



# 安以斯<sup>®</sup>膜衣錠

## Odefsey<sup>®</sup> Film-coated tablets

衛部藥輸字第 027505 號

本藥須由醫師處方使用

▼本品必須進行額外的監視。這有助於快速鑑識新的安全性資訊。健康照護專業人員應通報任何可疑的不良反應。關於如何通報不良反應，請參見第 4.8 節的說明。

### 1. 藥品名稱

安以斯<sup>®</sup>膜衣錠 (Odefsey<sup>®</sup> film-coated tablets)

### 2. 定性與定量組成

每顆膜衣錠含有 200 毫克 emtricitabine、相當於 25 毫克 rilpivirine 的 rilpivirine hydrochloride、以及相當於 25 毫克 tenofovir alafenamide 的 tenofovir alafenamide fumarate。

#### 具已知作用的賦形劑

每顆錠劑含有 189.8 毫克單水乳糖。

完整的賦形劑清單請參見第 6.1 節。

### 3. 劑型

膜衣錠。

灰色膠囊形狀的膜衣錠，大小為 15 毫米×7 毫米，錠劑的一面刻有“GSI”字樣，錠劑另一面刻有“255”字樣。

### 4. 臨床特性

#### 4.1 適應症

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 歲以上 (體重至少 35 公斤) 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。對 emtricitabine / rilpivirine / tenofovir 的任一成分，患者過去或現在應無抗藥性病史才適用。

#### 4.2 劑量與用法

應由熟悉 HIV 感染之處置的醫師進行治療。

#### 劑量

成人與 12 歲 (含) 以上且體重至少 35 公斤的青少年  
每日一次隨食物口服一錠 (參見第 5.2 節)。

如果患者在原本服藥時間的12小時內漏服一劑Odefsey<sup>®</sup>，則應盡快隨食物服用Odefsey<sup>®</sup>，並於隔天恢復原本的服藥時間。如果患者漏服一劑Odefsey<sup>®</sup>超過12小時以上，則不應服用該劑漏服的藥物，只要依原本的服藥時間重新開始服藥即可。

如果患者在服用Odefsey<sup>®</sup>後4小時內發生嘔吐，則應另外再隨食物服用一錠。如果患者在服用Odefsey<sup>®</sup>超過4小時之後發生嘔吐，則不須另外再服一劑Odefsey<sup>®</sup>，直到下一個原本排定的服藥時間再服藥。

#### 老年人

老年人應謹慎使用，rilpivirine臨床研究中所收錄65歲(含)以上的受試者並不足以確認他們的療效反應是否不同於較年輕的受試者。

#### 腎功能不全

對肌酸酐廓清率(CrCl)估計值 $\geq 30$ 毫升/分鐘的成人或青少年(年齡至少12歲且體重至少35公斤)，不須調整Odefsey<sup>®</sup>的劑量。

對CrCl估計值 $< 30$ 毫升/分鐘的患者，不可使用Odefsey<sup>®</sup>，因為目前並無針對此族群使用Odefsey<sup>®</sup>的資料(參見第5.1與5.2節)。

對肌酸酐廓清率估計值在治療期間下降至低於30毫升/分鐘的患者，應停用Odefsey<sup>®</sup>(參見第5.1與5.2節)。

#### 肝功能不全

對輕度(Child Pugh A級)或中度(Child Pugh B級)肝功能不全的患者，不須調整Odefsey<sup>®</sup>的劑量。對中度肝功能不全的患者，使用Odefsey<sup>®</sup>時應謹慎。目前尚未針對重度肝功能不全(Child Pugh C級)的患者進行過Odefsey<sup>®</sup>的研究；因此，Odefsey<sup>®</sup>不建議用於重度肝功能不全的患者(參見第4.4與5.2節)。

#### 兒童族群

Odefsey<sup>®</sup>用於12歲以下或體重 $< 35$ 公斤之兒童的安全性與療效尚未確立。目前並無資料。

#### 懷孕

懷孕期間發現rilpivirine(Odefsey<sup>®</sup>的其中一個成分)曝露量較低；因此應密切監測病毒量。另外，可考慮轉換到其他抗反轉錄病毒療法(參見第4.4、4.6、5.1與5.2節)。

