

Janssen 

康普萊[®]膜衣錠

**COMPLERA[®] Film-coated Tablets
(emtricitabine/rilpivirine/tenofovir
disoproxil fumarate)**

衛部藥輸字第 026602 號
本藥須由醫師處方使用



警語：治療後B型肝炎急性惡化

在合併感染HBV與HIV-1並停用含有emtricitabine (FTC)和/或tenofovir disoproxil fumarate (TDF) [COMPLERA[®]的兩種成分]產品的病人中，曾有發生B型肝炎病毒(HBV)嚴重急性惡化的報告。

對合併感染HBV與HIV-1並停用COMPLERA[®]的病人，應嚴密監測肝功能，並進行至少數個月的臨床追蹤與實驗室追蹤。如果適合，或可開始進行抗B型肝炎治療[參見警語及注意事項(5.1)]。

1 適應症與用途

COMPLERA[®] (emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate)是由兩種核苷類似物反轉錄酶抑制劑(NRTIs) (emtricitabine/tenofovir DF)

及一種非核苷反轉錄酶抑制劑(NNRTI) (rilpivirine)組成之複方療法，適用於先前未曾使用過抗病毒藥物治療之愛滋病毒(HIV-1)感染之完整治療，且在治療開始時其病毒量HIV-1 RNA \leq 100,000 copies/mL之12歲(含)以上且體重至少35公斤的患者；適用於特定正穩定接受抗反轉錄病毒療法，且治療開始時已達病毒學抑制狀態(HIV-1 RNA $<$ 50 copies/mL)的患者，取代其現有的抗反轉錄病毒療法(詳見說明段)。對COMPLERA[®]三個成分(emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate)的任一成分，患者過去或現在應無抗藥性病史才適用。

使用上的限制：

- 在治療開始時，若HIV-1 RNA $>$ 100,000 copies/mL，則接受rilpivirine治療受試者之病毒學失敗率(HIV-1 RNA \geq 50 copies/mL)比HIV-1 RNA \leq 100,000 copies/mL的受試者高【見臨床研究(14)】

2 用法用量

2.1 開始治療前和COMPLERA[®]治療期間的檢測

COMPLERA[®]開始治療前或開始治療時，病人應檢測是否有B型肝炎感染【參見警語及注意事項(5.1)】。

開始COMPLERA[®]治療前和COMPLERA[®]治療期間，依臨床適合的時程，所有病人應檢測血清肌酸酐、肌酸酐廓清率預估值、尿糖和尿蛋白。有慢性腎臟疾病的病人，也應檢測血磷值【參見警語及注意事項(5.5)】。

2.2 建議劑量

COMPLERA[®]是一種含三種藥物的固定劑量複方產品，含有200毫克emtricitabine (FTC)、25毫克rilpivirine (RPV)和300毫克tenofovir disoproxil fumarate (TDF)。對12歲(含)以上且體重至少35公斤的成人和

兒童病人，COMPLERA[®]的建議劑量為每日一次隨餐服用一錠【參見特殊族群之使用(8.4)與臨床藥理學(12.3)】。

2.3 懷孕期間的建議劑量

對於懷孕前已接受COMPLERA[®]治療且達到病毒學抑制(HIV-1 RNA < 50 copies/mL)的懷孕病人，可維持每日一次服用一錠COMPLERA[®]。在懷孕期間發現rilpivirine (COMPLERA[®]其中一個成分)的暴露量較低，因此應密切監測病毒量【參見特殊族群之使用(8.1)與臨床藥理學(12.3)】。

2.4 不建議用於中度或重度腎功能不全的病人

COMPLERA[®]不建議用於中或重度腎功能不全(肌酸酐廓清率預估值低於50毫升/分鐘)的病人【參見警語及注意事項(5.5)與特殊族群之使用(8.6)】。

2.5 併用rifabutin時的建議劑量

若COMPLERA[®]與rifabutin合併使用，在併用rifabutin期間額外再加上25毫克之rilpivirine (EDURANT[®])與COMPLERA[®]每日一次一起隨餐服用【參見藥物交互作用(7.6)及臨床藥理學(12.3)】。

3 劑型與含量

每顆COMPLERA[®]錠劑含有200毫克emtricitabine (FTC)、27.5毫克rilpivirine hydrochloride (相當於25毫克rilpivirine [RPV])及300毫克tenofovir disoproxil fumarate (TDF，相當於245毫克tenofovir disoproxil)。

本錠劑為淡紫紅色的膠囊形膜衣錠，一面刻有「GSI」字樣，另一面則為平面。

4 禁忌

COMPLERA[®]不可與下列藥物合併投予；併用可能導致病毒學療效反應降低，並可能會使病毒對COMPLERA[®]或NNRTIs類藥物產生抗藥性【參見警語及注意事項(5.7)、藥物交互作用(7)與臨床藥理學(12.3)】：

- 抗痙攣藥物：carbamazepine、oxcarbazepine、phenobarbital、phenytoin
- 抗分枝桿菌藥物：rifampin、rifapentine
- 糖皮質類固醇(全身性)：dexamethasone (超過單一劑量)
- 草藥製劑：聖約翰草(*Hypericum perforatum*)
- 氫離子幫浦抑制劑：如dexlansoprazole、esomeprazole、lansoprazole、omeprazole、pantoprazole、rabeprazole

5 警語及注意事項

5.1 合併感染HIV-1與HBV的病人發生B型肝炎嚴重急性惡化

所有感染HIV-1的病人在抗反轉錄病毒藥物開始治療之前或治療時應檢測是否有B型肝炎的慢性感染【用法用量(2.1)】。

在合併感染HBV與HIV-1並停用含FTC和/或TDF (COMPLERA®的兩種成分)的病人中，曾有發生B型肝炎嚴重急性惡化(如：肝功能代償不良和肝功能衰竭)的報告。對合併感染HBV與HIV-1且停用COMPLERA®的病人，應密切加以監視，並進行至少數個月的臨床與實驗室追蹤。如果適合，或可開始進行抗B型肝炎治療，尤其是晚期肝臟疾病或肝硬化的病人，因治療後的肝炎嚴重惡化可能導致肝功能代償不良和肝功能衰竭。

5.2 皮膚與過敏反應

在藥品上市後，病人使用含有RPV的療程後曾有嚴重皮膚與過敏反應的案例發生，其中包含一些伴隨嗜伊紅性白血球增多與全身症狀的藥物反應(Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS)案例。雖然某些案例的皮膚反應伴隨全身性症狀如發燒，其他皮膚反應則與器官功能受損有關，包含肝臟的血液生化檢查數值之升高。在臨床第三期試驗中，有1%服用RPV+FTC/TDF的受試者發生至少有第2級(Grade 2)嚴重度與治療有關的皮疹通報案例。整體而言，大部分皮疹為第1級或第2級(Grade 1 or 2)且發生在治療開始的第四到第六週【參見不良反應(6.1與6.2)】。

如果有嚴重皮膚或過敏反應的徵象或症狀發生，應立即停用COMPLERA[®]，其包含但不限於嚴重皮疹或皮疹伴隨發燒、水泡、黏

膜浸潤、結膜炎、臉部水腫；血管神經性水腫、肝炎、或嗜伊紅性白血球增多。應監視臨床狀態包含檢驗數值且應給予適當的治療處置。

5.3 肝毒性

在接受含有RPV之療法治療的病人中，曾有發生肝臟不良事件的報告。治療前即有B型或C型肝炎病毒感染、或肝臟相關檢測值有明顯升高現象的病人，使用COMPLERA[®]治療時出現肝臟相關檢測值升高或惡化的風險可能會升高。在接受含RPV之療法治療且無任何既有之肝臟疾病或其它明顯危險因子的成人病人中，曾有少數發生肝毒性的報告。對治療前即有肝臟疾病(如B型或C型肝炎)的病人，或肝臟相關檢測值明顯升高的病人，建議在開始治療前先進行適當的實驗室檢驗，在COMPLERA[®]治療期間亦應監測是否出現肝毒性反應。對原先沒有肝功能不全或其他危險因子的病人，也應監測肝臟相關檢測值。

5.4 憂鬱疾患

曾有在使用RPV期間發生憂鬱疾患(憂鬱情緒、憂鬱症、煩躁不安[dysphoria]、重鬱症、情緒改變、負面思維、自殺企圖、自殺念頭)這類不良反應的報告。出現嚴重憂鬱症狀的病人應立即就醫評估，以評估這些症狀與COMPLERA[®]相關的可能性，如果有關，應確認繼續治療的風險是否超過治療的效益。

在針對成人所進行之第3期試驗(N=1368)的96週期間，使用RPV(n=686)或efavirenz (EFV, n=682)的憂鬱疾患發生率(不考慮因果關係、嚴重度)分別為9%和8%。大部份事件的嚴重度為輕度或中度。使用RPV與EFV治療時，第3級與第4級憂鬱疾患(不考慮因果關係)發生率皆為1%。使用RPV或EFV時，因出現憂鬱疾患而停藥的發生率皆為1%。各治療組皆有4位受試者通報出現自殺念頭，在RPV組中有2位受試者通報出現自殺企圖。

在針對12至18歲以下並接受RPV之兒童受試者所進行之第2期試驗(N=36)的48週期間，憂鬱疾患(不考慮因果關係、嚴重度)的發生率為19.4% (7/36)。大部份事件的嚴重度為輕度或中度。第3級與第4級憂鬱疾患(不考慮因果關係)的發生率為5.6% (2/36)。並無任何受試者因出現憂鬱疾患而停藥。有1位受試者通報出現自殺念頭與自殺企圖。

5.5 新發生或惡化的腎功能不全

曾有在使用TDF治療期間發生腎功能不全的報告，包括發生急性腎衰竭與Fanconi氏症候群(腎小管受損合併嚴重的低磷酸血症)的病例【參見不良反應(6.2)】。

COMPLERA®治療前和COMPLERA®治療期間，依臨床適合的時程，全部病人應評估其血清肌酸酐、肌酸酐廓清率預估值、尿糖及尿蛋白。有慢性腎臟疾病的病人，也應檢測血磷值。

正在使用或最近曾使用具腎臟毒性之藥物的病人應避免同時使用 COMPLERA[®]，例如高劑量或多種非類固醇抗發炎藥物[NSAIDs]【參見藥物交互作用(7.4)】。曾有報告指出具腎功能損害風險但對TDF治療反應穩定的HIV病人，以高劑量或多種NSAID藥物治療後發生急性腎衰竭，部分病人會需要住院治療和採用腎臟替代療法。如有需要，對於有腎功能損害高風險之病人，應考慮NSAIDs的替代藥物。

持續或惡化的骨頭疼痛、肢端疼痛、骨折和/或肌肉疼痛或無力可能是近端腎小管病變的臨床表現，應立即對這些處在風險下之病人進行腎功能評估。

Emtricitabine與TDF主要都是透過腎臟排出體外；不過，RPV並非透過腎臟排出體外。由於COMPLERA[®]是一種複方產品，個別成分的劑量無法改變，COMPLERA[®]不建議用於肌酸酐廓清率預估值低於50毫升/分鐘的病人【參見特殊族群之使用(8.6)】。

5.6 骨流失和骨質礦化作用缺陷

骨質密度(Bone Mineral Density)

在臨床試驗中HIV-1感染的成人中，TDF (COMPLERA®的其一成分)和骨質密度(BMD)些微下降及骨質代謝之生化數值增加有關，這表示骨骼代謝作用有增強的現象。在接受TDF的受試者中，血清副甲狀腺激素與1,25維生素D的濃度也較高。

曾針對兒童與青少年受試者進行評估TDF的臨床試驗。在正常情況下，兒童病人的BMD會快速升高。在2歲至18歲以下感染HIV-1的受試者中，骨骼影響和成人受試者中的觀察結果類似，這表示骨轉換率有升高的現象。在感染HIV-1並接受TDF治療的兒童受試者中，全身BMD的增加幅度比對照組小。在感染慢性B型肝炎之12至18歲以下的青少年受試者中也觀察到類似的趨勢。在所有的兒童試驗中，骨骼生長(身高)似乎未受到影響。

目前並不確知TDF相關的BMD與生化指標方面的變化，對長期的骨骼健康及骨折風險的影響。對有病理性骨折病史或有骨質疏鬆症或骨質流失之其他危險因子的成人及兒童病人，應考慮監測骨質密度(BMD)。雖然補充鈣質與維生素D的功效尚未被研究過，這些補充品可能對所有病人有益。如果懷疑發生骨骼異常的現象，應進行適當的會診。

骨質礦化作用缺陷

近端腎小管病變相關的骨軟化(osteomalacia)病例(臨床表現為骨頭疼痛或肢體疼痛甚至骨折)曾有通報與使用TDF有關【參見不良反應(6.2)】。近端腎小管病變的病例亦有通報關節疼痛和肌肉疼痛或無力的情形。具腎功能不足風險之病人在接受含有TDF產品時，若發生持續或惡化的骨頭及肌肉症狀，應注意是否有近端腎小管病變併發之低磷酸血症和骨軟化【參見警語及注意事項(5.5)】。

5.7 藥物交互作用

併用COMPLERA[®]和其他藥物可能會導致潛在的顯著藥物交互作用，有些可能引起【參見用法用量(2.5)、禁忌(4)及藥物交互作用(7)】：

- 因RPV暴露量降低導致COMPLERA[®]療效喪失和可能產生抗藥性。
- 較高的COMPLERA[®]成分暴露量可能導致臨床顯著藥物交互作用。

在健康受試者中，RPV 75毫克每日一次與300毫克每日一次 (COMPLERA[®]劑量的3倍和12倍) 已證實會延長心電圖中的QTc間隔。當與已知有誘發尖端扭轉型室性心搏過速(Torsade de Pointes)風險的藥物併用時，應考慮使用COMPLERA[®]的替代藥品【參見藥物交互作用(7)及臨床藥理學(12.2)】。

參見表4對於這些可能和已知的顯著藥物交互作用的預防和處理方法，包含建議劑量。在COMPLERA[®]治療前和治療期間應考慮潛在的

藥物交互作用，並在治療期間審視併用藥物。

5.8 乳酸中毒/嚴重肝腫大合併脂肪肝

在單獨使用核苷類似物(包括TDF和FTC，COMPLERA[®]的成分之一)或與其他抗反轉錄病毒藥物合併使用時，曾有發生乳酸中毒與嚴重肝腫大合併脂肪肝(包括死亡病例)的報告。如果臨床或實驗室的檢查結果顯示病人發生乳酸中毒或明顯的肝毒性反應(可能包括肝腫大與脂肪肝，即使轉胺酶未明顯升高)，則應暫停COMPLERA[®]治療。

5.9 免疫重建症候群

在接受合併式抗反轉錄病毒藥物(包括COMPLERA[®]的成分)治療的病人中，曾有發生免疫重建症候群的報告。在剛開始進行合併式抗反轉錄病毒藥物治療期間，免疫系統產生反應的病人可能會因不明顯或殘餘的伺機性感染(如禽鳥型分枝桿菌感染、巨細胞病毒感染、肺囊蟲肺

