

汰威凱膜衣錠50毫克

TIVICAY Film-Coated Tablets 50mg

衛部藥輸字第026407號

本藥片由醫師處方使用

1 適應症與用途

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

- 在開始使用 TIVICAY 治療之前，應考慮下述這個問題：在使用 TIVICAY 50 毫克每日兩次治療並出現抗酶轉錄轉移抑制劑 (INSTI) 抗性 Q148 取代反應加2種(含)以上之其他INSTI抗性取代反應 (包括T66A、L74I/M、E138A/K、G140S/A/C、Y143R/C/H、E157Q、G163S/E/K/Q或G193E/R) 的受試者中，曾觀察到病毒學療效反應不佳的現象[參見微生物學(12.4)]。

2 劑量與用法

2.1 成人

TIVICAY 可與食物併服，亦可空腹服用。

表1. TIVICAY 用於成人病患的劑量建議

病患族群	建議劑量
未曾接受治療或曾經接受治療但未曾使用INSTI的患者	50毫克每日一次
未曾接受治療或曾經接受治療但未曾使用INSTI的患者，與特定UGT1A/CYP3A誘導劑併用時 ^[參見藥物交互作用(7.3)] 。	50毫克每日兩次
曾經使用INSTI，並出現某些INSTI抗藥性取代反應，或臨床上疑似具有INSTI抗藥性的患者 ^[參見微生物學(12.4)]	50毫克每日兩次

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

目前尚未評估超過50毫克每日兩次之劑量的安全性與療效。

2.2 兒童病患

TIVICAY 可與食物併服，亦可空腹服用。

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

如果與特定UGT1A或CYP3A誘導劑併用，則TIVICAY 的建議劑量為50毫克每日兩次^[相關誘導劑參見藥物交互作用(7.3)]。

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

3 劑型與含量規格

錠劑：

50毫克：每顆錠劑含有50毫克elvolutegravir (dolutegravir sodium)。錠劑為黃色的圓型雙凸膜衣錠，一面刻有「SV 572」字樣，另一面刻有「50」字樣。^[參見性狀說明(11)]。

4 禁忌

下列患者禁用 TIVICAY：

- 先前對dolutegravir過敏者^[參見警語及注意事項(5.1)]。
- 接受dofetilide治療者，因為可能升高dofetilide的血漿濃度及發生嚴重且/或危及生命之事件的风险^[參見藥物交互作用(7)]。

5 警語及注意事項

5.1 過敏反應

曾有發生過敏反應的報告，其特徵包括皮疹、體質相關發現(constitutional findings)，有時並會發生器官功能障礙，包括肝臟損害。在第三期臨床試驗中，接受TIVICAY治療的受試者有小於1%通報發生這類事件。如果出現過敏反應的徵兆或症狀(包括但不侷限於嚴重皮疹伴有下列現象的皮疹：發癢、全身不適、疲倦、肌肉或關節疼痛、皮膚起水泡或脫皮、口腔起水泡或損傷、結膜炎、臉部水腫、肝炎、嗜伊性白血球增多症、血管性水腫、呼吸困難)，應立即停用TIVICAY及其其他的可疑藥物。應監測臨床狀態(包括肝臟損害)，並施以適當的治療。在出現過敏反應之後，如果延遲停用TIVICAY及其其他的可疑藥物，可能會引發具生命威脅性的反應。TIVICAY禁用於先前曾對dolutegravir產生過敏反應的患者。

5.2 對合併感染B型或C型肝炎之患者的血清肝臟生化指標的影響

對患有B型或C型肝炎的患者使用 TIVICAY時，轉胺酶升高現象惡化或出現轉胺酶升高現象的風險可能會增加^[參見不良反應(6.1)]。在某些情況下，轉胺酶升高的現象和免疫重建症候群或B型肝炎再活化相符合，尤其是在停止抗肝炎治療的情況。對原先無患肝炎(如B型或C型肝炎)的患者，建議在開始治療前先進行適當的實驗室檢查。在使用TIVICAY治療期間亦應監測是否出現肝炎的現象。

