

惠立妥錠劑

VIREAD® Tablets

衛署藥輸字第 024690 號

本藥項由醫師處方使用

完整處方資訊

警告：使用此藥可能出現治療後肝炎惡化。

已有報告顯示，**停止抗 B 型肝炎治療**（包括使用惠立妥錠劑（VIREAD®））的 B 型肝炎患者會出現肝炎嚴重急性惡化的病例。應**對**停止抗 B 型肝炎治療（包括使用惠立妥錠劑（VIREAD®））的 B 型肝炎患者至少進行數月的肝功能嚴密監測。這包括臨床觀察及實驗室檢驗的密切追蹤。如果合適，可能須再度進行抗 B 型肝炎治療〔參見「警告與注意事項」(5.1)〕。

1. 適應症與用法

1.1 HIV-1 感染

VIREAD 適用於與其他抗反轉錄病毒藥物合併使用於成人 HIV-1 感染之治療。VIREAD 適用於與其他抗反轉錄病毒藥物併用，治療對 NRTI 產生抗藥性，或因毒性反應無法使用第一線藥物治療之 HIV-1 感染的 12 歲 (含) 至 18 歲小兒患者。當開始使用惠立妥錠劑 (VIREAD) 治療 HIV-1 感染時，應考慮下列因素：

● 惠立妥錠劑 (VIREAD) 不得與 ATRIPLA®、BIKTARVY®、COMPLERA®、DESCOVIY®、GENVOYA®、ODEFSEY®、STRIBILD®、TRUVADA® 或 VEMLDIY® 合併使用〔參見「警告與注意事項」(5.4)〕。

1.2 慢性 B 型肝炎

惠立妥錠劑 (VIREAD) 用於治療具有病毒複製及活動性肝臟發炎證據之慢性 B 型肝炎的成人與 12 歲及以上小兒患者。當開始使用惠立妥錠劑 (VIREAD) 治療慢性 B 型肝炎感染時，應考量下列因素：
● 該成人適應症主要基於未嘗使用核苷藥物治療的受試者以及少數曾接受過治療且對 lamivudine 有抗藥性的受試者的治療資料得出。受試者有 HBeAg 陽性及 HBeAg 陰性且為代償性肝臟疾病的慢性 B 型肝炎成人患者〔參見「臨床研究」(13.2)〕。
● 惠立妥錠劑 (VIREAD) 的功效在少數的慢性 B 型肝炎且為代償性肝臟疾病患者中進行評估。〔參見「不良反應」(6.1) 和「臨床研究」(13.2)〕。
● 臨床試驗中，基於上存在 adefovir 抗藥性相關變換的受試者人數極少，因此對此族群無法作出療效結論〔參見「微生物學」(11.3) 和「臨床研究」(13.2)〕。

2. 用量與用法

2.1 成人和 12 歲 (含 12 歲) 以上小兒 (35 kg 或以上) 患者的建議服用劑量

對於治療 HIV-1 或慢性 B 型肝炎：惠立妥錠劑 (VIREAD) 300 mg 藥錠，每天口服一次，毋須理會進食時間。對於慢性 B 型肝炎的治療，最佳治療期間尚未知。此藥對未滿 12 歲的小兒患者或體重低於 35 kg 的患者的安全性和有效性目前尚未確定。

2.2 成人腎功能不全的劑量調整

中重度至重度腎功能不全受試者進行惠立妥錠劑 (VIREAD) 給藥治療時，出現較高的藥物暴露量〔參見「臨床藥理學」(11.2)〕。因此，對於其線肌酸酐清除率 <50 mL/min 的患者，惠立妥錠劑 (VIREAD) 給藥間隔時間應根據表 1 中的建議進行調整。這些給藥間隔時間建議基於對 HIV 感染或非 HBV 感染的不同程度腎功能不全 (包括需要透析的末期腎疾病患者) 受試者的劑量藥物動力學模式確定。這些給藥間隔時間的調整建議的安全性與有效性僅針對中/重度至重度腎功能不全患者進行臨床評估；因此應緊密監測這些患者的治療臨床反應和腎功能〔參見「警告與注意事項」(5.3)〕。輕度腎功能不全患者不需調整惠立妥錠劑 (VIREAD) 300mg 的劑量 (肌酸酐清除率 50-80 mL/min)。應對輕度腎功能不全患者經常執行常規監測估計肌酸酐清除率、血清磷濃度、尿酸與尿蛋白〔參見「警告與注意事項」(5.3)〕。

表 1 隨肌酸酐清除率改變調整患者的劑量

	肌酸酐清除率 (mL/min) ^a			血液透析患者
	≥50	30-49	10-29	
300mg 劑量建議給藥時間間隔	每兩 24 小時	每兩 48 小時	每隔 72 至 96 小時	每 7 天一次，或進行透析的大約 12 小時 ^b

^a 按理想 (體) 體重計算。
^b 通常每週一次 (假定一週進行三次血液透析並大約持續 4 小時)。應在完成透析後服用惠立妥錠劑 (VIREAD) 。

Tenofovir 的藥物動力學尚未在肌酸酐清除率低於 10 mL/min 的非血液透析患者中進行評估；因此，對於這些患者無劑量建議。12 歲 (含 12 歲) 以上小兒腎功能不全患者無建議服用劑量資料。

3. 劑型與劑量

惠立妥錠劑 (VIREAD) 為錠劑。每錠含有 300 mg tenofovir DF 有效成份，相當於 245 mg tenofovir disoproxil。藥錠為淡藍色杏仁狀，外表為包衣薄膜，一側有凹字樣「GILEAD」和「4331」，另一側為「300」。

4. 禁忌症

無。

5. 警告與注意事項

5.1 停止治療後肝炎惡化

停止抗 B 型肝炎治療 (包括使用惠立妥錠劑 (VIREAD)) 可能導致隨後的肝炎嚴重急性惡化。HBV 感染患者應在停止惠立妥錠劑 (VIREAD) 用藥治療後的至少數月內，應進行密切肝功能監測。這包括臨床觀察及實驗室檢驗的嚴密追蹤。如果合適，可能須再度進行抗 B 型肝炎治療。

5.2 新發生的腎功能不全或腎功能不全惡化

Tenofovir 主要透過腎排除。已有惠立妥錠劑 (VIREAD) 用藥的相關報告指出患者出現腎功能不全的情況，包括急性腎衰竭和厄康厄尼氏症候群 (嚴重低磷血症併腎小管功能不全)〔參見「不良反應」(6.2)〕。

