亞翠佩膜衣錠
ATRIPLA® Tablets

衛署藥輸字第025205號
本藥需由醫師處方使用

完整處方資訊

警告：治療後B型肝炎急性惡化
在合併感染HIV-1與HBV並停用含有emtricitabine(FTC)及/或tenofovir disoproxil fumarate(TDF)(ATRIPLA所含成分中的兩個)之產品的病人中，曾有發生B型肝炎病毒(HBV)感染嚴重急性惡化的報告。
對於同時感染HIV-I與HBV並且停止使用ATRIPLA治療的病人，應嚴密監測肝功能，並進行臨床與實驗室追蹤至少數個月。如果合適，可能需要給予抗B型肝炎治療【*參照「警告與注意事項」(5.1)*】。

1 適應症
ATRIPLA適合做為一種完整的治療配方或者與其他抗反轉錄病毒藥物合併使用，用於治療成人HIV-1感染。

2 用量與用法
2.1 開始使用ATRIPLA治療前與治療期間應進行的檢測
在開始使用ATRIPLA治療之前或開始治療時，應檢測病人是否患有B型肝炎病毒(HBV)感染症【*參照「警告與注意事項」(5.1)*】。
所有患者在開始使用ATRIPLA治療之前與治療期間，都應依臨床上適合的時程評估血清肌酸酐、估計肌酸酐清除率、尿糖及尿蛋白。對患有慢性腎病的病人，也應評估血磷【*參照「警告與注意事項」(5.7)*】。
在使用ATRIPLA治療之前與治療期間，應監測肝功能【*參照「警告與注意事項」(5.3)*】。
對具生育能力的成人，開始使用ATRIPLA治療之前應先進行驗孕【*參照「警告與注意事項」(5.8)、「對特定族群的使用」(8.1、8.3)*】。

2.2 成人建議劑量
ATRIPLA是含三種成分的固定劑量複方錠劑，含有600毫克efavirenz(EFV)、200毫克emtricitabine(FTC)及300毫克tenofovir disoproxil fumarate(TDF)。ATRIPLA的成人建議劑量為每日一次，每次一錠，空腹時口服。在睡覺前用藥可以改善神經系統症狀的耐受性【*參照「臨床藥理」(12.3)*】。
兒科病人：不建議將ATRIPLA用於年齡18歲以下的病人。

2.3 不建議用於中度或重度腎功能受損的病人
ATRIPLA不建議用於中度或重度腎功能受損(估計肌酸酐清除率低於50 mL/min)的病人【*參照「對特定族群的使用」(8.6)*】。

2.4 不建議用於中至重度肝功能受損的病人
ATRIPLA不建議用於中至重度肝功能受損(Child-Pugh B或C級)的病人【*參照「警告與注意事項」(5.3)及「對特定族群的使用」(8.7)*】。

2.5 與Rifampin合併用藥時的劑量調整方式
對體重50公斤(含)以上的病人，將ATRIPLA與rifampin合併用藥時，應每日服用一錠ATRIPLA，然後另外增加200 mg/day的efavirenz【*參照「藥物交互作用」(7.3)及「臨床藥理」(12.3)*】。

3 劑型與劑量
ATRIPLA藥錠為粉紅色的膠囊型膜衣錠，一側有凹進文字「123」，另一側為平面。每錠含efavirenz 600 mg、emtricitabine 200 mg及tenofovir disoproxil fumarate 300 mg(相當於tenofovir disoproxil 245 mg)。

4 禁忌症
- ATRIPLA禁用於已經確認對ATRIPLA的成分之一efavirenz有顯著臨床過敏反應(例如，多形性紅斑、史帝文生氏–強生症候群或毒性皮膚疹)的病人【*參照「警告與注意事項」(5.2)*】。
- ATRIPLA禁止與voriconazole或elbasvir/grazoprevir併用【*參照「藥物交互作用」(7.3)及「臨床藥理」(12.3)*】。

5 警告與注意事項
5.1 合併感染HIV-1與HBV的病人可能會發生B型肝炎嚴重急性惡化
在開始使用抗反轉錄病毒藥物治療之前或開始治療時，所有病人都應檢測是否患有慢性B型肝炎病毒感染症【*參照「用量與用法」(2.1)*】。已有報告顯示，同時感染HBV及HIV的病人在停止使用FTC或TDF(二者皆ATRIPLA所含成分)，會出現嚴重的B型肝炎急性惡化(如肝臟代償不全及肝衰竭)。對於混合感染HIV-I與HBV的病人，在停止使用ATRIPLA後，應在隨後至少數個月內執行嚴密的臨床觀察和實驗室監測。如果合適，可能需要給予抗B型肝炎治療，尤其是後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代償不全及肝衰竭。

5.2 皮疹
在對照臨床試驗中，服用600 mg EFV的成人受試病人有26%(266/1,008)新發生皮疹，而對照藥物組佔17%(111/635)。EFV治療組中有0.9%(9/1,008)的受試病人出現與皮疹相關的水泡、濕性脫皮或潰瘍形成。在所有研究及延伸附加試驗中，採用EFV治療的成人受試病人出現4級皮疹(例如，多形性紅斑、史帝文生氏–強生症候群)者佔0.1%。皮疹通常是在開始EFV治療後的最初2週內出現的輕度至中度斑點丘疹(成人出現皮疹的中位時間為11天)，而且大多數受試病人繼續接受EFV治療，皮疹會在1個月內消除(中位期間為16天)。成人臨床試驗中因出現皮疹而停止治療的受試病人佔1.7%(17/1,008)。因皮疹而暫停治療的病人，可重新開始服用ATRIPLA治療。治療期間如出現與嚴重皮疹相關的水泡、脫皮、黏膜病或發燒症狀，則應停止使用ATRIPLA。使用適當的抗組織胺劑及/或類固醇可改善受試病人的耐受性，並加快皮疹消退。對曾發生危及生命之皮膚反應(如史帝文生氏–強生症候群)的病人，應考慮採用其他替代療法【*參照「禁忌症」(4)*】。
曾停止使用其他NNRTI類抗反轉錄病毒藥物的受試病人，其接受EFV治療的資料很有限。有19位受試病人因出現皮膚疹而停止了使用nevirapine，之後接受EFV治療。其中有9位受試病人在接受EFV治療期間又出現輕度至中度皮膚疹，其中的2位因皮膚疹停止治療。
有59/182位(32%)使用EFV治療的兒童受試者通報發生皮疹【*參照「不良反應」(6.1)*】。其中有2位兒童受試者發生第3級皮疹(融合性皮疹合併發燒、全身性皮疹)，並有4位受試者發生第4級皮疹(多形性紅斑)。在兒童受試者中，開始發生皮疹的中位時間為28天(範圍：3-1,642天)。對兒童病人開始使用ATRIPLA治療之前，應考慮使用適當的抗組織胺劑進行預防性治療。

5.3 肝毒性
在接受EFV(ATRIPLA的成分之一)治療的病人中，曾有發生肝炎的上市後病例報告，包括猛爆性肝炎進展至須進行移植的肝衰竭或導致死亡的病例。這些報告包含患有基礎肝病(包括合併感染B型或C型肝炎)的病人，以及先前未患有肝病也未帶有其他明顯危險因子的病人【*參照「警告和注意事項」(5.1)*】。
ATRIPLA不建議用於中度或重度肝功能受損的病人。對輕度肝功能受損並接受ATRIPLA治療的病人，建議小心監測【*參照「不良反應」(6.2)及「對特定族群的使用」(8.7)*】。
對所有病人都建議在治療前及治療期間監測肝臟酵素【*參照「用量與用法」(2.1)*】。對於血清中轉胺酵素持續升高且高於正常範圍上限五倍的病人，應考慮停用ATRIPLA。
如果血清轉胺酶升高並伴有肝炎或肝臟代償不全的臨床徵兆或症狀，應停用ATRIPLA【*參照「不良反應」(6.1)*】。

5.4 因藥物交互作用而發生不良反應或喪失病毒學療效反應的風險
將ATRIPLA與其他藥物併用可能會引發可能具有意義的藥物交互作用【*參照「禁忌症」(4)及「藥物交互作用」(7.3)*】，其中有些可能會導致：
- 併用藥物或ATRIPLA的療效喪失，並可能引發抗藥性。
- 因ATRIPLA或併用藥物的暴露量升高而發生可能具臨床意義的不良反應。

曾在使用EFV時觀察到QTc間期延長的現象【*參照「藥物交互作用」(7.1)和「臨床藥理」(12.2)*】。與已知有引發尖端扭轉型心搏過速(Torsade de Pointes)之風險的藥物併用或用於發生尖端扭轉型心搏過速之風險較高的病人時，應考慮使用ATRIPLA的替代藥物。
這些可能發生及已知的具有意義之藥物交互作用的預防或處置步驟，包括給藥建議，請參見表3。在使用ATRIPLA治療之前與治療期間都應考慮發生藥物交互作用的可能性，在使用ATRIPLA治療期間並應針對併用藥物進行評估【*參照「用量與用法」(2.5)、「禁忌症」(4)及「藥物交互作用」(7)*】。

5.5 精神方面症狀
使用EFV(ATRIPLA的成分之一)治療的病人中有出現精神症狀的嚴重不良事件的病例已有報告。根據一項對1,008例受試病人採用含EFV的給藥方案(平均用藥期2.1年)，以及對635例受試病人採用對照藥物給藥方案(平均用藥期1.5年)進行治療的臨床對照試驗，在接受EFV與對照藥物的受試病人中出現下列特定嚴重精神不良事件(無論原因為何)的頻率分別如下：重度憂鬱症(2.4%, 0.9%)、自殺意念(0.7%, 0.3%)、非致命企圖自殺(0.5%, 0%)、攻擊行為(0.4%, 0.5%)、妄想反應(0.4%, 0.3%)及躁症反應(0.2%, 0.3%)。透過對AI266006(006, NCT00002410)號研究(一項針對1,266位受試者比較含EFV療法與對照療法的第3期隨機、開放性試驗；使用EFV+zidovudine+lamivudine、EFV+indinavir及indinavir+zidovudine+lamivudine治療之受試者的中位追蹤時間分別為180週、102週與76週)資料執行多因素分析，將與上述症狀相似的精神方面症狀按分組進行合併與評估，發現使用EFV藥物治療的病人中出現這些症狀的病例數和次數都更高。與出現這些精神症狀升高相關的其他因素包括：有注射毒品史、有精神方面異常病史、以及在加入研究時已接受精神科藥物治療；在EFV和對照藥物組中都觀察到相似的關聯性。在study 006研究期間，EFV和對照藥物組都有受試病人出現新的嚴重精神症狀。由於出現一種或幾種精神症狀，EFV治療組中有1%的受試病人因而停止治療或中斷治療。另有一些上市後報告顯示，曾發生自殺死亡、妄想和類似精神病行為的病例，儘管從這些報告中無法確定這些病例與使用EFV的因果關係。也曾有發生緊張症的上市後病例報告，並可能和EFV的暴露量升高有關。出現嚴重精神不良事件的受試病人應立即尋求醫療評估，以確定這些症狀是否與使用EFV藥物相關：如果有關，應進一步確定繼續使用該藥物治療的風險是否超過益處【*參照「不良反應」(6)*】。

5.6 神經系統症狀
在對照試驗中接受EFV藥物治療的受試病人有53%(531/1,008)出現中樞神經系統症狀(包括任何級別的症狀，是否與藥物有關)，而接受對照藥物治療的受試病人僅為25%(156/635)。這些症狀包括頭暈(在1,008名病人中佔28.1%)、失眠(1%)、身心障礙過度集中(8.3%)、嗜睡(7.0%)、夢異常(6.2%)以及幻覺(1.2%)。其他的症狀包括欣快、混亂、激躁、健忘、呆僵、思考異常和人格解體。這些症狀大多數為輕度至中度(50.7%)；重度症狀者佔病人的2.0%。總體上，有2.1%的病人因這些症狀而停止治療。這些症狀常在開始治療後的第一或第二天開始出現，並且一般在治療的最初第二至第四週期間得到解決。治療四週以後，採用含EFV藥物治療的病人分組中仍出現至少中度神經系統症狀的受試病人介乎於5%至9%之間，而對照藥物組的比例介於3%至5%之間。應告知病人，這些常見的症狀在繼續治療以後會改善，而且它們對於後續的出現頻率更低的首次精神方面症狀也沒有預示作用【*參照「警告與注意事項」(5.5)*】。在睡覺前用藥可以改善這些神經系統症狀的耐受性【*參照「用量與用法」(2)*】。
透過分析006號研究的長期資料發現，在治療24週以後，以EFV治療的受試病人中新出現神經系統症狀的發生率與含indinavir對照藥物組的發生率相似。
接受ATRIPLA治療的病人，若同時使用酒精或精神作用性藥物時，應警告病人，可能會對中樞神經系統產生相加效應。
出現諸如頭暈、注意力不集中及(或)嗜睡之中樞神經系統症狀的病人，應避免從事有潛在危險的作業，例如駕駛或機械操作。

