


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：乳酸中毒/嚴重肝腫大合併脂肪肝與治療後B型肝炎急性惡化
在使用核苷類似物（包括 tenofovir disoproxil fumarate [tenofovir DF]，COMPLERA®的成分之一）與其他抗反轉錄病毒藥物合併治療時，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【參見警語及注意事項（5.1）】。

COMPLERA®並未被核准用於治療慢性B型肝炎病毒（HBV）感染症，COMPLERA®用於合併感染HBV與HIV-1之患者的安全性與療效也尚未確立。在合併感染HBV與HIV-1並停用EMTRIVA®（emtricitabine）或VIREAD®（tenofovir DF）二者皆為COMPLERA®成分的患者中，曾有發生B型肝炎嚴重急性惡化的報告。對合併感染HBV與HIV-1並停用COMPLERA®的患者，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 (5.2)】。

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。

先前未曾使用過抗病毒藥物治療之愛滋病毒(HIV-1)患者欲開始使用 COMPLERA® 治療時，應考慮下列幾點：

- 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)】
- 無論是在治療開始時 HIV-1 RNA 是多少，若 CD4+ 細胞計數少於 200 cells/mm³，則接受 rilpivirine 治療的受試者之病毒學治療失敗率比 CD4+ 細胞計數大於或等於 200 cells/mm³ 的受試者高。【見臨床研究 (14)】。

- 在使用 rilpivirine 治療之受試者中所觀察到之病毒學治療失敗率使得整體治療抗藥性與對 NNRTI 類藥物產生交叉抗藥性的發生率要比 efavirenz 高【參見微生物學 (12.4)】。
- 和 efavirenz 相比較，使用 rilpivirine 治療之受試者發生 tenofovir 及 lamivudine/emtricitabine 相關抗藥性的病例較多【參見微生物學 (12.4)】。

在穩定接受含蛋白酶抑制劑 (PI) (經 ritonavir 增強) 療法，且已達病毒學上抑制狀態 (HIV-1 RNA < 50 copies/mL) 的患者，其 COMPLERA® 的療效已被建立。對達病毒學抑制的患者，考慮以 COMPLERA® 取代其現有療法時【見臨床研究 (14)】，應考慮下列幾點：

- 患者應無病毒學治療失敗的病史。

- 在轉換療法前，患者的病毒應已被穩定抑制（HIV-1 RNA < 50 copies/mL）至少六個月以上。
- 在轉換療法前，患者應正處於接受第一或第二個抗反轉錄病毒療程。
- 對 COMPLERA® 三個成分（emtricitabine/rilpivirine/tenofovir DF）的任一成分，患者過去或現在應無抗藥性病史。

為評估潛在病毒學失敗或反彈之治療失敗情形，建議在取代療法後加強監視患者的 HIV-1 RNA 與療程耐受度。

2 用法用量

對 12 歲(含)以上且體重至少 35 公斤的患者，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)】。

腎功能不全：由於COMPLERA®是一種固定劑量的複方製劑，因此不可處方用於須調降劑量的患者，如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）的患者。

與Rifabutin併用：若COMPLERA®與rifabutin合併使用時，建議每日額外再加上25毫克之rilpivirine (EDURANT®)與COMPLERA®一起隨餐服用。如不再需要與rifabutin併用時，即可停止額外25毫克之EDURANT®的使用【參見藥物交互作用(7.5)及臨床藥理學(12.3)】。

3 劑型與含量

COMPLERA®劑型為錠劑。每顆錠劑含有200毫克emtricitabine (FTC)、27.5毫克rilpivirine hydrochloride (相當於25毫克rilpivirine)、及300毫克tenofovir disoproxil fumarate (tenofovir DF或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，因為rilpivirine的血中濃度可能會因CYP3A酵素誘導作用或胃中pH值升高而出現明顯降低的現象，這可能會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
- 氫離子幫浦抑制劑，如 dexlansoprazole、esomeprazole、lansoprazole、omeprazole、pantoprazole、rabeprazole
- 糖皮質激素：全身作用性 dexamethasone（超過一劑）
- 聖約翰草（*Hypericum perforatum*）

5 警語及注意事項

5.1 乳酸中毒/嚴重肝腫大合併脂肪肝

在合併使用核苷類似物（包括 tenofovir DF，COMPLERA® 的成分之一）與其他抗反轉錄病毒藥物治療時，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。這些病例大部份都是女性患者。肥胖與長期使用核苷類藥物可能是發生此類事件的危險因子。對

任何已知併有肝病危險因子的患者投予核苷類似物時都應特別注意；不過，在無任何已知危險因子的患者中也曾有發生此類事件的報告。如果臨床或實驗室的檢查結果顯示患者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），則應暫停使用 COMPLERA® 治療。

5.2 合併感染 HIV-1 與 HBV (B 型肝炎) 的患者

建議所有感染 HIV-1 的患者在開始接受抗反轉錄病毒藥物治療之前都先檢測是否有 B 型肝炎的慢性感染。COMPLERA® 並未被核准用於治療慢性 HBV 感染症，COMPLERA® 用於合併感染 HBV 與 HIV-1 之患者的安全性與療效也尚未確立。在合併感染 HBV 與 HIV-1 並停用 emtricitabine 或 tenofovir DF (COMPLERA® 的兩種成分) 的患者

中，曾有發生B型肝炎嚴重急性惡化的報告。在某些感染HBV並使用EMTRIVA®治療的患者中，B型肝炎惡化會引發肝功能代償不全與肝衰竭。對合併感染HBV與HIV-1的患者，在停止使用COMPLERA®治療之後應密切加以監視，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。

5.3 皮膚與過敏反應

在藥品上市後，患者使用含有rilpivirine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 rilpivirine + emtricitabine/tenofovir DF 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。

5.4 新發生或更加惡化的腎功能損害

曾有在使用 tenofovir DF 治療期間發生腎功能損害的報告，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）】。

建議所有患者在開始治療前先評估其肌酸酐廓清率預估值，如果臨床狀況適合，在使用COMPLERA®治療期間亦應進行評估。對有發生腎功能損害之風險的患者，包括先前曾在接受HEPSERA®（adefovir dipivoxil）治療期間發生（腎臟事件）的患者，建議開始使用COMPLERA®治療前先評估其肌酸酐廓清率預估值、血磷濃度、尿中葡萄糖及尿蛋白濃度，且在治療期間應定期評估。

正在使用或最近曾使用具腎臟毒性之藥物的患者應避免同時使用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（7.3）】。曾有報告指出具腎功能損害風險但對

tenofovir DF 治療反應穩定的 HIV 患者，以高劑量或多種 NSAID 藥物治療後發生急性腎衰竭，部分患者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患者，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患者進行腎功能評估。

Emtricitabine 與 tenofovir 主要都是透過腎臟排出體外；不過，rilpivirine 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，因此，肌酸酐廓清率預估值低於 50 毫升 / 分鐘的患者不應使用 COMPLERA[®]。

5.5 藥物交互作用

當 COMPLERA® 與可能會降低 rilpivirine 之曝藥量的藥物同時處方時應謹慎【參見禁忌 (4)、藥物交互作用 (7) 及臨床藥理學 (12.3)】。

在健康受試者中，使用超過治療劑量的 rilpivirine (75 毫克每日一次與 300 毫克每日一次) 已證實會延長心電圖中的 QTc 間隔【參見藥物交互作用 (7) 與臨床藥理學 (12.2)】。當 COMPLERA® 與已知有誘發尖端扭轉型室性心搏過速 (Torsade de Pointes) 之風險的藥物併用時應謹慎。

