



## 捷扶康膜衣錠

## GENVOYA®

**(Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide)**

衛部藥輸字第 027001 號  
本藥須由醫師處方使用

**警語：治療後B型肝炎急性惡化**

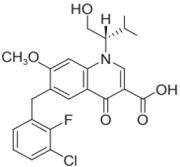
在合併感染 HIV-1 與 HBV 並停用含有 emtricitabine 及 /或 tenofovir disoproxil fumarate (TDF) 成分之產品的病人中，曾有發生 B 型肝炎嚴重急性惡化的報告，因此，停用 GENVOYA 時也可能會發生這個問題。對合併感染 HIV-1 與 HBV 並停用 GENVOYA 的病人，應嚴密監測肝功能，並進行臨床與實驗室追蹤至少數月。在適當的情況下，可能須開始進行抗 B 型肝炎治療 [*參見警語及注意事項 (4.4)*]。

### 1. 品名

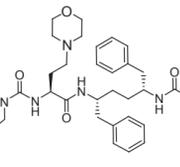
捷扶康膜衣錠 (Genovya Film-Coated Tablets)

### 2. 成分及含量

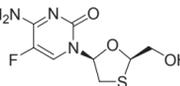
每粒膜衣錠含 elvitegravir 150 毫克、cobicistat 150 毫克、emtricitabine 200 毫克及相當於 tenofovir alafenamide 10 毫克的 tenofovir alafenamide fumarate。Elvitegravir：其化學名為 6-(3-chloro-2-fluorobenzyl)-1-[(2S)-1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl]-7-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid。分子式為 C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>ClFNO<sub>6</sub>，分子量為 447.88。其化學結構式如下所示：



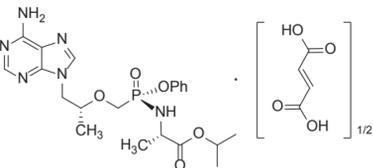
Elvitegravir 為白色至淡黃色的粉末，在 20°C 的溫度下，其溶解度為 ≤0.3 毫克/毫升。Cobicistat：其化學名稱為 2,7,10,12-tetraazatridecanoic acid, 12-methyl-13-[2-(1-methylethyl)-4-thiazolyl]-9-[2-(4-morpholinyl) ethyl]-8,11-dioxo-3,6-bis (phenylmethyl)-, 5-thiazolylmethyl ester, (3R,6R,9S)-。其分子式為 C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S，分子量為 447.88。其化學結構式如下所示：



Cobicistat 吸咐在二氧化矽上，且為白色至淡黃色的粉末，在 20°C 的溫度下，其溶解度為 0.1 毫克/毫升。Emtricitabine：其化學名稱為 4-amino-5-fluoro-1-(2R-hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5S-yl)- (1H) -pyrimidin-2-one。Emtricitabine 為 cytidine 的硫的類似物的鑲嵌異構物，與其他的硫的類似物不同點在於在第五號位置上有 fluorine 官能基。其分子式為 C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S，分子量為 247.24。化學結構式如下所示：



Emtricitabine 為白色至灰白色的粉末，在 25°C 的溫度下，其溶解度為 112 毫克/毫升。Tenofovir alafenamide (TAF)：其化學名稱為 tenofovir alafenamide fumarate drug substance is L-alanine, N-[(S)-[(1R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-1-methylethoxy]methyl]phosphoryl]-, 1-methylethyl ester, (2E)-2-butenedioate (2:1)。其分子式為 C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>8</sub>N<sub>6</sub>·½(C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>)，分子量為 534.5。其化學結構式如下所示：



Tenofovir alafenamide fumarate 為白色至灰白色的粉末，在 20°C 的溫度下，其溶解度為 4.7 毫克/毫升。已知作用的賦型劑

每一膜衣錠含單水乳糖 61 毫克

賦形劑完整列表，參見 6.1 節。

### 3. 劑型

膜衣錠

綠色膠囊狀膜衣錠，19 毫米 × 8.5 毫米，兩面分別刻有“GS1”及“510”字樣。

### 4. 臨床特性

#### 4.1 適應症

下列感染第一型人類免疫缺乏病毒 (HIV-1) 且兼具已知與嵌入酶抑制劑類藥品、emtricitabine 或 tenofovir 抗藥性相關突變的病人： (1) 12 歲 (含) 以上且體重至少 35 公斤的成年與青少年 (2) 6 歲以上、體重至少 25 公斤且因會發生毒性反應而不適合使用其他療法的兒童 (參見 4.2、4.4 及 5.1 節)。

#### 4.2 用法用量

**開始使用 GENVOYA 前應先進行的檢驗**

在開始使用 GENVOYA 治療之前，應先檢驗病人是否有慢性 B 型肝炎病毒 (HBV) 感染症。應由具備治療 HIV 感染經驗之醫師監督給藥。

**用量**

成人或 6 歲 (含) 以上的兒童病人，體重至少 25 公斤

每日一次，每次一粒，隨餐服用。

忘記服藥之處理：若未晚於原定服藥時間 18 小時，應盡快伴隨食物補服該次劑量，下個劑量仍按照原定時間投予；若晚於原定服藥時間 18 小時，則不必補服該次劑量，下個劑量仍按照原定時間投予。病人若在給藥後 1 小時內嘔吐，需補服一劑。

老年人

不需調整劑量 (參見 5.1 及 5.2 節)

**腎功能不全**

肌酸酐清除率 (CrCl) ≥ 30 mL/min 的成年及青少年 (12 歲 (含) 以上且體重至少 35 公斤) 病人，不需調整劑量。CrCl 在治療期間下降至低於 30 mL/min 的病人，應停用 GENVOYA (參見 5.2 節)。

對患有末期腎病 (CrCl < 15 mL/min) 長期接受血液透析治療的成人，並不須調整 GENVOYA 的劑量；不過，GENVOYA 通常應避免用於這些病人，但如果認為潛在效益超越可能的風險，或可使用 GENVOYA 治療 (參見 4.4 及 5.2 節)。在進行血液透析當天，應於血液透析治療結束後再投予 GENVOYA。

GENVOYA 應應用於估計 CrCl ≥ 15 mL/min 但 < 30 mL/min，或 < 15 mL/min 但未長期接受血液透析治療的病人，因為 GENVOYA 用於這些族群的安全性資訊尚未建立。小於 12 歲且腎功能不全的兒童或小於 18 歲且患有末期腎病的兒童，因缺乏資料，無建議劑量。

**肝功能不全**

程度 (Child Pugh Class A) 或中度 (Child Pugh Class B) 肝功能不全的病人，不需調整劑量。嚴重肝功能不全 (Child Pugh Class C) 的病人不建議使用本品，因為尚無資料。 (參見 4.4 及 5.2 節)。

**兒童**

GENVOYA 對 6 歲以下或體重低於 25 公斤病人的安全性及有效性尚未建立。無相關資料。

**懷孕**

在懷孕期間使用 cobicistat 與 elvitegravir 治療會導致 elvitegravir 的暴露量較低 (參見 4.4 及 5.2 節)。因此，不可在懷孕期間開始使用 GENVOYA 治療，在使用 GENVOYA 治療期間懷孕的婦女也應改用其他替代療法 (參見 4.4 及 4.6 節)。