5.7 新出現的腎功能受損或腎功能受損惡化
Emtricitabine和tenofovir主要透過腎排除；但是EFV並不透過腎排除。使用TDF(ATRIPLA的成分之一)治療曾報告腎功能受損，包括急性腎衰竭和范康尼氏症候群(Fanconi syndrome)的病例(重度低磷酸鹽血症性細腎管受損)【*參照「不良反應」(6.2)*】。
所有病人在開始使用ATRIPLA治療之前與治療期間，都應依臨床上適合的時程評估血清肌酸酐、估計肌酸酐清除率、尿糖及尿蛋白。對患有慢性腎病的病人，也應評估血磷。ATRIPLA不建議用於中度或重度腎功能受損(估計肌酸酐清除率低於50 mL/min)的病人。
在同時或最近使用腎毒性藥物(如高劑量或多種非類固醇抗發炎藥[NSAIDs])時，應避免使用ATRIPLA【*參照「藥物交互作用」(7.2)*】。在具有腎功能障礙危險因子且使用TDF治療後表現穩定的HIV感染病人中，曾有於開始使用高劑量或多種NSAIDs後發生急性腎衰竭的案例報告。有些病人必須住院並接受腎臟替代療法。對具有腎功能障礙風險的病人，如有需要，應考慮使用NSAIDs的替代藥物。
在有腎功能不全之風險的病人中，持續不退或不斷惡化的骨骼疼痛、四肢疼痛、骨折及/或肌肉疼痛或虛弱的現象可能是近端腎小管病變的表現，並應進行腎功能評估。
對出現具臨床意義之腎功能降低現象或范康尼氏症候群之跡象的病人，應停用ATRIPLA。

5.8 胚胎–胎兒毒性
在第一孕期使用efavirenz可能會對胎兒造成傷害。應囑咐具生育能力且正在接受ATRIPLA治療的成人與青少年，在接受ATRIPLA治療期間應避免懷孕，停藥後亦應繼續避孕12週【*參照「用量與用法」(2.1)、「對特定族群的使用」(8.1, 8.3)*】。

5.9 骨質流失與礦化作用不足
骨質密度
在針對感染HIV-1之成人所進行的臨床試驗中，和對照組相比較，TDF(ATRIPLA的成分之一)組中的骨質密度(BMD)降低幅度及骨代謝生化指標升高幅度略為較大，這表示骨轉換率有升高的現象。在接受TDF治療的受試者中，血清副甲狀腺素濃度及1,25維生素D濃度有較高的現象。
目前並不確知與TDF相關之BMD變化及生化指標變化對長期骨骼健康及未來骨折風險的影響。對有病理性骨折病史或有其他骨質疏鬆症或骨質流失之危險因子的病人，應考慮進行BMD評估。雖然尚未對補充鈣和維他命D(VitD)的作用進行研究，但是這些補充對所有病人可能是有益的。如果懷疑有骨畸形，則應進行適當的會診。
礦化作用不足
已有與服用TDF相關的軟骨病(與近端腎小管病變相關，其表現為骨骼疼痛與四肢疼痛，並可能引起骨折)病例報告【*參照「不良反應」(6.2)*】。在患有近端腎小管病變的病例中也曾有關節痛及肌肉疼痛或虛弱的報告。對有腎功能障礙之風險且接受含有TDF成分之藥物治療期間出現持續不退或不斷惡化之骨骼或肌肉症狀的病人，應考慮為繼發性近端腎小管病變所造成的低磷酸鹽血症及軟骨病【*參照「警告與注意事項」(5.7)*】。

5.10 抽搐
在接受EFV治療的受試病人中發現有抽搐症狀，通常僅在已知有癲癇發作病史的病人中出現。對於有癲癇發作病史的病人，用藥時必須慎重。
合併接受主要經由肝臟代謝的抗癲癇藥物(例如phenytoin和phenobarbital)的病人，可能需要定期監測其血漿濃度【*參照「藥物交互作用」(7.3)*】。

5.11 乳酸中毒/嚴重脂肪變性肝腫大
已有報告顯示，對病人單獨使用核苷類似物(包括TDF與FTC，ATRIPLA所含的成分)或與其他抗反轉錄病毒藥物併用，會致使病人出現乳酸中毒及嚴重肝腫大與脂肪變性(包括致命病例)。對於臨床或實驗室檢查結果顯示有乳酸中毒或明確肝毒性(可能包括肝腫大和脂肪變性，即使沒有明顯的轉氨酵素升高)的病人，都應停止ATRIPLA的用藥。

5.12 免疫重建症候群
使用抗反轉錄病毒藥物合併治療(包含ATRIPLA的成分)治療的病人中，曾報告有免疫重建症候群病例。在抗反轉錄病毒藥物合併治療的初始階段，受試病人的免疫系統可能對於慢性或殘留伺機性感染(例如鳥型分枝桿菌(*Mycobacterium avium*)感染、巨細胞病毒感染、肺囊蟲(*Pneumocystis jirovecii*)肺炎(PCP)或肺結核感染)，產生炎性反應，有必要作進一步評估與治療。
在免疫重建的情況下也曾有發生自體免疫疾病(如Graves氏病、多發性肌炎及Guillain-Barré症候群)的報告，然而，發生的時間點並不一定，有可能發生在開始治療後數月。

5.13 脂肪移位
在接受抗反轉錄病毒藥物(包括EFV)治療的病人中，曾觀察到身體脂肪移位(脂肪分佈異常)或累積病例，包括腹部(中央型)肥胖、頸背脂肪增多(水牛肩)、週邊消瘦、面部消瘦、胸部增大和「類庫辛氏症候群表徵(cushingoid appearance)」。這些事件的機轉及長期後果目前尚未知，因果關係尚未確立。

6 不良反應
下列不良反應在仿單的其他部份討論：
- 合併感染HIV-1與HBV的病人可能會發生B型肝炎嚴重急性惡化【*參照「警告與注意事項」(5.1)*】。
- 皮疹【*參照「警告與注意事項」(5.2)*】。
- 肝毒性【*參照「警告與注意事項」(5.3)*】。精神方面症狀【*參照「警告與注意事項」(5.5)*】。
- 神經系統症狀【*參照「警告與注意事項」(5.6)*】。
- 新出現腎功能受損或腎功能受損惡化【*參照「警告與注意事項」(5.7)*】。
- 胚胎–胎兒毒性【*參照「警告與注意事項」(5.8)*】。
- 骨質流失與礦化作用不足【*參照「警告與注意事項」(5.9)*】。
- 抽搐【*參照「警告與注意事項」(5.10)*】。
- 乳酸中毒/嚴重脂肪變性肝腫大【*參照「警告與注意事項」(5.11)*】。
- 免疫重建症候群【*參照「警告與注意事項」(5.12)*】。
- 脂肪移位【*參照「警告與注意事項」(5.13)*】。

6.1 臨床試驗的經驗
由於臨床試驗是在各種不同且差異較大的條件下執行的，因此某種藥物臨床試驗中出現的不良反應率不能直接與另一種藥物的臨床試驗不良反應率作比較，而且也可能無法反映出臨床實務時觀察到的發生率。
針對成人受試者所進行的臨床試驗
934號研究是一項開放式對照研究，511位先前未接受過抗反轉錄病毒藥物的受試病人，接受FTC+TDF合併EFV(N=257)或者zidovudine(AZT)/lamivudine(3TC)合併EFV(N=254)治療。在934號研究中病人最普遍出現的不良反應(發生率大於等於10%，任何嚴重等級)包括腹瀉、噁心、疲倦、頭痛、頭暈、抑鬱症、失眠、夢異常及皮疹。934號研究中觀察到的不良反應大致與先前單獨藥物臨床研究中觀察到的不良反應(表1)一致。

表1 934號研究中任一治療組中≥5%病人報告的不良反應[a](2至4級)(0-144週)

	FTC+TDF+EFV[b]	AZT/3TC+EFV
	N=257	N=254
疲倦	9%	8%
抑鬱	9%	7%
噁心	9%	7%
腹瀉	9%	5%
頭暈	8%	7%
上呼吸道感染	8%	5%
鼻竇炎	8%	4%
皮疹事件[c]	7%	9%
頭痛	6%	5%
失眠	5%	7%
焦慮	5%	4%
鼻咽炎	5%	3%
嘔吐	2%	5%

a. 不良反應的出現頻率包括臨床處置出現之所有不良事件，而無論其與研究藥物有何關係。
b. 從試驗的第96週至第144週，接受FTC/TDF合併EFV治療的受試病人變為接受FTC+TDF合併EFV。
c. 皮疹事件包括皮疹、剝落性皮疹、全身性皮疹、紅疹、斑性丘疹、搔癢皮疹及水泡皮疹。

在073號研究中，對以前採用抗反轉錄病毒藥物治療表現出穩定抑制療效且過去無病毒反應失敗的受試病人，隨機分配接受ATRIPLA或其原給藥方案藥物繼續治療。在073號研究中觀察到的不良反應大致與934研究相同，並且與ATRIPLA成分單獨與其他抗反轉錄病毒藥物合併治療大致相同。

Efavirenz、Emtricitabine或TDF
除了上述的934號及073號研究中的不良反應以外，在分別使用EFV、FTC或TDF與其他抗反轉錄病毒藥物合併治療的臨床試驗中，也觀察到下面的不良反應。
Efavirenz：接受EFV的受試病人中觀察到的最顯著的不良反應是一些神經系統症狀【*參照「警告與注意事項」(5.6)*】、精神方面症狀【*參照「警告與注意事項」(5.5)*】和皮疹【*參照「警告與注意事項」(5.2)*】。
在兩項對照臨床試驗中大於等於2%的接受EFV治療的受試病人觀察到的中度至重度不良反應包括：疼痛、注意力不集中、夢異常、嗜睡、厭食、消化不良、腹痛、神經過敏及搔癢。
也報告有胰臟炎不良反應，儘管與EFV的因果關係目前尚不確定。在接受600 mg EFV的受試病人中觀察到無症狀血清澱粉酶升高的比例數顯著高於對照組。
在FTC治療的受試病人，出現皮膚變色的頻率較高；其症狀表現為手掌和(或)腳掌上色素沉著，通常很輕微並且無症狀。其機轉及臨床意義目前尚未知。

實驗室異常
Efavirenz、Emtricitabine與Tenofovir DF：在934號研究中觀察到的實驗室異常與先前試驗中觀察到的(表2)一致。

表2 934號研究中任一治療分組中≥1%受試病人報告的明顯實驗室異常(0-144週)

	FTC+TDF+EFV[a]	AZT/3TC+EFV
	N=257	N=254
任何≥3級的實驗室異常	30%	26%
空腹膽固醇(>240 mg/dL)	22%	24%
肌酸激酵素 (男性：>990 U/L) (女性：>845 U/L)	9%	7%
血清澱粉酵素(>175 U/L)	8%	4%
鹼性磷酸酵素(>550 U/L)	1%	0%
AST (男性：>180 U/L) (女性：>170 U/L)	3%	3%
ALT (男性：>215 U/L) (女性：>170 U/L)	2%	3%
血紅素(<8.0 mg/dL)	0%	4%
高血糖症(>250 mg/dL)	2%	1%
血尿(>75 RBC/HPF)	3%	2%
糖尿(≥3+)	<1%	1%
嗜中性白血球(<750/mm³)	3%	5%
空腹中性脂肪(>750 mg/dL)	4%	2%

a. 從試驗的第96週至第144週，接受FTC/TDF合併EFV治療的受試病人變為接受FTC TDF合併EFV。

在073號研究中觀察到的實驗室異常與934號研究中觀察到的實驗室異常大致相同。
肝臟事件：在934號研究中，有19位接受EFV、FTC和TDF治療以及20位接受EFV合併固定劑量zidovudine/lamivudine治療的受試病人，其B型肝炎表面抗原或C型肝炎抗體呈陽性。在這些合併同時感染的受試者中，EFV、FTC和TDF治療組中有一位(1/19)受試病人的轉氨酵素升高至超過ULN的五倍，並持續直至第144週。在固定劑量zidovudine/lamivudine治療組中，有兩位(2/20)受試病人的轉氨酵素升高至超過ULN的五倍，並持續直至第144週。沒有任何感染HBV及/或HCV合併HIV感染的受試病人因為肝膽系統異常而退出試驗【*參照「警告與注意事項」(5.3)*】。

6.2 上市後情況
在核准EFV、FTC及TDF上市後，已發現下列不良反應。由於這些上市後的不良反應來自未知規模族群的自發性通報，因此無法可靠地預估它們的發生率，也無法確定它們與所用藥物間的因果關係。

Efavirenz：
心臟的異常
心悸
耳朵和內耳方面的異常
耳鳴、眩暈
內分泌異常
男性女乳症
眼睛方面的異常
視力異常
腸胃異常
便秘、吸收不良
全身性的障礙和投藥部位狀況
無力
肝膽系統異常
肝臟酵素升高、肝衰竭、肝炎
免疫系統異常
過敏反應
代謝和營養方面的異常
身體脂肪移位(脂肪分佈改變)或累積【*參照「警告與注意事項」(5.13)*】、高膽固醇血症、高三酸甘油脂血症。
肌肉骨骼結締組織異常
關節痛、肌痛症、肌肉疾病
神經系統異常
共濟失調、運動失調、小腦協調與平衡障礙、抽搐、驚厥、感覺退減、感覺異常、神經病變、顫抖
精神方面異常
攻擊反應、躁動、妄想、情緒不穩定、躁狂、神經官能病、妄想狂、精神病、自殺、緊張症
呼吸道、胸腔和縱膈異常
呼吸困難
皮膚和皮下組織異常
潮紅、多形性紅斑、光過敏性皮膚炎、史帝文生氏–強生症候群

