

洛瓦梭膜衣錠
DOVATO film-coated tablets
(Dolutegravir/Lamivudine)

衛部藥輸字第 027860 號
本藥須由醫師處方使用

警語：合併感染 B 型肝炎病毒(HBV)與人類免疫不全病毒(HIV-1)的病人：出現 LAMIVUDINE 抗藥性 B 型肝炎病毒，以及 B 型肝炎惡化

所有感染 HIV-1 的病人在開始使用 DOVATO 治療之前或開始治療時，都應檢測是否感染 B 型肝炎病毒。曾有在使用含有 lamivudine 成分之抗反轉錄病毒藥物時出現具 lamivudine 抗藥性 B 型肝炎病毒的報告。對合併感染 HIV-1 與 HBV 的病人，如果要使用 DOVATO，應考慮進行額外的治療，以適當控制慢性 B 型肝炎；否則請考慮改用其他替代療法。

在合併感染 HIV-1 與 HBV 並停用 lamivudine (DOVATO 的成分之一)的病人中，曾有 B 型肝炎嚴重急性惡化的報告。對這類病人，應嚴密監測肝功能，並在適當情況下開始進行抗 HBV 治療[參見警語及注意事項(5.1)]。

1 適應症與用途

治療第一型人類免疫不全病毒(HIV-1)感染症的成人與 12 歲以上、體重至少 40 公斤青少年，且對二種抗反轉錄病毒藥物成分不具已知或疑似抗藥性的病人。

2 劑量與用法

2.1 開始使用 DOVATO 治療之前或開始治療時應進行的檢驗

開始使用 DOVATO 治療之前或開始治療時，應檢測病人是否感染 B 型肝炎病毒 [參見警語及注意事項(5.1)]。

具生育能力的病人在開始使用 DOVATO 之前應進行驗孕[參見警語及注意事項(5.4)、特定族群之使用(8.1, 8.3)]。

2.2 建議劑量

DOVATO 是一種固定劑量的複方產品，含有 50 毫克的 dolutegravir 與 300 毫克的 lamivudine。DOVATO 用於成人以及 12 歲以上、體重至少 40 公斤青少年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[參見臨床藥理學(12.3)]。

2.3 與特定藥物併用時的建議劑量

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

表 1. DOVATO 與其他藥物併用時的給藥建議

併用藥物	給藥建議
Carbamazepine、rifampin	投予 DOVATO 之後，應間隔 12 小時，另外再服用一顆 dolutegravir 50 毫克錠劑。

2.4 不建議用於腎功能不全的病人

由於 DOVATO 為固定劑量錠劑且無法調整劑量，因此不建議用於肌酸酐廓清率低於 50 毫升/分鐘的病人[參見特定族群之使用(8.6)]。

2.5 不建議用於重度肝功能不全的病人

DOVATO 不建議用於重度肝功能不全的病人(Child-Pugh 評分 C 級)[參見特定族群之使用(8.7)]。

3 劑型與含量

橢圓形、雙凸、白色膜衣錠，一面刻有「SV 137」字樣。

每顆膜衣錠含有 50 毫克 dolutegravir (dolutegravir sodium)與 300 毫克 lamivudine。

4 禁忌

DOVATO 禁用於下列病人：

- 先前曾對 dolutegravir [參見警語及注意事項(5.2)]或 lamivudine 產生過敏反應。
- 正在使用 dofetilide，因為可能會升高 dofetilide 的血漿濃度，以及發生嚴重及/或危及生命之事件的風險[參見藥物交互作用(7.2)]。

5 警語及注意事項

5.1 合併感染 HIV-1 與 HBV 的病人：出現 LAMIVUDINE 抗藥性 B 型肝炎病毒，以及治療後 B 型肝炎惡化的風險

所有感染 HIV-1 的病人在開始使用 DOVATO 治療之前或開始治療時，都應檢測是否感染 B 型肝炎病毒。

出現 Lamivudine 抗藥性 B 型肝炎病毒

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 HBV 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，曾有出現對 lamivudine 具抗藥性 B 型肝炎病毒突變種的報告。如果決定要對合併感染 HIV-1 與 HBV 的病人投予 DOVATO，應考慮進行額外的治療，以適當控制慢性 B 型肝炎；否則請考慮改用其他替代療法。

合併感染 HIV-1 與 HBV 的病人發生 B 型肝炎嚴重急性惡化

在合併感染 HIV-1 與 HBV 並停用含有 lamivudine 成分之產品的病人中，曾有 B 型肝炎嚴重急性惡化的報告，因此，停用 DOVATO 時也可能會發生這個問題。對合併感染 HIV-1 與 HBV 並停用 DOVATO 的病人，在停止使用 DOVATO 治療後應嚴密監視，並進行臨床與檢驗數據追蹤至少數個月。在適當的情況下，可能須開始進行抗 HBV 治療，尤其是患有晚期肝病或肝硬化的病人，因為治療後肝炎惡化可能會導致肝臟失代償與肝臟衰竭。

5.2 過敏反應

曾有在使用 dolutegravir (DOVATO 的成分之一)時發生過敏反應的報告，其特徵為皮疹、全身症狀的發現，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 dolutegravir 治療的受試者通報發生這類事件不到 1%。

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 DOVATO。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 DOVATO 或其他的可疑藥物，可能會引發具生命威脅性的反應 [參見禁忌(4)]。

5.3 肝毒性

在接受含 dolutegravir 療法治療的病人中，曾有發生肝臟不良事件的報告 [參見不良反應(6.1)]。併有 B 型或 C 型肝炎的病人使用 DOVATO 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 HBV 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接受含 dolutegravir 療法治療之後，也曾有發生肝毒性的案例，包括血清肝臟生化指數升高、肝炎和急性肝衰竭。曾有在使用 TRIUMEQ (abacavir、dolutegravir 與 lamivudine)治療後因藥物引發肝臟傷害而導致必須進行肝臟移植的報告。建議監測肝毒性。

5.4 胚胎-胎兒毒性

一項觀察性研究的顯示，在受孕時和懷孕初期使用 dolutegravir (DOVATO 的成分之一)與發生神經管缺陷的風險升高有關。由於目前對所發現之神經管缺陷類型與使用 dolutegravir 間的關聯性了解有限，且受孕日期難以確認，因此，從受孕到第一孕期間應考慮以其他治療代替 DOVATO [參見特定族群之使用(8.1)]。

具生育能力的病人在開始使用 DOVATO 之前應進行驗孕，以避免在第一孕期使用 DOVATO [參見劑量與用法(2.1)]。除非沒有適當替代藥品，對於希望懷孕的病人，不建議開始 DOVATO 治療[參見特定族群之使用(8.1, 8.3)]。

建議具生育能力的病人應持續採取有效的避孕措施[參見特定族群之使用(8.1, 8.3)]。

具生育能力的病人在使用 DOVATO 治療期間，如果計畫懷孕或確認在第一孕期內，應評估繼續 DOVATO 治療與轉換成其它抗反轉錄病毒藥物治療的風險與利益，並考慮改用替代藥品[參見特定族群之使用(8.1, 8.3)]。

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

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 lamivudine (DOVATO 的成分之一))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。這些病例大部份都發生於女性。在使用抗反轉錄病毒核苷類似物治療的病人中，女性與肥胖可能是發生乳酸中毒和嚴重肝臟腫大合併脂肪肝的危險因子。對任何帶有肝病已知危險因子的病人投予 DOVATO 時，都應嚴密監視。任何病人只要臨床或實驗室檢驗結果顯示發生乳酸中毒或明顯的肝毒性(可能包括尚無明顯轉胺酶升高現象的肝臟腫大及脂肪肝)，都應暫停使用 DOVATO。

5.6 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 DOVATO 與其他藥物併用可能會引發已知或可能顯著的藥物交互作用，其中有些可能會導致[參見禁忌(4)、藥物交互作用(7.4)]：

