Y143R/C、Q148H/R、V151I、N155H、E157Q及G163K/R)與raltegravir表現型抗藥性。

達到病毒學抑制效果的受試者：SWORD-1與SWORD-2乃是設計完全相同，針對接受2種NRTIs加1種INSTI、1種NNRTI或1種PI治療並達到病毒學抑制效果的受試者轉換成dolutegravir加rilpivirine (n=513)或繼續使用目前之抗病毒療法治療(n=511)的試驗。在經過整合的SWORD-1與SWORD-2試驗中，到第148週時，有12位受試者(SWORD-1試驗7位，SWORD-2試驗5位)於接受dolutegravir加rilpivirine治療期間(任何時間點)發生確定病毒學治療失敗(HIV-1 RNA高於200 copies/mL)。在發生確定病毒學治療失敗的病例中，有10例有基礎期後的抗藥性資料，其中有6株分離病毒株顯示帶有rilpivirine抗藥性，2株顯示帶有dolutegravir抗藥性取代反應。有6株分離病毒株呈現基因型及/或表現型rilpivirine抗藥性，並帶有新出現的NNRTI抗藥性取代反應E138E/A (rilpivirine 1.6倍變化)、M230M/L (rilpivirine 2倍變化)、L100L/I、K101Q與E138A (rilpivirine 4.1倍變化)、K101K/E (rilpivirine 1.2倍變化)、K101K/E、M230M/L (rilpivirine 2倍變化)、以及L100L/V/M、M230M/L (rilpivirine 31倍變化)。此外，在第88週時，有1位發生病毒學治療失敗的受試者帶有NNRTI抗藥性取代反應K103N和V179I，且rilpivirine表現型倍數變化為5.2，但沒有基礎期的樣本。

有1株病毒學治療失敗分離病毒株帶有於基礎期後新出現的INSTI抗藥性取代反應V151V/I，並帶有基礎期INSTI抗藥性取代反應N155N/H和G163G/R(透過探測性HIV前病毒DNA檔案定序分析)；發生病毒學治療失敗時並無此分離病毒株的嵌合酶表現型資料。另有一位受試者在基礎期帶有dolutegravir抗藥性取代反應G193E，並發生病毒學治療失敗，但第24週時並未帶有任何可檢出的表現型抗藥性(倍數變化=1.02)。

曾經接受治療並曾使用嵌合酶鏈轉移抑制劑的受試者：VIKING-3試驗曾針對先前或目前接受含INSTI (elvitegravir或raltegravir)之療法治療但病毒學治療失敗的受試者評估dolutegravir 50毫克每日兩次加最佳背景療法的療效。有使用INSTI類型藥物經驗的病人，在服用TIVICAY時應依據INSTI替代物的數量和類型調整。在有INSTI抗藥性Q148取代加上2個或更多其他INSTI抗藥性取代包括T66A, L74I/M, E138A/K/T, G140S/A/C, Y143R/C/H, E157Q, G163S/E/K/Q或G193E/R的病人身上，服用每日兩次TIVICAY 50毫克劑量的療效會減少。

各種基線期基因型的療效反應

在183位有基線期資料的受試者中，有30%帶有在Q148位置發生取代反應的病毒，有33%在基線期時並未發生任何主要的INSTI抗藥性取代反應(T66A/I/K、E92Q/V、Y143R/C/H、Q148H/R/K與N155H)，但有曾經發生INSTI抗藥性取代反應的過往基因型證據、具elvitegravir或raltegravir抗藥性的表現型證據、或是在篩檢時發現INSTI抗藥性取代反應的基因型證據。

在第48週時，以as-treated analysis的方式(n=175)分析各種基線期基因型的療效反應率(表6)。在基線期時出現Q148取代反應的情況下，第48週時對含dolutegravir之療法的療效反應率為47%(51位受試者中有24位)；Q148都是和其他的抗藥性取代反應同時出現(表6)。此外，在基線期時出現E157Q或K取代反應合併其他INSTI抗藥性取代反應但未發生Q148H或R取代反應的情況下，觀察到病毒學療效反應降低為40%(15位受試者中有6位)。

表6. 在VIKING-3試驗的先前曾使用嵌合酶鏈轉移抑制劑的受試者中，各種基線期嵌合酶基因型的療效反應

基線期基因型	第48週 (<50 copies/mL) n=175
--------	----------------------------------

整體療效反應	66% (116/175)
未發生Q148取代反應 ^a	74% (92/124)
發生Q148H/R+G140S/A/C但未發生其他INSTI抗藥性取代反應 ^b	61% (17/28)
發生Q148H/R+2種(含)以上INSTI抗藥性取代反應 ^{b,c}	29% (6/21)

INSTI=嵌合酶鏈轉移抑制劑。

^aINSTI抗藥性取代反應包括Y143R/C/H及N155H。

^bINSTI抗藥性取代反應包括T66A、L74I/M、E138A/K/T、G140S/A/C、Y143R/C/H、E157Q、G163S/E/K/Q或G193E/R。另有2位受試者的基線期基因型分別為Q148Q/R加上L74L/I/M(病毒學治療失敗)以及Q148R加上E138K(反應者)。

^c最常見的Q148H/R+2種(含)以上INSTI抗藥性取代反應發生途徑為Q148+G140+E138取代反應(n=16)。

各種基線期表現型的療效反應

利用所有在第48週前可得基線期表現型資料的受試者，以as-treated analysis的方式(n=163)分析各種基線期表現型的療效反應率(表11)。這些基線期表現型的分群係以被收納進入VIKING-3試驗的受試者為基礎，而非代表dolutegravir的確定臨床感受性分界點。列出這些數據的目的是以具INSTI抗藥性之病人的dolutegravir治療前感受性為基礎，為醫師提供病毒學治療成功之可能性方面的指引。

表7. 在VIKING-3試驗的先前曾使用嵌合酶鏈轉移抑制劑的受試者中，各種基線期Dolutegravir表現型的療效反應(相較於參考值的倍數變化)