#### 用法

Odefsey<sup>®</sup>應每日一次隨食物口服(參見第5.2節)。本膜衣錠不可嚼碎、磨碎或剝開。

### 4.3 禁忌

對活性成分或對第6.1節中所列之任何賦形劑過敏。

Odefsey<sup>®</sup>不可與會導致rilpivirine血中濃度明顯降低的藥物併用(因細胞色素P450[CYP]3A酵素誘導作用或因胃中pH值升高所致)，這可能會導致Odefsey<sup>®</sup>的療效減弱(參見第4.5節)，這些藥物包括：

- Carbamazepine、oxcarbazepine、phenobarbital、phenytoin
- Rifabutin、rifampicin、rifapentine
- Omeprazole、esomeprazole、dexlansoprazole、lansoprazole、pantoprazole、rabeprazole
- Dexamethasone(口服與注射劑型)，除非僅使用單一劑量治療
- St. John's wort(聖約翰草)(*Hypericum perforatum*)

#### 4.4 特殊警語及使用注意事項

雖然抗反轉錄病毒治療的有效病毒抑制作用已證實可明顯降低性傳染的風險，但仍無法排除殘存的風險。應依照國家的指引注意並採取預防傳染措施。

##### 病毒學治療失敗與抗藥性產生

目前並無足夠的資料可證明本品可用於先前曾使用NNRTI治療失敗的患者。應依據抗藥性檢測及/或病史抗藥性的資料使用Odefsey<sup>®</sup>（參見第5.1節）。

在兩項針對成人所進行之第3期臨床研究(C209 [ECHO]與C215 [THRIVE])的整合療效分析中，在96週期間，使用emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate+rilpivirine治療且基礎病毒含量>100,000 HIV-1 RNA copies/mL的患者發生病毒學治療失敗的風險（rilpivirine組為17.6%，efavirenz組為7.6%）要高於基礎病毒含量≤100,000 HIV-1 RNA copies/mL的患者（rilpivirine組為5.9%，efavirenz組為2.4%）。在使用emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate+rilpivirine治療的患者中，第48週與第96週的病毒學治療失敗率分別為9.5%與11.5%，在emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate+efavirenz治療組中則分別為4.2%與5.1%。在rilpivirine組與efavirenz組之間，第48週至第96週分析之新病毒學治療失敗率的差異並不具統計意義。在基礎病毒含量>100,000 HIV-1 RNA copies/mL且發生病毒學治療失敗的患者中，於治療期間出現NNRTI類藥物抗藥性的比例較高。和efavirenz組的病毒學治療失敗患者相比較，在rilpivirine組的病毒學治療失敗患者中，有較多患者產生lamivudine/emtricitabine相關抗藥性（參見第5.1節）。

在研究C213之青少年（12歲至未滿18歲）中的發現和這些資料大致相同（詳見第5.1節）。

只有被認定對抗反轉錄病毒治療可能具良好遵囑性的青少年才可使用rilpivirine治療，因為遵囑性不佳會導致產生抗藥性，未來的治療選擇也會減少。

##### 心血管

在高於治療劑量下（75毫克每日一次與300毫克每日一次），rilpivirine曾與心電圖（ECG）的QTc間期延長相關（參見第4.5與4.9節）。

在Rilpivirine 25毫克每日一次的建議劑量下，對QTc並不會造成具臨床關聯性的影響。將Odefsey<sup>®</sup>與已知有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。

##### 合併感染HIV與B型或C型肝炎病毒的患者

在接受抗反轉錄病毒治療的慢性B型或C型肝炎患者中，發生嚴重及可能致命之肝臟不良反應的風險會升高。

Odefsey<sup>®</sup>用於合併感染HIV-1與C型肝炎病毒（HCV）之患者的安全性與療效尚未確立。

Tenofovir alafenamide具有對抗B型肝炎病毒（HBV）的活性。對合併感染HIV與HBV的患者，停止使用Odefsey<sup>®</sup>治療可能與肝炎嚴重急性惡化相關。對合併感染HIV與HBV並停用Odefsey<sup>®</sup>的患者，在停止治療後應予以嚴密監視，並進行臨床與實驗室追蹤至少數月。