- DOVATO 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顯著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 DOVATO 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 DOVATO 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。

5.7 免疫重建症候群

在接受複合式抗反轉錄病毒藥物(包括 DOVATO)治療的病人中，曾有發生免疫重建症候群的報告。在複合式抗反轉錄病毒治療的初期階段，免疫系統有反應的病人可能會

因無症狀或殘留的伺機性感染(如鳥型分枝桿菌感染、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；然而，發生的時間較為多變，並可能會在開始治療許多個月之後才發生。

6 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：

- 合併感染 HIV-1 與 HBV 的病人[參見警語及注意事項(5.1)]。
- 過敏反應[參見警語及注意事項(5.2)]。
- 肝毒性[參見警語及注意事項(5.3)]。
- 乳酸中毒與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(5.7)]。

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。

DOVATO 用於感染 HIV-1、未曾使用過抗反轉錄病毒藥物治療、且篩檢時之血漿病毒量 $\leq 500,000$ HIV-1 RNA copies/mL 之成人的安全性評估，乃是以針對 2 項完全相同之多中心、雙盲、對照試驗(GEMINI-1 與 GEMINI-2)的資料所進行的主要第 48 週整合分析為依據。共有 1,433 位感染 HIV-1 且未曾使用過抗反轉錄病毒藥物治療的成人於隨機分組後分別接受每日一次 dolutegravir (DTG) 50 毫克加 lamivudine (3TC) 300 毫克之完整療法的治療，或接受每日一次 DTG 50 毫克加固定劑量之複方藥物 tenofovir disoproxil fumarate (TDF)/emtricitabine (FTC)的治療。

在這項整合分析中，兩個治療組中都有 2%受試者因不良事件而停止治療。最常導致停止治療的不良事件為精神疾患：兩個治療組中皆有<1%受試者。

在針對 GEMINI-1 與 GEMINI-2 試驗所進行的第 48 週整合分析中，任一治療組有至少 2%受試者發生的不良反應(所有等級)如表 2 所示。

在 GEMINI-1 與 GEMINI-2 試驗之整合資料的第 48 週分析中，於 DTG 加 3TC 組中所觀察到的不良反應，和個別成分與其他抗反轉錄病毒藥物併用時的不良反應概況及嚴重度大致相同。

表 2. 在 GEMINI-1 與 GEMINI-2 試驗的未曾使用過抗反轉錄病毒藥物治療的成人中，任一治療組有 $\geq 2\%$ 之受試者通報的不良反應(所有等級) (第 48 週整合分析)

不良反應	DTG 加 3TC (n=716)	DTG 加 TDF/ FTC (n=717)
頭痛 ^a	3%	4%
噁心	2%	5%
腹瀉	2%	3%
失眠	2%	3%
疲倦 ^b	2%	2%
頭暈	1%	2%

^a 接受 DTG 加 3TC 治療的受試者中， $\geq 1\%$ 受試者發生第 2 級或更高等級的唯一不良反應是頭痛。

^b 疲倦：包括疲倦、無力與不適。

較不常見的不良反應

以下是接受 dolutegravir 加 lamivudine 治療之受試者發生率 $< 2\%$ 的不良反應，或是個別成分 TIVICAY (dolutegravir)與 3TC (lamivudine)仿單資訊中所論及之研究中的不良反應。有些事件被收錄在此是因為其嚴重性或評估顯示可能存有因果關係。

血液與淋巴系統疾患：貧血、嗜中性白血球減少症、血小板減少症。

胃腸道疾患：腹部不適、腹痛、脹氣、上腹痛、嘔吐。

全身：發燒。

肝膽疾患：肝炎。

免疫系統疾患：過敏、免疫重建症候群。

肌肉骨骼疾患：肌炎。

神經系統疾患：嗜睡。

精神疾患：焦慮、異常做夢、憂鬱。自殺之意念、企圖、行為或完成自殺；這些事件主要發生於先前即有憂鬱症或其他精神疾病之病史的受試者。

腎臟與泌尿系統疾患：腎功能不全。

皮膚與皮下組織疾患：搔癢、皮疹。

實驗室檢驗異常

發生率至少為 2%且較基期程度惡化與最嚴重等級毒性的特定實驗室檢驗異常如表 3 所示。特定血脂值相較於基期值的平均變化如表 4 所示。

表 3. GEMINI-1 與 GEMINI-2 試驗中的特定實驗室檢驗異常(第 2 至 4 級；第 48 週整合分析)

實驗室檢驗參數 選用術語	DTG 加 3TC (n=716)	DTG 加 TDF/ FTC (n=717)
ALT		
第 2 級(>2.5-5.0 x ULN)	2%	3%
第 3 至 4 級(>5.0 x ULN)	3%	3%
AST		
第 2 級(>2.5-5.0 x ULN)	3%	3%
第 3 至 4 級(>5.0 x ULN)	2%	3%
總膽紅素		
第 2 級(1.6-2.5 x ULN)	1%	2%
第 3 至 4 級(>2.5 x ULN)	<1%	<1%
肌酸激酶		
第 2 級(6.0-9.9 x ULN)	4%	3%
第 3 至 4 級(\geq 10.0 x ULN)	4%	5%
高血糖		
第 2 級(126-250 mg/dL)	7%	4%
第 3 至 4 級(>250 mg/dL)	<1%	<1%
低磷酸鹽血症(磷酸鹽)		
第 2 級(1.4 至 <2.0 mg/dL)	7%	8%
第 3 至 4 級(<1.4 mg/dL)	<1%	<1%
脂肪酶		
第 2 級(>1.5-3.0 x ULN)	5%	5%
第 3 至 4 級(>3.0 x ULN)	<1%	3%

ULN=正常值上限

表 4. GEMINI-1 與 GEMINI-2 試驗中的空腹血脂值相較於基期值的平均變化(第 48 週整合分析^a)

實驗室檢驗參數 選用術語	DTG 加 3TC (n=716)	DTG 加 TDF/ FTC (n=717)
膽固醇(mg/dL)	13.3	-6.9
HDL 膽固醇(mg/dL)	5.6	0.8
LDL 膽固醇(mg/dL)	7.5	-6.3
三酸甘油酯(mg/dL)	3.7	-6.9
總膽固醇/HDL 膽固醇比率	-0.1	-0.3

^a 在基期使用降血脂藥物的受試者都被排除於外(DTG 加 3TC 組 n=29，DTG 加 TDF/ FTC 組 n=23)。採用血脂的最終觀察值，以開始使用降血脂藥物前的治療中最後空腹血脂值來取代未來的觀察值。DTG 加 3TC 組與 DTG 加 TDF/ FTC 組分別有 23 及 13 位受試者在基期後開始使用降血脂藥物。

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，從而升高血清肌酸酐，但並不會影響腎絲球體的功能[參見臨床藥理學(12.2)]。兩組在最初 4 週治療期間都出現血清肌酸酐升高的現象，然後便會維持穩定狀態直到 48 週試驗結束。使用 DTG 加 3TC 與使用 DTG 加 TDF/ FTC 治療 48 週後所觀察到的相較於基期值的平均變化分別為 0.116 mg/dL 與 0.154 mg/dL。一般並不認為這些變化具有臨床關聯性。

6.2 上市後的使用經驗

在接受含 dolutegravir 或 lamivudine 療法治療之病人的上市後使用經驗中，曾發現下列不良反應。由於上市後的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。

全身

體脂重新分佈/蓄積。

內分泌與代謝

高血糖。

全身性疾患

虛弱。

血液與淋巴系統

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)。

肝臟與胰臟

乳酸中毒與脂肪肝[參見警語及注意事項(5.5)]、胰臟炎、治療後 B 型肝炎惡化[參見警語及注意事項(5.1)]。

肝膽疾患

急性肝衰竭、肝毒性。

過敏

過敏性反應(anaphylaxis)、蕁麻疹。

調查研究

體重增加。

肌肉骨骼

關節痛、CPK 升高、肌肉無力、肌痛、橫紋肌溶解。

神經系統

感覺異常、周邊神經病變。

皮膚

脫髮。

7 藥物交互作用

7.1 與其他抗反轉錄病毒藥物併用

DOVATO 是一種完整的 HIV-1 感染症治療配方，因此並不建議與其他用於治療 HIV-1 感染症的抗反轉錄病毒藥物併用[參見適應症與用途(1)]。在此並未提供與其他抗反轉錄病毒藥物間之可能藥物-藥物交互作用方面的資訊[參見禁忌(4)、警語及注意事項(5.6)]。