基線期Dolutegravir表現型 (相較於參考值的倍數變化)	第48週的療效反應(<50 copies/mL) 子群受試者 n=163
整體療效反應	64% (104/163)
<3倍變化	72% (83/116)
3倍至<10倍變化	53% (18/34)
≥10倍變化	23% (3/13)

於治療期間出現的嵌合酶鏈轉移抑制劑抗藥性

在VIKING-3試驗中，有50位接受dolutegravir每日兩次治療的受試者之病毒學治療失敗，並於治療失敗時間點、第48週以後或試驗的最後時間點測得HIV-1 RNA大於400 copies/mL；其中39位病毒學治療失敗並有抗藥性資料的受試者被納入第48週分析。在48週抗藥性分析中，有85%(33/39)病毒學治療失敗之受試者的分離病毒株在治療期間發生INSTI抗藥性取代反應。在治療期間最常見出現的INSTI抗藥性取代反應為T97A。其他常見的INSTI抗藥性取代反應包括L74M、I或V、E138K或A、G140S、Q148H、R或K、M154I或N155H。分離病毒株發生E92Q、Y143R或C/H、S147G、V151A與E157E/Q取代反應的受試者各有1至3位。就治療期間出現INSTI抗藥性取代反應的病毒株而言(n=33)，治療失敗時的相較於參考值的中位dolutegravir倍數變化為61倍(範圍：0.75至209倍)。

在48週抗藥性分析中，有49% (19/39)的受試者也對dolutegravir每日兩次療法中的一種或多種背景治療藥物產生抗藥性。

在VIKING-4試驗(ING116529)中，收錄30位目前接受含INSTI之療法治療但病毒學治療失敗

目基因型證據顯示具有INSTI抗藥性取代反應之受試者，於隨機分組後分別接受dolutegravir 50毫克每日兩次或安慰劑合併目前治療失敗之療法治療7天，然後從第8天開始改為開放性使用dolutegravir 50毫克每日兩次合併最佳背景療法治療。在VIKING-4試驗中，第48週時各種基線期基因型與表現型INSTI抗藥性的病毒學反應以及於dolutegravir治療期間發生的INSTI抗藥性相關取代反應，與在VIKING-3試驗中所見大致相同。

交叉抗藥性

具嵌合酶鏈轉移抑制劑抗藥性的定點突變HIV-1與HIV-2病毒株：曾針對60種具INSTI抗藥性的定點突變HIV-1病毒(其中28種係發生單一取代反應，另外32種則是發生2種或更多種取代反應)及6種具INSTI抗藥性的定點突變HIV-2病毒檢測其對dolutegravir的感受性。T66K、I151L及S153Y等單一INSTI抗藥性取代反應會使dolutegravir感受性降低大於2倍(範圍：參考值的2.3倍至3.6倍)。合併發生的多重取代反應T66K/L74M、E92Q/N155H、G140C/Q148R、G140S/Q148H、R或K、Q148R/N155H、T97A/G140S/Q148、以及發生於E138/G140/Q148位置的取代反應會使dolutegravir感受性降低大於2倍(範圍：參考值的2.5倍至21倍)。在HIV-2突變病毒株中，合併發生的取代反應A153G/N155H/S163G與E92Q/T97A/N155H/S163D會使dolutegravir感受性降低4倍，E92Q/N155H與G140S/Q148R分別會使dolutegravir感受性降低8.5倍及17倍。

對反轉錄酶抑制劑與蛋白酶抑制劑具抗藥性的病毒株：Dolutegravir對2種具NNRTI抗藥性、3種具NRTI抗藥性、以及2種具PI抗藥性的HIV-1突變病毒株可產生與對抗野生型病毒株時相同的抗病毒活性。

11 藥物動力學特性

曾針對健康成人受試者與感染HIV-1的成人受試者評估dolutegravir的藥物動力學特性。在健康受試者與感染HIV-1的受試者之間，dolutegravir的暴露量大致相似。在感染HIV-1的受試者中，投予dolutegravir 50毫克每日兩次後的暴露量和50毫克每日一次相比較呈非線性關係(表8)，這是因為在臨床試驗中接受dolutegravir 50毫克每日兩次治療之受試者的背景抗反轉錄病毒治療中使用了代謝誘導劑。

表8. Dolutegravir在感染HIV-1之成人中的穩定狀態藥物動力學參數估計值

參數	50毫克每日一次 幾何平均值 ^a (%CV)	50毫克每日一次 幾何平均值 ^b (%CV)
AUC ₍₀₋₂₄₎ (微克·小時/毫升)	53.6(27)	75.1(35)
C _{max} (微克/毫升)	3.67(20)	4.15(29)
C _{min} (微克/毫升)	1.11(46)	2.12(47)

^a依據利用SPRING-1與SPRING-2試驗之資料進行群體藥物動力學分析的結果。

^b依據利用VIKING (ING112961)與VIKING-3試驗之資料進行群體藥物動力學分析的結果。

吸收

口服投予dolutegravir之後，可於投藥後2至3小時觀察到尖峰血中濃度。在每日一次的投藥模式下，可於大約5天內達到藥物動力學穩定狀態，且AUC、C_{max}及C_{24h}的平均蓄積率為1.2至1.5。劑量超過50毫克時，dolutegravir的血中濃度會依低於劑量比例關係的模式升高。體外試驗顯示，dolutegravir是P-gp的作用受質。Dolutegravir的絕對生體可用率目前尚未確立。

食物的影響

TIVICAY可與食物併服，亦可不與食物併服。食物會提高dolutegravir的吸收程度，但也會減慢其吸收速率。低脂、中脂和高脂食物分別會使dolutegravir的AUC_(0-∞)升高33%、41%及66%；使

C_{max} 升高46%、52%及67%；使 T_{max} 自空腹狀態下的2小時延長至3、4及5小時。

分佈

根據體內試驗的資料，dolutegravir會與人類血漿蛋白高度結合(大於或等於98.9%)，且其結合作用並不受dolutegravir之血中濃度的影響。根據群體藥物動力學分析的結果，投予50毫克每日一次之劑量後的擬似分佈體積(Vd/F)估計為17.4升。