**用法**

口服，每日一次，隨餐服用 (參見 5.2 節)。勿咀嚼或壓碎。對無法吞服整粒錠劑的病人，可將錠劑剝半，然後連續吞服兩半錠劑，以確保服用完整的劑量。

### 4.3 禁忌

對主成分或任一賦型劑 (參見 6.1 節) 過敏者。GENVOYA 禁止與高度依賴 CYP3A 代謝和可能因為血中濃度升高而導致嚴重或致命不良反應的藥品併用。因此，GENVOYA 不可和下列藥品 (包括，但不限於) 併用 (參見 4.4 及 4.5 節)：

- 甲型-1 腎上腺素受體拮抗劑 (alpha 1 adrenoceptor antagonists)：alfuzosin
- 抗心律不整藥：amiodarone、quinidine
- 麥角 (ergot) 衍生物：dihydroergotamine、ergometrine、ergotamine
- 腸胃蠕動劑：cisapride
- HMG Co A 還原酶抑制劑：lovastatin、simvastatin
- 精神安定劑/抗精神病藥：pimozide、lurasidone
- 第五型磷酸二氫酶抑制劑 (PDE 5 inhibitors)：sildenafil (治療肺動脈高血壓)
- 鎮靜安眠藥：midazolam (口服型)、triazolam

GENVOYA 禁止與 CYP3A 強效誘導劑併用，因為可能造成病毒反應喪失和對 GENVOYA 產生抗藥性。因此，GENVOYA 不可和下列藥品 (包括，但不限於) 併用 (參見 4.4 及 4.5 節)：

- 抗惡藥：carbamazepine、phenobarbital、phenytoin
  - 抗抗核菌藥：rifampicin
  - 草本產品：金絲桃 [herbal products: St. John's wort (*Hypericum perforatum*)]
- 禁忌與 dabigatran etexilate (一種 P- 醯基白受質) 併用 [參見 (4.5)]。

### 4.4 警語及注意事項

當抗反轉錄病毒的治療達病毒抑制效果時，雖能顯著降低性傳染風險，但仍無法完全排除。因此仍須依據主管機關制定之準則，採取有效措施防止傳染。

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。感染 HIV-1 的病人在開始使用抗反轉錄病毒藥物治療之前應先檢驗是否有 B 型肝炎病毒 (HBV) 感染症 [參見用法用量 (4.2)]。GENVOYA 並未獲准用於治療慢性 HBV 感染症，且 GENVOYA 用於合併感染 HIV-1 與 HBV 之病人的安全性與療效尚未確立。

在合併感染 HIV-1 與 HBV 並停用含有 emtricitabine 及 /或 tenofovir disoproxil fumarate (TDF) 成分之產品的病人中，曾有發生 B 型肝炎嚴重急性惡化 (如肝臟代償失調與肝臟衰竭) 的報告，因此，停用 GENVOYA 時也可能會發生這個問題。對合併感染 HIV-1 與 HBV 並停用 GENVOYA 的病人，應嚴密監視，且在停止治療後應進行臨床與實驗室追蹤至少數個月。在適當的情況下，可能須開始進行抗 B 型肝炎治療，尤其是患有後期肝病或肝硬化的病人，因為治療後發炎惡化可能會導致肝臟代償失調與肝臟衰竭。

Tenofovir alafenamide 能有效對抗 B 型肝炎病毒 (HBV)。對合併感染 HIV 與 HBV 的病人，停用 GENVOYA 可能造成反轉錄酶急性惡化。因此，對合併感染 HIV 與 HBV 並停用 GENVOYA 的病人，應嚴密監視，且在停止治療後應進行臨床與實驗室追蹤至少數個月。

合併感染 HIV 及 HCV

接受抗反轉錄病毒治療的慢性 C 型肝炎病人，發生嚴重及致命肝臟不良反應的風險會提高。GENVOYA 對合併感染 HIV-1 及 C 型肝炎病毒 (HCV) 之病人的安全性及有效性尚未建立。

**肝臟疾病**

GENVOYA 對患有嚴重慢性肝臟疾病病人的安全性及有效性尚未建立。肝功能不良的病人，包括慢性活動性肝炎，在接受抗反轉錄病毒組合療法 (combination antiretroviral therapy, CART) 期間，肝功能異常的發生率較高，應依據準則監測病人狀況，如果發現病人的肝臟疾病惡化，應考慮中斷或終止治療。

**體重及代謝參數**

抗反轉錄病毒治療期間，體重、血脂及血糖可能升高。其原因可能有部份與疾病病控制及生活形態有關。在血脂肪方面，有些病例有證據顯示是治療作用所致，在體重增加方面則無任何強力的證據顯示和任何特定的治療有關。HIV 治療準則可提供血脂及血糖監測的參考。血脂異常時，應予以適當臨床處理。

出生前暴露於藥物後的粒線體功能障礙

核苷 (酸) 類似物可能會對粒線體功能造成不同程度的影響，其中包含 stavudine、didanosine 及 zidovudine 所造成的影響最為顯著。在出生前及 /或出生後曾暴露於核苷類似物的 HIV 陰性嬰兒中，曾有發生粒線體功能障礙的報告；這些病例主要暴露於使用含有 zidovudine 的療法治療有關。常見的不良反應有血液異常 (貧血、嗜中性白血球減少症) 與代謝異常 (高乳酸血症、高脂肪酶血症)，這些不良反應通常是短暫性的。另有些遲發性的神經性異常 (張力過強、痙攣、異常行為)，但相當罕見。類似神經性異常是短暫的或永久的，目前尚不清楚。對任何曾在出生前暴露於核苷 (酸) 類似物並出現因不明之嚴重反應 (尤其是神經方面的反應) 的孩童，都應考慮是否發生這類疾患。這些不良反應報告不影響國家現行對孕婦施予抗反轉錄病毒治療以預防 HIV 垂直感染的政策。

免疫再活化症候群

嚴重免疫缺乏的 HIV 感染病人，在開始抗反轉錄病毒組合療法 (CART) 後，可能引發到原本無症狀的或輕微的有機感染病原產生免疫反應，並導致嚴重的臨床病症，或加劇原有病症。此種免疫反應通常發生於開始 CART 治療的數週或數月內，包括巨細胞病毒性視網膜炎、全身或局部支桿菌感染、肺囊蟲肺炎。任何發炎性症狀都應評估，必要時，應給予治療。

自體免疫異常 (例如格雷氏病 Graves' disease 及自體免疫性肝炎) 也曾被報告發生於免疫再活化時，但發生的時間點較不一致，可能發生於開始治療的數月之後。

**伺機性感染**

病人接受 GENVOYA 或其他抗反轉錄病毒治療後，可能持續發生伺機性感染及其其它 HIV 感染併發症，因此必須由具備治療經驗的醫師持續密切診察。

**骨質流失**

儘管病因很多因素，例如：使用類固醇、飲酒、嚴重免疫抑制、高身體質量指數，但骨質流失的病例報告特別發生於嚴重 HIV 疾病或長期接受 CART 治療的病人。應提醒病人，有關關節疼痛、關節僵硬或活動困難等狀況時，應就醫。