5.3 脂肪分佈異位

曾在接受抗反轉錄病毒藥物治療的患者中觀察到身體脂肪分佈異位/蓄積的現象，包括中央型肥胖、頸背脂肪擴大(水牛背)、胸週消減、臉部消瘦、乳房擴大、以及「類庫欣症外觀」。這些事件的發生機制與長期影響目前仍然不明，其因果關係也尚未確立。

5.4 免疫重建症候群

在接受複合式抗反轉錄病毒治療(包括TIVICAY)的患者中曾有發生免疫重建症候群的報告。在複合式抗反轉錄病毒治療的開始階段，免疫系統有反應的患者可能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、肺囊菌肺炎(PCP)或結核病)而出現發炎反應，此時可能需要進一步的評估與治療。

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

6 不良反應

下列嚴重的藥物不良反應在本仿單的其他段落中有詳細的說明：

- 過敏反應^[參見警語及注意事項(5.1)]
- 對合併感染B型或C型肝炎之患者的血清肝臟生化指標的影響^[參見警語及注意事項(5.2)]
- 脂肪分佈異位^[參見警語及注意事項(5.3)]
- 免疫重建症候群^[參見警語及注意事項(5.4)]

6.1 臨床試驗經驗

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

成人受試者的臨床經驗

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

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

在SINGLE試驗中，833位受試者於隨機分組後分別接受至少1劑之TIVICAY 50毫克每日一次合併固定劑量之abacavir sulfate 與lamivudine (KIVEXA®)每日一次或固定劑量之efavirenz/emtricitabine/tenofovir (ATRIPLA®)每日一次的治療(在96週時試驗治療為首性，96週至144週為開放性)。第144週治療期間，接受TIVICAY 50毫克每日一次、KIVEXA治療的受試者中，因不良事件而停止治療的發生率為4%，在接受ATRIPLA每日一次治療的受試者中則為14%。

在SPRING-2與SINGLE試驗的任一治療組中，於治療期間出現嚴重程度為中度至重度且發生率至少2%的藥物不良反應如表2所示，並列在同一个表中只是为了簡化呈現的方式；不可直接針對這兩項試驗進行比較，因為試驗的設計並不相同。

表2. 未曾接受治療的受試者在SPRING-2試驗(第96週分析)與SINGLE試驗(第144週分析)中，於治療期間出現至少中度(第2至4級)且發生率至少2%的藥物不良反應(48週分析)

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

^a 包括整合在一起的用語：皮疹、泛發性皮疹、斑疹、斑丘疹、癢疹及藥疹。

此外，在SPRING-2試驗中，TIVICAY組與raltegravir組分別有1%及小於1%的受試者通報發生第1級失眠；而在SINGLE試驗中，TIVICAY組與ATRIPLA組中的發生率則分別為7%與4%。這些事件並不具治療限制性(treatment limiting)。

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

*曾經接受治療但未曾使用底合酶轉錄酶抑制劑的受試者：*在一項跨國、多中心、雙盲試驗中(ING111762，SAILING)，719位感染HIV-1且曾接受抗反轉錄病毒藥物治療的成人患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。經過48週之後，在接受TIVICAY 50毫克每日一次+背景療法治療的受試者中，因不良事件而停止治療的發生率為3%，在接受raltegravir 400毫克每日兩次+背景療法治療的受試者中則為4%。

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

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

在VIKING-3試驗中，於治療期間出現的ADRs和在第三期試驗期間接受50毫克每日一次劑量治療之成人患者中的觀察結果大致相同。

在未曾接受治療或曾經接受治療之受試者的試驗中所觀察到的較少見的不良反應

以下是任一試驗期間接受受試者之複合式治療的未曾接受治療或曾經接受治療的受試者中，發生率皆小於2%的ADRs。這些事件被記錄在此是因為其嚴重性以及評估顯示可能存在因果關係。