腦脊髓液(CSF)：在12位未曾接受治療的受試者中，以dolutegravir每日50毫克加abacavir/lamivudine治療16週之後，投藥後2至6小時的CSF中位dolutegravir濃度為13.2 ng/mL (範圍：3.74 ng/mL至18.3 ng/mL)。此項發現的臨床關聯性目前尚未確立。

排除

根據群體藥物動力學分析的結果，dolutegravir的終端半衰期約為14小時，擬似廓清率(CL/F)為1.0升/小時。

代謝

Dolutegravir主要是經由UGT1A1的作用進行代謝，並有一部份是經由CYP3A的作用進行代謝。

藥物代謝酵素的多型性：在一項針對健康受試者試驗所進行的綜合分析中，帶有dolutegravir代謝作用不良之UGT1A1基因型的受試者(n=7)其dolutegravir廓清率要比帶有UGT1A1代謝作用正常之基因型的受試者(n=41)低32%，AUC則要高出46%。

分泌

口服投予單劑 ^{14}C dolutegravir之後，總口服劑量的53%會以未改變的形態排入糞便。有31%的總口服劑量會排入尿液，其形態表現包括dolutegravir的醚基葡萄糖醛酸化合物(總劑量的18.9%)、一種在苯甲基碳位進行氧化作用所形成的代謝物(總劑量的3.0%)、以及其氮端去烷基水解產物(總劑量的3.6%)。未改變的藥物經由腎臟排除的比例極低(小於1%的劑量)。

特定族群

兒童病人：在感染HIV-1的12歲至未滿18歲的兒童病人中(n=10)，dolutegravir的藥物動力學表現和在感染HIV-1並接受dolutegravir 50毫克每日一次治療之成人中的觀察結果大致相似(表9) [參見12.2 成人受試者]。

表9. Dolutegravir在兒童受試者中的穩定狀態藥物動力學參數

年齡/體重	TIVICAY的劑量 ^a	Dolutegravir的藥物動力學參數估計值 幾何平均數(CV%)		
		C_{max} 微克/毫升 (n=10)	$AUC_{(0-24)}$ 微克·小時/毫升 (n=10)	C_{24} 微克/毫升 (n=10)
12至<18歲 且≥40公斤 ^a	50毫克 每日一次	3.49(38)	46(43)	0.90(59)

^a有一位體重37公斤的受試者係接受TIVICAY 35毫克每日一次。

老年病人：利用成人試驗之整合藥物動力學資料所進行的群體分析顯示，年齡對dolutegravir的暴露量並無任何具臨床關聯性的影響。

肝功能不全：在一項針對8位中度肝功能不全(Child-Pugh評分B級)之受試者與8位條件相當之健康對照受試者進行比較的試驗中，單劑50毫克的dolutegravir在這2組受試者中所達到的暴露量大致相似。目前尚未研究重度肝功能不全(Child-Pugh評分C級)對dolutegravir之藥物動力學的影響。

腎功能不全：在一項針對8位重度腎功能不全(CrCl小於30 mL/min)的受試者與8位條件相當的健康對照受試者進行比較的試驗中，dolutegravir的AUC、 C_{max} 及 C_{24} 分別較條件相當的健康受試者降低了40%、23%及43%。利用SAILING與VIKING-3試驗之資料所進行的群體藥物動力學分析顯示，輕度

及中度腎功能不全並不會對dolutegravir的暴露量造成任何具臨床關聯性的影響。目前尚無合適的資訊以建議關於接受透析治療病人的dolutegravir適當劑量。

合併感染HBV/HCV：利用成人試驗之整合藥物動力學資料所進行的群體分析顯示，合併感染HCV對dolutegravir的藥物動力學並無任何具臨床關聯性的影響。合併感染HBV方面的資料有限。

性別和種族：利用成人試驗之整合藥物動力學資料所進行的群體分析顯示，性別和種族對dolutegravir的暴露量並無任何具臨床關聯性的影響。

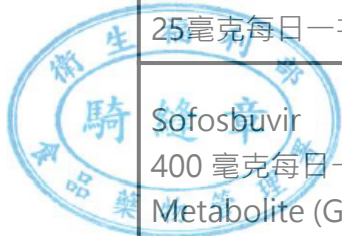
藥物交互作用研究

曾針對TIVICAY與其他可能會合併投予的藥物或常用於做為藥物動力學交互作用探測劑的藥物進行藥物交互作用試驗。總結dolutegravir對於併用藥物的效果於表10，併用藥物對於dolutegravir的效果於表11。

針對已確立及其他可能具重要意義之TIVICAY藥物交互作用的劑量或療法建議已列於表2 [參見3.1用法用量、7.3已確立及其他可能具重要意義的藥物交互作用]。

表10. Dolutegravir對併用藥物之藥物動力學的影響

併用藥物和劑量	TIVICAY的劑量	n	併用藥物合併/未合併Dolutegravir時之藥物動力學參數 幾何平均值的比值(90% CI) 無任何影響=1.00		
			C _{max}	AUC	C _T 或C ₂₄
Daclatasvir 60毫克每日一次	50毫克每日一次	12	1.03 (0.84至1.25)	0.98 (0.83至1.15)	1.06 (0.88至1.29)
Elbasvir 50毫克每日一次	50毫克單一劑量	12	0.97 (0.89至1.05)	0.98 (0.93至1.04)	0.98 (0.93至1.03)
Ethinyl estradiol 0.035毫克	50毫克每日兩次	15	0.99 (0.91至1.08)	1.03 (0.96至1.11)	1.02 (0.93至1.11)
Grazoprevir 200 毫克每日一次	50毫克單一劑量	12	0.64 (0.44至0.93)	0.81 (0.67至0.97)	0.86 (0.79至0.93)
Metformin 500毫克每日兩次	50毫克每日一次	15 ^a	1.66 (1.53至1.81)	1.79 (1.65至1.93)	—
Metformin 500毫克每日兩次	50毫克每日兩次	15 ^a	2.11 (1.91至2.33)	2.45 (2.25至2.66)	—
Methadone 16至150毫克	50毫克每日兩次	11	1.00 (0.94至1.06)	0.98 (0.91至1.06)	0.99 (0.91至1.07)
Midazolam 3毫克	50毫克每日一次	10	—	0.95 (0.79至1.15)	—
Norelgestromin 0.25毫克	50毫克每日兩次	15	0.89 (0.82至0.97)	0.98 (0.91至1.04)	0.93 (0.85至1.03)
Rilpivirine	50毫克每日一	16	1.10	1.06	1.21



