

## 三恩美膜衣錠

### TRIUMEQ Film-Coated Tablets

(dolutegravir, abacavir, and lamivudine)

衛部藥輸字第 026518 號

本藥須由醫師處方使用

#### 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 [參見警語及注意事項 (5.1)]。

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 [參見禁忌 (4)、警語及注意事項 (5.1)]。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 [參見警語及注意事項 (5.1)]。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 [參見禁忌 (4)、警語及注意事項 (5.1)]。

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 [警語及注意事項 (5.1)]。

##### 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 [參見警語及注意事項 (5.2)]。

## 1 適應症與用途

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[參見微生物學 (12.4)]。
- 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。

## 2 劑量與用法

### 2.1 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、警語及注意事項(5.1)]。

### 2.2 開始服用 TRIUMEQ 前之驗孕

育齡之青少年或成人在開始服用 TRIUMEQ 前應進行驗孕 [參見警語及注意事項 (5.6) 特定族群之使用 (8.1, 8.3)]

### 2.3 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。

### 2.4 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。

### 2.5 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 50 毫升/分鐘的病人 [參見特殊族群之使用 (8.6)]。
- 輕度肝功能不全病人。中度或重度肝功能不全病人禁用 TRIUMEQ [參見禁忌症 (4)、特殊族群之使用 (8.7)]

### 3 劑型與含量規格

TRIUMEQ 為紫色、兩面凸起的橢圓形錠劑，一面刻有「572 Tr1」字樣。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 [參見性狀說明 (11)]。

### 4 禁忌

TRIUMEQ 禁用於下列病人：

- 帶有 HLA-B\*5701 對偶基因 [參見警語及注意事項 (5.1)]。
- 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 [參見藥物交互作用 (7)]。
- 中度或重度肝功能不全 [參見特殊族群之使用 (8.7)]。

### 5 警語及注意事項

#### 5.1 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 [參見不良反應 (6.1)]。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 過敏反應的機率为 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。

### 5.2 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。

### 5.3 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 ZEFFIX (lamivudine) 的完整處方資訊。

#### 5.4 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 [參見不良反應 6.1]。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 [參見不良反應(6.1)]。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。

#### 5.5 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。

#### 5.6 胚胎-胎兒毒性

一個觀察性研究顯示，在受孕和懷孕初期時服用 dolutegravir (TRIUMEQ 的一個成分)，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，且確切的受孕日難以確認，故從受孕到第一孕期間應考慮以其他治療代替 TRIUMEQ [參見特定族群之使用 (8.1)]。

育齡之青少年或成人在開始服用 TRIUMEQ 前應進行驗孕，以避免在第一孕期服用 TRIUMEQ [參見劑量與用法 (2.2)]。除非無可行的替代療法，不建議正主動嘗試懷孕的青少年和成人開始 TRIUMEQ 的治療 [參見特定族群之使用 (8.1, 8.3)]。

建議育齡之青少年和成人，應持續地使用有效的避孕方式 [參見特定族群之使用 (8.1, 8.3)]。

假如正在服用 TRIUMEQ 之育齡青少年和成人正主動嘗試懷孕，或已經確認懷孕於第一孕期中，需評估繼續服用 TRIUMEQ 相較於轉換成其他抗反轉錄病毒藥物治療的風險與效益，並考慮轉換成其他治療 [參見特定族群之使用 (8.1, 8.3)]。

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。

#### 5.7 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 [參見禁忌(4)、藥物交互作用(7.3)]：

- 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 5。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。

## 5.8 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。

## 5.9 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 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：

- 嚴重且有時會致命的過敏反應[參見加框警語、警語及注意事項(5.1)]。
- B 型肝炎惡化[參見加框警語、警語及注意事項(5.3)]。
- 肝毒性 [參見警語及注意事項(5.4)]
- 乳酸中毒及嚴重肝臟腫大合併脂肪肝 [參見警語及注意事項(5.5)]
- 免疫重建症候群[參見警語及注意事項(5.8)]。
- 心肌梗塞[參見警語及注意事項(5.9)]。

### 6.1 臨床試驗的經驗

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、警語及注意事項(5.1)]，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[參見警語及注意事項(5.1)]，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 2 所示。

表 2. 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 (n=414)	ATRIPLA 每日一次 (n=419)
精神		
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 <sup>a</sup>	<1%	6%
耳朵與內耳迷路		
眩暈	0	2%

<sup>a</sup> 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、高三酸甘油脂血症。

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 3 所示。血脂值相較於基線值的平均變化如表 4 所示。