5.6 憂鬱疾患

曾有在使用 rilpivirine 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患者應立即就醫評估，藉以確認這些症狀與使用 COMPLERA[®]有關的可能性，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 rilpivirine (n=686) 與使用 efavirenz (n=682) 治療之患者中的憂鬱疾患通報率(不考慮因果關係、嚴重程度)分別為9%與8%。大部份的事件其嚴重度都屬於輕度或中度的反應。在使用 rilpivirine 與使用 efavirenz 治療的患者中，第3級與第4級憂鬱疾患(不考慮因果關係)的發生率皆為1%。在使用 rilpivirine 或 efavirenz 的患者中，因出現憂鬱疾患而停藥的發生率皆為1%。各治療組都有4位受試者出現自殺念頭，在 rilpivirine 組中有2位受試者出現自殺企圖。

在針對 12 至 18 歲以下並接受 rilpivirine 治療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、嚴重程度) 的發生率為 19.4% (7/36)。大部份事件的嚴重度都屬於輕度或中度。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。

5.7 肝毒性

在接受含有 rilpivirine 之療法治療的患者中，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，或肝臟相關測試值有明顯升高現象的患者，使用 COMPLERA® 治療時出現肝臟相關測試值升高或惡化之現象的風險可能會升高。在接受含有 rilpivirine 之療法治療且無

任何既有之肝病或其它明顯危險因子的成人患者中，曾有少數發生肝毒性反應的病例報告。對治療前即有潛在肝病（如B型或C型肝炎）的患者，或肝臟相關測試值有明顯升高現象的患者，建議在開始治療前先進行適當的實驗室檢驗，在使用COMPLERA®治療期間亦應監視是否出現肝毒性反應。對原先沒有肝功能不全問題或其他危險因子的患者，也應監測肝臟相關測試值。

5.8 Tenofovir DF 對骨骼之影響

骨質密度 (Bone Mineral Density, BMD)

在臨床試驗中 HIV-1 感染的成人患者身上發現，tenofovir DF 治療與些微的骨質密度 (BMD) 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 tenofovir DF 治療的受試者中，

血清副甲狀腺激素與 1,25 維生素 D 的濃度也較高。進一步的資訊請參閱 VIREAD® 的仿單。

曾針對兒童與青少年受試者進行評估 tenofovir DF 的臨床試驗。在正常情況下，兒童病患的 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 並使用 tenofovir DF 治療的兒童受試者中，全身 BMD 的增加幅度要比對照組小。在感染慢性 B 型肝炎的 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）似乎都未受到影響。進一步的資訊請參閱 VIREAD® 的仿單。

目前並不確知與 tenofovir DF 相關的 BMD 及生化指標方面的變化對長
18

期的骨骼健康及骨折風險有何影響。對有病理性骨折之病史或有其他骨質疏鬆症或骨質流失之危險因子的成人及兒童患者，應考慮監測骨質密度 (BMD)。雖然目前尚未研究過補充鈣質與維生素 D 的功效，但這些補充品可能對所有患者有益。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

曾有報告指出，與 tenofovir DF 的治療造成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)【參見不良反應 (6.2)】。在近端腎小管病變的病例報告亦有關節疼痛和肌肉疼痛或無力等情形。具腎功能不足風險之患者在給予含有 tenofovir DF 治療時，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(5.4)】。

5.9 與其他產品合併投予

COMPLERA[®]不可與其他含有任何相同活性成分(emtricitabine 或 tenofovir DF)的藥品(ATRIPLA[®]、EMTRIVA[®]、STRIBILD[®]、TRUVADA[®]、VIREAD[®])、含有 lamivudine 的藥品(EPIVIR[®]、EPIVIR-HBV[®]、EPZICOM[®]、COMBIVIR[®]、TRIUMEQ[®]、TRIZIVIR[®])或與 adefovir dipivoxil (HEPSERA[®]) 併用。除非有劑量調整之需求(例如：與 rifabutin 併用)，否則 COMPLERA[®]不可與含有 rilpivirine (EDURANT[®])的藥品併用【參見用法用量(2)及藥物交互作用(7.5)】。

5.10 脂肪分佈異位

在接受抗反轉錄病毒藥物治療的患者中曾發現身體脂肪分佈異位（蓄積）的現象，包括中央型肥胖、頸背脂肪增厚（水牛肩）、周邊消瘦、臉部消瘦、乳房腫大、以及「類庫辛氏症候群表徵」。目前並不確知這些事件的發生機制與長期影響。其因果關係也尚未確立。

5.11 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）治療的患者中，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患者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、以及 Guillain-Barré 氏症候群）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：

- 乳酸中毒/嚴重肝腫大合併脂肪肝【參見加框警語、警語及注意事項 (5.1)】。
- B 型肝炎嚴重急性惡化【參見加框警語、警語及注意事項 (5.2)】。
- 皮膚和過敏反應【參見警語及注意事項 (5.3)】。
- 新發生或更加惡化的腎功能損害【參見警語及注意事項 (5.4)】。
- 憂鬱疾患【參見警語及注意事項 (5.6)】。

- 肝毒性【參見警語及注意事項(5.7)】。
- Tenofovir DF 對骨骼之影響【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(5.11)】。

6.1 成人受試者之臨床試驗經驗中的不良反應

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。

未曾接受抗反轉錄病毒藥物治療之 HIV-1 感染成人患者

研究 C209 與 C215

於治療期間出現的藥物不良反應：Rilpivirine 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rilpivirine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emtricitabine/tenofovir DF做為背景治療藥物。經隨機分配進入efavirenz對照組的受試者人數為682人，其中有546人使用emtricitabine/tenofovir DF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rilpivirine或efavirenz+emtricitabine/tenofovir DF(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患者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rilpivirine或efavirenz + emtricitabine/tenofovir DF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rilpivirine + emtricitabine/tenofovir DF組中有9例（1.6%），在efavirenz + emtricitabine/tenofovir DF組中有12例（2.2%）。因發生皮疹而停藥的受試者在rilpivirine + emtricitabine/tenofovir DF組中有1例（0.2%），在efavirenz + emtricitabine/tenofovir DF組中有10例（1.8%）。

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

表1 在研究 C209 與 C215 中接受 Rilpivirine 或 Efavirenz 合併 Emtricitabine/Tenofovir DF 治療的成人受試者中，通報率至少為 2% 的於治療期間出現的主要不良反應^a（第 2-4 級）（第 96 週的分析結果）

系統器官分類 代表名詞	Rilpivirine + FTC/TDF	Efavirenz + FTC/TDF
	N=550	N=546
胃腸道疾患		
噁心	1%	2%
神經系統疾患		
頭痛	2%	2%
暈眩	1%	7%

精神疾患		
憂鬱疾患 ^b	2%	2%
失眠	2%	2%
異常做夢	1%	3%
皮膚與皮下組織疾患		
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 rilpivirine 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% 的於治療期間出現的不良反應包括 (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 *emtricitabine* 與 *tenofovir DF* 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 *emtricitabine* 或 *tenofovir DF* 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 *emtricitabine* 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。

6.2 成人受試者中的實驗室檢驗異常

在研究 C209 與 C215 中使用 rilpivirine + emtricitabine/tenofovir DF 或 efavirenz + emtricitabine/tenofovir DF 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 Rilpivirine 或 Efavirenz 合併 Emtricitabine/Tenofovir DF 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	Rilpivirine + FTC/TDF	Efavirenz + FTC/TDF
		N=550	N=546
生化學			
肌酸酐升高			
第1級	1.1-1.3倍ULN ^a	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	200-239mg/dL	14%	31%
第2級	240-300mg/dL	6%	18%
第3級	>300mg/dL	<1%	2%
LDL膽固醇升高(空腹)			
第1級	130-159mg/dL	13%	28%
第2級	160-190mg/dL	5%	13%
第3級	>190mg/dL	1%	4%

三酸甘油脂升高 (空腹)			
第2級	500-750mg/dL	1%	2%
第3級	751-1200mg/dL	1%	2%
第4級	> 1200mg/dL	0	1%

