

福艾[®] 注射劑 90 毫克/毫升

Fuzeon[®] Lyophilized Vials 90 mg/ml

Enfuvirtide

1. 說明

1.1 治療/藥理分類

抗病毒藥物

ATC Code: J05AX07

1.2 劑型

白色至淡白色、無菌、冷凍乾燥的粉末，需以無菌注射用水調配成溶液，供皮下注射方式使用。

1.3 投予途徑

皮下注射

1.4 無菌/放射活性說明

無菌

1.5 成分及含量

主成分: Enfuvirtide

Fuzeon[®] 其供給形式為單次使用的注射小瓶，需以無菌注射用水(另一小瓶)調配成溶液，供皮下注射方式使用。以 1.1 毫升無菌注射用水調配後，溶液中含 enfuvirtide 90 毫克/毫升。

每個注射瓶內含 enfuvirtide 108 毫克、緩衝劑碳酸鈉 2.87 毫克、膨脹賦形劑甘露醇 27.05 毫克、適量的鹼化劑氫氧化鈉來調整酸鹼值至 9 及適量的酸化劑氯化氫調整酸鹼值至 9。

Fuzeon[®] 不含防腐劑。

2. 臨床特性

2.1 適應症

Enfuvirtide 與其他的抗反轉錄病毒製劑併用，治療 HIV-1 感染。

2.2 用法用量

Fuzeon[®] 為冷凍乾燥的粉末，需以無菌注射用水調配成溶液，供皮下注射方式使用。若調配後之 Fuzeon[®] 溶液無法立即使用，此溶液就必須冷藏保存於 2° 至 8°C (36° - 46°F) 中，且於 24 小時內使用。注射前，冷藏過的溶液應該要回溫至室溫(例如：握於手中約 5 分鐘)，並且在給藥前應檢查溶液以確定其粉末已完全溶解且該溶液為澄清。

成人：

Fuzeon[®]的建議劑量是 90 毫克，一天 2 次，皮下注射於上臂、大腿前側或腹部。注射部位需和前次位置不同並且無注射部位反應。

2.2.1 特殊劑量指示

針對特殊族群之劑量指示，請參見 2.5.3 小兒使用，2.5.4 腎功能受損及 2.5.5 肝功能受損。

2.3 禁忌

Fuzeon[®]禁用於已知對 Fuzeon[®]或其任何組成成分會過敏的病患。

2.4 警語及注意事項

2.4.1 一般

如同其他抗反轉錄病毒製劑，Fuzeon[®]必須為合併療程中的一部份。

過敏反應的發生偶而和 Fuzeon[®]的治療有關，極少數的過敏反應於再度給藥時會復發。事件包括皮疹、發燒、噁心及嘔吐、冷顫、僵硬、低血壓，在不同併發症時發生血漿中肝臟轉胺基酶上升、可能發生原發性免疫複合反應、呼吸困難及腎絲球炎。病人發生可能發生全身性過敏反應之現象/症狀時，應馬上停止 Fuzeon[®]的治療並立即尋求醫療評估。當發生全身性現象及症狀，且被認為是與 Fuzeon[®]有關之過敏反應的病患，不應重新開始 Fuzeon[®]的治療。可能預測對 Fuzeon[®]發生過敏反應之可能性或嚴重性的危險因子，尚未被確認。

在以 Fuzeon[®]治療病患之臨床試驗中曾觀察到有較高的細菌性肺炎發生率，其中有致死案例。發生肺炎之危險因子包括起始 CD4 淋巴球量低、起始病毒量高、使用靜脈注射濫用藥物、抽煙及先前肺部疾病病史。應嚴密監測病患之感染現象及症狀，特別是當病患具有潛在的狀況可能容易感染肺炎時。

非 HIV-1 感染的病患使用 Fuzeon[®](例如:暴露後之預防性治療)，可能會誘發抗 enfuvirtide 抗體和 HIV-gp41 產生交互反應。這樣可能會於抗 HIV ELISA 測試上產生偽陽性的結果。

免疫重建徵候群(亦稱免疫再生徵候群、免疫重建疾病或免疫重建炎性徵候群)

有報告指出病人以抗反轉錄病毒合併療法治療，包括使用 Fuzeon，曾出現免疫重建徵候群。在抗反轉錄病毒合併療法初期，病人的免疫系統可能因頑固性或殘留性的機會感染而啟動發炎反應(例如：禽結核桿菌感染(*Mycobacterium avium* infection)、巨細胞病毒、肺囊蟲肺炎(*Pneumocystis jirovecii* pneumonia [PCP])、結核病(tuberculosis)或其他)，此時需給予立即的評估和治療。

2.4.2 駕駛及機器操作能力

目前並無病患使用 Fuzeon[®]時，評估其開車及操作機械能力的研究。所以並無證據顯示使用 Fuzeon[®]可能會改變病患的開車及操作機械能力。然而，還是應該注意使用 Fuzeon[®]時可能會發生的不良事件。(請參閱 2.6 不良反應)

2.4.3 與其他藥品之交互作用及其他形式之交互作用

Enfuvirtide 和同時併服經肝臟微粒體酵素 P450 代謝的藥物之間，沒有臨床上顯著的藥物動力學交互作用產生。

Enfuvirtide 對併服藥物代謝的影響

從一項人體類微粒體的體外試驗結果中得知，enfuvirtide 不是肝臟微粒體酵素 P450 的抑制劑，因此，不會改變經肝臟微粒體酵素 P450 代謝之藥物的代謝作用。

於一項人體代謝反應的研究中得知，Fuzeon[®]在 90 毫克，一天兩次的建議劑量下，不會抑制受質經由 CYP3A4(如:dapsone)、CYP2D6(如:debrisoquine)、CYP1A2(如:caffeine)、CYP2C19(如:mephenytoin)及 CYP2E1(如:chlorzoxazone)的代謝反應。

併服藥物對 enfuvirtide 代謝的影響

於不同的藥物動力學交互作用研究中得知，Fuzeon[®]分別與 ritonavir、saquinavir 及 rifampicin 併服，沒有臨床上顯著的藥物動力學交互作用產生。(請參閱表一)

表一、Ritonavir、saquinavir 及 rifampicin 對於穩定狀態下 enfuvirtide(90 毫克，一天二次)*的藥物動力學之影響

同時服用之藥物	人數	同時服用藥物之劑量	% Enfuvirtide ¹ 藥物動力學參數的改變 (90% CI)		
			C _{max}	AUC	C _{trough}
Ritonavir ‡	12	200 毫克，每 12 小時服藥一次，持續 4 天	↑24 (↑9 to ↑41)	↑22 (↑8 to ↑37)	↑14 (↑2 to ↑28)
Saquinavir/ Ritonavir	12	1000/100 毫克，每 12 小時服藥一次，持續 4 天	↑7 (↓6 to ↑21)	↑14 (↑5 to ↑24)	↑26 (↑17 to ↑35)
Rifampicin	12	600 毫克，每天服藥一次，持續 10 天	↑3 (↓6 to ↑21)	↓2.5 (↓11 to ↑6)	↓15.1 (↓22 to ↓7)