Emtricitabine：此部份未發現新增上市後不良反應。

Tenofovir DF：
免疫系統異常
過敏反應(包括血管性水腫)
代謝和營養方面的異常
乳酸中毒、低鉀血症、低磷酸鹽血症
呼吸道、胸部和縱膈異常
呼吸困難
胃腸消化系統異常
胰臟炎、澱粉酵素升高、腹痛
肝膽系統異常
肝臟脂肪變性、肝炎、肝酵素水平升高(最常見為AST、ALT、γ-GT升高)
皮膚和皮下組織異常
皮疹
肌肉骨骼和結締組織方面的異常
橫紋肌溶解症、軟骨病(表現為骨疼痛並可能導致骨折)、肌萎縮症、肌病變
腎臟和泌尿系統異常
急性腎衰竭、腎衰竭、急性腎小管壞死、范康尼氏症候群、近端腎小管病變、間質性腎炎(包括急性病例)、腎源性尿崩症、腎功能不全、肌酸酐升高、蛋白尿、多尿症
全身性障礙和投藥部位狀況
虛弱
在上述身體不同系統標題下列出的下列不良反應可能會作為近端腎小管病變的後續異常發生：橫紋肌溶解症、軟骨病、低鉀血症、肌肉萎縮、肌病變、低磷酸鹽血症。

7 藥物交互作用
7.1 Efavirenz
已確認efavirenz可在體內誘導CYP3A及CYP2B6。當接受EFV治療時，CYP3A或CYP2B6受質的化合物可能在血漿中的濃度會下降。
誘導CYP3A活性的藥物(例如phenobarbital、rifampin、rifabutin)會令EFV的清除率升高，從而導致其血漿濃度降低【*參照「用量與用法」(2.2)*】。
在EFV與會使QTc間期延長的藥物發生藥效學交互作用的可能性方面，目前只有一些有限的資料。曾在使用EFV時觀察到QTc間期延長的現象【*參照「臨床藥理」(11.2)*】。與已知有引發尖端扭轉型心搏過速之風險的藥物併用時，應考慮使用ATRIPLA的替代藥物。

7.2 會影響腎功能的藥物
FTC和tenofovir主要透過腎排除【*參照「臨床藥理」(12.3)*】。因此ATRIPLA與透過腎小管主動分泌作用排除的藥物合併用藥時，可能會使FTC、tenofovir及(或)併用藥物的濃度升高。這些藥物包括(但不限於)acyclovir、adefovir dipivoxil、cidofovir、ganciclovir、valacyclovir、valganciclovir、aminoglycosides(如gentamicin)、以及高劑量或多種NSAIDs【*參照「警告與注意事項」(5.7)*】。會降低腎功能的藥物可能會升高FTC及/或tenofovir的濃度。

7.3 已確立及可能具有意義的交互作用
表3中摘要列出了ATRIPLA的一些其他重要藥物交互作用資訊。其中說明的藥物交互作用是依據以EFV、FTC或TDF作為單獨用藥的一些臨床研究的結果，或者僅是可能存在的藥物交互作用；尚未使用ATRIPLA進行藥物交互作用臨床研究【*參照「臨床藥理」(12.3)*】。

表3 已確定的及可能存在的主要[a]藥物交互作用

合併用藥物所屬分類：藥物名稱	作用	臨床說明
HIV抗病毒藥物		
蛋白酶抑制劑： atazanavir	↓ atazanavir ↑ tenofovir	不建議將atazanavir與ATRIPLA併用。EFV與TDF合併對atazanavir血漿濃度的影響尚未知。這些資料不足以用來建議atazanavir或atazanavir/ritonavir與ATRIPLA合併用藥時的劑量調整。
蛋白酶抑制劑： fosamprenavir calcium	↓ amprenavir	Fosamprenavir(不加強劑量)：目前尚未確定fosamprenavir與ATRIPLA適當劑量的用藥安全性及藥效關係。 Fosamprenavir/ritonavir：當合併使用ATRIPLA與fosamprenavir或ritonavir(每日一次)時，建議每日附加ritonavir 100 mg(共300 mg)。但是當ATRIPLA與fosamprenavir加ritonavir合併用藥(每日兩次)時，則不應改變ritonavir的劑量。
蛋白酶抑制劑： indinavir	↓ indinavir	尚未確定與EFV合併用藥時indinavir的最佳劑量。將indinavir劑量增加至每8個小時1000 mg未能補償因EFV而導致indinavir代謝的增加。
蛋白酶抑制劑： darunavir/ritonavir	↑ tenofovir	應監測接受ATRIPLA合併以ritonavir增強作用之darunavir治療的病人是否發生與TDF相關的不良反應。對出現TDF相關不良反應的病人，應停用ATRIPLA。
lopinavir/ritonavir	↓ lopinavir ↑ tenofovir	切勿以每日一次的方式投予lopinavir/ritonavir。當合併使用EFV時，對所有病人都建議增加lopinavir/ritonavir的劑量。關於與EFV或含有tenofovir成分之藥物(如ATRIPLA)合併使用時的指引，請參閱lopinavir/ritonavir的完整處方資訊。應監視病人的tenofovir相關不良反應。對出現TDF相關不良反應的病人，應停用ATRIPLA。
蛋白酶抑制劑： ritonavir	↑ ritonavir ↑ efavirenz	當每12小時給藥ritonavir 500 mg合併每日一次給藥EFV 600 mg時，這種合併給藥方案會增多一些臨床不良反應(例如，頭暈、噁心、感覺異常)及實驗室異常(肝酵素水平升高)。當ATRIPLA與ritonavir合併用藥時，建議監測肝酵素數值。
蛋白酶抑制劑： saquinavir	↓ saquinavir	就安全性與療效而言，將EFV與saquinavir/ritonavir合併使用的適當劑量尚未確立。
CCR5共受體激動劑： Maraviroc	↓ maraviroc	請參閱關於maraviroc與ATRIPLA合併使用的詳細說明。
NRTI： didanosine	↑ didanosine	對接受ATRIPLA與didanosine治療的病人，應緊密監視是否發生didanosine相關不良反應。對出現didanosine相關不良反應的病人，應停用didanosine。Didanosine濃度升高會增強與didanosine相關的不良反應，包括胰臟炎及神經病變。在接受TDF合併didanosine每日400毫克治療的病人中曾觀察到CD4+細胞計數受到抑制的現象。 對體重60公斤以上的病人，與ATRIPLA併用時，應將didanosine的劑量降低至250毫克。將ATRIPLA與Videx EC併用時，可空腹服藥或與清淡食物(低於400大卡，20%脂肪)併服。
NNRTI： 其他NNRTIs	↑或↓ efavirenz 及/或NNRTI	合併使用兩種NNRTIs尚未證實具有效益。ATRIPLA含有EFV成分，因此不應與其他NNRTIs合併使用。
嵌合酶鏈轉移抑制劑： raltegravir	↓ raltegravir	目前尚未直接評估過此項交互作用的臨床意義。
C型肝炎抗病毒藥物		
boceprevir	↓ boceprevir	將boceprevir與EFV合併使用時，boceprevir的血漿波谷濃度會降低，這可能會導致療效喪失。應避免這種合併用藥方式。
elbasvir/ grazoprevir	↓ elbasvir ↓ grazoprevir	禁止將ATRIPLA與elbasvir/grazoprevir併用【*參照「禁忌症」(4)*】，因為可能會導致elbasvir/grazoprevir的病毒學療效反應喪失。
glecaprevir/ pibrentasvir	↓ pibrentasvir ↓ glecaprevir	不建議與ATRIPLA併用，因為可能會導致pibrentasvir/glecaprevir的療效降低。
ledipasvir/ sofosbuvir	↑ tenofovir	對同時接受ATRIPLA與HARVONI®(ledipasvir/sofosbuvir)治療的病人，應監測是否發生與TDF相關的不良反應。
simeprevir	↓ simeprevir ↔ efavirenz	不建議將simeprevir與EFV合併使用，因為可能會導致simeprevir的療效喪失。
sofosbuvir/ velpatasvir sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprevir	↑ tenofovir ↓ velpatasvir ↓ voxilaprevir	不建議將含有EFV的療法與EPCLUSA®(sofosbuvir/velpatasvir)或VOSEVI®(sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir)併用。
其他藥物		
抗凝劑： warfarin	↑或↓ warfarin	EFV可能影響其血漿濃度與藥效升高或降低。
鎮痙劑： carbamazepine	↓ carbamazepine ↓ efavirenz	尚無足夠資料作為建議ATRIPLA劑量調整的依據。應採用其他鎮痙劑治療。
phenytoin phenobarbital	↓ 鎮痙劑 ↓ efavirenz	可能降低鎮痙劑及(或)EFV的血漿濃度；應定期監測鎮痙劑的血漿濃度。
抗憂鬱藥： bupropion	↓ buproprion	EFV對bupropion之暴露量的影響應是其對bupropion的代謝產生誘導作用所致。應依臨床反應增大bupropion的劑量，但不可超過bupropion的最高建議劑量。
sertraline	↓ sertraline	應依臨床反應增大sertraline的劑量。
抗黴菌劑： itraconazole	↓ itraconazole ↓ hydroxy-itraconazole	由於目前尚不能作出itraconazole的劑量建議，應考慮選擇其他抗黴菌劑。
ketoconazole	↓ ketoconazole	尚未執行ATRIPLA與ketoconazole的藥物交互作用研究。Efavirenz可能會降低ketoconazole的血漿濃度。
posaconazole	↓ posaconazole	除非得益大過風險，否則應避免合併使用。
voriconazole	↓ voriconazole ↑ efavirenz	禁止將ATRIPLA與voriconazole併用【*參照禁忌症(4)*】，因為可能會導致voriconazole的療效降低及發生EFV相關不良反應的風險升高。
抗感染藥： clarithromycin	↓ clarithromycin ↑ 14-OH代謝物	應考慮使用巨環類抗生素的替代藥物，因為有發生QT間期延長的風險。
抗分枝桿菌藥： rifabutin	↓ rifabutin	將rifabutin的每日劑量增多50%。對於每週給藥rifabutin2次或3次的方案，可考慮將rifabutin劑量增至2倍。
rifampin	↓ efavirenz	對體重50公斤(含)以上的病人，如果要將ATRIPLA與rifampin合併使用，建議另外增加200 mg/day的EFV。
抗瘧藥： Artemether/ lumefantrine	↓ artemether ↓ dihydroartemisinin ↓ lumefantrine	應考慮使用artemether/lumefantrine的替代藥物，因為有發生QT間期延長的風險。
atovaquone/ proguanil	↓ atovaquone ↓ proguanil	不建議將atovaquone/proguanil與ATRIPLA併用。
鈣離子阻斷劑： diltiazem	↓ diltiazem ↓ desacetyl diltiazem ↓ N-monodes-methyl diltiazem	應依臨床反應調整diltiazem劑量(請參照diltiazem的詳細診斷資訊)。當與diltiazem合併用藥時，無需調整ATRIPLA的劑量。
其他藥物 例如 felodipine nicardipine nifedipine verapamil	↓ 鈣離子阻斷劑	目前尚無關於EFV與作為CYP3A的其他鈣離子阻斷劑間可能的交互作用的資料。目前存在著鈣離子阻斷劑的血漿濃度會被降低的可能性。應依臨床反應調整劑量(請參照鈣離子阻斷劑的詳細診斷資訊)。
HMG-CoA還原酵素抑制劑： atorvastatin pravastatin simvastatin	↓ atorvastatin ↓ pravastatin ↓ simvastatin	Atorvastatin、pravastatin和simvastatin的血漿濃度受EFV影響會降低。關於它們單獨的劑量調整建議請參照這些HMG-CoA還原酵素抑制劑的詳細診斷資訊。
荷爾蒙避孕藥： 口服： ethinyl estradiol/ norgestimate	↓ Norgestimate之活性代謝物	除了使用荷爾蒙避孕藥以外，還必須採用一種可靠的屏障避孕法。Efavirenz不會對ethinyl estradiol濃度產生影響，但是會令助孕素水平(norelgestromin和levonorgestrel)顯著降低。未觀察到ethinyl estradiol/norgestimate會對EFV的血漿濃度產生影響。
避孕環： etonogestrel	↓ etonogestrel	除了使用荷爾蒙避孕藥以外，還必須採用一種可靠的屏障避孕法。Etonogestrel的暴露量可能會降低。有上市後報告顯示，接受EFV的病人有出現採用etonogestrel避孕失敗的病例。
免疫抑制劑： cyclosporine、 tacrolimus、 sirolimus及 其他由CYP3A 代謝的免疫抑制劑	↓ 免疫抑制劑	由於EFV對CYP3A有誘導作用，可能會降低免疫抑制劑的暴露量。預期這些免疫抑制劑並不會影響EFV的暴露量。可能需要調整免疫抑制劑的給藥劑量。建議在開始或結束ATRIPLA用藥時，應密切監測病人的免疫抑制劑濃度至少兩週(直到其趨於穩定)。
痲醉藥品止痛劑： methadone	↓ methadone	對於有注射毒品史並感染HIV-1的病人，合併使用EFV會導致鴉片戒斷徵象。研究中將methadone的劑量增多22%(平均值)以減輕戒斷症狀。應監視病人出現的戒斷徵象，並需增大其methadone劑量以減輕戒斷症狀。

a. 此表並未列出所有的相關藥物。

7.4 Efavirenz測定干擾
Cannabinoid檢驗交互作用：Efavirenz並不結合到cannabinoid受體。未感染及感染HIV的受試者接受EFV期間曾有在某些篩檢分析中出現偽陽性尿液cannabinoid檢驗結果的報告。建議利用特異性更高的方法針對陽性cannabinoid篩檢結果進行確認。