在開始使用惠立妥錠劑 (VIREAD) 進行治療前及用藥治療期間，建議對所有患者執行肌酸酐清除率監測。應對有腎功能不全風險的患者 (包括之前接受 HEPSERA 用藥期間出現過腎不良事件的患者) 經常執行常規肌酸酐清除率、血清磷濃度、尿酸與尿蛋白監測。對於肌酸酐清除率低於 50 mL/min 的所有患者，建議調整惠立妥錠劑 (VIREAD) 給藥的間隔時間並進行劑量嚴密監測〔參見「用量與用法」(2.2)〕。目前尚沒有腎功能不全患者採用這些劑量指示服用惠立妥錠劑 (VIREAD) 的安全性或療效性資料，因此應將惠立妥錠劑 (VIREAD) 治療的潛在益處與潛在腎臟毒性風險相比較進行評估。

惠立妥錠劑 (VIREAD) 應避免與具有腎毒性之藥物 (例如：高劑量或多重度的非類固醇類抗炎發藥物 (NSAIDs)) 同時併服或在相近時間內服用〔參見「藥物交互作用」(7.4)〕。曾有接受穩定劑量 tenofovir DF 的腎功能不全之 HIV 患者併用高劑量或多重的非固醇類抗炎發藥物 (NSAIDs) 後出現急性腎衰竭。有些患者需要住院或醫囑替代性治療 (renal replacement therapy)。當患者有腎功能不全的風險，需要使用非固醇類抗炎發藥物 (NSAIDs) 時，則需考慮其替代藥物。若持續出現骨質疼痛或疼痛增加、末端疼痛、骨折及 / 或肌肉疼痛或身體虛弱可能是鄰近腎小管病變的證據，則須快速的評估具風險的患者的腎功能。

5.3 乳酸中毒/嚴重脂肪變性肝腫大

已有報告顯示，單獨使用核苷類似物 (包括 tenofovir DF) 或與其他抗反轉錄病毒藥物合併用藥會出現乳酸中毒和嚴重肝腫大伴有脂肪變性 (包括致命病例)。對於其臨床或實驗室檢查結果可能有乳酸中毒或明顯肝毒性 (可能包括肝腫大和脂肪變性，即使沒有明顯的轉氨酶升高) 的任何患者，都應暫停惠立妥錠劑 (VIREAD) 的用藥。

5.4 與其他產品合併用藥

惠立妥錠劑 (VIREAD) 不應與其他含有 tenofovir DF 或 tenofovir alafenamide 成份的藥物合併使用，包括 ATRIPLA、BIKTARVY、COMPLERA、DESCOVIY、GENVOYA、ODEFSEY、STRIBILD、TRUVADA 或 VEMLDIY 合併使用。惠立妥錠劑 (VIREAD) 也不應與 HEPSERA (含 adefovir dipivoxil) 合併使用〔參見「藥物交互作用」(7.4)〕。

5.5 HIV-1 和 HBV 混合感染的患者

因為存在形成 HIV-1 治療抗藥性的風險，因此應僅對混合感染 HIV-1 和 HBV 患者採取的抗反轉錄病毒藥物合併用藥方案中使用惠立妥錠劑 (VIREAD)。在開始使用惠立妥錠劑 (VIREAD) 治療前，應為所有 HBV 感染患者提供 HIV-1 抗體監測。在開始使用惠立妥錠劑 (VIREAD) 進行治療前，也建議對所有 HIV-1 患者進行慢性 B 型肝炎測定。

5.6 骨質影響骨質密度

在對對感染 HIV-1 之成人所進行的臨床試驗中，和對照組相比，VIREAD 組中的骨質密度 (BMD) 降低幅度和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 VIREAD 治療的受試者中，血清副甲狀腺素濃度及 1,25 維生素 D 濃度也有較高的現象〔參見「不良反應」(6.1)〕。

針對兒童與青少年受試者進行評估 VIREAD 的臨床試驗。在一般情況下，兒童病患的 BMD 會快速升高，而在 2 歲至 18 歲以下的感染 HIV-1 的受試者中，骨質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。另在感染 HIV-1 並使用 VIREAD 治療的兒童受試者中，全身 BMD 的增加幅度要比對照組小，而在感染慢性 B 型肝炎的 12 歲至 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，骨骨生長 (身高) 似乎都未受到影響〔參見「不良反應」(6.1)〕。

目前並不清楚與 VIREAD 相關的 BMD 變化及生化指標變化對長期骨質健康和未來骨折風險的影響。對具有病理性骨折病史或有其他骨質疏鬆症或骨質流失之風險的成人和 12 歲 (含 12 歲) 以上小兒患者，應考慮進行 BMD 評估。雖然尚未對補充鈣和維他命 D 的影響進行研究，但是這些補充可能對所有患者都是有益的。如果懷疑有骨質異常，則應進行適當的會診。

礦化作用不足：

已有報告出現與 VIREAD 用藥相關的軟骨病病例 (與近端腎小管病變有關，其表現為骨節疼痛或四肢疼痛，並可能導致骨折)〔參見「不良反應」(6.2)〕。在某些近端腎小管病變的報告中已出現關節疼痛及肌肉疼痛或身體虛弱。當接受 tenofovir DF 的腎功能不全風險患者出現持續性或更劇烈的骨痛或肌肉疼痛時，可能導致低磷血症及鄰近腎小管病變引起的軟骨病〔參見「警告與注意事項」(5.3)〕。

5.7 免疫重建症候群

在接受抗反轉錄病毒藥物合併用藥治療 (包括 VIREAD) 的 HIV 感染患者中，已報告有免疫重建症候群病例。在併用抗反轉錄病毒藥物治療的初始階段，對於進展緩慢或殘留慢性感染 (例如鳥型結核桿菌 (*Mycobacterium avium*) 感染、巨細胞病毒、肺囊腫肺炎 (*Pneumocystis jirovecii* pneumonia, PCP) 或肺結核) 和患者的免疫系統反應可能會發展炎症反應，將有必要進一步進行評估和治療。自體免疫疾病 (如葛瑞夫茲氏症 (Graves' disease)、多肌炎和 Guillain-Barre 氏症候群) 已報告出現於免疫重建環境中，但是發病時間更多變，並可能在開始治療數月後出現。