* 所有試驗是以 HIV-1 呈陽性的病人，利用連續交叉設計，在藥物動力學達穩定狀態下完成的。

¹ ↑為上升; ↓為下降; ↔為沒有影響

‡ 此改變沒有臨床上的意義

2.5 特殊族群之使用

2.5.1 懷孕

對於懷孕婦女的族群，目前沒有適當且有效對照的試驗。只有當對懷孕婦女潛在的益處大於對胎兒潛在的危險的前提下，才可於懷孕期間使用 Fuzeon[®]。(見 3.3.4 致畸胎性)

2.5.2 授乳母親

目前尚未知 enfuvirtide 是否會被分泌於人體乳汁中。正在使用 Fuzeon[®]的母親應被告知不可以餵食母乳，因為可能會使受乳嬰兒感染 HIV 及發生可能的不良反應。(見 3.3.5 其他：授乳)

2.5.3 小兒使用

並無數據可建立 Fuzeon[®]用於 6 歲以下孩童的建議劑量。

對於 6 歲至 16 歲之兒童病患，Fuzeon® 的建議劑量是 2 毫克/公斤，一天 2 次，皮下注射，最大劑量可至 90 毫克，一天 2 次，皮下注射於上臂、大腿前側或腹部(請參閱表二)。注射部位需和前次位置不同並且無注射部位反應。

表二、 兒童之劑量準則

體重 (公斤)	劑量 (毫克/dose) 一天二次	注射容量 (毫升)*
11.0 至 15.5	27	0.3
15.6 至 20	36	0.4
20.1 至 24.5	45	0.5
24.6 至 29	54	0.6
29.1 至 33.5	63	0.7
33.6 至 38	72	0.8
38.1 至 42.5	81	0.9
≥42.6	90	1.0

* (每毫升含 90 毫克 enfuvirtide)

2.5.4 腎功能受損

對於肌酐清除率大於 35ml/min 之病患，不需做劑量的調整。目前尚無數據用來建立肌酐清除率小於 35ml/min 之腎功能不全病患的建議劑量。

2.5.5 肝功能受損

目前尚無數據用來建立肝功能受損病患的建議劑量。

2.6 不良反應

2.6.1 臨床試驗

由 2120 位病患在各項臨床試驗中至少使用過一次 Fuzeon®，所得到 Fuzeon® 的整體安全性資料。該安全性族群包括 2051 位成人病患(含 1181 名曾使用建議劑量大於等於 24 週與 631 位曾使用大於等於 48 週之成人病患)及 69 位兒童病患(含 44 名曾使用 Fuzeon 大於等於 24 週與 27 位曾使用大於等於 48 週之兒童病患)。

成人

由兩項持續 48 週，對照、隨機的第三期臨床試驗(TORO 1 及 TORO 2)結果得到對受到 HIV-1 感染的成人病患最主要的安全性分析，病患之前曾接受過蛋白酶抑制劑、非核苷反轉錄酶抑制劑、核苷反轉錄酶抑制劑治療，及(或)有記錄證明其對蛋白酶抑制劑、非核苷反轉錄酶抑制劑、核苷反轉錄酶抑制劑有抗藥性，及(或)對該等藥物無耐受性者。病患以 2 比 1 的比例隨機分配，其中 663 位病患以皮下注射 Fuzeon® 每次 90 毫克，一天 2 次，合併最佳化的背景(OB)治療方式治療，另有 334 位病患只接受最佳化的背景治療方式當作對照組。在 TORO 1 及 TORO 2 研究中，治療 8 週後，在單獨接受最佳化的背景療法組中，病患若達到計畫書所設定的病毒反應失效時，將被允許修改其背景療法並另給予 Fuzeon。在第 48 週時 Fuzeon 合併最佳化的背景(OB)療法組中其累積暴露量為 557 例病患年數，而單獨接受最佳化的

背景療法組中則為 162 例病患年數。因其暴露量有所差異，其安全性結果也依每 100 病患年數之不良事件加以調整表示(注射部位反應除外)。

注射部位反應

使用 Fuzeon[®]後，大部分最常見的不良反應是局部注射部位反應(ISRs)，其發生率在使用 Fuzeon 治療的 663 位參與 TORO 1 及 TORO 2(請參閱表三)試驗的病患中為 98%。然而，僅有 4%的病患因注射部位反應(ISRs)停止使用 Fuzeon[®]。注射部位反應絕大多數(於 TORO 1 及 TORO 2 試驗中佔 85%)發生於使用 Fuzeon[®]的第一週內，並且伴隨著輕度至中度的疼痛，或注射部位之不適感，但是不會限制一般的活動。和注射部位反應有關之疼痛及不適感之嚴重程度，不會隨著治療期間增長而增加。注射部位反應之現象/症狀表現通常持續≤7 天，而且在 72%有病灶的病患中，於每次例行回診觀察時，其明顯的病灶數皆≤5。有 1.5%的病患發生過注射部位之感染(包括膿腫及蜂窩性組織炎)。

表三、於 TORO 1 及 TORO 2 試驗中，局部注射部位反應之個別現象/症狀表現彙整(病患百分比)

		n=663		
因注射部位反應(ISRs)而退出試驗比例		4%		
事件分類	Fuzeon [®] + OB ^a 療法	包含第 3 級反應之事件發生率	包含第 4 級反應之事件發生率	
疼痛 / 不適感 ^b	96.1%	11.0%	0%	
紅斑 ^c	90.8%	23.8%	10.5%	
硬結 ^d	90.2%	43.5%	19.4%	
小結及囊腫 ^e	80.4%	29.1%	0.2%	
搔癢 ^f	65.2%	3.9%	NA	
瘀血 ^g	51.9%	8.7%	4.7%	

^a 任一嚴重性等級。

^b 第 3 級為需要止痛劑的嚴重疼痛(或使用麻醉性止痛劑 ≤72 小時)及/或限制一般活動;第 4 級為需要住院或延長住院的嚴重疼痛、導致死亡、永久或明顯的殘疾/無行為能力、生命受到威脅或醫療上有重大意義的。