25毫克每日一次	次		(0.99至1.22)	(0.98至1.16)	(1.07至1.38)
Sofosbuvir 400 毫克每日一次 Metabolite (GS-331007)	50毫克每日一次	24	0.88 (0.80至0.98) 1.01 (0.93至1.10)	0.92 (0.85至0.99) 0.99 (0.97至1.01)	NA 0.99 (0.97至1.01)
Tenofovir disoproxil fumarate 300毫克每日一次	50毫克每日一次	15	1.09 (0.97至1.23)	1.12 (1.01至1.24)	1.19 (1.04至1.35)
Velpatasvir 100 毫克每日一次	50毫克每日一次	24	0.94 (0.86至1.02)	0.91 (0.84至0.98)	0.88 (0.82至0.94)

^a該受試者人數代表納入評估之最大受試者人數。

表11. 併用藥物對Dolutegravir之藥物動力學的影響

併用藥物和劑量	TIVICAY的劑量	n	併用藥物合併/未合併Dolutegravir時之藥物動力學參數 幾何平均值的比值(90% CI) 無任何影響=1.00		
			C _{max}	AUC	C _τ 或C ₂₄
Atazanavir 400毫克每日一次	30毫克每日一次	12	1.50 (1.40至1.59)	1.91 (1.80至2.03)	2.80 (2.52至3.11)
Atazanavir/ritonavir 300/100毫克每日一次	30毫克每日一次	12	1.34 (1.25至1.42)	1.62 (1.50至1.74)	2.21 (1.97至2.47)
Darunavir/ritonavir 600/100毫克每日兩次	30毫克每日一次	15	0.89 (0.83至0.97)	0.78 (0.72至0.85)	0.62 (0.56至0.69)
Efavirenz 600毫克每日一次	50毫克每日一次	12	0.61 (0.51至0.73)	0.43 (0.35至0.54)	0.25 (0.18至0.34)
Elbasvir/grazoprevir 50/200 毫克每日一次	50毫克每日一次	12	1.22 (1.05至1.40)	1.16 (1.00至1.34)	1.14 (0.95至1.36)
Etravirine 200毫克每日兩次	50毫克每日一次	16	0.48 (0.43至0.54)	0.29 (0.26至0.34)	0.12 (0.09至0.16)
Etravirine + darunavir/ritonavir 200毫克+600/100毫克 每日兩次	50毫克每日一次	9	0.88 (0.78至1.00)	0.75 (0.69至0.81)	0.63 (0.52至0.76)
Etravirine + lopinavir/ritonavir 200毫克+400/100毫克	50毫克每日一次	8	1.07 (1.02至1.13)	1.11 (1.02至1.20)	1.28 (1.13至1.45)



每日兩次					
Fosamprenavir/ritonavir 700毫克/100毫克每日兩次	50毫克每日 一次	12	0.76 (0.63至0.92)	0.65 (0.54至0.78)	0.51 (0.41至0.63)
Lopinavir/ritonavir 400/100毫克每日兩次	30毫克每日 一次	15	1.00 (0.94至1.07)	0.97 (0.91至1.04)	0.94 (0.85至1.05)
Rilpivirine 25毫克每日一次	50毫克每日 一次	16	1.13 (1.06至1.21)	1.12 (1.05至1.19)	1.22 (1.15至1.30)
Tenofovir 300毫克每日一次	50毫克每日 一次	15	0.97 (0.87至1.08)	1.01 (0.91至1.11)	0.92 (0.82至1.04)
Tipranavir/ritonavir 500/200毫克每日兩次	50毫克每日 一次	14	0.54 (0.50至0.57)	0.41 (0.38至0.44)	0.24 (0.21至0.27)
制酸劑(Maalox) 同時投藥	單劑50毫克	16	0.28 (0.23至0.33)	0.26 (0.22至0.32)	0.26 (0.21至0.31)
制酸劑(Maalox) 於投予dolutegravir 2小時 後投藥	單劑50毫克	16	0.82 (0.69至0.98)	0.74 (0.62至0.90)	0.70 (0.58至0.85)
碳酸鈣1,200毫克 同時投藥(空腹)	單劑50毫克	12	0.63 (0.50至0.81)	0.61 (0.47至0.80)	0.61 (0.47至0.80)
碳酸鈣1,200毫克 同時投藥(餐後)	單劑50毫克	11	1.07 (0.83至1.38)	1.09 (0.84至1.43)	1.08 (0.81至1.42)
碳酸鈣1,200毫克 於投予dolutegravir 2小時 後投藥	單劑50毫克	11	1.00 (0.78至1.29)	0.94 (0.72至1.23)	0.90 (0.68至1.19)
Carbamazepine 300毫克每日兩次	50毫克每日 一次	16 ^c	0.67 (0.61至0.73)	0.51 (0.48至0.55)	0.27 (0.24至0.31)
Daclatasvir 60毫克每日一次	50毫克每日 一次	12	1.29 (1.07至1.57)	1.33 (1.11至1.59)	1.45 (1.25至1.68)
Ferrous fumarate 324毫克 同時投藥(空腹)	單劑50毫克	11	0.43 (0.35至0.52)	0.46 (0.38至0.56)	0.44 (0.36至0.54)
Ferrous fumarate 324毫克 同時投藥(餐後)	單劑50毫克	11	1.03 (0.84至1.26)	0.98 (0.81至1.20)	1.00 (0.81至1.23)
Ferrous fumarate 324毫克 於投予dolutegravir 2小時 後投藥	單劑50毫克	10	0.99 (0.81至1.21)	0.95 (0.77至1.15)	0.92 (0.74至1.13)
綜合維他命(One-A-Day)	單劑50毫克	16	0.65	0.67	0.68