表 3. 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(>2.5-5.0 x ULN)	3%	5%
第 3 至 4 級(>5.0 x ULN)	1%	<1%
AST		
第 2 級(>2.5-5.0 x ULN)	3%	4%
第 3 至 4 級(>5.0 x ULN)	1%	3%
肌酸激酶		
第 2 級(6.0-9.9 x ULN)	5%	3%
第 3 至 4 級( $\geq$ 10.0 x ULN)	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(>1.5-3.0 x ULN)	11%	11%
第 3 至 4 級(>3.0 x ULN)	5%	4%
整體嗜中性白血球		
第 2 級( $0.75-0.99 \times 10^9$ )	4%	5%
第 3 至 4 級( $<0.75 \times 10^9$ )	3%	3%

ULN=正常值上限。

表 4. 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<sup>a</sup>)

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

<sup>a</sup> 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)[參見警語及注意事項(5.2)]。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[參見臨床藥理學(12.2)]。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、血糖與三酸甘油脂升高。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議題。

### Dolutegravir

IMPAACT 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[參見特殊族群之使用(8.4)、臨床試驗(14.2)]。

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。

#### 6.2 上市後的使用經驗

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[參見警語及注意事項 (5.1)、不良反應 (6.1)]。

**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 [不良反應 (6.1)]。

## 7 藥物交互作用

### 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) ( $IC_{50}=1.93 \mu M$ )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[參見禁忌(4)、藥物交互作用(7.3)]。

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-糖蛋白(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、或多重抗藥蛋白(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 ethinyl estradiol 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 5) [參見藥物交互作用(7.3)、臨床藥理學(12.3)]。

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[參見禁忌症 (4)和臨床藥理學(12.3)]。

表 5. Dolutegravir 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

併用藥物類別： 藥物名稱	對濃度的影響	臨床建議
<i>HIV-1 抗病毒劑</i>		
非核苷反轉錄酶抑制劑： Etravirine <sup>a</sup>	↓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 <sup>a</sup>	↓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 <sup>a</sup> Tipranavir/ritonavir <sup>a</sup>	↓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。
<i>其他藥物</i>		
抗心律不整劑： Dofetilide	↑Dofetilide	與 TRIUMEQ 併用為禁忌症 [參見禁忌症 (4)]
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 <sup>a</sup>	↓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。
含有多價陽離子(如鎂或鋁)的藥物： 含有陽離子的制酸劑 <sup>a</sup> 或 緩瀉劑 Sucralfate 經緩衝調整的藥物 (Buffered medications)	↓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 <sup>a</sup>	↓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 <sup>a</sup>	↑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 <sup>a</sup>	↓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。
-----------------------	---------------	--

<sup>a</sup> 交互作用的影響程度請參見臨床藥理學(12.3) 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[參見臨床藥理學(12.3)]。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。[參見臨床藥理學 (12.3)]

## 8 特殊族群之使用

### 8.1 懷孕

#### 風險總結

在一個生育結果調查研究的資料發現，與受孕時服用不含 dolutegravir 成分的抗反轉錄病毒處方相比，服用 dolutegravir (TRIUMEQ 的其中一個成分)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。此外，雖然在服用 dolutegravir 後觀察到的 5 例生育缺陷中的 2 例(腦膨出和枕骨裂露腦)常被稱為神經管缺陷，但有可會於神經管閉合後才發生；其發生時間可能會晚於懷孕後六週，不過仍在第一孕期內。因目前對於與服用 dolutegravir 相關之神經管缺陷類型的了解有限，且確切的受孕日難以確認，故從受孕到第一孕期間應考慮以其他治療代替 TRIUMEQ。除非無可行的替代療法，不建議正主動嘗試懷孕的青少年和成人開始 TRIUMEQ 的治療(參見試驗資料)。

假如正在服用 TRIUMEQ 之育齡青少年和成人正主動嘗試懷孕，或已經確認懷孕於第一孕期中，需評估繼續服用 TRIUMEQ 相較於轉換成其他抗反轉錄病毒藥物治療的風險與效益，並考慮轉換成其他治療。告知懷孕青少年和成人關於從受孕到第一孕期間胚胎接觸到 TRIUMEQ 的可能風險。需考量如換藥的可行性、耐受性、維持病毒抑制的能力、傳染給嬰兒的風險等因素，進行相較於神經管缺陷之風險的風險效益評估[參見警語及注意事項(5.6)]。