##### 肝臟疾病

Odefsey<sup>®</sup>用於有重大肝臟疾病之患者的安全性與療效尚未確立。

在進行複合式抗反轉錄病毒治療（CART）期間，原先已有肝臟功能障礙（包括慢性活動性肝炎）的患者發生肝功能異常的頻率會升高，應依據標準常規進行監視。這類患者如果出現肝臟疾病惡化的現象，應考慮中斷或停止治療。

##### 體重與代謝參數

在抗反轉錄病毒治療期間，可能會出現體重增加及血脂值與血糖值升高的現象。這類變化可能有部分和疾病控制及生活型態有關。在血脂方面，有些案例有證據顯示是治療的影響，在體重增加方面則無任何有力的證據顯示其和任何特定治療有關。血脂與血糖的監測應參照已確立的HIV治療指引。在臨床適當的情況下，應針對血脂異常的現象加以控制。

#### 出生前曝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產生不同程度的影響，其中以stavudine、didanosine及zidovudine最為顯著。在出生前及/或出生後曾曝露於核苷類似物的HIV陰性嬰兒中，曾有發生粒線體功能障礙的報告；這些案例主要都和使用含有zidovudine的療法治療有關。通報的主要不良反應為血液學異常（貧血、嗜中性白血球減少症）與代謝異常（高乳酸鹽血症、高解脂酶血症）。這些事件通常為暫時性的。曾有晚發性神經學異常（肌張力過高、痙攣、行為異常）的罕見報告。目前並不確知這類神經學異常是暫時性還是永久性的。對任何出生前曾曝露於核苷（酸）類似物並出現不明原因之嚴重臨床表現（尤其是神經學表現）的嬰兒，都應將這些發現納入考慮。這些發現並不影響目前的對孕婦使用抗反轉錄病毒治療以預防HIV垂直傳染的國家建議。

#### 免疫再活化症候群

嚴重免疫功能不全的HIV感染患者在開始CART治療時，可能會因無症狀或殘餘的伺機性致病原而出現發炎反應，從而引發嚴重的臨床症狀或使既有症狀更加惡化。此類反應通常都是於開始進行CART的最初幾週或幾個月內發現。相關的實例包括巨細胞病毒視網膜炎、泛發性及/或病灶性分枝桿菌感染、以及卡氏肺囊蟲肺炎（Pneumocystis jirovecii pneumonia）。任何發炎症狀都應進行評估，並於必要時給予治療。

在免疫再活化的情況下也曾有自體免疫疾病（如Graves氏病和自體免疫性肝炎）的報告；不過，報告中的開始發生時間較不一定，這些事件也可能在開始治療數個月後才發生。

#### 伺機性感染

接受Odefsey®的患者可能會繼續發生伺機性感染及其他的HIV感染併發症，因此，應由熟悉治療HIV相關疾病患者的醫師持續進行嚴密的臨床觀察。

#### 骨壞死

雖然一般認為致病因素有很多（包括使用皮質類固醇、喝酒、嚴重免疫功能抑制、身體質量指數較高），也曾有骨壞死的案例報告，尤其是患有後期HIV疾病及/或長期曝露於CART的患者。應囑咐患者如果出現關節疼痛、關節僵硬或行動困難的現象，應尋求醫療建議。

#### 腎毒性

無法排除因慢性曝露於投予tenofovir alafenamide形成之低濃度tenofovir而引發腎毒性的潛在風險（參見第5.3節）。

#### 懷孕

當懷孕期間服用rilpivirine 25毫克時發現rilpivirine曝露量較低。在第3期研究（C209和 C215），較低rilpivirine曝露量（相似於懷孕期間發現的狀況）和增加病毒學治療失敗風險具有相關性，因此應密切監測病毒量（參見第4.6、5.1與5.2節）。另外，可考慮轉換到其他抗反轉錄病毒療法。