炎[PCP]、以及結核病) 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，曾有發生自體免疫疾患(如Graves氏症、多發性肌炎、Guillain-Barré氏症候群及自體免疫性肝炎)的報告；不過，開始發生的時間較為多樣，也可能在開始治療的許多個月後才發生。

6 不良反應

下列不良反應在本仿單的其他段落有較為詳盡的說明：

- 合併感染HIV-1與HBV的病人發生B型肝炎嚴重急性惡化【參見警語及注意事項(5.1)】。
- 皮膚和過敏反應【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)】。

- 憂鬱疾患【參見警語及注意事項(5.4)】。
- 新發生或更加惡化的腎功能損害【參見警語及注意事項(5.5)】。
- 骨流失和骨質礦化作用缺陷【參見警語及注意事項(5.6)】。
- 乳酸中毒/嚴重肝腫大合併脂肪肝【參見警語及注意事項(5.8)】。
- 免疫重建症候群【參見警語及注意事項(5.9)】。

6.1 臨床試驗經驗

由於臨床試驗的進行條件有很大的差異，因此，在一種藥物的臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率不能直接和另一種藥物之臨床試驗中的發生率相比較，也可能無法反映實務中所觀察到的發生率。

成人受試者之臨床試驗經驗的不良反應

未曾接受抗反轉錄病毒藥物治療之HIV-1感染成人病人

研究C209與C215

RPV與其他抗反轉錄病毒藥物併用之安全性評估的依據為針對感染HIV-1且未曾使用抗反轉錄病毒藥物治療之成人受試者所進行之第3期試驗〔TMC278-C209 (ECHO)與TMC278-C215 (THRIVE)〕中的1368位受試者的96週整合資料。共有686位受試者接受RPV合併其他抗反轉錄病毒藥物(背景治療藥物)的治療；其中大部份(N=550)都是使用FTC/TDF做為背景治療藥物。經隨機分配進入EFV對照組的受試者人數為682人，其中有546人使用FTC/TDF做為背景治療藥物【參見臨床研究(14)】。各治療組中之受試者的中位曝藥時間皆為104週。

第96週時，在接受RPV或EFV+FTC/TDF (背景治療藥物)之受試者中所觀察到的不良反應如表1所示。在第48週與第96週之間，並未發現任何新類型的不良反應。在此次群受試者中所觀察到的不良反應和在參

與這些研究之整體病人族群中所見者大致相同(參見EDURANT®的仿單)。

因發生不良反應 (不考慮嚴重程度)而停止使用RPV或EFV+FTC/TDF治療的受試者比例分別為2%及5%。最常導致停藥的不良反應為精神疾患：在RPV+FTC/TDF組中有9例(1.6%)，在EFV+FTC/TDF組中有12例(2.2%)。因發生皮疹而停藥的受試者在RPV+FTC/TDF組中有1例(0.2%)，在EFV+FTC/TDF組中有10例(1.8%)。

常見的不良反應：嚴重程度至少為中度(\geq 第2級)且在成人受試者中之通報率至少為2%的RPV或EFV的臨床不良反應如表1所示。

表1 在研究C209與C215中接受RPV或EFV合併FTC/TDF治療的成人受試者中，通報率至少為2%的不良反應^a (第2-4級) (第96週的分析結果)

代表名詞	RPV + FTC/TDF	EFV + FTC/TDF
	N=550	N=546
憂鬱疾患 ^b	2%	2%
頭痛	2%	2%
失眠	2%	2%
異常做夢	1%	3%
暈眩	1%	7%

噁心	1%	2%
皮疹	1%	5%

- a. 不良反應的發生頻率係以所有經評估認定和研究藥物有關的於治療期間出現的第2-4級不良事件為計算基礎。
- b. 包括被通報為憂鬱情緒、憂鬱症、煩躁不安、重鬱症、情緒改變、負面思維、自殺意圖、自殺念頭的不良反應。

Rilpivirine：在臨床研究C209與C215中接受RPV加任何允許使用之背景藥物治療的受試者中(N=686)，嚴重程度至少為中度(\geq 第2級)且發生率低於2%的不良反應包括(依身體系統分群)：嘔吐、腹瀉、腹部不適、腹痛、疲倦、膽囊炎、膽結石、食慾降低、嗜睡、睡眠障礙、焦慮、膜狀腎絲球腎炎、系膜增生性腎絲球腎炎、以及腎結石。

在病毒學達抑制狀態的HIV-1感染成人受試者

在穩定接受含蛋白酶抑制劑(經ritonavir增強)療法，且已達病毒學上抑制狀態的受試者轉換成COMPLERA[®]後，對COMPLERA[®]並無新發現的不良反應。然而，在轉換COMPLERA[®]後，不良反應的頻率增加20% (研究106)。

*Emtricitabine*與*Tenofovir DF*：在一項針對FTC與TDF合併另一種抗反轉錄病毒藥物所進行的第3期臨床試驗中，先前未曾接受治療之HIV-1感染受試者中最為常見且發生率至少為10%的不良反應為腹瀉、噁心、疲倦、頭痛、暈眩、憂鬱、失眠、異常做夢、以及皮疹。在先前曾接受治療或未曾接受治療並於臨床試驗中接受FTC或TDF合併其他抗反轉錄病毒藥物治療的受試者中，發生率至少為5%的不良反應包括腹痛、消化不良、嘔吐、發燒、疼痛、鼻咽炎、肺炎、竇炎、上呼

吸道感染、關節痛、背痛、肌痛、感覺異常、周邊神經病變(包括周邊神經炎與神經病變)、焦慮、咳嗽加劇、以及鼻炎。

曾有發生皮膚變色的報告，且在接受FTC治療之受試者中的發生頻率較高；其表現為手掌及/或腳底出現色素沉著過度的現象，通常屬於輕度的反應，並且沒有症狀。目前並不確知其發生機轉與臨床意義。

成人受試者中的實驗室檢驗異常

在研究C209與C215中使用RPV+FTC/TDF或EFV+ FTC/TDF治療的受試者中，於治療期間出現主要實驗室檢驗異常(第1 - 4級)(相當於最嚴重等級的毒性)的受試者比例如表2所示。

表2 在研究C209與C215中接受RPV或EFV合併FTC/TDF治療之成人受試者所通報的主要實驗室檢驗異常(第1-4級)(第96週的分析結果)

實驗室參數異常	DAIDS毒性範圍	RPV + FTC/TDF	EFV + FTC/TDF
		N=550	N=546
生化學			
肌酸酐升高			
第1級	1.1-1.3倍ULN	6%	1%
第2級	>1.3-1.8倍ULN	1%	1%
第3級	>1.8-3.4倍ULN	<1%	0

第4級	>3.4倍ULN	0	<1%
AST升高			
第1級	1.25-2.5倍ULN	16%	19%
第2級	>2.5-5.0倍ULN	4%	7%
第3級	>5.0-10.0倍ULN	2%	3%
第4級	>10.0倍ULN	1%	1%
ALT升高			
第1級	1.25-2.5倍ULN	19%	22%
第2級	>2.5-5.0倍ULN	5%	7%
第3級	>5.0-10.0倍ULN	1%	2%

第4級	>10.0倍ULN	1%	1%
總膽紅素升高			
第1級	1.1-1.5倍ULN	6%	<1%
第2級	>1.5-2.5倍ULN	3%	1%
第3級	>2.5-5.0倍ULN	1%	<1%
總膽固醇升高(空腹)			
第1級	200-239 mg/dL	14%	31%
第2級	240-300 mg/dL	6%	18%
第3級	>300 mg/dL	<1%	2%

LDL膽固醇升高(空腹)			
第1級	130-159 mg/dL	13%	28%
第2級	160-190 mg/dL	5%	13%
第3級	>190 mg/dL	1%	4%
三酸甘油脂升高(空腹)			
第2級	500-750 mg/dL	1%	2%
第3級	751-1200 mg/dL	1%	2%
第4級	>1200 mg/dL	0	1%

N=各治療組中的受試者人數。

ULN=正常值上限。

註：百分比的計算係以使用FTC+TDF做為背景治療藥物之ITT族群的受試者人數為基礎。

*Emtricitabine*或*Tenofovir DF*：以下乃是先前在其他臨床試驗中使用FTC或TDF合併其他抗反轉錄病毒藥物治療之受試者曾通報的第3或4級實驗室檢驗異常：胰澱粉酶升高(>2.0倍ULN)、血清澱粉酶升高(>175 U/L)、脂肪分解酶升高(>3.0倍ULN)、鹼性磷酸酶升高(>550 U/L)、血糖升高或降低(<40或>250 mg/dL)、尿糖升高(≥3+)、肌酸激酶升高(男性：>990 U/L；女性：>845 U/L)、嗜中性白血球降低(<750/mm³)、以及血尿增加(>75 RBC/HPF)。

腎上腺功能：針對使用RPV加任何允許使用之背景藥物治療之受試者(N=686)所進行的第3期試驗C209與C215的整合分析結果顯示，第96週時，RPV組的基底腎上腺皮質素和基礎值相比較的整體平均

變化為-0.69 (-1.12, 0.27) micrograms/dL，在EFV組中則為-0.02 (-0.48, 0.44) micrograms/dL。

在RPV組中，有43/588位(7.3%)基礎期250微克ACTH刺激試驗結果正常的受試者在試驗期間發生250微克ACTH刺激試驗結果異常(尖峰腎上腺皮質素濃度 $<18.1 \mu\text{g/dL}$)，而在EFV組中則有18/561位(3.2%)。在試驗期間發生250微克ACTH刺激試驗結果異常的受試者中，有14位RPV組受試者和9位EFV組受試者是在第96週發生250微克ACTH刺激試驗結果異常。整體而言，並未發現任何可明確歸因於腎上腺功能不全的嚴重不良事件、死亡或停止治療的病例。目前並不確知RPV組中之250微克ACTH刺激試驗結果異常率較高之現象的臨床意義。

血清肌酸酐：針對使用RPV加任何允許使用之背景藥物治療之受試者(N=686)所進行的第3期試驗C209與C215的整合分析結果顯示，在使

用RPV治療96週期間，血清肌酸酐有小幅升高的現象。此升高現象大部份都是發生於最初4週的治療期間，且在96週期間所觀察到的平均變化為0.1 mg/dL (範圍：-0.3至0.6 mg/dL)。在進入試驗時即併有輕度或中度腎功能損害之受試者中所觀察到的血清肌酸酐升高現象和腎功能正常的受試者大致相當。一般並不認為這些變化具有臨床關聯性，而且也沒有任何受試者因血清肌酸酐升高而停止治療。肌酸酐升高的現象在各種背景N(t)RTIs類藥物中都大致相同。

血脂：總膽固醇、LDL膽固醇及三酸甘油脂和基礎值相比較的變化如表3所示。

表3 在研究C209與C215中接受RPV或EFV合併FTC/TDF治療之成人受試者所通報的血脂值^a

	C209與C215試驗之第96週分析的整合數據							
	RPV + FTC/TDF N=550			EFV + FTC/TDF N=546				
	N	基礎期	第96週		N	基礎期	第96週	
平均值		平均值 (mg/ dL)	平均值 (mg/ dL)	平均 變化 ^b (mg/ dL)		平均值 (mg/ dL)	平均值 (mg/ dL)	平均 變化 ^b (mg/ dL)

總膽固醇 (空腹)	430	162	164	2	401	160	186	26
HDL-膽固醇 (空腹)	429	42	45	4	399	40	50	11
LDL-膽固醇 (空腹)	427	97	97	-1	397	96	110	14
三酸甘油脂 (空腹)	430	123	109	-14	401	127	133	6

N=各治療組中的受試者人數。

- a. 不包含在治療期間接受降血脂藥物治療的受試者。
- b. 和基礎值相比較的變化乃是在有基礎檢測值也有第96週檢測值之病人中的個別病人和基礎值相比較之變化的平均值。

合併感染B型及/或C型肝炎病毒的成人受試者：

在研究C209與C215中的合併感染B型或C型肝炎病毒並接受RPV治療的成人受試者中，肝臟酵素升高的發生率要高於接受RPV治療但未合併感染的受試者。在EFV組中也觀察到相同的升高現象。RPV在合併感染之受試者中的藥物動力學曝藥量和未合併感染的受試者大致相同。

兒童受試者之臨床試驗經驗的不良反應

Emtricitabine：在兩項較大型的開放性、非對照性兒童試驗(N=116)中，除了成人通報的不良反應之外，接受FTC治療的兒童受試者(3個月大至18歲以下)分別有7%及32%出現貧血與色素沉著過度的現象。進一步的資訊請參閱EMTRIVA®的仿單。

Rilpivirine：安全性評估的依據為單組開放性第2期試驗(TMC278-C213)

的48週分析結果；在這項試驗中，共有36位12至18歲以下、體重至少32公斤且未曾接受抗反轉錄病毒藥物治療的HIV-1感染病人接受RPV(25毫克每日一次)合併其他抗反轉錄病毒藥物的治療。受試者的中位曝藥時間為63.5週。並無任何受試者因發生不良反應而停止治療。和在成人中所見的不良反應相比較，並未發現任何新的不良反應。

有19位兒童受試者(52.8%)通報發生不良反應。大部份不良反應皆為第1或2級的反應。最常見且至少有2位受試者通報的不良反應(不考慮嚴重程度)包括頭痛(19.4%)、憂鬱(19.4%)、嗜睡(13.9%)、噁心(11.1%)、暈眩(8.3%)、腹痛(8.3%)、嘔吐(5.6%)及皮疹(5.6%)。

所觀察到的實驗室檢驗異常和成人中的觀察結果大致相同。進一步的資訊請參閱EDURANT®的仿單。

腎上腺功能

在試驗TMC278-G213中，第48週時的基底腎上腺皮質素和基礎值相比較的整體平均變化為增加1.59 (0.24, 2.93) µg/dL。

在30位基礎期250微克ACTH刺激試驗結果正常的受試者中，有6位(20%)在試驗期間發生250微克ACTH刺激試驗結果異常(尖峰腎上腺皮質素濃度<18.1 micrograms/dL)。其中有3位受試者是在第48週發生250微克ACTH刺激試驗結果異常。整體而言，並未發現任何可明確歸因於腎上腺功能不全的嚴重不良事件、死亡、或停止治療的病例。目前並不確知250微克ACTH刺激試驗結果異常之現象的臨床意義。

Tenofovir DF：在一項針對12至18歲以下之受試者所進行的兒童臨床試驗中，於接受TDF治療之兒童受試者中所觀察到的不良反應和成人TDF臨床試驗中的觀察結果一致【參見警語及注意事項(5.6)】。進一