**腎毒性**

因為投予 tenofovir alafenamide 而長期暴露於低劑量 tenofovir，引發腎毒性的潛在風險無法被排除。 (參見 5.3 節)

患有末期腎病或長期接受血液透析治療的病人

GENVOYA 通常應避免用於患有末期腎病 (估計 CrCl < 15 mL/min) 或長期接受血液透析治療的成人，但如果認為潛在效益超越可能的風險，或可使用 GENVOYA 治療 (參見 4.2 節)。在一項針對感染 HIV-1、患有末期腎病 (估計 CrCl < 15 mL/min) 且長期接受血液透析治療之成人所進行的 GENVOYA 研究中，治療在 48 週期間可維持不穩，但 emtricitabine 的暴露量明顯高於腎功能正常的病人。雖然並未發現任何新的安全性問題，但 emtricitabine 暴露量升高的影響仍然不明 (參見 4.8 及 5.2 節)。

**併用其它藥品**

某些藥品不可與 GENVOYA 併用 (參見 4.3 及 4.5 節)。GENVOYA 不應與其他抗反轉錄病毒藥品併用 (參見 4.5 節)。

GENVOYA 不可與含有 tenofovir alafenamide、tenofovir disoproxil、lamivudine 或 adefovir dipivoxil 成分的 HBV 感染治療用藥併用 (參見 4.5 節)。

**避孕措施**

育齡期女性病人應服用避孕藥 (ethinylestradiol 30 µg 以上 + drospirenone 或 norgestimate) 或採用其它有效的避孕措施 (參見 4.5 及 4.6 節)。

GENVOYA 應避免與含有其它 progestogen 成分的口服避孕藥併用 (參見 4.5 節)。與 GENVOYA 併用時，drospirenone 的血漿濃度預期會升高，可能造成高血壓症，應密切監測 (參見 4.5 節)。

**兒童族群**

在一項針對 23 位感染 HIV-1 且平均年齡為 10 歲 (範圍：8 至 11 歲) 之兒童病人投予 GENVOYA 的臨床研究中 (GS-US-292-0106)，elvitegravir、cobicistat、emtricitabine、tenofovir 及 tenofovir alafenamide 的平均暴露量都要高於 (20 至 80%) 成人所達到的平均暴露量 (參見 4.1 及 5.2 節)。

**懷孕**

在第二與第三孕期使用 cobicistat 與 elvitegravir 治療已證實會導致 elvitegravir 的暴露量較低 (參見 5.2 節)。Cobicistat 的濃度會降低，因此可能無法產生足夠的加強作用。Elvitegravir 的暴露量明顯降低可能會導致病毒學治療失敗，以及發生 HIV 母嬰垂直感染的風險升高。因此，不可在懷孕期間開始使用 GENVOYA 治療，在使用 GENVOYA 治療期間懷孕的婦女也應改用其他替代療法 (參見 4.2 及 4.6 節)。

**賦型劑**

本品含單水乳糖，患有罕見遺傳性半乳糖不耐症 (全乳糖酶缺乏症) 或葡萄糖-半乳糖吸收不良的病人，不應使用本品。

### 4.5 交互作用

GENVOYA 不應與其他抗反轉錄病毒藥品併用，因此，此章並不提供 GENVOYA 與其他抗反轉錄病毒藥品 (包括蛋白酶抑制劑 [Pis] 及非核苷反轉錄酶抑制劑 [NNRTIs]) 的交互作用資訊 (參見 4.4 節)。下列交互作用研究結果僅來自於成人。

GENVOYA 不應與下列治療 HBV 感染的藥品併用：tenofovir alafenamide、tenofovir disoproxil、lamivudine 或 adefovir dipivoxil。Elvitegravir

Elvitegravir 主要經由 CYP3A 代謝，因此，會誘導或抑制 CYP3A 的藥品都會影響 elvitegravir 的暴露量。GENVOYA 與 CYP3A 的誘導藥品併用，可能造成 elvitegravir 血中濃度降低，導致 GENVOYA 療效減弱 (參見“併用禁忌”及 4.3 節)。Elvitegravir 可能會誘導 CYP2C9 及尿苷雙磷酸葡萄糖苷醣基轉移酶 (uridine diphosphate glucuronosyltransferase, UGT) 酵素，因此，會使經由這些酵素代謝的藥品血中濃度降低。

**Cobicistat**

Cobicistat 是 CYP3A 的強效抑制劑，也是 CYP3A 的底質。Cobicistat 是弱效的 CYP2D6 抑制劑，僅少部分的 cobicistat 經 CYP2D6 代謝。對 CYP3A 有抑制作用的藥品，會降低 cobicistat 的排除，因而增加 cobicistat 的血中濃度。高度依賴 CYP3A 代謝並且高暴露代謝的藥品，與 cobicistat 併用時，最有可能被大量提高血中濃度。 (參見“併用禁忌”及 4.3 節)

Cobicistat 是下列運輸蛋白的抑制劑：P- 醯基蛋白 (P-gp)、乳癌阻抗蛋白 (breast cancer resistance protein, BCRP)、有機陰離子運輸多肽 (organic anion transporting polypeptide, OATP1B1 & OATP1B3)。藥品若是前述運輸蛋白的受質，與 cobicistat 併用時，血中濃度可能會升高。

**Emtricitabine**

體外及臨床藥學藥品交互作用研究結果顯示，emtricitabine 與其他藥品之間，因為細胞色素 P450 (CYP) 代謝途徑而產生交互作用的可能性低，與經由 CYP 酶主動分泌作用排除的藥品併用時，emtricitabine 及併用藥品的濃度皆可能升高。與會減損腎功能的藥品併用時，emtricitabine 的濃度可能升高。

**Tenofovir alafenamide**

Tenofovir alafenamide 經由 P-gp 及 BCRP 運輸，對 P-gp 及 BCRP 活性有強力影響的藥品，會改變 tenofovir alafenamide 的吸收。然而，GENVOYA 中的 cobicistat 對 P-gp 幾乎已達最大抑制作用，使得 tenofovir alafenamide 的生體可用率增加至相當於單獨投予 tenofovir alafenamide 25 毫克。因此，GENVOYA 與其他具 P-gp 及 /或 BCRP 抑制作用的藥品 (例如 ketoconazole) 併用時，tenofovir alafenamide 的暴露量不會再增加。根據一項體外試驗的資料，一般並不認為將 tenofovir alafenamide 與 xanthine 氧化酶抑制劑 (如 febuxostat) 併用會升高體內的 tenofovir 全身暴露量。

體外及臨床藥學藥品交互作用研究結果顯示，tenofovir alafenamide 與其他藥品之間，因為 CYP 代謝途徑而產生交互作用的可能性低。Tenofovir alafenamide 不是下列酵素的抑制劑：CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6。體內試驗，Tenofovir alafenamide 不是 CYP3A 的抑制劑或誘導劑。體外試驗，Tenofovir alafenamide 是 OATP 的底質。OATP 及 BCRP 的抑制劑包括 ciclosporin。