N=各治療組中的受試者人數。

^a ULN= 正常值上限。

註：百分比的計算係以使用 emtricitabine + tenofovir DF 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 emtricitabine 或 tenofovir DF 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($\geq 3+$)、肌酸激酶升高(男性： > 990 U/L；女性： > 845 U/L)、嗜中性白血球降低(< $750/\text{mm}^3$)、以及血尿增加(> 75 RBC/HPF)。

腎上腺功能：針對使用 rilpivirine 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，rilpivirine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efavirenz組中則為-0.02(-0.48, 0.44) micrograms/dL。

在rilpivirine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efavirenz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rilpivirine組受試者和9位efavirenz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rilpivirine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rilpivirine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rilpivirine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 Rilpivirine 或 Efavirenz 合併 Emtricitabine/Tenofovir DF 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								
Rilpivirine + FTC/TDF N=550					Efavirenz + 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 週檢測值之患者中的個別患者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

rilpivirine 治療的成人受試者中，肝臟酵素升高的發生率要高於接受 rilpivirine 治療但未合併感染的受試者。在 efavirenz 組中也觀察到相同的升高現象。Rilpivirine 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。

6.3 兒童受試者的臨床試驗經驗

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 EMTRIVA® 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 感染患者接受 rilpivirine (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-C213 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) $\mu\text{g}/\text{dL}$ 。

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 $< 18.1 \text{ micrograms}/\text{dL}$)。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
42

床試驗中，於接受 VIREAD® 治療之兒童受試者中所觀察到的不良反應和成人 VIREAD® 臨床試驗中的觀察結果一致【參見警語及注意事項 (5.8)】。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。

6.4 上市後的使用經驗

在上市後患者使用含有 rilpivirine 或 tenofovir DF 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

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

COMPLERA[®] 是一種完整的 HIV-1 感染症治療配方，因此，COMPLERA[®] 不可與其他抗反轉錄病毒藥物併用。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方面的資訊。如果需要，請參閱 EDURANT[®]、VIREAD[®]、和 EMTRIVA[®] 的仿單。

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 (emtricitabine、rilpivirine、及 tenofovir DF 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)】。

7.1 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 rilpivirine 的廓清作用【參見臨床藥理學 (12.3)、禁忌 (4)】。將 rilpivirine 與會誘導 CYP3A 的藥物併用可能會導致 rilpivirine 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 rilpivirine 或對 NNRTIs 類藥物產生抗藥性。將 rilpivirine 與會抑制 CYP3A 的藥物併用可能會導致 rilpivirine 的血中濃度升高。

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。

7.2 會升高胃中 pH 值的藥物

將 rilpivirine 與會升高胃中 pH 值的藥物併用可能會導致 rilpivirine 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 rilpivirine 或對 NNRTIs 類藥物產生抗藥性【參見表 4】。

7.3 會影響腎功能的藥物

由於 emtricitabine 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 emtricitabine、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（5.4）】。

7.4 會延長QT間期的藥物

在 rilpivirine 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，超過治療劑量的 rilpivirine (75 毫克每日一次及 300 毫克每日一次) 會延長心電圖中的 QTc 間隔【參見臨床藥理學 (12.2)】。將 COMPLERA[®] 和已知有誘發尖端扭轉型室性心搏過速 (Torsade de Pointes) 之風險的藥物併用時應謹慎。

7.5 已經確立及其他可能相當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 emtricitabine、rilpivirine 或 tenofovir DF 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【藥物動力學資料請參見臨床藥理學(12.3)，表7-8】。表4中包含了可能相當重大的交互作用，但並非包含所有的交互作用。

表4 已經確立及其他可能相當重大^a的藥物交互作用：視藥物交互作用研究的結果或預測的交互作用而定，可能會建議改變劑量或療法

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>↔ rilpivirine (於投予 rilpivirine 的至少2小時之前 或至少4小時之後 服用制酸劑)</p> <p>↓ rilpivirine (同時服用)</p>	<p>將 COMPLERA® 與制酸劑併用時應謹慎，因為合併投予可能會導致 rilpivirine 的血中濃度明顯降低(胃中 pH 值升高)。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>
---	--	---

<p>抗分枝桿菌藥： rifabutin</p>	<p>↓ rilpivirine^c</p>	<p>當 COMPLERA[®] 與 rifabutin 併用可能會導致 rilpivirine 的血中濃度下降 (CYP3A 酵素被誘發)。若 COMPLERA[®] 與 rifabutin 併用時，建議增加每日一次 25 毫克的 rilpivirine (EDURANT[®]) 與 COMPLERA[®] 隨餐服用，如不再併用 rifabutin，即可停止 rilpivirine。</p>
------------------------------	----------------------------------	--

<p>Azole類抗黴菌劑： fluconazole itraconazole ketoconazole posaconazole voriconazole</p>	<p>↑ rilpivirine^{c,d} ↓ ketoconazole^{c,d}</p>	<p>將COMPLERA[®]與azole類抗黴菌劑併用可能會導致rilpivirine的血中濃度升高(CYP3A酵素受到抑制)。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>
---	---	--

C型肝炎抗病毒劑： ledipasvir/ sofosbuvir	↑ tenofovir ^C	對同時接受 COMPLERA [®] 與 HARVONI [®] (ledipasvir/sofosbuvir) 治療 的患者，應監視是否發生與 tenofovir DF 相關的不良反應。
--	--------------------------	--

<p>H₂ 接受體拮抗劑： cimetidine famotidine nizatidine ranitidine</p>	<p>↔ rilpivirine^{c,d} (於投予 rilpivirine 的 12 小時之前或投予 rilpivirine 的 4 小時之後服用 famotidine)</p> <p>↓ rilpivirine^{c,d} (於投予 rilpivirine 的 2 小時之前服用 famotidine)</p>	<p>將 COMPLERA[®] 與 H₂ 接受體拮抗劑併用時應謹慎，因為合併投予可能會導致 rilpivirine 的血中濃度明顯降低 (胃中 pH 值升高)。H₂ 接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>巨環類或酮內酯類 抗生素：</p> <p>clarithromycin erythromycin telithromycin</p>	<p>↑ rilpivirine ↔ clarithromycin ↔ erythromycin ↔ telithromycin</p>	<p>將 COMPLERA[®] 與 clarithromycin、 erythromycin、或 telithromycin 併用可能會導 致 rilpivirine 的血中濃度升高 (CYP3A 酵素受到抑制)。可 能的話，應考慮改用替代藥 物，如 azithromycin。</p>
---	--	---

<p>麻醉性鎮痛劑： methadone</p>	<p>↓ R(-) methadone^c ↓ S(+) methadone^c ↔ rilpivirine^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，因為有些患者可能須要調整 methadone 的維持治療劑量。</p>
------------------------------	---	---

- 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 rilpivirine。此用藥建議也適用於建議劑量（25 毫克每日一次）的 rilpivirine。

7.6 與 COMPLERA[®] 間無任何曾觀察到或預測會發生之交互作用的藥物

在 emtricitabine 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、或 tenofovir DF。

在針對健康受試者所進行的研究中，未曾於 tenofovir DF 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 rilpivirine 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、telaprevir 或 tenofovir DF。Rilpivirine 對 digoxin 或 metformin 的藥物動力學並不會造成具臨床意義的影響。將 rilpivirine 與 ribavirin 合併投予時並不會發生任何具臨床關聯性的藥物－藥物交互作用。

8 特殊族群之使用

8.1 懷孕

妊娠用藥分級 B

Emtricitabine：在以 emtricitabine 所進行的胚胎胎兒毒性研究中，於較人類在每日建議劑量下所達到之曝藥量 (AUC) 高出約 60 倍 (小鼠) 及 120 倍 (兔子) 的曝藥量下，胎兒變異及畸形的發生率並未升高。