步的資訊，包括骨質密度變化方面的資訊，請參閱VIREAD®的仿單。

6.2 上市後的使用經驗

在上市後病人使用含有RPV或TDF的療法期間曾發現下列不良反應。由於上市後的反應乃是源自不特定大小之族群的主動通報，因此並不一定能夠確切估算其發生頻率或確認其與使用藥物的因果關係。

COMPLERA®：

代謝與營養疾患

體重增加

皮膚與皮下組織疾患

嚴重皮膚與過敏反應包含DRESS (伴隨嗜伊紅性白血球增多與全身症狀的藥物反應)

Rilpivirine :

腎臟與泌尿系統疾患

腎病症候群

Emtricitabine :

並未發現任何可納入本節的上市後不良反應。

Tenofovir DF :

免疫系統疾患

過敏反應，包括血管性水腫

代謝與營養疾患

乳酸中毒、低血鉀、低磷酸鹽血症

呼吸道、胸腔與縱膈疾患

38

呼吸困難

胃腸道疾患

胰臟炎、澱粉酶升高、腹痛

肝膽疾患

脂肪肝、肝炎、肝臟酵素升高(以AST、ALT、 γ -GT最為常見)

皮膚與皮下組織疾患

皮疹

肌肉骨骼與結締組織疾患

橫紋肌溶解、軟骨症(其表現為骨骼疼痛，並可能會造成骨折)、肌肉無力、肌病變

腎臟與泌尿系統疾患

急性腎衰竭、腎衰竭、急性腎小管壞死、Fanconi氏症候群、近端腎小管病變、間質性腎炎(包括急性病例)、腎性尿崩症、腎功能不全、肌酸酐升高、蛋白尿、多尿

全身性疾患與投藥部位症狀

無力

以下這些列在上述身體系統標題下的不良反應可能是近端腎小管病變所造成的結果：橫紋肌溶解、軟骨症、低血鉀、肌肉虛弱、肌病、低磷酸鹽血症。

7 藥物交互作用

7.1 不建議併用其他抗反轉錄病毒藥物

因為COMPLERA[®]是一種完整的HIV-1感染症治療配方，治療HIV-1感染時不建議併用其他抗反轉錄病毒藥物。在此將不提供與其他抗反轉錄病毒藥物間之可能藥物交互作用的完整資訊。

本節將會說明COMPLERA[®]的臨床相關藥物交互作用。曾使用COMPLERA[®]的個別成分(FTC、RPV及TDF單方藥物)或使用COMPLERA[®]複方產品來進行藥物交互作用研究【參見用法用量(2)、禁忌(4)與臨床藥理學(12.3)】。

7.2 會誘導或抑制CYP3A酵素的藥物

Rilpivirine主要是透過細胞色素P450(CYP)3A的作用進行代謝，因此，會誘導或抑制CYP3A的藥物可能會影響RPV的廓清作用【參見禁

忌(4)、警語及注意事項(5.7)及臨床藥理學(12.3)】。將RPV與會誘導CYP3A的藥物併用可能會導致RPV的血中濃度降低以及病毒學療效反應降低，並可能會使病毒對RPV或對NNRTIs類藥物產生抗藥性。將RPV與會抑制CYP3A的藥物併用可能會導致RPV的血中濃度升高。

7.3 會升高胃中pH值的藥物

將RPV與會升高胃中pH值的藥物併用可能會導致RPV的血中濃度降低以及病毒學療效反應降低，並可能會使病毒對RPV或對NNRTIs類藥物產生抗藥性。禁止併用RPV和氫離子幫浦抑制劑，使用RPV和H₂受體拮抗劑時需要錯開給藥時間【參見禁忌(4)及臨床藥理學(12.3)】。

7.4 會影響腎功能的藥物

由於FTC與tenofovir主要都是透過腎絲球體過濾作用和腎小管主動分泌作用經由腎臟排出體外，因此，將COMPLERA[®]與會降低腎

42

功能或競爭腎小管主動分泌作用的藥物併用時，可能會升高FTC、tenofovir及/或其他透過腎臟排除之藥物的血中濃度。透過腎小管主動分泌作用排出體外的一些藥物包括(但不侷限於)acyclovir、adefovir dipivoxil、cidofovir、ganciclovir、valacyclovir、valganciclovir以及aminoglycosides(例如gentamicin)和高劑量或多種NSAID藥物【參見警語及注意事項(5.5)】。

7.5 會延長QT間期的藥物

在RPV與會延長心電圖中之QTc間隔的藥物發生藥效學交互作用的可能性方面，現有的資料相當有限。一項針對健康受試者所進行的研究顯示，RPV 75毫克每日一次及300毫克每日一次(COMPLERA[®]劑量的3倍和12倍)會延長心電圖中的QTc間隔【參見警語及注意事項(5.7)及臨床藥理學(12.2)】。併用已知有誘發尖端扭轉型室性心搏過速

(Torsade de Pointes)風險的藥物時應考慮COMPLERA®的替代藥物。

7.6 重大的藥物交互作用

COMPLERA®的重要交互作用資訊摘列於表4。在此所論及的藥物交互作用乃是源自個別使用FTC、RPV或TDF或使用COMPLERA®複方產品所進行的研究，或者是其潛在藥物交互作用【參見臨床藥理學(12.3)，表9-14】。禁用的藥物【參見禁忌(4)】。

表4 重大^a的藥物交互作用

併用藥物的類別： 藥物名稱	對藥物濃度的影響 ^b	臨床建議
<p>制酸劑： 制酸劑(如氫氧化鋁、 氫氧化鎂、或碳酸鈣)</p>	<p>↔ RPV (於投予RPV的至少2 小時之前或至少4小 時之後服用制酸劑)</p> <p>↓ RPV (同時服用)</p>	<p>制酸劑僅可於投予 COMPLERA[®]的至少 2小時之前或至少4小 時之後投予。</p>

抗痙攣藥物： carbamazepine oxcarbazepine phenobarbital phenytoin	↓ RPV	禁止併用，因為可能導致病毒學反應喪失和產生抗藥性。
--	-------	---------------------------

<p>抗分枝桿菌藥：</p> <p>rifampin</p> <p>rifapentine</p> <p>rifabutin</p>	<p>↓ RPV</p> <p>↓ RPV^c</p>	<p>禁止併用，因為可能導致病毒學反應喪失和產生抗藥性。</p> <p>若COMPLERA[®]與rifabutin併用時，建議增加每日一次25毫克的RPV (EDURANT[®])與COMPLERA[®]隨餐服用。</p>
--	---------------------------------------	---

<p>Azole類抗黴菌劑： fluconazole itraconazole ketoconazole posaconazole voriconazole</p>	<p>↑ RPV ^{c,d} ↓ ketoconazole ^{c,d}</p>	<p>將COMPLERA[®]與azole類抗黴菌劑合併投予時，並不須調整劑量。將azole類抗黴菌劑與COMPLERA[®]合併投予時，應進行臨床監視，以防發生突破性黴菌感染。</p>
<p>糖皮質類固醇(全身性)： dexamethasone (超過單一劑量)</p>	<p>↓ RPV</p>	<p>禁止併用，因為可能導致病毒學反應喪失和產生抗藥性。</p>

<p>C型肝炎抗病毒劑： ledipasvir/sofosbuvir sofosbuvir/velpatasvir sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir</p>	<p>↑ tenofovir^c</p>	<p>對同時接受COMPLERA[®]與HARVONI[®] (ledipasvir/sofosbuvir)、EPCLSA[®] (sofosbuvir/velpatasvir) 或VOSEVI[®] (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir) 治療的病人，應監視是否發生與TDF相關的不良反應。</p>
---	--------------------------------	--

<p>H₂受體拮抗劑： cimetidine famotidine nizatidine ranitidine</p>	<p>↔ RPV ^{c,d} (於投予RPV的12小時之前或投予RPV的4小時之後服用famotidine) ↓ RPV ^{c,d} (於投予RPV的2小時之前服用famotidine)</p>	<p>H₂受體拮抗劑僅可於投予COMPLERA[®]的至少12小時之前或至少4小時之後投予。</p>
<p>草藥製劑： 聖約翰草(<i>Hypericum perforatum</i>)</p>	<p>↓ RPV</p>	<p>禁止併用，因為可能導致病毒學反應喪失和產生抗藥性。</p>

巨環類或酮內酯類抗生素： clarithromycin erythromycin telithromycin	↑ RPV ↔ clarithromycin ↔ erythromycin ↔ telithromycin	可能的話，應考慮改用替代藥物，如 azithromycin。
---	--	--------------------------------

<p>麻醉性鎮痛劑： methadone</p>	<p>↓ R(-) methadone^c ↓ S(+) methadone^c ↔ RPV^c ↔ methadone^c (與tenofovir併用)</p>	<p>剛開始將methadone與COMPLERA[®]合併投予時，並不須調整劑量。不過還是建議進行臨床監視，因為有些病人可能須要調整methadone的維持治療劑量。</p>
------------------------------	--	---

氫離子幫浦抑制劑： 如dexlansoprazole、 esomeprazole、 lansoprazole、 omeprazole、 pantoprazole、 rabeprazole	↓ RPV	禁止併用，因為可能導致病毒學反應喪失和產生抗藥性。
--	-------	---------------------------

- a. 本表並非包含所有的交互作用。
- b. 升高=↑；降低=↓；無任何影響=↔
- c. 此交互作用曾經過一項臨床研究的評估。表中所列的所有其他藥物-藥物交互作用皆為預測會發生的交互作用。
- d. 此項交互作用研究的進行乃是採用高於建議劑量的RPV以評估對併

用藥物的最大影響。此用藥建議也適用於建議劑量(25毫克每日一次)的RPV。

7.7 與COMPLERA[®]間無任何曾觀察到交互作用的藥物

在FTC 與下列藥物之間未曾觀察到任何具臨床意義的藥物交互作用：famciclovir、ledipasvir/sofosbuvir、sofosbuvir/velpatasvir、sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir或TDF。

在針對健康受試者所進行的研究中，未曾於TDF與下列藥物之間發現任何具臨床意義的藥物交互作用：entecavir、methadone、口服避孕藥、ribavirin、sofosbuvir、或tacrolimus。

在RPV與下列藥物之間未曾觀察到任何具臨床意義的藥物交互作用：acetaminophen、atorvastatin、chlorzoxazone、ethinyl estradiol、ledipasvir/sofosbuvir、norethindrone、sildenafil、simeprevir、

sofosbuvir、sofosbuvir/velpatasvir、sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir或TDF。RPV對digoxin或metformin的藥物動力學並不會造成具臨床意義的影響。

8 特殊族群之使用

8.1 懷孕

風險摘要

APR (抗反轉錄病毒藥物孕婦登錄中心)的現有資料顯示，第一孕期之emtricitabine (FTC)、rilpivirine (RPV)或tenofovir (TDF)的整體出生缺陷發生率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%)並無任何差異【參見試驗資料】。在臨床試驗中，與產後期相比，懷孕期間的rilpivirine總曝露量

通常較低【參見臨床藥理學(12.3)】。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%。

根據在產後期間完成臨床試驗的HIV-1感染懷孕女性使用RPV為基礎的療法經驗，對在懷孕前已接受穩定含RPV療法及已達病毒學抑制(HIV-1 RNA小於50 copies/mL)的懷孕病人，不需要調整劑量。懷孕期間曾發現RPV曝露量較低的現象，因此應密切監測病毒量【參見試驗資料及臨床藥理學(12.3)】。

在動物研究中，在器官發育期間分別投予COMPLERA®個別成分時，其曝露量高達這些成分在COMPLERA®中曝露量的60和120倍(FTC，分別為小鼠和兔子)與15和70倍(RPV，分別為大鼠和兔子)，以及依體表面積比較之TDF人類劑量的14和19倍(分別為大鼠和兔子)，並未

發現不良發育的影響【參見試驗資料】。相同地，經由哺乳投予小鼠FTC和投予大鼠RPV，其暴露量分別為這些成分在每日建議劑量COMPLERA[®]下的高達約60和63倍，並未發現不良發育的影響。當經由哺乳投予大鼠後代TDF，其tenofovir暴露量約為每日建議劑量COMPLERA[®]下的14倍，並未發現不良反應。

試驗資料

人體試驗資料

根據APR的前瞻性報告，懷孕期間曝露於COMPLERA[®]成分的整體重大出生缺陷發生率和MACDP之美國參考人口中的重大出生缺陷背景發生率相似。APR的方法學限制包括使用MACDP作為外部比較組。使用外部比較組的限制包括方法學和族群的差異，以及潛在疾病造成的混淆。

Emtricitabine：根據APR的前瞻性報告，懷孕期間曝露於含FTC療法造成的活產兒中(包括超過2,750位曝露於第一孕期和超過1,200位曝露於第二/三孕期)，使用FTC的整體重大出生缺陷發生率和MACDP之美國參考人口中的重大出生缺陷背景發生率2.7%相比並無增加。在第一孕期曝露於含FTC療法的活產兒中，重大出生缺陷發生率為2.4% (95% CI: 1.9%至3.1%)，在第二/三孕期曝露於含FTC療法則為2.3% (95% CI: 1.5%至3.3%)。

Rilpivirine：一項涵蓋19位HIV-1感染之懷孕受試者的臨床試驗曾於第二與第三孕期及產後期間針對RPV合併一種背景療法進行評估。在收錄時每位受試者正接受RPV為基礎的療法。12位受試者於產後期(產後6-12週)完成試驗，有6位受試者的懷孕結果遺失。與產後(6-12週)相比，懷孕期間的整體RPV曝露量(C_{0h} 和AUC)降低約30至40%。第二孕期、第三孕期及產後期的RPV蛋白結合狀況相似(>99%)【參見臨床藥58

理學(12.3)】。1位受試者由於懷疑早期破水，在懷孕25週妊娠發生胎兒死亡後停止試驗。在原達到病毒學抑制(小於50 copies/mL)的12位受試者中，在第三孕期訪視有10位受試者(83.3%)和6-12週產後訪視有9位受試者(75%)仍維持病毒學反應。有2位受試者因退出(1位受試者對研究藥物缺乏遵囑性而另1位受試者收回同意)而缺少第三孕期訪視期間的病毒學結果。在10位有HIV檢測結果的嬰兒中，在生產時和產後16週的HIV-1檢測結果皆為陰性(全部10位嬰兒都接受zidovudine作為預防性治療)。RPV在懷孕和產後期間皆有良好耐受性。與HIV-1感染之成人中已知的RPV安全性概況比較，目前尚無更新的安全性發現。

根據APR的前瞻性報告，懷孕期間曝露於含RPV療法造成的活產兒中(包括超過290位曝露於第一孕期和超過160位曝露於第二/三孕期)，使用RPV的整體重大出生缺陷發生率和MACDP之美國參考人口中的重

大出生缺陷背景发生率2.7%相比並無顯著增加。在暴露於含RPV療法的活產兒中，第一孕期的重大出生缺陷發生率為1.0% (95% CI: 0.2%至2.9%)，在第二/三孕期則為1.2% (95% CI: 0.2%至4.4%)。