5.8 早期病毒控制失敗

對 HIV 感染患者的臨床試驗已表明，某些僅用三種核甘反轉錄酵素抑制劑 (NRTI) 的合併給藥方案在功效上不及用兩種 NRTI 加一種非核甘反轉錄酵素抑制劑或一種 HIV-1 蛋白酶抑制劑的三藥合併用藥方案。特別是，前者報告有早期病毒控制失敗和較高比率的抗藥性轉換發生。因此應謹慎使用合併三種核甘反轉錄酵素用藥方案。應對使用三種核甘反轉錄酵素用藥方案的患者進行密切監測，並可考慮變換治療方案。

6. 不良反應

下列不良反應在其他相應標題下論述：

- 肝炎嚴重急性惡化〔參見紅框警語、「警告與注意事項」(5.1)〕。
- 新生腎功能不全或腎功能不全惡化〔參見「警告與注意事項」(5.2)〕。
- 乳酸中毒/嚴重脂肪變性肝腫大〔參見黑框警語、「警告與注意事項」(5.3)〕。
- 骨質影響〔參見「警告與注意事項」(5.6)〕。
- 免疫重建症候群〔參見「警告與注意事項」(5.7)〕。

6.1 臨床試驗中出現的不良反應

因為臨床試驗是在多種不同條件下執行的，因此在某藥物臨床試驗中觀察到的不良反應比率不能直接與另一藥物臨床試驗的比率相較，並且臨床試驗中的這些比率也許與實際治療中的比率並不相同。

HIV-1 感染或成人患者臨床試驗

在臨床試驗及擴展評估項目中，對超過 12,000 位受試者單獨服用 VIREAD 或合併使用其他抗反轉錄病毒藥物藥品進行研究，研究期間從 28 天至 215 週不等。在臨床試驗中，共有 1,544 位受試者每天接受一次 VIREAD 300 mg；在擴展評估項目中，超過 11,000 位受試者服用 VIREAD。在 3 項大型對照臨床試驗中發現的最常見不良反應 (發生率大於或等於 10%，嚴重等級 2-4 級) 包括：皮疹、腹瀉、頭痛、疼痛、憂鬱症、虛弱和噁心。

治療期間患者

903 號研究 – 臨床處置出現之不良反應：903 號研究 (600 位初次治療患者合併使用 lamivudine、efavirenz 和 VIREAD (N=299) 或 stavudine (N=301)，治療 144 週) – 臨床處置出現之不良反應：在此雙盲、比較、對照試驗中最常見的不良反應為輕度至中度腸胃疾病和頭暈。

輕度不良反應 (1 級) 在兩組中具有類似發生率，並包括頭暈、腹瀉和噁心。表 2 概述了部份臨床處置出現之中度至嚴重不良反應。

表 2 903 號試驗中任一治療組，臨床處置報告 ≥5% 的不良反應^a (2 至 4 級) (0 至 144 週)

	VIREAD+3TC+EFV		d4T+3TC+EFV
	N=299	N=301	
全身性			
頭痛	14%	17%	
疼痛	13%	12%	
發燒	8%	7%	
腹瀉	7%	12%	
背痛	9%	8%	
消化不良	6%	7%	
消化系統			
腹瀉	11%	13%	
噁心	8%	9%	
消化不良	4%	5%	
嘔吐	5%	9%	
代謝異常			
脂肪代謝失調 ^b	1%	8%	
肌肉骨骼系統			
關節痛	5%	7%	
肌痛	3%	5%	
神經系統			
抑鬱症	11%	10%	
失眠症	5%	8%	
頭暈	3%	6%	
頭暈	1%	5%	
焦慮	6%	6%	

呼吸系統			
肺炎	5%	5%	
皮膚及附屬組織			
皮疹事件 ^c	18%	12%	

- ^a 不良反應的發生率基於所有臨床處置出現之不良事件，而無論其與研究藥物有何關係。
- ^b 脂肪代謝失調代表研究人員描述的多種不良事件，而不是試驗計劃定義的症候群。
- ^c 週圍神經疾病包括週圍神經炎和神經病變。
- ^d 皮疹事件包括皮疹、瘙癢症、斑丘疹、尋麻疹、水皰丘疹和膿皰疹。

實驗室檢查異常：除空腹膽固醇和空腹三酸甘油酯的升高在 Stavudine 組 (40% 和 9%) 及 VIREAD 組 (19% 和 1%) 更常見外，此項試驗中觀察到的實驗室檢查異常與 VIREAD 組和 Stavudine 組治療中發生的頻率相似。表 3 概述了 3 級和 4 級實驗室檢查異常。

表 3 903 號試驗中服用 VIREAD 治療的患者中，≥1% 人數報告的 3-4 級實驗室檢查異常 (0 至 144 週)

	VIREAD+3TC+EFV		d4T+3TC+EFV
	N=299	N=301	
任何 ≥3 級的實驗室檢查異常	36%	42%	
空腹膽固醇 (> 240 mg/dL)	19%	40%	
肌酸酐酵素 (男性：> 990 U/L；女性：> 845 U/L)	12%	12%	
血清澱粉酵素 (> 175 U/L)	9%	8%	
天門冬胺轉胺酵素 (AST) (男性：> 180 U/L；女性：> 170 U/L)	5%	7%	
丙胺轉胺酵素 (ALT) (男性：> 215 U/L；女性：> 170 U/L)	4%	5%	
血尿 (> 100 RBC/HPF)	7%	7%	
膿中性白血球 (< 750/mm ³)	3%	1%	
空腹三酸甘油酯 (> 750 mg/dL)	1%	9%	

934 號研究 – 臨床處置出現之不良反應：在 934 號試驗中，511 位先前未進行過抗反轉錄病毒病毒治療的受試者接受 VIREAD+EMTRIVA^a 合併 efavirenz (N=257) 治療或 zidovudine/lamivudine 合併 efavirenz (N=254) 治療。此項試驗中觀察到的不良反應與先前研究在沒有實驗室檢查受試者或初次治療受試者中觀察到的一致 (表 4)。