8 對特定族群的使用
8.1 懷孕婦女
抗反轉錄病毒藥物孕婦登錄中心(Antiretroviral Pregnancy Registry)
目前已設立了一個孕婦曝藥登錄中心，旨在監視曾於懷孕期間暴露於ATRIPLA之成人與青少年的懷孕結果。歡迎健康照護人員透過網頁www.apregistry.com/登錄懷孕病人。
風險摘要
在母親於第一孕期暴露於含EFV藥物的嬰兒中，曾有出現神經管缺損的追溯性病例報告。APR中的前瞻性孕婦資料尚不足以適當評估此項風險。雖然於第一孕期暴露於EFV與發生神經管缺損間的因果關係尚未確立，但在針對猴子所進行的研究中，在與人類相近的劑量下曾觀察到類似的畸形(*參照「試驗資料」*)。此外，在大鼠的試驗中，在較人類於EFV之建議臨床人類劑量(RHD)下所達到之暴露量低10倍的劑量下，也曾發生胎兒與胚胎毒性。由於有發生神經管缺陷的潛在風險，因此不建議在第一孕期使用EFV。在接受ATRIPLA治療期間應避免懷孕，停藥後亦應繼續避孕12週。應告知懷孕患者胎兒可能面臨的風險。
現有的APR資料顯示，和大都會亞特蘭大先天缺陷研究計劃(MACDP)之美國參考人口中的重大出生缺陷背景發生率(2.7%)相比較，EFV、FTC或TDF的整體重大出生缺陷風險並未升高(*參見試驗資料*)。
APR中並無流產發生率方面的報告。在美國的一般人口中，經臨床確認之懷孕人口中的流產估計背景發生率為15-20%。目前並不確知本品適用族群發生重大出生缺陷與流產的估計背景發生率。APR係採用MACDP做為一般人口中之出生缺陷的美國參考人口。MACDP係針對有限地理區域中的母親和嬰兒進行評估，且未包含妊娠週數少於20週的出生結果。
在動物生殖研究中，分開投予FTC與TDF時，在相當於ATRIPLA之RHD劑量的≥60倍(FTC)、≥14倍(TDF)及2.7倍(tenofovir)的劑量/暴露量下，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
Efavirenz：曾有發生與神經管缺損相符合之結果(包括脊髓脊膜膨出)的追溯性上市後報告，且皆發生於母親曾在第一孕期暴露於含EFV藥物的嬰兒。
根據APR所接獲的1,217例於懷孕期間暴露於含EFV藥物並產下活產兒的前瞻性報告(包括超過1,023個於第一孕期暴露於藥物及194個於第二/三孕期暴露於藥物的活產兒)，和MACDP之美國參考人口中的背景出生缺陷發生率(2.7%)相比較，EFV的整體出生缺陷發生率並未升高。在第一孕期暴露於含EFV藥物的活產兒中，出生缺陷的盛行率為2.3%(95% CI：1.5%至3.5%)，在第二/三孕期暴露於含EFV藥物的活產兒中則為1.5%(95% CI：0.3%至4.5%)。在這些於第一孕期使用藥物之前瞻性報告的缺陷中，有一種缺陷是神經管缺損。在前瞻性報告中也有一個於第一孕期使用EFV的無眼球症個例。此病例還併有已知與無眼球症相關的嚴重顏面斜裂及羊膜帶症候群。
Emtricitabine：根據APR所接獲的4,005例於懷孕期間暴露於含FTC藥物並產下活產兒的前瞻性報告(包括2,785個於第一孕期暴露於藥物及1,220個於第二/三孕期暴露於藥物的活產兒)，和MACDP之美國參考人口中的背景出生缺陷發生率(2.7%)相比較，FTC的整體重大出生缺陷發生率並未升高。在第一孕期暴露於含FTC藥物的活產兒中，出生缺陷的盛行率為2.4%(95% CI：1.9%至3.1%)，在第二/三孕期暴露於含FTC藥物的活產兒中則為2.3%(95% CI：1.5%至3.3%)。
Tenofovir DF：根據APR所接獲的5,105例於懷孕期間暴露於含TDF藥物並產下活產兒的前瞻性報告(包括3,535個於第一孕期暴露於藥物及1,570個於第二/三孕期暴露於藥物的活產兒)，和MACDP之美國參考人口中的背景出生缺陷發生率(2.7%)相比較，TDF的整體重大出生缺陷發生率並未升高。在第一孕期暴露於含TDF藥物的活產兒中，出生缺陷的盛行率為2.3%(95% CI：1.8%至2.9%)，在第二/三孕期暴露於含TDF藥物的活產兒中則為2.2%(95% CI：1.6%至3.1%)。
動物試驗資料
Efavirenz：曾針對三種非臨床物種(食蟹猴、大鼠和兔子)研究EFV對胚胎–胎兒發育的影響。猴子的試驗是對懷孕母猴於整個懷孕期間(懷孕第20天至第150天)投予EFV 60 mg/kg/day。母體的全身暴露量(AUC)為RHD劑量所達到之暴露量的1.3倍，且胎兒的臍靜脈藥物濃度約為母體檢測值的0.7倍。在20個胎兒/嬰兒中，有3個胎兒發生一種(含)以上的畸形；在投予安慰劑的母猴中，並無任何發生畸形的胎兒或嬰兒。在這三個猴子胎兒所發生的畸形中，有一個胎兒是發生無腦畸形與單側無眼球症，第二個胎兒是發生小眼畸形，第三個胎兒則是發生顎裂畸形。由於這項研究只評估了一種劑量，因此並未確立任何NOAEL劑量(無明顯不良作用劑量)。大鼠的試驗是於器官發生期間(懷孕第7至18天)或自懷孕第7天至授乳第21天投予50、100或200 mg/kg/day的EFV。對大鼠投予200 mg/kg/day的劑量會導致早期胚胎吸收的發生率升高，100 mg/kg/day(含)以上的劑量則會導致早期新生兒死亡。在這項大鼠研究中，NOAEL劑量(50 mg/kg/day)所達到的AUC為RHD劑量所達到之AUC的0.1倍。授乳第10天之乳汁中的藥物濃度要比母體血漿中的藥物濃度高出約8倍。在懷孕的兔子中，於器官發生期間(懷孕第6天至第18天)投予25、50及75 mg/kg/day的劑量時，EFV皆未出現胚胎致死性或致畸性。在兔子的試驗中，NOAEL劑量(75 mg/kg/day)所達到的AUC為RHD劑量所達到之AUC的0.4倍。
Emtricitabine：曾對懷孕的小鼠(0、250、500或1,000毫克/公斤/日)和兔子(0、100、300或1,000毫克/公斤/日)於器官發生期間(分別為懷孕第6至15天，以及第7至19天)口服投予FTC。在以FTC進行的胚胎–胎兒毒性研究中，在較人類於RHD劑量下所達到之暴露量(AUC)高出約60倍(小鼠)及120倍(兔子)的暴露量下，並未發現任何明顯的毒性作用。在一項以小鼠進行的出生前/後發育研究中，曾口服投予最高達1000毫克/公斤/日的FTC；在出生前至性成熟期間每天暴露於藥物的仔鼠中，在較人類於RHD劑量下所達到之暴露量(AUC)高出約60倍的每日暴露量下，並未發現任何與藥物直接相關的明顯不良反應。
Tenofovir DF：曾對懷孕的大鼠(0、50、150或450毫克/公斤/日)和兔子(0、30、100或300毫克/公斤/日)於器官發生期間(分別為懷孕第7至17天，以及第6至18天)口服投予TDF。在以TDF進行的胚胎–胎兒毒性研究中，在劑量最高達RHD之14倍(以體表面積為比較基礎)的大鼠及劑量最高達RHD之19倍(以體表面積為比較基礎)的兔子中，並未發現任何明顯的毒性作用。在一項以大鼠進行的出生前/後發育研究中，曾持續口服投予最高達600毫克/公斤/日的劑量至哺乳期；在較人類於RHD劑量下所達到之暴露量高出約2.7倍的tenofovir暴露量下，在仔鼠中並未發現任何不良影響。

8.2 授乳
風險摘要
美國疾病防治中心(Centers for Disease Control and Prevention)建議，感染HIV-1的母親病人不應對嬰兒哺乳，以避免嬰兒出生後的HIV-1傳染風險。
根據有限的已發表資料，EFV、FTC和tenofovir皆會出現於人類的乳汁中。
目前並不確知ATRIPLA的組成成分是否會影響乳汁生成作用或是對餵哺母乳的嬰兒造成影響。由於餵哺母乳的嬰兒可能會：(1)被母親傳染HIV(HIV陰性的嬰兒)，(2)出現病毒抗藥性(HIV陽性的嬰兒)，(3)發生和在成人中所見者類似的不良反應，應指示母親在服用ATRIPLA期間不要用母乳哺育嬰兒。

8.3 具生殖能力的女性與男性
驗孕
對具生育能力的成人，開始使用ATRIPLA治療之前應先進行驗孕，因為有發生神經管缺損的潛在風險【*參照「對特定族群的使用」(8.1)*】。
避孕
應囑咐具生育能力的成人，在使用ATRIPLA治療期間應採取有效的避孕措施，在停用ATRIPLA後亦應繼續避孕12週，因為EFV(ATRIPLA的成分之一)的半衰期很長。含有progesterone之荷爾蒙避孕藥的有效性可能會降低。一定要合併採用屏障避孕法與其他避孕措施【*參照「藥物交互作用」(7.1、7.3)*】。

8.4 對兒科病人的使用
ATRIPLA不建議用於18歲以下的病人。

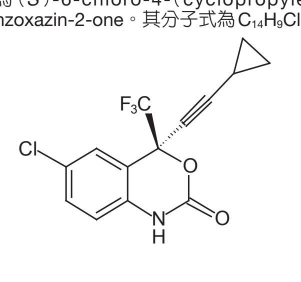
8.5 對老年病人的使用
EFV、FTC或TDF的臨床研究中未包括足夠數量的65歲及以上的老年受試者，以確定其是否與年輕受試者的反應不同。一般情形下，應更謹慎地確定老年病人的用藥劑量，記住老年人中有更高頻率的肝、腎或心功能下降及伴隨有其他疾病或其他藥物治療。

8.6 腎功能受損
因為ATRIPLA是一種固定劑量的複方錠劑，且無法調整劑量，因此不建議用於中度或重度腎功能受損(估計肌酸酐清除率低於50 mL/min)的病人【*參照「用量與用法」(2.3)、「警告與注意事項」(5.7)*】。

8.7 肝功能受損
因為目前尚未有足夠的資訊可據以確立適當的劑量，不推薦中度和嚴重的肝功能受損病人接受ATRIPLA。輕度的肝功能受損病人可接受建議劑量。由於存在細胞色素P450介導的EFV高代謝而這方面對於肝功能受損病人的臨床治療經驗比較有限，因此在對此類病人使用ATRIPLA時應高度謹慎【*參照「用量與用法」(2.4)、「警告與注意事項」(5.3)和「臨床藥理」(12.3)*】。

10 藥物過量
出現藥物過量時，必須對病人進行毒性跡象監視，必要時施行標準支援治療。可使用活性碳以協助除去未吸收的EFV。血液透析也可除去FTC和TDF，但其似乎對從血液中移除EFV效果不明顯(請參照下文的詳細資訊)。
Efavirenz：有些偶然每日兩次服用600 mg藥錠的病人報告出現了更高頻率的神經系統症狀。一位病人出現了不隨意肌肉收縮。
Emtricitabine：在FTC定劑量給藥後1.5小時內開始持續3-小時的血液透析治療，排除了約30%的FTC(血流速率400 mL/min，透析液流速600 mL/min)。暫未知FTC是否可以透過腹膜透析排除。
Tenofovir DF：Tenofovir可經由提取係數大約為54%的血液透析有效地排除。在TDF單次300 mg口服給藥後，持續4小時的血液透析期間將排除約已服tenofovir劑量的10%。