Rilpivirine：動物研究並未發現任何證據顯示 rilpivirine 有胚胎或胎兒毒性或是會對生殖功能造成影響。在懷孕與授乳期間投予 rilpivirine 之大鼠及兔子所產下的子代中，其發育指標皆未出現任何具毒理學意義之影響。在大鼠和兔子中，對胚胎－胎兒無明顯不良影響之劑量所達到的曝藥量分別比人類在每日一次 25 毫克之建議劑量所達到的曝藥量要高出 15 倍與 70 倍。

Tenofovir DF：曾對大鼠和兔子分別以高達 14 倍與 19 倍人類劑量的劑量（以體表面積為比較基礎）進行生殖研究，結果並未發現任何因 tenofovir 而導致生育力受損或對胎兒造成傷害的證據。

然而，目前並無任何適當且控制良好的孕婦研究。由於動物生殖研究未必能預測人體反應，因此，只有在潛在效益超越胎兒可能面臨之風

險的情況下，才可於懷孕期間使用 COMPLERA®。

8.3 授乳母親

美國疾病管制中心建議感染 HIV 的母親不要為她們的嬰兒餵哺母乳，以避免嬰兒出生後 HIV 傳染的風險。

Emtricitabine：取自 5 位感染 HIV-1 之母親的乳汁樣品顯示，emtricitabine 會在母乳中分泌。正在使用 emtricitabine 治療的母親如果進行母乳餵養，可能使嬰兒形成 emtricitabine 病毒抗藥性的風險。目前未知使用 emtricitabine 治療之母親餵哺母乳對嬰兒還有哪些其他與 emtricitabine 相關的風險。

Rilpivirine：針對授乳大鼠及其子代所進行的研究顯示，rilpivirine 會出現於大鼠的乳汁中。目前並不確知 rilpivirine 是否會分泌進入人類的乳汁。

Tenofovir DF：取自5位感染HIV-1之母親於產後第一週期間的乳汁樣品顯示，tenofovir會分泌進入人類的乳汁。目前未知這種曝藥量對餵哺母乳之嬰兒的影響。

由於餵哺母乳的嬰兒可能會被母親傳染HIV，也可能會發生嚴重的不良反應，因此應囑咐母親在接受COMPLERA®治療期間不要餵哺母乳。

8.4 兒童之使用

由於COMPLERA®是一種固定劑量複方錠劑，因此並不建議用於須調整劑量的患者。COMPLERA®用於12歲以下或體重低於35公斤之兒童患者的安全性與療效尚未確立【參見不良反應(6.3)與臨床藥理學(12.3)】。進一步的資訊請參閱EDURANT®、EMTRIVA®及VIREAD®的仿單。

8.5 老年人之使用

Emtricitabine、rilpivirine 或 tenofovir DF 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患者。一般而言，為老年患者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，因此不可處方用於須調整劑量的患者，如中度、重度、或末期腎功能不全 (肌酸酐廓清率低於 50 毫升/分鐘) 的患者，或是須接受洗腎治療的患者【參見警語及注意事項 (5.4)、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) 肝功能受損的患者，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) 的患者進行過 COMPLERA® 的研究【參見與臨床藥理學 (12.3)】。

10 過量

如果用藥過量，應監視患者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)，以及觀察患者的臨床狀況。

Emtricitabine：使用高於治療劑量之 EMTRIVA® 的臨床經驗相當有限。在一項臨床藥理學研究中，曾對 11 名受試者投予單劑 1200 毫克

的 emtricitabine。結果並無任何發生嚴重不良反應的報告。目前並不確知投予更高劑量的影響。

若於投予 emtricitabine 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 emtricitabine 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 emtricitabine 是否可透過腹膜透析移除。

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

可以投予活性碳來幫助移除未吸收的活性物質。

Tenofovir DF：使用高於 300 毫克治療劑量之 tenofovir DF 的臨床經驗

相當有限。有一項研究曾對8名受試者連續28天口服投予600毫克的tenofovir DF，結果並無任何發生嚴重不良反應的報告。目前並不確知投予更高劑量的影響。

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

11 性狀說明

COMPLERA®為複方錠劑：含有emtricitabine、rilpivirine hydrochloride及tenofovir DF等三種活性成分。

EMTRIVA®為emtricitabine商品名，emtricitabine是一種經由合成得到之cytidine核苷類似物。EDURANT®為rilpivirine商品名，rilpivirine

是一種非核苷反轉錄酶抑制劑。VIREAD[®]為tenofovir DF商品名，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]。

VIREAD[®]與EMTRIVA[®]皆為TRUVADA[®]之組成成分。

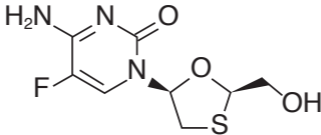
COMPLERA[®]錠劑係口服給藥。每顆錠劑含有200毫克emtricitabine、27.5毫克rilpivirine hydrochloride（相當於25毫克rilpivirine）及300毫克tenofovir DF（相當於245毫克tenofovir disoproxil）等活性成分。本錠劑含有下列非活性成分：預糊化澱粉（pregelatinized starch）、單水乳糖（lactose monohydrate）、微晶纖維素（microcrystalline cellulose）、交聯羧甲基纖維素鈉

(croscarmellose sodium)、硬脂酸鎂 (magnesium stearate)、聚維酮 (povidone)、聚山梨醇酯 20 (Polysorbate 20)。本錠劑覆有一層膜衣，膜衣的材料包括聚乙二醇 (polyethylene glycol)、羥丙甲纖維素 (hypromellose)、單水乳糖 (lactose monohydrate)、三乙酸甘油酯 (triacetin)、二氧化鈦 (titanium dioxide)、紅色氧化鐵 (red iron oxide)、食用藍色二號鋁麗基 (Indigo carmine aluminum lake/FD&C Blue No.2)、食用黃色五號鋁麗基 (Sunset Yellow aluminum lake/FD&C Yellow No.6)。

Emtricitabine : Emtricitabine 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

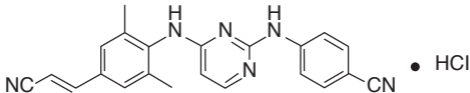
物不同之處在於第5位置上接有一個氟取代基。

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



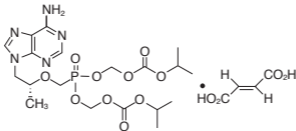
Emtricitabine 為白色至灰白色的結晶粉末，在 25℃ 的溫度下，其在水中的溶解度約為 112 毫克/毫升。

Rilpivirine : Rilpivirine 一種為氯化氫鹽類。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 $C_{22}H_{18}N_6 \cdot HCl$ ，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 : Tenofovir DF 是一種 tenofovir 之 bisisopropoxy-carbonyloxymethyl ester 衍生物之反丁烯二酸鹽類。Tenofovir DF 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：



Tenofovir DF 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 (Tenofovir Disoproxil Fumarate 以 Tenofovir DF 縮寫方式表示)。

12 臨床藥理學

12.1 作用機制

COMPLERA® 是一種由 emtricitabine、rilpivirine、及 tenofovir DF 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 rilpivirine 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)。

針對健康成人以超過治療劑量的 rilpivirine (75 毫克每日一次及 300 毫克每日一次) 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 rilpivirine 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 rilpivirine 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 (5.5)】。

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，rilpivirine、emtricitabine、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，rilpivirine 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%，

emtricitabine 與 tenofovir 的曝藥量則大致相當 (N=15)。

Emtricitabine：口服給藥之後，emtricitabine 很快被吸收，並於服藥後 1-2 小時達到最高血中濃度。對 20 位感染 HIV-1 的受試者口服投予多重劑量的 EMTRIVA® 之後，血中 emtricitabine 的平均穩定狀態之最高血中濃度 (mean $C_{max,ss}$) 為 1.8 ± 0.7 微克/毫升，24 小時投藥間隔期間的 AUC 為 10.0 ± 3.1 微克·小時/毫升。投藥後 24 小時的平均穩定狀態最低血中濃度為 0.09 微克/毫升。EMTRIVA® 膠囊的平均絕對生體可用率為 93%。體外試驗顯示，在濃度範圍 0.02-200 微克/毫升內，只有不到 4% 的 emtricitabine 會與人類血漿蛋白結合。投予經放射標記的 emtricitabine 後，約有 86% 藉由尿液排出，另外分別約有 14% 及 13% 會以代謝物的形態藉由糞便及尿液排出。Emtricitabine