^c 第 3 級為平均直徑≥ 50 mm 但是 < 85 mm;第 4 級為平均直徑≥ 85 mm。

^d 第 3 級為平均直徑≥ 25 mm 但是 < 50 mm;第 4 級為平均直徑≥ 50 mm。

^e 第 3 級為≥ 3 cm;第 4 級為如有液體流出。

^f 第 3 級為對局部塗抹的治療，或需要經口或非經腸道方式的治療均無效;第 4 級尚無定義。

^g 第 3 級為 > 3 cm 但是 ≤ 5 cm;第 4 級為 > 5 cm。

其他不良藥物反應

在 Fuzeon 合併最佳化的背景療法(OB) (n=663)中最常見的事件，除了注射部位反應之外，係為腹瀉(每 100 病患年數有 38 例)與噁心(每 100 病患年數有 27 例)。這些事件在單獨接受最佳化的背景療法(OB) (n=334)中也常被觀察到：腹瀉(每 100 病患年數有 73 例)與噁心(每 100 病患年數有 50 例)。在抗反轉錄病毒背景療法中合併 Fuzeon，通常不會增加大多數不良事件的發生率或嚴重程度。

表四表列病患接受 Fuzeon[®] 合併最佳化的背景治療方式(Fuzeon[®] + OB) (n=663)比單獨接受最佳化的背景治療方式(OB) (n=334)更常見的事件(不包括注射部位反應)，其事件發生率在暴露調整率至少為每 100 病患年數有 2 例(由 TORO 1 及 TORO 2 臨床試驗中得知)。當病患因病毒量不足而轉換至 Fuzeon 之不良事件發生率相類似。在 Fuzeon[®] 合併療法與單獨接受最佳化的背景療法(OB)中，不良事件發生的危險比率具有臨床統計上意義的不良事件為肺炎與淋巴腺病變。大多數的不良事件為輕微或中等的程度。

表四、病患接受 Fuzeon[®] 合併最佳化的背景治療方式(Fuzeon[®] + OB)發生率至少為每 100 病患年數 2 例，而且較單獨接受最佳化背景治療方式(OB)之病患更常發生不良藥物反應(不含注射部位反應)。

不良事件(以系統器官分類)	Fuzeon [®] + OB 每 100 病患年數(例)	單獨使用 OB 每 100 病患年數(例)
事件發生率(依病患年數)	557.0	162.1
感染及寄生蟲侵襲		
鼻竇炎	9.5	6.2
流行性感冒	6.5	6.2
皮膚刺癢	6.6	3.1
肺炎	3.6	0.6
耳炎	2.2	1.2
血液及淋巴系統疾病		
淋巴腺病變	5.9	1.2
免疫系統疾病		
過敏性	2.0	1.9
代謝及營養疾病		
食慾降低	8.6	4.9
厭食症	3.8	3.1
高三酸甘油酯	2.0	1.9
糖尿病	2.0	0.6
精神疾病		
焦慮	7.5	6.8
夢魘	2.3	1.2
易怒	2.3	1.9
神經系統疾病		
末梢神經病變	15.4	13.6
感覺遲鈍	2.9	1.9
注意力障礙	2.3	1.9
震顫	2.2	1.9
眼睛疾病		
結膜炎	4.1	2.5
耳部及迷路疾病		
暈眩	3.6	0.6
呼吸道、胸部及縱膈膜疾病		
鼻充血	3.1	2.5

不良事件(以系統器官分類)	Fuzeon® + OB 每 100 病患年數(例)	單獨使用 OB 每 100 病患年數(例)
胃腸道疾病		
胰臟炎	3.6	2.5
胃-食道逆流疾病	2.7	2.5
皮膚及皮下組織疾病		
皮膚乾燥	5.0	4.3
皮脂漏性濕疹	2.3	1.9
紅斑	2.2	1.2
粉刺	2.0	0.6
骨骼肌、結締組織及骨頭疾病		
肌肉痛	7.0	5.6
腎及尿道疾病		
腎結石	2.3	1.2
一般性疾病及給藥部位狀況		
似流行性感冒的不適	4.5	3.7
虛弱	2.7	0.6
研究中		
體重減輕	11.1	10.5
血液三酸甘油脂增加	2.9	1.9
存在血尿	2.2	1.9

此外，有少數過敏反應的發生是由 Fuzeon® 所引起，並且有極少數過敏反應的例子於再度給藥時會再復發。(請參閱 2.4 警語及注意事項)

於 TORO 1 及 TORO 2 的臨床試驗中接受 Fuzeon® +OB 療法的病患與單獨使用 OB 治療之對照組的比較中，觀察到前者之細菌性肺炎比率較後者高(該分析包括支氣管肺炎及相關事件)(比率分別為每 100 個病患年數有 6.6 個肺炎案例及每 100 個病患年數有 0.6 個肺炎案例)。使用 enfuvirtide 治療之病患其細菌性肺炎發生率和文獻上所報告的發生率一致。於對照組病患之發生率較文獻上所報告者為低。造成肺炎之危險因子包括起始 CD4 淋巴球量低、起始病毒量高、靜脈注射濫用藥物的使用、抽煙及之前有肺疾病病史。對於肺炎發生率的上升是否和 Fuzeon® 的使用有關，目前尚不確定。應嚴密監測病患之感染現象及症狀，特別是當病患有潛在的狀況可能使其容易感染肺炎時。(請參閱 2.4 警語及注意事項)

下述其他的不良事件是由兩個樞紐研究的 24 週分析而得。這些不良事件發生率大於 2%，且在 Fuzeon® 合併最佳化背景治療方式比單獨使用最佳化背景治療方式更常發生。然而，持續使用至 48 週時，這些事件的暴露調整率在單獨使用最佳化背景治療方式，則高於合併 Fuzeon® 與最佳化背景治療法，這些事件與 Fuzeon 間的因果關係尚未建立。

- 感染及寄生蟲侵襲：口腔念珠菌感染、單純疱疹、毛囊炎
- 精神疾病：失眠、憂鬱
- 神經系統疾病：頭痛、頭暈(不含眩暈)、味覺障礙

- 呼吸道、胸部及縱膈膜疾病：咳嗽
- 胃腸道疾病：上腹部疼痛、便秘、喉嚨痛
- 皮膚及皮下組織疾病：搔癢、夜間盜汗、流汗增加
- 骨骼肌、結締組織及骨頭疾病：關節痛、背痛、四肢疼痛、肌肉痙攣
- 一般性疾病及給藥部位狀況：無力

兒童

Fuzeon[®]曾針對 69 位年齡從 4 歲至 16 歲之兒童病患進行臨床研究，使用 Fuzeon[®]期間從一個劑量至大於 48 週不等。在臨床試驗中所觀察到的不良經驗類似於成人。

2.6.1.1 實驗室檢驗值異常

大多數的病人在臨床試驗期間，其對於任何檢驗參數的毒性分級並沒有改變。

表五表列，綜合 TORO 1 及 TORO 2 的臨床試驗結果於 48 週的結果得知，治療後出現之檢驗值異常情況發生率每 100 病患年數至少為 2 例病患(無論是第 3 級或是第 4 級的異常情況)，且發生在 Fuzeon[®]+OB 組的頻率大於單獨接受 OB 組者。