骨質密度的變化：

在 903 號研究中的感染 HIV-1 的成人受試者，經過 144 週的治療之後，接受 VIREAD+lamivudine+efavirenz 治療之受試者的腰椎 BMD 較基礎值降低的平均比例 (-2.2% ± 3.9) 弱於接受 stavudine+lamivudine+efavirenz 治療的受試者 (-1.0% ± 4.6)。在這兩個治療組之間，體骨 BMD 的變化大致相當 (VIREAD 組為 -2.8% ± 3.5，stavudine 組為 -2.4% ± 4.5)。在這兩個治療組中，大部份的 BMD 降低現象都是發生於最初 24-48 週試驗期間，且此降低現象會一直持續到第 144 週。有 28% 使用 VIREAD 治療的受試者與 21% 使用 stavudine 治療的受試者出現骨 BMD 流失至少 5% 或體骨 BMD 流失至少 7% 的現象。有 4 位 VIREAD 組受試者與 6 位 stavudine 組受試者通報發生臨床相關骨折 (不計手指與腳趾骨折)。此外，和 stavudine 組相比較，VIREAD 組的骨代謝生化指標 (血清骨質異性鹼性磷酸酶、血清骨鈣素、血清破滅性狀狀及尿中氮鹽狀狀) 有明顯升高的現象，血清副甲狀腺素濃度及 1,25 維生素 D 濃度也較高；不過，除了骨質異性鹼性磷酸酶之外，這些變化的數值仍在正常範圍之內〔參見「警告與注意事項」(5.6)〕。

表 4 934 號研究中任一治療組，5% 受試者報告的臨床處置出現之不良反應^a (2 至 4 級) (≥0 至 144 週)

	VIREAD ^a +FTC+EFV		AZT/3TC+EFV	
	N=257	N=254	N=257	N=254
腸胃不適				
腹瀉	9%	5%	5%	5%
噁心	9%	7%	7%	7%
嘔吐	2%	5%	5%	5%
全身性的障礙和投藥部位狀況				
疲憊	9%	8%	8%	8%
感染				
鼻囊炎	8%	4%	4%	4%
上呼吸道感染	8%	5%	5%	5%
鼻咽炎	5%	3%	3%	3%
神經系統異常				
頭痛	6%	5%	5%	5%
頭暈	8%	7%	7%	7%
精神方面異常				
抑鬱症	9%	7%	7%	7%
失眠症	5%	7%	7%	7%
皮膚及皮下組織異常				
皮疹事件 ^b	7%	9%	9%	9%

- ^a 不良反應的發生率基於所有臨床處置出現之不良事件，而無論其與研究藥物有何關係。
- ^b 從試驗第 96 週到 144 週，受試者接受 TRUVADA 合併 efavirenz 而不是 VIREAD+EMTRIVA 合併 efavirenz。
- ^c 皮疹事件包括皮疹、剝脫性皮疹、全身性皮疹、紅斑疹、斑狀丘、瘙癢疹和水泡疹。

實驗室檢查異常：此項試驗中觀察到的實驗室檢查異常與先前試驗中觀察到的一致 (表 5)。

表 5 934 號研究中任一治療組，≥1% 受試者報告的明顯實驗室檢查異常 (0 至 144 週)

	VIREAD ^a +FTC+EFV		AZT/3TC+EFV	
	N=257	N=254	N=257	N=254
任何 ≥3 級的實驗室檢查異常	30%	26%	30%	26%
空腹膽固醇 (> 240 mg/dL)	22%	24%	22%	24%
肌酸酐酵素 (男性：> 990 U/L；女性：> 845 U/L)	9%	7%	9%	7%
血清澱粉酵素 (> 175 U/L)	8%	4%	8%	4%
鹼性磷酸酵素 (> 550 U/L)	1%	0%	1%	0%
天門冬胺轉胺酵素 (AST) (男性：> 180 U/L；女性：> 170 U/L)	3%	3%	3%	3%
丙胺轉胺酵素 (ALT) (男性：> 215 U/L；女性：> 170 U/L)	2%	3%	2%	3%
血紅素 (< 8.0 mg/dL)	0%	4%	0%	4%
高血糖 (> 250 mg/dL)	2%	1%	2%	1%
血尿 (> 75 RBC/HPF)	3%	2%	3%	2%
尿酸 (≥3+)	<1%	1%	<1%	1%
膿中性白血球 (< 750/mm ³)	4%	5%	4%	5%
空腹三酸甘油酯 (> 750 mg/dL)	4%	2%	4%	2%

^a 從試驗第 96 週到 144 週，受試者接受 TRUVADA 合併 efavirenz 而不是 VIREAD+EMTRIVA 合併 efavirenz。

有治療經驗患者

臨床處置出現之不良反應：通常，在有治療經驗受試者中觀察到的不良反應與初次治療受試者中觀察到的一致，包括輕度至中度骨關節疾病。例如噁心、腹瀉、嘔吐和脹氣。少於 1% 的受試者在臨床試驗中由於腸胃不良反應而退出 (907 號研究)。表 6 概述了 907 號試驗前 48 週內臨床處置出現之中度至嚴重不良反應。

表 6 907 號試驗中任一治療組，≥3% 受試者報告的臨床處置出現之不良反應^a (2 至 4 級) (0 至 48 週)

	VIREAD (N=368) (0-24 週)		安恩劑劑 (N=182) (0-24 週)		VIREAD (N=368) (0-48 週)		安恩劑劑與 VIREAD 交叉服用 (N=170) (24-48 週)	
全身性								
虛弱	7%	6%	11%	1%	4%	1%	4%	
疼痛	7%	7%	12%	4%	1%	1%	1%	
頭痛	5%	5%	8%	2%	2%	2%	2%	
腹瀉	4%	3%	7%	6%	6%	6%	6%	
背痛	3%	3%	4%	2%	2%	2%	2%	
發燒	3%	1%	3%	2%	2%	2%	2%	
癱瘓	2%	2%	4%	2%	2%	2%	2%	
消化系統								
腹瀉	11%	10%	16%	11%	11%	11%	11%	
噁心	8%	5%	11%	7%	7%	7%	7%	
嘔吐	4%	1%	7%	5%	5%</			