7.2 DOVATO 對其他藥物造成影響的可能性

Dolutegravir (DOVATO 的成分之一)會抑制腎臟有機陽離子運輸蛋白(OCT)2 及多重藥物與毒素排出運輸蛋白(MATE)1 的作用；因此可能會升高透過 OCT2 或 MATE1 排出體外之藥物(例如 dofetilide、dalfampridine 與 metformin)的血漿濃度[參見禁忌(4)、藥物交互作用(7.4)、臨床藥理學(12.3)]。

7.3 其他藥物對 DOVATO 之個別成分造成影響的可能性

Dolutegravir 係透過尿苷雙磷酸(UDP)葡萄糖醛酸基轉移酶(UGT)1A1 的作用進行代謝，也有部份會透過細胞色素 P450 (CYP)3A 的作用進行代謝。體外試驗顯示，dolutegravir 也是 UGT1A3、UGT1A9、乳癌抗藥蛋白(BCRP)及 P 糖蛋白(P-gp)的受質。會誘導這些酵素及運輸蛋白之作用的藥物可能會降低 dolutegravir 的血漿濃度，並因而降低 dolutegravir 的治療效果[參見藥物交互作用(7.4)、臨床藥理學(12.3)]。將 DOVATO 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。

將 dolutegravir 與含有多價陽離子的藥物合併投予，可能會降低 dolutegravir 的吸收作用[參見藥物交互作用(7.4)、臨床藥理學(12.3)]。

7.4 已確立及其他可能顯著的藥物交互作用

目前尚未針對 DOVATO 進行過任何藥物交互作用試驗。在此論及的藥物交互作用乃是以單獨投予 dolutegravir 或 lamivudine 所進行的試驗為依據[參見臨床藥理學(12.3)]。DOVATO 之可能藥物交互作用方面的資訊如表 5 所示。這些建議乃是依據藥物交互作用試驗的結果或預測的交互作用，針對預期的交互作用程度及發生嚴重不良事件或喪失療效的可能性所做出的建議[參見禁忌(4)、臨床藥理學(12.3)]。

表 5. DOVATO 已確立及其他可能顯著的藥物交互作用：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
抗心律不整藥物： Dofetilide	↑Dofetilide	禁止與 DOVATO 併用[參見禁忌(4)]。
抗癲癇藥物： Carbamazepine	↓Dolutegravir	投予 DOVATO 之後，應間隔 12 小時，另外再服用一劑 50 毫克的 dolutegravir [參見劑量與用法(2.3)]。
抗癲癇藥物： Oxcarbazepine Phenytoin Phenobarbital	↓Dolutegravir	應避免與 DOVATO 併用，因為現有的資料尚不足以做出給藥建議。

<p>抗糖尿病藥物： Metformin</p>	<p>↑Metformin</p>	<p>如果併用，無論在開始 metformin 或 DOVATO 治療時，皆須將 metformin 的每日總劑量限制為 1000 毫克。停用 DOVATO 時可能需調整 metformin 的劑量。建議在開始併用治療及停用 DOVATO 後監測血糖。</p>
<p>抗分枝桿菌藥物： Rifampin</p>	<p>↓Dolutegravir</p>	<p>投予 DOVATO 之後，應間隔 12 小時，另外再服用一劑 50 毫克的 dolutegravir [參見劑量與用法(2.3)]。</p>
<p>草藥製劑： 聖約翰草(貫葉連翹)</p>	<p>↓Dolutegravir</p>	<p>應避免與 DOVATO 併用，因為現有的資料尚不足以做出給藥建議。</p>
<p>含有多價陽離子(如鎂或鋁)的藥物： 含有陽離子的制酸劑或緩瀉劑 Sucralfate 經緩衝調整的藥物</p>	<p>↓Dolutegravir</p>	<p>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 DOVATO。</p>
<p>口服鈣和鐵補充劑，包括含有鈣或鐵的綜合維他命</p>	<p>↓Dolutegravir</p>	<p>隨食物服用時，可將 DOVATO 與含有鈣或鐵的補充劑或維他命同時服用。在空腹狀態下，應於服用含有鈣或鐵之補充劑的 2 小時前或 6 小時後服用 DOVATO。</p>
<p>鉀離子通道阻斷劑： Dalfampridine</p>	<p>↑ Dalfampridine</p>	<p>Dalfampridine 濃度上升會增加癲癇發作的風險。對於同時使用 dalfampridine 與 DOVATO 的病人，應考慮併用的潛在效益及癲癇發作的風險。</p>

Sorbitol	↓Lamivudine	如果可能，應避免將含有 sorbitol 成分的藥物和 DOVATO 併用。
----------	-------------	--

↑=升高，↓=降低。

8 特定族群之使用

8.1 懷孕

風險摘要

一項出生結果監測性研究的資料發現，受孕時使用 dolutegravir (DOVATO 的成分之一)時，和使用不含 dolutegravir 成分的抗反轉錄病毒藥物相比較，發生神經管缺陷的風險會升高。由於與神經管閉合相關的缺陷都是發生於受孕到懷孕最初 6 週期間，因此，於受孕到懷孕最初 6 週期間暴露於 dolutegravir 的胚胎會有潛在的風險。此外，雖然常被稱為神經管缺陷，但在使用 dolutegravir 後所觀察到的 5 例出生缺陷(腦膨出和枕骨裂露腦)中，有 2 例可能是發生於神經管閉合之後，其發生時期可能晚於懷孕 6 週，但仍第一孕期之內。由於目前對所發現與使用 dolutegravir 相關之神經管缺陷類型的了解有限，且受孕日期難以確認，因此，從受孕到第一孕期間應考慮改用替代藥品。除非沒有適當替代藥品，對於希望懷孕的病人，不建議開始 DOVATO 治療。(參見試驗資料)。

具生育能力的病人在使用 DOVATO 治療期間，如果計畫懷孕或在第一孕期內確認懷孕，應評估繼續 DOVATO 治療與轉換其它抗反轉錄病毒藥物治療的風險利益，並考慮改用替代藥品。應告知懷孕的病人胚胎在受孕到第一孕期間暴露於 DOVATO 的潛在風險。風險利益評估應考慮的因素包括：轉換治療的可行性、耐受性、維持病毒抑制的效果、傳染給胎兒的風險、以及發生神經管缺陷的風險。

由於在懷孕期間使用 DOVATO 的人類資料不足，因此無法明確評估出生缺陷及流產方面的藥物相關風險。目前並不確知本品之適用族群發生重大出生缺陷的背景風險。在美國的一般人口中，經臨床確認之懷孕人口中的重大出生缺陷與流產的估計背景發生率分別為 2%至 4%與 15%至 20%。

在動物生殖研究中，在低於人類建議劑量(RHD)所達到之暴露量(兔子)及相當於 RHD 所達到之暴露量的 50 倍(大鼠)的 dolutegravir 全身暴露量(AUC)下，並未發現任何顯示造成不良發育影響的證據(參見試驗資料)。對懷孕的兔子於器官形成期間口服投予 lamivudine 之後，在與 RHD 相當的全身暴露量(AUC)下會導致胚胎死亡；不過，

對懷孕的大鼠於器官形成期間口服投予 lamivudine 之後，在相當於 RHD 之 35 倍的血漿濃度(C_{max})下，並未發現任何不良發育影響(參見試驗資料)。