的代謝物包括 3'-sulfoxide 非鏡像異構物（約 9% 的劑量）與葡萄糖醛酸結合物（約 4% 的劑量）。Emtricitabine 係透過腎絲球體過濾作用和腎小管主動分泌作用排出體外，其在肌酸酐廓清率高於 80 毫升/分鐘之成人體內的腎臟廓清率為 213 ± 89 毫升/分鐘（平均值 \pm SD）。血中 emtricitabine 的半衰期約為 10 小時。

Rilpivirine：曾針對健康成人受試者與感染 HIV-1 且未曾使用抗反轉錄病毒藥物治療的成人受試者評估 rilpivirine 的藥物動力學特性【參見表 5】。Rilpivirine 在感染 HIV-1 之受試者體內所達到的曝藥量通常要比健康受試者低。口服投藥後會於 4-5 小時內達到 rilpivirine 的 C_{max} 。目前並不確知 rilpivirine 的絕對生體可用率。

表 5 Rilpivirine 25 毫克每日一次在感染 HIV-1 且未曾使用抗反轉錄病毒藥物治療之成人受試者中的族群藥物動力學評估結果 (第 3 期試驗的 96 週合併數據)

參數	Rilpivirine 25 毫克每日一次 N=679
AUC _{24h} (ng • h/mL)	
平均值 ± 標準偏差	2235 ± 851
中位數 (範圍)	2096 (198-7307)
C _{0h} (ng/mL)	
平均值 ± 標準偏差	79 ± 35
中位數 (範圍)	73 (2-288)

體外試驗顯示，rilpivirine 的血漿蛋白結合率約為 99.7%，且主要都是與白蛋白結合。體外試驗顯示，rilpivirine 主要都是透過細胞色素 CYP3A 系統進行氧化代謝。Rilpivirine 的末端排除半衰期約為 50 小時。口服投予單劑 ^{14}C -rilpivirine 之後，分別有平均 85% 及 6.1% 的放射活性可於糞便及尿液中檢出。在糞便中檢出的原形態的 rilpivirine 平均約為投予劑量的 25%。在尿液中僅檢出微量的原形態的 rilpivirine (不到 1% 的劑量)。

Tenofovir DF：對感染 HIV-1 的受試者於空腹狀態下口服投予單劑 300 毫克的 VIREAD[®] 之後，可於 1 小時內達到 C_{\max} 。其 C_{\max} 值與 AUC 值分別為 0.30 ± 0.09 微克/毫升與 2.29 ± 0.69 微克·小時/毫升。就空腹受試者而言，源自 VIREAD[®] 之 tenofovir 的口服生體可用

率約為25%。體外試驗顯示，在濃度範圍0.01-25微克/毫升，只有不到0.7%的tenofovir會與人類血漿蛋白結合。靜脈注射給藥後的72小時內，約有70-80%之劑量的tenofovir會以原形態自尿液中回收。Tenofovir係透過腎絲球體過濾作用和腎小管主動分泌作用排出體外，其在肌酸酐廓清率高於80毫升/分鐘之成人體內的腎臟廓清率為 243.5 ± 33.3 毫升/分鐘(平均值 \pm SD)。口服單劑藥物之後，tenofovir的末端排除半衰期約為17小時。

食物對口服吸收的影響

針對COMPLERA®所進行的食物影響試驗分為兩種飲食型態。每餐攝取390大卡(含12克脂肪)定義為輕食；而每餐攝取540大卡(含21克脂肪)定義為標準飲食。和空腹的情形相比，服用COMPLERA®的

80

健康受試者採用這兩種型態的飲食時，皆會導致病人對 rilpivirine 及 tenofovir 之曝藥量增加。在輕食這組觀察到 rilpivirine 的 C_{max} 和 AUC 分別增加為 34% 和 9%；而在標準飲食這組則分別增加為 26% 及 16%。在輕食這組觀察到 tenofovir 的 C_{max} 和 AUC 分別增加為 12% 和 28%；而在標準飲食這組則分別增加為 32% 及 38%。Emtricitabine 的曝藥量則不受食物影響。

COMPLERA® 併用高脂飲食對 rilpivirine、emtricitabine、及 tenofovir 之曝藥量的影響尚未確立。

COMPLERA® 應隨餐服用。

特殊族群

種族

Emtricitabine：在投予 EMTRIVA® 後並未發現任何和種族有關的藥物動力學差異。

Rilpivirine：針對感染 HIV-1 之受試者所進行的 rilpivirine 群體藥物動力學分析顯示，種族對 rilpivirine 的曝藥量並不會造成任何具臨床關聯性的影響。

Tenofovir DF：由於高加索人以外之其他種族的受試者人數不足，因此無法充分確認這些族群在投予 VIREAD® 之後是否可能出現藥物動力學差異。

性別

就 emtricitabine、rilpivirine 與 tenofovir DF 而言，在男性和女性之間並未發現任何具臨床關聯性的藥物動力學差異。

兒童患者

目前尚未使用 emtricitabine、rilpivirine、tenofovir DF 固定劑量複方錠劑進行過兒童試驗。兒童方面的資料係源自使用個別成分所進行的試驗。就兒童受試者而言，emtricitabine 曾在 0 個月至 17 歲的兒童中進行過研究，tenofovir DF 則曾在 2 歲(含)以上的兒童中進行過研究。在 rilpivirine 的藥物動力學方面，目前只有 12 至 18 歲以下之兒童受試者的資料【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 emtricitabine 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 emtricitabine 膠囊

的治療。C_{max}與AUC的平均值(±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 : Rilpivirine 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rilpivirine 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rilpivirine 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6】。試驗C213顯示，體重並不會對rilpivirine 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6 Rilpivirine 25毫克每日一次在12至18歲以下、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	Rilpivirine 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（±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VIREAD® 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VIREAD® 300毫克之成人所達到的曝藥量大致相當。

老年患者

目前尚未充分評估過emtricitabine、rilpivirine和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）】。

腎功能不全的患者

*Emtricitabine*與*Tenofovir DF*：Emtricitabine與tenofovir DF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，emtricitabine 與tenofovir的 C_{max} 與AUC會升高【參見警語及注意事項(5.4)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，rilpivirine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。Rilpivirine在中度或重度腎功能不全之患者或末期腎病患者中的藥物動力學相關資料極為有限或無任何資料，但rilpivirine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)】。

肝功能不全的患者

Emtricitabine：目前尚未針對肝功能不全的患者研究過 emtricitabine 的藥物動力學；不過，由於 emtricitabine 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：Rilpivirine 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，rilpivirine 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%【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 VIREAD® 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 emtricitabine 與 tenofovir DF 在合併感染 B 型及 / 或 C 型肝炎病毒之患者中的藥物動力學。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 rilpivirine 的曝藥量造成任何具臨床關聯性的影響。

藥物交互作用研究

COMPLERA® 是一種完整的 HIV-1 感染症治療配方；因此，COMPLERA® 不可與其他抗反轉錄病毒藥物併用。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方面的資訊。如有需要，請參閱 EDURANT[®]、VIREAD[®]、和 EMTRIVA[®] 的仿單。

在此所論及的藥物交互作用研究乃是使用 COMPLERA[®] 複方產品或個別使用 emtricitabine、rilpivirine 或 tenofovir DF 所進行的研究。

