



三恩美膜衣錠

Triumeq Film-Coated Tablets

衛部藥輸字 第 026518 號

須由醫師處方使用

版本日期 2023-07-26

警語：過敏反應以及B型肝炎惡化

過敏反應

曾有在使用TRIUMEQ (abacavir, dolutegravir, and lamivudine)成分之一的abacavir治療後發生嚴重且有時會致命之過敏反應，並有多重器官受到侵犯的報告。帶有HLA-B*5701對偶基因 (allele) 的病人對abacavir產生過敏反應的風險較高；但在未帶有HLA-B*5701基因的病人中也曾有發生過敏反應的報告 [參見5.1警語/注意事項]。

TRIUMEQ禁用於先前曾對abacavir產生過敏反應的病人和HLA-B*5701陽性的病人 [參見4.禁忌、5.1警語/注意事項]。再度使用TRIUMEQ或任何其他含有abacavir成分的產品可能會引發具生命威脅性或致命的過敏反應，即使是沒有abacavir過敏病史的病人。這類反應可能會在數小時內發生 [參見5.1警語/注意事項]。開始TRIUMEQ療法或重新開始TRIUMEQ療法前，所有病人應考慮接受HLA-B*5701對偶基因篩檢，除非病人先前已證實曾接受HLA-B*5701對偶基因評估。如果疑似發生過敏反應，須立即停用TRIUMEQ，不論HLA-B*5701狀態為何，即使診斷出其它結果，也應如此 [參見4.禁忌、5.1警語/注意事項]。

在發生TRIUMEQ過敏反應後，絕不可重新開始使用TRIUMEQ或任何其他含有abacavir成分的產品，因為可能會在數小時內發生更為嚴重的症狀，包括死亡。在罕見情況下，沒有abacavir過敏病史病人再度使用含有abacavir成分的產品亦可能引發相似的嚴重反應 [5.1警語/注意事項]。

B型肝炎惡化

在合併感染B型肝炎病毒 (HBV)與人類免疫不全病毒 (HIV-1)並停用lamivudine (TRIUMEQ的成分之一)的病人中，曾有B型肝炎嚴重急性惡化的報告。對停用TRIUMEQ的合併感染HIV-1與HBV的病人，應嚴密監測肝功能，並進行臨床與實驗室追蹤至少數個月。在適當的情況下，可能須開始進行抗B型肝炎治療 [參見5.1警語/注意事項]。

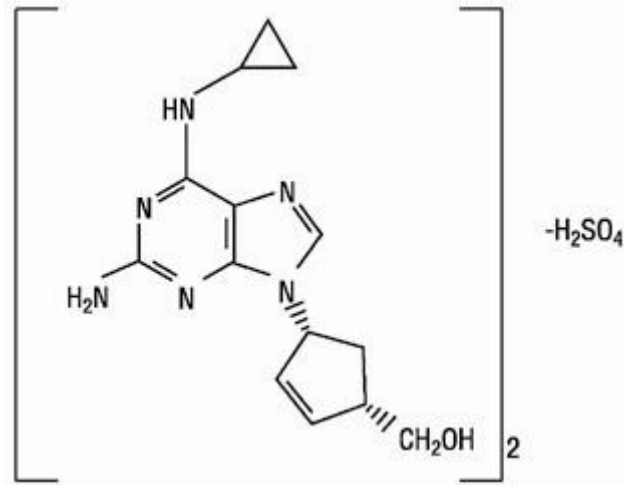
1 性狀

1.1 有效成分及含量

TRIUMEQ含有具HIV抑制活性的1種INSTI (dolutegravir)及2種核苷類似物(abacavir與lamivudine)。每顆膜衣錠含有相當於600毫克abacavir的abacavir sulphate、相當於50毫克dolutegravir的dolutegravir sodium、以及300毫克的lamivudine。

Abacavir Sulfate

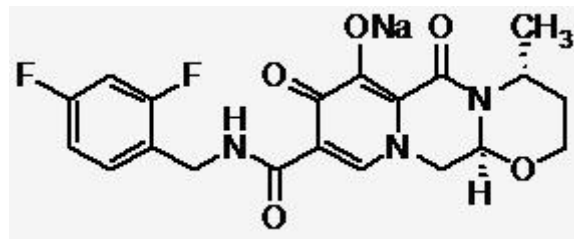
Abacavir sulfate的化學名為(1S,cis)-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9H-purin-9-yl]-2-cyclopentene-1-methanol sulfate (salt) (2:1)。其分子式為(C₁₄H₁₈N₆O)₂•H₂SO₄，分子量為670.76克/莫耳。其結構式如下：



Abacavir sulfate為白色至灰白色固體，可溶於水。

Dolutegravir

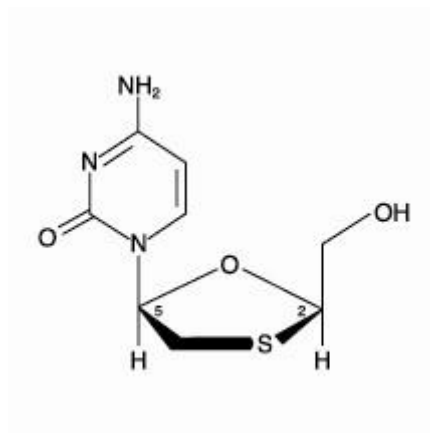
Dolutegravir sodium的化學名為sodium (4R,12aS)-9-[(2,4-difluorophenyl)methyl]carbamoyl}-4-methyl-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-2H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazin-7-olate。其實驗式為 $C_{20}H_{18}F_2N_3NaO_5$ ，分子量為441.36克/莫耳。其結構式如下：



Dolutegravir sodium為白色至淡黃色粉末，極微溶於水。

Lamivudine

Lamivudine的化學名為(2R,cis)-4-amino-1-(2-hydroxymethyl-1,3-oxathiolan-5-yl)-(1H)-pyrimidin-2-one。Lamivudine是一種雙脫氧胞嘧啶核苷類似物的(-)鏡像異構物。Lamivudine也曾被稱為(-)2',3'-dideoxy, 3'-thiacytidine。其分子式為 $C_8H_{11}N_3O_3S$ ，分子量為229.3克/莫耳。其結構式如下：



Lamivudine為白色至灰白色固體，可溶於水。

1.2 賦形劑

含有下列非活性成分：D-mannitol, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, povidone, sodium starch glycolate。錠劑的膜衣(OPADRY II Purple 85F90057)含有非活性成分iron oxide black, iron oxide red, macrogol/PEG, polyvinyl alcohol–part hydrolyzed, talc, titanium oxide。

1.3 劑型

膜衣錠。

1.4 藥品外觀

TRIUMEQ為紫色、兩面凸起的橢圓形錠劑，一面刻有「572 Tri」字樣。

2 適應症

適用於做為人類免疫不全病毒(HIV)感染症的完整治療藥物，適用的對象為未曾使用抗反轉錄病毒藥物治療，或所感染之HIV對TRIUMEQ中的三種抗反轉錄病毒藥物不具已證實或臨床上疑似之抗藥性的成人病人及12歲以上的青少年病人。

使用限制：

- TRIUMEQ不建議單獨用於目前或過去對TRIUMEQ之任一成分具抗藥性的病人[參見10.4微生物學]。
- TRIUMEQ不建議單獨用於有抗藥性相關嵌合酶取代或臨床上疑似對嵌合酶鏈轉移抑制劑具抗藥性的病人，因為對這些子群病人而言，TRIUMEQ中的dolutegravir劑量並不足夠。請參見TIVICAY (dolutegravir)的完整處方資訊。

3 用法及用量

3.1 用法用量

必須由對治療HIV-1感染有經驗的醫師處方

開始TRIUMEQ療法前，醫師宜考慮對病人進行HLA-B*5701對偶基因篩檢 [參見加框警語、5.1警語/注意事項]。

開始服用TRIUMEQ前之驗孕

建議育齡之青少年或成人在開始服用TRIUMEQ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]。

建議劑量

TRIUMEQ是一種固定劑量的複方產品，含有600毫克的abacavir、50毫克的dolutegravir、以及300毫克的lamivudine。TRIUMEQ用於成人的建議給藥方式為每日一次，每次口服一錠，可與食物併服，亦可不與食物併服。

與特定藥物併用時的劑量建議

與表1所列的藥物併用時可能會降低dolutegravir濃度，導致TRIUMEQ中的dolutegravir劑量(50毫克)不足；建議採用下列的dolutegravir給藥方式。

表1. TRIUMEQ與其他藥物併用時的給藥建議

併用藥物	給藥建議
Efavirenz、fosamprenavir/ritonavir、tipranavir/ritonavir、carbamazepine或rifampin	Dolutegravir的建議給藥方式為50毫克每日兩次。因此TRIUMEQ投予後需間隔12小時，另外再服用一顆dolutegravir 50毫克錠劑。

由於無法調整劑量而不建議使用

TRIUMEQ是固定劑量錠劑且無法調整劑量，故不建議用於：

- 肌酸酐廓清率低於30毫升/分鐘的病人 [參見6.7腎功能不全]。
- 輕度肝功能不全病人。中度或重度肝功能不全病人禁用TRIUMEQ [參見4.禁忌、6.6肝功能不全]

TRIUMEQ禁用於下列病人：

- 帶有HLA-B*5701對偶基因 [參見5.1警語/注意事項]。
- 先前曾對abacavir、dolutegravir 或lamivudine產生過敏反應。
- 正在使用dofetilide，因為與dolutegravir併用可能會升高dofetilide的血漿濃度，以及發生嚴重及/或具生命威脅性之事件的風險 [參見7.交互作用]。
- 中度或重度肝功能不全 [參見6.6肝功能不全]。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

過敏反應

曾有在使用abacavir或dolutegravir (TRIUMEQ的成分)治療後發生過敏反應的報告。

Abacavir

曾有在使用含有abacavir的療法治療後發生嚴重且有時會致命之過敏反應的報告。請參見ZIAGEN (abacavir)的完整處方資訊。

Abacavir過敏反應包括多重器官衰竭及過敏毒素中毒，通常出現於使用abacavir治療的最初6週期間 (中位發生時間為9天)，但治療期間的任何時間皆曾發生過abacavir過敏反應 [參見8.2臨床試驗經驗]。帶有HLA-B*5701對偶基因的病人發生abacavir過敏反應的風險較高，但未帶有HLA-B*5701對偶基因的病人亦會發生過敏反應。在9項對含有abacavir成分的產品進行的臨床試驗中，2,670位病人中有約206位 (8%)通報abacavir過敏反應，上述試驗並未篩檢HLA-B*5701。在臨床試驗中，排除帶有HLA-B*5701對偶基因的病人時，疑似發生對abacavir過敏反應的機率為1%。對接受abacavir治療的病人而言，臨床過敏反應診斷仍為臨床決策的基礎。由於abacavir可能引發重度、嚴重及可能威脅生命的過敏反應，因此：