Tenofovir DF 為白色至乳白色晶狀粉末，25℃下在蒸餾水中的溶解度為13.4mg/mL。在25℃下，它的辛醇/磷酸鹽緩衝液（pH 6.5）之分配係數（log P）為1.25。VIREAD錠劑用於口服。每錠含有300mg tenofovir DF有效成份（相當於245mg tenofovir disoproxil），並含有以下非有效成份：croscarmellose sodium、lactose monohydrate、magnesium stearate、microcrystalline cellulose和 pregelatinized starch。錠劑包裝使用Opadry II Y-30-10671-A，含 FD&C 藍 #2 aluminum lake、hypromellose 2910、lactose monohydrate、titanium dioxide和 triacetin。除非另有註明，本說明中的所有劑量都以tenofovir DF表示。

11 臨床藥理學

11.1 作用機轉

Tenofovir DF 是一種抗病毒藥【參見「臨床藥理學」(11.3)】。

11.2 藥物動力學

Tenofovir DF的藥物動力學已在健康受試者和HIV-1感染者中進行了評估。Tenofovir的藥物動力學在這些族群中是類似的。

吸收

VIREAD是有效成份tenofovir的可溶於水的二酯前驅藥。VIREAD的tenofovir於空腹後的口服生體可用率約為25%。HIV-1感染受試者在空腹狀態單次口服VIREAD 300 mg後，在1.0±0.4小時內達到血清最高濃度（C_{max}）。C_{max}和AUC值分別為0.30±0.09µg/mL和2.29±0.69µg•hr/mL。Tenofovir的藥物動力學在75至600mg的VIREAD劑量範圍內與劑量成比例，並且不受重複給藥影響。

分布

在tenofovir濃度介於0.01至25 µg/mL範圍內時，體外結合到人體血清蛋白的tenofovir分別低於0.7和7.2%。靜脈注射tenofovir 1.0mg/kg和3.0mg/kg後，其在穩定狀態下的分布體積分別為1.3±0.6L/kg和1.2±0.4L/kg。

代謝與排除

體外研究顯示，tenofovir disoproxil和tenofovir都不是CYP酵素的受質。靜脈注射tenofovir後，約有70%至80%的藥量在給藥72小時內以未改變的tenofovir形式經由尿液排出。單次口服VIREAD後，tenofovir的最終排除半衰期約為17小時。每日一次口服VIREAD（單次劑量300mg）（在已進食狀態下），服用數個劑量後，將有32±10%的服用藥量在24小時內藉由尿液排出。Tenofovir經由腎小球濾過及主動腎小管分泌聯合排除。因此，它與其他也透過腎排除的化合物之間可能存在競爭。

食物對口服吸收的影響

高脂肪進食（約700至1000kcal，含40至50%脂肪）後服用VIREAD 300mg錠劑，將提高口服生體可用率（Tenocvir的AUC_{0-∞}大約升高40%，C_{max}大約升高14%）。但是，與空腹服用藥物相比較，VIREAD的輕食併服不會對tenofovir的藥物動力學產生明顯影響。進食會將tenofovir達到C_{max}的時間由後延至約1小時。在不控制進食藥物時，每天在進食狀態下服用一次VIREAD（單次劑量300mg），服用數個劑量後，tenofovir的C_{max}和AUC分別為0.33±0.12µg/mL和3.32±1.37µg•hr/mL。

特殊族群

種族：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給藥後在這些族群之間的藥物動力學差異。

性別：Tenofovir的藥物動力學在男性與女性受試者中類似。

12歲（含12歲）以上小兒患者：Tenofovir的穩定藥物動力學在8位感染HIV-1的小兒受試者（含12-18歲）中評估。C_{max}和AUC_{0-∞}的平均值（±SD）分別為0.38±0.13µg/mL和3.39±1.22µg•hr/mL。在這些接受口服VIREAD 300mg每日劑量的小兒受試者中的Tenofovir暴露量與接受每日一次VIREAD 300mg的成人受試者的Tenofovir暴露量相似。

VIREAD 300mg錠劑的藥物動力學試驗尚未在12歲以下小兒中執行。在52位感染HIV-1並接受每日一次口服VIREAD 300毫克錠劑治療的小兒受試者（12歲至18歲以下）中，tenofovir的暴露量和感染HIV-1並接受每日一次300毫克劑量治療的成人與青少年所達到的暴露量相當。

老年患者：藥物動力學試驗尚未在老年（超過65歲）患者中執行。**腎功能不全患者**：在腎功能不全受試者中，tenofovir的藥物動力學有所不同【參見「警告與注意事項」(5.3)】。在肌酐清除率小於50 mL/min或需要透析的終末期腎病（ESRD）患者中，tenofovir的C_{max}和AUC_{0-∞}會有所升高（參見表10）。因此，對於估計肌酐清除率小於50 mL/min的患者或需要透析的ESRD患者，建議調整VIREAD的給藥間隔時間【參見「用量與用法」(2.2)】。

基礎肌酐清除率（mL/min）	>80（N=3）	50-80（N=10）	30-49（N=8）	12-29（N=11）
C _{max} （µg/mL）	0.34±0.03	0.33±0.06	0.37±1.16	0.60±0.19
AUC _{0-∞} （µg•hr/mL）	2.18±0.26	3.06±0.93	6.01±2.50	15.98±7.22
CL/F _r （mL/min）	1043.7±115.4	807.7±279.2	444.4±209.8	177.0±97.1
CL/F _{cr} （mL/min）	243.5±33.3	168.6±27.5	100.6±27.5	43.0±31.2
<p> ^a 300mg，VIREAD單次劑量 </p>				

Tenofovir可經由提取係數大約為54%的血流透析有效地排除。在VIREAD 300mg口服給藥後，持續4小時的血流透析期間將排除已服tenofovir劑量的10%。**肝功能不全患者**：已在非HIV感染的中度至嚴重肝功能不全受試者中，進行了300mg劑量VIREAD給藥後tenofovir的藥物動力學研究。與無肝功能不全受試者比較，肝功能不全受試者的tenofovir藥物動力學無實質改變。患有肝功能不全的患者所需的VIREAD劑量不變。

藥物交互作用評估
在濃度遠遠高於活體內觀察到的濃度（約300倍）時，tenofovir不會抑制由下列任何人類CYP同功酵素作為媒介的體外藥物代謝：CYP3A4、CYP2D6、CYP2C9或CYP2E1。

然而，觀察到CYP1A受質的代謝會略有小幅下降（6%），這從統計學上看為有意義的下降。根據體外試驗的結果及已知tenofovir的排除路徑，CYP引起tenofovir與其他藥物之間交互作用的可能性較低。