胃腸道疾患：腹痛、腹部不適、脹氣、上腹痛、嘔吐。

肝膽疾患：肝炎。

肌肉骨骼疾患：肌炎。

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

腎臟與泌尿道疾患：腎功能不全。

皮膚與皮下組織疾患：瘙癢。

實驗室檢驗異盜

*未曾接受治療的受試者：*較基線期惡化與最高等級毒性之實驗室檢驗異常(第2至4級)且發生率至少2% (如表3所示)。血脂檢驗值和基線值相比較的平均變化如表4所示，並列在同一个表中只是为了簡化呈現的方式；不可直接針對這兩項試驗進行比較，因為試驗的設計並不相同。

表3. 未曾接受治療的受試者在SPRING-2試驗(第96週分析)與SINGLE試驗(第144週分析)中，實驗室檢驗異常(第2至4級)

實驗室檢驗參數 選用術語	SPRING-2		SINGLE	
	TIVICAY 50毫克每日一次＋ 2 NRTIs (n=403)	Raltegravir 400毫克每日兩次＋ 2 NRTIs (n=405)	TIVICAY 50毫克＋ KIVEXA 每日一次 (n=414)	ATRIPLA 每日一次 (n=419)
ALT				
第2級(>2.5-5.0倍ULN)	4%	4%	3%	5%
第3至4級(>5.0倍ULN)	2%	2%	1%	<1%
AST				
第2級(>2.5-5.0倍ULN)	5%	3%	3%	4%
第3至4級(>5.0倍ULN)	3%	2%	1%	3%
總膽紅素				
第2級(1.6-2.5倍ULN)	3%	2%	<1%	<1%
第3至4級(>2.5倍ULN)	<1%	<1%	<1%	<1%
肌酸酐酶				
第2級(6.9-9.9倍ULN)	2%	5%	5%	3%
第3至4級(≥10.0倍ULN)	7%	4%	7%	8%
高血糖				
第2級(126-250 mg/dL)	6%	6%	9%	6%
第3級(>250 mg/dL)	<1%	2%	2%	<1%
脂肪酶				
第2級(>1.5-3.0倍ULN)	7%	7%	11%	11%
第3至4級(>3.0倍ULN)	2%	5%	5%	4%
總中性白血球				
第2級(0.75-0.99 x 10 ⁹)	4%	3%	4%	5%
第3至4級(<0.75 x 10 ⁹)	2%	2%	3%	3%

ULN=正常值上限。

表4. 未曾接受治療的受試者在SPRING-2試驗(第96週分析)與SINGLE試驗(第144週分析)中，空腹血脂檢測值相較於基線值的平均變化

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

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

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

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

*曾經接受治療並曾使用底合酶轉錄酶抑制劑的受試者：*在VIKING-3試驗中治療48週時，在治療期間最常出現的實驗室檢驗異常(第2至4級的綜合發生率大於5%)為ALT升高(9%)，AST升高(8%)，膽固醇升高(10%)，肌酸酐酶升高(6%)，高血糖(14%)，以及脂肪酶升高(10%)。472% (4/183)的受試者於治療期間出現第3至4級的血液學實驗室檢驗異常，其中以嗜中性白血球減少症(2% [3/183])最常見於報告。

*合併感染B型及/或C型肝炎：*在第三期試驗中，合併感染B型及/或C型肝炎病毒病的受試者只要基線肝臟生化檢驗結果未超過正常值上限(ULN)的三倍，即允許納入試驗。雖然在所有治療組中，合併感染B型及/或C型肝炎病毒之受試者出現AST與ALT異常現象的比率都有較高的現象，但整體而言，合併感染B型及/或C型肝炎病毒之受試者中的安全事件數和未合併感染B型或C型肝炎的受試者大致相同。在接受TIVICAY 50毫克每日一次治療的受試者中，合併感染B型及/或C型肝炎與感染B型HIV之受試者發生第2至4級ALT異常的比例分別為18%及3%。在接受50毫克每日兩次劑量治療的受試者中則分別為13%及8%。有些患有B型及/或C型肝炎的受試者在開始使用TIVICAY治療時曾出現免疫重建症候群相符合的肝臟生化指標升高的現象，尤其是在停止抗肝炎治療的情況下^[參見警語及注意事項(5.2)]。