**併用禁忌**

主要代謝途徑為 CYP3A 的藥品與 GENVOYA 併用時，這些藥品的血中濃度可能升高，導致嚴重的或致命的不良反應，例如高膽固醇血症或缺血 (dihydroergotamine、ergotamine、ergometrine)、肌病 (包括橫紋肌溶解症) (simvastatin、lovastatin)、鎮靜作用的延長或加劇或呼吸抑制 (例如口服 midazolam 或 triazolam)。GENVOYA 禁忌與其他主要代謝途徑為 CYP3A 的藥品併用，例如 amiodarone、quinidine、cisapride、pimozide、lurasidone、alfuzosin、sildenafil (用於治療肺動脈高壓) (參見 4.3 節)。GENVOYA 與 CYP3A 誘導劑 (例如金絲桃、rifampicin、carbamazepine、phenobarbital 及 phenytoin) 併用時，cobicistat 及 elvitegravir 的血漿濃度會顯著降低，可能導致治療失敗，並產生抗藥性 (參見 4.3 節)。

**其它交互作用**

體外試驗，cobicistat 及 tenofovir alafenamide 不是人類 UGT1A1 的抑制劑。Cobicistat、emtricitabine 或 tenofovir alafenamide 是否為其它 UGT 酵素的抑制劑，目前尚不知。GENVOYA 可能與併用的藥品之間可能發生的交互作用列於表一 (“↑”表示升高、“↓”表示降低、“↔”表示無改變)。表一內容所描述的交互作用，來自於 GENVOYA 或其個別成分 (elvitegravir、cobicistat、emtricitabine 及 tenofovir alafenamide) 單獨或合併使用時的研究結果，或是可能發生的交互作用推測。

表一：GENVOYA 個別成分與其他藥品間之交互作用

藥品、依治療領域分類	對藥品血中濃度的影響 曲線下面積 AUC、最高血中濃度 C <sub>max</sub> 、最低血中濃度 C <sub>min</sub> 的百分比變化平均值	與 GENVOYA 併用的建議
------------	--	-----------------

<b>抗感染藥</b>		
<b>抗真菌藥</b>		
Ketoconazole (200 毫克 每日兩次) / Elvitegravir (150 毫克 每日一次)	Elvitegravir: AUC: ↑ 48% C <sub>min</sub> : ↑ 67% C <sub>max</sub> : ↔ 與 GENVOYA 併用時，ketoconazole 及 cobicistat 的濃度皆會升高。	與 GENVOYA 併用時，ketoconazole 每日劑量不可超過 200 毫克。二者併用時，應謹慎並監測臨床徵狀。
Itraconazole <sup>3</sup> / Voriconazole <sup>3</sup> / Posaconazole <sup>3</sup> / Fluconazole	未會與 GENVOYA 的任一成分進行交互作用研究。 與 cobicistat 併用時，itraconazole、fluconazole、posaconazole 的濃度可能升高。與 GENVOYA 併用時，Voriconazole 的濃度不確定是升高或降低。	與 GENVOYA 併用時，itraconazole 每日劑量不可超過 200 毫克。二者併用時，應謹慎並監測臨床徵狀。 Voriconazole 與 GENVOYA 併用前，應做效益風險評估。

**抗分枝桿菌藥**

Rifabutin (150 毫克 每日一次) / Elvitegravir (150 毫克 每日一次) / Cobicistat (150 毫克 每日一次)	與 CYP3A 強效誘導劑 rifabutin 併用時，會使 cobicistat 及 elvitegravir 血漿濃度顯著降低，導致治療失敗並產生抗藥性。 Rifabutin: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ 25-O-desacetyl-rifabutin AUC: ↑ 525% C <sub>min</sub> : ↑ 394% C <sub>max</sub> : ↑ 384% Elvitegravir: AUC: ↓ 21% C <sub>min</sub> : ↓ 67% C <sub>max</sub> : ↔ Cobicistat: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 66% C <sub>max</sub> : ↔	不建議 GENVOYA 與 rifabutin 併用。如果兩藥必須併用，rifabutin 的劑量應調整為 150 毫克，每週三次 (例如週一、週三、週五)。 Desacetyl-rifabutin 濃度可能升高，應密切監測 rifabutin 可能引起的不良反應，例如嗜中性白血球減少及葡萄膜炎。尚無關於更低劑量 rifabutin 的研究。Rifabutin 150 毫克每週兩次可能無法達到有效濃度，導致抗藥性產生而治療失敗。
---	--	---

**抗 C 型肝炎病毒藥品**

Ledipasvir (90 毫克 每日一次) / Sofosbuvir (400 毫克 每日一次) / Elvitegravir (150 毫克 每日一次) / Cobicistat (150 毫克 每日一次) / Emtricitabine (200 毫克 每日一次) / Tenofovir alafenamide (10 毫克 每日一次) <sup>5</sup>	Ledipasvir: AUC: ↑ 79% C <sub>min</sub> : ↑ 93% C <sub>max</sub> : ↑ 65% Sofosbuvir: AUC: ↑ 47% C <sub>min</sub> : N/A C <sub>max</sub> : ↑ 28% Sofosbuvir 代謝物 GS-566500: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Sofosbuvir 代謝物 GS-331007: AUC: ↑ 48% C <sub>min</sub> : ↑ 66% C <sub>max</sub> : ↔ Elvitegravir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 46% C <sub>max</sub> : ↔ Cobicistat: AUC: ↑ 53% C <sub>min</sub> : ↑ 225% C <sub>max</sub> : ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : N/A C <sub>max</sub> : ↔	併用時，ledipasvir/sofosbuvir 及 GENVOYA 的劑量都不需調整。
--	---	---

**抗 HIV 藥品**

Ledipasvir (90 毫克 每日一次) / Sofosbuvir (400 毫克 每日一次) / Elvitegravir (150 毫克 每日一次) / Cobicistat (150 毫克 每日一次) / Emtricitabine (200 毫克 每日一次) / Tenofovir alafenamide (10 毫克 每日一次) <sup>5</sup>	Ledipasvir: AUC: ↑ 79% C <sub>min</sub> : ↑ 93% C <sub>max</sub> : ↑ 65% Sofosbuvir: AUC: ↑ 47% C <sub>min</sub> : N/A C <sub>max</sub> : ↑ 28% Sofosbuvir 代謝物 GS-566500: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Sofosbuvir 代謝物 GS-331007: AUC: ↑ 48% C <sub>min</sub> : ↑ 66% C <sub>max</sub> : ↔ Elvitegravir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 46% C <sub>max</sub> : ↔ Cobicistat: AUC: ↑ 53% C <sub>min</sub> : ↑ 225% C <sub>max</sub> : ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : N/A C <sub>max</sub> : ↔	併用時，sofosbuvir/velpatasvir 及 GENVOYA 的劑量都不需調整。
--	---	--