試驗資料

人體試驗資料：Dolutegravir：在一項 Botswana 出生結果監測性研究中，在受孕時就暴露於含 dolutegravir 藥物之婦女的 1,683 次分娩中，有 5 個(0.3%)發生神經管缺陷的病例。相較之下，在未使用 dolutegravir 的試驗組中，神經管缺陷的盛行率為 0.1% (15/14,792)，在未感染 HIV 的試驗組中則為 0.08% (70/89,372)。5 個與 dolutegravir 使用有關的通報病例包括腦膨出、無腦畸形、和枕骨裂露腦各一例，以及兩例脊髓脊膜膨出。在同一研究中，懷孕期間開始使用 dolutegravir 婦女的 3,840 次分娩中，有一個(0.03%)嬰兒有神經管缺陷。相較於懷孕期間開始使用不含 dolutegravir 療程婦女的 5,952 次分娩中，有 3 個(0.05%)嬰兒有神經管缺陷。

迄今為止，從其他來源(包括 APR、臨床試驗和上市後資料)所獲得的分析資料並不足以闡釋 dolutegravir 的神經管缺陷風險。

根據上述出生結果監測性研究以及上市後超過 1,000 個懷孕婦女在第二與第三孕期暴露的懷孕結果資料，沒有證據顯示會增加不良出生結果的風險。

Lamivudine：根據 APR 所接獲的超過 12,000 例於懷孕期間暴露於 lamivudine 並產下活產兒的前瞻性報告(包括超過 5,000 個於第一孕期暴露於藥物的活產兒)，lamivudine 的整體出生缺陷發生率和 Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP) 之美國參考人口中的背景出生缺陷發生率(2.7%)並無任何差異。在第一孕期暴露於含 lamivudine 藥物之後，活產兒中的出生缺陷盛行率為 3.0% (95% CI：2.6%至 3.5%)，在第二/三孕期暴露於含 lamivudine 藥物之後則為 2.9% (95% CI：2.5%至 3.3%)。

有兩項在南非進行的臨床試驗曾針對孕婦評估 lamivudine 的藥物動力學。這些試驗評估了 16 位在懷孕 36 週時使用 lamivudine 150 毫克每日兩次合併 zidovudine 治療之婦女，10 位在懷孕 38 週時使用 lamivudine 150 毫克每日兩次合併 zidovudine 治療之婦女，以及 10 位在懷孕 38 週時使用 lamivudine 300 毫克每日兩次但未併用其他抗反轉錄病毒藥物治療之婦女中的藥物動力學。這些試驗的設計或是統計效力並不足以提供療效資訊。母體、新生兒和臍帶血清樣本中的 lamivudine 濃度大致相同。在一個受試者子群中，採集自然破水的羊水樣本之後，確認 lamivudine 會通過人類的胎盤。根據有限的分娩資料，lamivudine 的羊水濃度中位數要比對應的母體血清濃度高出 3.9 倍(範圍：1.2-12.8 倍) (n=8)。

動物試驗資料：*Dolutegravir*：曾對懷孕的大鼠和兔子分別於懷孕第 6 至 17 天與第 6 至 18 天口服投予 *dolutegravir* (最高達每日 1,000 毫克/公斤)，也曾對大鼠於懷孕第 6 天至哺乳/產後第 20 天口服投予 *dolutegravir*。在最高試驗劑量下，並未發現任何胚胎-胎兒發育(大鼠和兔子)或出生前/後發育(大鼠)方面的不良影響。在器官發生期間，兔子的 *dolutegravir* 全身暴露量(AUC)要低於人類於 RHD 劑量下所達到的暴露量，在大鼠中則約為人類於 RHD 劑量下所達到之暴露量的 50 倍。在大鼠出生前/後發育試驗中，在母體毒性劑量(約為人類於 RHD 劑量下所達到之暴露量的 50 倍)下的哺乳期間，發育中的仔鼠有體重減輕的現象。

Lamivudine：曾對懷孕的大鼠(90、600 及 4,000 毫克/公斤/日)和兔子(90、300 及 1,000 毫克/公斤/日和 15、40 及 90 毫克/公斤/日)於器官形成期間(懷孕第 7 至 16 天[大鼠]與第 8 至 20 天[兔子])口服投予 *lamivudine*。在所達到之血漿濃度(C_{max})較人類於 RHD 劑量下所達到之暴露量高出約 35 倍的劑量下，在大鼠和兔子中皆未發現因 *lamivudine* 而導致致死性胎兒畸形的證據。在全身暴露量(AUC)和人類相當的兔子中曾發現早期胚胎致死作用的證據，但在血漿濃度(C_{max})較人類於 RHD 劑量下所達到之暴露量高出 35 倍的大鼠中，並無任何跡象顯示有這種作用。以懷孕大鼠所進行的試驗顯示，*lamivudine* 會通過胎盤移行至胎兒體內。在以大鼠進行的生育力/出生前與出生後發育試驗中，曾口服投予 180、900 及 4,000 毫克/公斤/日之劑量的 *lamivudine* (從交配前到產後第 20 天)。在這項試驗中，仔鼠的發育，包括生育力與生殖能力，並未因對母鼠投予 *lamivudine* 而受到影響。

8.2 授乳

風險摘要

美國疾病管制署建議，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。

Lamivudine (DOVATO 的成分之一)會出現於人類的乳汁。目前並不確知 *dolutegravir* (DOVATO 的成分之一)是否會出現於人類的乳汁。對授乳大鼠投藥時，*dolutegravir* 會出現於乳汁中(參見試驗資料)。在 DOVATO 或 DOVATO 之成分對餵哺母乳之嬰兒的影響或藥物對乳汁生成作用的影響方面，目前並無任何資訊。

由於餵哺母乳的嬰兒可能會(1)被母親傳染 HIV-1 (HIV 陰性的嬰兒)、(2)出現病毒抗藥性(HIV 陽性的嬰兒)、(3)發生與成人類似的不良反應，因此應囑咐母親在接受 DOVATO 治療期間不要餵哺母乳。

試驗資料

動物試驗資料：對授乳大鼠於哺乳第 10 天口服投予單劑 50 毫克/公斤的劑量之後，dolutegravir 是分泌進入乳汁的主要藥物相關成分，且乳汁濃度最高約為投藥後 8 小時所觀察到之母體血漿濃度的 1.3 倍。

8.3 具生育能力的女性與男性

驗孕

具生育能力的病人在開始使用 DOVATO 之前應進行驗孕[參見劑量與用法 (2.1)]。

避孕

具生育能力的病人在使用 DOVATO 治療期間，如果計畫懷孕或在第一孕期內確認懷孕，應評估繼續 DOVATO 治療與轉換成其它抗反轉錄病毒藥物治療的風險與利益，並考慮改用替代藥品[參見警語及注意事項(5.4)、特定族群之使用(8.1)]。

建議具生育能力且正在使用 DOVATO 的病人應持續採取有效的避孕措施。

8.4 兒童之使用

DOVATO 用於兒童病人的安全性與療效尚未確立。

8.5 老年人之使用

DOVATO 之臨床試驗所收納的 65 歲(含)以上的受試者人數並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 DOVATO 時都應謹慎，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

DOVATO 並不建議用於肌酸酐廓清率 < 50 毫升/分鐘的病人，因為 DOVATO 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廓清率 < 50 毫升/分鐘而須降低 lamivudine (DOVATO 的成分之一)的劑量時，應使用個別成分的單方製劑。

8.7 肝功能不全

對輕度或中度肝功能不全(Child-Pugh 評分 A 或 B 級)的病人，並不須調整 DOVATO 的劑量。目前尚未針對重度肝功能不全(Child-Pugh 評分 C 級)的病人進行過 dolutegravir 的研究；因此，DOVATO 不建議用於重度肝功能不全的病人。