- 建議所有病人宜在開始TRIUMEQ療法或重新開始TRIUMEQ療法前進行HLA-B*5701對偶基因篩檢，除非病人先前已證實曾接受HLA-B*5701對偶基因評估。
- 先前曾對abacavir產生過敏反應的病人與HLA B*5701陽性的病人禁用TRIUMEQ。
- 開始使用TRIUMEQ之前，應檢視病人的醫療史，確認先前是否曾使用任何含有abacavir成分的產品。不論HLA-B*5701狀態為何，在發生abacavir過敏反應之後，絕對不可重新開始使用TRIUMEQ或任何其他含有abacavir成分的產品。
- 為使發生具生命威脅性之過敏反應的風險降至最低，不論HLA-B*5701狀態為何，只要無法排除發生過敏反應的可能性，就應永久停用TRIUMEQ，即使有其他診斷結果 (例如突發性呼吸道疾病，如肺炎、支氣管炎、咽炎或流行性感冒；腸胃炎；或是對其他藥物所產生的反應)，也應如此。應監測臨床狀態 (肝臟生化指標)並開始適當治療。
- 只要無法排除發生過敏反應的可能性，就不可重新開始使用TRIUMEQ或任何其他含有abacavir成分的產品，因為可能會在數小時內發生更為嚴重的症狀，包括具生命威脅性

的低血壓及死亡。

• 臨床上不太可能判別使用TRIUMEQ時發生的過敏反應是abacavir還是dolutegravir所引起的。因此，對因發生過敏反應而停止使用TRIUMEQ治療的病人，絕對不可重新開始使用TRIUMEQ或任何其他含有abacavir或dolutegravir成分的產品。

若過敏反應的可能性已排除，則病人可重新開始使用TRIUMEQ。在罕見情況下，因過敏症狀以外原因停用abacavir的病人，亦會在重新開始abacavir療法後數小時內發生具生命威脅性的反應，因此建議在能夠立即獲得醫療照護的前提下才重新開始使用TRIUMEQ或任何其他含有abacavir成分的產品。

- 每次開立新處方與領藥時，皆應發給病人提供abacavir過敏反應辨識方法相關資訊的用藥說明書與警示卡。

Dolutegravir

曾有發生過敏反應的報告，其特徵為皮疹、體質相關發現，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治療的受試者有不到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發燒現象的皮疹、全身不適、疲倦、肌肉或關節疼痛、水泡或皮膚剝落、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TRIUMEQ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TRIUMEQ或其他的可疑藥物，可能會引發具生命威脅性的反應。

臨床上不太可能判別使用TRIUMEQ時發生的過敏反應是abacavir還是dolutegravir所引起的。因此，對因發生過敏反應而停止使用TRIUMEQ治療的病人，絕對不可重新開始使用TRIUMEQ或任何其他含有abacavir或dolutegravir成分的產品。

於合併感染B型肝炎病毒病人治療後肝炎惡化

停用lamivudine後曾有臨床與實驗室檢驗的證據顯示發生肝炎惡化。請參見3TC (lamivudine)的完整處方資訊。停止治療之後，應嚴密監視病人的狀況，並進行臨床與實驗室追蹤至少數個月。

出現Lamivudine抗藥性HBV

對合併感染HIV-1與HBV的病人使用lamivudine治療慢性B型肝炎的安全性與療效尚未確立。在合併感染B型肝炎病毒並接受含有lamivudine成分之抗反轉錄病毒藥物治療的HIV-1感染病人中，也曾有出現對lamivudine具抗藥性之B型肝炎病毒突變種的報告。請參見3TC (lamivudine)的完整處方資訊。

肝毒性

服用含dolutegravir配方藥物的病人曾發生過肝毒性不良作用 [參見8.2臨床試驗經驗]。併有潛在性B型或C型肝炎的病人使用TRIUMEQ治療時，出現轉胺酶升高現象或轉胺酶升高現象更加惡化的風險可能會升高 [參見8.2臨床試驗經驗]。有些病例的轉胺酶升高現象和免疫重建症候群或B型肝炎再活化相符合，尤其是在停止進行抗肝炎治療的情況下。之前無肝病或其他已知危險因子的病人，在服用含dolutegravir配方藥物後，亦曾發生過肝毒性的案例，包括血清肝生化指數上升、肝炎和急性肝衰竭。曾有過服用TRIUMEQ藥物引發之肝臟傷害導致肝臟移植的案例。建議監測肝毒性。

乳酸中毒與嚴重肝臟腫大合併脂肪肝

曾有在使用核苷類似物包括abacavir和lamivudine (TRIUMEQ的成分)時發生乳酸中毒及嚴重

肝臟腫大合併脂肪肝(包括死亡病例)的報告，且大部份發生在女性。在服用抗反轉錄病毒核苷類似物之病人中，女性和肥胖可能是造成乳酸中毒和嚴重肝臟腫大合併脂肪肝的危險因子。請參照ZIAGEN (abacavir)和3TC (lamivudine)的完整仿單。當任何病人發生臨床上或實驗室數據顯示乳酸中毒或被判定為肝毒性(可能包括尚無轉胺酶升高之肝臟腫大和脂肪肝)，均應暫停服用TRIUMEQ。

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)服用TRIUMEQ有發生神經管缺陷的潛在風險。應評估使用TRIUMEQ的風險與效益，與病人討論從受孕到第一孕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]。

建議育齡之青少年或成人在開始服用TRIUMEQ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TRIUMEQ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TRIUMEQ。

因藥物交互作用而發生不良反應或導致病毒學療效反應喪失的風險

將TRIUMEQ與其他藥物併用可能會引發已知或可能具有重要意義的藥物交互作用，其中有些可能會導致[參見4.禁忌、7.3已確立及其他可能具有重要意義的藥物交互作用]：

- TRIUMEQ的療效喪失，並可能引發抗藥性。
- 因併用藥物的暴露量升高而發生可能具有臨床意義的不良反應。

關於這些可能及已知具有意義之藥物交互作用的預防或處置措施，包括給藥建議，請參見表2。在使用TRIUMEQ治療之前與治療期間應考慮發生藥物交互作用的可能性；在使用TRIUMEQ治療期間應針對併用藥物進行評估；並應監視是否發生與併用藥物相關的不良反應。

免疫重建症候群

在接受複合式抗反轉錄病毒藥物(包括TRIUMEQ)治療的病人中，曾有發生免疫重建症候群的報告。在開始進行複合式抗反轉錄病毒治療期間，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(如鳥型分枝桿菌感染、巨細胞病毒感染、肺囊蟲肺炎[PCP]或結核病)而出現發炎反應，並可能需要進一步的評估與治療。

在免疫重建的情況下，也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。

心肌梗塞

數個前瞻性、觀察性、流行病學試驗顯示，使用abacavir與心肌梗塞的風險有關。在隨機控制組試驗的統合分析中，和對照受試者相比較，使用abacavir治療的受試者中並未發現任何額外的心肌梗塞風險。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，由於觀察性研究及控制組臨床試驗的結果不一致，因此abacavir與心肌梗塞風險的因果關係尚無定論。

作為一種預防措施，處方抗反轉錄病毒藥物(包括abacavir)時應考慮到發生冠狀心臟病的潛在

風險，並應採取適當的行動，使所有可修正的危險因子(如高血壓、高血脂、糖尿病、抽菸)減至最小。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

風險總結

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。

應告知育齡青少年和成人(包括正主動嘗試懷孕的病人)，服用TRIUMEQ有發生神經管缺陷的潛在風險。應評估服用TRIUMEQ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，應考慮是否以其他藥物治療。需考量如轉換至其他抗反轉錄病毒藥物治療的可行性、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TRIUMEQ，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TRIUMEQ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50倍(大鼠)，並未發現任會造成不良發育影響的證據(參見試驗資料)。懷孕大鼠在器官新生期間口服abacavir達RHD人類暴露量(AUC)的35倍時，出現胎兒畸形和其他胚胎及胎兒毒性。懷孕兔子在器官新生期間口服abacavir約RHD人類暴露量(AUC)的9倍時，沒有出現不良發展的現象。懷孕兔子在器官新生期間口服lamivudine約RHD人類暴露量(AUC)時，發生胚胎致死作用，然而，懷孕大鼠在器官新生期間口服lamivudine達RHD血漿濃度(C_{max})的35倍時，並沒有出現不良發展的現象(參見試驗資料)。

試驗資料

人體試驗資料：

- Dolutegravir：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藥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)。

- Abacavir：基於APR中服用abacavir懷孕婦女最後活產(包括超過1,300名在第一孕期及超過1,300名在第二/三孕期暴露於藥物的活產兒)的前瞻性研究，服用abacavir的生育缺陷整體風險比起背景(MACDP中的參考族群)生育缺陷的發生率(2.7%)並無差異。在第一孕期服用含abacavir處方且活產的生育缺陷盛行率是3.2% (95%信賴區間為2.3%-4.3%)，第二和三孕期則是2.9% (95%信賴區間為2.1%-4.0%)。

Abacavir會穿過胎盤，分娩時在新生兒血漿內的濃度基本上和母體血漿內的濃度相等。

[參見11.藥物動力學特性]

- Lamivudine：基於APR中服用lamivudine懷孕婦女最後活產(包括超過5,300名在第一孕期及超過7,400名在第二/三孕期暴露於藥物的活產兒)的前瞻性研究，服用lamivudine的生育缺陷整體風險比起背景(美國MACDP中的參考族群)生育缺陷的發生率(2.7%)並無差異。在第一孕期服用含lamivudine處方且活產的生育缺陷盛行率是3.1% (95%信賴區間為2.7%-3.6%)，第二和三孕期則是2.9% (95%信賴區間為2.5%-3.3%)。

在南非兩個臨床試驗研究lamivudine於懷孕婦女的藥物動力學。試驗評估16位孕婦在懷孕第36週服用zidovudine與一天兩次150毫克的lamivudine，10位孕婦在懷孕第38週服用zidovudine與一天兩次150毫克的lamivudine，和10位孕婦在懷孕第38週單獨服用一天兩次300毫克的lamivudine。這些試驗並不是設計來提供療效資訊，lamivudine的濃度在母體、新生兒和臍帶血清樣本中大致相似。在次族群中，蒐集自然破水的羊水樣本中確認lamivudine會穿過胎盤。基於分娩的有限資料顯示，lamivudine在羊水的濃度中位數是母體血清濃度的3.9倍(範圍為1.2-12.8) (n=8)。