在治療 48 週後出現之嗜伊性紅血球過多(大於正常值上限[ULN] $0.7 \times 10^9/l$)在 Fuzeon[®]+OB 組的病患(每 100 病患年數有 12.9 例)比接受單獨 OB 療法的病患(每 100 病患年數有 5.6 例)有較高的發生率。當使用較高閾值的嗜伊性紅血球過多時($>1.4 \times 10^9/l$)，在 Fuzeon[®]+OB 組(每 100 病患年數 2.2 例)與單獨接受 OB 療法(每 100 病患年數 1.8 例)的病患，這兩組發生較高嗜伊性紅血球過多症的情況類似。

表五、治療後出現第 3 級及第 4 級實驗室檢驗值異常，其發生率在 Fuzeon[®] 合併最佳化背景療法與單獨接受最佳化的背景療法，每 100 病患年數有 2 例

檢驗參數的分級	Fuzeon [®] 合併最佳化的背景治療方式 每 100 病患年數(例)	單獨接受最佳化的背景治療方式 每 100 病患年數(例)
總病例 (病患年數)	557.0	162.1
丙胺酸胺基轉移酶(ALAT)		
第 3 級(>5-10 x ULN)	4.8	4.3
第 4 級(>10 x ULN)	1.4	1.2
肌胺酸磷激酶(Creatine phosphokinase)		
第 3 級(>5-10 x ULN)	8.3	8.0
第 4 級(>10 x ULN)	3.1	8.6
血紅素		
第 3 級(6.5-7.9 g/dl)	2.0	1.9
第 4 級(<6.5 g/dl)	0.7	1.2

下述其他的實驗室數值異常是由兩個樞紐研究的 24 週分析而得。這些實驗室數值異常發生率大於 2%，且在 Fuzeon[®] 合併最佳化背景治療方式比單獨使用最佳化背景治療方式更常發生。然而，持續使用至 48 週時，這些事件的暴露調整率在單獨使用

最佳化背景治療方式，則高於合併 Fuzeon[®] 與最佳化背景治療法，這些事件與 Fuzeon 間的因果關係尚未建立。

研究中： γ -轉麩胺酸酶(gamma-glutamyltransferase)、澱粉酶(amylase)、脂酶(lipase)、天門冬胺酸胺基轉移酶(AST)的增加。

2.7 過量

目前並無人類使用 Fuzeon[®] 過量之報告。

於臨床試驗(T20-501)中，最高的使用劑量為 180 毫克單一劑量皮下給藥方式使用於 12 位病患。這些病患沒有發生任何於建議劑量下未曾觀察到之不良事件。在早期納入研究中，有一位患者接受 180 毫克之單次使用，他並未發生任何不良事件。

對於 Fuzeon[®] 使用過量目前尚無專一的解毒劑。過量的治療方式應包括一般支持療法。

3. 藥理性質及作用

3.1 藥效學性質

3.1.1 作用機轉

Enfuvirtide 是融合抑制劑治療分類中的第一個產品。

它是一個 HIV-1 gp41 結構重組的抑制劑，其功能是藉由結合細胞外特定的病毒蛋白質並因此阻斷病毒進入細胞。Enfuvirtide 不需要細胞內的活化作用。Enfuvirtide 的抗病毒活性是由於它結合了另一個位於病毒表面且存在於原有的 gp41 之間的七重組合(heptad-repeat motif)–HR1。

體外之抗病毒活性:

Enfuvirtide 在體外的抗病毒活性已藉由實驗室及臨床上 HIV-1 的分離株，以急性感染的 T 淋巴母細胞株、單核球/巨噬細胞及主要週邊血液單核球細胞(PBMC)中被證實。Enfuvirtide 證實選擇性的抗 HIV-1 活性抵抗原型和主要的病毒分離株。在第二期臨床試驗中，從併用 Fuzeon[®] 的病人上分離出的 130 株 PBMC 起始病毒是以 cMAGI 分析法來決定對 enfuvirtide 的敏感性。Enfuvirtide 抗這些病毒分離株的 EC₅₀ 幾何平均值為 0.016 微克/毫升(SD=0.057)，其範圍為小於 0.001 至 0.480 微克/毫升。Enfuvirtide 也抑制 HIV-1 外膜所媒介細胞-細胞間融合。Enfuvirtide 和多種具代表性的抗反轉錄病毒類藥物(核苷反轉錄酶抑制劑、非核苷反轉錄酶抑制劑及蛋白酶抑制劑)包括 zidovudine, lamivudine, nelfinavir, indinavir, 及 efavirenz 併用試驗中顯示出附加的協同作用且沒有拮抗作用。在體外試驗中 HIV-1 對 Enfuvirtide 的敏感性和在人體中抑制 HIV-1 的複製之間的關聯尚未被證實。由於以不同的酶為作用標的，且對其他類別的抗反轉錄病毒藥物已產生抗藥性的 HIV，enfuvirtide 仍具有活性，對 enfuvirtide 有抗藥性的 HIV 分離株應該對核苷反轉錄酶抑制劑、非核苷反轉錄酶抑制劑及蛋白酶抑制劑還保有敏感性。

體外抗藥性:

曾在體外試驗中篩選出，對 enfuvirtide 敏感度降低的 HIV-1 分離株，這些分離株在 gp41 分子的外部第 36-38 的胺基酸被置換。這些胺基酸的置換與 HIV 突變種產生對 enfuvirtide 不同程度的敏感度下降有關。

體內抗藥性:

Enfuvirtide 抗藥性的出現是受整個療程的效果影響。在治療過程中，可從接受 Fuzeon[®] 第二期及第三期臨床試驗的病患體內所取得的病毒中觀察到 gp41 上第 36-45 的胺基酸的置換。也發現在第 38、43、36、40、42 及 45 的胺基酸之置換頻率減少。這些取代與體內的藥效關連性尚未建立。在治療時，gp41 在第 36-45 的胺基酸的置換通常和 enfuvirtide 對病患病毒分離株在體外會減少敏感性的表現有相關性。

交叉抗藥性:

Enfuvirtide 對於實驗室和臨床上的野生型分離株，以及對其他類別的抗反轉錄病毒製劑(核苷反轉錄酶抑制劑、非核苷反轉錄酶抑制劑及蛋白酶抑制劑)有 0、1、2 或 3 類產生基因型抗藥性的分離株，具有相等的體外活性。這些分離株對於下列的藥物具有個別的基因型抗藥性: zidovudine、lamivudine、stavudine、didanosine、zalcitabine、abacavir、nevirapine、delavirdine、efavirenz、indinavir、saquinavir、nelfinavir、ritonavir 及 amprenavir，但全都對 enfuvirtide 敏感。相反的，gp41 中第 36-45 的胺基酸，突變而對 enfuvirtide 產生抗藥性者，並不預期會對其他類的抗反轉錄病毒製劑產生交叉抗藥性。