10 過量

目前對 DOVATO 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。

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。

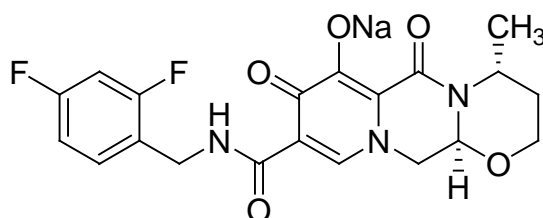
11 性狀說明

DOVATO 是一種固定劑量複方錠劑，含有 dolutegravir (dolutegravir sodium) [一種嵌合酶鏈轉移抑制劑(integrase strand transfer inhibitor; INSTI)]與 lamivudine (又稱為 3TC) [一種類核苷反轉錄酶抑制劑(nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor; NRTI)]。

DOVATO 為口服錠劑。每顆膜衣錠含有活性成分 50 毫克 dolutegravir (相當於 52.6 毫克 dolutegravir sodium)與 300 毫克 lamivudine，以及非活性成分 magnesium stearate, mannitol, microcrystalline cellulose, povidone K29/32, sodium starch glycolate, sodium stearyl fumarate。錠劑的膜衣含有非活性成分 hypromellose, polyethylene glycol, titanium dioxide。

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 C₂₀H₁₈F₂N₃NaO₅，分子量為 441.36 克/莫耳。其結構式如下：

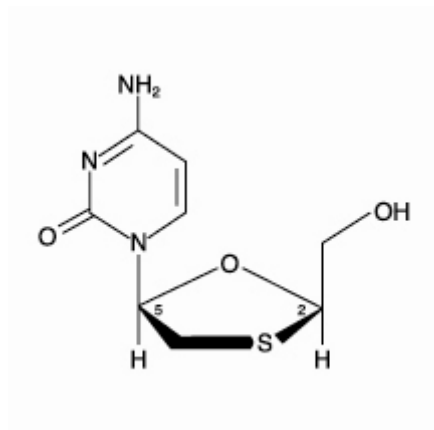


Dolutegravir sodium 為白色至淡黃色粉末，微溶於水。

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 為白色至灰白色結晶固體，可溶於水。

12 臨床藥理學

12.1 作用機制

DOVATO 為由 HIV-1 抗反轉錄病毒藥物 dolutegravir 與 lamivudine 所構成的固定劑量複合配方[參見微生物學(12.4)]。

12.2 藥效學

心臟電氣生理學

目前尚未研究過 DOVATO 複合療法或單獨投予 lamivudine 對 QT 間期的影響。在單劑 250 毫克懸浮液的劑量下(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)，單獨投予 dolutegravir 並不會使 QTc 間期延長至具臨床關聯性的程度。

Dolutegravir 對腎功能的影響

在腎絲球體過濾率或有效腎臟血漿流量方面，並未發現任何具臨床意義的 dolutegravir 暴露量-反應關係。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。

12.3 藥物動力學

在空腹狀態下，投予 DOVATO 錠劑和合併投予 dolutegravir 50 毫克與 lamivudine 300 毫克相比較的結果顯示，就 dolutegravir 的 AUC 與 C_{max} 而言，兩者具有生物相等性。

在空腹狀態下，投予 DOVATO 錠劑和合併投予 lamivudine 300 毫克與 dolutegravir 50 毫克相比較的結果顯示，就 lamivudine 的 AUC 而言，兩者具有生物相等性。

DOVATO 錠劑的 lamivudine C_{max} 要比合併投予 lamivudine 300 毫克與 dolutegravir 50 毫克高出 32%。Lamivudine C_{max} 較高之現象所反映的是吸收的速率，而非吸收的程度，依據較高之 lamivudine 劑量/暴露量下的歷史臨床療效與安全性資料，這種現象並不會對病人的安全性或抗病毒療效造成明顯的影響。

吸收

Dolutegravir 與 lamivudine 在口服之後都會快速吸收進入體內。Dolutegravir 的絕對生體可用率目前尚未確立。成人口服 lamivudine 後的絕對生體可用率為 80 至 85%。就 DOVATO 而言，在空腹狀態下投藥時，dolutegravir 達到最高血中濃度的中位時間(t_{max}) 為 2.5 小時，lamivudine 為 1.0 小時。

對未曾接受抗反轉錄病毒藥物(ART)治療且感染 HIV-1 的成人多次投予口服 dolutegravir 50 毫克每日一次的劑量之後，穩定狀態下之藥物動力學參數的幾何平均估計值為 AUC_{24} 53.6 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ， C_{max} 3.67 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ， C_{24} 1.11 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。對健康成人連續 7 天多次投予口服 lamivudine 300 毫克每日一次的劑量之後，平均穩定狀態 C_{max} 為 2.04 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，平均 AUC_{24} 為 8.87 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 。

食物的影響

和空腹狀態相比較，將 DOVATO 和高脂食物併服時，dolutegravir 的 AUC 與 C_{max} 會分別升高 33% 與 21%，lamivudine 的 C_{max} 會降低 30%。Lamivudine 的 AUC 並不會因高脂食物而受到影響。這些變化並不具臨床意義。DOVATO 可與食物併服，亦可不與食物併服。

分佈

Dolutegravir 的擬似分佈體積(口服投予懸液配方之後， V_d/F)估計為 12.5 升。

Lamivudine 的靜脈注射研究顯示，其平均擬似分佈體積為 1.3 升/公斤。

根據體外試驗的資料，dolutegravir 會與人類血漿蛋白高度結合(將近 99.3%)。

Dolutegravir 與血漿蛋白結合的作用並不受濃度的影響。血液與血漿中之整體藥物相關放射活性濃度的比值平均介於 0.441 至 0.535 之間，這表示放射活性與血液細胞組成的關聯性極小。在健康受試者中，血漿中的 dolutegravir 游離量估計約為 0.2 至 1.1%，在中度肝功能不全的受試者中約為 0.4 至 0.5%，在重度腎功能不全的受試者中為 0.8 至 1.0%，在感染 HIV-1 的病人中則為 0.5%。在治療劑量範圍內，lamivudine 的藥物動力學會呈線性關係，且血漿蛋白結合率極低(低於 36%)。

Dolutegravir 與 lamivudine 都會出現於腦脊髓液(CSF)。在 12 位未曾接受治療的受試者中，以 dolutegravir 加 abacavir/lamivudine 治療 16 週之後發現，CSF 中的 dolutegravir 濃度在第 2 週時平均為 15.4 ng/mL，在第 16 週時為 12.6 ng/mL，範圍為 3.7 至 23.2 ng/mL (與未結合血漿濃度相當)。dolutegravir 的 CSF：血漿濃度比值為 0.11 至 2.04%。Dolutegravir 在 CSF 中的濃度超過 IC₅₀，這也佐證了 CSF HIV-1 RNA 在治療 2 週後較基礎值降低 2.2 log (中位數) 以及在治療 16 週後降低 3.4 log 的結果(參見藥效學)。口服給藥 2 至 4 小時後，lamivudine 的 CSF/血清濃度比值平均約為 12%。Lamivudine 的實際 CNS 穿透程度及其與任何臨床療效間的關聯性目前仍然不明。

Dolutegravir 會出現於女性和男性的生殖道。子宮頸陰道分泌液、子宮頸組織及陰道組織中的 AUC 為相對應之穩定狀態血漿 AUC 的 6 至 10%。精液與直腸組織中的 AUC 分別為相對應之穩定狀態血漿 AUC 的 7% 與 17%。

代謝

Dolutegravir 主要是經由 UGT1A1 的作用進行代謝，並有少部份是經由 CYP3A 的作用進行代謝(一項人類質量平衡研究顯示，約為總投予劑量的 9.7%)。Dolutegravir 是血漿中的主要循環成分；未改變的藥物經由腎臟排除的比例極低(<1%的劑量)。有 53% 的總口服劑量會以未改變的形式排入糞便。目前並不確知這是否可完全或部份歸因於未被吸收的藥物，或是葡萄糖醛酸結合物(可在腸道進一步降解成原形成分)經由膽汁排泄的結果。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%)、氮端去烷基代謝物(總劑量的 3.6%)、以及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%)。