COMPLERA[®]：曾針對 COMPLERA[®] 與 HARVONI[®] (ledipasvir/sofosbuvir) 進行過一項藥物交互作用研究。結果發現，ledipasvir、sofosbuvir、與 GS-331007 (sofosbuvir 的主要循環代謝物) 的藥物動力學參數皆未受到任何影響。Emtricitabine 或 rilpivirine 的 C_{max} 、AUC、及 C_{min} 也未受到任何影響；tenofovir 的 C_{max} 升高了 32% (90% 信賴區間 [CI]：[↑25% 至 ↑39%])，tenofovir 的 AUC 升高了 40% (90% CI：[↑31% 至 ↑50%])，tenofovir 的 C_{min} 升高了 91% (90% CI：90

[↑74% 至 ↑110%)]【參見藥物交互作用 (7.5)】。

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，*emtricitabine* 與 *tenofovir* 和其他藥物以 CYP 為媒介的交互作用可能性極低。

Emtricitabine 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 *emtricitabine* 及 *tenofovir DF* 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 *emtricitabine*、*tenofovir* 及 / 或併用藥物的濃度【參見藥物交互作用 (7.3, 7.6)】。

會降低腎功能的藥物可能會升高 *emtricitabine* 及 / 或 *tenofovir* 的濃度。

曾針對 emtricitabine 與下列藥物進行過藥物交互作用研究：tenofovir DF 與 famciclovir。Tenofovir 會使 emtricitabine 的 C_{min} 升高 20% (90% CI: [↑12% 至 ↑29%])，但對 emtricitabine 的 C_{max} 與 AUC 則無任何影響。Emtricitabine 對 tenofovir 的 C_{max} 、AUC、及 C_{min} 皆無任何影響。將 emtricitabine 與 famciclovir 合併投予對這兩種藥物的 C_{max} 或 AUC 皆無任何影響。

曾針對 tenofovir DF 與下列藥物進行過藥物交互作用研究：entecavir、methadone、口服避孕藥 (ethinyl estradiol/norgestimate)、ribavirin、以及 tacrolimus。Tacrolimus 會使 tenofovir 的 C_{max} 升高 13% (90% CI: [↑1% 至 ↑27%])，但對 tenofovir 的 AUC 與 C_{min} 則無任何影響。Tenofovir 對 tacrolimus 的 C_{max} 、AUC、及 C_{min} 皆無任何影響。

Tenofovir 的 C_{max} 、AUC、與 C_{min} 都不會因 entecavir 的出現而受到影響。Tenofovir 會使 entecavir 的 AUC 升高 13% (90% CI: [↑11% 至 ↑15%])，但對 entecavir 的 C_{max} 與 C_{min} 則無任何影響。

Tenofovir 對 methadone 或 ethinyl estradiol/norgestimate 的 C_{max} 、AUC、及 C_{min} 或 ribavirin 的 C_{max} 與 AUC 皆無任何影響。

Rilpivirine：Rilpivirine 主要是透過細胞色素 CYP3A 的作用進行代謝，因此，會誘導或抑制 CYP3A 的藥物便可能會影響 rilpivirine 的清除。將 COMPLERA® 與會誘導 CYP3A 的藥物併用可能會導致 rilpivirine 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 rilpivirine 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 rilpivirine 的血中濃度降低及病毒學療效反應喪失，並可能會使病毒對 rilpivirine 或對 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。

與其它藥物併用對 rilpivirine 之 AUC、 C_{max} 、及 C_{min} 值的影響摘列於表 7。與 rilpivirine 併用對其它藥物之 AUC、 C_{max} 、及 C_{min} 值的影響摘列於表 8。至於臨床建議方面的資訊，請參見藥物交互作用 (7)。

表 7 藥物交互作用：Rilpivirine 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	Rilpivirine的劑量	N ^a	Rilpivirine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 毫克	150 毫克 每日一次 ^c	16	↑9 (↑1 至 ↑18)	↑16 (↑10 至 ↑22)	↑26 (↑16 至 ↑38)
Atorvastatin	40 毫克 每日一次	150 毫克 每日一次 ^c	16	↓9 (↓21 至 ↑6)	↓10 (↓19 至 ↓1)	↓10 (↓16 至 ↓4)

Chlorzoxazone	單劑 500 毫克於投予 rilpivirine 的 2 小時之後服用	150 毫克 每日一次 ^c	16	↑17 (↑8 至 ↑27)	↑25 (↑16 至 ↑35)	↑18 (↑9 至 ↑28)
Ethinyl Estradiol/ Norethindrone	0.035 毫克 每日一次 / 1 毫克 每日一次	25 毫克 每日一次	16	↔ ^d	↔ ^d	↔ ^d

Famotidine	單劑 40 毫克於 投予 rilpivirine 的 12 小時之前 服用	單劑 150 毫克 ^c	24	↓1 (↓16 至 ↑16)	↓9 (↓22 至 ↑7)	NA
	單劑 40 毫克於 投予 rilpivirine 的 2 小時之前服用	單劑 150 毫克 ^c	23	↓85 (↓88 至 ↓81)	↓76 (↓80 至 ↓72)	NA
	單劑 40 毫克於 投予 rilpivirine 的 4 小時之後服用	單劑 150 毫克 ^c	24	↑21 (↑6 至 ↑39)	↑13 (↑1 至 ↑27)	NA

Ketoconazole	400 毫克 每日一次	150 毫克 每日一次 ^c	15	↑30 (↑13 至 ↑48)	↑49 (↑31 至 ↑70)	↑76 (↑57 至 ↑97)
Methadone	60-100 毫克 每日一次採用 個人化的劑量	25 毫克 每日一次	12	↔ ^d	↔ ^d	↔ ^d
Omeprazole	20 毫克 每日一次	150 毫克 每日一次 ^c	16	↓40 (↓52 至 ↓27)	↓40 (↓49 至 ↓29)	↓33 (↓42 至 ↓22)

Rifabutin	300 毫克 每日一次	25 毫克 每日一次	18	↓31 (↓38 至 ↓24)	↓42 (↓48 至 ↓35)	↓48 (↓54 至 ↓41)
	300 毫克 每日一次	50 毫克 每日一次	18	↑43 (↑30 至 ↑56) ^o	↑16 (↑6 至 ↑26) ^o	↓7 (↓15 至 ↑1) ^o
Rifampin	600 毫克 每日一次	150 毫克 每日一次 ^c	16	↓69 (↓73 至 ↓64)	↓80 (↓82 至 ↓77)	↓89 (↓90 至 ↓87)
Simeprevir	25 毫克 每日一次	150 毫克 每日一次	23	↑4 (↓5 至 ↑13)	↑12 (↑5 至 ↑19)	↑25 (↑16 至 ↑35)

Sildenafil	單劑 50 毫克	75 毫克 每日一次	16	↓8 (↓15 至 ↓1)	↓2 (↓8 至 ↑5)	↑4 (↓2 至 ↑9)
Telaprevir	750 毫克 每八小時	25 毫克 每日一次	16	↑49 (↑20 至 ↑84)	↑78 (↑44 至 ↑120)	↑93 (↑55 至 ↑141)
Tenofovir DF	300 毫克 每日一次	150 毫克 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 rilpivirine 來評估其對併用藥物的最大影響。
- d. 以歷史對照組為基礎進行比較。
- e. 對照組為每日一次之 25 毫克 rilpivirine。

表 8 藥物交互作用：併用藥物的藥物動力學參數在與 Rilpivirine 合併投予時的變化

併用藥物	併用藥物的劑量 (毫克)	Rilpivirine 的劑量	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}

Atorvastatin	40 毫克 每日一次	150 毫克 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
Ethinyl estradiol	0.035 毫克 每日一次	25 毫克 每日一次	17	↑17 (↑6 至 ↑30)	↑14 (↑10 至 ↑19)	↑9 (↑3 至 ↑16)

Ketoconazole	400毫克 每日一次	150毫克 每日一次 ^c	14	↓15 (↓20至 ↓10)	↓24 (↓30至 ↓18)	↓66 (↓75至 ↓54)
R(-) methadone	60-100毫 克 每日一次採 用個人化的 劑量	25毫克 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