Tenofovir DF：根據APR的前瞻性報告，懷孕期間暴露於含TDF療法造成的活產兒中(包括超過3,500位暴露於第一孕期和超過1,500位暴露於第二/三孕期)，整體重大出生缺陷發生率和MACDP之美國參考人口中的重大出生缺陷背景發生率2.7%相比並無增加。在暴露於含TDF療法的活產兒中，第一孕期的重大出生缺陷發生率為2.3% (95% CI: 1.8%至2.9%)，在第二/三孕期則為2.2% (95% CI: 1.6%至3.1%)。

動物資料

Emtricitabine：在器官發育期間(分別為妊娠第6至15天和7至19天)，FTC以口服給予懷孕小鼠(0、250、500或1000毫克/公斤/日)和兔子60

(0、100、300或1000毫克/公斤/日)。胚胎-胎兒毒性研究中，小鼠和兔子的FTC曝露量(AUC)要比人類在每天建議劑量下所達到的曝露量分別高出約60和120倍，未發現顯著毒理學影響。在小鼠產前/後發育研究中，口服給予FTC劑量高達1,000毫克/公斤/日，從產前(子宮內)至性成熟的後代中，其每日曝露(AUC)於比人類在每天建議劑量下高出約60倍的曝露量，未發現與藥物直接相關的顯著不良反應。

Rilpivirine：在器官發育期間(分別為妊娠第6至17天和6至19天)，RPV以口服給予懷孕大鼠(40、120或400毫克/公斤/日)和兔子(5、10或20毫克/公斤/日)。胚胎-胎兒毒性研究中，大鼠和兔子的RPV曝露量要比人類在建議劑量每天25毫克下所達到的曝露量高出15 (大鼠)和70 (兔子)倍，未發現顯著毒理學影響。在RPV產前/後發育研究中，哺乳期間給予大鼠高達400毫克/公斤/日，在後代中未發現與藥物直接相關的顯著不良反應。

Tenofovir DF：在器官發育期間(分別為妊娠第7至17天和6至18天)，TDF以口服給予懷孕大鼠(0、50、150或450毫克/公斤/日)和兔子(0、30、100或300毫克/公斤/日)。胚胎-胎兒毒性研究中，TDF在大鼠和兔子劑量分別為依體表面積比較之人類劑量的14和19倍，未發現顯著毒理學影響。在大鼠產前/後發育研究中，口服給予TDF劑量高達600毫克/公斤/日，其後代的tenofovir曝露量比人類在COMPLERA[®]每天建議劑量下高出約2.7倍，未發現不良反應。

8.2 哺乳

風險摘要

美國疾病管制及預防中心建議，感染HIV的母親不要為她們的嬰兒餵哺母乳，以避免產後傳染HIV的危險。

根據發表文獻，顯示FTC和tenofovir會出現於人類乳汁。目前並無關

於RPV是否會出現於人類乳汁的資料。RPV會出現於大鼠的乳汁中【參見試驗資料】。

目前未知COMPLERA[®]的成分是否會影響乳汁生成或接受哺乳的兒童。由於有以下風險：(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)和(3)接受哺乳的嬰兒發生不良反應(和在成人所觀察到的類似)，應囑咐母親在接受COMPLERA[®]治療時不要餵哺母乳。

試驗資料

Rilpivirine：在動物中，尚未執行過評估RPV直接分泌進入乳汁的研究；然而，經由乳汁的曝露(劑量高達400毫克/公斤/日)，RPV可在仔鼠中檢測出。

8.4 兒童之使用

COMPLERA[®]作為一個治療HIV-1感染的完整療法，用於12歲(含)以上

且體重至少35公斤之兒童受試者的安全性與療效已被確立【參見用法用量(2.2)】。

有設計良好且具對照組的研究在HIV-1感染的成人中評估RPV+FTC+TDF，以及COMPLERA[®]各成分(RPV、FTC及TDF)在兒童研究的資料，可支持COMPLERA[®]使用於此年齡且體重至少35公斤的族群【參見臨床藥理學(12.3)和臨床研究(14.2)】。

COMPLERA[®]應只使用於體重至少35公斤的兒童病人。因為COMPLERA[®]是一種固定劑量複方錠劑，無法調整COMPLERA[®]的劑量以使用於體重較輕的病人。COMPLERA[®]用於體重小於35公斤之兒童病人的安全性與療效尚未確立【參見不良反應(6.1)和臨床藥理學(12.3)】。

8.5 老年人之使用

FTC、RPV或TDF的臨床研究中所收錄的65歲(含)以上的受試者人數皆不足以確認他們的療效反應是否不同於較年輕的病人。一般而言，為老年病人選擇劑量時都應特別謹慎，因為老年人較常併有肝臟、腎臟或心臟功能衰退的問題，也較常併有其他疾病或同時使用其他藥物治療【參見臨床藥理學(12.3)】。

8.6 腎功能不全

由於COMPLERA[®]是一種固定劑量的複方製劑，無法調整劑量，不建議用於中度、重度或末期腎功能不全(肌酸酐廓清率低於50毫升/分鐘)的病人，或是須接受洗腎治療的病人【參見警語及注意事項(5.5)和臨床藥理學(12.3)】。

8.7 肝功能不全

對輕度(Child-Pugh Class A)或中度(Child-Pugh Class B)肝功能受損的病人，不須調整COMPLERA®的劑量。目前尚未針對重度肝功能不全(Child-Pugh Class C)的病人進行過COMPLERA®的研究【參見臨床藥理學(12.3)】。

10 過量

如果用藥過量，應監視病人是否出現毒性的跡象。COMPLERA®使用過量時的治療主要為一般性的支持措施，包括監視生命徵象與ECG(QT間隔)，以及觀察病人的臨床狀況。

Emtricitabine：若於投予FTC後的1.5小時內開始進行血液透析治療，在3小時透析期間約可移除30%的FTC劑量(血液流速為400毫升/分)

鐘，透析液流速為600毫升/分鐘)。尚未知FTC是否可透過腹膜透析移除。

Rilpivirine：RPV過量並無特定的解毒劑。人類使用RPV過量的經驗相當有限。由於RPV會與血漿蛋白高度結合，因此洗腎不太可能達到將RPV明顯移除的效果。

Tenofovir DF：血液透析可有效移除tenofovir，萃取係數約為54%。投予單劑300毫克的TDF之後，在4小時的血液透析期間約可移除10%所投予的tenofovir劑量。

11 性狀說明

COMPLERA[®]為固定劑量複方錠劑，含有FTC、rilpivirine hydrochloride及TDF。

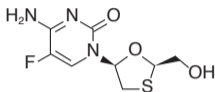
Emtricitabine (FTC)是一種經由合成得到之cytidine核苷類似物。Rilpivirine (RPV)是一種非核苷反轉錄酶抑制劑。Tenofovir disoproxil fumarate (TDF)在體內會轉化成tenofovir，tenofovir是一種腺苷單磷酸(adenosine 5'-monophosphate)之開環核苷酸類似物[acyclic nucleoside phosphonate (nucleotide) analog]。

COMPLERA[®]錠劑係口服給藥。每顆錠劑含有200毫克FTC、27.5毫克rilpivirine hydrochloride (相當於25毫克RPV)及300毫克TDF (相當於245毫克tenofovir disoproxil)等活性成分。本錠劑含有下列非活性成分：交聯羧甲基纖維素鈉(croscarmellose sodium)、單水乳糖

(lactose monohydrate)、硬脂酸鎂(magnesium stearate)、微晶纖維素(microcrystalline cellulose)、聚山梨醇酯20 (Polysorbate 20)、聚維酮(povidone)、預糊化澱粉(pregelatinized starch)。本錠劑覆有一層膜衣，膜衣的材料包括食用藍色二號鋁麗基(Indigo carmine / FD&C Blue #2 aluminum lake)、食用黃色五號鋁麗基(Sunset Yellow / FD&C Yellow #6 aluminum lake)、羥丙甲纖維素(hypromellose)、紅色氧化鐵(red iron oxide)、單水乳糖(lactose monohydrate)、聚乙二醇(polyethylene glycol)、二氧化鈦(titanium dioxide)、三乙酸甘油酯(triacetin)。

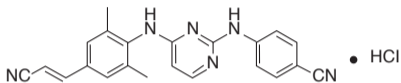
Emtricitabine：FTC化學名為5-fluoro-1-[(2*R*,5*S*)-2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]cytosine。Emtricitabine是一種帶有硫基之cytidine類似物其(-)鏡像異構物，與其他cytidine類似物不同之處在於第5位置上接有一個氟取代基。

其分子式為 $C_8H_{10}FN_3O_3S$ ，分子量為247.24。其結構式如下：



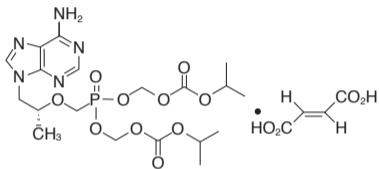
FTC為白色至灰白色的結晶粉末，在25°C的溫度下，其在水中的溶解度約為112毫克/毫升。

Rilpivirine：RPV為一種氯化氫鹽類。*Rilpivirine hydrochloride*化學名為4-[[4-[[4-[(E)-2-cyanoethenyl]-2,6-dimethylphenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrile monohydrochloride。其分子式為C₂₂H₁₈N₆•HCl，分子量為402.88。*Rilpivirine hydrochloride*其結構式如下：



Rilpivirine hydrochloride 為白色至近乎白色粉末。Rilpivirine hydrochloride 於絕大部分 pH 範圍內水溶液中幾乎不溶。

Tenofovir DF：TDF 是一種 tenofovir 之 bisisopropoxy-carbonyloxymethyl ester 衍生物之反丁烯二酸鹽類。TDF 化學名為 9-[(R)-2 [[bis[[isopropoxycarbonyl]oxy]methoxy]phosphinyl]methoxy]propyl adenine fumarate (1:1)。其分子式為 $C_{19}H_{30}N_5O_{10}P \cdot C_4H_4O_4$ ，分子量為 635.52。其結構式如下：



TDF為白色至灰白色結晶粉末，在25°C溫度下，其水中溶解度為13.4毫克/毫升。除非另有說明，所有劑量以TDF縮寫方式表示)。

12 臨床藥理學

12.1 作用機制

COMPLERA[®]是一種由FTC、RPV及TDF等抗反轉錄病毒藥物所組成的固定劑量複方製劑【參見微生物學(12.4)】。

12.2 藥效學

對心電圖的影響

在一項隨機分組並以安慰劑和活性藥物(moxifloxacin 400毫克每日一次)進行對照的交叉研究中，曾針對60位健康成人評估RPV在25毫克每日一次的建議劑量下對QTcF間期的影響，評估的方式為在達到穩定狀態後於24小時期間進行13次檢測。以基礎值修正後之QTcF間期和安慰劑相比較的對應時間最大平均(95%信賴區間上限)差異為2.0 (5.0)毫秒(亦即低於會引發臨床顧慮的閾值)。

針對健康成人以RPV劑量75毫克每日一次及300毫克每日一次 (COMPLERA[®]劑量的3倍和12倍)進行研究時，以基礎值修正後之QTcF間期和安慰劑相比較的對應時間最大平均(95%信賴區間上限)差異分別為10.7 (15.3)與23.3 (28.4)毫秒。在穩定狀態下投予75毫克每日一次及300毫克每日一次之RPV所達到的平均穩定狀態C_{max}分別要比投予25毫克每日一次之建議劑量的RPV時所達到的平均C_{max}高出2.6倍與6.7倍【參見警語及注意事項(5.7)】。

12.3 藥物動力學

COMPLERA[®]：對健康受試者(N=34)於進食狀態下(餐食的總熱量約為400大卡，並含有約13克的脂肪)投予單劑COMPLERA[®]之後，RPV、FTC及tenofovir的曝藥量和投予EMTRIVA[®]膠囊(200毫克)加EDURANT[®]錠劑(25毫克)加VIREAD[®]錠劑(300毫克)後的曝藥量具有生體相等性。

對健康受試者於空腹狀態下投予單劑COMPLERA[®]之後，RPV的曝藥量要比投予EMTRIVA[®]膠囊(200毫克)加EDURANT[®]錠劑(25毫克)加VIREAD[®]錠劑(300毫克)後的曝藥量高出約25%，FTC與tenofovir的曝藥量則大致相當(N=15)。

吸收、分布、代謝和排除

COMPLERA[®]成分的藥物動力學特性如表5所示。RPV、FTC及tenofovir的藥物動力學參數如表6所示。

表5：COMPLERA[®]成分的藥物動力學特性

	RPV	FTC	Tenofovir
吸收			
T _{max} (h)	4-5	1-2	1

空腹生體可用率% ^a	NC	93	25 ^f
輕食的影響(相對於空腹) ^b	↑ 9%	↔	↑ 28%
標準飲食的影響(相對於空腹) ^b	↑ 16%	↔	↑ 38%
分布			
與人體血漿蛋白結合%	~99	< 4	< 0.7
蛋白結合資料之來源	體外	體外	體外
代謝			
代謝	CYP3A	無顯著代謝	

排除			
主要排除方式	代謝	腎絲球過濾和主動腎小管分泌	
CL _{renal} ^c (mL/min)	NC	213 ± 89	243 ± 33
t _{1/2} (h) ^d	50	10	17
尿排除的劑量% ^c	6	86	70-80
糞便排除的劑量% ^c	85	~14	NC

NC = 無法計算

a. 中位數

b. 根據計算幾何平均比率[進食/空腹]的AUC數值變化%。COMPLERA[®]輕食=390千卡，脂肪12公克；COMPLERA[®]標準飲食=540千卡，脂

- 肪21公克。尚未評估高脂肪飲食。上升=↑；降低=↓；無影響=↔
- c. 平均值±標準差
- d. $t_{1/2}$ 為末端血漿半衰期中位數。
- e. 恆量試驗(mass balance studies)的劑量：FTC (FTC多重劑量10天後給予單一劑量 $[^{14}\text{C}]$ FTC)；RPV (給予單一劑量 $[^{14}\text{C}]$ RPV)；尚未對tenofovir執行恆量試驗。
- f. VIREAD[®]的tenofovir口服生體可用率。

表6：HIV感染成人中RPV、FTC及tenofovir的藥物動力學參數

參數	RPV ^a	FTC ^b	Tenofovir ^c
平均值±標準差			
C_{\max} (µg/mL)	NA	1.80 ± 0.72^d	0.30 ± 0.09

AUC _{tau} (µg·hr/mL)	2.24 ± 0.85 ^d	10.0 ± 3.12 ^d	2.29 ± 0.69 ^e
C _{0h} (µg/mL)	0.08 ± 0.04 ^d	0.09 ± 0.07 ^d	NA