代謝是 lamivudine 的次要排除途徑。Lamivudine 主要是以未改變的形式經由腎臟分泌作用廓清。由於 lamivudine 的肝臟代謝程度很小(低於 10%)，因此發生代謝性交互作用的可能性也很低。

排除

Dolutegravir 的終端半衰期為~14 小時，擬似廓清率(CL/F)為 1.0 升/小時。

觀察結果顯示，lamivudine 的排除半衰期為 18 至 19 小時。就接受 lamivudine 300 毫克每日一次治療的病人而言，lamivudine-TP 的細胞內終端半衰期為 16 至 19 小時。Lamivudine 的平均全身廓清率約為 0.32 升/小時/公斤，主要是透過有機陽離子運輸系統進行腎臟廓清(超過 70%)。

特殊病人族群

兒童

目前尚未對兒童族群進行過 DOVATO 的研究。

在一項涵蓋 23 位 12 至 18 歲、感染 HIV-1、並曾使用抗反轉錄病毒藥物治療之青少年的小兒試驗中，曾針對 10 位青少年評估 dolutegravir 的藥物動力學，結果顯示，dolutegravir 50 毫克每日一次之劑量在小兒受試者中所達到的 dolutegravir 暴露量和在接受 dolutegravir 50 毫克每日一次治療之成人中的觀察結果相當(表 6)。

表 6. 兒童藥物動力學參數(n=10)

年齡/體重	Dolutegravir 劑量	Dolutegravir 的藥物動力學參數估計值 幾何平均值(CV%)		
		AUC ₍₀₋₂₄₎ μg.hr/mL	C _{max} μg/mL	C ₂₄ μg/mL
12 至 <18 歲 ≥40 公斤 ^a	50 毫克 每日一次 ^a	46 (43)	3.49 (38)	0.90 (59)

^a 有一位體重 37 公斤的受試者是接受 35 毫克每日一次的劑量。

在接受每日 300 毫克 lamivudine 治療的青少年方面，目前的資料相當有限。藥物動力學參數的表現都和成人相當。

老年人

利用感染 HIV-1 之成人的數據所進行的 dolutegravir 族群藥物動力學分析顯示，年齡對 dolutegravir 的暴露量並無任何具臨床關聯性的影響。

Dolutegravir 及 lamivudine 在 >65 歲之受試者中的藥物動力學資料有限。

腎功能不全

目前已有 dolutegravir 與 lamivudine 個別的藥物動力學資料。DOVATO 不可用於肌酸酐廓清率低於 50 毫升/分鐘的病人，因為腎功能不全的病人雖然不須調整 dolutegravir 的劑量，但必須降低 lamivudine 成分的劑量。

Lamivudine 的研究顯示，在腎功能不全的病人中，其血中濃度(AUC)會因廓清率降低而升高。

就 dolutegravir 而言，原形藥物經由腎臟廓清乃是一個次要的排除途徑。曾針對重度腎功能不全(CLcr <30 毫升/分鐘)的受試者進行一項探討 dolutegravir 之藥物動力學的研究。在重度腎功能不全(CLcr <30 毫升/分鐘)的受試者與條件相當的健康受試者之間，並未觀察到任何具臨床重要性的藥物動力學差異。

肝功能不全

目前已有 dolutegravir 與 lamivudine 個別的藥物動力學資料。

獲自中至重度肝功能不全之病人的 lamivudine 相關資料以及獲自中度肝功能不全之病人的 dolutegravir 相關資料顯示，其藥物動力學並不會因肝功能不全而受到明顯的影響。Dolutegravir 主要是在肝臟進行代謝與排除。在一項針對 8 位中度肝功能不全(Child-Pugh B 級)之受試者與 8 位條件相當之健康成人進行比較的試驗中，單劑 50 毫克的 dolutegravir 在這兩組受試者中所達到的暴露量大致相同。目前尚未研究重度肝功能不全對 dolutegravir 之藥物動力學的影響。

藥物代謝酶的多型性

並無任何證據顯示藥物代謝酶的多型性會使 dolutegravir 的藥物動力學發生達到具臨床意義之程度的改變。在一項利用於健康受試者臨床研究中採集之藥物基因體學樣本所進行的綜合分析中，帶有 dolutegravir 代謝作用不良之 UGT1A1 基因型的受試者(n=7)中的 dolutegravir 廓清率要比帶有 UGT1A1 代謝作用正常之基因型的受試者(n=41)

低 32%，AUC 則要高出 46%。CYP3A4、CYP3A5 與 NR1I2 的多型性並不會使 dolutegravir 的藥物動力學出現差異。

性別

族群藥物動力學分析顯示，性別對 dolutegravir 的暴露量並無任何具臨床關聯性的影響。

在男性和女性之間，並未發現 lamivudine 的藥物動力學有任何具臨床關聯性的差異。

種族

利用第 IIb 期與第 III 期 dolutegravir 成人試驗之整合藥物動力學資料所進行的族群藥物動力學分析顯示，種族對 dolutegravir 的暴露量並無任何具臨床關聯性的影響。對日本受試者口服投予單劑 dolutegravir 後的藥物動力學表現和在西方(美國)受試者中所觀察到的參數大致相同。

並無任何證據顯示必須依據種族對 PK 參數的影響來調整 dolutegravir 或 lamivudine 的劑量。

合併感染 B 型或 C 型肝炎

族群藥物動力學分析的結果顯示，合併感染 C 型肝炎病毒對 dolutegravir 的暴露量並無任何具臨床關聯性的影響。至於合併感染 B 型肝炎的受試者，相關的藥物動力學資料有限(參見警語及注意事項)。

懷孕

Lamivudine 在懷孕期間的藥物動力學表現和未懷孕的成人大致相同。就人類而言，嬰兒出生時的血清 lamivudine 濃度和生產時的母體血清濃度及臍帶血清濃度大致相當，這也和 lamivudine 通過胎盤的被動運輸模式相符合。

目前並無任何對孕婦使用 dolutegravir 的藥物動力學資料。

12.4 微生物學

作用機制

Dolutegravir：Dolutegravir 會與 HIV 嵌合酶的活性部位結合，從而抑制此嵌合酶的作用，並阻斷反轉錄病毒 DNA 之嵌合過程中的鏈轉移步驟，這也是 HIV 複製週期中的必要步驟。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。

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 的主要作用模式為與核苷類似物結合後使 DNA 鏈終止，從而抑制反轉錄酶(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 對實驗室的野生型 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)。

在一項利用臨床病毒分離株之嵌合酶編碼區所進行的病毒嵌合酶感受性分析中，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 0.52 nM。在細胞培養試驗中，dolutegravir 對一組 HIV-1 臨床分離病毒株(M 群[亞型 A-G]各有 3 株，O 群有 3 株)具有抗病毒活性，其對 HIV-1 的 EC₅₀ 值為 0.02 nM 至 2.14 nM。在 PBMC 分析中，dolutegravir 對 3 種 HIV-2 臨床病毒分離株的 EC₅₀ 值為 0.09 nM 至 0.61 nM。

Lamivudine：曾在許多細胞株(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。EC₅₀ 值為 3 至 15,000 nM (1 nM = 230 ng/mL)。在 PBMCs 中，lamivudine 對不同 HIV-1 亞型(A-G)及 O 群病毒的 EC₅₀ 值為 1 至 120 nM，對 HIV-2 分離病毒株的 EC₅₀ 值為 3 至 120 nM。

與其他抗病毒藥物併用時的抗病毒活性

Dolutegravir 與 lamivudine 對所有測試的抗 HIV 藥物都不會產生拮抗作用。

抗藥性

細胞培養試驗：*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，曾篩選出對 dolutegravir 具抗藥性的病毒。在不同的繼代培養中曾出現胺基酸取代反應；出現 G118R 取代反應會使病毒對 dolutegravir 的感受性降低 10 倍，而 E92Q、S153F 或 Y、G193E 或 R263K 取代反應則會使病毒對 dolutegravir 的感受性降低達 4 倍。