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(Cmax)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 1,683 件案例中，有 5 例(0.3%) 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 0.1% (15/14,792)，在未感染 HIV 的組別中是 0.08% (70/89,372)。服用 dolutegravir 的這 5 位案例分別是各 1 例腦膨出、無腦畸形、枕骨裂露腦及 2 例脊髓脊膜膨出。在同一個研究中，女性於懷孕期間開始 dolutegravir 治療而最終分娩的 3,840 件案例中，有 1 例嬰兒(0.03%) 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 5,952 件案例中，有 3 例嬰兒(0.05%) 有神經管缺陷。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。

**Abacavir**：基於 APR 中超過 2000 名服用 abacavir 懷孕婦女最後活產(包括超過 1000 名在第一孕期)的前瞻性研究，服用 abacavir 的生育缺陷整體風險比起背景[美國大都會亞特蘭大先天性缺陷研究計畫(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 2.9% (95%信賴區間為 2.0%-4.1%)，第二和三孕期則是 2.7% (95%信賴區間為 1.9%-3.7%)。

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。  
[參見臨床藥理學 (12.3)]

**Lamivudine**：基於 APR 中超過 11000 名服用 lamivudine 懷孕婦女最後活產(包括超過 4500 名在第一孕期)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 2.6%-3.6%)，第二和三孕期則是 2.8% (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 Cmax 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(Cmax)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。

## 8.2 授乳

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 和 lamivudine 會分泌到母乳中。當投予 dolutegravir 於哺乳大鼠上，dolutegravir 亦會分泌到母乳（詳見數據）。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。

#### 數據

動物資料：在投予單一口服劑量每公斤 50 毫克於大鼠授乳第 10 天，dolutegravir 是分泌到大鼠乳汁的主要藥物相關成分，其乳汁濃度於投藥 8 小時後約為母體血漿濃度的 1.3 倍

### 8.3 女性和男性之生育潛能

驗孕：

育齡之青少年或成人在開始服用 TRIUMEQ 前進行驗孕 [參見劑量與用法 (2.2)]。

避孕：

假如正在服用 TRIUMEQ 之育齡青少年和成人正主動嘗試懷孕，或已經確認懷孕於第一孕期中，需評估繼續服用 TRIUMEQ 相較於轉換成其他抗反轉錄病毒藥物治療的風險與效益，並考慮轉換成其他治療 [參見警語及注意事項 (5.6)、特定族群之使用 (8.1)]。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。

### 8.4 兒童之使用

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)。 [參見不良反應 (6.2) 和臨床試驗 (14.2)]

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 [參見不良反應 (6.2)、臨床藥理學 (12.3) 和臨床試驗 (14.2)]

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。 [參見臨床藥理學 (12.3)]

### 8.5 老年人之使用

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 [參見臨床藥理學 (12.3)]。

## 8.6 腎功能不全的病人

TRIUMEQ 並不建議用於肌酸酐清除率低於 50 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 50 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[參見臨床藥理學(12.3)]。

## 8.7 肝功能不全的病人

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[參見臨床藥理學(12.3)]。

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[參見禁忌症 (4)]。

## 10 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。

## 11 性狀說明

### TRIUMEQ

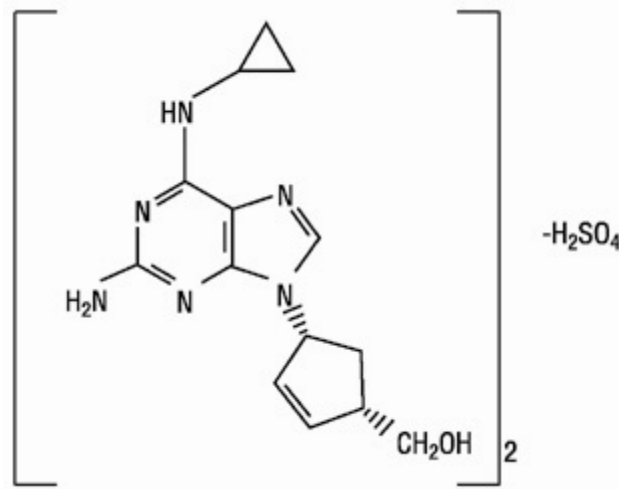
TRIUMEQ 含有具 HIV 抑制活性的 1 種 INSTI (dolutegravir)及 2 種核苷類似物(abacavir 與 lamivudine)。