NA=不適用；SD=標準差

- a. 未曾接受抗反轉錄病毒治療的HIV-1感染成人受試者中每日一次RPV 25毫克的預估族群藥物動力學(第三期試驗的96週整合資料；n=679)
- b. 多重劑量FTC 200毫克口服給予HIV-1感染受試者(n=20)
- c. 空腹狀態時，單一劑量TDF 300毫克給予HIV-1感染受試者
- d. 穩定狀態時的數值資料
- e. AUC_{0-24h}

特定族群

老年病人

目前尚未充分評估過FTC、RPV及tenofovir在老年人(65歲[含]以上)中的藥物動力學【參見特殊族群之使用(8.5)】。

兒童病人

目前尚未使用COMPLERA[®]錠劑進行過兒童試驗。兒童方面的資料係源自使用COMPLERA[®]個別成分所進行的試驗【參見特殊族群之使用(8.4)】。

Emtricitabine：曾針對27位13至17歲、感染HIV-1並接受每日6毫克/公斤(不超過240毫克之最高劑量)之口服溶液或每日一顆200毫克膠囊治療的兒童受試者評估FTC穩定狀態的藥物動力學；在27位此年齡群的

受試者中，有26位接受200毫克FTC膠囊的治療。 C_{max} 與AUC的平均值(\pm SD)分別為 2.7 ± 0.9 微克/毫升與 12.6 ± 5.4 微克·小時/毫升。在12至18歲以下之兒童受試者中所達到的暴露量和接受每日一次200毫克之成人所達到的暴露量大致相當。

Rilpivirine：RPV在12至18歲以下、感染HIV-1、未曾使用抗反轉錄病毒藥物治療並接受RPV 25毫克每日一次治療之兒童受試者中的藥物動力學和在感染HIV-1、未曾使用抗反轉錄病毒藥物治療並接受RPV 25毫克每日一次治療之成人中的藥物動力學大致相當(參見表7)。試驗C213顯示，體重並不會對RPV在兒童受試者中的藥物動力學造成任何具臨床意義的影響(33至93公斤)。

表7 RPV 25毫克每日一次在12至18歲以下、感染HIV-1且未曾使用反轉錄病毒藥物治療之兒童受試者中的族群藥物動力學評估結果 (第2期試驗的48週數據)

參數	RPV 25毫克每日一次 N=34
AUC _{24h} (ng•h/mL)	
平均值±標準偏差	2424 ± 1024
中位數(範圍)	2269 (417-5166)
C _{0h} (ng/mL)	
平均值±標準偏差	85 ± 40
中位數(範圍)	79 (7-202)

Tenofovir DF：曾針對8位感染HIV-1的兒童受試者(12至18歲以下)評估tenofovir的穩定狀態藥物動力學。 C_{max} 與 AUC_{tau} 的平均值(\pm SD)分別為 0.38 ± 0.13 微克/毫升與 3.39 ± 1.22 微克·小時/毫升。這些接受每日口服TDF 300毫克治療之兒童受試者所達到的tenofovir曝藥量和接受每日一次TDF 300毫克之成人所達到的曝藥量大致相當。

性別

FTC、RPV與TDF在性別上並未發現具臨床關聯性的藥物動力學差異。

種族

Emtricitabine：在投予FTC後並未發現和種族有關的藥物動力學差異。

Rilpivirine：在HIV-1感染受試者的RPV族群藥物動力學分析中，顯示種族對RPV曝露量並不會造成具臨床關聯性的影響。

Tenofovir DF：由於高加索人以外之種族和民族的族群人數不足，無

法充分確認這些族群在投予TDF後的藥物動力學差異。

腎功能不全的病人

*Emtricitabine*與*Tenofovir DF*：FTC與TDF的藥物動力學在腎功能不全的受試者中會有所改變。在肌酸酐廓清率低於50毫升/分鐘或患有末期腎病並須接受洗腎治療的受試者中，FTC與tenofovir的 C_{max} 與AUC會升高【參見警語及注意事項(5.5)及特殊族群之使用(8.6)】。

Rilpivirine：群體藥物動力學分析的結果顯示，RPV在感染HIV-1且輕度腎功能不全之受試者中的曝藥量和感染HIV-1但腎功能正常的受試者大致相當。RPV在中度或重度腎功能不全之病人或末期腎病病人中的藥物動力學相關資料極為有限或無任何資料，但RPV的濃度可能會因腎功能障礙導致藥物的吸收、分佈及代謝發生改變而升高【參見特殊族群之使用(8.6)】。

肝功能不全的病人

Emtricitabine：目前尚未針對肝功能不全的病人研究過FTC的藥物動力學；不過，由於FTC並非明顯透過肝臟酵素代謝，因此，肝功能不全所造成的影響應該相當有限。

Rilpivirine：RPV主要是在肝臟進行代謝與排除。一項針對8名輕度肝功能不全(Child-Pugh score A)之受試者與8名條件相符之對照受試者進行比較，並針對8名中度肝功能不全(Child-Pugh score B)之受試者與8名條件相符之對照受試者進行比較的研究顯示，在輕度肝功能不全的受試者中，RPV的多重劑量曝藥量會高出47%，在中度肝功能不全的受試者中則會高出5%。RPV尚未在重度肝功能不全(Child-Pugh score C)的受試者中研究過【參見特殊族群之使用(8.7)】。

Tenofovir DF：曾針對未感染HIV的中至重度肝功能不全的受試者投予

一劑300毫克之TDF後的tenofovir的藥物動力學研究。在肝功能不全的受試者中，和正常肝功能的受試者相比較，tenofovir的藥物動力學並無任何明顯的變化。

合併感染B型及/或C型肝炎病毒

目前尚未充分評估過FTC與TDF在合併感染B型及/或C型肝炎病毒之病人中的藥物動力學。群體藥物動力學分析的結果顯示，合併感染B型及/或C型肝炎病毒並不會對RPV的曝藥量造成任何具臨床關聯性的影響。

懷孕及產後

在懷孕期間(相似於第二和第三孕期)使用每日一次RPV 25毫克做為抗反轉錄病毒療法的一部份後，所達到的整體RPV暴露量(C_{0h} 和 AUC_{24h})低於產後所達到暴露量的30至40% (參見表8)。然而，懷孕期間的暴

露量和含RPV療法之第三期試驗所得到的暴露量並無顯著差異。根據RPV的暴露量-反應關係，此降低現象在病毒學抑制的病人中不具臨床相關性。第二孕期、第三孕期和產後具相似的RPV蛋白結合(>99%)。

表8：於第2孕期、第3孕期及產後使用每日一次RPV 25毫克做為抗反轉錄病毒療法之一部份後的整體RPV藥物動力學結果

整體RPV藥物動力學 (平均值±標準偏差， t_{max} ：中位數[範圍])	產後(6-12週) (n=11)	第2孕期 (n=15)	第3孕期 (n=13)
C_{0h} ，ng/mL	111 ± 69.2	65.0 ± 23.9	63.5 ± 26.2
C_{min} ，ng/mL	84.0 ± 58.8	54.3 ± 25.8	52.9 ± 24.4
C_{max} ，ng/mL	167 ± 101	121 ± 45.9	123 ± 47.5

t_{\max} , h	4.00 (2.03-25.08)	4.00 (1.00-9.00)	4.00 (2.00-24.93)
AUC _{24h} , ng.h/mL	2714 ± 1535	1792 ± 711	1762 ± 662

藥物交互作用研究

Rilpivirine : RPV主要是透過細胞色素CYP3A的作用進行代謝，會誘導或抑制CYP3A的藥物可能會影響RPV的清除。將COMPLERA[®]與會誘導CYP3A的藥物併用可能會導致RPV的血中濃度降低及病毒學療效反應降低，並可能會引發抗藥性。將COMPLERA[®]與會抑制CYP3A的藥物併用可能會導致RPV的血中濃度升高。將COMPLERA[®]與會升高胃中pH值的藥物併用可能會導致RPV的血中濃度降低及病毒學療效反應喪失，並可能會導致對RPV或NNRTIs類藥物產生抗藥性。

在每日一次25毫克的劑量下，rilpivirine不太可能會對透過CYP酵素代謝之藥物的曝藥量造成具臨床關聯性的影響。

*Emtricitabine*與*Tenofovir DF*：體外試驗與臨床藥物動力學藥物-藥物交互作用研究都顯示，FTC與tenofovir和其他藥物以CYP為媒介的交互作用可能性極低。

FTC與tenofovir主要都是透過腎絲球體過濾作用和腎小管主動分泌作用經由腎臟排出體外。目前尚未發現任何和競爭腎臟分泌作用有關的藥物-藥物交互作用；不過，當FTC及TDF和透過腎小管主動分泌作用排出體外的藥物併用可能會升高FTC、tenofovir及/或併用藥物的濃度【參見藥物交互作用(7.4, 7.6)】。

會降低腎功能的藥物可能會升高FTC及/或tenofovir的濃度。

表9-14是描述以COMPLERA® (RPV/FTC/TDF)或COMPLERA® (RPV、

FTC或TDF)的個別成分進行的藥物交互作用研究。

其它併用藥物對RPV、FTC和TDF之AUC、 C_{max} 及 C_{min} 值的影響分別摘列於表9、10和11。與RPV、FTC和TDF併用對其它藥物之AUC、 C_{max} 及 C_{min} 值的影響分別摘列於表12、13和14。關於臨床建議方面的資訊，請參見藥物交互作用(7)。

表9 藥物交互作用：RPV的藥物動力學參數在與其他藥物合併投予時的變化

併用藥物	併用藥物的劑量(毫克)	RPV劑量(毫克)	N ^a	RPV之藥物動力學參數的平均變化(%) ^b (90% CI)		
				C_{max}	AUC	C_{min}

Acetaminophen	單劑500	150 每日 一次 ^c	16	↑9 (↑1至 ↑18)	↑16 (↑10至 ↑22)	↑26 (↑16至 ↑38)
Atorvastatin	40 每日一次	150 每日 一次 ^c	16	↓9 (↓21至 ↑6)	↓10 (↓19至 ↓1)	↓10 (↓16至 ↓4)
Chlorzoxazone	單劑500 於投予RPV 的2小時之後 服用	150 每日 一次 ^c	16	↑17 (↑8至 ↑27)	↑25 (↑16至 ↑35)	↑18 (↑9至 ↑28)

Ethinyl Estradiol/ Norethindrone	0.035 每日一 次/ 1 每日一 次	25 每日 一次	16	↔ ^d	↔ ^d	↔ ^d
Famotidine	單劑40 於投予RPV 的12小時之 前服用	單劑 150 ^c	24	↓1 (↓16至 ↑16)	↓9 (↓22至 ↑7)	NA
	單劑40 於投予RPV 的2小時之前 服用	單劑 150 ^c	23	↓85 (↓88至 ↓81)	↓76 (↓80至 ↓72)	NA

	單劑40 於投予RPV 的4小時之後 服用	單劑 150 ^c	24	↑21 (↑6至 ↑39)	↑13 (↑1至 ↑27)	NA
Ketoconazole	400 每日一 次	150 每日一 次 ^c	15	↑30 (↑13至 ↑48)	↑49 (↑31至 ↑70)	↑76 (↑57至 ↑97)
Ledipasvir/ Sofosbuvir	90/400 每日 一次	25 每 日一 次 ^d	14	↓3 (↓12至 ↑7)	↑2 (↓6至↑ 11)	↑12 (↑3至↑ 21)

Methadone	60-100 每日一次 採用個人化的劑量	25 每日一次	12	↔ ^c	↔ ^c	↔ ^c
Omeprazole	20 每日一次	150 每日一次 ^c	16	↓40 (↓52至 ↓27)	↓40 (↓49至 ↓29)	↓33 (↓42至 ↓22)
Rifabutin	300 每日一次	25 每日一次	18	↓31 (↓38至 ↓24)	↓42 (↓48至 ↓35)	↓48 (↓54至 ↓41)

	300 每日一次	50 每日一次	18	↑43 (↑30至 ↑56) ^f	↑16 (↑6至 ↑26) ^f	↓7 (↓15至 ↑1) ^f
Rifampin	600 每日一次	150 每日一次 ^c	16	↓69 (↓73至 ↓64)	↓80 (↓82至 ↓77)	↓89 (↓90至 ↓87)
Simeprevir	25 每日一次	150 每日一次	23	↑4 (↓5至 ↑13)	↑12 (↑5至 ↑19)	↑25 (↑16至 ↑35)
Sildenafil	單劑50	75 每日一次	16	↓8 (↓15至 ↓1)	↓2 (↓8至 ↑5)	↑4 (↓2至 ↑9)

Sofosbuvir/ Velpatasvir	400/100 每日 一次	25 每 日一 次 ^b	24	↓ 7 (↓ 12至 ↓ 2)	↓ 5 (↓ 10至 0)	↓ 4 (↓ 10至 ↑ 3)
Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Voxilaprevir ^h	400/100/100 + 100 voxilaprevir ⁱ 每日一次	25 每 日一 次	30	↓ 21 (↓ 26至 ↓ 16)	↓ 20 (↓ 24至 ↓ 15)	↓ 18 (↓ 23至 ↓ 13)
TDF	300 每日一 次	150 每 日一 次 ^c	16	↓ 4 (↓ 19至 ↑ 13)	↑ 1 (↓ 13至 ↑ 18)	↓ 1 (↓ 17至 ↑ 16)

NA=無資料

- a. N=有 C_{max} 、AUC或 C_{min} 等數據之受試者的最大人數
- b. 升高=↑；降低=↓；無任何影響=↔
- c. 此項交互作用研究的進行乃是採用高於建議劑量 (25毫克每日一次) 的RPV來評估其對併用藥物的最大影響。
- d. 併用COMPLERA[®] (RPV/FTC/TDF)和HARVONI[®] (ledipasvir/sofosbuvir) 進行研究。
- e. 以歷史對照組為基礎進行比較。
- f. 對照組為每日一次之25毫克RPV。
- g. 併用COMPLERA[®] (RPV/FTC/TDF)和EPCLUSA[®] (sofosbuvir/velpatasvir) 進行研究。
- h. 以ODEFSEY[®] (FTC/RPV/tenofovir alafenamide)進行研究。
- i. 在C型肝炎病人進行的研究，使用額外voxilaprevir 100毫克以達到預期的voxilaprevir暴露量。

表10 藥物交互作用：FTC的藥物動力學參數在與其他藥物合併投予時的變化

併用藥物	併用藥物的劑量 (毫克)	FTC劑量 (毫克)	N ^a	FTC之藥物動力學參數 的平均變化(%) ^b (90% CI)		
				C _{max}	AUC	C _{min}
Famciclovir	500 × 1	200 × 1	12	↔	↔	NA
Ledipasvir/ Sofosbuvir	90/400每日一次	200每日一次 ^c	15	↑ 2 (↓ 2至 ↑ 6)	↑ 5 (↑ 2至 ↑ 8)	↑ 6 (↓ 3至 ↑ 15)