同時投藥			(0.54至0.77)	(0.55至0.81)	(0.56至0.82)
Omeprazole 40毫克每日一次	單劑50毫克	12	0.92 (0.75至1.11)	0.97 (0.78至1.20)	0.95 (0.75至1.21)
Prednisone 60毫克每日一次，漸減	單劑50毫克	12	1.06 (0.99至1.14)	1.11 (1.03至1.20)	1.17 (1.06至1.28)
Rifampin ^a 600毫克每日一次	50毫克每日 兩次	11	0.57 (0.49至0.65)	0.46 (0.38至0.55)	0.28 (0.23至0.34)
Rifampin ^b 600毫克每日一次	50毫克每日 兩次	11	1.18 (1.03至1.37)	1.33 (1.15至1.53)	1.22 (1.01至1.48)
Rifabutin 300毫克每日一次	50毫克每日 一次	9	1.16 (0.98至1.37)	0.95 (0.82至1.10)	0.70 (0.57至0.87)

^a比較的方式為rifampin與dolutegravir 50毫克每日兩次併用和dolutegravir 50毫克每日兩次相比較。

^b比較的方式為rifampin與dolutegravir 50毫克每日兩次併用和dolutegravir 50毫克每日一次相比較。

^c該受試者人數代表納入評估之最大受試者人數。

12 臨床試驗資料

12.1 臨床試驗的描述

評估TIVICAY療效和安全性的臨床試驗總結於表12。

表12. 使用TIVICAY於感染HIV-1之病人的臨床試驗

族群	試驗	試驗組別	時間點(週)
成人： 未曾治療	SPRING-2 (ING113086) (NCT01227824)	TIVICAY和2 NRTIs (n=403) Raltegravir和3 NRTIs (n=405)	96
	SINGLE (ING114467) (NCT01263015)	TIVICAY和KIVEXA (n=414) ATRIPLA (n=419)	144
	FLAMINGO (ING114915) (NCT01449929)	TIVICAY+NRTI BR (n=243) Darunavir/ritonavir+NRTI BR (n=242)	96
曾治療但無使用過INSTI	SAILING (ING111762) (NCT01231516)	TIVICAY + BR (n=354) Raltegravir + BR (n=361)	48
曾使用過INSTI	VIKING-3 (ING112574) (NCT01328041)	TIVICAY + OBT (n=183)	48
達到病毒學抑制效果	SWORD-1 (NCT02429791)	Pooled presentation TIVICAY + Rilpivirine (n = 51)	48

	SWORD-2 (NCT02422797)	3) CAR (n = 511)	
小兒： 12歲以上無INSTI 抗藥性	IMPAACT P1093 (NCT01302847)	TIVICAY + BR (n=23)	48

NRTI=核苷反轉錄酶抑制劑；BR=背景處方；INSTI=嵌合酶鏈轉移抑制劑；OBT=最佳化背景療法；CAR=現行抗反轉錄病毒藥物處方；OBT=最佳化背景療法

12.2 成人受試者

未曾接受治療的受試者

在SPRING-2試驗中，822位受試者於隨機分組後分別接受至少一劑之TIVICAY 50毫克每日一次或raltegravir 400毫克每日兩次的治療，兩組皆合併投予固定劑量的兩種NRTI類藥物(abacavir sulfate與lamivudine [KIVEXA]或emtricitabine/tenofovir [TRUVADA])。有808位受試者被納入療效與安全性分析。在基線期時，病人的中位年齡為36歲，有13%為女性，有15%為非白人，有11%合併感染B型及/或C型肝炎病毒，有2%為CDC分類C類(AIDS)的病人，有28%的HIV-1 RNA大於100,000 copies/mL，有48%的CD4+細胞計數小於350 cells/mm³，並有39%接受KIVEXA治療；兩個治療組的這些特性都大致相同。

在SINGLE試驗中，833位受試者於隨機分組後分別接受至少一劑之TIVICAY 50毫克每日一次合併固定劑量之abacavir sulfate與lamivudine (KIVEXA)或固定劑量之efavirenz/tenofovir/emtricitabine (ATRIPLA)的治療。在基線期時，病人的中位年齡為35歲，有16%為女性，有32%為非白人，有7%合併感染C型肝炎(合併感染B型肝炎病毒者都被排除於試驗之外)，有4%為CDC分類C類(AIDS)的病人，有32%的HIV-1 RNA大於100,000 copies/mL，並有53%的CD4+細胞計數小於350 cells/mm³；兩個治療組的這些特性大致相同。

SPRING-2試驗(第96週分析)與SINGLE試驗(第144週分析；在96週前為盲性試驗，96週至144週為開放性)的結果如表13所示。並列在同一個表中只是為了簡化呈現的方式；不可直接針對這兩項試驗進行比較，因為試驗的設計並不相同。

表13. 在SPRING-2試驗(第96週分析)與SINGLE試驗(第144週分析)中，隨機分組治療的病毒學治療結果(快捷演算法)

	SPRING-2 第96週		SINGLE 第144週	
	TIVICAY 50 毫克 每日一次+ 2種NRTI n=403	Raltegravir 40 0毫克 每日兩次+ 2種NRTI n=405	TIVICAY 50 毫克 +KIVEXA 每日一次 n=414	ATRIPL A 每日一 次 n=419
HIV-1 RNA <50 copies/mL	82%	78%	71%	63%
治療組間差異 ^a	4.9% (95% CI: -0.6%, 10.3%) ^d		8.3% (95% CI: 2.0%, 14.6%) ^e	
病毒學無反應	5%	10%	10%	7%