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

### Abacavir Sulfate

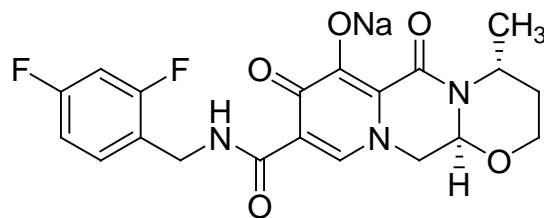
Abacavir sulfate 的化學名為(1*S*,*cis*)-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9*H*-purin-9-yl]-2-cyclopentene-1-methanol sulfate (salt) (2:1)。其分子式為(C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O)<sub>2</sub>•H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>，分子量為 670.76 克/莫耳。其結構式如下：



Abacavir sulfate 為白色至灰白色固體，可溶於水。

### Dolutegravir

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

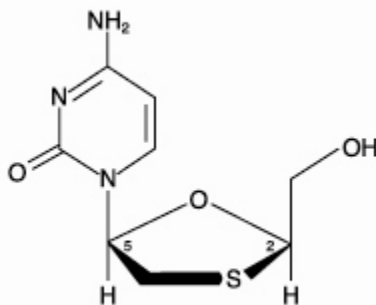


Dolutegravir sodium 為白色至淡黃色粉末，極微溶於水。

### Lamivudine

Lamivudine 的化學名為(2*R*,*cis*)-4-amino-1-(2-hydroxymethyl-1,3-oxathiolan-5-yl)-(1*H*)-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。

## 12 臨床藥理學

### 12.1 作用機制

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[參見微生物學(12.4)]。

### 12.2 藥效學

#### 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。

## 12.3 藥物動力學

### 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  $4.26 \pm 1.19$  微克/毫升(平均值 $\pm$ SD)， $AUC_{\infty}$  為  $11.95 \pm 2.51$  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  $1.54 \pm 0.63$  小時。靜脈給藥之後，總體清除率為  $0.80 \pm 0.24$  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 [ $^{14}C$ ] 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  $2.04 \pm 0.54$  微克/毫升(平均值 $\pm$ SD)，24 小時穩定狀態 AUC ( $AUC_{24,ss}$ ) 為  $8.87 \pm 1.83$  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  $398.5 \pm 69.1$  毫升/分鐘(平均值 $\pm$ 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**：目前尚未評估過腎功能不全對合併使用 abacavir、dolutegravir 與 lamivudine 治療的影響 (參見 abacavir、dolutegravir 及 lamivudine 各別的美國版處方資訊)。

**肝功能不全病人**：目前尚未評估過肝功能不全對合併使用 abacavir、dolutegravir 與 lamivudine 治療的影響 (參見 abacavir、dolutegravir 及 lamivudine 各別的美國版處方資訊)。

**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。[參見臨床試驗 (14.2)]

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 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 <sub>(0-24)</sub> (mcg.h/mL)	C <sub>24</sub> (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。 [參見建議劑量 (2.2)和臨床試驗 (14.2)]

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[參見藥物交互作用(7)].

**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 <sub>max</sub>	AUC	C <sub>τ</sub> 或 C <sub>24</sub>
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 <sup>a</sup>	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 <sup>a</sup>	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 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)

<sup>a</sup> 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 <sub>max</sub>	AUC	C <sub>T</sub> 或 C <sub>24</sub>
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)
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 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 <sup>c</sup>	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) 同時投藥	單劑 50 毫克	16	0.65 (0.54 至 0.77)	0.67 (0.55 至 0.81)	0.68 (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 <sup>a</sup> 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 <sup>b</sup> 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	單劑 50 毫克	9	1.16 (0.98 至 1.37)	0.95 (0.82 至 1.10)	0.70 (0.57 至 0.87)

<sup>a</sup> 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。

<sup>b</sup> 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。

<sup>c</sup> 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

Abacavir 和 lamivudine 並不會抑制或誘發 CYP 酵素 (如 CYP3A4, 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), or MATE1 and MATE2-K。

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 (Multidrug resistance-associated protein 2, MRP2) 或 MRP4 的受質。因此，調整這些運輸蛋白的藥物預期並不會影響 abacavir 在血清中的濃度。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 $\alpha$** ：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 $\alpha$ 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%) [參見藥物交互作用(7.3)]。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<sub>(0-24)</sub> (分別為 20%、39% 和 44%)，AUC<sub>(∞)</sub> (分別為 14%、32% 和 36%) 和 C<sub>max</sub> (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	24	↑41%	90% CI : 35% 至 48%	↔ <sup>a</sup>
Nelfinavir 每 8 小時 750 毫克 x 7 至 10 天	Lamivudine 單劑 150 毫克	11	↑10%	95% CI : 1% 至 20%	↔
每天 Trimethoprim 160 毫克 /Sulfamethoxazole 800 毫克 x 5 天	Lamivudine 單劑 300 毫克	14	↑43%	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。