**抗 HIV 藥品**

Ledipasvir (90 毫克 每日一次) / Sofosbuvir (400 毫克 每日一次) / Elvitegravir (150 毫克 每日一次) / Cobicistat (150 毫克 每日一次) / Emtricitabine (200 毫克 每日一次) / Tenofovir alafenamide (10 毫克 每日一次) <sup>5</sup>	Ledipasvir: AUC: ↑ 79% C <sub>min</sub> : ↑ 93% C <sub>max</sub> : ↑ 65% Sofosbuvir: AUC: ↑ 47% C <sub>min</sub> : N/A C <sub>max</sub> : ↑ 28% Sofosbuvir 代謝物 GS-566500: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Sofosbuvir 代謝物 GS-331007: AUC: ↑ 48% C <sub>min</sub> : ↑ 66% C <sub>max</sub> : ↔ Elvitegravir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 46% C <sub>max</sub> : ↔ Cobicistat: AUC: ↑ 53% C <sub>min</sub> : ↑ 225% C <sub>max</sub> : ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : N/A C <sub>max</sub> : ↔	併用時
--	---	-----

藥品、依治療領域分類	對藥品血中濃度的影響 曲線下面積AUC、最高血中濃度C <sub>max</sub> 、最低血中濃度C <sub>min</sub> 的百分比變化化平均值	與GENVOYA併用的建議
口服 midazolam (2.5毫克 單次劑量)/Tenofovir alafenamide (25毫克 每日一次) 隔日注射 midazolam (1毫克 每次劑量)/Tenofovir alafenamide (25毫克 每日一次) 痛癢藥	Midazolam: AUC: ++ C <sub>max</sub> : ++ C <sub>min</sub> : ++ Midazolam主要由CYP3A4代謝。與GENVOYA併用時，cobicitast會使midazolam的血藥濃度升高，導致嚴重的或致命的不良反應。	GENVOYA禁忌與口服midazolam併用(參見4.3節)。
Colchicine	未曾在GENVOYA的任一成分進行過交互作用研究。與GENVOYA併用時，colchicine的血藥濃度可能升高。	Colchicine的劑量可能需要調整。GENVOYA不建議與colchicine併用於肝或腎功能不全的病人。
<b>抗精神病藥</b>		
Quetiapine	quetiapine	對於正在使用quetiapine並正要開始使用GENVOYA之病人，可考慮其抗病毒藥物以避免quetiapine血中濃度增加。若必須併用，減少初始劑量之quetiapine至1/6劑量並且監測與quetiapine相關之副作用。關於quetiapine併用監測，請參看quetiapine仿單。對於正在使用GENVOYA並正要開始使用quetiapine之病人，起始劑量與劑量之調整，請參看quetiapine仿單。
N/A=不適用 NC=未計算 DOAC=直接口服抗凝血劑		
1 資料來源：藥品交互作用研究		
2 這些研究採用經ritonavir加強的eltivegravir		
3 這些相似交互作用可被預期劑的劑量調整		
4 這個研究採用eltivegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate		
5 這個研究採用GENVOYA		
6 這個研究採用emtricitabine/tenofovir alafenamide		
7 這個研究額外給予voxilaprevir 100毫克，使HCV感染病人的voxilaprevir暴露量達到預期。		

其他藥品的研究結果

來自於 GENVOYA 或其個別成分的藥品交互作用研究結果顯示，ENTOVIRA 的成分與下列藥品之間，沒有發現也不預期會有顯著的藥品交互作用：entecavir、fanciclovir、ribavirin、famotidine、omeprazole。

## 4.6 生育、懷孕與授乳

育齡期婦女/男女性之避孕

服用 GENVOYA 期間，應採取有效避孕措施 (參見 4.4 及 4.5 節)。

懷孕

目前尚無足夠自嚴謹對照 GENVOYA 或其個別成分使用於懷孕婦女的研究。懷孕婦女服用 GENVOYA 的資料有限 (少於 300 例)。然而，一個大規模的孕婦資料 (大於 1,000 例) 顯示，emtricitabine 沒有致畸胎性，對胎兒/新生兒也沒有毒性。

動物研究未發現，分別給予 eltivegravir、cobicistat 或 emtricitabine 對生育育動物、懷孕、胎兒發育、分娩或出生後發育等，造成直接或間接的影響。Tenofovir alafenamide 的動物研究結果顯示，沒有 tenofovir alafenamide 對生育指標、懷孕或胎兒發育造成毒性的跡象 (參見 5.3 節)。

在第二與第三孕期使用eltivegravir與eltivegravir治療已證實會導致eltivegravir的暴露量較低 (參見 5.2 節)。Cobicistat 的濃度會降低，因此可能無法產生足夠的加強作用。Eltivegravir 的暴露量顯著降低也可能導致病毒學治療失敗，以及發生 HIV 垂直傳播感染的風險升高。因此，不可在懷孕期間開始使用 GENVOYA 治療，在使用 GENVOYA 治療期間懷孕的婦女也應改用其他替代療法 (參見 4.2 及 4.4 節)。

授乳

動物實驗結果顯示，eltivegravir、cobicistat、tenofovir 會分泌於乳汁中。目前尚不知 Eltivegravir、cobicistat、tenofovir alafenamide 是否會分泌於人類乳汁中。Emtricitabine 會分泌於人類乳汁中。

關於 eltivegravir、cobicistat、emtricitabine、tenofovir 對新生兒及嬰兒的作用，目前尚無充分資料，因此，哺乳期不宜使用 GENVOYA。

為避免傳染 HIV 給嬰兒，已感染 HIV 的婦女在任何情況下都不應哺乳。

生育力

服用 GENVOYA 後對人類生育力的影響，目前尚無資料。動物實驗結果顯示，eltivegravir、cobicistat、emtricitabine 及 tenofovir alafenamide 對交配或生育參數沒有影響 (參見 5.3 節)。

## 4.7 對駕駛及操作機械能力的影響

帶提醒病人，曾有 GENVOYA 治療期間發生車禍的案例報告。

## 4.8 副作用

本品的安全性數據

不良反應的評估係根據所有第二期、第三期臨床試驗的安全性資料，其中含有 2,396 位病人接受 GENVOYA 治療，以及上市後使用經驗的安全性資料。在為期 144 週的臨床試驗中，最常報告的不良反應是腹瀉 (11%)、疲勞 (7%)、頭痛 (6%) (資料來自第三期臨床試驗 GS-US-292-0104 及 GS-US-292-0111，866 位首次接受治療並使用 GENVOYA 的成年病人)。

不良反應表列式摘要

表 2 所列之不良反應係按照系統器官別及發生頻率分類。發生頻率之定義如下：極常見 (≥1/10)、常見 (≥1/100 to <1/10)、不常見 (≥1/1,000 to <1/100)。

表 3：不良反應

發生頻率	不良反應
血液及淋巴系統	貧血 <sup>1</sup>
常見：	
精神	不正常做梦 <sup>2</sup>
常見：	
不常見：	自殺意念與自殺企圖 (原先即有憂鬱症或精神疾病史的病人)、憂鬱 <sup>3</sup>
神經系統	
常見：	頭痛、暈眩
腸胃道	
極常見：	嘔心
常見：	腹瀉、嘔吐、腹痛、脹氣
不常見：	消化不良
皮膚及皮下組織	
常見：	皮疹
不常見：	血管性水腫、瘙癢、蕁麻疹 <sup>4</sup>
全身性及投藥部位：	
常見：	疲勞
1 此不良反應並未見於 GENVOYA 第三期臨床試驗，但 emtricitabine 搭配其它抗反轉錄病毒藥品的臨床試驗或上市後通報，有報告此不良反應。	
2 此不良反應並未見於 GENVOYA 的第三期臨床試驗，而是在將 eltivegravir 與其他抗反轉錄病毒藥物併用的臨床試驗中發生的。	
3 此不良反應見於含 emtricitabine 之產品之上市後通報。	
4 此不良反應見於含 tenofovir alafenamide 之產品之上市後通報。	