VIREAD與其他抗反轉錄病毒藥物和併隨藥物合併使用的效果已在健康的自願者中評估。表11和表12概述了併服藥物對tenofovir的藥物動力學影響，及VIREAD對併服藥物的藥物動力學影響。

TDF是P-糖蛋白（P-glycoprotein，P-gp）及乳癌抗性蛋白（breast cancer resistance protein，BCRP）運輸蛋白的受質，當TDF與這些運輸蛋白的抑制劑併用時，可能觀察到吸收增加。

尚未在臨床外觀察到VIREAD與efavirenz、methadone、nelfinavir、口服避孕藥、ribavirin或sofosbuvir之間重要的藥物交互作用。

 表 11 藥物交互作用：合併服用藥 Tenofovir^a 的藥物動力學參數變化

併用藥物	併用藥物之劑量（mg）	N	Tenofovir的藥物動力學參數變化 ^b (%)(90% CI)			
			C _{max}	AUC	C _{min}	
Atazanavir ^c	400，每天1次×14天	33	↑14（18至20）	↑24（↑21至128）	↓22（115至130）	
Atazanavir/Ritonavir ^c	300/100，每天1次	12	↑34（120至151）	↑37（130至145）	↓29（121至136）	
Darunavir ^c /Ritonavir ^d	300/100，每天2次	12	↓24（18至142）	↓22（110至135）	↓37（119至157）	
Indinavir ^c	800，每天3次×7天	13	↑14（13至133）	↔	↔	
Ledipasvir/Sofosbuvir ^{e,f}	90/400，每天1次×10天	24	↓17（137至158）	↑35（129至142）	↓17（138至157）	
Ledipasvir/Sofosbuvir ^{e,g}	90/400，每天1次×14天	15	↑79（156至1104）	↑98（177至1123）	↓163（1132至1197）	
Lopinavir/Ritonavir ^c	400/100，每天2次×14天	24	↔	↑32（125至138）	↓51（137至166）	
Saquinavir/Ritonavir ^c	1000/100，每天2次×14天	35	↔	↔	↓23（116至130）	
Sofosbuvir ^c	400，單劑	16	↑25（18至145）	↔	↔	
Sofosbuvir/Velpatasvir ^c	400/100，每天1次	24	↓14（133至155）	↓140（134至146）	↓84（176至192）	
Sofosbuvir/Velpatasvir ^c	400/100，每天1次	30	↓146（139至154）	↓140（134至145）	↓70（161至179）	
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir ^h	400/100/100+Voxilaprevir ^h 100，每天1次	29	↓148（136至161）	↓39（132至146）	↓147（138至156）	
Tacrolimus ^c	0.05mg/kg，每天2次×7天	21	↑13（11至127）	↔	↔	
Tipranavir/Ritonavir ^c	500/100，每天2次	22	↓23（132至113）	↓2（19至15）	↓17（12至117）	
Ritonavir ^c	750/200，每天2次（23劑）	20	↓38（146至129）	↓2（16至110）	↓14（11至127）	

- ^a 受試者每天服用VIREAD 300mg 1次。
- ^b 升高=↑；降低=↓；無影響=↔。
- ^c Reyataz 處方資訊
- ^d Prezista 處方資訊
- ^e 與 HARVONI（ledipasvir/sofosbuvir）同時投藥所獲得的資料。錯開投藥（間隔12小時）的結果大致相同。
- ^f 以投予 atazanavir/ritonavir+emtricitabine/tenofovir DF 時的暴露量為基礎所進行的比較。
- ^g 以投予 darunavir/ritonavir+emtricitabine/tenofovir DF 時的暴露量為基礎所進行的比較。
- ^h 將 ATRIPLA（efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF）與 HARVONI 合併投予所進行的研究。TDF 以 COMPLETRA 或 TRUVADA+dolutegravir 的形式與 HARVONI 併用時，也會造成tenofovir暴露量相當程度的升高。
- ⁱ 將 ATRIPLA 與 SOALDI™（sofosbuvir）合併投予所進行的研究。
- ^j 將 COMPLETRA 與 EPLCLUSA 合併投予所進行的研究；TDF 以 ATRIPLA、STRIBILD、TRUVADA+atazanavir/ritonavir 或 TRUVADA+darunavir/ritonavir 的形式與 EPLCLUSA 併用時，也會造成 tenofovir 暴露量相當程度的升高。
- ^k 投予 raltegravir+emtricitabine/tenofovir DF。
- ^l 以投予 darunavir+ritonavir+emtricitabine/tenofovir DF 時的暴露量為基礎所進行的比較。
- ^m 額外投予 voxilaprevir 100毫克使 voxilaprevir 暴露量達HCV感染病人預期量所進行的研究。
- ⁿ Aptivus 處方資訊

VIREAD 對下列併用藥物的藥物動力學參數並無任何影響：abacavir、didanosine（buffered tablets）、emtricitabine、entecavir 和 lamivudine。

表12 藥物交互作用：與VIREAD合併用藥時，併用藥品的藥物動力學參數變化

併用藥物	併用藥物之劑量（mg）	N	併用藥物的藥物動力學參數變化 ^a (%)(90% CI)		
			C _{max}	AUC	C _{min}
Abacavir	300/次	8	↓12（↓1至126）	↔	NA
Atazanavir ^b	400，每天1次×14天	34	↓21（↓27至14）	↓25（↓30至19）	↓40（↓48至132）
Atazanavir ^b	Atazanavir/Ritonavir 300/100，每天1次×42天	10	↓28（150至15）	↓25 ^c （↓42至13）	↓23 ^c （↓46至110）
Darunavir ^d	Darunavir/Ritonavir 300/100，每天1次	12	↓16（↓6至142）	↓21（↓5至154）	↓124（↓10至169）
Didanosine ^e	250，1次，與VIREAD及輕食 ^f 併服	33	↓20 ^g （↓32至17）	↔ ^g	NA
Emtricitabine	200，每天2次×7天	17	↔	↔	↓120至129
Entecavir	1，每天1次×10天	28	↔	↑13（111至115）	↔
Indinavir	800，每天3次×7天	12	↓11（↓30至112）	↔	↔
Lamivudine	150，每天2次×7天	15	↓24（↓34至112）	↔	↔
Lopinavir/Ritonavir	400/100，每天2次×14天	24	↔	↔	↔
Saquinavir/Ritonavir	1000/100，每天2次×14天	32	↓22（16至141）	↓29 ^h （112至148）	↓147 ^h （123至176）
Ritonavir	750mg/kg，每天2次	20	↔	↔	↓123（13至146）
Tacrolimus ^c	0.05mg/kg，每天2次×7天	21	↔	↔	↔
Tipranavir/Ritonavir	500/100，每天2次	22	↓17（↓26至16）	↓18（↓25至19）	↓21（↓30至110）
Tipranavir ^c	Tipranavir/Ritonavir 750/200，每天2次（23劑）	20	↓11（↓16至14）	↓9（↓15至13）	↓12（↓22至0）