3.1.2 臨床/療效研究

對已有使用抗反轉錄病毒製劑經驗病患之研究

TORO 1 及 TORO 2 為隨機、對照、開放性、多中心的臨床試驗，試驗族群為受到 HIV-1 感染的成人病患。受試病患至少需(1)患有病毒血症且曾以核苷反轉錄酶抑制劑(NRTI)、非核苷反轉錄酶抑制劑(NNRTI)、蛋白酶抑制劑(PI)治療 3 至 6 個月，或(2)患有病毒血症及記錄證明其對上述三類藥物至少其中之一具有抗藥性，或無耐受性者。

所有病患接受依其先前之治療紀錄及病毒抗藥性之基因型和表現型作基準，選出之 3 至 5 個抗反轉錄病毒製劑的個別最佳的背景治療(OB)。病患以 2 比 1 的比例隨機分配接受 Fuzeon[®] (90 毫克，每天兩次)合併最佳的背景治療方式(Fuzeon[®]+OB)治療或僅以最佳化的背景治療方式(OB)治療。

表六表列臨床試驗 TORO 1 與 TORO 2 各項人口統計資料，病患之前已暴露於抗反轉錄病毒製劑之種類中位數為 12，而使用時間之中位數為 7 年。

表六、臨床試驗 TORO-1 與 TORO-2 之病患之意向治療(intent-to-treat)綜合統計資料

	Fuzeon [®] + OB 療法 n=661	OB 單獨療法 n=334
性別		

- 男性	90%	90%
- 女性	10%	10%
人種		
- 白人	89%	89%
- 黑人	8%	7%
平均年齡(歲)(範圍)	42 (16-67)	43 (24-82)
HIV-1 RNA 之中位基準值 (log ₁₀ copies/毫升)	5.2 (3.5-6.7)	5.1 (3.7-7.1)
CD4 細胞數之中位基準值 (cells/mm ³)	88 (1-994)	97 (1-847)

在 Fuzeon[®] 合併最佳化的背景療法(Fuzeon[®]+OB)組中，在第 48 週時其病毒量<400 copies/毫升的病患比例為 30%，而單獨最佳化的背景療法組(OB)則為 12% (見表七)。

Fuzeon[®] 合併最佳化的背景療法(Fuzeon[®]+OB)組在各族群中都有較高比例病患達到病毒量<400 copies/毫升，各族群分類包括基準期的 CD4、基準期的 HIV-1 RNA、先前所使用的抗反轉錄病毒製劑種類、或在最佳背景療法(OB)中的活性抗反轉錄病毒製劑種類。然而，在基準期時 CD4 >100 細胞計數/立方公分(cell/mm³)、HIV-1 RNA <5.0 log₁₀ copies/毫升、先前所使用的抗反轉錄病毒製劑種類<10 種及/或在最佳背景療法(OB)中的具活性抗反轉錄病毒製劑為一種以上者，兩種療法都較可能達到 HIV-1 RNA of <400 copies/毫升。(見表八及圖 2a 及 2b)

表七、 在第 48 週時隨機治療的結果(綜合分析 TORO 1 及 TORO 2 臨床研究，意向治療(ITT))

結果	Fuzeon+OB 療法 (90 毫克，每天兩次)	OB 單獨療法
	N=661	N=334
與基準點比較 HIV-1 RNA 變化值的對數(log ₁₀ copies/ml)*	-1.5	-0.6
CD4+計數自基準點之變化值(cells/mm ³)#	+91	+45
與基準點比較，HIV-1 RNA 降低的值大於或等於 1 log 之病患數**	247 (37%)	57 (17%)
HIV-1 RNA 值小於 400 copies/ml 之病患數**	201 (30%)	40 (12%)
HIV-1 RNA 值小於 50 copies/ml 之病患數**	121 (18%)	26 (8%)
病毒反應失效的時間### (週)**	32	11
因不良反應/生病/實驗室/檢驗室而停止治療†	9%	11%
因注射部位反應而停止治療†	4%	N/A
因其他原因而停止治療†φ§	13%	25%

* 該資料係由 TORO 1 與 TORO 2 在意向治療族群綜合分析所得 (第 48 週病患之病毒量，未追蹤、停止治療、或病毒反應失效而以上次觀察結果來取代(LOCF)。

依上次之數值

** 停止治療病毒反應失效或視為失敗

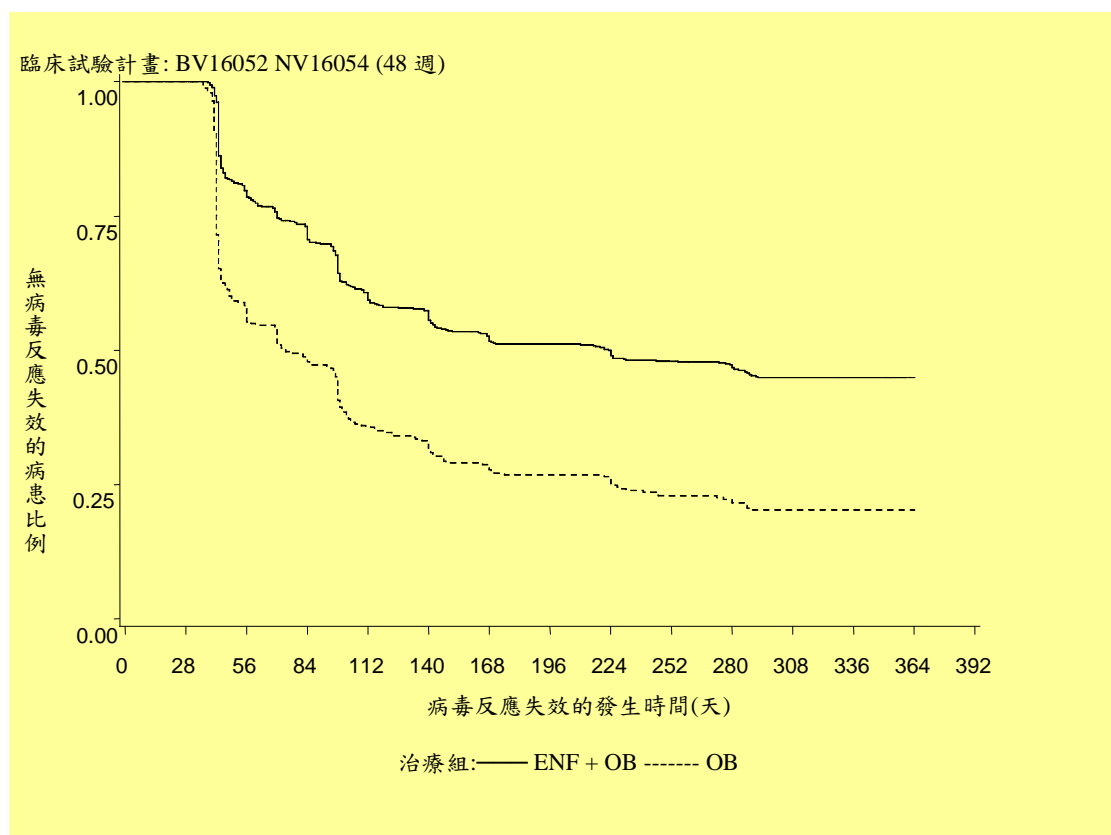
計畫書定義為病毒反應失效(在第 8 週時未達下降 0.5 log，在第 16 週時未達下降 1.0 log，或在下降一個 2.0 log 後反彈上升一個 1.0 log)；每一個條件均須經第二次病毒量加以確認，兩次測量間隔至少 2 週。