特殊不良反應

代謝參數

抗反轉錄病毒治療期間，體重、血脂及血糖濃度可能升高 (參見 4.4 節)。

免疫活化症狀候群

嚴重免疫缺乏的 HIV 感染病人，在開始抗反轉錄病毒綜合療法 (CART) 後，可能引發對無症狀或微量免疫功能感染病原的發炎反應。自體發炎與弊 (例如克雷氏病及自體發炎肝炎) 也曾被報告，但發生的時間點較不一致，可能發生於開始治療的數月之後。(參見 4.4 節)

骨質流失

骨質流失的病例報告常見於具有已知危險因子的病人，以及嚴重 HIV 疾病、長期接受 CART 治療的病人。發生頻率未知。(參見 4.4 節)

血清肌酸酐之變化

GENVOYA 會抑制腎小管分泌肌酸酐，使血清肌酸酐濃度升高，但不影響腎絲球功能。GENVOYA 的臨床試驗顯示，治療第一週，血清肌酸酐就會增加，並於 144 週療程中穩定維持。首次接受治療的病人，於 144 週治療結束時，平均增加 0.04 ± 0.12 mg/dL (3.5 ± 10.6 μmol/L)。第 144 週時，在 GENVOYA 組和基礎值相比較的平均增加幅度要小於 eltivegravir 150 毫克/cobicistat 150 毫克/emtricitabine 200 毫克/tenofovir disoproxil (fumarate) 245 毫克 (E/C/F/TDF) 組 (差異 -0.04，p < 0.001)。

血脂的檢測數值之變化

在針對首次接受治療之病人所進行的試驗中，GENVOYA 組及 E/C/F/TDF 組兩組病人在治療 144 週時，空腹血脂的參數如總膽固醇、直接低密度脂蛋白及高密度脂蛋白膽固醇、二酸甘油酯都有升高。治療 144 週時，GENVOYA 組的血脂的參數中位數的增加都大於 E/C/F/TDF 組 (p < 0.001)。表示兩個治療組的空腹總膽固醇、直接低密度及高密度脂蛋白、二酸甘油酯都有差異。治療 144 週時，總膽固醇對高密度脂蛋白比重的中位數 (第一四分位數、第三四分位數) 變化，GENVOYA 組為 0.2(-0.3, 0.7)，E/C/F/TDF 組為 0.1(-0.4, 0.6) (p=0.006，表示兩個治療組之間有差異)。

兒童族群

曾針對感染 HIV-1、12 至 <18 歲、體重 ≥35 公斤、且未接受過治療 (GS-US-292-0106，n=50) 或已達病毒抑制效果 (GS-US-292-1515，n=50) 的青少年病人，以及 8 至 <12 歲、體重 ≥25 公斤、且已達病毒抑制效果的兒童 (GS-US-292-0106，n=23)，透過 48 週的試驗評估 Genovya 的安全性。接受 GENVOYA 治療之兒童病人中的安全性與成年病人相似。

CD4+ 細胞計數和基礎期相比較的變化

群組 2：已達病毒抑制效果的兒童 (6 歲至 <12 歲；至少 25 公斤)
群組 1：0.6 的群組 2 曾針對已達病毒抑制效果並從原本的抗反轉錄病毒療程改為 Genovya 的兒童受試者 (n=23) 進行評估。雖然所有受試者都達到 HIV-1 RNA < 50 copies/mL 的效果，但第 24 週時第 48 週時的 CD4+ 細胞計數有較基礎期減少的現象。CD4+ 細胞計數與 CD4% 的基礎期平均值及第 2 週至第 48 週時和基礎期相比的平均變化如表三所示。所有受試者的 CD4+ 細胞計數都維持在 400 cells/mm<sup>3</sup> 以上 (參見 5.1 節)。

表三：在 6 至 <12 歲、已達病毒抑制效果並改用 Genovya 的兒童受試者中，平均週間的 CD4+ 細胞計數與 CD4+ 百分比和基礎期相比較的平均變化

	基礎期	第 2 週	第 12 週	第 24 週	第 48 週
CD4+ 細胞計數 (cells/mm <sup>3</sup> )	966(201.7) <sup>a</sup>	-162	-125	-162	-150
CD4%	40(5.3) <sup>a</sup>	+0.5%	-0.1%	-0.8%	-1.5%

<sup>a</sup> 平均值 (SD)

其他特殊族群

腎功能不全的病人

GENVOYA 對輕中度腎功能不全病人的安全性曾在一個非盲性臨床試驗 (GS-US-292-0112) 中進行探討，該研究納入 248 位輕中度腎功能不全 (以 Cockcroft-Gault 公式測得的腎絲球過濾率 [eGFR] 為 30-69 mL/min)、感染 HIV-1、未接受過治療 (n=6) 或已達病毒抑制病人 (n=242) 的病人。療程為 144 週。試驗結果顯示，GENVOYA 對輕中度腎功能不全病人的安全性與腎功能正常的病人相似。(參見 5.1 節)。

一項為期 48 週的單臂、開放性臨床試驗 (GS-US-292-1825) 曾針對 55 位感染 HIV-1、患有末期腎病 (eGFR<sub>cr</sub> < 15mL/min)、長期接受血液透析治療、且已達病毒抑制效果的病人評估 GENVOYA 的安全性。在患有末期腎病、長期接受血液透析治療、並接受 GENVOYA 治療的病人中，並未發現任何新的安全性問題 (參見 5.2 節)。

合併感染 HIV 及 HBV 的病人

GENVOYA 對合併感染 HIV 及 HBV 的病人安全性曾在一個非盲性臨床試驗 (GS-US-292-1249) 中探討，該研究納入 72 位合併感染 HIV 及 HBV、且已接受抗 HIV 病毒治療的病人。在 48 週試驗期間，病人從原本的抗反轉錄療程改為 GENVOYA，72 位病人中，有 69 位病人的原療程包含 tenofovir disoproxil。根據這些有限的資料，GENVOYA 對合併感染 HIV 及 HBV 病人的安全性與單一感染 HIV-1 的病人相似。

疑似不良反應通報

藥品經核准上市後，疑似不良反應的通報非常重要。此機制可持續監測藥品的效益及風險。醫療人員有義務向主管機關通報任何疑似不良反應。

## 4.9 過量

服藥過量時，應監測病人之中毒跡象 (參見 4.8 節)。GENVOYA 服用過量時，採一般支持性治療，包括監測病人的生命跡象及臨床狀況。

Eltivegravir 及 cobicistat 是高度血藥濃度綜合藥品，因此無法以血液透析或腹膜透析有效排除。口服 emtricitabine 可以經由血液透析排除。服藥後 4.5 小時內服用進行 3 小時的血液透析，約可排除服用劑量的 30%。Tenofovir 可以透過血液透析排除。在患者數數 (extraction coefficient) 約 54%。Emtricitabine 或 tenofovir 是否可以經由腹膜透析排除，目前未知。