於分析期間的資料未小於50 copie s/mL	1%	3%	4%	<1%
因缺乏療效而停藥	2%	3%	3%	3%
因其他原因未受抑制而停藥	<1%	3%	3%	4%
抗反轉錄病毒藥物療法改變	<1%	<1%	0	0
無病毒學資料	12%	12%	18%	30%
原因				
因不良事件或死亡而中斷試驗/停 用試驗藥物 ^b	2%	2%	4%	14%
因其他原因而中斷試驗/停用試驗 藥物 ^c	8%	9%	12%	13%
無此時間範圍內的資料，但仍繼續 參與試驗	2%	<1%	2%	3%
HIV-1 RNA <50 copies/mL的受試者比例(%)，依基線特性分列				
血中病毒含量(copies/mL)				
≤100,000	84%	83%	73%	64%
>100,000	79%	63%	69%	61%
性別				
男性	84%	79%	72%	66%
女性	70%	68%	69%	48%
種族				
白人	83%	78%	72%	71%
非裔美國人/非裔/其他	77%	75%	71%	47%

NRTI=核苷反轉錄酶抑制劑。

^a依預設分層因子進行修正後的結果。

^b包括於任何時間點因不良事件或死亡而中斷治療，因此沒有分析期間內之病毒學治療資料的受試者。

^c其他包括如撤回同意書、無法追蹤、遷移、偏離計劃書要求等原因。

^d主要終點指標在第48週分析時，接受TIVICAY治療組的病毒學治療成功率為88%，raltegravir組則為86%，治療組間差異為2.6% (95% CI：-1.9%, 7.2%)。

^e主要終點指標在第48週分析時，接受TIVICAY治療組的病毒學治療成功率為88%，ATRIPLA則組為81%，治療組間差異為7.4% (95% CI：2.5%, 12.3%)。

SPRING-2：依CD4+細胞計數、年齡、以及使用KIVEXA或TRUVADA做為NRTI背景治療藥物

等基線特性進行分析而得的病毒學治療結果也大致相當。治療第96週之後，接受TIVICAY治療組CD4+細胞計數相較於基線值的中位變化為276 cells/mm³，raltegravir組則為264 cells/mm³。未觀察到於治療期間對dolutegravir或NRTI背景治療藥物產生抗藥性。

SINGLE：依基線期病毒量、CD4+細胞計數、年齡、性別及種族等基線特性進行分析而得的治療組間差異都大致相同。

治療第144週之後，TIVICAY+KIVEXA治療組中的CD4+細胞計數相較於基線值的修正平均變化為378 cells/mm³，ATRIPLA治療組則為332 cells/mm³。修正後的治療組間差異及95% CI為46.9 cells/mm³ (15.6 cells/mm³, 78.2 cells/mm³) (依預設分層因子進行修正：基線HIV-1 RNA與基線CD4+細胞計數)。

未觀察到於治療期間對dolutegravir、abacavir或lamivudine產生抗藥性。

FLAMINGO：在FLAMINGO試驗中，485位受試者於隨機分組後分別接受至少1劑之TIVICAY 50毫克每日一次(n=243)或darunavir 800毫克/ritonavir 100毫克每日一次的治療(n=242)，兩種治療皆併用由試驗主持人選擇之NRTI背景療法(固定劑量的abacavir與lamivudine [KIVEXA]或固定劑量的emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate [TRUVADA])。有484位受試者被納入療效與安全性分析。在基線期時，受試者的中位年齡為34歲，有15%為女性，有28%為非白人，有10%合併感染B型及/或C型肝炎病毒，有3%為CDC分類C類(AIDS)的病人，有25%的HIV-1 RNA大於100,000 copies/mL，並有35%的CD4+細胞計數小於350 cells/mm³；兩個治療組的上述特性大致相同。治療96週後，TIVICAY組以快捷演算法計算出之整體反應率為80%，darunavir/ritonavir組則為68%。治療第96週，TIVICAY組受試者為無反應者(HIV-1 RNA大於或等於50 copies/mL)的比率為8%，darunavir/ritonavir組則為12%；TIVICAY組與darunavir/ritonavir組受試者無法獲得病毒學資料的比率分別為12%與21%。修正後的整體反應率差異比率及95% CI為12.4% (4.7%, 20.2%)。在兩個治療組中皆未觀察到於治療期間發生主要的抗藥性取代反應。

曾經接受治療但未曾使用嵌合酶鏈轉移抑制劑的受試者

在跨國、多中心、雙盲設計的試驗(SAILING)中，有719位感染HIV-1且曾接受抗反轉錄病毒藥物治療的成人病人於隨機分組後分別接受TIVICAY 50毫克每日一次或raltegravir 400毫克每日兩次的治療，再加上由試驗人員選定的最多包含2種藥物(包括至少一種具完全活性的藥物)的背景療法。有715位受試者被納入療效與安全性分析。在基線期時，中位年齡為43歲，有32%為女性，有50%為非白人，有16%合併感染B型及/或C型肝炎病毒，有46%為CDC分類C類(AIDS)的病人，有20%的HIV-1 RNA大於100,000 copies/mL，並有72%的CD4+細胞計數小於350 cells/mm³；兩個治療組的這些特性大致相同。在基線期時，所有受試者都具有至少2種類型的抗反轉錄病毒藥物抗藥性，並有49%的受試者具有至少3種類型的抗反轉錄病毒藥物抗藥性。SAILING試驗的48週治療結果如表14所示。

表14. 在SAILING試驗中，隨機分組治療48週後的病毒學治療結果(快捷演算法)

	TIVICAY 50毫克 每日一次+ BR ^a n=354	RAL 400毫克 每日兩次+ BR ^a n=361
HIV-1 RNA <50 copies/mL	71%	64%
修正治療組間差異 ^b	7.4% (95% CI: 0.7%, 14.2%)	
病毒學無反應	20%	28%