† 依 Fuzeon+OB (N=663)與 OB (N=334)組之安全性資料分析而得的比例。分母為未轉換療法之病患 N=112。

φ 依試驗主持人的判斷。

§ 停止治療包括未追蹤、拒絕治療及其他原因。

圖一： 至 48 週為止的病毒反應失效的時間(綜合 TORO 1 及 TORO 2 臨床試驗資料，分析意向治療族群)



¹ 計畫書定義之病毒反應失效(在第 8 週時未達下降 0.5 log，在第 16 週時未達下降 1.0 log，或在下降一個 2.0 log 後反彈上升一個 1.0 log)；每一個條件均須經第二次病毒量加以確認，兩次測量間隔至少 2 週。

Table 8: 依族群分析病患在第 48 週 HIV-1 RNA 達 <400 Copies/毫升之病患比例 (綜合 TORO 1 及 TORO 2 臨床試驗資料，分析意向治療族群)

次族群	Fuzeon® 90 毫克每天二次 +OB 療法 (N=661)	OB 療法 (N=334)
基準期 HIV-1 RNA < 5.0 log ₁₀ ¹ copies/毫升	118/269 (44%)	26/144 (18%)
基準期 HIV-1 RNA > 5.0 log ₁₀ ¹ copies/毫升	83/392 (21%)	14/190 (7%)
先前所使用的抗反轉錄病毒製劑 (ARVs) < 10 種 ¹	100/215 (47%)	29/120 (24%)
先前所使用的抗反轉錄病毒製劑 (ARVs) > 10 種 ¹	101/446 (23%)	11/214 (5%)
經歷 0 種活性抗反轉錄病毒製劑 (Active ARVs) ^{1,2}	9/112 (8%)	0/53 (0%)
經歷 1 種活性抗反轉錄病毒製劑 (Active ARVs) ²	56/194 (29%)	7/95 (7%)
經歷 >2 種活性抗反轉錄病毒製劑 (Active ARVs) ^{1,2}	130/344 (38%)	32/183 (18%)

¹ 病毒反應失效將停止治療或視為失敗

² 該資料係由 GSS 數據所得

圖 2a: 在第 48 週時依基準期 CD4 細胞計數的次族群，其 HIV-1 RNA < 400 copies/毫升的病患比例(意向治療族群分析，停止治療(DC)或病毒反應失效(VF)=失敗)

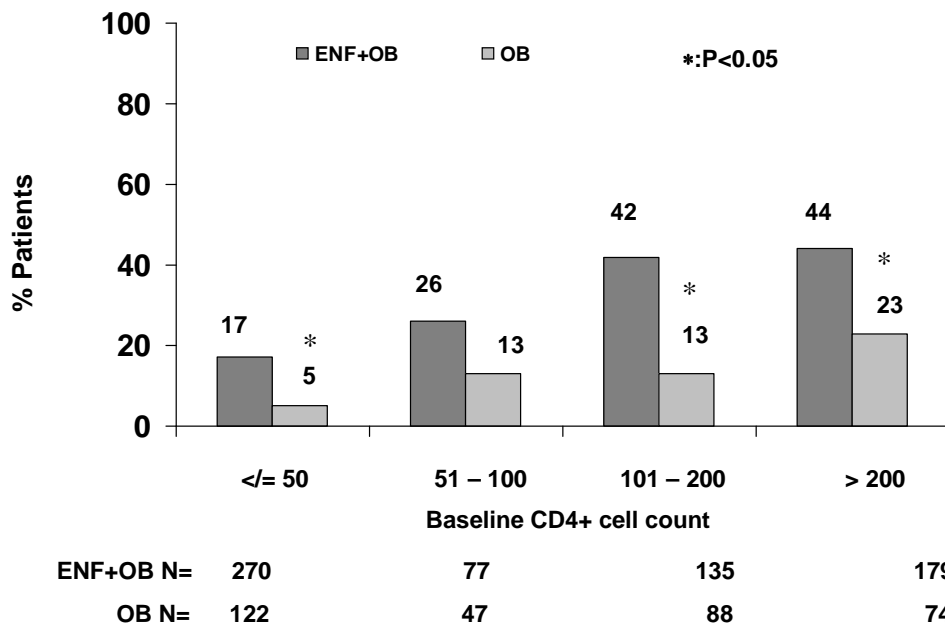
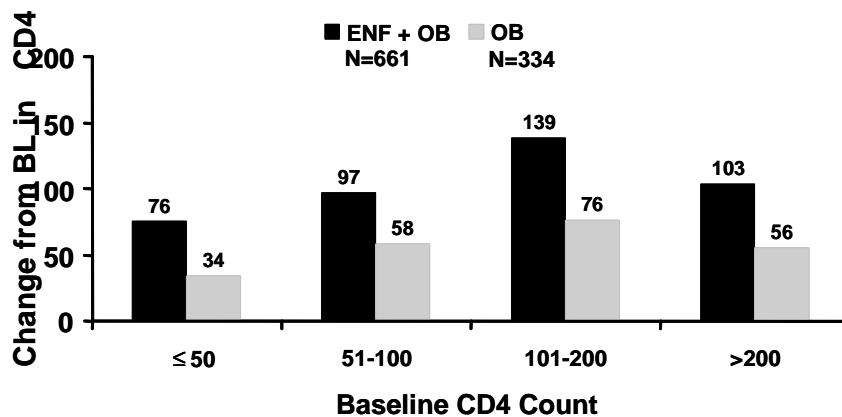


圖 2b: 在第 48 週時依基準期 CD4 次族群，綜合分析 TORO 1 與 TORO 2 臨床試驗中 CD4 細胞計數的平均變化(意向治療分析，停止治療(DC)或病毒反應失效(VF) = LOCF)



Baseline CD4	≤ 50	51-100	101-200	200
FUZEON+OB	264	77	135	176
OB	122	45	88	73

兒童之使用

3 歲以上兒童使用 Fuzeon® 的療效資料有限。

T20-204 為一項正在進行的開放性、多中心的臨床試驗，評估 14 位 3 歲至 12 歲曾使用過至少 2 類已核准之抗反轉錄病毒製劑的兒童病患，其使用 Fuzeon® 之藥物動力學、安全性及抗病毒活性。