動物試驗資料：

- Dolutegravir：投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)與使用建議人用劑量(RHD)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(RHD)的人類相比則大約為50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RHD人類的50倍)時，生長中的子代有體重下降的現象。
- Abacavir：在器官新生期間(大鼠懷孕第6天至17天和兔子懷孕第6天至20天)，每日口服



投予每公斤100, 300和1000毫克於懷孕大鼠和每日每公斤125, 350或700毫克於懷孕兔子，發現在劑量達每日每公斤1000毫克的懷孕大鼠出現胎兒畸形(胎兒水腫和骨骼畸形事件的增加)或發展毒性(胎兒體重和頭臀長減少)，而該劑量大約是RHD人類暴露量(AUC)的35倍。在每日投予每公斤100毫克的懷孕大鼠上並無影響發育，而該劑量是RHD人類暴露量的3.5倍。在每日投予每公斤60、160或500毫克於大鼠上，研究生育與早期胎兒胚胎發展的試驗中發現，劑量達每日每公斤500毫克的大鼠出現胚胎和胎兒毒性(再吸收增加、胎兒體重減少)或對子代的毒性(死胎和體重較輕的事件增加)。在每日投予每公斤60毫克的大鼠上並無影響發育，而該劑量是RHD人類暴露量的4倍。懷孕大鼠的研究中顯示，abacavir會透過胎盤到胎兒。在懷孕兔子的研究中，在達到最高劑量的情況下，並無增加發育毒性和胎兒畸形的增加，而該劑量大約是RHD人類暴露量的9倍。

- Lamivudine：在器官新生期間(大鼠懷孕第7天至16天和兔子懷孕第8天至20天)，每日口服投予每公斤90, 600和4000毫克於懷孕大鼠和每日每公斤90, 300和1000毫克和每日每公斤15、40和90毫克於懷孕兔子，在大鼠和兔子劑量達人類建議每日劑量血漿濃度 C_{max} 的35倍時，沒有發現因lamivudine而導致的胎兒畸形。在兔子的劑量達全身暴露量(AUC)類似於人類時，發生早期胚胎致死作用，但於大鼠上劑量達到人類建議每日劑量的血漿濃度(C_{max})35倍時，並沒有發現此現象。懷孕大鼠的研究中顯示，lamivudine會透過胎盤到胎兒。在大鼠生育/生育前和生產後的發展試驗中，從交配前到分娩後20日，每日口服服用lamivudine每公斤180、900和4000毫克，發現服用lamivudine的母體並不會影響子代的發展、生育和生殖表現。

6.2 哺乳

我國疾病管制署建議，感染HIV-1的母親不要為她們的嬰兒哺乳，以避免產後傳染HIV-1的危險。Abacavir、dolutegravir和lamivudine都會分泌到母乳中。Triumeq或含有其成分的藥物對於喝母乳嬰兒或藥物對母乳生成的影響尚無資訊。由於餵哺母乳的嬰兒可能會(1)被母親傳染HIV-1(在HIV陰性的嬰兒)、(2)出現病毒抗藥性(在HIV陽性的嬰兒)、(3)發生嚴重的不良反應，因此應囑咐母親服用Triumeq時不要餵哺母乳。

6.3 有生育能力的女性與男性

育齡之青少年或成人在服用TRIUMEQ期間，如果正主動嘗試懷孕或在第一孕期內確認懷孕，應評估繼續TRIUMEQ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5.1警語/注意事項、6.1懷孕]。

驗孕

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

避孕

應建議服用TRIUMEQ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

之前使用TRIUMEQ個別成分的數個小兒臨床試驗資料可佐證TRIUMEQ可用於12歲以上的兒童病人。

一天一次abacavir和lamivudine的安全和療效建立於一隨機、多中心、針對HIV-1感染及未經

治療之3個月至17歲的小兒病人試驗(ARROW [COL105677])，其服用第一線用藥配方包含 abacavir 和 lamivudine (3TC 和 Ziagen 的組合或 Kivexa 複方)。[參見 8.2 臨床試驗經驗和 12.2 小兒受試者]

Dolutegravir 的安全和療效建立於一 48 週、開放式、多中心、尋找劑量的臨床試驗 (IMPAACT P1093)，包含 6 至未滿 18 歲有治療經驗、未曾使用過 INSTI 的 HIV-1 感染兒童，服用 dolutegravir (Tivicay) 加上最佳的基礎藥物組合治療 [參見 8.2 臨床試驗經驗、11. 藥物動力學特性和 12.2 小兒受試者]

TRIUMEQ 是一固定劑量之複方錠劑，小於 12 歲之兒童無法調整劑量。[參見 11. 藥物動力學特性]

6.5 老年人

Abacavir、dolutegravir 或 lamivudine 之臨床試驗所收納的 65 歲(含)以上的受試者人數皆不足以判定其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 TRIUMEQ 時都應謹慎小心，因為他們較常有肝臟、腎臟及心臟功能減退、患有合併症或併用其他藥物的問題 [參見 11. 藥物動力學特性]。

6.6 肝功能不全

TRIUMEQ 是一種固定劑量的複方製劑，其個別成分的劑量無法調整。如果因病人有輕度肝功能不全 (Child-Pugh 評分 A 級) 的問題而須降低 abacavir (TRIUMEQ 的成分之一) 的劑量時，應使用個別成分的單方製劑 [參見 11. 藥物動力學特性]。

Abacavir 在中度 (Child-Pugh 評分 B 級) 或重度 (Child-Pugh 評分 C 級) 肝功能不全之病人中的安全性、療效與藥物動力學特性尚未確立；因此，TRIUMEQ 禁用於這類病人 [參見 4. 禁忌]。

6.7 腎功能不全

TRIUMEQ 並不建議用於肌酸酐清除率低於 30 毫升/分鐘的病人，因為 TRIUMEQ 是一種固定劑量的複方製劑，其個別成分的劑量無法調整。如果因病人的肌酸酐清除率低於 30 毫升/分鐘而須降低 lamivudine (TRIUMEQ 的成分之一) 的劑量時，應使用個別成分的單方製劑 [參見 11. 藥物動力學特性]。

相較於肌酸酐清除率 ≥ 50 毫升/分鐘的病人，肌酸酐清除率介於 30 至 49 毫升/分鐘的病人服用 TRIUMEQ 時可能會有較高的 lamivudine 暴露量 (AUC 增高為 1.6 倍至 3.3 倍)。目前還沒有來自隨機、對照試驗針對肌酸酐清除率介於 30 至 49 毫升/分鐘的病人，比較服用 TRIUMEQ 與服用調整 lamivudine 劑量之個別成分單方製劑時的安全性資料。在原先 lamivudine 的查驗登記試驗中，與 zidovudine 合併使用時，較高的 lamivudine 暴露量與較高的血液學毒性 (嗜中性白血球減少症與貧血) 相關，雖然僅有分別 $< 1\%$ 受試者因嗜中性白血球減少症或貧血而中止試驗。肌酸酐清除率持續介於 30 至 49 毫升/分鐘的病人服用 TRIUMEQ 時應監測血液學毒性。如果發現有嗜中性白血球減少症或貧血新發生或加重的情形，建議依照 lamivudine 的仿單說明書調整 lamivudine 的劑量。如果決定調整 lamivudine 的劑量，應停止服用 TRIUMEQ，改以個別成分之單方製劑治療。

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(OCT)2 ($IC_{50}=1.93 \mu M$)及多重藥物與毒素排出運輸蛋白(MATE)1 ($IC_{50}=6.34 \mu M$)的作用。體內試驗顯示，dolutegravir會抑制OCT2的作用，也可能會抑制MATE1的作用，從而抑制腎小管肌酸酐分泌作用。

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[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(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，體內試驗顯示，dolutegravir並不會使tenofovir或para-amino hippurate (OAT1與OAT3的受質)的血漿濃度發生改變。

體外試驗顯示，dolutegravir並不會抑制(IC_{50} 大於 $50 \mu M$)下列酵素或運輸蛋白的作用：細胞色素P450(CYP)1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A、(UGT)1A1、UGT2B7、P-醣蛋白(P-gp)、乳癌抗藥蛋白(BCRP)、膽鹽排出幫浦(BSEP)、有機陰離子運輸多肽(OATP)1B1、OATP1B3、OCT1、或三重抗藥蛋白(MRP)2或MRP4。體外試驗顯示，dolutegravir並不會降低CYP1A2、CYP2B6、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。

在藥物交互作用試驗中，dolutegravir並不會對下列藥物的藥物動力學特性造成任何具臨床關聯性的影響：daclatasvir、tenofovir、methadone、midazolam、rilpivirine、以及含有norgestimate與ethinylestradiol成分的口服避孕藥。利用各個併服藥物之藥物動力學歷史資料，經跨試驗比較後，dolutegravir似乎並不會影響下列藥物的藥物動力學特性：atazanavir、darunavir、efavirenz、etravirine、fosamprenavir、lopinavir、ritonavir、以及boceprevir。

7.2 其他藥物對Dolutegravir之藥物動力學的影響

Dolutegravir係經由UGT1A1的作用進行代謝，並有一部份是經由CYP3A的作用進行代謝。體外試驗顯示，dolutegravir也是UGT1A3、UGT1A9、BCRP及P-gp的受質，會誘導這些酵素及運輸蛋白之作用的藥物理論上可能會降低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的影響會因與lopinavir/ritonavir或darunavir/ritonavir併用而減弱，且可預期與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。

Darunavir/ritonavir、lopinavir/ritonavir、rilpivirine、tenofovir、boceprevir、daclatasvir、prednisone、rifabutin與omeprazole都不會對dolutegravir的藥物動力學造成任何具臨床意義的影響。

7.3 已確立及其他可能具重要意義的藥物交互作用

目前尚未針對abacavir、dolutegravir加lamivudine的固定劑量複方錠劑進行過任何藥物-藥物交互作用試驗。

關於與TRIUMEQ各別成分之可能藥物交互作用方面的資訊如下。這些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喪失療效