Lamivudine：HIV-1 對 lamivudine 產生抗藥性和在病毒 RT 活性位置附近發生 M184V 或 M184I 胺基酸變化有關。在細胞培養及感染 HIV-1 並使用含有 lamivudine 之抗反轉錄病毒療法治療的病人都曾出現這種突變病毒。M184V 或 I 取代反應會使病毒對 lamivudine 產生高度的抗藥性。

臨床受試者：在經過整合的 GEMINI-1 與 GEMINI-2 試驗中，到第 48 週時，在 dolutegravir 加 lamivudine 組的 6 位或 dolutegravir 加 TDF/FTC 組的 4 位符合計畫書所定義之確定病毒學治療失敗停藥標準(confirmed virologic withdrawal criteria)的受試者中，皆未新發展出 INSTI 或 NRTI 抗藥性取代反應。

交叉抗藥性

Dolutegravir：曾針對 60 種具 INSTI 抗藥性的定點突變 HIV-1 病毒(其中 28 種帶有單一取代反應，另外 32 種則是帶有 2 種或更多種取代反應)評估其對 dolutegravir 的感受性。單一的 INSTI 抗藥性取代反應 T66K、I151L 及 S153Y 會使病毒對 dolutegravir 的感受性降低 >2 倍(範圍：參考值的 2.3 倍至 3.6 倍)。合併發生多種取代反應，包括 T66K/L74M；E92Q/N155H；G140C/Q148R；G140S/Q148H、R 或 K；Q148R/N155H；T97A/G140S/Q148，以及發生於 E138/G140/Q148 的取代反應，會使病毒對 dolutegravir 的感受性降低 >2 倍(範圍：參考值的 2.5 倍至 21 倍)。

Lamivudine：在 NRTIs 類的抗反轉錄病毒藥物中曾發現 M184V 或 IRT 所引發的交叉抗藥性。M184V 或 I 取代反應會使病毒對 emtricitabine 與 abacavir 產生抗藥性，也會篩選出 M184V 或 I 加額外的 RT 取代反應 K65R、L74V 及 Y115F。對具 lamivudine 抗藥性的 HIV-1，zidovudine 仍可維持其抗反轉錄病毒活性。對僅帶有 M184V 或 I 取代反應的 lamivudine 抗藥性 HIV-1，abacavir 與 tenofovir 仍可維持抗反轉錄病毒活性。

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：曾以小鼠和大鼠進行為期兩年的 *dolutegravir* 致癌性試驗。小鼠的最高投予劑量為 500 毫克/公斤，大鼠的最高投予劑量為 50 毫克/公斤。在小鼠的試驗中，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 暴露量要比人類在建議劑量下所達到的暴露量高出約 26 倍。在大鼠的試驗中，在最高試驗劑量下並未發現藥物相關腫瘤發生率升高的現象，此劑量所達到的 *dolutegravir* AUC 暴露量要比人類在建議劑量下所達到的暴露量高出 17 倍。

Lamivudine：在以小鼠和大鼠所進行的 *lamivudine* 長期致癌性試驗中，在高達人類於建議劑量下所達到之暴露量的 12 倍(小鼠)及 57 倍(大鼠)的暴露量下，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。

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* 或 *lamivudine* 在暴露量分別較人類於建議劑量下所達到之暴露量高出 44 或 112 倍的劑量下，都不會影響公鼠或母鼠的生育力。

14 臨床試驗

14.1 成人受試者的臨床試驗

DOVATO 的療效已在 2 項針對感染 HIV-1 且未曾使用抗反轉錄病毒藥物治療之成人所進行之隨機、雙盲、對照試驗(GEMINI-1 [NCT02831673]與 GEMINI-2 [NCT02831764])的資料中獲得證實。

GEMINI-1 與 GEMINI-2 乃是設計完全相同的 148 週、第 3 期、隨機、多中心、平行分組、不劣性試驗。共有 1,433 位感染 HIV-1 且未曾使用抗反轉錄病毒藥物治療的成人在這兩項試驗中接受治療。所收納的受試者接受篩檢時的血漿 HIV-1 RNA 為 1,000 至 $\leq 500,000$ copies/mL，並且沒有發生主要抗藥性相關突變的證據或罹患 HBV 感染症的證據。受試者在隨機分組之後，一組接受 2 藥療法 DTG 50 毫克加 3TC 300 毫克每日一次的治療，另一組接受 DTG 50 毫克加固定劑量之 TDF/FTC 每日一次的治療。這兩項 GEMINI 試驗的主要療效指標為經隨機分組治療後第 48 週時達到血漿 HIV-1 RNA < 50 copies/mL 之效果的受試者比例(快捷演算法，Snapshot algorithm)。

在基期時，兩項試驗之合併分析中的受試者年齡中位數為 33 歲，有 15% 為女性，68% 為白人，9% 為東亞族群，9% 為 CDC 第 3 期(AIDS)的病人，血漿 HIV-1 RNA 的中位數

為 4.4 log₁₀ copies/mL，有 20% 之病人的 HIV-1 RNA >100,000 copies/mL，CD4⁺細胞計數的中位數為 432 cells/mm³，並有 8% 之病人的 CD4⁺細胞計數 ≤200 cells/mm³；在兩項試驗之間及個別試驗的兩個治療組之間，這些特性都大致相同。

經過合併之 GEMINI-1 與 GEMINI-2 試驗的主要療效指標及其他結果(包括依主要基期共變量分列的結果)如表 7 所示。合併分析的結果和個別試驗的結果一致，並且有達到主要療效指標(依據快捷演算法，DTG 加 3TC 組與 DTG 加 TDF/FTC 組在第 48 週時達到血漿 HIV-1 RNA <50 copies/mL 之效果的受試者比例的差異)。GEMINI-1 試驗中的修正後差異為 -2.6 (95% CI: -6.7; 1.5)，GEMINI-2 試驗為 -0.7 (95% CI: -4.3; 2.9)，預設的不劣性界限為 10%。在第 48 週時，並無受試者檢出任何於治療期間出現並與 dolutegravir 抗藥性或 NRTIs 抗藥性相關的取代反應。

表 7. 在 GEMINI-1 與 GEMINI-2 試驗中，感染 HIV-1 且未曾使用抗反轉錄病毒藥物治療的成人經隨機分組治療 48 週後的合併病毒學治療結果(快捷演算法)

病毒學治療結果	GEMINI-1 與 GEMINI-2 試驗的 合併資料	
	DTG 加 3TC (n=716)	DTG 加 TDF/FTC (n=717)
HIV-1 RNA <50 copies/mL	91%	93%
治療組間差異 ^a	-1.7% (95% CI: -4.4%, 1.1%)	
病毒學無反應	3%	2%
<u>原因</u>		
時間範圍內的資料未達到 <50 copies/mL	1%	<1%
因缺乏療效而停藥	<1%	<1%
因其他原因而停藥且 ≥50 copies/mL	<1%	<1%
改變抗反轉錄病毒療法	<1%	<1%
無第 48 週範圍內的病毒學資料	6%	5%
<u>原因</u>		
因發生不良事件或死亡而中斷試驗	1%	2%
因其他原因而中斷試驗	4%	3%
缺此時間範圍內的資料，但仍繼續參與試驗	<1%	0%
HIV-1 RNA <50 copies/mL 的受試者比例(%), 依基期分類列出		
	% (n/N)	% (n/N)
血漿病毒含量(copies/mL)		
≤100,000	91% (526/576)	94% (531/564)
>100,000	92% (129/140)	90% (138/153)
CD4⁺ (cells/mm³)		
≤200	79% (50/63)	93% (51/55)
>200	93% (605/653)	93% (618/662)
性別		
男性	92% (555/603)	94% (580/619)
女性	88% (100/113)	91% (89/98)