血清膽固醇的變化： Dolutegravir已證實會抑制腎小管的膽固醇分泌作用，從而導致血清膽固醇升高，但不會影響腎絲球的功能^[參見臨床藥理學(12.2)]。血清膽固醇升高的現象通常都是發生於最初4週治療期間，並且在96週治療期間都維持穩定狀態。在未曾接受治療的受試者中，治療96週後所觀察到的相對於基線值的平均變化為0.15 mg/dL (範圍，-0.32 mg/dL至0.65 mg/dL)。膽固醇升高的現象在低同背景NRTIs類藥物分群的受試者中都大致相同，在曾經接受治療的受試者中也大致相同。

兒童受試者的臨床試驗經驗

IMPAACT P1093 是一項進行之多中心、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相同。有至少1位受試者通報的第2級ADRs包括皮疹(n=1)、腹瀉(n=1)及腹瀉(n=1)，並無任何發生第3或4級ADRs的報告。

第3級實驗室檢驗異常包括總膽紅素升高與脂肪酶升高，各有1位受試者通報，並無任何發生第4級實驗室檢驗異常的報告。平均血清膽固醇的變化或成人中的觀察結果大致相同。

7 藥物交互作用

7.1 試驗藥物對其他藥物之藥物動力學的影響

初次試驗顯示，dolutegravir會抑制腎臟有機陽離子運輸蛋白OCT2的作用(IC₅₀=1.93 μM)及多重藥物與毒素排出運輸蛋白(MATE) 1的作用(IC₅₀=6.34 μM)。Dolutegravir在體內會抑制OCT2，也可能會抑制MATE1，從而抑制腎小管的膽固醇分泌作用。dolutegravir可能會升高透過OCT2或MATE1排出體外之藥物 (dofetilide與metformin)的血漿濃度(表5)^[參見禁忌(4)、藥物交互作用(7.3)]。

體外試驗顯示，dolutegravir會抑制基底端陽腎臟運輸蛋白的作用，包括有機陰離子運輸蛋白(OAT1) 1(IC₅₀=2.12 μM)與OAT3 (IC₅₀=1.97 μM)。不過，dolutegravir在體內並不會改變tenofovir或paramonipipurate (OAT1與OAT3的受質)的血漿濃度。

體外試驗顯示，dolutegravir並不會抑制(C₅₀大於50 μM)下列物質的作用：細胞色素P450 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A、二磷酸腺核苷(UDP)葡萄糖醛基轉移酶1A1 (UGT1A1)、UGT2B7、P-糖蛋白(P-gp)、血癌抗藥蛋白(BCRP)、膽鹽輸出幫浦(BSEP)、有機陰離子運輸多氫(OATP)1B1、OATP1B3、OCT1B3、多重阻藥蛋白(MRP) 2或MRP4。體外試驗顯示，dolutegravir並不會誘導CYP1A2、CYP2B6或CYP3A4的作用。根據這些資料及藥物交互作用試驗的結果，一般認為，對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造成具臨床關聯性的影響：daclatasvir、tenofovir、methadone、midazolam、pivirivine、以及含有norgestimate與ethinyl estradiol成分的口服避孕藥。針對各個交互作用藥物的過往藥物動力學資料進行跨試驗比較的結果顯示，dolutegravir似乎並不會影響下列藥物的藥物動力學：atazanavir、darunavir、efavirenz、etravirine、fosamprenavir、lopinavir、ritonavir及boceprevir。

7.2 其他藥物對Dolutegravir之藥物動力學的影響

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

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

Etravirine會使dolutegravir的血漿濃度明顯降低，但etravirine的作用會因與lopinavir/ritonavir或darunavir/ritonavir併用而減弱，且預期與atazanavir/ritonavir併用時也會減弱(表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、pivirivine、tenofovir、boceprevir、daclatasvir、prednisone、rifabutin及omeprazole對dolutegravir的藥物動力學並不會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

表3提供了R TIVICAY之藥物交互作用有關的臨床建議。這些建議乃是依據藥物交互作用試驗的結果或預測的交互作用，針對預期的交互作用程度及發生嚴重不良事件或療效減弱的可能性所做出的建議^[參見劑量與用法(2)、臨床藥理學(12.3)]。