的可能性所做出的建議[參見4.禁忌和11.藥物動力學特性]。

表2. Dolutegravir已確立及其他可能具有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

併用藥物類別： 藥物名稱	對濃度的影響	臨床建議
HIV-1抗病毒劑		
非核苷反轉錄酶抑制劑： Etravirine ^a	↓Dolutegravir	不建議TRIUMEQ與etravirine併服時，未同時投予atazanavir/ritonavir、darunavir/ritonavir或lopinavir/ritonavir。
非核苷反轉錄酶抑制劑： Efavirenz ^a	↓Dolutegravir	應將dolutegravir的劑量調整為50毫克每日兩次。應與TRIUMEQ間隔12小時後，再另外服用一劑50毫克的dolutegravir。
非核苷反轉錄酶抑制劑： Nevirapine	↓Dolutegravir	應避免與TRIUMEQ合併投予，因為現有的資料尚不足以做出給藥建議。
蛋白酶抑制劑： Fosamprenavir/ritonavir ^a Tipranavir/ritonavir ^a	↓Dolutegravir	應將dolutegravir的劑量調整為50毫克每日兩次。應與TRIUMEQ間隔12小時後，再另外服用一劑50毫克的dolutegravir。
其他藥物		
抗心律不整劑： Dofetilide	↑Dofetilide	與TRIUMEQ併用為禁忌症 [參見4.禁忌]
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TRIUMEQ的病人，應考慮併用的潛在效益及癲癇發作的風險。
Carbamazepine ^a	↓Dolutegravir	應將dolutegravir的劑量調整為50毫克每日兩次。應與TRIUMEQ間隔12小時後，再另外服用一劑50毫克的dolutegravir。
Oxcarbazepine Phenytoin Phenobarbital St. John's wort (Hypericum perforatum)	↓Dolutegravir	應避免與TRIUMEQ合併投予，因為現有的資料尚不足以做出給藥建議。

 <p>含有多價陽離子(如鎂或鋁)的藥物： 含有陽離子的制酸劑^a 或緩瀉劑 Sucralfate 經緩衝調整的藥物(Buffered medications)</p>	↓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TRIUMEQ。
口服鈣補充劑及鐵補充劑，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TRIUMEQ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TRIUMEQ。
Metformin ^a	↑Metformin	請參照metformin的仿單說明書，以評估同時服用TRIUMEQ與metformin的效益與風險。
Rifampin ^a	↓Dolutegravir	應將dolutegravir的劑量調整為50毫克每日兩次。應與TRIUMEQ間隔12小時後，再另外服用一劑50毫克的dolutegravir。

^a交互作用的影響程度請參見11.藥物動力學特性表8或表9。

Methadone

Abacavir：在一項針對11位接受methadone維持治療並使用600毫克abacavir每日兩次(目前之建議劑量的兩倍)治療之HIV-1感染病人所進行的試驗中，口服methadone的清除率有升高的現象[參見11.藥物動力學特性]。大部份病人都不須因這種改變而調整methadone的劑量；不過，有少數病人可能須提高methadone的劑量。

山梨糖醇

Lamivudine：併用單一劑量的lamivudine和山梨糖醇時，會依山梨糖醇劑量產生lamivudine暴露量的降低。含山梨糖醇與含lamivudine之藥物應盡可能避免併用。[參見11.藥物動力學特性]

Riociguat

Abacavir：與TRIUMEQ併用時會增加riociguat的暴露量，因而可能增加發生riociguat不良反應的風險[參見11.藥物動力學特性]。可能會需要降低riociguat的劑量。請參照ADEMPAS(riociguat)的仿單說明書。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

下列不良反應在本仿單的其他段落中有詳細的說明[參見加框警語、5.1警語/注意事項]：

- 嚴重且有時會致命的過敏反應
- B型肝炎惡化
- 肝毒性
- 乳酸中毒及嚴重肝臟腫大合併脂肪肝
- 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，因此，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，也可能無法反映臨床實務中所觀察到的發生率。

成人臨床試驗Abacavir引起的嚴重及致命過敏反應

在臨床試驗中，abacavir(TRIUMEQ的成分之一)治療曾引起嚴重且有時會致命之過敏反應[參見加框警語、5.1警語/注意事項]，上述反應的典型特徵為出現下列2類(含)以上的主要徵兆或症狀：(1)發燒；(2)皮疹；(3)胃腸道症狀(包括噁心、嘔吐、腹瀉或腹痛)；(4)體質相關症狀(包括全身不適、疲倦或疼痛)；(5)呼吸道症狀(包括呼吸困難、咳嗽或咽炎)。幾乎所有abacavir過敏反應徵候群皆會出現發燒及/或皮疹。

過敏的其他徵候及症狀包括昏睡、頭痛、肌痛、水腫、關節痛及感覺異常；過敏反應曾伴隨發生嚴重全身性過敏性反應、肝臟衰竭、腎臟衰竭、低血壓、成人呼吸窘迫症候群、呼吸衰竭、肌崩解及死亡。生理學檢查發現曾包括淋巴結病變、黏膜病變(結膜炎和口腔潰瘍)及斑丘疹或蕁麻疹(但有些病人出現其他類型的皮疹，有些病人不會有皮疹)。曾有發生多形性紅斑的報告。實驗室檢驗異常包括肝臟生化指標值升高、肌酸磷酸激酶升高、肌酸酐升高與淋巴球減少症，以及異常的胸部X光檢查發現(主要為局部浸潤)。

嚴重Dolutegravir過敏反應

在臨床試驗中，dolutegravir(TRIUMEQ的成分之一)治療曾引起嚴重過敏反應[參見5.1警語/注意事項]，上述過敏反應的表現為皮疹、體質相關發現，有時會發生器官功能障礙(包括肝臟損傷)。

於使用TRIUMEQ治療期間出現的其他藥物不良反應(ADRs)

TRIUMEQ的安全性評估主要是以一項隨機、跨國、多中心、雙盲、活性藥物對照試驗(SINGLE試驗(ING114467))之資料的分析結果為基礎，並以SAILING試驗(ING111762)中的曾經接受治療但未曾使用嵌合酶鏈轉移抑制劑之受試者的資料及其他未曾接受治療者之試驗的資料作為佐證。請參見TIVICAY的完整處方資訊。

未曾接受治療的受試者：在SINGLE試驗中，833位成人受試者於隨機分組後分別接受至少一劑每日一次dolutegravir (TIVICAY) 50毫克加固定劑量之abacavir與lamivudine (KIVEXA) (n=414)，或每日一次固定劑量之efavirenz/emtricitabine/tenofovir (ATRIPLA) (n=419)的治療(在96週前試驗治療為盲性，96週至144週為開放性)。經過144週之後，在接受TIVICAY+KIVEXA治療的受試者中，導致停止治療之不良事件的發生率為4%，在接受ATRIPLA每日一次治療的受試者中則為14%。

在SINGLE試驗的任一治療組中，於治療期間出現中度至重度且發生率至少為2%的ADRs如表3所示。

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

不良反應	TIVICAY+KIVEXA 每日一次	ATRIPLA 每日一次



	(n=414)	(n=419)
失眠	3%	3%
憂鬱	1%	2%
異夢	<1%	2%
神經系統		
頭暈	<1%	5%
頭痛	2%	2%
胃腸道		
噁心	<1%	3%
腹瀉	<1%	2%
全身性疾患		
疲倦	2%	2%
皮膚與皮下組織		
皮疹 ^a	<1%	6%
耳朵與內耳迷路		
眩暈	0	2%

^a包括下列用語：皮疹、泛發性皮疹、斑疹、斑丘疹、癢疹、以及藥疹。

曾經接受治療的受試者

SAILING試驗是一項針對曾經接受抗反轉錄病毒藥物治療但未曾使用INSTI之成人受試者所進行的跨國雙盲試驗。受試者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。在第48週時，導致停止治療之不良事件的發生率在整體未曾接受治療之病人族群中所見者大致相同。請參見TIVICAY的完整處方資訊。

在接受TIVICAY+KIVEXA治療之子群受試者中所觀察到的ADRs和在整體未曾接受治療之病人族群中所見者大致相同。

在臨床試驗中所觀察到的較不常見的不良反應

以下為在任一試驗之未曾接受治療或曾經接受治療的受試者中，發生率低於2%的不良反應。這些事件被收錄在此是因為其嚴重性及/或評估結果顯示可能具有因果關係。

胃腸道疾患：腹痛、腹脹、腹部不適、消化不良、脹氣、胃食道逆流相關疾病、上腹痛、嘔吐。

全身性疾患：發燒、昏睡。

肝膽疾患：肝炎。

代謝與營養疾患：厭食、高三酸甘油血症。

肌肉骨骼疾患：關節痛、肌炎。

神經系統疾患：嗜睡。

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。夢魘與睡眠障礙。

腎臟與泌尿系統疾患：腎功能受損。

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：在SINGLE試驗的受試者中，發生率至少為2%且較基線期惡化與最嚴重等級毒性的實驗室檢驗異常(第2至4級)如表4所示。血脂值相較於基線值的平均變化如表5所示。

表4. 在SINGLE試驗的未曾接受治療的受試者中所發生的實驗室檢驗異常(第2至4級)(第144週分析)

實驗室檢驗異常	TIVICAY+KIVEXA 每日一次 (n=414)	ATRIPLA 每日一次 (n=419)
ALT		
第2級(>2.5-5.0xULN)	3%	5%
第3至4級(>5.0xULN)	1%	<1%
AST		
第2級(>2.5-5.0xULN)	3%	4%
第3至4級(>5.0xULN)	1%	3%
肌酸激酶		
第2級(6.0-9.9xULN)	5%	3%
第3至4級(\geq 10.0xULN)	7%	8%
高血糖		
第2級(126-250 mg/dL)	9%	6%
第3級(>250 mg/dL)	2%	<1%
脂肪酶		
第2級(>1.5-3.0xULN)	11%	11%

第3至4級(>3.0xULN)	5%	4%
整體嗜中性白血球		
第2級(0.75-0.99 x 10 ⁹)	4%	5%
第3至4級(<0.75 x 10 ⁹)	3%	3%

ULN=正常值上限。

表5. 在SINGLE試驗的未曾接受治療的受試者中，空腹血脂值相較於基線值的平均變化(第144週分析^a)

脂質	TIVICAY+KIVEXA 每日一次 (n=414)	ATRIPLA 每日一次 (n=419)
膽固醇(mg/dL)	24.0	26.7
HDL膽固醇(mg/dL)	5.4	7.2
LDL膽固醇(mg/dL)	16.0	14.6
三酸甘油脂(mg/dL)	13.6	31.9

^a在基線期使用降血脂藥物的受試者都被排除於這些分析之外(TIVICAY+KIVEXA組n=30，ATRIPLA組n=27)。有72位受試者在基線期後開始使用降血脂藥物；不論他們是否停用該藥物，都採用其最後空腹治療中檢測值(開始使用該藥物之前)(TIVICAY+KIVEXA組n=36，ATRIPLA組n=36)。

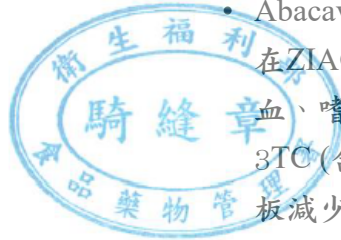
曾經接受治療的受試者：在SAILING試驗中所觀察到的實驗室檢驗異常和在未曾接受治療者之試驗中的觀察結果大致相似。