- ^a 升高=↑；降低=↓；無影響=↔；ⁿ 不適用=NA
- ^b 373kcal，8.2g 脂肪
- ^c 與在空腹狀態下單獨服用Didanosine（錫衣）400mg相比。
- ^d AUC和C_{min}的升高不期望與臨床相關；因此在同時服用tenofovir DF和ritonavir-boosted saquinavir時，不需要進行劑量調整。
- ^e Aptivus 處方資訊
- 將VIREAD與didanosine併用應謹慎【參見「藥物交互作用」(7.1)】。當多次服用劑量的VIREAD時，400mg didanosine的C_{max}和AUC值均會顯著上升。該交互作用的機轉目前尚未知。當didanosine 250mg錫衣膠囊與VIREAD合併用藥時，didanosine的全身暴露量與400mg錫衣膠囊空殼狀況單獨用藥時觀察到的暴露量相近。

11.3 微生物學

作用機轉

Tenofovir DF是腺苷單磷酸鹽的無環核苷酸鹽二酯類似物。Tenofovir disoproxil fumarate需要初始二酯水分解，使其轉化為tenofovir，然後藉由細胞酵素磷酸化形成tenofovir diphosphate，這是一種專性轉錄終止子。Tenofovir diphosphate藉由與天然基質脫氧腺苷—三磷酸鹽競爭結合到DNA上，然後藉由DNA鏈終止作用來抑制HIV-1反轉錄酵素和HBV反轉錄酵素的活性。Tenofovir diphosphate是哺乳動物DNA多聚酶α、β和粒腺體DNA多聚酵素的β的弱抑制劑。

抗HIV活性

抗病毒活性

Tenofovir對HIV-1實驗室及臨床分離菌株的抗病毒活性，已在淋巴胚母細胞株、原始株細胞、巨噬細胞和外周血單核細胞中進行了評估。Tenofovir的EC₅₀（50% effective concentration）值介於0.04µM至8.5µM之間。在合併用藥的研究中，tenofovir對核苷反轉錄酶抑制劑（abacavir、didanosine、lamivudine、stavudine、zalcitabine、zidovudine）、非核苷反轉錄酶抑制劑（delavirdine、efavirenz、nevirapine）和蛋白酶抑制劑（amprenavir、indinavir、nelfinavir、ritonavir、saquinavir）並不會產生拮抗作用。Tenofovir在細胞培養中顯示對HIV-1亞型A、B、C、D、E、F、G和O的抗病毒活性（EC₅₀值介於0.5µM至2.2µM之間），並且具有對HIV-2的病毒株特異活性（EC₅₀值介於1.6µM至5.5µM之間）。

抗藥性

已在細胞培養中選擇對tenofovir敏感性下降的HIV-1病毒分離株。這些病毒在反轉錄酶素中具有K65R置換，並且顯示對tenofovir敏感性下降2至4倍。此外，也利用tenofovir在HIV-1反轉錄酶篩選出一種K70E置換。此置換會使病毒對tenofovir的敏感性低度下降。

在對治療經驗受試者的903號研究（VIREAD+lamivudine+efavirenz組與stavudine+lamivudine+efavirenz組）中【參見「臨床研究」(13.1)】，對經過144週的治療仍病毒控制失敗受試者的病毒分離株的基因型分析顯示，efavirenz和lamivudine相關之抗藥性的置換發展在兩個治療分組中出現都很頻繁，並且沒有差異。在VIREAD研究組的47例分析的患者病毒分離株中出現8例（17%）K65R置換。在Stavudine研究組中的49例分析的患者病毒分離株中出現2例（4%）。在144週期間VIREAD研究組中發展有K65R的8位受試者中，7例出現在治療開始的48週內，1例出現在第96週。VIREAD組有1位受試者的病毒出現K70E置換。在該試驗中尚未確認出其他已對VIREAD抗藥性的置換。

在對治療經驗受試者的934號研究（VIREAD+EMTRIVA+efavirenz組與zidovudine（AZT）/lamivudine（3TC）+efavirenz組）中【參見「臨床研究」(13.1)】，對來自在第144週HIV-1 RNA病毒載量大於400copies/mL或確定病毒控制失敗的所有受試者的HIV-1病毒分離株進行的基因型分析顯示，efavirenz相關之抗藥性的置換發展在兩個治療分組中出現都很頻繁，並且類似。分別在VIREAD+EMTRIVA研究組和zidovudine/lamivudine研究組中的2/19和10/29的已分析受試者病毒分離株中觀察到與EMTRIVA和lamivudine相關之抗藥性的M184V置換。經過144週的934號研究，透過標準基因型分析，尚未發現有受試者在其HIV-1中形成可測到的K65R置換。

交叉抗藥性

已確認有特定的核苷反轉錄酶素抑制劑（NRTI）間存在交叉抗藥性。由tenofovir引起的K65R與K70E置換也發生在以abacavir或didanosine治療的HIV-1感染受試者中。具有該置換的HIV-1病毒分離群也顯示對emtricitabine和lamivudine的敏感性降低。因此，在具有具有K65R或K70E置換的患者中，就有可能出現這些藥物間交叉抗藥性。來自其HIV-1具有平均3種zidovudine相關反轉錄酶素置換（M41L、D67N、K70R、L210W、T215Y/F或K219Q/E/N）的受試者（N=20）的HIV-1病毒分離群顯示，對tenofovir的敏感性下降了3.1倍。