表5. 已確立及其他可能具重要意義的藥物交互作用：依據藥物交互作用試驗的結果或預測的交互作用，可能會建議改變劑量或療法^[參見劑量與用法(2)]

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

表7. Dolutegravir在兒童受試者中的穩定狀態藥物動力學參數

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

^a 有一體重37公斤的受試者係接受TIVICAY 35毫克每日一次。

藥物交互作用

曾針對TIVICAY與其他可能會合併授予的藥物或常用於做為藥物動力學交互作用探測劑的藥物進行藥物交互作用試驗。由於一般認為dolutegravir並不會影響其依賴細胞色素代謝之藥物的藥物動力學(表8) [*參見藥物交互作用(7.11)*]，因此，這些藥物交互作用試驗的主要目標在於評估併用藥物對dolutegravir的影響(表9)。

針對已確立及其他可能具重要意義之TIVICAY藥物交互作用的劑量或療法建議已列於表5 [*參見劑量與用法(2.1)*]、藥物交互作用(7.3)]。

表8. Dolutegravir併用藥物之藥物動力學的影響

併用藥物和劑量	TIVICAY的劑量	n	併用藥物合併/未合併Dolutegravir時之藥物動力學參數		
			幾何平均值的比值(90% CI)		
			無任何影響=1.00		
			C _{max}	AUC	C _t 或C ₂₄
Daclatasvir	50毫克	12	1.03	0.98	1.06
60毫克每日一次	每日一次		(0.84至1.25)	(0.83至1.15)	(0.88至1.29)
Ethinyl estradiol	50毫克	15	0.99	1.03	1.02
0.035毫克	每日兩次		(0.91至1.08)	(0.96至1.11)	(0.93至1.11)
Metformin	50毫克	15 ^a	1.66	1.79	—
500毫克每日兩次	每日一次		(1.53至1.81)	(1.65至1.93)	
Metformin	50毫克	15 ^a	2.11	2.45	—
500毫克每日兩次	每日兩次		(1.91至2.33)	(2.25至2.66)	
Methadone	50毫克	11	1.00	0.98	0.99
16至150毫克	每日兩次		(0.94至1.06)	(0.91至1.06)	(0.91至1.07)
Midazolam	25毫克	10	—	0.95	—
3毫克	每日一次		—	(0.79至1.15)	
Norelgestromin	50毫克	15	0.89	0.98	0.93
0.25毫克	每日兩次		(0.82至0.97)	(0.91至1.05)	(0.85至1.03)
Rilpivirine	50毫克	16	1.10	1.06	1.21
25毫克每日一次	每日一次		(0.99至1.22)	(0.98至1.16)	(1.07至1.38)
Tenofovir disoproxil fumarate	50毫克	15	1.09	1.12	1.19
300毫克每日一次	每日一次		(0.97至1.23)	(1.01至1.24)	(1.04至1.35)