合併感染C型肝炎病毒

在SINGLE試驗(樞紐第3期試驗)中，合併感染C型肝炎病毒的病人，只要基線肝臟生化指標檢驗值未超過正常值上限的5倍，即允許加入試驗；合併感染B型肝炎的病人則被排除於試驗之外。整體而言，合併感染C型肝炎病毒之受試者中的安全性概況和在未合併感染C型肝炎病毒的受試者大致相似，但在兩個治療組中，合併感染C型肝炎病毒之子群受試者中的AST與ALT異常發生率都較高。在接受TRIUMEQ治療的受試者中，合併感染C型肝炎與單獨感染HIV之受試者發生第2至4級ALT異常的比例分別為15%與2% (在使用ATRIPLA治療的受試者中則為24%與4%) (第96週分析) [參見5.1警語/注意事項]。亦請參見TIVICAY的完整處方資訊。

血清肌酸酐的變化

- Dolutegravir已證實會抑制腎小管肌酸酐分泌作用，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發生於最初4週治療期間，之後在144週試驗期間都會維持穩定狀態。在SINGLE試驗中，治療144週後所觀察到的相較於基線值的平均變化為0.14 mg/dL (範圍：-0.25 mg/dL至0.81mg/dL)。在曾經接受治療的受試者中，肌酸酐升高的現象也大致相似。



- Abacavir與Lamivudine

在ZIAGEN (合併其他抗反轉錄病毒藥物)的臨床試驗中所觀察到的實驗室檢驗異常為貧血、嗜中性白血球減少症、肝功能檢驗異常、以及CPK、血糖與三酸甘油酯升高。在3TC (合併其他抗反轉錄病毒藥物)的臨床試驗中所觀察到的其他實驗室檢驗異常為血小板減少症以及膽紅素、澱粉酶與脂肪酶濃度升高。

小兒臨床試驗

- Abacavir和lamivudine

在ARROW試驗 (n=336)中評估每日一次和每日兩次abacavir和lamivudine (以各別單方或是KIVEXA複方)劑量的安全性。ARROW (COL105677)試驗的主要安全評估是基於第3級和第4級的不良反應。除了一件每日一次族群中的第4級肝炎不良反應無法被確認是否有關聯外，其他第3和第4級的不良反應均被試驗主持人認定為與藥物無關。與過去成人的資料相比，在小兒族群中並無發現額外的安全性。

- Dolutegravir

IMPACT P1093是一項48週的多中心、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23位為曾經接受治療但未曾使用INSTI的12歲至未滿18歲的受試者[參見6.4小兒、12.2小兒受試者]。

其不良反應概況和成人大致類似。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=2)。並無任何發生第3或4級不良反應的報告，亦無不良反應而導致退出。第3級實驗室數據檢驗異常包括總膽紅素升高、脂肪酶升高與白血球數目下降，各有一位受試者通報。有一位第4級實驗室數據異常為嗜中性白血球數目下降。平均血清肌酸酐的變化和成人中的觀察結果大致類似。

8.3 上市後經驗

除了臨床試驗所通報的不良反應之外，在上市後使用期間(包括使用一種或多種TRIUMEQ成分)也曾發現下列不良反應。由於這些反應都是由不特定大小的族群主動通報而得，因此並不一定能確切估算其發生頻率或確立其與使用藥物的因果關係。

血液與淋巴系統：再生不良性貧血、貧血(包括在治療期間出現惡化現象的單純紅血球再生不良與嚴重貧血)、淋巴結病變、脾臟腫大。

消化道：口炎。

胃腸道：胰臟炎。

全身：虛弱。

肝膽疾患：急性肝衰竭、肝臟移植

過敏：過敏反應(包括過敏性反應)、蕁麻疹[參見5.1警語/注意事項、8.2臨床試驗經驗]。

調查研究：體重增加

代謝與營養疾患：高乳酸血症。

肌肉骨骼：CPK升高、肌肉無力、肌痛、橫紋肌溶解。

神經：感覺異常、周邊神經病變、癲癇發作。

精神：焦慮

呼吸道：呼吸音異常/喘鳴。

皮膚：禿髮、多形性紅斑。在接受abacavir治療的病人中曾有發生疑似Stevens-Johnson症候群

(SJS)及毒性上皮壞死溶解症(TEN)的報告，主要是在合併使用已知會引發SJS與TEN之藥物的情況下發生。由於abacavir過敏與SJS及TEN的臨床徵兆與症狀有重疊的現象，且有些病人可能會對多重藥物過敏，因此，這類病例應停用abacavir且不可重新開始使用 [8.2臨床試驗經驗]。

9 過量

目前對TRIUMEQ使用過量並無任何已知的特定治療方式。如果使用過量，應對病人進行監視，並視需要施以標準的支持性治療。

Dolutegravir

由於dolutegravir會與血漿蛋白高度結合，因此不太可能透過透析治療將其明顯移除。

Abacavir

目前並不確知abacavir是否可透過腹膜透析或血液透析移除。

Lamivudine

由於(4小時)血液透析、連續性可攜式腹膜透析及全自動腹膜透析都只能移除極微量的lamivudine，因此並不確知連續性血液透析對lamivudine使用過量的事件是否可提供臨床效益。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

TRIUMEQ是一個含有HIV-1抗反轉錄病毒劑abacavir、dolutegravir和lamivudine的固定劑量複方製劑[參見10.4微生物學]。

10.2 藥效藥理特性

對心電圖的影響

曾針對dolutegravir進行一項完整QT試驗。目前尚未評估過單獨使用abacavir或lamivudine或合併使用abacavir、dolutegravir與lamivudine對QT間期的影響。

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，dolutegravir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都伴有肌酸酐清除率降低的現象(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的清除率)或有效腎臟血漿流量(評估依據為探測藥物para-amino hippurate的清除率)都沒有明顯影響。

10.3 臨床前安全性資料

致癌性

Dolutegravir：在小鼠和大鼠執行為期兩年的dolutegravir致癌性試驗中，小鼠的最高投予劑量為500毫克/公斤，而大鼠的最高投予劑量為50毫克/公斤。於小鼠的試驗中，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，此劑量所達到的dolutegravir AUC暴露量要比人類在50毫克每日一次之建議劑量下所達到的暴露量高出約26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暴露量分別要比人體在50毫克每日一次之建議劑量下所達到的暴露量高出17倍及30倍。

Abacavir：在為期2年的致癌性試驗中對不同組別的小鼠和大鼠口服投予3種劑量水平的abacavir。其結果顯示，惡性與非惡性腫瘤的發生率有升高的現象。惡性腫瘤係發生於這兩種動物的包皮腺(公鼠)與陰蒂腺(母鼠)，以及母大鼠的肝臟。此外，母大鼠的肝臟及甲狀腺也發現到非惡性腫瘤。這些觀察結果係發生於全身暴露量為人體在600毫克建議劑量下所達到之暴露量的7至28倍的劑量之下。

Lamivudine：於小鼠和大鼠所進行的lamivudine長期致癌性試驗中(相當於人體在300毫克建議劑量下所達到之暴露量的12倍(小鼠)及57倍(大鼠)的暴露量)，並未發現任何顯示具有致癌性的證據。

致突變性

Dolutegravir：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。

Abacavir：在一項以人類淋巴球所進行的體外細胞遺傳試驗中，不論是否經過代謝活化處理，abacavir都會引發染色體變異。在一項L5178Y小鼠淋巴瘤分析中，abacavir在不經過代謝活化處理下，出現致突變性，但在經過代謝活化處理的情況下，abacavir並不具有致突變性。在活體小鼠骨髓微核分析顯示，abacavir在公鼠中具有染色體誘裂性，在母鼠中則不具染色體誘裂性。在細菌致突變性分析中，不論是否經過代謝活化處理，abacavir都未出現致突變性。

Lamivudine：Lamivudine在一項L5178Y小鼠淋巴瘤分析中曾呈現致突變性，在一項利用培養之人類淋巴球所進行的細胞遺傳分析中曾呈現染色體誘裂性。Lamivudine在一項細菌致突變性分析、一項體外細胞轉型分析、一項大鼠微核試驗、一項大鼠骨髓細胞遺傳學分析及一項以大鼠肝臟所進行的非程序DNA合成分析中皆未呈現致突變性。

生育力損害

在大鼠的試驗中，dolutegravir、abacavir或lamivudine分別較於人體50毫克、600毫克及300毫克之劑量下所達到之暴露量高出44、9或112倍的情況下，都不會影響公鼠或母鼠的生育力。

動物毒理學及/或藥理學

連續2年投予abacavir之後，小鼠和大鼠都曾出現心肌變性的現象，其全身暴露量相當於人類在600毫克劑量下所達到之預期全身暴露量的7至21倍。此項發現的臨床關聯性尚未確立。

10.4 微生物學

作用機制

Dolutegravir：Dolutegravir藉由與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。在採用純化之基因重組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。

Abacavir：Abacavir是一種碳環類的合成核苷類似物。Abacavir會被細胞酵素轉化成活性代謝物carbovir triphosphate (CBV-TP)，這是一種deoxyguanosine-5'-triphosphate (dGTP)的類似物。CBV-TP會透過與天然受質dGTP競爭及與病毒DNA結合的作用抑制HIV-1反轉錄酶的活性。

Lamivudine：Lamivudine是一種合成核苷類似物。Lamivudine在細胞內會被磷酸化，形成其

活性5-triphosphate代謝物lamivudine triphosphate (3TC-TP)。3TC-TP的主要作用模式為經由與核苷類似物結合後而使DNA鏈終止，從而抑制RT的作用。

細胞培養試驗中的抗病毒活性

Dolutegravir：在周邊血液單核球(PBMCs)與MT-4細胞中，dolutegravir對實驗室野生型HIV-1病毒株具有抗病毒活性，使病毒複製作用降低50%所需之藥物濃度(EC₅₀)的平均值為0.5 nM (0.21 ng/mL)至2.1 nM (0.85 ng/mL)。在一項從臨床病毒分離株而利用嵌合酶編碼區所進行的病毒感受性分析中，dolutegravir對13種臨床表現各異的亞型B分離病毒株具有抗病毒活性，平均EC₅₀值為0.54 nM (範圍：0.41至0.60 nM)。在細胞培養試驗中，dolutegravir證實對一組HIV-1臨床病毒分離株具有抗病毒活性，其對亞型A、B、C、D、E、F、G及O群病毒的EC₅₀值分別為0.18 nM (n=3，範圍：0.09至0.5 nM)、0.08 nM (n=5，範圍：0.05至2.14 nM)、0.12 nM (n=4，範圍：0.05至0.51 nM)、0.17 nM (n=3，範圍：0.16至0.35 nM)、0.24 nM (n=3，範圍：0.09至0.32 nM)、0.17 nM (n=3，範圍：0.07至0.44 nM)、0.2 nM (n=3，範圍：0.02至0.87 nM)及0.42 nM (n=3，範圍：0.41至1.79 nM)。在PBMC試驗中，dolutegravir對3種HIV-2臨床病毒分離株的EC₅₀值為0.09 nM至0.61 nM。