在 T20-204 臨床試驗中，除原本的背景抗反轉錄病毒製劑治療外，另給予病患 Fuzeon® 30 或 60 毫克/m²/dose，一天 2 次。7 天後，原背景治療會被 3 種新的或敏感的抗反轉錄病毒製劑取代，而 Fuzeon® 的劑量則繼續使用。這些兒童病患年齡的中位數為 8 歲(從 3.7 至 11.9 歲)。CD4 計數之基準值中位數為 523 cell/微升，HIV-1 RNA 之基準值中位數為 4.4 log₁₀ copies/毫升。觀察第 7 天的藥物動力學、安全性及抗病毒活性分析，除了 1 位病患之外，所有的病患皆轉換 Fuzeon® 之劑量至 60 毫克/m²/dose。10 位接受 60 毫克/m²/dose 的兒童病患，其 HIV-1 RNA 值在第 7 天時，距基準值之中位數變化為 -1.15 log₁₀ copies/毫升。

除了 3 位病患之外，所有的病患完成了 48 週的慢性治療。第 48 週時，14 位病患中有 6 位(43%)之 HIV-1 RNA 值下降大於 1 log₁₀，且 14 位中有 4 位(29%)病患之 HIV-1 RNA 值低於 400 copies/毫升。HIV-1 RNA 和 CD4 計數距基準值之中變位數化值分別為 -1.24 log₁₀ copies/毫升及 237 cell/微升(針對經治療的族群)。

3.2 藥物動力學特性

Enfuvirtide 之藥物動力學已對於感染 HIV-1 之成人及兒童病患進行評估。

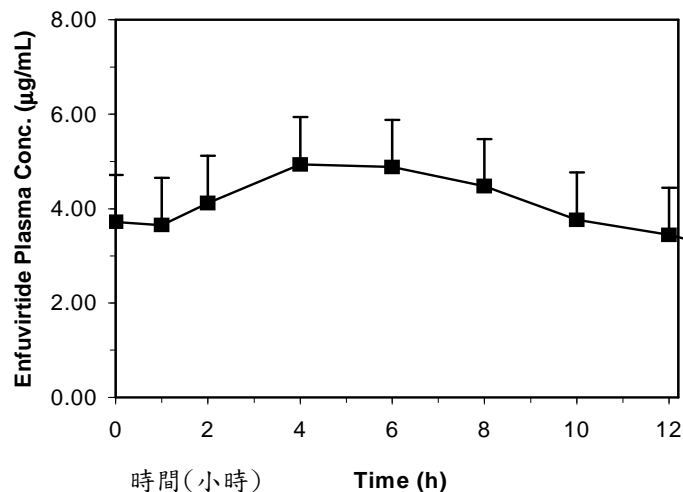
3.2.1 吸收

皮下注射單一劑量 90 毫克 Fuzeon[®] 於 12 位感染 HIV-1 之病患腹部後，其穩定狀態下之最高血漿濃度(C_{max})之平均值(\pm 一個標準差(SD))為 4.59 微克/毫升 \pm 1.5 微克/毫升，曲線下面積為 55.8 微克/毫升 \pm 12.1 微克·小時/毫升，絕對生體可用率(以靜脈注射 90 毫克為參考值)為 84.3% \pm 15.5%。

Enfuvirtide 之皮下注射吸收和給予的劑量在 45 至 180 毫克間成等比例。皮下注射 90 毫克劑量於腹部、大腿或手臂之吸收是相當的。

圖三呈現 enfuvirtide 90 毫克於穩定狀態下血漿濃度之平均值。

圖三、使用 enfuvirtide* 90 毫克一天二次之穩定狀態下血漿濃度，N=11



*誤差條等於標準差

自 4 項分開的試驗(N=9 至 12)中，得知穩定狀態下之最低血漿濃度平均值範圍為 2.6 至 3.4 微克/毫升。

3.2.2 分佈

靜脈注射單一劑量 90 毫克 Fuzeon[®] (N=12)後，其於穩定狀態下之容量分佈平均值(\pm 標準差)為 5.5 \pm 1.1 公升。血漿中濃度 (2 至 10 微克/毫升)，enfuvirtide 會有 92% 結合至感染 HIV 血漿之血漿蛋白質；其中大部分與白蛋白結合，少部分與 α -1 酸醣蛋白結合。Enfuvirtide 不會被 saquinavir、nelfinavir、lopinavir、efavirenz、nevirapine、amprenavir、itraconazole、midazolam、warfarin 取代其結合位置。Enfuvirtide 也不會取代 warfarin、midazolam、amprenavir、efavirenz 之結合位置。

在一部分 HIV 感染病人的腦脊髓液中所測量到的 enfuvirtide 是可忽略的。因該分子可能太大而無法通過血腦障壁。

3.2.3 代謝

如一般多肽，enfuvirtide 預期會經由分解代謝作用，成為構成 enfuvirtide 的胺基酸，在體內進行隨後的胺基酸再循環。

從一項人類微粒體的體外試驗結果得知，enfuvirtide 不是肝臟微粒體酵素 P450 的抑制劑。

由體外人類微粒體及肝細胞的試驗得知，C 末端胺基酸的胺基水解作用產生的苯丙胺酸是去胺基的代謝物，而且此代謝物的形成不需要 NADPH。給予 enfuvirtide 後，於人類血漿中可測得該代謝物，其 AUC 範圍為 enfuvirtide AUC 之 2.4 至 15%。

3.2.4 排除

尚未在人體中進行確定 enfuvirtide 排除路徑的質量平衡(mass balance)試驗。然而，這樣的試驗曾在齧齒動物用 H³-enfuvirtide 進行，顯示給藥 7 天後，無法由排泄物回收全部的放射性物質，會殘留在骨骼肌中。

在皮下注射 enfuvirtide 90 毫克之後，enfuvirtide 的排除半衰期(±標準差)為 3.8 ± 0.6 h，而其平均清除率(±標準差)為 1.7 ± 0.4 l/h。

3.2.5 特殊族群之藥物動力學

肝功能受損:

尚未研究肝功能受損病患之 enfuvirtide 的藥物動力學。

腎功能受損:

於臨床試驗中之血漿濃度分析數據可知，肌酸酐清除率高於 35 毫升/min 之病患，其 enfuvirtide 清除率不會受影響。

性別及體重:

於臨床試驗中之血漿中濃度分析數據可知，女性之 enfuvirtide 清除率比男性低 20%，不論其性別 enfuvirtide 之清除率會隨體重增加而增加(以 70 公斤的病患為基準，100 公斤的病患的清除率比其高 20%，40 公斤的病患則比其低 20%)。然而，這些改變並無臨床上的意義，不需要因此而調整劑量。

人種:

於臨床試驗之血漿中濃度分析數據可得知，enfuvirtide 之清除率於白人及黑人間並沒有差異。而其他的藥物動力學試驗經以體重調整暴露量後，推測出白人和亞洲人之間沒有差異。