^a 該受試者人數代表納入評估之最大受試者人數。

表9. 併用藥物對Dolutegravir之藥物動力學的影響

併用藥物和劑量	TIVICAY的劑量	n	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	30毫克	12	1.50	1.91	2.80
400毫克每日一次	每日一次		(1.40至1.59)	(1.80至2.03)	(2.52至3.11)
Atazanavir/ritonavir	30毫克	12	1.34	1.62	2.21
300/100毫克每日一次	每日一次		(1.25至1.42)	(1.50至1.74)	(1.97至2.47)
Darunavir/ritonavir	30毫克	15	0.89	0.78	0.62
600/100毫克每日兩次	每日一次		(0.83至0.97)	(0.72至0.85)	(0.56至0.69)
Efavirenz	50毫克	12	0.61	0.43	0.25
600毫克每日一次	每日一次		(0.51至0.73)	(0.35至0.54)	(0.18至0.34)
Etravirine	50毫克	16	0.48	0.29	0.12
200毫克每日兩次	每日一次		(0.43至0.54)	(0.26至0.34)	(0.09至0.16)
Etravirine + darunavir/ritonavir	50毫克	9	0.88	0.75	0.63
200毫克+600/100毫克每日兩次	每日一次		(0.78至1.00)	(0.69至0.81)	(0.52至0.76)
Etravirine + lopinavir/ritonavir	50毫克	8	1.07	1.11	1.28
200毫克+400/100毫克每日兩次	每日一次		(1.02至1.13)	(1.02至1.20)	(1.13至1.45)
Fosamprenavir/ritonavir	50毫克	12	0.76	0.65	0.51
700毫克/100毫克每日兩次	每日一次		(0.63至0.92)	(0.54至0.78)	(0.41至0.63)
Lopinavir/ritonavir	30毫克	15	1.00	0.97	0.94
400/100毫克每日兩次	每日一次		(0.94至1.07)	(0.91至1.04)	(0.85至1.05)
Rilpivirine	50毫克	16	1.13	1.12	1.22
25毫克每日一次	每日一次		(1.06至1.21)	(1.05至1.19)	(1.15至1.30)
Tenofovir	50毫克	15	0.97	1.01	0.92
300毫克每日一次	每日一次		(0.87至1.08)	(0.91至1.11)	(0.82至1.04)
Tipranavir/ritonavir	50毫克	14	0.54	0.41	0.24
500/200毫克每日兩次	每日一次		(0.50至0.57)	(0.38至0.44)	(0.21至0.27)
制酸劑(Maalox [®])	單劑	16	0.28	0.26	0.26
同時投藥	50毫克		(0.23至0.33)	(0.22至0.32)	(0.21至0.31)
制酸劑(Maalox [®])	單劑	16	0.82	0.74	0.70
於授予dolutegravir 2小時後投藥	50毫克		(0.69至0.92)	(0.62至0.90)	(0.58至0.85)
Boceprevir	50毫克	13	1.05	1.07	1.08
800毫克每8小時一次	每日一次		(0.96至1.15)	(0.95至1.20)	(0.91至1.28)
碳酸鈣1,200毫克	單劑	12	0.63	0.61	0.61
同時投藥(空腹)	50毫克		(0.50至0.81)	(0.47至0.80)	(0.47至0.80)
碳酸鈣1,200毫克	單劑	11	1.07	1.09	1.08
同時投藥(餐後)	50毫克		(0.83至1.38)	(0.84至1.43)	(0.81至1.42)
碳酸鈣1,200毫克	單劑	11	1.00	0.94	0.90
於授予dolutegravir 2小時後投藥	50毫克		(0.78至1.29)	(0.72至1.23)	(0.68至1.19)
Carbamazepine	50毫克	16 ^a	0.67	0.51	0.27
300毫克每日兩次	每日一次		(0.61至0.73)	(0.48至0.55)	(0.24至0.31)
Daclatasvir	50毫克	12	1.29	1.33	1.45
60毫克每日一次	每日一次		(1.07至1.57)	(1.11至1.59)	(1.25至1.68)
Ferrus fumarate 324毫克	單劑	11	0.43	0.46	0.44
同時投藥(空腹)	50毫克		(0.35至0.52)	(0.38至0.56)	(0.36至0.54)
Ferrus fumarate 324毫克	單劑	11	1.03	0.98	1.00
同時投藥(餐後)	50毫克		(0.84至1.26)	(0.81至1.20)	(0.81至1.23)
Ferrus fumarate 324毫克	單劑	10	0.99	0.95	0.92
於授予dolutegravir 2小時後投藥	50毫克		(0.81至1.21)	(0.77至1.15)	(0.74至1.13)
綜合維他命(One-A-Day [®])	單劑	16	0.65	0.67	0.68
同時投藥	50毫克		(0.54至0.77)	(0.55至0.81)	(0.56至0.82)
Omeprazole	單劑	12	0.92	0.97	0.95
40毫克每日一次	50毫克		(0.75至1.11)	(0.78至1.20)	(0.75至1.21)
Prednisone	單劑	12	1.06	1.11	1.17
50毫克每日一次，漸減	50毫克		(0.99至1.14)	(1.03至1.20)	(1.06至1.28)
Rifampin ^a	50毫克	11	0.57	0.46	0.28
600毫克每日一次	每日兩次		(0.49至0.65)	(0.38至0.55)	(0.23至0.34)
Rifampin ^b	50毫克	11	1.18	1.33	1.22
600毫克每日一次	每日兩次		(1.03至1.37)	(1.15至1.53)	(1.01至1.48)
Rifabutin	單劑	9	1.16	0.95	0.70
300毫克每日一次	每日一次		(0.98至1.37)	(0.82至1.10)	(0.57至0.87)