Abacavir：在許多細胞株(包括初級單核球/巨噬細胞與PBMCs)中，abacavir對HIV-1的抗病毒活性曾被評估。對HIV-1_{III}B及HIV-1_{Ba}L的EC₅₀值範圍分別為3.7至5.8 μM (1 μM=0.28微克/毫升)與0.07至1.0 μM，而對8種臨床病毒分離株的平均EC₅₀值則為0.26±0.18 μM。Abacavir對HIV-1亞型A-G及O群病毒(除了亞型Bn=2之外，其餘亞型n=3)的中位EC₅₀值分別為344 nM (範圍：14.8至676 nM)、16.9 nM (範圍：5.9至27.9 nM)、8.1 nM (範圍：1.5至16.7 nM)、356 nM (範圍：35.7至396 nM)、105 nM (範圍：28.1至168 nM)、47.6 nM (範圍：5.2至200 nM)、51.4 nM (範圍：7.1至177 nM)及282 nM (範圍22.4至598 nM)。對HIV-2分離病毒株(n=4)的EC₅₀值為24至490 nM。

Lamivudine：在許多細胞株(包括單核球與PBMCs)中利用標準感受性分析評估lamivudine對HIV-1的抗病毒活性，其EC₅₀值為0.003至15 μM (1 μM=0.23微克/毫升)。Lamivudine對HIV-1亞型A-G及O群病毒(除了亞型Bn=2之外，其餘亞型n=3)的中位EC₅₀值分別為60 nM (範圍：20至70 nM)、35 nM (範圍：30至40 nM)、30 nM (範圍：20至90 nM)、20 nM (範圍：3至40 nM)、30 nM (範圍：1至60 nM)、30 nM (範圍：20至70 nM)、30 nM (範圍：3至70 nM)及30 nM (範圍：20至90 nM)。於PBMCs對HIV-2分離病毒株(n=4)的EC₅₀值為3到120 nM。在MT-4細胞中，用於治療慢性HCV感染的ribavirin (50 μM) 會使lamivudine的抗HIV-1活性降低3.5倍。

與其他抗病毒藥物併用時的抗病毒活性

Dolutegravir、abacavir與lamivudine對所有測試的抗HIV藥物都不會產生拮抗作用。請參見ZIAGEN (abacavir)、TIVICAY (dolutegravir)及3TC (lamivudine)的完整處方資訊。

細胞培養試驗的抗藥性

Dolutegravir：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出現E92Q、G118R、S153F或Y、G193E或R263K等胺基酸取代型，這些取代會使病毒的dolutegravir感受性降低，降幅最高可達4倍。

Abacavir與Lamivudine：在細胞培養中篩選出HIV-1 RT發生K65R、L74V、Y115F及M184V/I等胺基酸取代型的HIV-1病毒分離株，會對abacavir與lamivudine合併使用之感受性降低。M184V或I的取代型會使病毒對lamivudine產生高度的抗藥性，並使病毒對abacavir的感受性降低約2倍。K65R、L74V、Y115F及取代型合併M184V或I取代型會使病毒對abacavir感受性降低7倍至8倍，需併有三種取代型才會使感受性降低8倍以上。

臨床受試者中的抗藥性

在SINGLE試驗(未曾接受治療者的試驗)的抗藥性分析子群中(有11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+KIVEXA治療組並無任何受試者檢出dolutegravir或背景藥物NRTIs感受性降低的現象。在SINGLE試驗中，第84週與第108週時分別有兩位病毒學治療失敗的受試者出現於治療期間發生的G/D/E193D與G193G/E嵌合酶取代反應，且有一位HIV-1 RNA含量為275 copies/mL的受試者，在第24週時檢出於治療期間發生Q157Q/P嵌合酶取代，上述受試者皆未出現相對應的dolutegravir感受性降低的現象。在SINGLE試驗的第144週之前，dolutegravir+KIVEXA組中並未發現任何於治療期間對abacavir與lamivudine (TRIUMEQ的成分)產生基因型抗藥性的病毒株。

交叉抗藥性

Dolutegravir：在INSTIs類藥物中曾觀察到交叉抗藥性。T66K、I151L及S153Y等單一INSTI抗藥性取代型會使dolutegravir感受性降低大於2倍(範圍：參考值的2.3倍至3.6倍)。合併多重取代型T66K/L74M、E92Q/N155H、G140C/Q148R、G140S/Q148H、R或K、Q148R/N155H、T97A/G140S/Q148，以及發生於E138/G140/Q148位置的取代型會使dolutegravir感受性降低超過2倍(範圍：參考值的2.5倍至21倍)。在HIV-2突變病毒株中，合併取代型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。

Abacavir與Lamivudine：在NRTIs類藥物中曾發現交叉抗藥性。合併使用abacavir/lamivudine對K65R取代型(併有或未併有M184V/I取代)的病毒、L74V加M184V/I取代型的病毒，以及發生胸腺嘧啶類似物抗藥性突變(TAM)取代(M41L、D67N、K70R、L210W、T215Y/F、K219E/R/H/Q/N)加M184V取代型的病毒，已證實會降低感受性。TAMs種類數增加會使abacavir感受性出現累進式降低的現象。

11 藥物動力學特性

成人中的藥物動力學

在健康受試者中(n=62)，在空腹狀態下，一顆TRIUMEQ錠劑和一顆dolutegravir (TIVICAY)錠劑(50毫克)加一顆含有abacavir與lamivudine成分的固定劑量複方錠劑(KIVEXA)具有生物相等性。

Abacavir：Abacavir在口服之後會快速吸收進入體內，且分佈範圍極廣。對20位受試者口服投予單劑600毫克的abacavir之後， C_{max} 為 4.26 ± 1.19 微克/毫升(平均值 \pm SD)， AUC_{∞} 為 11.95 ± 2.51 微克·小時/毫升。Abacavir與人類血漿蛋白的結合率約為50%，且不受濃度影響。血液與血漿中的整體藥物相關放射性濃度完全相同，這表示abacavir會迅速分佈進入紅血球。Abacavir的主要排除途徑為經由酒精脫氫酶的作用代謝成5'-羧酸化合物，以及經由葡萄糖醛酸轉移酶的作用代謝成5'-葡萄糖醛酸化合物。在單次投藥試驗中，所觀察到的排除半衰期($t_{1/2}$)為 1.54 ± 0.63 小時。靜脈給藥之後，總體清除率為 0.80 ± 0.24 升/小時/公斤(平均值 \pm SD)。

Dolutegravir：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。體外試驗顯示，dolutegravir是P-醣蛋白的受質。Dolutegravir的絕對生體可用率目前尚未確立。根據體內試驗的資料，dolutegravir會與人類血漿蛋白高度結合($\geq 98.9\%$)，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。

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。口服投予單劑[14C] 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%)、以及其水解氮端去烷基水解產物(總劑量的3.6%)。以未改變的形態經由腎臟排除的藥物低於總劑量的1%。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，擬似清除率(CL/F)為1.0升/小時。

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。

表6. 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 (%CV)
AUC ₍₀₋₂₄₎ (微克·小時/毫升)	53.6 (27)
C _{max} (微克/毫升)	3.67 (20)
C _{min} (微克/毫升)	1.11 (46)

腦脊髓液(CSF)：在11位未曾接受治療的受試者中，以dolutegravir每日50毫克加abacavir/lamivudine治療2週之後，投藥後2至6小時的CSF中位dolutegravir濃度為18 ng/mL (範圍：4 ng/mL至23.2 ng/mL)。此項發現的臨床關聯性目前尚未確立。

Lamivudine：Lamivudine在口服之後會快速吸收進入體內，且分佈範圍極廣。對60位健康受試者多次口服投予lamivudine 300毫克每日一次的劑量7天之後，穩定狀態C_{max} (C_{max,ss})為2.04±0.54微克/毫升(平均值±SD)，24小時穩定狀態AUC (AUC_{24,ss})為8.87±1.83微克·小時/毫升。血漿蛋白結合率極低。約有70%的lamivudine靜脈注射劑量會以未改變的形態在尿液中檢出。代謝是lamivudine的次要排除途徑。在人體內，唯一已知的代謝物為trans-sulfoxide代謝物(12小時後約相當於口服劑量的5%)。在大部份投予單劑藥物並於投藥達48或72小時後採集血漿樣本的試驗中，所觀察到的平均排除半衰期(t_{1/2})為13至19小時。在感染HIV-1的受試者中，總體清除率為398.5±69.1毫升/分鐘(平均值±SD)。

食物對口服吸收的影響

TRIUMEQ可與食物併服，亦可不與食物併服。整體而言，和空腹狀態相比較，對健康成人受試者隨高脂餐食(53%脂肪，869大卡)投予TRIUMEQ會導致abacavir的C_{max}降低，以及dolutegravir的C_{max}與AUC升高。Lamivudine的暴露量並不會受到食物的影響。隨高脂餐食給藥時，abacavir的C_{max}會降低23%，dolutegravir的C_{max}與AUC分別會升高37%與48%。

特殊族群

腎功能不全病人：目前已對腎功能不全病人做過TRIUMEQ個別成分之藥物動力學評估 (參見abacavir、dolutegravir及lamivudine各別的美國版處方資訊)。

肝功能不全病人：目前已對不同程度的肝功能不全病人做過TRIUMEQ個別成分之藥物動力學評估 (參見abacavir、dolutegravir及lamivudine各別的美國版處方資訊)。

孕婦：Abacavir：曾針對25位於最後一個孕期接受abacavir 300毫克每日兩次治療的孕婦評估abacavir的藥物動力學。懷孕期間的abacavir暴露量(AUC)和產後及感染HIV之非懷孕歷史對照病人中的暴露量大致相同。和abacavir經由被動擴散通過胎盤相符合，出生時之新生兒臍帶血樣本中的abacavir濃度基本上和分娩時的母親血漿濃度相同。

Lamivudine：有2項在南非進行的臨床試驗曾針對36位孕婦評估lamivudine的藥物動力學。

Lamivudine在孕婦中的藥物動力學表現和非懷孕成人及產後婦女中的觀察結果大致相同。母親、新生兒和臍帶血樣本中的lamivudine濃度大致相同。

兒童病人：對兒童病人使用TRIUMEQ的個別成份 (abacavir、dolutegravir與lamivudine)治療的藥物動力學已被評估。

Dolutegravir：在感染HIV-1且服用dolutegravir的病人上發現dolutegravir的藥物動力學在成人(一

天一次50毫克dolutegravir)與至少40公斤的兒童 (n=14)上表現類似。[參見12.2小兒受試者]