老人:

尚未研究年齡大於 65 歲病患之 enfuvirtide 的藥物動力學。

兒童病患:

已對 32 位年齡從 3 歲至 16 歲之兒童病患研究 enfuvirtide 之藥物動力學，使用的劑量範圍從 0.5 至 2.5 毫克/公斤。兒童病患使用劑量 2 毫克/公斤，一天二次(最大劑量 90 毫克，一天二次)，其 enfuvirtide 血漿濃度呈現了相似於成人病患接受 90 毫克，一天二次之 enfuvirtide 血漿濃度。

對 25 位 5 歲至 16 歲兒童病患以 2 毫克/公斤使用，一天二次，其穩定狀態下之 AUC 平均值為 54.3 ± 23.5 微克·時/毫升， C_{max} 為 6.14 ± 2.48 微克/毫升， C_{trough} 為 2.93 ± 1.55 微克/毫升。

3.3 臨床前安全性

3.3.1 致癌性:

目前尚無進行 enfuvirtide 之長期動物致癌性試驗。

3.3.2 致突變性:

在一系列體內和體外的分析中，包括 Ames 細菌反轉突變分析，AS52 中國倉鼠卵巢細胞中促進基因突變分析，或在老鼠微核細胞中的分析，enfuvirtide 並無致基因突變性亦無致分裂性。

3.3.3 生育力損害:

以毫克/公斤為劑量計算基準，皮下注射人類一天最大建議劑量之 0.7、2.5 及 8.3 倍劑量之 enfuvirtide 於雌性及雄性鼠中發現，enfuvirtide 對生育力沒有負面作用。

3.3.4 致畸胎性

Enfuvirtide 對於正在發育中的胚胎不會產生不良事件；該項致畸胎學試驗，讓大鼠及兔子暴露至高於 8.9 倍的預估人體治療暴露量。

3.3.5 其他

授乳

在試驗中，將帶有放射性同位素 ^3H -enfuvirtide 用於哺乳的老鼠中，結果於其乳汁中皆呈現非常低的放射活性。(見 2.5.2 授乳母親)

局部注射部位反應:

給予獼猴 enfuvirtide 劑量 5 及 10 毫克/公斤，一天二次，持續 9 個月，其注射部位之改變包括腫脹、水腫及膿腫，且大多於第 5 個月後出現。Enfuvirtide 注射部位最常見壞死、變色、增厚及囊腫情形。從顯微鏡下觀察，發現這些反應與皮下出血、水腫發炎性浸潤有關，且在 enfuvirtide 注射部位上的發生率和嚴重度較高。混合的發炎性浸潤多為淋巴性且通常會形成淋巴樣的濾泡。其含有結實的漿細胞組成物(和慢性持續性地製造 anti-enfuvirtide 抗體時所觀察到的一樣)及嗜伊紅性多形核白血球組成物，意味著這可能是過敏反應。以 enfuvirtide 治療迷你豬達 2 週(一天注射 4 次 50 毫克/毫升，或一天注射 2 次 100 毫克/毫升)，於每日重複注射的情況下，8 天之內觀察到皮下塊狀物。以顯微鏡觀察，從第 8 天及第 15 天注射部位鑽取之活體切片，

可見真皮中之水腫、急性且(或)慢性發炎組織、壞死組織、纖維變性組織、膠原退化，於真皮及皮下組織觀察到包括外來的身體巨型細胞及肉芽腫有明顯的改變。

4. 藥劑特性

4.1 儲存

冷凍乾燥未開封的 Fuzeon[®] 小瓶，可以儲存在一個室溫控制於 15 至 30°C (59°- 86° F) 的環境下。

如果 Fuzeon[®] 不能儲存於此控制室溫下，則建議冷藏儲存於 2 至 8°C (36°- 46° F)。已過包裝上所標示的有效期限(EXP)之藥品不應該使用。

4.2 使用、操作及處置之特殊指示

應教導病患及照護者如何正確的準備及使用針頭和注射器，並在使用過後做適當的處置，以避免被注射針頭刺傷。病患應被告誡禁止重複使用針頭及注射器，並教導其正確的處置方式，包括使用可防止針頭刺穿的容器。應指示病患，須依衛生機關規定，安全的處理所有使用容器。若照護者被病患使用過的針頭刺傷時，應立即與醫護人員聯絡。

調配與使用: Fuzeon[®] 必須使用 1.1 毫升的無菌注射用水調配使用。在注入無菌水後，需輕敲且搖晃小瓶十秒鐘以避免泡沫產生並確保所有的粉末皆被液體浸泡且沒有殘留的粉末在瓶身。此小瓶需被直立放置直到粉末完全溶解為止，大約需45分鐘。為減短調配的時間，可以用手輕輕搖晃瓶身直到產品完全溶解為止。在抽取注射液之前，需用肉眼觀察確保所有的粉末皆已完全溶解在溶液中，且該溶液為無色、清澈且沒有泡沫或是粉末顆粒。若有特殊情況產生，該產品不能被使用且需退回給醫院。Fuzeon[®] 沒有添加防腐劑，一旦調配之後，需立即使用或是保存於原本的小瓶存放於冰箱中並在24小時內使用，後續的 Fuzeon[®] 劑量可以預先調配且必須保存在原來的小瓶內存放於冰箱中且在24小時內使用，在使用冷藏後的配製溶液前，需先置於室溫且再次用肉眼觀察確保其粉末是為完全溶解且該溶液為無色、清澈且沒有泡沫或是粉末顆粒。

配製好的藥物應於上臂、腹部或大腿前側皮下注射。注射部位應該和前次注射位置不同，且沒有先前藥物所引起的注射部位反應。並且，不要注射藥物於痣、疤痕組織、瘀傷部位和肚臍。小瓶溶液僅供於單次使用。

任何未使用的藥品，針頭及廢棄物質皆須依照衛生機關的要求處理。

不相容性：

除與包裝中所提供的溶劑(注射用水)混合外，Fuzeon[®] 不應與其他藥品混合。

4.3 包裝

病患便利包裝

溶液用福艾[®] 注射粉末 60 小瓶

溶劑 60 小瓶

3 毫升注射針筒 60 支
1 毫升注射針筒 60 支
酒精棉 180 片

Fuzeon[®] 及注射用水包裝

溶液用福艾[®] 注射粉末 60 小瓶
溶劑 60 小瓶

請將本藥置於孩童無法取得之處

本藥限由醫師使用

衛署藥輸字第 024233 號

2007 年 07 月
07.08-FUZ-3A01

製造廠：Made in Switzerland by F. Hoffmann- La Roche Ltd., Basel.

廠址：Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland.

藥 商：羅氏大藥廠股份有限公司

地 址：台北市民生東路 3 段 134 號 9 樓

電 話：(02)2715-3111