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

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

^c 該受試者人數代表納入評估之最大受試者人數。

12.4 微生物學

作用機制

Dolutegravir會與HIV嵌合酶的活性部位結合，從而抑制此嵌合酶的作用，並阻斷反轉錄病毒去氧核糖核酸(DNA)之嵌合過程中的鏈轉移步驟，這也是HIV複製週期中的主要步驟。在採用純化之HIV-1嵌合酶與預處理之DNA質所進行的鏈轉移生化分析中，所測得的IC₅₀值為2.7 nM至12.6 nM。

細胞培養試驗中的抗病毒活性

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

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

與其他病毒藥物併用時的抗病毒活性

與INSTI類的raltegravir、非核苷反轉錄酶抑制劑(NNRTIs)類的efavirenz或nevirapine、核苷反轉錄酶抑制劑(NRTIs)類的abacavir或stavudine、蛋白酶抑制劑(Pis)類的amprenavir或lopinavir、CCR3輔助受體拮抗劑類的maraviroc、或融合抑制劑類的enfuvirtide併用時，dolutegravir的抗病毒活性並不會產生拮抗作用。與HBV反轉錄酶抑制劑adefovir併用時，dolutegravir的抗病毒活性並不會產生拮抗作用，亦不會受抗病毒藥物ribavirin抑制。

抗藥性

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

未經接受治療的受試者：在針對未曾接受治療之受試者所進行之SPRING-2試驗(96週)與SINGLE試驗(144週)的抗藥性分析子群中(有12位受試者在治療失敗時或最後一次回診時測得HIV-1 RNA大於400 copies/mL，並有抗藥性資料)，dolutegravir 50毫克每日一次治療組並無任何受試者檢出dolutegravir感受性降低或背景藥物NRTIs感受性降低的現象。在SINGLE試驗中有兩位病毒學治療失敗的受試者分別於第84週及第108週時出現於治療期間發生的G/D/E193D與G193G/E嵌合酶取代反應，且在第24週時有1位HIV-1 RNA量為≥725 copies/mL的受試者被檢出於治療期間發生的Q157Y/P嵌合酶取代反應。上述受試者皆未出現相對應的dolutegravir感受性降低的現象。在SPRING-2或SINGLE試驗的臨床試驗中皆未觀察到任何於治療期間對背景治療藥物產生基因型抗藥性的病毒株。在FLAMINGO試驗的96週治療期間，各治療組皆未觀察到於治療期間發生的原發性抗藥性取代反應。

曾經接受治療但未曾使用嵌合酶鏈轉移抑制劑的受試者：在針對曾經接受治療但未曾使用INSTI治療之受試者進行的SAILING試驗裡，28位有病毒學治療失敗及抗藥性資料的dolutegravir組受試者中，有6位受試者(21%)觀察到於治療期間發生的嵌合酶取代反應，其中5位受試者的分離病毒株於治療期間發生包括L74L/M1、Q95Q/L、V151V/L (各有1位受試者)及R263K (有2位受試者)等INSTI取代反應，其分離病毒株的dolutegravir表現型感受性變化皆小於2倍；另1位受試者的分離病毒株在基線期時即有先已存在的raltegravir抗藥性取代反應E138A、G140S及Q148H，且在治療失敗時檢出其他於治療期間發生的INSTI抗藥性取代反應T97A及E138A/T，其dolutegravir感受性相應地降低了148倍。在raltegravir治療組中，49位有基線期後抗藥性資料的受試者中，有21位受試者(43%)有證據顯示發生INSTI抗藥性取代反應L74M、E92Q、T97A、E138K、G140S/A、Y143R/C、Q148H/R、V151I、N155H、E157Q及G163R/L與raltegravir表現型抗藥性。