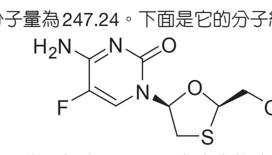
11 藥物說明
ATRIPLA是含有EFV、FTC和TDF的固定劑量複方錠劑。EFV是一種非核苷類反轉錄酶抑制劑(NNRTI)。FTC是一種合成的胞嘧啶核苷酸類似物。TDF在活體內轉化為tenofovir，它是一種5'-單磷酸腺苷的核苷無環磷酸鹽(核苷酸)類似物。
ATRIPLA為口服藥錠。每錠含有600 mg EFV、200 mg FTC和300 mg TDF(相當於245 mg tenofovir disoproxil)的有效成分。藥錠還含有下列非有效成分：croscarmellose sodium、hydroxypropyl cellulose、magnesium stearate、microcrystalline cellulose和sodium lauryl sulfate。藥錠包覆膜衣，其成份含有black iron oxide、polyethylene glycol、polyvinyl alcohol、red iron oxide、talc和titanium dioxide。
Efavirenz：EFV的化學式為(*S*)-6-chloro-4-(cyclopropylethynyl)-1,4-dihydro-4-(trifluoromethyl)-2*H*-3,1-benzoxazin-2-one。其分子式為$C_{14}H_9ClF_3NO_2$，結構式為：



Efavirenz是一種白色至淺粉紅色的微晶粉末，分子量為315.68。它幾乎不溶於水（低於10 μg/mL）。

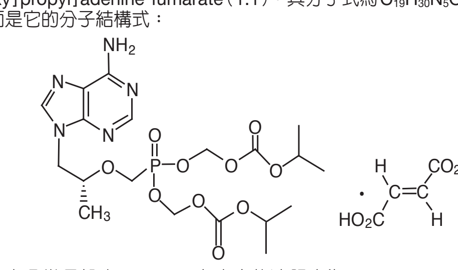
*Emtricitabine：*FTC的化學名稱為5-fluoro-1-(2*R*,5*S*)-[2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]cytosine。FTC是胞嘧啶硫代類似物的（-）對掌異構物，它不同於其他胞嘧啶類似物，其在5-位置上具有氟原子。

分子式為$C_8H_{10}FN_3O_3S$，分子量為247.24。下面是它的分子結構式：



Emtricitabine為白色至乳白色微晶粉末，25℃下在水中的溶解度約為112 mg/mL。

*Tenofovir DF：*TDF是tenofovir衍生的一種雙異丙氧羰氧甲基酯（*bis*-isopropoxycarbonyloxymethyl ester）的富馬酸鹽。TDF的化學名稱為9[(*R*)2[[bis[[(isopropoxycarbonyl)oxy]-methoxy]phosphinyl]methoxy]propyl]adenine fumarate（1:1）。其分子式為$C_{19}H_{30}N_5O_{10}P \bullet C_4H_4O_4$，分子量為635.52。下面是它的分子結構式：



TDF為白色至乳白色微晶粉末，25℃下在水中的溶解度為13.4 mg/mL。

12 臨床藥理

12.1 作用機轉

ATRIPLA是含有EFV、FTC和TDF的固定劑量抗病毒複方錠劑。【*參照「微生物學」(12.4)*】。

12.2 藥效學

心臟電氣生理學

*Efavirenz：*一項開放性、以陽性藥物和安慰劑進行對照、固定單一序列3階段、3治療組的交叉QT研究曾針對58位帶有充分CYP2B6多型性的健康受試者評估EFV對QTc間期的影響。連續14天投予每日600毫克的劑量之後，EFV在帶有CYP2B6 *6/*6基因型之受試者中所達到的平均C_{max}為在帶有CYP2B6 *1/*1基因型之受試者中所觀察到之平均C_{max}的2.25倍。在EFV的濃度與QTc間期延長時間之間可觀察到正向關係。根據濃度-QTc關係，連續14天投予每日600毫克的劑量之後，帶有CYP2B6 *6/*6基因型之受試者中的平均QTc間期延長時間及其90%信賴區間上限為8.7毫秒與11.3毫秒【*參照「警告與注意事項」(5.4)*】。

12.3 藥物動力學

*ATRIPLA：*對空腹健康受試者（N=45）單劑量給藥，1錠ATRIPLA與1錠Sustiva（600 mg）加1顆EMTRIVA®膠囊（200 mg）加1錠VIREAD®（300 mg）具有生體相等性。

*Efavirenz：*對於感染HIV-1的受試病人，藥物到達血漿最高濃度時間約為3-5小時，到達穩態血中濃度時間約6-10天。在每日接受一次600 mg EFV的35例的HIV-1受試病人中，穩態C_{max}為12.9±3.7 μM（平均值±標準差），C_{min}為5.6±3.2 μM，AUC為184±73 μM•hr。EFV與人類血漿蛋白質（特別是白蛋白）的結合率極高（約99.5-99.75%）。在給藥^{14}C加標的EFV後，14-34%的劑量透過尿液排出（主要以代謝物形式），並且16-61%的劑量透過糞便排出（主要以原藥形式）。*體外*研究顯示，CYP3A與CYP2B6是負責EFV代謝的主要同功異構酵素。已發現EFV誘導CYP酵素，導致誘導其本體代謝。單劑量給藥後EFV的最終半衰期為52-76小時，多劑量給藥後為40-55小時。

*Emtricitabine：*在口服給藥後，FTC很快被吸收，最高血漿濃度出現在服藥後1-2小時。對20例感染HIV-1的受試者採用多劑量給藥方式口服用藥後，發現穩態血漿FTC C_{max}為1.8±0.7 μg/mL（平均值±標準差），24小時給藥間隔的AUC為10.0±3.1μg•hr/mL。服藥後24小時的穩態血漿波谷濃度平均值為0.09 μg/mL。FTC的絕對生體可用率為93%。體外試驗結果顯示，FTC與人體血漿蛋白質的結合率小於4%，且在0.02-200 μg/mL濃度範圍內此結合率與濃度不相關。進行放射線標記的FTC治療後，約86%隨尿液排出（回收），約13%以代謝物型式排出。FTC的代謝物包括3'-硫氧化物非鏡像立體異構物及它們的葡萄糖醛酸共軛體。在腎功能正常的成人體內，FTC在腎絲球過濾與主動腎小管分泌（一定的腎清除率）聯合作用下以213±89mL/min（平均值±標準差）的速率清除。單劑量口服後，FTC的血漿半衰期約為10小時。

*Tenofovir DF：*對感染HIV-1的受試病人空腹單劑量口服給藥300 mg TDF後，藥物達到最高血清濃度（C_{max}）的時間約1.0±0.4小時（平均值±標準差），C_{max}與AUC值分別為296±90 ng/mL與2287±685 ng•hr/mL。來自TDF的tenofovir對空腹受試病人的口服生體可用率約為25%。體外試驗結果顯示，tenofovir與人體血漿蛋白質的結合率小於0.7%，且在0.01-25 μg/mL濃度範圍內，此結合率與濃度不相關。約70-80%的tenofovir靜脈注射劑量在尿中是以原型態排出。在腎功能正常的成人體內，tenofovir在腎絲球過濾與主動腎小管分泌（一定的腎清除率）聯合作用下以243±33 mL/min（平均值±標準差）的速率清除。單劑量口服後，tenofovir的最終清除半衰期約為17小時。

食物對口服吸收的影響

尚未執行食物併存情況下的ATRIPLA用藥研究。與空腹狀態給藥比較，將EFV藥錠隨高脂餐併服可令EFV的平均AUC和C_{max}分別升高28%和79%。與空腹服藥比較，將TDF合併FTC隨高脂餐或低脂餐服用後，會使tenofovir的平均AUC和C_{max}分別升高35%和15%，而對FTC的暴露量則沒有影響【*參照「用量與用法」(2)*】。

特殊族群

種族

*Efavirenz：*在經研究的不同種族的HIV-1受試病人中，發現*EFV*的藥物動力學特性在各種族之間相似。

*Emtricitabine：*已確定*FTC*給藥後，無種族引起的藥物動力學差異。

*Tenofovir DF：*除白種人外，暫時還沒有充足的其他種族和族群人數，來充分確定TDF給藥後在這些族群之間的藥物動力學差異。

性別

*Efavirenz、Emtricitabine與Tenofovir DF：*EFV、FTC與tenofovir的藥物動力學在男性與女性受試者中類似。

兒科病人與老年病人

不推薦對兒科病人使用ATRIPLA。

EFV、FTC和tenofovir的藥物動力學尚未在老年（65歲（含）以上）病人中進行充分地評估【*參照「對特定族群的使用」(8.5)*】。

腎功能受損病人

*Efavirenz：*尚未對腎功能受損受試者進行EFV的藥物動力學研究；但是已發現隨尿液排出的原型態藥物EFV低於1%，因此，腎功能受損對清除EFV的影響應該是非常小的。

*Emtricitabine與Tenofovir DF：*在腎功能受損受試者中，FTC和TDF的藥物動力學會有所不同。在肌酸酐清除率低於50 mL/min的受試者中，FTC和tenofovir的C_{max}與$AUC_{0-\infty}$會有升高【*參照「警告與注意事項」(5.7)*】。

肝功能受損病人

*Efavirenz：*一項多劑量研究顯示，相對於對照組，用於輕度的肝功能受損受試病人（Child-Pugh A級）時，EFV的藥物動力學不受顯著影響。尚不清楚用於中度和嚴重的肝功能受損受試病人（Child-Pugh B和C級）時對EFV的藥物動力學的影響。【*參照「警告與注意事項」(5.3)和「對特定族群的使用」(8.7)*】。

*Emtricitabine：*尚未在肝功能受損受試者中進行FTC的藥物動力學研究，但是已發現肝酵素不會使FTC產生重大的代謝變化，因此肝功能受損的影響應是有限的。

*Tenofovir DF：*已在未感染HIV的中度至重度肝功能受損受試者中進行了TDF 300 mg劑量給藥後的tenofovir藥物動力學研究。與肝功能無受損受試者比較，肝功能受損受試者的tenofovir藥物動力學無實質改變。

藥物交互作用評估

所述的藥物交互作用試驗乃是以ATRIPLA或ATRIPLA的個別成分（EFV、FTC或TDF）所進行的試驗。

*Efavirenz：*與每種藥物單獨定量給藥比較，EFV和TDF一起給藥不會影響EFV和tenofovir的穩態藥物動力學。尚未執行EFV與NRTI（除了tenofovir、lamivudine和zidovudine之外）的特定藥物交互作用研究。臨床上有意義的藥物交互作用不能依據NRTI的清除途徑推測。

已發現EFV可在體內引起肝酵素誘導，從而提高某些由CYP3A和CYP2B6代謝的藥物的生物轉化。體外研究已顯示，在所觀察到的EFV濃度範圍下，會抑制CYP同功異構酵素2C9和2C19（K_i值(8.5-17 μM)）。體外研究顯示，EFV不抑制CYP2E1，體外抑制CYP2D6和CYP1A2的濃度遠高於臨床所達到濃度以上（K_i值82-160μM）。將EFV與主要被同功異構酵素CYP2C9、CYP2C19、CYP3A或CYP2B6代謝的藥物合併用藥時，可能導致這些合併藥物的血漿濃度發生變化。誘導CYP3A和CYP2B6活性的藥物會令EFV的清除率升高，從而導致其血漿濃度降低。

已執行EFV與其他常用合併藥物或通常用作藥物動力學交互作用探針試藥的藥物間的交互作用研究。研究中未觀察到EFV與zidovudine、lamivudine、azithromycin、fluconazole、lorazepam、cetirizine或paroxetine之間存在有臨床意義的交互作用。Famotidine或鋁和鎂制酸劑與simethicone單劑量合併用藥，未對EFV暴露量產生影響。EFV合併用藥對C_{max}、AUC和C_{min}的影響在下列兩表中摘要列出，其中其他藥物對EFV的影響在表4中列出，EFV對其他藥物的影響在表5中列出【*參照「藥物交互作用」(7)*】。

表4 藥物交互作用：存在合併用藥時EFV的藥物動力學參數變化

合併藥物	合併藥物之劑量（mg）	EFV劑量（mg）	N	EFV的藥物動力學參數[a]變化百分比（%）平均值（90% CI）		
				C_{max}	AUC	C_{min}
Lopinavir/ritonavir	400/100 mg q12h ×9天	600 mg qd×9天	11, 12[b]	↔	↓16（↓38至↑15）	↓16（↓42至↑20）
Nelfinavir	750 mg q8h×7天	600 mg qd×7天	10	↓12（↓32至↑13）[c]	↓12（↓35至↑18）[c]	↓21（↓53至↑33）
Ritonavir	500 mg q12h×8天	600 mg qd×10天	9	↑14（↑4至↑26）	↑21（↑10至↑34）	↑25（↑7至↑46）[c]
Boceprevir	800 mg tid×6天	600 mg qd×16天	NA	↑11（↑2至↑20）	↑20（↑15至↑26）	NA
Rifabutin	300 mg qd×14天	600 mg qd×14天	11	↔	↔	↓12（↓24至↑1）
Rifampin	600 mg×7天	600 mg qd×7天	12	↓20（↓11至↓28）	↓26（↓15至↓36）	↓32（↓15至↓46）
Artemether/lumefantrine	Artemether 20 mg/lumefantrine 120 mg錠劑（在3天期間投予6次4錠劑量）	600 mg qd×26天	12	↔	↓17	NA
Simvastatin	40 mg qd×4天	600 mg qd×15天	14	↓12（↓28至↑8）	↔	↓12（↓25至↑3）
Carbamazepine	200 mg qd×3天，200 mg bid×3天，然後400 mg qd×15天	600 mg qd×35天	14	↓21（↓15至↓26）	↓36（↓32至↓40）	↓47（↓41至↓53）
Diltiazem	240 mg×14天	600 mg qd×28天	12	↑16（↑6至↑26）	↑11（↑5至↑18）	↑13（↑1至↑26）
Voriconazole	400 mg po q12h ×1天，然後200 mg po q12h×8天	400 mg qd×9天	NA	↑38[d]	↑44[d]	NA
	300 mg po q12h 2-7天	300 mg qd×7天	NA	↓14[e]（↓7至↓21）	↔[e]	NA
	400 mg po q12h 2-7天	300 mg qd×7天	NA	↔[f]	↑17[e]（↑6至↑29）	NA

NA=無此項資料

a. 升高=↑；降低=↓；無影響=↔

b. 併行群組設計；EVF+lopinavir/ritonavir分組的人數，單獨EFV分組的人數。

c. 95% CI

d. 無可用的90% CI

e. 相對於穩態EFV用藥（每日一次600 mg，持續9天）。

EFV與下列藥物併用時未觀察到對藥物動力學參數有影響：indinavir, saquinavir soft gelatin capsule, simeprevir, ledipasir/sofosbuvir, clarithromycin, itraconazole, atorvastatin, pravastatin or sertraline.