Sofosbuvir/ Velpatasvir	400/100每日 一次	200每日 一次 ^d	24	↓ 5 (↓ 10至 0)	↓ 1 (↓ 3至 ↑ 2)	↑ 5 (↓ 1至 ↑ 11)
Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Voxilaprevir	400/100/100 + Voxilaprevir ^e 100每日一次	200每日 一次 ^f	30	↓ 12 (↓ 17至 ↓ 7)	↓ 7 (↓ 10至 ↓ 4)	↑ 7 (↑ 1至 ↑ 14)
TDF	300每日一次 × 7天	200每日 一次 × 7天	17	↔	↔	↑ 20 (↑ 12至 ↑ 29)

NA=無資料

a. N=有C_{max}、AUC或C_{min}等數據之受試者的最大人數

b. 升高=↑；降低=↓；無任何影響=↔

- c. 併用COMPLERA[®]和HARVONI[®]進行研究。
- d. 併用COMPLERA[®]和EPCLUSA[®]進行研究。
- e. 在C型肝炎病人進行的研究，使用額外voxilaprevir 100毫克以達到預期的voxilaprevir暴露量。
- f. 以ODEFSEY[®] (FTC/RPV/tenofovir alafenamide)進行研究。

表11 藥物交互作用：Tenofovir的藥物動力學參數在與其他藥物合併投予時的變化

併用藥物	併用藥物的劑量 (毫克)	TDF劑量 (毫克) ^a	N ^b	TDF之藥物動力學參數的平均變化(%) ^c (90% CI)		
				C _{max}	AUC	C _{min}

Entecavir	1 每日一次 × 10天	300每日 一次		↔	↔	↔
Emtricitabine	200每日一次 × 7天	300每日 一次 × 7天	17	↔	↔	↔
Ledipasvir/ Sofosbuvir	90/400每日一 次 × 10天	300每日 一次 ^d	14	↑ 32 (↑ 25至 ↑ 39)	↑ 40 (↑ 31至 ↑ 50)	↑ 91 (↑ 74至 ↑ 110)
Sofosbuvir/ Velpatasvir	400/100每日 一次	300每日 一次	24	↑ 44 (↑ 33至 ↑ 55)	↑ 40 (↑ 34至 ↑ 46)	↑ 84 (↑ 76至 ↑ 92)

Tacrolimus	0.05毫克/公斤 每日二次×7 天	300每日 一次 ^c	21	↑ 13 (↑ 1至 ↑27)	↔	↔
------------	--------------------------	--------------------------	----	-----------------------	---	---

NA=無資料

- 受試者接受VIREAD[®]每日一次300毫克
- N=有C_{max}、AUC或C_{min}等數據之受試者的最大人數
- 升高=↑；降低=↓；無任何影響=↔
- 併用COMPLERA[®]和HARVONI[®]進行研究。
- 併用COMPLERA[®]和EPCLUSA[®]進行研究。

表12 藥物交互作用：併用藥物的藥物動力學參數在與RPV合併投予時的變化

併用藥物	併用藥物的劑量(毫克)	RPV的劑量(毫克)	N ^a	併用藥物之藥物動力學參數的平均變化(%) ^b (90% CI)		
				C _{max}	AUC	C _{min}
Acetaminophen	500 單劑	150每日一次 ^c	16	↓ 3 (↓ 14至 ↑ 10)	↓ 8 (↓ 15至 ↓ 1)	NA

Atorvastatin	40 每日一次	150 每日一次 ^c	16	↑35 (↑8 至 ↑68)	↑4 (↓3 至 ↑12)	↓15 (↓31 至 ↑3)
2-hydroxy- atorvastatin			16	↑58 (↑33 至 ↑87)	↑39 (↑29 至 ↑50)	↑32 (↑10 至 ↑58)
4-hydroxy- atorvastatin			16	↑28 (↑15 至 ↑43)	↑23 (↑13 至 ↑33)	NA

Chlorzoxazone	500單劑 於投予 RPV的2小 時之後服 用	150每 日一 次 ^c	16	↓ 2 (↓ 15至 ↑ 13)	↑ 3 (↓ 5至↑ 13)	NA
Digoxin	0.5單劑	25 每 日一 次	22	↑ 6 (↓ 3至↑ 17)	↓ 2 (↓ 7至↑ 4)	NA

Ethinyl estradiol	0.035每日一次	25每日一次	17	↑17 (↑6至 ↑30)	↑14 (↑10至 ↑19)	↑9 (↑3至 ↑16)
Norethindrone	1每日一次			↓6 (↓17至 ↑6)	↓11 (↓16至 ↓6)	↓1 (↓10至 ↑8)
Ketoconazole	400每日一次	150每日一次 ^c	14	↓15 (↓20至 ↓10)	↓24 (↓30至 ↓18)	↓66 (↓75至 ↓54)

R(-) methadone	60-100每日一次 採用個人化的劑量	25每日一次	13	↓14 (↓22至 ↓5)	↓16 (↓26至 ↓5)	↓22 (↓33至 ↓9)
S(+) methadone			13	↓13 (↓22至 ↓3)	↓16 (↓26至 ↓4)	↓21 (↓33至 ↓8)
Omeprazole	20毫克每日一次	150毫克每日一次 ^c	15	↓14 (↓32至 ↑9)	↓14 (↓24至 ↓3)	NA

Metformin	850單劑	25每日一次	20	↑2 (↓5至↑10)	↓3 (↓10至↑6)	NA
Rifampin	600每日一次	150每日一次 ^c	16	↑2 (↓7至↑12)	↓1 (↓8至↑7)	NA
25-desacetyl rifampin			16	↔ (↓13至↑15)	↓9 (↓23至↑7)	NA
Simeprevir	150每日一次	25每日一次	21	↑10 (↓3至↑26)	↑6 (↓6至↑19)	↓4 (↓17至↑11)

Sildenafil	50單劑	75每日一次 ^c	16	↓ 7 (↓ 20至 ↑ 8)	↓ 3 (↓ 13至 ↑ 8)	NA
<i>N</i> -desmethylsildenafil				↓ 10 (↓ 20至 ↑ 2)	↓ 8 (↓ 15至 ↓ 1)	NA
Sofosbuvir	400 每日 一次	25 每 日一次	24	↑ 9 (↓ 5至 ↑ 25)	↑ 16 (↑ 10至 ↑ 24)	NA
GS-331007 ^d				↓ 4 (↓ 10至 ↑ 1)	↑ 4 (0至 ↑ 7)	↑ 12 (↑ 7至 ↑ 17)

Velpatasvir	100每日一次	25每日一次	24	↓4 (↓15至 ↑10)	↓1 (↓12至 ↑11)	↑2 (↓9至↑ 15)
Sofosbuvir	400每日一次	25每日一次 ^e	24	↓5 (↓14至 ↑5)	↑1 (↓3至 ↑6)	NA
GS-331007 ^d				↑2 (↓2至 ↑6)	↑4 (↑1至 ↑6)	NA
Velpatasvir	100每日一次	25每日一次 ^e	30	↑5 (↓4至 ↑16)	↑1 (↓6至↑ 7)	↑1 (↓5至 ↑9)

Voxilaprevir	100 + 100 每日一次	25每 日一 次 ^c	30	↓ 4 (↓ 16至 ↑ 11)	↓ 6 (↓ 16至 ↑ 5)	↑ 2 (↓ 8至↑ 12)
TDF	300每日 一次	150每 日一 次 ^c	16	↑ 19 (↑ 6至 ↑ 34)	↑ 23 (↑ 16至 ↑ 31)	↑ 24 (↑ 10至 ↑ 38)

NA=無資料

a. N=有C_{max}、AUC、或C_{min}等數據之受試者的最大人數

b. 升高=↑；降低=↓；無任何影響=↔

c. 此項交互作用研究乃是採用高於建議劑量(25毫克每日一次)的RPV來進行的。

d. sofosbuvir的主要循環核苷代謝物。

e. 以ODEFSEY[®] (FTC/RPV/tenofovir alafenamide)進行研究。

表13 藥物交互作用：併用藥物的藥物動力學參數在與FTC合併投予時的變化

併用藥物	併用藥物的劑量 (毫克)	FTC的劑量 (毫克)	N ^a	併用藥物之藥物動力學參數的平均變化(%) ^b (90% CI)		
				C _{max}	AUC	C _{min}
Famciclovir	500 × 1	200 × 1	12	↔	↔	NA
TDF	300每日一次 × 7天	200每日一次 × 7天	17	↔	↔	↔

NA=無資料

a. 所有交互作用試驗是在健康自願者中進行。

b. 無任何影響=↔

在FTC和indinavir、sofosbuvir/velpatasvir、sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir、stavudine和zidovudine之間並未發現具臨床顯著性的藥物交互作用。

表14 藥物交互作用：併用藥物的藥物動力學參數在與TDF合併投予時的變化

併用藥物	併用藥物的劑量(毫克)	TDF的劑量(毫克)	N ^a	併用藥物之藥物動力學參數的平均變化(%) ^b (90% CI)		
				C _{max}	AUC	C _{min}

Emtricitabine	200每日一次 × 7天	300每日 一次 × 7天	17	↔	↔	↑ 20 (↑ 12至 ↑ 29)
Entecavir	1每日一次 × 10天	300每日 一次	28	↔	↑ 13 (↑ 11至 ↑ 15)	↔
Tacrolimus	0.05毫克/公 斤每日二次 × 7天	300每日 一次	21	↔	↔	↔

NA=無資料

a. 所有交互作用試驗是在健康自願者中進行。

b. 升高=↑；無任何影響=↔

TDF對下列併用藥物的藥物動力學參數並無任何影響：methadone、口服避孕藥(ethinyl estradiol/norgestimate)或ribavirin。

12.4 微生物學

作用機制

Emtricitabine：FTC是一種合成的cytidine核苷類似物，它會被細胞酵素磷酸化，形成emtricitabine 5'-triphosphate。Emtricitabine 5'-triphosphate會和天然受質deoxycytidine 5'-triphosphate競爭，並會和新生但未完成的病毒DNA結合，導致DNA鏈終止，從而抑制HIV-1反轉錄酶(RT)的活性。Emtricitabine 5'-triphosphate對哺乳動物的DNA聚合酶 α 、 β 、 ϵ 及粒線體DNA聚合酶 γ 而言是一種弱效的抑制劑。

Rilpivirine：RPV是一種可對抗HIV-1的diarylpyrimidine類非核苷反轉錄酶抑制劑，其會對HIV-1 RT產生非競爭性的抑制作用，從而抑制

HIV-1的複製。RPV並不會抑制人類細胞的DNA聚合酶 α 、 β 及粒線體DNA聚合酶 γ 。

Tenofovir DF：TDF是一種腺苷單磷酸的開環磷酸雙酯核苷類似物。*Tenofovir DF*必須先經雙酯水解的步驟轉化成*tenofovir*，再透過細胞酵素的磷酸化作用形成*tenofovir diphosphate*。*Tenofovir diphosphate*會和天然受質deoxyadenosin 5'-triphosphate競爭，並會嵌入DNA，導致DNA鏈終止，從而抑制HIV-1 RT的活性。*Tenofovir diphosphate*對哺乳動物的DNA聚合酶 α 、 β 及粒線體DNA聚合酶 γ 而言是一種弱效的抑制劑。

抗病毒活性

Emtricitabine、*Rilpivirine*與*TDF*：在細胞培養試驗中，FTC、RPV與TDF的三重組合並未產生拮抗性。

Emtricitabine：曾利用淋巴母細胞譜系、MAGI-CCR5細胞譜系及周邊血液單核球評估FTC對HIV-1之實驗室病毒株及臨床分離病毒株的抗病毒活性。FTC的50%有效濃度(EC_{50})值的範圍為0.0013-0.64 μ M。細胞培養試驗顯示，FTC可對HIV-1的A、B、C、D、E、F及G亞型產生抗病毒活性(EC_{50} 值的範圍為0.007-0.075 μ M)，並可對HIV-2產生具病毒株特異性的對抗活性(EC_{50} 值的範圍為0.007-1.5 μ M)。在針對FTC與核苷反轉錄酶抑制劑(abacavir、lamivudine、stavudine、tenofovir、zidovudine)、非核苷反轉錄酶抑制劑(delavirdine、EFV、nevirapine與RPV)及蛋白酶抑制劑(amprenavir、nelfinavir、ritonavir、saquinavir)所進行的藥物合併研究中，並未發現任何拮抗作用。

Rilpivirine：在急性感染的T細胞譜系中，RPV可對野生型HIV-1的實驗室病毒株產生抗病毒活性，其對HIV-1IIIB的 EC_{50} 中位數為0.73 nM。在

細胞培養試驗中，RPV可對HIV-2產生的抗病毒活性相當有限，其EC₅₀中位數為5220 nM(範圍為2510 – 10,830 nM)。RPV可對廣泛的HIV-1 M群(A、B、C、D、F、G、H亞型)主要分離病毒株產生抗病毒活性，其EC₅₀值的範圍為0.07 - 1.01 nM，對O群主要分離病毒株的抗病毒活性則較低，其EC₅₀值的範圍為2.88 - 8.45 nM。與EFV、etravirine或nevirapine等NNRTIs；abacavir、didanosine、FTC、lamivudine、stavudine、tenofovir或zidovudine等N(t)RTIs；amprenavir、atazanavir、darunavir、indinavir、lopinavir、nelfinavir、ritonavir、saquinavir或tipranavir等PIs；gp14融合抑制劑enfuvirtide；CCR5協同接受體拮抗劑maraviroc；或嵌合酶鏈轉移抑制劑raltegravir併用時，RPV的抗病毒作用並不具拮抗性。

Tenofovir DF：曾利用淋巴母細胞譜系、初代單核球/巨噬細胞、及

周邊血液淋巴球評估tenofovir對HIV-1之實驗室病毒株及臨床分離病毒株的抗病毒活性。Tenofovir的EC₅₀值的範圍為0.04-8.5 μM。細胞培養試驗顯示，tenofovir可對HIV-1的A、B、C、D、E、F、G及O亞型產生抗病毒活性(EC₅₀值的範圍為0.5-2.2 μM)，並可對HIV-2產生具病毒株特異性的抗病毒活性(EC₅₀值的範圍為1.6 - 5.5 μM)。在針對tenofovir與NRTIs(abacavir、didanosine、FTC、lamivudine、stavudine與zidovudine)、NNRTIs (delavirdine、EFV、nevirapine與RPV)及PIs (amprenavir、indinavir、nelfinavir、ritonavir、saquinavir)所進行的藥物合併研究中，並未發現任何拮抗作用。

抗藥性

細胞培養試驗

*Emtricitabine*與*Tenofovir DF*：曾利用細胞培養篩選出對FTC或tenofovir

敏感性降低的HIV-1分離病毒株。其對FTC敏感性降低和HIV-1 RT發生M184V/I取代反應有關。以tenofovir篩選出來之HIV-1分離病毒株則是HIV-1 RT發生K65R取代反應，且其對tenofovir的敏感性降低了2-4倍。此外，以tenofovir篩選也出現HIV-1 RT的K70E取代反應，並導致對abacavir、FTC、lamivudine以及tenofovir的敏感性較低。