Rifampin	600 毫克 每日一次	150 毫克 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 毫克 每日一次	25 毫克 每日一次	21	↑10 (↓3 至 ↑26)	↑6 (↓6 至 ↑19)	↓4 (↓17 至 ↑11)
Telaprevir	750 毫克 每八小時	25 毫克 每日一次	13	↓3 (↓21 至 ↑21)	↓5 (↓24 至 ↑18)	↓11 (↓33 至 ↑18)

Tenofovir DF	300毫克 每日一次	150毫克 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 rilpivirine 來進行的。

Rilpivirine 對下列併用藥物的藥物動力學參數並無任何影響：acetaminophen、chlorzoxazone（於投予 rilpivirine 後 2 小時給藥）、digoxin、ledipasvir、norethindrone、metformin、sildenafil（及其代

謝物 N-desmethyl-sildenafil) 、以及 sofosbuvir (及其主要循環代謝物 GS-331007) 。

12.4 微生物學

作用機制

Emtricitabine : Emtricitabine 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 : Rilpivirine 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。Rilpivirine 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 : Tenofovir DF 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*Tenofovir DF*：在細胞培養試驗中，*emtricitabine*、*rilpivirine*與*tenofovir*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*emtricitabine*對HIV-1之實驗室病毒株及臨床分離病毒株的抗病毒活性。*Emtricitabine*的50%有效濃度(EC_{50})值的範圍為0.0013-0.64 μM 。細胞培養試驗顯示，*emtricitabine*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 μM)，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 μM)。在針對*emtricitabine*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、efavirenz、nevirapine 與 rilpivirine) 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，rilpivirine 可對野生型 HIV-1 的實驗室病毒株產生抗病毒活性，其對 HIV-1_{IIIB} 的 EC_{50} 中位數為 0.73 nM。在細胞培養試驗中，rilpivirine 可對 HIV-2 產生的抗病毒活性相當有限，其 EC_{50} 中位數為 5220 nM (範圍為 2510-10,830 nM)。Rilpivirine 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 EC_{50} 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 EC_{50} 值的範圍為

2.88-8.45 nM。與 efavirenz、etravirine、或 nevirapine 等 NNRTIs； abacavir、didanosine、emtricitabine、lamivudine、stavudine、tenofovir、或 zidovudine 等 N(t)RTIs； amprenavir、atazanavir、darunavir、indinavir、lopinavir、nelfinavir、ritonavir、saquinavir、或 tipranavir 等 PIs；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，rilpivirine 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 EC_{50} 值的範圍為 0.04-8.5 μ M。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 (EC_{50} 值的範圍為 0.5-2.2 μ M)，並可對 HIV-2 產生具病毒株特異性的抗病毒活性 (EC_{50} 值的範圍為 1.6-5.5 μ M)。在針對 tenofovir 與 NRTIs (abacavir、didanosine、emtricitabine、lamivudine、stavudine 與 zidovudine)、NNRTIs (delavirdine、efavirenz、nevirapine 與 rilpivirine) 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 emtricitabine 或 tenofovir 敏感性降低的 HIV-1 分離病毒株。其對

emtricitabine 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、emtricitabine、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 rilpivirine 具抗藥性的病毒株。已發現會使 HIV 病毒對 rilpivirine 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 rilpivirine 或 efavirenz 合併 emtricitabine/tenofovir DF 治療之成人受試者所進行的 96 週整合抗藥性分析顯示，rilpivirine+emtricitabine/tenofovir DF 組受試者的病毒出現抗藥性的情形要比 efavirenz+emtricitabine/tenofovir DF 組多，並且和基礎病毒含量有關。在這項整合抗藥性分析中，rilpivirine+emtricitabine/tenofovir DF 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 rilpivirine 具基因型及/或表現型的抗藥性病毒，而 efavirenz+emtricitabine/tenofovir DF 組的抗藥性分析受試者則有 42% (18/43) 帶有對 efavirenz 具基因型及/或表現型的抗藥性病毒。此外，rilpivirine 組有 57% (44/77) 之抗藥性分析受試者的

病毒對 emtricitabine 或 tenofovir 具有基因型及 / 或表現型抗藥性，在 efavirenz 組中則只有 26% (11/43)。

在針對受試者的病毒所進行的 rilpivirine 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 rilpivirine 表現型倍數變化的範圍為 2.6-621。使用 rilpivirine 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 efavirenz 抗藥性分析受試者相比較，在 rilpivirine 抗藥性分析受試者中較常出現與 emtricitabine 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 9】。

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 emtricitabine/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 cells/mm³ 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9 在整合後之第3期TMC278-C209與TMC278-C215試驗的96週分析中，接受Rilpivirine或Efavirenz合併Emtricitabine/Tenofovir DF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	
	Rilpivirine + FTC/TDF	Efavirenz + 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 ^e	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 rilpivirine 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 emtricitabine 有抗藥性，有 3 位經證實對 rilpivirine 有抗藥性。

交叉抗藥性

Emtricitabine、Rilpivirine 與 Tenofovir DF：

細胞培養試驗

在具 rilpivirine 抗藥性的 HIV-1 突變病毒與 emtricitabine 或 tenofovir 之間，或在具 emtricitabine 或 tenofovir 抗藥性的突變病毒與 rilpivirine 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 rilpivirine 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 rilpivirine 的敏感性降低 6.7 倍，單獨發生 E138K 則只會使病毒對 rilpivirine 的敏感性降低 2.8 倍。K103N 取代反應本身並不會降低病毒對 rilpivirine 的敏感性。不過，合併發生 K103N 與 L100I 則會使病毒對

rilpivirine 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 rilpivirine 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 rilpivirine 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，rilpivirine 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 rilpivirine 抗藥性之後，病毒即可能會對 efavirenz、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 rilpivirine 合併 emtricitabine/tenofovir DF 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 rilpivirine 抗藥性分析受試者有 43 位 (61%) 出現病毒對 rilpivirine 之敏感性降低的現象 (≥ 2.5 倍)。在這些受試者中，有 84% ($n=36/43$) 對 efavirenz 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 efavirenz 組中，15 位 efavirenz 抗藥性分析受試者有 3 位 (20%) 出現病毒對 etravirine 和 rilpivirine 產生抗藥性的現象，並有

93%(14/15)對 nevirapine 產生抗藥性。和使用 efavirenz 治療失敗的受試者相比較，在接受 rilpivirine 合併 emtricitabine/tenofovir DF 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 emtricitabine 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、efavirenz、nevirapine 和 rilpivirine) 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 emtricitabine 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 emtricitabine 仍具敏感性。發生與 NNRTI 抗藥性相關之取代反應 K103N 或發生與 rilpivirine 相關之取代反應的 HIV-1，對 emtricitabine 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 治療的患者中也會篩選出來。發生 K65R 以及 K70E 取代反應的 HIV-1 分離病毒株對 emtricitabine 及 lamivudine 的敏感性也會降低。因此，在病毒發生 K65R 取代反應的患者中，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) 的患者中 (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 VIREAD® 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) 之患者的相關資料極為有限，但這些患者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 rilpivirine 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 *emtricitabine* 的長期致癌性研究中，對小鼠投予最高達 750 毫克/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。

Emtricitabine 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，*emtricitabine* 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 rilpivirine 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，rilpivirine 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，rilpivirine 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，rilpivirine 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 tenofovir DF 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。

Tenofovir DF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tenofovir DF，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tenofovir DF的
130

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 rilpivirine 25 毫克 (N=686) 每日一次或 efavirenz 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 emtricitabine/tenofovir DF。在研究 C215 (N=678) 中，所採用的 BR 是由 2 種 NRTIs 構成：emtricitabine/tenofovir DF (60%，n=406)、lamivudine/

zidovudine (30%，n=204)、或 abacavir+lamivudine (10%，n=68)。在研究 C209 與 C215 期間接受 emtricitabine/tenofovir DF 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 emtricitabine/tenofovir DF 治療之次群