表5 藥物交互作用：存在EFV時合併用藥的藥物動力學參數變化

合併藥物	合併藥物之劑量（mg）	EFV劑量（mg）	N	合併藥物的藥物動力學參數[a]變化百分比（%）平均值（90% CI）		
				C_{max}	AUC	C_{min}
Atazanavir	400 mg qd隨低脂食物併服，第1-20天	600 mg qd隨低脂食物併服，第7-20天	27	↓59（↓49至↓67）	↓74（↓68至↓78）	↓93（↓90至↓95）
	400 mg qd第1-6天，然後300 mg qd第7-20天，合併ritonavir 100 mg qd隨低脂食物併服	600 mg qd 2h，於合併atazanavir和ritonavir後第7-20天	13	↑14[b]（↓17至↑58）	↑39[b]（↑2至↑88）	↑48[b]（↑24至↑76）
	300 mg qd/ritonavir 100 mg qd第1-10天（下午），然後400 mg qd/ritonavir 100 mg qd第11-24天（下午）（與efavirenz合併給藥）	600 mg qd，隨低脂食物併服第11-24天（下午）	14	↑17（↑8至↑27）	↔	↓42（↓31至↓51）
Indinavir	1000 mg q8h×10天	600 mg qd×10天	20			
	早上劑量後			↔[c]	↓33[c]（↓26至↓39）	↓39[c]（↓24至↓51）
	下午劑量後			↔[c]	↓37[c]（↓26至↓46）	↓52[c]（↓47至↓57）
	晚上劑量後			↓29[c]（↓11至↓43）	↓46[c]（↓37至↓54）	↓57[c]（↓50至↓63）
Lopinavir/ritonavir	400/100 mg q12h ×9天	600 mg qd×9天	11, 7[d]	↔[e]	↓19[e]（↓36至↑3）	↓39[e]（↓3至↓62）
Nelfinavir	750 mg q8h×7天	600 mg qd×7天	10	↑21（↑10至↑33）	↑20（↑8至↑34）	↔
Metabolite AG-1402				↓40（↓30至↓48）	↓37（↓25至↓48）	↓43（↓21至↓59）
Ritonavir	500 mg q12h×8天	600 mg qd×10天	11			
	上午劑量後			↑24（↑12至↑38）	↑18（↑6至↑33）	↑42（↑9至↑86）[f]
	下午劑量後			↔	↔	↑24（↑3至↑50）[f]
Saquinavir SGC[g]	1200 mg q8h×10天	600 mg qd×10天	12	↓50（↓28至↓66）	↓62（↓45至↓74）	↓56（↓16至↓77）[f]
Maraviroc	100 mg bid	600 mg qd	12	↓51（↓37至↓62）	↓45（↓38至↓51）	↓45（↓28至↓57）
Raltegravir	400 mg單劑	600 mg qd	9	↓36（↓2至↓59）	↓36（↓20至↓48）	↓21（↓51至↑28）
Boceprevir	800 mg tid×6天	600 mg qd×16天	NA	↓8（↓22至↑8）	↓19（↓11至↓25）	↓44（↓26至↓58）
Simeprevir	150 mg qd×14天	600 mg qd×14天	23	↓51（↓46至↓56）	↓71（↓67至↓74）	↓91（↓88至↓92）
Ledipasvir/sofosbuvir[k]	90/400 mg qd×14天	600 mg qd×14天	15			
Ledipasvir				↓34（↓25至↓41）	↓34（↓25至↓41）	↓34（↓24至↓43）
Sofosbuvir				↔	↔	↔
GS-331007[l]				↔	↔	↔
Sofosbuvir[m]	400 mg qd Single dose	600 mg qd×14天	16	↓19（↓40至↑10）	↔	NA
GS-331007[l]				↓23（↓16至↓30）	↓16（↓24至↓8）	NA
Sofosbuvir/velpatasvir[n]	400/100 mg qd×14天	600 mg qd×14天	14			
Sofosbuvir				↑38（↑14至↑67）	↔	NA
GS-331007[l]				↓14（↓20至↓7）	↔	↔
Velpatasvir				↓47（↓57至↓36）	↓53（↓61至↓43）	↓57（↓64至↓48）
Clarithromycin	500 mg q12h×7天	400 mg qd×7天	11	↓26（↓15至↓35）	↓39（↓30至↓46）	↓53（↓42至↓63）
14-OH metabolite				↑49（↑32至↑69）	↑34（↑18至↑53）	↑26（↑9至↑45）
Itraconazole	200 mg q12h×28天	600 mg qd×14天	18	↓37（↓20至↓51）	↓39（↓21至↓53）	↓44（↓27至↓58）
Hydroxy-itraconazole				↓35（↓12至↓52）	↓37（↓14至↓55）	↓43（↓18至↓60）
Posaconazole	400 mg（口服懸液劑）bid×10和20天	400 mg qd×10和20天	11	↓45（↓34至↓53）	↓50（↓40至↓57）	NA
Rifabutin	300 mg qd×14天	600 mg qd×14天	9	↓32（↓15至↓46）	↓38（↓28至↓47）	↓45（↓31至↓56）
Artemether/lumefantrine	Artemether 20 mg/lumefantrine 120 mg錠劑（在3天期間投予6次4錠劑量）	600 mg qd×26天	12			
Artemether				↓21	↓51	NA
dihydroartemisinin				↓38	↓46	NA
lumefantrine				↔	↓21	NA
Atorvastatin	10 mg qd×4天	600 mg qd×15天	14	↓14（↓1至↓26）	↓43（↓34至↓50）	↓69（↓49至↓81）
總體活性（包括代謝產物）				↓15（↓2至↓26）	↓32（↓21至↓41）	↓48（↓23至↓64）
Pravastatin	40 mg qd×4天	600 mg qd×15天	13	↓32（↓59至↑12）	↓44（↓26至↓57）	↓19（↓0至↓35）
Simvastatin	40 mg qd×4天	600 mg qd×15天	14	↓72（↓63至↓79）	↓68（↓62至↓73）	↓45（↓20至↓62）
總體活性（包括代謝產物）				↓68（↓55至↓78）	↓60（↓52至↓68）	NA[h]
Carbamazepine	200 mg qd×3天，200 mg bid×3天，然後400 mg qd×29天	600 mg qd×14天	12	↓20（↓15至↓24）	↓27（↓20至↓33）	↓35（↓24至↓44）
Epoxide代謝物				↔	↔	↓13（↓30至↑7）
Diltiazem	240 mg×21天	600 mg qd×14天	13	↓60（↓50至↓68）	↓69（↓55至↓79）	↓63（↓44至↓75）
Desacetyl diltiazem				↓64（↓57至↓69）	↓75（↓59至↓84）	↓62（↓44至↓75）
N-monodesmethyl diltiazem				↓28（↓7至↓44）	↓37（↓17至↓52）	↓37（↓17至↓52）
Ethinyl estradiol/norgestimate	0.035 mg/0.25 mg ×14天	600 mg qd×14天				
Ethinyl estradiol			21	↔	↔	↔
Norelgestromin			21	↓46（↓39至↓52）	↓64（↓62至↓67）	↓82（↓79至↓85）
Levonorgestrel			6	↓80（↓77至↓83）	↓83（↓79至↓87）	↓86（↓80至↓90）
Methadone	穩定維持劑量35-100 mg每日	600 mg qd×14-21天	11	↓45（↓25至↓59）	↓52（↓33至↓66）	NA
Bupropion	150 mg單劑（持續性藥效錠）	600 mg qd×14天	13	↓34（↓21至↓47）	↓55（↓48至↓62）	NA
Hydroxybupropion				↑50（↑20至↑80）	↔	NA
Sertraline	50 mg qd×14天	600 mg qd×14天	13	↓29（↓15至↓40）	↓39（↓27至↓50）	↓46（↓31至↓58）
Voriconazole	400 mg po q12h×1天，然後200 mg po q12h×8天	400 mg qd×9天	NA	↓61[i]	↓77[i]	NA
	300 mg po q12h 2-7天	300 mg qd×7天	NA	↓36[j]（↓21至↓49）	↓55[j]（↓45至↓62）	NA
	400 mg po q12h 2-7天	300 mg qd×7天	NA	↑23[j]（↓1至↑53）	↓7[j]（↓23至↑13）	NA

NA=無此項資料

a. 升高=↑；降低=↓；無影響=↔

b. 與單獨atazanavir 400 mg qd相比較。

c. Indinavir的比較劑量為800 mg q8h×10天。

d. 併行群組設計；EFV+lopinavir/ritonavir分組的人數，單獨lopinavir/ritonavir分組的人數。

e. Lopinavir的值。Ritonavir 100 mg q12h的藥物動力學未受併服EFV的影響。

f. 95% CI

g. 軟膠囊劑

h. 無數據，因為資料不足。

i. 無可用的90% CI

j. 相對於voriconazole達到穩定狀態（第1天400 mg，然後200 mg po q12h 2天）。

k. 該試驗投予藥物為ATRIPLA併用HARVONI

l. Sofosbuvir的主要循環核苷代謝物

m. 該試驗投予藥物為ATRIPLA併用SOVALDI®（sofosbuvir）。

n. 該試驗投予藥物為ATRIPLA併用EPCLUSA。

*Emtricitabine與Tenofovir DF：*與每種藥物單獨定量給藥比較，FTC和TDF一起給藥不會影響FTC和tenofovir的穩態藥物動力學。

體內及臨床藥物動力學之藥物交互作用研究已表明，有關FTC和tenofovir與其他藥物之間以CYP介導的交互作用可能性很低。

TDF是P-醣蛋白（P-gp）與乳癌抗性蛋白（BCRP）等運輸蛋白的作用受質。將TDF與這些運輸蛋白的抑制劑併用時，可能會出現吸收作用增強的現象。

尚未觀察到FTC與famciclovir、indinavir、sofosbuvir/velpatasvir、stavudine、TDF及zidovudine之間存在有重要臨床意義的藥物交互作用。同樣地，在對健康志願受試者進行的試驗中，尚未觀察到TDF與abacavir、EFV、FTC、entecavir、indinavir、lamivudine、lopinavir/ritonavir、methadone、nelfinavir、口服避孕藥、ribavirin、saquinavir/ritonavir、sofosbuvir或tacrolimus之間存在有重要臨床意義的藥物交互作用。

對持續接受methadone維持治療或口服避孕藥或單劑量ribavirin的HIV陰性研究受試者進行多劑量給藥後，tenofovir的穩態藥物動力學與先前研究中觀察到的相似，表示這些藥物與tenofovir DF之間不存在有重大臨床意義的藥物交互作用。

合併用藥對tenofovir的C_{max}、AUC及C_{min}產生的影響在表6中列出。合併使用TDF對於合併用藥的C_{max}、AUC及C_{min}產生的影響在表7中列出。

表6 藥物交互作用：存在合併用藥時Tenofovir的藥物動力學參數變化[a,b]