Rilpivirine：曾利用細胞培養，從不同來源的野生型HIV-1、不同亞型以及對NNRTI具抗藥性的HIV-1開始，篩選出對RPV具抗藥性的病毒株。已發現會使HIV病毒對RPV敏感性降低的常見胺基酸取代反應包括：L100I、K101E、V106I與A、V108I、E138K與G、Q、R、V179F與I、Y181C與I、V189I、G190E、H221Y、F227C、以及M230I與L。

感染HIV-1且未曾接受抗反轉錄病毒藥物治療的成人受試者

針對在第3期臨床試驗C209與C215中接受RPV或EFV合併FTC/TDF治

療之成人受試者所進行的96週整合抗藥性分析顯示，RPV + FTC/TDF組受試者的病毒出現抗藥性的情形要比EFV + FTC/TDF組多，並且和基礎病毒含量有關。在這項整合抗藥性分析中，RPV + FTC/TDF組符合抗藥性分析條件的受試者(抗藥性分析受試者)有61%(47/77)帶有對RPV具基因型及/或表現型的抗藥性病毒，而EFV + FTC/TDF組的抗藥性分析受試者則有42% (18/43)帶有對EFV具基因型及/或表現型的抗藥性病毒。此外，RPV組有57% (44/77)之抗藥性分析受試者的病毒對FTC或tenofovir具有基因型及/或表現型抗藥性，在EFV組中則只有26% (11/43)。

在針對受試者的病毒所進行的RPV抗藥性分析中，所出現的NNRTI取代反應包括V90I、K101E/P/T、E138K/A/Q/G、V179I/L、Y181C/I、V189I、H221Y、F227C/L、及M230L，相關之RPV表現型倍數變化的範圍為2.6 - 621。使用RPV治療時最常出現的E138K取代反應，常會和

M184I取代反應合併發生。和EFV抗藥性分析受試者相比較，在RPV抗藥性分析受試者中較常出現與FTC及lamivudine抗藥性相關的取代反應M184I或V，以及與NRTI抗藥性相關的取代反應(K65R/N、A62V、D67N/G、K70E、Y115F、K219E/R)(參見表15)。

在基礎病毒含量 $\leq 100,000$ copies/mL受試者所進行的病毒抗藥性分析中，NNRTI及NRTI抗藥性取代反應的出現頻率要低於取自基礎病毒含量 $> 100,000$ copies/mL之受試者的病毒：出現NNRTI抗藥性取代反應的比例分別為23% (10/44)與77% (34/44)，出現NRTI抗藥性取代反應的比例分別為20% (9/44)與80% (35/44)。在個別的FTC/lamivudine與tenofovir抗藥性取代反應方面亦可觀察到這種差異：發生M184I/V的比例分別為22% (9/41)與78% (32/41)，發生K65R/N的比例分別為0% (0/8)與100% (8/8)。此外，在針對取自基礎CD4+細胞計數 ≥ 200 cells/mm³之受試者所進行的病毒抗藥性分析中，NNRTI及/或NRTI抗藥性

取代反應的出現頻率要低於取自基礎CD4+細胞計數 $<200 \text{ cells/mm}^3$ 之受試者的病毒：出現NNRTI抗藥性取代反應的比例分別為32% (14/44)與68% (30/44)，出現NRTI抗藥性取代反應的比例分別為27% (12/44)與73% (32/44)。

表15 在整合後之第3期TMC278-C209與TMC278-C215試驗的96週分析中，接受RPV或EFV合併FTC/TDF治療之抗藥性分析成人受試者^a的HIV-1病毒經常出現之反轉錄酶取代反應的發生比例

	C209與C215 N=1096	
	RPV+ FTC/TDF	EFV+ FTC/TDF
	N=550	N=546

符合進行抗藥性分析之條件的受試者	14% (77/550)	8% (43/546)
有可評估之基礎期後抗藥性資料的受試者	70	31
所出現的NNRTI取代反應^b		
任何取代反應	63% (44/70)	55% (17/31)
V90I	14% (10/70)	0
K101E/P/T/Q	19% (13/70)	10% (3/31)
K103N	1% (1/70)	39% (12/31)
E138K/A/Q/G	40% (28/70)	0

E138K+M184I ^c	30% (21/70)	0
V179I/D	6% (4/70)	10% (3/31)
Y181C/I/S	13% (9/70)	3% (1/31)
V189I	9% (6/70)	0
H221Y	10% (7/70)	0
所出現的NRTI取代反應^d		
任何取代反應	63% (44/70)	32% (10/31)
M184I/V	59% (41/70)	26% (8/31)
K65R/N	11% (8/70)	6% (2/31)

A62V、D67N/G、K70E、Y115F 或K219E/R ^c	20% (14/70)	3% (1/31)
---	-------------	-----------

- a. 符合進行抗藥性分析條件的受試者
- b. V90、L100、K101、K103、V106、V108、E138、V179、Y181、Y188、V189、G190、H221、P225、F227及M230
- c. 這種合併發生的NRTI與NNRTI取代反應乃是E138K取代反應的一部份。
- d. A62V、K65R/N、D67N/G、K70E、L74I、Y115F、M184V/I、L210F、K219E/R
- e. 這些取代反應乃是在主要取代反應M184V/I或K65R之外同時出現的取代反應；在RPV抗藥性分析受試者中的病例數分別為A62V (n=2)、D67N/G (n=3)、K70E (n=4)、Y115F (n=2)、K219E/R (n=8)。

在病毒學達抑制狀態的HIV-1感染成人受試者

研究106：在48週的試驗期間，有4位(4/469, 0.9%)轉換成COMPLERA[®]的受試者和1位(1/159, 0.6%)維持經ritonavir增強的蛋白酶抑制劑為基礎療程的受試者，對研究藥物產生基因型及/或表現型抗藥性。對COMPLERA[®]出現抗藥性的4位受試者中，有4位經證實對FTC有抗藥性，有3位經證實對RPV有抗藥性。

交叉抗藥性

Emtricitabine、Rilpivirine與Tenofovir DF：

細胞培養試驗

在具RPV抗藥性的HIV-1突變病毒與FTC或tenofovir之間，或在具FTC或tenofovir抗藥性的突變病毒與RPV之間，皆未發現任何明顯的交叉抗藥性。

Rilpivirine :

定點NNRTI突變病毒

在NNRTIs之間曾觀察到交叉抗藥性的現象。單獨發生NNRTI取代反應K101P、Y181I、與Y181V分別會使病毒對RPV的敏感性降低52倍、15倍、及12倍。合併發生E138K與M184I會使病毒對RPV的敏感性降低6.7倍，單獨發生E138K則只會降低2.8倍。K103N取代反應本身並不會降低病毒對RPV的敏感性。不過，合併發生K103N與L100I則會使病毒對RPV的敏感性降低7倍。另一項研究顯示，Y188L取代反應會使臨床分離病毒株對RPV的敏感性降低9倍，並會使定點突變病毒對rilpivirine的敏感性降低6倍。合併發生2或3種NNRTI抗藥性相關之取代反應分別會使38%及66%的突變病毒對RPV的敏感性降低(倍數變化的範圍為3.7-554)。

感染HIV-1且未曾接受抗反轉錄病毒藥物治療的成人受試者

根據目前所有的細胞培養試驗及臨床試驗的資料，接受治療前之基礎期如果出現下列任何一種胺基酸取代反應，RPV的抗病毒活性便可能會降低：K101E、K101P、E138A、E138G、E138K、E138R、E138Q、V179L、Y181C、Y181I、Y181V、Y188L、H221Y、F227C、M230I、M230L或是合併L100I+K103N。

在病毒治療失敗及出現RPV抗藥性之後，病毒即可能會對EFV、etravirine、及/或nevirapine產生交叉抗藥性。在一項針對於第3期臨床試驗TMC278-C209與TMC278-C215中接受RPV合併FTC/TDF治療之成人受試者所進行的96週整合分析中，70位有基礎期後抗藥性資料的RPV抗藥性分析受試者有43位(61%)出現病毒對RPV之敏感性降低的現象(變化 ≥ 2.5 倍)。在這些受試者中，有84% (n=36/43)對EFV產生抗

藥性(變化 ≥ 3.3 倍)，有88% (n=38/43)對etravirine產生抗藥性(變化 ≥ 3.2 倍)，並有60% (n=26/43)對nevirapine產生抗藥性(變化 ≥ 6 倍)。在EFV組中，15位EFV抗藥性分析受試者有3位(20%)出現病毒對etravirine和RPV產生抗藥性的現象，並有93% (14/15)對nevirapine產生抗藥性。和使用EFV治療失敗的受試者相比較，在接受RPV合併FTC/TDF治療且出現病毒學治療失敗結果的受試者中，病毒發生NNRTI抗藥性相關取代反應的情形較多，因而對NNRTI類藥物產生交叉抗藥性的情形也較多，對同類別之所有NNRTIs產生交叉抗藥性的可能性也較高。

Emtricitabine：具FTC抗藥性的分離病毒株(M184V/I)會對lamivudine產生交叉抗藥性，但在細胞培養試驗中，對didanosine、stavudine、tenofovir、zidovudine及NNRTIs (delavirdine、EFV、nevirapine和RPV)仍具敏感性。在活體試驗中，利用abacavir、didanosine及tenofovir篩

選出來的有K65R取代反應的HIV-1分離病毒株，對FTC之抑制作用的敏感性有降低的現象。因發生取代反應而對stavudine與zidovudine (M41L、D67N、K70R、L210W、T215Y/F、K219Q/E)、或didanosine (L74V)之敏感性降低的病毒，對FTC仍具敏感性。發生與NNRTI抗藥性相關之取代反應K103N或發生與RPV相關之取代反應的HIV-1，對FTC仍具敏感性。

Tenofovir DF：以tenofovir篩選出來的K65R以及K70E取代反應在某些感染HIV-1並使用abacavir或didanosine治療的病人中也會篩選出來。發生K65R以及K70E取代反應的HIV-1分離病毒株對FTC及lamivudine的敏感性也會降低。因此，在病毒發生K65R取代反應的病人中，可能會在這些NRTIs之間出現交叉抗藥性。在HIV-1平均發生3種zidovudine相關RT胺基酸取代反應(M41L、D67N、K70R、L210W、T215Y/F或

K219Q/E/N)的病人中(N=20)，所取得的HIV-1分離病毒株對tenofovir的敏感性降低了3.1倍。

病毒發生L74V取代反應但未發生zidovudine抗藥性相關取代反應的受試者(N=8)對TDF的療效反應有降低的現象。病毒發生Y115F取代反應(N=3)、Q151M取代反應(N=2)或T69插入反應(N=4)之病人的相關資料極為有限，但這些病人的療效反應都有降低的現象。

發生與NNRTI抗藥性相關之取代反應K103N與Y181C，或發生與RPV相關之取代反應的HIV-1，對tenofovir仍具敏感性。

13 非臨床毒理學

13.1 致癌性、致突變性、生育力損害

Emtricitabine：在FTC的長期致癌性研究中，對小鼠投予最高達750毫
132

克/公斤/日的劑量(曝藥量相當於人類在每日200毫克之治療劑量下所達到之全身曝藥量的26倍)，或對大鼠投予最高達600毫克/公斤/日的劑量(曝藥量相當於人類在治療劑量下所達到之全身曝藥量的31倍)之後，並未發現任何與藥物相關的腫瘤發生率升高的現象。

FTC在細菌回復突變試驗(Ames試驗)、或小鼠淋巴瘤分析或小鼠微核分析中皆未出現基因毒性。

在較人類於每日200毫克之建議劑量下所達到之曝藥量高出約140倍(公大鼠)或60倍(公小鼠及母小鼠)的曝藥量下，FTC並不會影響生育力。在出生前(母體內)至性成熟期間每天接觸藥物(每日曝藥量(AUC)較人類於每日200毫克之建議劑量下所達到的曝藥量高出約60倍)之小鼠中，生育力都呈正常狀態。

Rilpivirine：曾透過對小鼠和大鼠灌食投藥最長達104週的方式來評

估RPV的致癌性。小鼠的每日投藥劑量為20、60、及160毫克/公斤/日，大鼠的投藥劑量為40、200、500、及1500毫克/公斤/日。在大鼠的試驗中並未發現任何與藥物相關的腫瘤。在小鼠的試驗中，投予rilpivirine的公鼠及母鼠都出現肝細胞腫瘤。在小鼠中所觀察到的肝細胞影響可能為齧齒類動物所獨有。在致癌性研究中的最低試驗劑量下，RPV的全身曝藥量(以AUC計算)相當於人類在建議劑量下(25毫克每日一次)所達到之曝藥量的21倍(小鼠)與3倍(大鼠)。

在體外Ames回復突變分析及體外染色體誘裂性小鼠淋巴瘤分析中，不論含有或不含代謝活化系統，RPV的試驗結果皆呈陰性反應。利用小鼠所進行的體內微核試驗顯示，RPV並不會引發染色體損害。

在一項利用大鼠所進行的研究中，劑量高達400毫克/公斤/日的rilpivirine並未對交配能力或生育力造成任何影響；rilpivirine在此劑量

下具有母體毒性。此劑量所達到的曝藥量要比人類在每日一次25毫克的建議劑量下所達到的曝藥量高出約40倍。

Tenofovir DF：曾利用小鼠和大鼠進行TDF的長期口服致癌性研究，所採用劑量的曝藥量最高約相當於人類在HIV-1感染症治療劑量下所達到之曝藥量的16倍(小鼠)及5倍(大鼠)。在投予高劑量的母小鼠中，於相當於人類曝藥量之16倍的曝藥量下，肝臟腺瘤有增加的現象。在大鼠的試驗中，於高達人類在治療劑量下所達到之曝藥量的5倍的曝藥量下，並無任何致癌性方面的發現。

TDF在體外小鼠淋巴瘤分析中並未出現致突變性，在體外細菌致突變性試驗(Ames試驗)中也呈陰性反應。在一項活體小鼠微核分析中，對公小鼠投予tenofovir DF時，並不會引發染色體損害。

對公大鼠於交配前連續28天投予劑量相當於10倍人類劑量(以體表面積

為比較基礎)的TDF，並對母大鼠於交配前15天開始投藥一直到懷孕第7天，結果對生育力、交配能力、或初期胚胎發育皆無任何影響。不過，母大鼠的動情週期有改變的現象。

13.2 動物毒理學及/或藥理學

Tenofovir DF：對大鼠、狗、及猴子投予tenofovir和TDF的毒理學研究顯示，曝藥量高於或等於6倍人類曝藥量(以AUCs為比較基礎)的劑量會引發骨骼毒性。在猴子的研究中，經診斷確定的骨骼毒性為軟骨症。在猴子身上觀察到的軟骨症似乎可隨劑量降低或停用tenofovir而逆轉。在大鼠和狗的研究中，骨骼毒性的表徵為骨質密度降低。骨骼毒性的發生機轉目前仍然不明。