## 5. 藥理學特性

**5.1 藥效學特性**

藥理分類：全身性抗病毒藥、治療 HIV 感染的抗病毒藥，組合。ATC 碼：J05AR18。

作用機轉

Eltivegravir 是 HIV-1 嵌入酶轉錄轉抑制劑 (INSTI)。嵌入酶是 HIV-1 的酵素，是病毒複製的必要酵素。抑制嵌入酶可防止 HIV-1 的 DNA 被整合到宿主基因體 DNA，因而阻斷 HIV-1 原病毒 (provirus) 形成的病毒複製擴大。Cobicistat 是選擇性的 CYP3A 抑制劑。GENVOYA 的另一主成分 cobicistat 因被 CYP3A 代謝，因此發生體內的半衰期短。Eltivegravir 與 eltivegravir 併用時，cobicistat 抑制 CYP3A 的代謝作用，使 eltivegravir 的暴露量增加。Emtricitabine 是核苷反轉錄酶抑制劑 (NRTI)，是去氧核糖核苷 (2'-deoxycytidine) 核苷類似物。Emtricitabine 經細胞內酵素的磷酸化作用，形成 emtricitabine 二磷酸。Emtricitabine 二磷酸藉由 HIV 反轉錄酶 (RT) 與病毒 DNA 結合，造成 DNA 鏈終止，因而抑制 HIV 複製。Emtricitabine 對 HIV-1、HIV-2、HBV 皆有作用。

Tenofovir alafenamide 是核苷反轉錄酶抑制劑 (NRTI)，是 tenofovir (2'-去氧腺苷單磷酸 2'-deoxyadenosine monophosphate 類似物) 的磷酸鹽化物 (phosphonoamidate) 前驅藥。Tenofovir alafenamide 可參透細胞膜，經細胞質蛋白 A (cathospenin A) 水解後，可增加在血液內的穩定度及在細胞內的活性。因此，與 tenofovir 其它 HIV 目標細胞及巨噬細胞內能達到較高的 tenofovir 濃度。Tenofovir 在細胞內磷酸化後，形成具藥理活性的 tenofovir 二磷酸。Tenofovir 二磷酸藉由 HIV 反轉錄酶與病毒 DNA 結合，造成 DNA 鏈終止，因而抑制 HIV 複製。Tenofovir 對 HIV-1、HIV-2、HBV 皆有作用。

體外抗病毒特性

體外試驗結果顯示，eltivegravir、emtricitabine、tenofovir alafenamide 的抗病毒活性有相加作用，加入 cobicistat 後，仍維持 eltivegravir、emtricitabine、tenofovir alafenamide 之間的抗病毒相加作用。

以淋巴母細胞株、單核細胞、巨噬細胞、周邊淋巴細胞等進行 eltivegravir 對實驗室培養或臨床取得的 HIV-1 的抗病毒活性試驗結果顯示，平均有效濃度 (EC<sub>50</sub>) 為 0.02-1.7 nM。Eltivegravir 對下列細胞培養的病毒學具抗病毒活性：HIV-1 之 A、B、C、D、E、F、G、O 亞型 (EC<sub>50</sub>：0.1-1.3nM)、HIV-2 (EC<sub>50</sub>：0.53nM)。

Cobicistat 對 HIV-1 無抗病毒活性，對 eltivegravir、emtricitabine、tenofovir 的抗病毒活性，亦無抑制作用。

以淋巴母細胞株、MAGI CCR5 細胞株、周邊血液單核細胞 (PBMCs) 等進行 emtricitabine 對實驗室取得或臨床取得的 HIV-1 的抗病毒活性試驗結果顯示，平均有效濃度 (EC<sub>50</sub>) 為 0.0013-0.64 μM。Emtricitabine 對下列細胞培養的病毒學具抗病毒活性：HIV-1 之 A、B、C、D、E、F、G、O 亞型 (EC<sub>50</sub>：0.07-0.75 μM)、HIV-2 (EC<sub>50</sub>：0.107-1.60 μM)。

以淋巴母細胞株、周邊血液單核細胞 (PBMCs)、細胞質核仁巨噬細胞、CD4+T 淋巴細胞等進行 tenofovir alafenamide 對實驗室培養或臨床取得的 HIV-1 B 亞型的抗病毒活性試驗結果顯示，平均有效濃度 (EC<sub>50</sub>) 為 2.0-14.7 nM。Tenofovir alafenamide 對下列細胞培養的病毒學具抗病毒活性：所有 HIV-1 亞群 (M、N、O) 包括 A、B、C、D、E、F、G 亞型 (EC<sub>50</sub>：0.10-12.0nM)，以及 HIV-2 (EC<sub>50</sub>：0.91-2.63nM)。

抗藥性

體外

對 eltivegravir 感受性降低的主要原因為嵌入酶突變 H67、E92Q 或 Q148R，其它於細胞培養中可見之突變包括 H51Y、F121Y、S167G、E167Q、S153Y、E157Q、R263K。

因 T68A/K、I448H/K、N155H 取代突變而對 raltegravir 產生抗藥性的 HIV-1，對 eltivegravir 有交互抗藥性。Cobicistat 無抗病毒活性，因此體外試驗也未顯示抗藥性。對 emtricitabine 感受性降低的原因是 HIV-1 的反轉錄酶突變 M184V/I。

分離出對 tenofovir alafenamide 感受性降低的 HIV-1，可發現其反轉錄酶突變 K65R，另反轉錄酶 K70E 突變也曾短暫地觀察到。分離出 K65R 突變 HIV-1，發現其對 abacavir、emtricitabine、tenofovir、lamivudine 等藥品的感受性有稍降低。

不曾接受過治療的病人

集合第三期臨床試驗資料 (GS-US-292-0104 與 GS-US-292-0111)，不曾接受反轉錄酶抑制劑的病人，GENVOYA 144 週療程。在 144 週時 (或因停藥而提前)，病人體內的 HIV-1 RNA 如果 ≥ 400 copies/mL，表示 GENVOYA 抗病毒治療失敗。檢測這些治療失敗病人 HIV-1 的基因型，結果發現，22 位 GENVOYA 治療失敗病人有治療前後 HIV-1 基因型對比資料的病人中，有 12 位病人體內 HIV-1 發展出一個或多個對 eltivegravir、emtricitabine 或 tenofovir alafenamide 的抗藥性突變。突變發生率 1.4% (12 位 of 866)。E/C/F/TDF 組有 20 位病人抗病毒治療失敗具有可評估的基因型資料，其中有 12 位病人體內的 HIV-1 發展出抗藥性突變，突變發生率 1.4% (12 位 of 867)。分離出 GENVOYA 組 12 位產生抗藥性突變病人體內的 HIV-1，發現其突變點包括：反轉錄酶的 M184V/I (n=1) 及 K65R/N (n=2)，以及嵌入酶的 T66T/A/V (n=2)、E92Q (n=4)、Q148Q/R (n=1)、N155H (n=2)。E/C/F/TDF 組 12 位產生抗藥性突變病人體內的 HIV-1 突變點包括：反轉錄酶的 M184V/I (n=9)、K65R/N (n=4) 及 L210W (n=1) 以及嵌入酶的 E92Q/V (n=4)、Q148R (n=2)、N155H/S (n=3)。兩個治療組中，大部分發展出 eltivegravir 抗藥性突變的 HIV-1，也同時發展出 emtricitabine 及 emtricitabine 的抗藥性突變。