無病毒學資料	9%	9%
原因		
因不良事件或死亡而中斷試驗/停用試驗藥物	3%	4%
因其他原因而中斷試驗/停用試驗藥物 ^c	5%	4%
無此時間範圍內的資料，但仍繼續參與試驗	2%	1%
HIV-1 RNA <50 copies/mL的受試者比例(%)，依基線特性分列		
血中病毒含量(copies/mL)		
≤50,000 copies/mL	75%	71%
> 50,000 copies/mL	62%	47%
背景療法		
未使用darunavir	67%	60%
使用darunavir並發生主要PI取代反應	85%	67%
使用darunavir但未發生主要PI取代反應	69%	70%
性別		
男性	70%	66%
女性	74%	60%
種族		
白人	75%	71%
非裔美國人/非裔/其他	67%	57%

^aBR=背景療法。背景療法侷限於小於或等於2種抗反轉錄病毒藥物，且其中至少有1種為具有完整活性的藥物。

^b依預設分層因子進行修正後的結果。

^c其他包括如撤回同意書、無法追蹤、遷移、偏離計劃書要求等原因。

依CD4+細胞計數及年齡等基線特性進行分析而得的治療組間差異都大致相同。

TIVICAY治療組中的CD4+細胞計數相較於基線值的平均變化為162 cells/mm³，raltegravir治療組則為153 cells/mm³。

曾經接受治療並曾使用嵌合酶鏈轉移抑制劑的受試者

VIKING-3試驗乃是評估以TIVICAY 50毫克每日兩次進行7天功能性單一藥物治療，然後以最佳背景療法加上繼續使用TIVICAY 50毫克每日兩次之方式進行治療的效果。

在多中心、開放性、單臂設計的VIKING-3試驗中，183位感染HIV-1、曾使用抗反轉錄病毒藥物治療但病毒學治療失敗、且目前或過去的證據顯示對raltegravir及/或elvitegravir具抗藥性的成人病人先以TIVICAY 50毫克每日兩次合併目前治療失敗的背景療法治療7天，然後從第8天開始改為使用TIVICAY合併最佳背景療法治療。總共收納了183位受試者：其中133位受試者在篩

檢時發現具有INSTI抗藥性，另外50位受試者則只有過去的證據顯示具有抗藥性(篩檢時不具抗藥性)。在基線期時，受試者的中位年齡為48歲；有23%為女性，有29%為非白人，並有20%合併感染B型及/或C型肝炎病毒。中位基線CD4+細胞計數為140 cells/mm³，先前使用抗反轉錄病毒藥物治療的中位時間為13年，並有56%為CDC分類C類的病人。受試者在基線期時都呈現多類抗反轉錄病毒藥物抗藥性：79%具有大於或等於2種NRTI抗藥性，75%具有大於或等於1種NNRTI抗藥性，71%有大於或等於2種PI相關重大取代反應；62%有非R5病毒。

第8天的HIV-1 RNA含量相較於基線值的平均降低幅度(主要終點指標)為1.4 log₁₀ (95% CI: 1.3 log₁₀, 1.5 log₁₀)。第48週的療效反應會受到基線期INSTI取代反應的影響[參見10.4 微生物學]。

功能性單一藥物治療期結束之後，在可能的情況下可將受試者的背景療法重新最佳化。

VIKING-3試驗的48週病毒學治療結果如表15所示。

表15. VIKING-3試驗的第48週病毒學治療結果(快捷演算法)

		TIVICAY 50毫克每日兩次 + 最佳背景療法 (n=183)
HIV-1 RNA <50 copies/mL		63%
病毒學無反應		32%
無病毒學資料		
原因		
因不良事件或死亡而中斷試驗/停用試驗藥物		3%
HIV-1 RNA <50 copies/mL的受試者比例(%)，依基線特性分列		
性別		
男性		63%
女性		64%
種族		
白人		63%
非裔美國人/非裔/其他		64%

OBT=最佳化背景療法。

在帶有發生Q148取代反應及其他Q148相關次要取代反應之病毒的受試者中，第48週的療效反應也會以逐步漸進的模式降低[參見10.4微生物學]。

第48週時的CD4+細胞計數相較於基線值的中位變化為80 cells/mm³。

達到病毒學抑制效果的受試者

SWORD-1與SWORD-2乃是設計完全相同的148週、第3期、隨機、多中心、平行分組、不劣性試驗。共有1,024位感染HIV-1、已持續接受穩定之抑制性抗反轉錄病毒療法(包含2種NRTIs加1種INSTI、1種NNRTI或1種PI)治療至少6個月(HIV-1 RNA低於50 copies/mL)、無治療失敗病史、且未帶有任何已知之dolutegravir或rilpivirine抗藥性相關取代反應的成人受試者

在這兩項試驗中接受治療。受試者依1:1的比例隨機分組，一組繼續接受目前之抗反轉錄病毒療法的治療(n=511)，另一組則轉換成每日投予一次TIVICAY 50毫克加rilpivirine 25毫克(n=513)。原先分配到繼續使用目前之抗反轉錄病毒療法治療且第48週時仍維持病毒學抑制效果的受試者於第52週時轉換成TIVICAY加rilpivirine (n=477)。

SWORD試驗的主要療效指標為第48週時達到血中HIV-1 RNA低於50 copies/mL之效果的受試者比例。在兩個治療組中，第48週時達到HIV-1 RNA低於50 copies/mL之效果的受試者比例皆為95%；治療差異和95% CI為-0.2% (-3.0% · 2.5%)。在dolutegravir加rilpivirine治療組和目前抗反轉錄病毒療法治療組中，第48週時之HIV-1 RNA高於或等於50 copies/mL的受試者比例分別為0.6%和1.2%；治療差異和95% CI為-0.6% (-1.7% · 0.6%)。在合併的SWORD-1與SWORD-2試驗中，第148週時，從試驗開始即接受TIVICAY加rilpivirine治療的受試者有84%達到血中HIV-1 RNA低於50 copies/mL的效果(Snapshot演算法)。在最初維持使用目前之抗反轉錄病毒療法治療並於第52週時轉換成TIVICAY加rilpivirine的受試者中，第148週時有90%達到血中HIV-1 RNA低於50 copies/mL的效果(Snapshot演算法)，和第100週時(相近的曝藥時間)在試驗開始即接受TIVICAY加rilpivirine治療之受試者中所觀察到的療效反應率(89%)相當。完整的病毒學結果資訊請參見JULUCA (dolutegravir與rilpivirine)錠劑的處方資訊。