曾在4種動物中發現腎毒性的跡象。在這些動物中曾觀察到各種不同程度的血清肌酸酐、BUN、尿糖、尿蛋白、尿磷酸鹽及/或尿鈣升

高、以及血清磷酸鹽降低的現象。這些毒性反應都是在較人類曝藥量高出2-20倍(以AUCs為比較基礎)的曝藥量下出現的。目前並不確知這些腎臟異常現象(尤其是磷酸鹽尿)與骨骼毒性之間的關聯性。

14 臨床研究

14.1 成人受試者

感染HIV-1且未曾接受抗反轉錄病毒藥物治療的成人受試者

COMPLERA[®]的療效依據為針對感染HIV-1且未曾接受治療之受試者(N=1368)所進行的兩項隨機、雙盲、對照性研究C209 [ECHO]與TRUVADA的子試驗C215 [THRIVE]的48週與96週數據分析結果。除了背景療法(BR)之外，這兩項研究的設計完全相同。受試者按1:1的比例隨機分組後分別接受一種BR加上RPV 25毫克(N=686)每日一次或

EFV 600毫克(N=682)每日一次的治療。在研究C209 (N=690)中，所採用的BR為FTC/TDF。在研究C215 (N=678)中，所採用的BR是由2種NRTIs構成：FTC/TDF (60%，n=406)、lamivudine/zidovudine (30%，n=204)或abacavir + lamivudine (10%，n=68)。

在研究C209與C215期間接受FTC/TDF治療的受試者(N=1096)中，平均年齡為37歲(範圍：18 - 78歲)，有78%為男性，62%為白人，24%為黑人，並有11%為亞洲人。平均基礎CD4+細胞計數為265 cells/mm³(範圍：1-888)，並有31%之受試者的CD4+細胞計數<200 cells/mm³。中位基礎血中HIV-1 RNA為5 log₁₀ copies/mL(範圍：2-7)。受試者都依HIV-1 RNA基礎值進行分層。有50%之受試者的基礎病毒含量≤100,000 copies/mL，有39%之受試者的基礎病毒含量介於100,000 copies/mL至500,000 copies/mL之間，並有11%之受試者的基礎病毒含量>500,000 copies/mL。

在研究C209與C215中，接受FTC/TDF治療之次群受試者的96週治療結果(表16)和所有參與研究之受試者的治療結果(見EDURANT[®]的仿單)大致相同。在第96週時，RPV組中的病毒學治療失敗率要高於EFV組。病毒學治療失敗與不良事件所造成的停藥大部份都是發生於最初48週的治療期間。

表16 在C209與C215研究的隨機分配治療中，未曾接受抗反轉錄病毒治療的成人受試者併用FTC/TDF之整合96週^a病毒學結果

	RPV+ FTC/TDF	EFV+ FTC/TDF
	N=550	N=546
HIV-1 RNA <50 copies/mL^b	77%	77%

HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL^c	14%	8%
無第96週範圍的病毒學相關資料 原因		
因發生不良事件或死亡而中斷研究 ^d	4%	9%
因其他原因 ^e 而中斷研究，且最後測得的 HIV-1 RNA < 50 copies/mL (或無數據)	4%	6%
無此時間範圍內的資料，但仍繼續參與研究	<1%	<1%
HIV-1 RNA < 50 copies/mL 的病人比例，依 基礎HIV-1 RNA (copies/mL) 分列		
≤100,000	83%	80%

>100,000	71%	74%
HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL的病人比例^c，依基礎HIV-1 RNA (copies/mL)分列		
$\leq 100,000$	7%	5%
>100,000	22%	12%
HIV-1 RNA < 50 copies/mL的病人比例，依基礎CD4+細胞計數(cells/mm³)分列		
<200	68%	72%
≥ 200	82%	79%
HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL的病人比例^c，依基礎CD4+細胞計數(cells/mm³)分列		

<200	27%	12%
≥200	8%	7%

- a. 分析的依據為第96週範圍內(第90-103週)最後觀察到的病毒含量數據。
- b. 第96週時，治療反應率的預測差異(95% CI)為0.5% (-4.5%至5.5%)。
- c. 包括第96週範圍內的病毒檢測值 ≥ 50 copies/mL的受試者；因療效不彰或減弱而提早中斷研究的受試者；因不良事件、死亡或療效不彰或減弱以外之其他原因而中斷研究，且中斷研究時的病毒檢測值 ≥ 50 copies/mL的受試者；以及將背景療法轉換為研究計劃書未允許之療法的受試者。
- d. 包括因不良事件或死亡而中斷研究，並因而沒有第96週範圍內之治療期間病毒學相關資料的受試者。
- e. 包括因不良事件、死亡、或療效不彰或減弱以外之其他原因(如取消同意、無法追蹤)而中斷研究的受試者。

根據研究C209與C215的整合數據，在使用RPV + FTC/TDF治療的受試者中，第96週時的CD4+細胞計數和基礎值相比較的平均增加幅度為226 cells/mm³，在使用EFV + FTC/TDF治療的受試者中則為223 cells/mm³。

在病毒學達抑制狀態的HIV-1感染成人受試者

從經ritonavir增強的蛋白酶抑制劑合併2個NRTI的療法轉換成COMPLERA[®]療法的療效性與安全性，已經由一項在HIV-1感染、病毒學上已達抑制狀態的成人病人所進行的非盲性、隨機分派研究評估(106試驗)。受試者須正處於第一或第二個抗反轉錄病毒療程、並且沒有病毒學失敗的紀錄且現在或過去皆沒有對COMPLERA[®]三個成分中任一成分發生抗藥性的紀錄、而且必須在受試者篩選前已處於病毒學抑制的狀態(HIV-1 RNA <50 copies/mL)至少六個月以上。受試者經2:1

的比例隨機分派至基礎期即轉換成COMPLERA[®]組(COMPLERA[®] arm, N = 317)或維持基礎期的抗反轉錄病毒療法24週後(SBR arm, N = 159)再轉成另外24週的COMPLERA[®]療法組(N=52)。受試者平均年齡為42歲(範圍19-73)、88%為男性、77%為白人、17%為黑人、17%為西班牙裔/拉丁美洲裔。CD4+ 細胞計數基礎平均值為584 cells/mm³ (範圍42-1484)。隨機分派以基礎期療法中使用TDF和/或lopinavir/ritonavir來區別。

治療結果呈現於表17。

表17 在GS-US-264-0106研究中，達到病毒學抑制之受試者的病毒學結果

	COMPLERA[®] Week 48^a	維持在基礎期的療法(SBR) Week 24^b
	N = 317	N = 159
HIV-1 RNA <50 copies/mL^c	89% (283/317)	90% (143/159)
HIV-1 RNA ≥50 copies/mL^d	3% (8/317)	5% (8/159)
無第24週範圍的病毒學相關資料		
因發生不良事件或死亡而停用試驗用藥 ^e	2% (7/317)	0%

因其他原因而停用試驗用藥，且最後測得的HIV-1 RNA <50 copies/mL ^f	5% (16/317)	3% (5/159)
無此時間範圍內的資料，但仍繼續參與試驗	1% (3/317)	2% (3/159)

- a. 第48週的範圍介於第295天與第378天(含)。
- b. 在SBR組的受試者(維持基礎期療法達24週再轉換成COMPLERA[®])，第24週的範圍介於第127天與服用COMPLERA[®]第一劑的日期。
- c. 轉換COMPLERA[®]組在第48週的治療反應率相較於維持基礎期療法組在第24週的治療反應率(SBR組由於研究設計並無第48週結果)其預測差異(95% CI)為-0.7%(-6.4% 至 5.1%)。
- d. 包含治療時間內HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL的受試者；因療效不彰或缺乏而提早中斷研究的受試者；因不良事件、死亡以外之其他原因

- 而中斷研究的受試者(中斷試驗時期病毒量 ≥ 50 copies/mL)。
- e. 包含從第一天至整個治療期間的任何時間點，因不良事件或死亡而中斷試驗，導致特定治療時間點範圍內，沒有病毒學相關資料的受試者。
 - f. 包含因不良事件、死亡或療效不彰或缺乏以外之其他原因(如取消同意、病人失去聯絡觀察等)而中斷試驗的受試者。

14.2 兒童受試者

一項針對12至18歲以下、體重至少32公斤、感染HIV-1、且未曾使用抗反轉錄病毒藥物治療之兒童受試者所進行的單臂、開放性第2期試驗(TMC-C213)曾評估RPV合併其他抗反轉錄病毒藥物的藥物動力學、安全性與療效。有36位受試者被收錄進入研究，中位年齡為14.5歲(範圍為12至17歲)，並有55.6%為女性，88.9%為黑人，11.1%為亞洲人。大部份受試者(24/36)都接受RPV合併FTC與TDF的治療。在這24位受

試者中，有20位的基礎HIV RNA \leq 100,000 copies/mL。這20位受試者的基礎特性與第48週時的療效相關結果進一步說明如下。

基礎血中HIV-1 RNA與CD4+細胞計數的中位數分別為49,550 (範圍為2060至92,600 copies/mL)與437.5 cells/mm³ (範圍為123至983 cells/mm³)。第48週時，有80% (16/20)之受試者的HIV RNA <50 copies/mL，有15% (3/20)的HIV RNA \geq 50 copies/mL，並有一位受試者在第48週之前且在達到病毒學抑制效果(HIV RNA <50 copies/mL)之前停止治療。第48週時，CD4+細胞計數和基礎值相比較的平均增加幅度為225 cells/mm³。

16 包裝/貯存與操作

COMPLERA[®]為淡紫紅色膠囊形膜衣錠劑；一面刻有「GSI」字樣，另一面錠劑則為平面。每一瓶HDPE塑膠瓶裝有30顆錠劑(NDC 61958-1101-1)、一矽膠乾燥劑(silica gel)、以及聚酯纖維棉團(polyester fiber coil)，瓶蓋設計可防止兒童開啟。

請存放於30°C以下。

請隨時保持容器緊閉。

僅可使用原始容器調劑。

如果瓶口上的封簽破損或脫落，請勿使用。

架儲期：3年

請置於遠離兒童視線與兒童不及之處。

17 病人諮詢須知

合併感染HIV-1與HBV的病人發生治療後B型肝炎急性惡化

在合併感染HBV與HIV-1並停用含FTC或TDF產品的病人中，曾有發生B型肝炎嚴重急性惡化的報告【參見警語及注意事項(5.1)】。建議病人不可在未先告知醫療人員的情況下停用COMPLERA[®]。

嚴重皮膚反應與過敏

建議病人發生紅疹時立即連繫醫療人員。指導病人立即停止服用COMPLERA[®]並尋求醫療協助，當發生以下皮疹相關症狀：發燒、水疱、黏膜浸潤、眼睛發炎(結膜炎)、嚴重過敏反應(造成臉部、眼睛、嘴唇、嘴巴、舌頭、或喉嚨的水腫可能導致吞嚥或呼吸困難)和任何與肝臟問題相關的徵象和症狀，因為這可能是導致更嚴重反應的徵兆，如全身症狀的藥物反應(DRESS)嚴重過敏反應。病人應了解當嚴重過

敏反應發生時，他們將受到密切的觀察、檢驗和適當的治療【參見警語及注意事項(5.2)】。

肝毒性

應告知病人曾有在使用COMPLERA[®]期間發生肝毒性的報告，並建議應監測肝毒性【參見警語及注意事項(5.3)】。

憂鬱疾患

應告知病人曾有在使用COMPLERA[®]期間發生憂鬱疾患(憂鬱情緒、憂鬱症、煩躁不安、重鬱症、情緒改變、負面思維、自殺企圖、自殺念頭)的報告。如果他們出現憂鬱症狀，應立即就醫評估【參見警語及注意事項(5.4)】。

新發生腎功能損害或腎功能損害惡化

應告知病人曾有與TDF使用有關的腎功能損害(包含急性腎衰竭和

Fanconi氏症候群)的案例。應避免COMPLERA[®]與腎毒性藥物(如高劑量或多種NSAID類藥物)同時併用或相近時間使用【參見警語及注意事項(5.5)】。

骨流失和骨質礦化作用缺陷

應告知病人曾在使用TDF期間觀察到骨質密度降低的現象。對有病理性骨折病史或有其他發生骨質疏鬆症或骨質流失之危險因子的病人，應考慮監測骨質密度(BMD)【參見警語及注意事項(5.6)】。

藥物交互作用

COMPLERA[®]可能會與許多藥物產生交互作用並且不建議和許多藥物併用。建議病人應將他們使用任何其他處方藥或非處方藥或草藥製品(包含聖約翰草[St. John's wort])的情形告知他們的醫療人員【參見禁忌(4)、警語及注意事項(5.7)和藥物交互作用(7)】。

對接受rifabutin治療的病人，在併用rifabutin期間建議每日額外加上一顆25毫克RPV錠劑(EDURANT[®])與COMPLERA[®]一起隨餐服用。

乳酸中毒和嚴重肝腫大

應告知病人曾有乳酸中毒或嚴重肝腫大合併脂肪肝(包含死亡病例)的案例。對於臨床上出現可能發展為乳酸中毒或明顯肝毒性徵象的任何病人，都應暫停COMPLERA[®]的治療【參見警語及注意事項(5.8)】。

免疫重建症候群

告知病人發生任何原有感染症的發炎徵象或症狀時(可能在剛開始進行抗HIV治療時迅速發生)，應立即告知醫療人員【參見警語及注意事項(5.9)】。

投藥指導

建議病人依規律的服藥時間並與食物併服COMPLERA[®]，以避免漏服

藥劑是很重要的。蛋白質飲品不應取代餐食。如果醫療人員決定停用 COMPLERA[®]，而且病人將被轉換至仍含有RPV的新藥物組合來治療 HIV時，RPV仍需與食物併服。

哺乳

指導HIV-1感染的病人不要哺乳，因為HIV-1可能會經由母乳傳染給嬰兒【參見特殊族群之使用(8.2)】。

賦形劑：

Core tablets-

microcrystalline cellulose, lactose monohydrate, povidone, pregelatinized starch, polysorbate 20, croscarmellose sodium, magnesium stearate, purified water

Film coating-

OPADRY II Purple 33G100000, purified water

製造廠：Patheon, Inc.-Toronto Region Operations

廠 址：2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario, L5N 7K9, Canada

包裝廠：Janssen Cilag SPA

廠 址：Via C. Janssen Borgo S. Michele 04100 Latina Italy

藥 商：嬌生股份有限公司

地 址：台北市中山區民生東路三段2號10樓及11樓

電 話：0800-211-688

版 本：USPI Nov2019_v2001

© Johnson & Johnson Taiwan Ltd. 2020

2001