合併藥物	合併藥物之劑量（mg）	N	Tenofovir的藥物動力學參數變化百分比（%）平均值[c]（90% CI）		
			C_{max}	AUC	C_{min}
Atazanavir[d]	400，每日一次×14天	33	↑14（↑8至↑20）	↑24（↑21至↑28）	↑22（↑15至↑30）
Atazanavir/ritonavir[d]	300/100每日1次	12	↑34（↑20至↑51）	↑37（↑30至↑45）	↑29（↑21至↑36）
Darunavir/ritonavir[e]	300/100每日2次	12	↑24（↑8至↑42）	↑22（↑10至↑35）	↑37（↑19至↑57）
Didanosine[f]	250或400，每日1次×7天	14		↔	↔
Ledipasvir/sofosbuvir	90/400每日一次	15	↑79（↑56至↑104）	↑98（↑77至↑123）	↑163（↑132至↑197）
Lopinavir/ritonavir	400/100，每日2次×14天	24	↔	↑32（↑25至↑38）	↑51（↑37至↑66）
Sofosbuvir	400每日1次	16	↑25（↑8至↑45）	↔	↔
Sofosbuvir/velpatasvir	400/100每日一次	15	↑77（↑53至↑104）	↑81（↑68至↑94）	↑121（↑100至↑143）
Tipranavir/ritonavir[g]	500/100每日2次	22	↓23（↓32至↓13）	↓2（↓9至↑5）	↑7（↓2至↑17）
	750/200每日2次（23劑）	20	↓38（↓46至↓29）	↓2（↓6至↑10）	↑14（↑1至↑27）

a. 所有交互作用研究在健康受試者中進行。

b. 受試者每日一次服用TDF 300 mg。

c. 升高=↑；降低=↓；無影響=↔

d. Reyataz處方資訊

e. Prezista處方資訊

f. 受試者係使用didanosine舒緩錠。

g. Aptivus處方資訊

表7 藥物交互作用：存在TDF時合併用藥的藥物動力學參數變化[a,b]

合併藥物	合併藥物之劑量（mg）	N	合併藥物的藥物動力學參數變化百分比（%）平均值[c]（90% CI）		
			C_{max}	AUC	C_{min}
Atazanavir[d]	400，每日一次×14天	34	↓21（↓27至↓14）	↓25（↓30至↓19）	↓40（↓48至↓32）
	Atazanavir/ritonavir 300/100，每日1次×42天	10	↓28（↓50至↑5）	↓25[e]（↓42至↓3）	↓23[e]（↓46至↑10）
Darunavir[f]	Darunavir/ritonavir 300/100每日一次	12	↑16（↓6至↑42）	↑21（↓5至↑54）	↑24（↓10至↑69）
Didanosine[g]	250一次，與TDF及輕食[h]同時服用	33	↓20[i]（↓32至↓7）	↔[i]	NA
Lopinavir Ritonavir	Lopinavir/ritonavir 400/100，每日兩次×14天	24	↔	↔	↔
	Lopinavir/ritonavir 400/100，每日兩次×14天	24	↔	↔	↔
Tipranavir[j]	Tipranavir/ritonavir 500/100每日兩次	22	↓17（↓26至↓6）	↓18（↓25 to ↓9）	↓21（↓30 to ↓10）
	Tipranavir/ritonavir 750/200每日兩次（23劑）	20	↓11（↓16至↓4）	↓9（↓15至↓3）	↓12（↓22至0）

a. 所有交互作用研究在健康受試者中進行。

b. 受試者每日一次服用TDF 300 mg。

c. 升高=↑；降低=↓；無影響=↔

d. Reyataz處方資訊

e. 在感染HIV的病人中，與單獨atazanavir 400 mg用藥觀察到的atazanavir AUC值和C_{min}值相比較，在atazanavir 300 mg中加入TDF+ritonavir 100 mg時，分別使其AUC值和C_{min}值升高2.3倍和4倍。

f. Prezista處方資訊

g. Videx EC處方資訊。受試者係使用didanosine腸衣膠囊。

h. 373大卡，8.2克脂肪。

i. 和空腹狀態下單獨投予didanosine（腸衣）400 mg相比較。

j. Aptivus處方資訊

12.4 微生物學

作用機轉

*Efavirenz：*EFV是HIV-1的一種非核苷酸反轉錄酶（RT）抑制劑。Efavirenz活性主要透過HIV-1反轉錄酶的非競爭性抑制介導。EFV不抑制HIV-2 RT和人體細胞DNA聚合酶α、β、γ及δ。

*Emtricitabine：*Emtricitabine為合成胞嘧啶核苷類似物，它由細胞酵素磷酸化形成emtricitabine 5'-triphosphate。FTC 5'-triphosphate藉由與天然基質deoxycytidine 5'-triphosphate競爭並結合到初生病毒DNA中引起鏈終止，來抑制HIV-1反轉錄酶（RT）的活性。Emtricitabine 5'-triphosphate是哺乳動物DNA聚合酶α、β、ε和粒線體DNA聚合酶γ的弱抑制劑。

*Tenofovir DF：*TDF是腺（核）苷單磷酸鹽（adenosine monophosphate）的無環核苷磷酸鹽二酯（acyclic nucleoside phosphonate diester）類似物。TDF需要初始二酯水解，使其轉化為tenofovir，然後藉由細胞酵素磷酸化形成tenofovir diphosphate。Tenofovir diphosphate藉由與天然基質deoxyadenosine 5'-triphosphate競爭結合到DNA中，然後藉由DNA鏈終止作用來抑制HIV-1反轉錄酶（RT）的活性。Tenofovir diphosphate是哺乳動物DNA聚合酶α、β和粒腺體DNA聚合酶γ的弱抑制劑。

抗病毒活性

*Efavirenz、Emtricitabine與Tenofovir DF：*在FTC與EFV、EFV與tenofovir以及FTC與tenofovir合併用藥後體內抗病毒活性的組合研究中，觀察到有加成協同的抗病毒效果。

*Efavirenz：*EFV在體外類淋巴母細胞株、人類週邊單核細胞以及巨噬細胞/單核球培養中評估抑制野生型實驗室再接種病毒株及臨床分離株複製的90-95%有效濃度（EC_{90-95}）值介於1.7-25 nM。當efavirenz與非核苷酸反轉錄酶抑制劑（NNRTI）（delavirdine和nevirapine）、核苷酸反轉錄酶抑制劑（NRTI）（abacavir、didanosine、lamivudine、stavudine、zalcitabine和zidovudine）、蛋白酶抑制劑（PI）（amprenavir、indinavir、lopinavir、nelfinavir、ritonavir和saquinavir）以及融合抑制劑（enfuvirtide）一起使用時，發現其對體外（細胞培養）HIV-1病毒有加成抗病毒效果。Efavirenz與atazanavir一起使用時，也表現出在體外有加成的拮抗性抗病毒效果。Efavirenz對B亞型和大多數非B亞型分離株（A、AE、AG、C、D、F、G、J和N亞型）都表現出抗病毒活性，但是對O亞型的抗病毒活性則較弱。Efavirenz對於HIV-2無抗病毒活性。

*Emtricitabine：*FTC對HIV-1的實驗室及臨床分離株的體外抗病毒活性，已在類淋巴母細胞株、MAGI-CCR5細胞株和週邊單核細胞中進行了評估。FTC的50%有效濃度（EC_{50}）值介於0.0013-0.64 μM（0.0003-0.158 μg/mL）之間。在FTC與核苷酸反轉錄酶抑制劑（NRTI）（abacavir、lamivudine、stavudine、zalcitabine和zidovudine）、非核苷酸反轉錄酶抑制劑（NNRTI）（delavirdine、EFV和nevirapine）及蛋白酶抑制劑（PI）（amprenavir、nelfinavir、ritonavir和saquinavir）的藥物組合研究中，觀察到有加成協同的效果。Emtricitabine在體外顯示有對HIV-1亞型A、B、C、D、E、F和G的抗病毒活性（EC_{50}值範圍介於0.007-0.075 μM），並且具有對HIV-2的抗病毒活性（EC_{50}值範圍介於0.007-1.5 μM）。

*Tenofovir DF：*Tenofovir對HIV-1的實驗室及臨床分離株的體外抗病毒活性，已在類淋巴母細胞株、原始單核細胞/巨噬細胞和週邊血液淋巴細胞中進行了評估。

Tenofovir的EC_{50}值介於0.04-8.5 μM之間。在tenofovir與核苷酸反轉錄酶抑制劑（NRTI）（abacavir、didanosine、lamivudine、stavudine、zalcitabine和zidovudine）、非核苷酸反轉錄酶抑制劑（NNRTI）（delavirdine、EFV和nevirapine）及蛋白酶抑制劑（PI）（amprenavir、indinavir、nelfinavir、ritonavir和saquinavir）的藥物組合研究中，觀察到有加成協同的效果。Tenofovir在體外顯示有對HIV-1亞型A、B、C、D、E、F、G和O的抗病毒活性（EC_{50}值範圍介於0.5-2.2 μM），並且具有對HIV-2特定病毒株的抗病毒活性（EC_{50}值範圍介於1.6-5.5 μM）。

抗藥性

*EFV、FTC與TDF：*已在體外和臨床試驗中挑出對FTC和tenofovir複方藥物敏感性下降的HIV-1病毒分離株，對這些病毒分離株進行基因型分析時發現，在病毒反轉錄酶中有M184V/I和（或）K65R氨基酸置換。此外，也曾利用tenofovir篩選出帶有K70E置換的HIV-1反轉錄酶，且此置換會導致病毒對tenofovir的敏感性下降。

在對治療離期病人的臨床試驗【*934號研究，參照「臨床研究」(14)*】中，已對來自所有病毒控制失敗的治療離期受試病人的HIV-1病毒分離株進行抗藥性分析，這些受試病人在第144週的HIV-1 RNA病毒載量大於400 copies/mL或者較早中止了研究。對EFV的基因型抗藥性（主要是K103N置換）是所形成的最常見的抗藥性形式。在FTC+TDF治療分組中有13例（共19例）受試病人出現EFV抗藥性，在zidovudine/lamivudine固定劑量合併用藥治療分組中有21例（共29例）受試病人出現抗藥性。分別在FTC+TDF分組和zidovudine/lamivudine分組中觀察到2例（共19例）和10例（共29例）受試病人病毒分離株中有與FTC和lamivudine抗藥性相關的M184V氨基酸置換。934號研究經過144週後，透過標準基因型分析時，未發現有受試病人在其HIV-1中形成可測到的K65R置換。

在對治療離期受試病人的臨床試驗中，接受TDF治療的8例（共47例）（17%）受試病人經過144週治療發現有K65R置換；其中7例置換出現在治療的最初48週內，1例出現在第96週。在有治療史的受試病人中，經過96週使用TDF仍病毒控制失敗的14例（共304例）（5%）受試病人顯示，對tenofovir的藥物敏感性下降超過1.4倍（中位數為2.7）。對產生抗藥性之病毒分離株的基因型分析顯示，HIV-1反轉錄酶基因中有置換，導致K65R氨基酸置換。

*Efavirenz：*已獲得體外對EFV的藥物敏感性下降的臨床分離株。EFV臨床試驗中最多觀察到的氨基酸置換是K103N置換（54%）。在EFV合併其他抗反轉錄病毒藥物治療仍失敗的受試病人中，觀察到在氨基酸的98、100、101、103、106、108、188、190、225、227和230位置出現了一個或多個RT置換。其他抗藥性置換通常為L100I（7%）、K101E/Q/R（14%）、V108I（11%）、G190S/T/A（7%）、P225H（18%）和M230I/L（11%）置換。

對EFV的藥物敏感性下降的HIV-1分離株（EC_{90}值增大超過380倍）在細胞培養選擇時會快速增多。這些出現置換的病毒基因型特點是，在RT中的L100I或V179D單次氨基酸置換、L100I/V108I二重置換和L100I/V179D/Y181C三重置換。

*Emtricitabine：*已在體外和臨床研究中選出對emtricitabine有抗藥性的HIV-1分離株。在對這些分離病毒株的基因型分析顯示，對FTC的藥物敏感性下降與HIV-1反轉錄酶（RT）基因密碼子184處的置換有關，從而出現纈氨酸（valine）或異白氨酸（isoleucine）對甲硫氨酸（methionine）的氨基酸置換（M184V/I）。

*Tenofovir DF：*已選擇體外對tenofovir的藥物敏感性下降的HIV-1病毒分離株。這些病毒在反轉錄酶中具有K65R置換，並且顯示對tenofovir的藥物敏感性下降2至4倍。

交互抗藥性

*Efavirenz、Emtricitabine與Tenofovir DF：*已在NNRTI中發現存在交互抗藥性。也在某些NRTI中發現有交互抗藥性。因併用FTC和tenofovir引起的M184V/I和（或）K65R置換，也在以tenofovir併用lamivudine或FTC及併用abacavir或didanosine但治療失敗的受試病人的HIV-1病毒分離株中觀察到。因此，在病毒具有一個或全部這些氨基酸置換的病人中，就有可能出現這些藥物的交互抗藥性。

*Efavirenz：*先前發現的對EFV有抗藥性的臨床分離株也在表現型上在體外對delavirdine和nevirapine有抗藥性（與基準對比）。有NNRTI抗藥性相關置換（A98G、L100I、K101E/P、K103N/S、V106A、Y181X、Y188X、G190X、P225H、F227L或M230L）的對delavirdine及（或）nevirapine有抗藥性的臨床分離株，在體外也顯示出對EFV的藥物敏感性下降。體外測試中對NRTI有抗藥性的病毒分離株有超過90%也對EFV具有藥物敏感性。