12.3 兒童受試者

IMPAACT P1093是一項第1/2期、48週、多中心、開放性試驗，旨在針對感染HIV-1的嬰兒、兒童及青少年評估合併療法中之TIVICAY的藥物動力學參數、安全性、耐受性與療效。最初的劑量確認階段是針對10位未曾使用INSTI的受試者(12至18歲)進行深入的藥物動力學評估。劑量選擇的依據為達到與成人相近的dolutegravir血中暴露量及低谷濃度。選定劑量之後，再額外收納13位受試者，藉以評估長期安全性、耐受性與療效。

這23位受試者的平均年齡為14歲(範圍：12至17歲)，有78%為女性，有52%為黑人。在基線期時，平均血中HIV-1 RNA含量為4.3 log₁₀ copies/mL，中位CD4+細胞計數為466 cells/mm³(範圍：11至1,025)，中位CD4+%為22%(範圍：1%至39%)。整體而言，有17%之病人的基線血中HIV-1 RNA大於50,000 copies/mL，並有39%為CDC HIV臨床分類C類的病人。大部份受試者先前都曾使用至少1種NNRTI (52%)或1種PI (78%)。

在治療24週之後，有70% (16/23)使用TIVICAY每日一次(35毫克：n=4，50毫克：n=19)加最佳背景療法治療的受試者達到HIV-1 RNA小於50 copies/mL的效果，而在接受治療48週之後，有61% (14/23)的受試者達到HIV-1 RNA小於50 copies/mL。

第24週時的CD4+細胞計數相較於基線值的中位升高幅度(百分比)為63 cells/mm³ (5%)，而在第48週時的CD4+細胞計數相較於基線值中位增加84 cells/mm³。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

TIVICAY 50毫克錠劑為黃色的圓型雙凸膜衣錠，一面刻有「SV 572」字樣，另一面刻有「50」字樣。

30錠塑膠(HDPE)瓶裝，附有可防兒童開啟的瓶蓋。

13.2 效期

有效期限標示於包裝上。

13.3 儲存條件

勿存放於30°C以上的環境。

14 病人使用須知

建議病人詳閱核准的藥品仿單。

藥物交互作用

TIVICAY可能與其他藥物產生交互作用。因此，需請病人告知醫師是否服用任何其他處方或非處方藥物或包括聖約翰草在內的草藥。[參見4.禁忌和7.交互作用]。

過敏反應

應囑咐病人，如果他們發生皮疹，應立即聯絡他們的健康照護人員。應指示病人，如果他們發生伴有下列任何症狀的皮疹，應立即停用TIVICAY及其他可疑的藥物，因為這可能是發生一種更為嚴重之反應(如嚴重過敏)的徵兆：發燒；全身不適感；極度疲倦；肌肉或關節疼痛；皮膚起水泡或脫皮；口腔起水泡或損傷；眼睛發炎；臉部腫脹；眼睛、嘴唇、舌頭或口腔腫脹；呼吸困難；及/或發生肝臟問題的徵兆與症狀(如皮膚泛黃或眼睛發白、尿液暗沉或呈茶色、糞便呈灰白色、噁心、嘔吐、喪失食慾、或右側肋骨下方出現疼痛、隱痛或敏感的現象)[參見5.1警語/注意事項]。

肝毒性

告知病人dolutegravir有發生過肝毒性的報告[參見5.1警語/注意事項]，建議病人於TIVICAY治療期間應檢測肝毒性數據，尤其是有肝臟疾病如B型或C型肝炎的人。

胚胎-胎兒毒性

建議育齡之青少年和成人(包括正主動嘗試懷孕的病人)，與醫療人員討論服用TIVICAY的風險與效益，以決定在懷孕到第一孕期期間是否應考慮以其他替代藥物治療。如果已確認於懷孕第一孕期，建議育齡之青少年和成人與醫療人員聯絡[參見5.1警語/注意事項、6.1懷孕、6.3有生育能力的女性與男性]。

應建議服用TIVICAY之育齡青少年和成人，持續地使用有效的避孕方式[參見5.1警語/注意事項、6.1懷孕、6.3有生育能力的女性與男性]。

免疫重建症候群

應囑咐病人，如果在開始接受抗反轉錄病毒藥物治療(包括接受TIVICAY治療)後不久因先前發生的感染而出現發炎的徵兆與症狀，一定要立即告知他們的健康照護人員。[參見5.1警語/注意事項]。

授乳

應指示感染HIV-1的母親不要餵哺母乳，因HIV-1病毒會透過乳汁傳染給嬰兒[參見6.1懷孕]。

漏服劑量

應指示病人如果他們漏服一劑TIVICAY，應於記起時儘快服用。應告知病人不可在下一次服藥時服用兩倍劑量或超過處方劑量的藥物[參見3.用法及用量]。

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

許可證持有者：ViiV HEALTHCARE 980 GREAT WEST ROAD BRENTFORD MIDDLESEX, TW8 9GS,

112.08.08

UK LIMITED

二級包裝廠(委託貼標及置入仿單)
裕利股份有限公司

成品製造廠：GLAXO
OPERATIONS UK LIMITED

包裝及分裝廠：GLAXO
WELLCOME, S.A.

UNITED KINGDOM

桃園市大園區和平里1鄰開和路91號

PRIORY STREET, WARE, HERTFORDSHIRE SG12 0DJ, UNITED
KINGDOM

AVENIDA EXTREMADURA 3, ARANDA de DUERO, BURGOS
09400, SPAIN

藥商

荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司
台灣分公司

台北市中正區忠孝西路一段66號23樓