最終評估抗藥性分析的病人體內 HIV-1 抗藥性表現型分析結果顯示，對 eltivegravir 感受性降低的發生率：GENVOYA 組 32% (7/22 病人)。E/C/F/TDF 組 35% (7/20 病人)；對 emtricitabine 感受性降低的發生率：GENVOYA 組 36% (8/22 病人)。E/C/F/TDF 組 35% (7/20 病人)。有 1 位 GENVOYA 組病人 (1/22 [4.5%]) 及 2 位 E/C/F/TDF 組病人 (2/20 [10%]) 的 HIV-1 對 tenofovir 的感受性降低。

(已達病毒抑制)的病人

臨床試驗 GS-US-292-0109 (n=959)，已達病毒抑制的病人，由 emtricitabine 及 tenofovir disoproxil 的二藥品組合療法改為 GENVOYA。第 96 週時，其中三位病人對 GENVOYA 產生抗藥性，並確認 HIV-1 的抗藥性突變點為 M184M/I、M184+ E92G、M184V+ E92Q。

合併感染 HIV 及 HBV 的病人

臨床試驗 GS-US-292-1249，72 位 HIV 已達病毒抑制且合併慢性 B 型肝炎感染的病人，接受 48 週 GENVOYA 治療，其中 2 位病人符合抗藥性分析。這 2 位病人的 HIV-1 或 HBV 都未觀察到與 GENVOYA 任一成分抗藥性相關的氨基酸取代突變。

未接受過治療與已達病毒抑制的 HIV-1 感染病人之間的交互抗藥性
對 Eltivegravir 有抗藥性的病毒，因為突變位置及數量的不同，同為嵌入酶抑制劑 (INSTI) 的 raltegravir 產生不同程度的交互抗藥性。T66I/A 突變的病毒對 raltegravir 仍具感受性，大多數其它形態的突變則對 raltegravir 感受性降低。對 eltivegravir 有抗藥性產生抗藥性的病毒，對 dolutegravir 仍具感受性。

因為 M184V/I 取代性突變而對 emtricitabine 產生抗藥性的病毒，對 lamivudine 有交互抗藥性。但對 didanosine、stavudine、tenofovir、zidovudine 仍具感受性。

K65R 及 K70E 突變會降低病毒對 abacavir、didanosine、lamivudine、emtricitabine、tenofovir 的感受性，但對 zidovudine 仍具感受性。

臨床試驗

感染 HIV-1、未接受過治療的病人
臨床試驗 GS-US-292-0104 及 GS-US-292-0111，突變發生率以 1:1 的比例被隨機分配至 GENVOYA 每日一次 (n=866) 或 eltivegravir 150 毫克/cobicistat 150 毫克/ emtricitabine 200 毫克/tenofovir disoproxil fumarate 245 毫克 (E/C/F/TDF) 每日一次 (n=867)。病人年齡 18-76 歲，平均 36 歲。男性佔 85%，白人佔 57%，黑人佔 25%，亞裔佔 10%，已確定為西班牙/拉丁美洲者，佔 19%。治療前，血漿病毒 HIV-1 RNA 的平均值為 4.5 log<sub>10</sub> copies/mL (1.3-7.0)，高於 100,000 copies/mL 的病人佔 23%。治療前，CD4+ 細胞數的平均值為 427 cells/mm<sup>3</sup> (100,1-3,600)，低於 200 cells/mm<sup>3</sup> 的病人佔 13%。

第 144 週時，與 E/C/F/TDF 相比，GENVOYA 達到 HIV-1 RNA 低於 50 copies/mL 的人數比例有統計上的優越性。其百分比差異為 4.2% (95% CI：0.6% 至 7.8%)。48 週及 144 週療程的合併分析治療結果列表於表四。

表四：合併臨床試驗 GS-US-292-0104 及 GS-US-292-0111 於 48 週及 144 週時之抗病毒成果<sup>a,b</sup>

	48 週		144 週	
	GENVOYA (n=866)	E/C/F/TDF (n=867)	GENVOYA (n=866)	E/C/F/TDF (n=867)
HIV-1 RNA < 50 copies/mL	92%	90%	84%	80%
治療結果差異	2.0%(95% CI: -0.7% to 4.7%)		4.2%(95% CI: 0.6% to 7.8%)	
HIV-1 RNA < 50 copies/mL <sup>c</sup>	4%	4%	5%	4%
無 48 週或 144 週的病毒學資料	4%	6%	11%	16%
因不良反應或死亡而停藥 <sup>d</sup>	1%	2%	1%	3%
因其他原因停藥，且最近一次的 HIV-1 RNA 低於 50 copies/mL <sup>e</sup>	2%	4%	9%	11%
未停藥，但無檢測數據	1%	<1%	1%	1%
各族群中，HIV-1 RNA < 50 copies/mL 的比例				
年齡				
< 50 歲	716/777 (92%)	680/753 (90%)	647/777 (83%)	602/753 (80%)
≥ 50 歲	84/89 (94%)	104/114 (91%)	82/89 (92%)	92/114 (81%)
性別				
男性	674/733 (92%)	673/740 (91%)	616/733 (84%)	603/740 (81%)
女性	196/233 (85%)	111/127 (87%)	113/133 (85%)	91/127 (72%)
人種				
非黑人	197/223 (88%)	177/213 (83%)	168/223 (75%)	152/213 (71%)
非黑人	603/643 (94%)	607/654 (93%)	561/643 (87%)	542/654 (83%)
治療前病毒量				
≤ 110,000 copies/mL	629/670 (94%)	610/672 (91%)	567/670 (85%)	537/672 (80%)
> 100,000 copies/mL	171/196 (87%)	174/195 (89%)	162/196 (83%)	157/195 (81%)
治療前 CD4+ 細胞數				
< 200 cells/mm <sup>3</sup>	96/112 (86%)	104/117 (89%)	93/121 (83%)	94/117 (80%)
≥ 200 cells/mm <sup>3</sup>	703/753 (93%)	680/750 (91%)	635/753 (84%)	600/750 (80%)
HIV-1 RNA < 20 copies/mL	84.4%	84.0%	81.1%	75.8%
治療結果差異	0.4%(95% CI: -3.0% to 3.8%)		5.4%(95% CI: 1.5% to 9.2%)	
E/C/F/TDF=eltivegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate				

<sup>a</sup> 48 週指第 294-377 天 (含)；144 週指第 966-1049 天 (含)。

<sup>b</sup>