*Emtricitabine：*抗emtricitabine的病毒分離株（M184V/I）對lamivudine具有交互抗藥性，但是在體外仍保持對didanosine、stavudine、tenofovir、zidovudine和非核苷酸反轉錄酶抑制劑（delavirdine、EFV和nevirapine）的敏感性。含有K65R置換（在活體內由abacavir、didanosine和tenofovir選擇）的HIV-1病毒分離株，顯示對FTC的抑制作用有下降的藥物敏感性。具有對stavudine和zidovudine的藥物敏感性下降的置換（M41L、D67N、K70R、L210W、T215Y/F、K219Q/E），或具有對didanosine的藥物敏感性下降的置換（L74V）的病毒，也保有對FTC的敏感。

*Tenofovir DF：*目前已在NRTI類藥物中觀察到交互抗藥性。也已在某些使用abacavir或didanosine治療的HIV-1感染病人中選擇了由tenofovir選擇的HIV-1反轉錄酶K65R置換。具有K65R置換的HIV-1病毒分離株也表現出對FTC和lamivudine的藥物敏感性下降。因此，在病毒具有K65R置換的病人中，就有可能存在這些藥物間的交互抗藥性。臨床上由TDF篩選出的K70E置換會導致病毒對abacavir、didanosine、FTC和lamivudine的敏感性下降。來自其HIV-1具有平均3種zidovudine相關RT氨基酸置換（M41L、D67N、K70R、L210W、T215Y/F或K219Q/E/N）的受試病人（N=20）的HIV-1病毒分離株顯示，對tenofovir的藥物敏感性下降了3.1倍。其病毒置換為L74V，且沒有與置換相關的zidovudine抗性（N=8）的受試病人對TDF的反應降低了。關於病毒置換為Y115F（N=3）、Q151M（N=2）或T69插入（N=4）的受試病人的資訊有限，但全部的反應均有所下降。

13 非臨床毒理

13.1 致癌、突變及生育力受損

*Efavirenz：*已在小鼠和大鼠中執行EFV長期致癌性研究。分別以0、25、75、150或300 mg/kg/天的劑量讓小鼠服用EFV 2年。發現雌性小鼠的肝細胞腺瘤、肝癌、肺泡蛋白質沉著症以及支氣管腺瘤的發生率明顯高於背景值。而在雄性中未發現腫瘤發生率高於背景值。在對大鼠分別採用0、25、50或100 mg/kg/天劑量進行的2年EFV研究中，未發現高於背景值的腫瘤發生率。小鼠的全身暴露量（基於AUC）約相當於人類接受600-mg/天劑量的全身暴露量的1.7倍。而大鼠的全身暴露量則低於上述人類暴露量。潛在致癌作用的機理目前尚未知。但是，在體外和體內綜合遺傳毒理學研究中，發現efavirenz沒有致突變或致染色體斷裂作用，這些研究中包括對*S. typhimurium*及*E. coli*進行的細菌基因突變試驗、對中國倉鼠卵巢細胞進行的哺乳動物細胞突變試驗、對人類週邊血液淋巴細胞或中國倉鼠卵巢細胞進行的染色體畸變試驗、以及小鼠活體骨髓細胞微核試驗。假定EFV沒有基因毒性作用，則食用EFV的小鼠發生腫瘤與人類的相關性目前尚未知。

Efavirenz未對雄性或雌性大鼠的交配與生育能力造成傷害，也未對食藥雄性大鼠的精子造成不良影響。餵食EFV的雌性大鼠所產後代的生育能力也未發現受到影響。由於在大鼠體內EFV被快速清除，在這些研究中獲得的藥物全身暴露量接近於或低於以EFV治療的人類的暴露量。

*Emtricitabine：*在FTC的長期致癌性研究中，在最多750 mg/kg/天劑量（200 mg/天治療劑量下人體全身暴露量的26倍）的小鼠中，或在最多600 mg/天劑量（治療劑量下人體全身暴露量的31倍）的大鼠中，未發現與服用藥物相關的腫瘤發生率升高。

在細菌回復突變試驗（Ames試驗）、或鼠淋巴瘤或鼠微核試驗中，發現emtricitabine無基因毒性。

於雄性大鼠之暴露量約為人體每日建議劑量200 mg的140倍或於雄性和雌性小鼠的暴露量（AUC）約為人體60倍時，emtricitabine不影響其生育能力。從出生前（子宮內）到性成熟期間，每日暴露量（AUC）高於推薦每日服用200 mg劑量的人體中暴露量的約60倍時，小鼠後代生育能力正常。

*Tenofovir DF：*TDF在小鼠和大鼠中的長期口服致癌性研究，在相當於約16倍（小鼠）和5倍（大鼠）於HIV-1感染治療劑量人體內觀察到的暴露量下進行。餵食高劑量的雌性小鼠在16倍於人體暴露量時肝臟腺瘤增多。大鼠在不超過相當於5倍人體治療劑量觀察到的暴露量時，致癌性研究結果為陰性。

TDF在小鼠活體外淋巴瘤試驗中為誘發突變陽性；在活體外細菌誘發突變試驗（Ames試驗）中為陰性。在小鼠活體內微核試驗中，給予TDF的雄性小鼠試驗結果為陰性。

在雄性大鼠交配前28天中（雌性大鼠前15天到受孕第7天），TDF給藥劑量按照身體表面積對照等於人體劑量的10倍時，對其生育能力、交配能力或早期胚胎發育無影響。但是雌性大鼠有動情週期變化。

13.2 動物毒理與（或）藥理

*Efavirenz：*對20隻猴子投與EFV，其劑量使猴子血漿AUC值達到相當於人類建議劑量下人體內AUC值的4至13倍，發現其中有6隻猴子出現非持續性抽搐。

*Tenofovir DF：*在tenofovir和TDF毒理學研究中，對大鼠、狗和猴子採用暴露量（基於AUC）大於或等於6倍於人體內觀察到的暴露量的劑量，發現藥物引起骨骼毒性。猴子中的骨骼毒性診斷為軟骨病。猴子中觀察到的軟骨病在減少tenofovir劑量或停用時有逆轉跡象。大鼠和狗中的骨骼毒性表現為骨密度減小。引起骨骼毒性的機理目前尚未知。

腎臟毒性於4種接受tenofovir和TDF的動物中都有發現。這些動物中可觀察到不同程度的血清肌酸酐、BUN、糖尿、蛋白尿、磷酸鹽尿和（或）鈣尿升高，以及血清磷酸量下降。在暴露量（基於AUC值）高於在人體內觀察到的2-20倍時，這些毒性比較明顯。腎臟異常（特別是高磷酸鹽尿）與骨骼毒性之間的關係目前尚未知。

14 臨床研究

934號臨床研究（NCT00112047）可支持對未曾使用過抗反轉錄病毒藥物治療的HIV-1感染病人使用ATRIPLA錠劑。

073號臨床研究（NCT00365612）提供臨床經驗，針對已達到穩定病毒抑制且過去無病毒反應失敗史的受試病人，從其原治療計劃轉換為使用ATRIPLA治療。

對於有抗反轉錄病毒藥物治療經驗的病人，使用ATRIPLA錠劑時應考量其HIV-1病毒株對ATRIPLA成分的預期感受性；可按其治療史記錄或基因型或表現型測試結果對此進行評估【*參照「微生物學」(12.4)*】。

*934號研究：*934號研究在144週內的資料已作出報告。該研究是隨機、開放標記、活性對照多中心試驗，在511位先前未接受過抗反轉錄病毒藥物治療的受試病人中進行，給予FTC+TDF+EFV合併用藥，與zidovudine/lamivudine固定劑量+EFV合併用藥進行比較。從研究的第96週起至第144週，接受FTC+TDF合併EFV治療的受試病人變為接受FTC/TDF固定劑量合併EFV用藥。受試病人平均年齡38歲（18-80歲）；86%男性，59%白種人，23%黑人。受試病人之平均基準線CD4+細胞數為245 cells/mm³（範圍2-1191），中位數基準線血漿HIV-1 RNA為5.01 log_{10} copies/mL（範圍3.56-6.54）。病人按基準線CD4+細胞數（<或≥200 cells/mm³）分級，41%病人之CD4+細胞數<200 cells/mm³。51%受試病人的基準線病毒量>100,000 copies/mL。表8列出了第48週與第144週在基準線上對EFV不具有抗藥性的受試病人（N=487）的治療結果。

表8 在48週及在144週之隨機治療病毒學結果（934號研究）

治療結果	在48週時		在144週時	
	FTC+TDF+EFV（N=244）	AZT/3TC+EFV（N=243）	FTC+TDF+EFV（N=227）[a]	AZT/3TC+EFV（N=229）[a]
反應病人人數[b]	84%	73%	71%	58%
病毒控制失敗[c]	2%	4%	3%	6%
回彈	1%	3%	2%	5%
從未得到抑制	0%	0%	0%	0%
改變抗反轉錄病毒藥物給藥方案	1%	1%	1%	1%
死亡	<1%	1%	1%	1%
因不良事件停止研究	4%	9%	5%	12%
因其他原因停止研究[d]	10%	14%	20%	22%

a. 於第48週或第96週有反應（HIV-1 RNA < 400 copies/mL）但不符合第48週或第96週後繼續參加研究條件的受試病人從分析資料中排除。

b. 從第48週至第144週，受試病人達到並保持確定HIV-1 RNA < 400 copies/mL。

c. 包括於第48週和第144週已確認的病毒回彈病人以及HIV-1 RNA未達到確定的< 400 copies/mL標準的病人。

d. 包括治療失去追蹤、退出試驗、不遵醫囑、違反試驗計劃和其他原因。

經過48週的用藥，FTC+TDF組及zidovudine/lamivudine組中分別有84%和73%的受試病人達到並能保持HIV-1 RNA < 400 copies/mL（第144週時該比例分別為71%和58%）。此開放標記試驗中，前48週達到並保持HIV-1 RNA < 400 copies/mL的受試病人比例差異主要是由於zidovudine/lamivudine組中因不良事件和其他原因停止研究病人的人數較高所造成。另外，經過48週的用藥，FTC+TDF組及zidovudine/lamivudine組中分別有80%和70%的受試病人達到並能保持HIV-1 RNA < 50 copies/mL（在144週時該比例分別為64%和56%）。在48週時，FTC+TDF組的CD4+細胞數從準線平均增加190 cells/mm³，zidovudine/lamivudine組為158 cells/mm³（在144週時分別為312和271 cells/mm³）。

前48週期間，FTC+TDF組的7例受試病人及zidovudine/lamivudine組的5例受試病人出現了新的CDC Class C不良事件（整個144週期間該類受試病人人數分別為10例和6例）。

*073號研究：*073號研究是對先前採用抗反轉錄病毒藥物合併治療表現出穩定抑制療效的受試病人進行的48週開放標記、隨機臨床研究。受試者的原始給藥方案須包含至少兩種NRTI，併用一種蛋白酶抑制劑（併用或不併用ritonavir）或併用一種NNRTI。

納入條件為，在參加入研究前，受試病人當時已達到HIV-1 RNA < 200 copies/mL並持續了至少12週，而且沒有已知可導致對ATRIPLA成分抗藥性的HIV-1置換且沒有病毒反應失敗史。該研究比較了轉用ATRIPLA的療效或保持原給藥方案組（SBR）的療效。將符合上述條件之受試病人按2:1的比例隨機分配到轉變為使用ATRIPLA組（N=203）或保持SBR（N=97）。受試病人平均年齡43歲（22-73歲）；男性佔88%，白種人佔68%，黑人或非裔美國人佔29%，其他種族佔3%。在基準線上，中位數CD4+細胞數為516 cells/mm³，96%病人的HIV-1 RNA都< 50 copies/mL。初次接受抗反轉錄病毒藥物治療至今的中位數時間為3年，88%的病人在加入試驗時正首次接受抗反轉錄病毒藥物治療。

48週時，89%轉用了ATRIPLA的受試病人的HIV RNA < 200 copies/mL，87%轉用了ATRIPLA的受試病人的HIV RNA < 50 copies/mL；與其相比，88%和85%的受試病人保持SBR。這些差異並沒有統計意義。與基準線相比，兩個治療組48週時的CD4+細胞數均沒有改變。

16 包裝規格/儲存與處理

ATRIPLA錠劑為粉紅色的膠囊型膜衣錠，一側有凹進文字「123」，另一側為平面。每瓶含藥物30錠（NDC 15584-0101-1）和矽膠袋乾燥劑，並且使用防止小孩打開的瓶蓋。

儲存於低於30°C的乾燥處。保存期限請參見外包裝標示。

- 保持瓶蓋緊緊密封。
- 僅從原始藥瓶中配藥。
- 瓶口密封損壞或遺失時，請勿使用瓶內藥錠。

國外許可證持有者：Gilead Sciences Inc.
地　址：333 Lakeside Drive Foster City, CA 94404 U.S.A.
製造廠：Patheon, Inc.
廠　址：2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario, Canada L5N 7K9
藥　商：香港商吉立亞醫藥有限公司台灣分公司
地　址：台北市信義區松仁路32號10樓之1、36號10樓之1
TW-OCT18-USJUL18

© 2018 Gilead Sciences, LLC. All rights reserved.

GILEAD