在對有治療經驗受試者的902號和907號研究（VIREAD+標準背景治療（SBT）+安慰劑、SBT的比較）中【參見「臨床研究」(13.1)】，於96週期間使用VIREAD仍病毒控制失敗的受試者為14/304（5%），其顯示對tenofovir的敏感性下降了超過1.4倍（中位數2.7倍）。基線及治療失敗的病毒分離群的基因型分析顯示，HIV-1反轉錄酶素基因中存在K65R置換發展。

在對有治療經驗受試者的902號和907號研究中，根據基線病毒基因型（N=222）對VIREAD治療的病毒控制反應進行了評估。在這些臨床試驗中，94%的受評估受試者的基線HIV-1病毒分離群表現出至少一個NRTI置換。基因型研究中，受試者的病毒控制反應類似於整體性研究結果。

進行了幾項試驗分析，以評估特定置換和置換類型對病毒控制結果的影響。由於潛在的比較數量較大，因此未進行統計測試。研究中發現了VIREAD對预先存在的zidovudine相關抗藥性置換（M41L、D67N、K70R、L210W、T215Y/F或K219Q/E/N）的交叉抗藥性的不同程度，並且這些抗藥性程度可能取決於特定置換的型和數量。用VIREAD進行治療且其HIV-1顯示3種或更多與zidovudine相關置換（包括M41L或L210W反轉錄酶素置換）的受試者，顯示對VIREAD治療的反應下降；但是，與安慰劑相比，這些反應仍明顯有所改善。D67N、K70R、T215Y/F或K219Q/E/N置換的存在可能不會影響VIREAD治療的病毒控制結果。其病毒分析顯示含有L74V置換不含zidovudine相關抗藥性置換的受試者（N=8）對VIREAD的病毒控制反應下降。關於其病毒分析顯示含有Y115F置換（N=3）、Q151M置換（N=2）或T69插入（N=4）的受試者，其資料非常有限，所有這些受試者的病毒控制反應均有下降。依據試驗統計分析，在具有包含abacavir/emtricitabine/lamivudine相關之M184V置換的HIV-1感染受試者中，其對VIREAD的病毒控制反應沒有下降。這些受試者之間的HIV-1 RNA反應持續了整個48週。

902號與907號研究表型分析

這是在有治療經驗受試者的基線HIV-1（N=100）的表型分析顯示，對VIREAD的基線敏感性與對VIREAD治療的反應之間存在著相關性。表13概述了根據VIREAD基線敏感性產生的HIV-1 RNA反應。

 表13 第24週根據VIREAD基線敏感性產生的HIV-1 RNA反應（意向治療，ITT）^a

基線VIREAD敏感性 ^b	HIV-1 RNA的變化 ^c （N）
<1	-0.74 (35)
>1≤3	-0.56 (49)
>3≤4	-0.3(7)
>4	-0.12 (9)

- ^a Tenofovir敏感性根據重複表型 Antivirogram 實驗（Virco）來決定。
- ^b 敏感性的變化係數來自於野生型
- ^c 24週內（DAVG₂₄）HIV-1 RNA病毒濃度平均值的離散基線的變化log₁₀ copies/mL。

抗HBV活性

抗病毒活性

Tenofovir對HBV的抗病毒活性在HepG2 2.2.15細胞株中進行了評估。Tenofovir的EC₅₀值介於0.14至1.5µM之間，細胞毒性CC₅₀（50% cytotoxicity concentration）值> 100µM。在細胞培養中使用抗HBV核苷反轉錄酶素抑制劑entecavir、lamivudine和telbivudine及HIV核苷反轉錄酶素抑制劑emtricitabine對tenofovir的組合抗病毒活性進行了試驗，未觀察到拮抗活性。

抗藥性

透過一項實際治療分析，在長達384週的0102、0103、0106、0108及0121號研究中，每年對接受24週以上的VIREAD單一治療，且在研究年年底（或在中止VIREAD單一治療）時其HBV DNA仍≥ 400 copies/mL（69 IU/mL）的病毒血症受試者的治療前與治療中病毒分離群的成組HBV反轉錄酶素氨基酸序列執行了累加VIREAD基因型抗藥性分析。0102和0103號研究中沒有核苷酸治療經驗的HBeAg+受試者，在VIREAD單一治療期的最後時間點的基線病毒載量高於HBeAg-受試者，且持續有病毒血症的受試者比率也明顯較高（分別為15%比5%）。從這些病毒血症的受試者分離出來的HIV-1病毒的分離株分析結果（表14）；但是，未出現其頻率足以顯示與VIREAD抗藥性（基因型或表型分析）相關聯之特定置換。

表14 VIREAD的HBV試驗中Viremic受試者的Amino Acid置換

	代償性肝臟疾病			
	未接受過核苷酸藥物治療（N=417） ^a	有HEPSERA治療經驗（N=247） ^b	對Lamivudine具抗藥性（N=136） ^c	失代償性肝臟疾病（N=39） ^d
在VIREAD最後時間點有病毒血症出現的Amino Acid置換。	38/417（9%）	37/247（15%）	9/136（7%）	7/39（18%）

- ^a 0102號（N=246）和0103號（N=171）研究中未接受過核苷酸藥物治療的受試者接受384週VIREAD治療。
- ^b 0102/0103號（N=195）和0106號（N=52）研究中具有HEPSERA治療經驗的受試者從HEPSERA變換為VIREAD後，接受336週VIREAD治療。在0106號研究中，168週第二階段的隨機、雙盲試驗已完成。
- ^c 0121號研究中對lamivudine具抗藥性的受試者（N=136）從lamivudine轉換成VIREAD之後，而使用VIREAD進行最長96週治療。
- ^d 0108號研究（N=39）中的失代償性肝臟病受試者接受48週VIREAD治療。
- ^e 分母包括在接受VIREAD單一療法的最後時間點有病毒血症且有可評估配對的基因型資料。
- ^f 在0102和0103號研究中有治療後出現的amino acid置換的18位受試者中，5位受試者的置換發生於保守區（conserved sites）13位受試者的置換發生於多型區，以及8位受試者只出現在VIREAD最後時間點未檢測到之暫時性置換。
- ^g 在有HEPSERA治療經驗且有治療後出現的amino acid置換的11位的受試者中，2位受試者的置換發生於保守區，9位受試者的置換發生於多型區。
- ^h 在0121號研究期間，於治療後出現置換對lamivudine具抗藥性的6位受試者中，3位受試者的置換發生於保守區，3位受試者的置換發生於多型區。