表7. Dolutegravir在小兒病人中達到穩定狀態的藥物動力學參數

體重(人數)	TIVICAY的劑量	Dolutegravir藥物動力學參數估計值 平均值(%變異係數)		
		C _{max} (mcg/mL)	AUC ₍₀₋₂₄₎ (mcg.h/mL)	C ₂₄ (mcg/mL)
≥40公斤(14人)	一天一次50毫克	3.89 (43)	50.1 (53)	0.99 (66)

Abacavir和lamivudine：在體重40公斤以上之兒童病人服用KIVEXA (abacavir和lamivudine)一天一次的藥物動力學資料有限。在小兒族群上的建議劑量是依據一項具控制組臨床試驗的安全性和療效而來，其病人服用3TC和ZIAGEN的組合或Kivexa複方。請參閱3TC和ZIAGEN個別仿單內的小兒病人藥物動力學資訊。[參見3.1用法用量和12.2小兒受試者]

老年病人：利用成人試驗之整合藥物動力學資料所進行的族群分析顯示，年齡對dolutegravir的藥物動力學並無任何具臨床關聯性的影響。目前尚未對65歲以上的病人評估過abacavir或lamivudine的藥物動力學。

男性和女性：根據現有針對個別成分(dolutegravir、abacavir或lamivudine)進行分析的資料，個別成分的藥物動力學皆無任何明顯或具臨床關聯性的性別相關差異。

種族：根據現有針對個別成分(dolutegravir、abacavir或lamivudine)進行分析的資料，個別成分的藥物動力學皆無任何明顯或具臨床關聯性的種族相關差異。

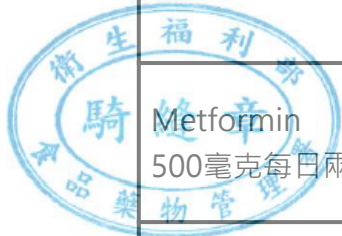
藥物交互作用研究

在此論及的藥物交互作用試驗都是以單獨使用dolutegravir、abacavir及/或lamivudine的方式所進行的試驗；目前尚未曾以合併使用abacavir、dolutegravir與lamivudine的方式進行過任何藥物交互作用試驗。一般認為dolutegravir、abacavir與lamivudine之間應該不會發生任何具臨床意義的藥物交互作用。

針對TRIUMEQ個別成分相關的已確立及其他可能具重要意義之藥物-藥物交互作用的給藥建議如第7.3節說明。[參見7.3已確立及其他可能具重要意義的藥物交互作用]

表8. Dolutegravir對併用藥物之藥物動力學特性的影響

併用藥物和劑量	Dolutegravir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)
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)
Metformin 500毫克每日兩次	50毫克每日一次	15 ^a	1.66 (1.53至1.8)	1.79 (1.65至1.9)	—



			1)	3)	
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	25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 25毫克每日一次	50毫克每日一次	16	1.10 (0.99至1.22)	1.06 (0.98至1.16)	1.21 (1.07至1.38)
Tenofovir disoproxilfumarate 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)

^a該受試者人數代表已經過評估之最大受試者人數

表9. 併用藥物對Dolutegravir之藥物動力學特性的影響

併用藥物和劑量	Dolutegravir的劑量	n	Dolutegravir合併/未合併併用藥物時 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
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0.7)	0.43 (0.35至0.5)	0.25 (0.18至0.3)



			3)	4)	4)
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毫克每日兩次	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)
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)
Boceprevir 800毫克每8小時一次	50毫克每日一次	13	1.05 (0.96至1.15)	1.07 (0.95至1.20)	1.08 (0.91至1.28)
碳酸鈣1,200毫克	單劑50毫克	12	0.63	0.61	0.61



同時投藥(空腹)			(0.50至0.8 1)	(0.47至0.8 0)	(0.47至0.8 0)
碳酸鈣1,200毫克 同時投藥(餐後)	單劑50毫克	11	1.07 (0.83至1.3 8)	1.09 (0.84至1.4 3)	1.08 (0.81至1.4 2)
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1.2 9)	0.94 (0.72至1.2 3)	0.90 (0.68至1.1 9)
Carbamazepine 300毫克每日兩次	50毫克每日一次	16 c	0.67 (0.61至0.7 3)	0.51 (0.48至0.5 5)	0.27 (0.24至0.3 1)
Daclatasvir 60毫克每日一次	50毫克每日一次	12	1.29 (1.07至1.5 7)	1.33 (1.11至1.5 9)	1.45 (1.25至1.6 8)
Ferrous fumarate 324毫克 同時投藥(空腹)	單劑50毫克	11	0.43 (0.35至0.5 2)	0.46 (0.38至0.5 6)	0.44 (0.36至0.5 4)
Ferrous fumarate 324毫克 同時投藥(餐後)	單劑50毫克	11	1.03 (0.84至1.2 6)	0.98 (0.81至1.2 0)	1.00 (0.81至1.2 3)
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1.2 1)	0.95 (0.77至1.1 5)	0.92 (0.74至1.1 3)
綜合維他命(One-A-Day) 同時投藥	單劑50毫克	16	0.65 (0.54至0.7 7)	0.67 (0.55至0.8 1)	0.68 (0.56至0.8 2)
Omeprazole 40毫克每日一次	單劑50毫克	12	0.92 (0.75至1.1 1)	0.97 (0.78至1.2 0)	0.95 (0.75至1.2 1)
Prednisone 60毫克每日一次·漸減	單劑50毫克	12	1.06 (0.99至1.1 4)	1.11 (1.03至1.2 0)	1.17 (1.06至1.2 8)
Rifampin ^a 600毫克每日一次	50毫克每日兩次	11	0.57 (0.49至0.6 5)	0.46 (0.38至0.5 5)	0.28 (0.23至0.3 4)
Rifampin ^b 600毫克每日一次	50毫克每日兩次	11	1.18 (1.03至1.3)	1.33 (1.15至1.5)	1.22 (1.01至1.4)



			7)	3)	8)
Rifabutin 300毫克每日一次	單劑50毫克	9	1.16 (0.98至1.3 7)	0.95 (0.82至1.1 0)	0.70 (0.57至0.8 7)

^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該受試者人數代表已經過評估之最大受試者人數。

Abacavir或Lamivudine：在此論及的藥物交互作用都是使用abacavir或lamivudine之單方製劑所進行的試驗為基礎。

Abacavir和lamivudine對其他藥物製劑之藥物動力學的影響：體外試驗的結果顯示，abacavir有可能抑制CYP1A1並有可能有限地抑制經由CYP3A4的代謝作用。Lamivudine並不會抑制或誘發CYP3A4。Abacavir和lamivudine並不會抑制或誘發其他CYP酵素(如CYP2C9或CYP2D6)。體外試驗的結果顯示，abacavir和lamivudine達到治療暴露量時並不會影響以下運輸蛋白受質的藥物動力學：OATP1B1/3, BCRP or P-gp, OCT1, OCT2, OCT3 (只有lamivudine), 或 MATE1 與 MATE2-K。Abacavir、Dolutegravir和Lamivudine：當感染HIV-1的受試者合併服用TRIUMEQ與單一劑量的riociguat (0.5毫克)，其riociguat AUC(∞)比健康受試者的riociguat AUC(∞)高，原因為abacavir對CYP1A1的抑制作用。根據兩個研究所發現的結果，還未能完全得知其增加riociguat暴露量的實質重要性[參見7.3已確立及其他可能具重要意義的藥物交互作用]。

其他藥物製劑對abacavir和lamivudine之藥物動力學的影響：Abacavir在體外試驗中不是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。Abacavir在體外試驗中是BCRP與Pgp的受質，然而考量其絕對生體可用率 (87%)，調控這些運輸蛋白也不太可能造成臨床上abacavir濃度的顯著影響。Lamivudine在體外試驗中是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Pgp及BCRP的受質，然而考量其絕對生體可用率 (87%)，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。

酒精：Abacavir對酒精的藥物動力學特性並無任何影響，酒精會降低abacavir的排除作用，從而導致整體暴露量升高。

干擾素 α ：一項針對19位健康男性受試者所進行的試驗顯示，lamivudine與干擾素之間並無任何明顯的藥物動力學交互作用。

Methadone：在一項針對11位接受methadone維持治療(每日40毫克及90毫克)並使用600毫克abacavir每日兩次(目前之建議劑量的兩倍)治療之HIV-1感染病人所進行的試驗中，口服methadone的清除率升高了22% (90% CI：6%至42%) [參見7.3已確立及其他可能具重要意義的藥物交互作用]。加入methadone並不會對abacavir的藥物動力學特性造成任何具臨床意義的影響。

Ribavirin：體外試驗的資料顯示，ribavirin會降低lamivudine、stavudine及zidovudine的磷酸化作用。不過，將ribavirin與lamivudine (n=18)、stavudine (n=10)或zidovudine (n=6)合併投予作為合併感染HIV-1/HCV之受試者的多重藥物治療的一部份時，並未觀察到任何藥物動力學交互作用(如血漿濃度或細胞內三磷酸化活性代謝物濃度)或藥效學交互作用(如HIV-1/HCV病毒學抑制作用喪失)。

山梨糖醇(賦形劑)：在一開放式、隨機序列、4期、交叉設計試驗中，16位健康受試者分別服用單一劑量300毫克的lamivudine口服液或加入3.2克、10.2克、或13.4克的山梨糖醇於300毫克的lamivudine口服液中服用，發現併用lamivudine和山梨糖醇，會依山梨糖醇劑量的多寡，造成lamivudine以下藥物動力學參數下降：lamivudine AUC₍₀₋₂₄₎ (分別為20%、39%和44%)，AUC(∞) (分別為14%、32%和36%)和C_{max} (分別為28%、52%和55%)下降。

Abacavir、Lamivudine、Zidovudine：有一項交叉設計的藥物交互作用試驗曾針對15位感染HIV-1的受試者評估單獨投予或合併投予單劑abacavir (600毫克)、lamivudine (150毫克)及zidovudine (300毫克)的結果。分析結果顯示，abacavir的藥物動力學並不會因為加入lamivudine或zidovudine或合併加入lamivudine與zidovudine而出現具臨床關聯性的變化。Lamivudine的暴露量(AUC降低15%)與zidovudine的暴露量(AUC升高10%)並未因同時投予abacavir而出現具臨床關聯性的變化。