受試者的96週治療結果(表10)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，rilpivirine組中的病毒學治療失敗率要高於efavirenz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10 在C209與C215研究中，隨機分組治療96週後的病毒學治療結果(接受Rilpivirine或Efavirenz合併Emtricitabine/Tenofovir DF治療之受試者的整合數據)^a

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

HIV-1 RNA \geq 50copies/mL ^c	14%	8%
無第96週範圍的病毒學相關資料		
<u>原因</u>		
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 < 50copies/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 < 50copies/mL 的患者比例，依基礎 HIV-1 RNA (copies/mL) 分列		
≤ 100,000	83%	80%
> 100,000	71%	74%
HIV-1 RNA ≥ 50copies/mL 的患者比例 ^c ，依基礎 HIV-1 RNA (copies/mL) 分列		
≤ 100,000	7%	5%

> 100,000	22%	12%
HIV-1 RNA < 50copies/mL 的患者比例，依基礎CD4+ 細胞計數 (cells/mm³) 分列		
< 200	68%	72%
≥ 200	82%	79%
HIV-1 RNA ≥ 50copies/mL 的患者比例^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 rilpivirine+emtricitabine/tenofovir DF 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 efavirenz+emtricitabine/tenofovir DF 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患者所進行的非盲性、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 tenofovir DF 和/或 lopinavir/ritonavir 來區別。

治療結果呈現於表 11。

表 11 在 GS-US-264-0106 試驗中，隨機分組治療的病毒學治療結果

	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 \geq 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 \geq 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、患者失去聯絡觀察等)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 rilpivirine 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 rilpivirine 合併 emtricitabine 與 tenofovir DF 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啓。

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 患者諮詢須知

本品的藥瓶標籤上印有一段給患者和醫療人員的聲明：請注意那些藥物不可與 COMPLERA[®] 併用。COMPLERA[®] 有仿單可提供患者相關資訊。

患者用藥須知

應囑咐患者一定要在接受醫療人員的照護下使用 COMPLERA[®]。

應告知患者，COMPLERA®並不能治癒HIV感染症。患者必須持續接受HIV治療以控制HIV感染與減少和HIV相關疾病的發生。應告知患者血中HIV RNA持續的減少，可降低發展成AIDS及死亡的風險。應囑咐患者繼續落實安全性行為，並使用乳膠或聚胺酯材質的保險套，以降低在性行為過程中接觸任何體液（如精液、陰道分泌物、或血液）的機會。應囑咐患者切勿重複使用或與他人共用針頭。有關懷孕期間接觸到COMPLERA®的相關訊息【參見懷孕(8.1)】。

授乳母親

應囑咐患者不可哺乳，因為COMPLERA®所含藥物中，至少有兩個藥物會藉由乳汁進入嬰兒體內。目前尚未清楚是否會傷害嬰兒。並且，感染HIV-1的母親不應哺乳，因為HIV-1可以藉由乳汁進入嬰兒體內。

乳酸中毒/嚴重肝腫大合併脂肪肝

應告知患者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（包括噁心、嘔吐、異常或非預期的胃部不適、虛弱）的任何患者，都應暫停 COMPLERA® 的治療【參見警語及注意事項 (5.1)】。

合併感染 HIV-1 與 HBV 的患者

應告知感染 HIV-1 的患者，在開始抗反轉錄病毒治療前，他們應進行 B 型肝炎病毒 (HBV) 檢測。在合併感染 HBV 與 HIV-1 並已停用 emtricitabine 或 tenofovir DF 的患者中曾有發生嚴重急性 B 型肝炎惡化的報告【參見警語及注意事項 (5.2)】。患者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

應告知患者 COMPLERA® 曾有皮膚相關不良反應從輕微至嚴重、包含伴隨嗜伊紅性白血球增多與全身症狀的藥物反應 (DRESS) 的案例。指導患者立即停止服用 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。病患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 (5.3)】。

新發生腎功能損害或腎功能損害惡化

應告知患者曾有與 tenofovir DF 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 (5.4)】。

藥物交互作用

應告知患者：

- COMPLERA® 可能會與許多藥物產生交互作用；因此，患者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【參見警語及注意事項 (5.5)】。
- COMPLERA® 不可與下列藥物併用，因為可能會因 CYP3A 酵素誘導作用或胃中 pH 值升高而使 rilpivirine 的血中濃度明顯降低，這

可能導致病毒學療效反應降低，並可能會使病毒對 COMPLERA® 或對 NNRTI 類藥物產生抗藥性：抗痙攣藥物 carbamazepine、oxcarbazepine、phenobarbital、及 phenytoin；抗分枝桿菌藥物 rifampin 及 rifapentine；質子幫浦抑制劑，如 esomeprazole、lansoprazole、omeprazole、pantoprazole、及 rabeprazole；糖皮質激素全身作用性 dexamethasone（超過一劑）；或聖約翰草（St. John's wort）（*Hypericum perforatum*）【參見禁忌（4）】。

- COMPLERA® 不應與 emtricitabine 或 tenofovir DF 併用；也不應與其他含有 lamivudine 的藥物併用；不應與 adefovir dipivoxil 併用。COMPLERA® 除非有劑量調整需求（如與 rifabutin 併用時），否則不應與 rilpivirine（EDURANT®）併用【參見警語及注意事項（5.9）】。

- 對接受 rifabutin 治療的患者，在合併使用 COMPLERA® 與 rifabutin 期間，建議每日額外加上一顆 25 毫克 rilpivirine 錠劑 (EDURANT®)，與 COMPLERA® 一起隨餐服用。

憂鬱疾患

應告知患者曾有在使用 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 (5.6)】。

肝毒性

應告知患者曾有在使用 COMPLERA® 期間發生肝毒性的報告【參見警語及注意事項 (5.7)】。

骨骼影響

應告知患者曾在使用 VIREAD® 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患者，應考慮監測骨質密度 (BMD)【參見警語及注意事項 (5.8)】。應告知患者接受抗反轉錄病毒藥物治療的患者可能會發生體脂肪重新分佈或蓄積的現象，目前也不確知這種現象的原因與長期健康影響【參見警語及注意事項 (5.10)】。

AIDS 患者的發炎反應

應告知患者，在一些 HIV 感染晚期 (AIDS) 的患者，當抗 HIV 治療開始後，可能很快就會出現原有感染症的發炎徵象或症狀。一般認為這些症狀是由於身體的免疫反應開始改善，使身體能對抗原患有但無症狀

反應的感染症。應囑咐患者，如有任何感染症狀應立即告知健康照護人員【參見警語及注意事項(5.11)】。

投藥指導

- 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®，而且患者將被轉換至仍含有 rilpivirine 的新藥物組合來治療 HIV 時，rilpivirine 仍需與食物併服。
- 如果患者漏服一劑 COMPLERA®，但仍在原本服藥時間的 12 小時內，應盡快與食物併服 COMPLERA®，然後再依照原本排定的時間服用下一劑 COMPLERA®。如果患者漏服一劑 COMPLERA® 超過 12 小時以上，則不可服用漏服的劑量，而應繼續依照原本排定

的時間服藥。告知患者任何時候都不可服用超過或低於處方劑量的 COMPLERA[®]。對同時服用 rifabutin 的患者，建議在 rifabutin 併用治療期間，額外增加每日一次 rilpivirine 25 毫克錠劑 (EDURANT[®]) 與 COMPLERA[®] 同時隨餐服用。

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

包裝廠廠址 : Via C. Janssen Borgo San Michele 04100 Latina Italy

藥 商 : 嬌生股份有限公司

地 址 : 台北市敦化南路二段319號8樓

電 話 : 0800-211-688

版 本 : USPI Feb2016_v1701

© Johnson & Johnson Taiwan Ltd. 2017

1701