曾經接受治療並使用嵌合酶鏈轉移抑制劑的受試者：VIKING-3試驗曾針對先前或目前接受含INSTI (elvitegravir或raltegravir)之療法治療但病毒學治療失敗的受試者評估dolutegravir 50毫克每日兩次加最佳背景療法的療效。

在VIKING-4試驗(ING116529)中，收錄30位目前接受含INSTI之療法治療但病毒學治療失敗，且基型型證據顯示具有INSTH抗藥性取代反應之受試者，於隨機分組後分別接受dolutegravir 50毫克每日兩次或含INSTI合併目前治療失敗之療法治

療7天，然後從第8天開始改為間歇性使用dolutegravir 50毫克每日兩次合併最佳背景療法治療。在VIKING-4試驗中，第48週時各種基線期基因型與表現型INSTI抗藥性的病毒學反應以及於dolutegravir治療期間發生的INSTI抗藥性相關取代反應，與在VIKING-3試驗中所見大致相同。

各種基線期基因型的療效反應

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

在第48週時，以-as-treated analysis的方式(n=175)分析各種基線期基因型的療效反應率(表10)，在基線期時出現Q148取代反應的情況下，第48週時對含dolutegravir之療法的療效反應率為47% (51位受試者中有24位)；Q148都是和其他的抗藥性取代反應同時出現(表10)。此外，在基線期時出現E157Q或K取代反應合併其他INSTI抗藥性取代反應但未發生Q148H或R取代反應的情況下，觀察到病毒學療效反應率降低為40%(15位受試者中有6位)。

表10. 在VIKING-3試驗的先前曾使用嵌合酶鏈轉移抑制劑的受試者中，各種基線期嵌合酶基因型的療效反應

基線期基因型	第48週(<50 copies/mL)n=175
整體療效反應	66% (116/175)
未發生Q148取代反應 ^a	74% (92/124)
發生Q148H/R+G140S/A/C但未發生其他INSTI抗藥性取代反應 ^b	61% (17/28)
發生Q148H/R+2種(含)以上INSTI抗藥性取代反應 ^{b,c}	29% (6/21)

^a INSTI抗藥性取代反應包括Y143R/C/H與N155H。

^b INSTI抗藥性取代反應包括T66A、L74I/M、E138A/K/T、G140S/A/C、Y143R/C/H、E157Q、G163S/E/K或G193E/R。

^c 另有2位受試者的基線期基因型分別為Q148Q/R加上L74L/U/M(病毒學治療失敗)以及Q148R加上E138K(反應者)。

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

各種基線期表現型的療效反應

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

表11. 在VIKING-3試驗的先前曾使用嵌合酶鏈轉移抑制劑的受試者中，各種基線期Dolutegravir表現型的療效反應(相較於參考值的倍數變化)

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

於治療期間出現的嵌合酶鏈轉移抑制劑抗藥性

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

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

交叉抗藥性

具嵌合酶鏈轉移抑制劑抗藥性的定點突變HIV-1與HIV-2病毒株：曾針對60種具INSTI抗藥性的定點突變HIV-1病毒(其中28種係發生單一取代反應，另外32種則是發生2種或更多種取代反應)及6種具INSTI抗藥性的定點突變HIV-2病毒檢測其對dolutegravir的感受性。T66K、I151I及S153Y等單一INSTI抗藥性取代反應會使dolutegravir感受性降低大於2倍(範圍：參考值的2.3倍至3.6倍)。合併發生的多重取代反應T66K/L74M、E92Q/N155H、G140C/Q148R、G140S/Q148H、R或K、Q148H/N155H、T97A/G140S/Q148、以及發生於E138/G140/Q148位置的取代反應會使dolutegravir感受性降低大於2倍(範圍：參考值的2.5倍至21倍)。在HIV-2突變病毒株中，合併發生的取代反應A153G/N155H/S163G與E92Q/T97A/N155H/S163D會使dolutegravir感受性降低4倍^a。E92Q/N155H與G140S/Q148R分別會使dolutegravir感受性降低8.5倍及17倍。

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

13 臨床毒理學

13.1 致毒性、致突變性、生育力損害

致毒性

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

致突變性

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

生育力損害

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