Lamivudine與Zidovudine：對12位感染HIV-1但無症狀的成人病人投予單劑zidovudine (200毫克)合併多重劑量的lamivudine (每12小時300毫克)之後，lamivudine與zidovudine的藥物動力學皆未出現任何具臨床意義的改變。

其他併用藥物對abacavir或lamivudine的影響如表10所示。

表10. 併用藥物對Abacavir或Lamivudine的影響

併用藥物和劑量	藥物與劑量	n	Abacavir或Lamivudine的濃度		併用藥物的濃度
			AUC	變動範圍	
酒精0.7克/公斤	Abacavir 單劑600 毫克	2 4	↑ 4 1%	90% CI : 35% 至48%	↔ ^a
Nelfinavir每8小時750毫克x7至10天	Lamivudine 單劑150 毫克	1 1	↑ 1 0%	95% CI : 1%至 20%	↔
每天Trimethoprim 160毫克/Sulfamethoxazole 800毫克x5天	Lamivudine 單劑300 毫克	1 4	↑ 4 3%	90% CI : 32% 至55%	↔

↑ = 升高；↔ = 無明顯變化；AUC = 濃度時間曲線下面積；CI = 信賴區間。

^a此項藥物-藥物交互作用僅針對男性進行評估。

12 臨床試驗資料

12.1 成人受試者

TRIUMEQ的療效係依據一項針對未曾接受抗反轉錄病毒藥物治療之受試者所進行之隨機對照試驗(SINGLE試驗(ING114467, NCT01263015)) (96週前為雙盲試驗，96至144週為開放性試驗階段)及其他針對未曾接受治療之受試者所進行之試驗的資料。請參見TIVICAY的完整處方資訊。Dolutegravir (合併至少兩種活性背景藥物)對曾經接受治療但未曾使用INSTI之受試者的療效係依據SAILING試驗(ING11762, NCT01231516)的資料(參見TIVICAY的處方資訊)。

未曾接受治療的受試者

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與lamivudine (KIVEXA)或固定劑量之efavirenz/tenofovir/emtricitabine disoproxil fumarate (ATRIPLA)的治療。在基線期，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含量大於100,000 copies/mL，並有53%的CD4+細胞計數低於350 cells/mm³；兩個治療組的這些特性大致相似。

SINGLE試驗第144週(96週雙盲階段後的開放性階段分析)結果如表11所示。

表11. 在SINGLE試驗中，隨機分組治療144週後的病毒學治療結果(快捷演算法)

	TIVICAY+KIVEXA 每日一次 (n=414)	ATRIPLA 每日一次 (n=419)
HIV-1 RNA <50 copies/mL	71%	63%
治療組間差異 ^a	8.3% (95% CI: 2.0%, 14.6%) ^d	
病毒學無反應 ^b	10%	7%
未<50 copies/mL之範圍的資料	4%	<1%
因缺乏療效而停藥	3%	3%
因其他原因未受抑制時而停藥	3%	4%
無病毒學資料	18%	30%
原因		
因不良事件或死亡而中斷試驗/停用試驗藥物 ^b	4%	14%
因其他原因而中斷試驗/停用試驗藥物 ^c	12%	13%
無此時間範圍內的資料，但仍繼續參與試驗	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)^e		
≤100,000	73%	64%
>100,000	69%	61%
性別		
男性	72%	66%
女性	69%	48%
種族		

白人	72%	71%
非裔美國人/非裔/其他	71%	47%

^a依預設分層因子進行修正。

^b包括因任何時間點不良事件或死亡而中斷治療的受試者，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週評估，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週評估，接受TIVICAY治療組的病毒學治療成功率為88%，ATRIPLA組則為81%，治療組間差異為7.4% (95% CI：2.5%, 12.3%)。

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)。

曾經接受治療的受試者

在SAILING試驗中，有715位受試者被納入療效與安全性分析(請參見TIVICAY的完整處方資訊)。在第48週時，有71%隨機分配至TIVICAY加背景療法組的受試者及64%隨機分配至raltegravir加背景療法組的受試者達到HIV-1 RNA含量低於50 copies/mL的效果(治療組間差異及95% CI：7.4% [0.7%, 14.2%])。

12.2 小兒受試者

Triumeq的個別成分用來治療HIV-1感染的小兒族群療效是依據IMPAACT P1093試驗 (NCT01302847)或ARROW試驗 (NCT02028676)，其結論如下：

在一隨機分配、多中心 (ARROW)的臨床試驗中，至少25公斤未曾治療之HIV-1感染受試者 (n=336) 隨機分配服用每日一次abacavir和lamivudine與第三種抗反轉錄病毒藥物，其服用abacavir 600毫克和lamivudine 300毫克的組合或是Kivexa複方。在第96週，67%服用每日一次abacavir, lamivudine和第三種抗反轉錄病毒藥物的受試者其體內HIV-1的RNA數量少於每毫升80 copies。

在一48週的開放式、多中心、尋找劑量的臨床試驗 (IMPAACT P1093)，包含6至未滿18歲有治療經驗、未曾使用過INSTI的HIV-1感染兒童，服用dolutegravir和其他抗反轉錄病毒藥物，其中12歲至未滿18歲之兒童加入Cohort I而6歲至未滿12歲之兒童加入Cohort IIA。在第48週時，61% (14/23)的12歲至未滿18歲兒童服用dolutegravir (Tivicay)加上最佳的基礎藥物組合治療，達到體內HIV-1的RNA數量少於每毫升50 copies的病毒反應。比較兩個Cohort，在第48週時有67% (16/24) 至少40公斤的兒童達到病毒抑制的效果。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

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；容許溫度變化範圍介於15°C至30°C (59°F至86°F) [參見《美國藥典》的受控室溫]。

13.4 儲存注意事項

請以原始包裝存放及調劑，避免接觸濕氣，並保持藥瓶密封。切勿移除乾燥劑。

14 病人使用須知

請囑咐病人詳閱核准的藥品仿單 (用藥說明書)。

藥物交互作用

TRIUMEQ可能與很多藥物產生交互作用，因此應囑咐病人，如果他們正在使用任何其他處方藥、非處方藥或草藥產品包括聖約翰草(St. John's wort)，應告知健康照護人員。[參見4.禁忌、5.1警語/注意事項和7.交互作用]

過敏反應

請告知病人：

- 每次開立新TRIUMEQ處方與領藥時，藥師將發放記載abacavir過敏反應症狀及其他產品資訊的用藥說明書與警示卡，並囑咐病人閱讀用藥說明書與警示卡以獲知任何可能與TRIUMEQ有關的新資訊。
- 要隨身攜帶警示卡。
- 如何辨識過敏反應[參見警語及5.1警語/注意事項]。
- 如果他們出現和過敏反應相符合的症狀，應立即聯絡健康照護人員，以確認是否應停用TRIUMEQ。
- 如果未立即停用TRIUMEQ，過敏反應可能會更加惡化，並可能導致必須住院治療或死亡。
- 發生過敏反應之後，不可重新開始使用TRIUMEQ或任何其他含有abacavir成分的產品，因為可能會在數小時內發生更為嚴重的症狀，包括具生命威脅性的低血壓及死亡。
- 如果發生過敏反應，應丟棄剩餘未使用的TRIUMEQ且避免再使用Abacavir。
- 如果及時發現並立即停用TRIUMEQ，過敏反應通常都可逆轉。
- 如果因出現過敏症狀以外的原因(如藥物供應中斷)而中斷使用TRIUMEQ，重新開始使用abacavir時可能會發生嚴重或致命的過敏反應。
- 切勿在未向醫師諮詢的情況下重新開始使用TRIUMEQ或任何其他含有abacavir成分的產品，且只有在病人或其他人能夠立即獲得醫療照護的情況下才可重新開始使用。
- 在對TRIUMEQ產生過敏反應之後，不可重新開始使用TRIUMEQ或任何其他含有dolutegravir成分的產品。

肝毒性

告知病人TRIUMEQ的成分dolutegravir曾有報告指出有肝毒性 [詳見5.1警語/注意事項和8.2臨床試驗經驗]。告知病人建議在使用TRIUMEQ治療時監測肝毒性。

合併感染B型肝炎的病人治療後肝炎惡化

應告知合併感染HIV-1與HBV的病人，有些病人曾在停止使用lamivudine治療時出現肝病惡化的現象。應建議病人和醫師討論是否改變治療的方式[參見5.1警語/注意事項]。

乳酸中毒/肝臟腫大

應告知病人，有些HIV治療藥物(包括TRIUMEQ)可能會引發一種罕見但嚴重的症狀，即乳酸中毒合併肝臟腫大[參見加框警語、5.1警語/注意事項]。

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)，與醫生討論服用TRIUMEQ的風險與效益，以決定在受孕到第一孕期期間是否應考慮以其他替代藥物治療。建議病人如果已確認於第一孕期懷

孕中，應與醫師聯絡 [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]。

建議服用TRIUMEQ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

病人開始使用抗反轉錄病毒治療包括TRIUMEQ，若不久後有任何因先前的感染而產生發炎徵兆或症狀，建議病人應立即告知他們的醫生 [參見5.1警語/注意事項]。

懷孕登記庫

建議告知病人美國有懷孕暴露登記庫來監測懷孕婦女服用TRIUMEQ對於生產結果的影響 [詳見6.1懷孕]。

哺乳

指導婦女若感染HIV-1，因為HIV-1會透過母乳傳遞給嬰兒，故不要哺餵母乳 [詳見6.2哺乳]。

忘記服藥

指導病人假如忘記服用TRIUMEQ，當記起時應盡速服用。建議病人勿於下次服用雙倍劑量或是超出處方劑量 [詳見3.1用法用量]。

取得醫療指示

應囑咐病人在開始TRIUMEQ治療前閱讀用藥說明書，並在每次領取新處方箋時重新閱讀一次。應囑咐病人，如果出現任何異常的症狀，或任何已知的症狀持續不退或出現惡化的現象，應告知他們的醫師或藥師。

儲存

應囑咐病人要將TRIUMEQ存放於原始包裝中，避免接觸濕氣，並保持藥瓶密封。切勿移除乾燥劑。

15 其他

3TC、KIVEXA、TIVICAY、TRIUMEQ及ZIAGEN皆為ViiV Healthcare公司集團的註冊商標。

ZEFFIX為GSK公司集團的註冊商標。

其他商品名皆為其各別所屬廠商的註冊商標，而非ViiV Healthcare公司集團的註冊商標。這些商品的製造廠商皆不隸屬於ViiV Healthcare公司集團，也不能為ViiV Healthcare公司集團或其產品提供保證。



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,
UK LIMITED UNITED KINGDOM

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

112.07.26

DELPHARM POZNAŃ SPÓŁKA
AKCYJNA

UL. GRUNWALDZKA 189, 60-322 POZNAŃ, POLAND



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