<sup>a</sup> 此項藥物-藥物交互作用僅針對男性進行評估。

## 12.4 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 IC<sub>50</sub> 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(EC<sub>50</sub>)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 EC<sub>50</sub> 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 EC<sub>50</sub> 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 EC<sub>50</sub> 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<sub>IIIB</sub> 及 HIV-1<sub>BaL</sub> 的 EC<sub>50</sub> 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 EC<sub>50</sub> 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 B n=2 之外，其餘亞型 n=3)的中位 EC<sub>50</sub> 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 EC<sub>50</sub> 值為 24 to 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 EC<sub>50</sub> 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 B n=2 之外，其餘亞型 n=3)的中位 EC<sub>50</sub> 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 EC<sub>50</sub> 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、K219 E/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。

## 13 非臨床毒理學

### 13.1 致癌性、致突變性、生育力損害

#### 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。

## 13.2 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。

## 14 臨床試驗

### 14.1 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(ING111762, 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/mm<sup>3</sup>；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 <sup>a</sup>	8.3% (95% CI: 2.0%, 14.6%) <sup>d</sup>	



	<b>TIVICAY + KIVEXA 每日一次 (n=414)</b>	<b>ATRIPLA 每日一次 (n=419)</b>
<b>病毒學無反應<sup>b</sup></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%
<b>無病毒學資料 原因</b>	18%	30%
因不良事件或死亡而中斷試驗/停用試驗藥物 <sup>b</sup>	4%	14%
因其他原因而中斷試驗/停用試驗藥物 <sup>c</sup>	12%	13%
無此時間範圍內的資料，但仍繼續參與試驗	2%	3%
<b>HIV-1 RNA &lt;50 copies/mL 的受試者比例(%), 依基線特性分列</b>		
<b>血中病毒含量(copies/mL)<sup>e</sup></b>		
≤100,000	73%	64%
>100,000	69%	61%
<b>性別</b>		
男性	72%	66%
女性	69%	48%
<b>種族</b>		
白人	72%	71%
非裔美國人/非裔/其他	71%	47%

<sup>a</sup> 依預設分層因子進行修正。

<sup>b</sup> 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。

<sup>c</sup> 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。

<sup>d</sup> 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%)。

<sup>e</sup> 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/mm<sup>3</sup>，ATRIPLA 治療組則為 332 cells/mm<sup>3</sup>。修正後的治療組間差異及 95% CI 為 46.9 cells/mm<sup>3</sup> (15.6 cells/mm<sup>3</sup>, 78.2 cells/mm<sup>3</sup>) (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%])。

## 14.2 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。

## 16 包裝規格/儲存條件與操作

TRIUMEQ 錠劑(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) 為紫色、橢圓形、兩面凸起的膜衣劑，一面刻有「572 Tri」字樣。

30 錠塑膠(HDPE)瓶裝，附有可防兒童開啟的瓶蓋。

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。

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]。有效期限標示於包裝上。

## 17 病人諮詢須知

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。[參見禁忌 (4) 和藥物交互作用 (7)]

## **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[參見警語及注意事項(5.1、用藥說明書)]。
- 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 [詳見注意事項與警語(5.4)和不良反應(6.1)]。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[參見警語及注意事項(5.4)]。

## **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、警語及注意事項(5.2)]。

## **胚胎-胎兒毒性**

建議育齡之青少年和成人在懷孕到第一孕期間應考慮以其他治療代替 TRIUMEQ。建議育齡之青少年和成人在服用 TRIUMEQ 時若有計畫懷孕、已經懷孕或疑似懷孕，應告訴醫師 [參見警語與注意事項(5.6)、特定族群之使用 (8.1, 8.3)]。

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 [參見警語與注意事項(5.6)、特定族群之使用 (8.1, 8.3)]。

### **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 [參見警語及注意事項(5.8)]。

### **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 [詳見特殊族群之使用 (8.1)]。

### **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 [詳見特殊族群之使用 (8.2)]。

### **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 [詳見劑量與用法 (2)]。

### **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。

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。

版本：TW04 (US 11PI: IPI 13/ Mar 2020: 06 Aug 2019)

製造與包裝廠：GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.

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

藥商：荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司

地址：台北市忠孝西路一段66號24樓

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

©2020 ViiV Healthcare group of companies or its licensor.