種族		
白人	93% (447/480)	95% (471/497)
非裔美國人/非裔	84% (83/99)	84% (64/76)
亞洲人	94% (67/71)	94% (68/72)
其他	88% (58/66)	92% (66/72)
族群		
西班牙人或拉丁美洲人	90% (193/215)	93% (216/232)
非西班牙人或拉丁美洲人	92% (462/501)	93% (453/485)
年齡(歲)		
<50	92% (597/651)	94% (597/637)
≥50	89% (58/65)	90% (72/80)

^a 以依下列基期分層因子進行修正的 Cochran-Mantel-Haenszel 分層分析為依據：血漿 HIV-1 RNA ($\leq 100,000$ copies/mL vs. $> 100,000$ copies/mL)與 CD4⁺細胞計數(≤ 200 cells/mm³ vs. > 200 cells/mm³)。合併分析也依試驗進行分層。評估所採用的不劣性界限為 10%。

GEMINI-1 與 GEMINI-2 試驗中依基期 CD4⁺ (cells/mm³)分列的病毒學治療結果如表 8 所示。在這兩項試驗中，基期 CD4⁺ ≤ 200 cells/mm³ 的受試者都有療效反應率(HIV-1 RNA < 50 copies/mL)較低的現象。無論基期血漿 HIV-1RNA 為何，都可觀察到這些結果。

表 8. GEMINI-1 與 GEMINI-2 試驗中依基期 CD4⁺分列的第 48 週病毒學治療結果(快捷演算法)

	GEMINI-1		GEMINI-2	
	DTG 加 3TC (n=356)	DTG 加 TDF/FTC (n=358)	DTG 加 3TC (n=360)	DTG 加 TDF/FTC (n=359)
達到 HIV-1 RNA < 50 copies/mL 之效果的受試者比例(%)				
基期 CD4 ⁺ (cells/mm ³)				
≤ 200	81% (25/31) ^a	90% (26/29)	78% (25/32) ^a	96% (25/26)
> 200	91% (295/325)	93% (306/329)	95% (310/328)	94% (312/333)

^a 除了 GEMINI-1 試驗中有一位使用 DTG 加 3TC 治療的受試者因病毒學療效反應確定喪失而退出試驗之外，使用 DTG 加 3TC 治療且第 48 週時未達到 HIV-1 RNA < 50 copies/mL 之效果(依據快捷演算法)的受試者皆未因治療相關原因而在第 48 週前停止治療。在 GEMINI-1 試驗中有一位最後 HIV-1 RNA 檢測結果為 64,366 copies/mL 的受試者失去追蹤。

根據第 48 週的合併分析結果，在 DTG 加 3TC 治療組中，CD4⁺細胞計數相較於基期值的修正平均變化為 224 cells/mm³，DTG 加 TDF/FTC 治療組則為 217 cells/mm³。

16 包裝材質與內容物/貯存與使用操作

DOVATO 錠劑裝於不透明、白色的 HDPE 塑膠瓶中，且附有可防止兒童開啟的瓶蓋 (polypropylene)。

每盒一瓶 30 錠裝。

請存放於 30°C 以下的環境，保存期限標示於包裝上。

本品的使用或操作並無任何特殊要求。

17 病人諮詢須知

合併感染 B 型肝炎的病人可能會出現 Lamivudine 抗藥性 B 型肝炎病毒

應囑咐所有感染 HIV-1 的病人，在開始使用 DOVATO 治療之前或開始治療時應檢測是否感染 B 型肝炎病毒。應告知合併感染 HIV-1 與 HBV 的病人，在感染 HIV-1 並曾接受含有 lamivudine 成分之抗反轉錄病毒藥物治療的病人中，曾有出現對 lamivudine 具抗藥性 B 型肝炎病毒突變種的報告。應囑咐合併感染 HIV-1 與 HBV 且正在使用 DOVATO 治療的病人，應和醫療人員討論是否考慮進行額外的治療，以適當控制慢性 B 型肝炎 [參見警語及注意事項(5.1)]。

合併感染 HBV 的病人可能會發生肝炎嚴重急性惡化

應囑咐所有感染 HIV-1 的病人，在開始使用 DOVATO 治療之前或開始治療時應檢測是否感染 B 型肝炎病毒。應告知合併感染 HIV-1 與 HBV 的病人，有些病人在停止使用 lamivudine 治療後曾出現肝病惡化的現象。應建議病人和醫療人員討論是否改變治療方式 [參見警語及注意事項(5.1)]。

過敏反應

應囑咐病人，如果發生皮疹，應立即與醫療人員聯絡。應告知病人，如果發生伴隨下列任何症狀的皮疹，應立即停用 DOVATO 並就醫，因為這可能是發生一種更為嚴重反應(如嚴重過敏)的徵兆：發燒；全身不適感；極度疲倦；肌肉或關節疼痛；皮膚起水泡或脫皮；口腔起水泡或損傷；眼睛發炎；臉部腫脹；眼睛、嘴唇、舌頭或口腔腫脹；呼吸困難；及/或發生肝臟問題的徵兆與症狀(如皮膚或眼白泛黃、尿液暗沉或呈茶色、糞便呈灰白色、噁心、嘔吐、食慾喪失、或右側肋骨下方出現疼痛、隱痛或敏感的現象)。應囑咐病人，如果發生過敏反應，就必須接受嚴密的監視、實驗室檢查、以及適當的治療 [參見警語及注意事項(5.2)]。

肝毒性

應告知病人，曾有在使用 dolutegravir (DOVATO 的成分之一)期間發生肝毒性的報告 [參見警語及注意事項(5.3)、不良反應(6.1)]。應告知病人，在使用 DOVATO 治療期間，建議針對肝毒性進行監測。

胚胎-胎兒毒性

應囑咐具生育能力的病人，在受孕到第一孕期間應考慮使用替代 DOVATO 的其他治療。應囑咐具生育能力的病人，在使用 DOVATO 治療期間，如果計畫懷孕、已經懷孕或疑似懷孕，應與醫療人員聯絡 [參見警語及注意事項(5.4)、特定族群之使用(8.1, 8.3)]。

應囑咐具生育能力且正在使用 DOVATO 的病人，應持續採取有效的避孕措施 [參見警語及注意事項(5.4)、特定族群之使用(8.1, 8.3)]。

乳酸中毒/肝臟腫大合併脂肪肝

應告知病人，有些 HIV 治療藥物(包括 DOVATO)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[參見警語及注意事項(5.5)]。

藥物交互作用

DOVATO 可能會與許多藥物產生交互作用；因此，應囑咐病人將他們使用任何其他處方藥或非處方藥或草藥製劑(包括聖約翰草)的情形告知醫療人員[參見禁忌(4)、警語及注意事項(5.6)、藥物交互作用(7)]。

免疫重建症候群

應囑咐病人，如果出現任何感染的徵兆與症狀，應立即告知醫療人員，因為在開始使用複合式抗反轉錄病毒藥物(包括 DOVATO)治療後，可能很快就會因先前的感染而出現發炎反應[參見警語及注意事項(5.7)]。

授乳

應囑咐感染 HIV-1 的母親不要餵哺母乳，因為 HIV-1 可能會透過乳汁傳給嬰兒[參見特殊族群之使用(8.2)]。

漏服藥物

應囑咐病人，如果漏服一劑 DOVATO，應於記起時立即服用。應告誡病人切勿於下次服藥時服用兩倍劑量或服用超過處方的劑量[參見劑量與用法(2)]。

DOVATO、3TC、TIVICAY 及 TRIUMEQ 皆為 ViiV Healthcare 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：TW02 (US 3PI: IPI 02 / Mar 2020: 06 August 2019)

製造廠：GlaxoSmithKline LLC

廠址：1011 North Arendell Avenue, Zebulon, NC 27597, USA

分包裝廠：Glaxo Wellcome, S.A.

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

藥商：荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司

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.