#### 併用其他藥物

有些藥物不可與Odefsey®併用（參見第4.3與4.5節）。

Odefsey®不可併用其他抗反轉錄病毒藥物（參見第4.5節）。

Odefsey®不可併用其他含有tenofovir alafenamide、lamivudine、tenofovir disoproxil或adefovir dipivoxil的藥物（參見第4.5節）。

#### 賦形劑

Odefsey®含有單水乳糖。因此，有半乳糖不耐症、Lapp乳糖酶缺乏症、或葡萄糖-半乳糖吸收不良等罕見遺傳問題的患者不可使用本藥。

#### **4.5 與其他藥物的交互作用及其他形式的交互作用**

Odefsey®適用於做為一個治療HIV-1感染症的完整療法，且不可併用其他抗反轉錄病毒藥物。因此，在此不提供與其他抗反轉錄病毒藥物之藥物-藥物交互作用的資訊。僅曾針對成人進行過交互作用研究。

#### Emtricitabine

體外及臨床藥物動力學藥物-藥物交互作用研究顯示，emtricitabine與其他藥物發生CYP媒介性交互作用的可能性很低。

將emtricitabine與透過腎小管主動分泌作用排除的藥物合併投予可能會升高emtricitabine及/或併用藥物的濃度。會降低腎功能的藥物可能會升高emtricitabine的濃度。

#### Rilpivirine

Rilpivirine主要是透過CYP3A代謝。因此，會誘導或抑制CYP3A的藥物可能會影響rilpivirine的廓清（參見第5.2節）。在體外，rilpivirine會抑制P-糖蛋白（P-gp）（50%抑制濃度[IC<sub>50</sub>]為9.2 μM）。一項臨床研究顯示，rilpivirine對digoxin的藥物動力學並不會造成明顯的影響。此外，一項以對腸內P-gp抑制作用較為敏感之tenofovir alafenamide所進行的臨床藥物-藥物交互作用研究顯示，當同時投予時，rilpivirine並不會影響tenofovir alafenamide的曝露量，這表示rilpivirine在體內並非一種P-gp抑制劑。

在體外，rilpivirine是運輸蛋白MATE-2K的抑制劑，且IC<sub>50</sub>為<2.7 nM。此項發現的臨床意義目前仍然不明。

#### Tenofovir alafenamide

Tenofovir alafenamide是透過P-gp與乳癌抗藥蛋白（BCRP）運送。會影響P-gp與BCRP活性的藥物可能會導致tenofovir alafenamide的吸收發生變化（參見表1）。會誘導P-gp活性的藥物（如：rifampicin、rifabutin、carbamazepine、phenobarbital）預期會使tenofovir alafenamide的吸收降低，從而導致tenofovir alafenamide的血中濃度降低，這可能會造成Odefsey®療效喪失及出現抗藥性。併用Odefsey®與其他會抑制P-gp與BCRP活性的藥物（如：ketoconazole、fluconazole、itraconazole、posaconazole、voriconazole、ciclosporin）預期會使tenofovir alafenamide的吸收及血中濃度升高。不確知將tenofovir alafenamide與黃嘌呤氧化酶抑制劑（如：febuxostat）併用是否會升高tenofovir的全身曝露量。

在體外，tenofovir alafenamide並非CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19或CYP2D6的抑制劑。在體內，tenofovir alafenamide並非CYP3A的抑制劑或誘導劑。在體外，tenofovir alafenamide是有機陰離子運輸多肽（OATP）1B1與OATP1B3的作用受質。Tenofovir alafenamide在體內的分佈可能會受到OATP1B1與OATP1B3的活性影響。

#### 禁止併用

將Odefsey<sup>®</sup>與會誘導CYP3A的藥物合併投予時，曾觀察到rilpivirine血中濃度降低，這可能會導致Odefsey<sup>®</sup>的病毒學反應喪失(參見第4.3節)，並可能對rilpivirine及NNRTI類藥物產生抗藥性。將Odefsey<sup>®</sup>與質子幫浦抑制劑合併投予時，曾觀察到rilpivirine血中濃度降低(因胃中pH值升高所致)，這可能會導致Odefsey<sup>®</sup>的病毒學反應喪失(參見第4.3節)，並可能對rilpivirine及NNRTI類藥物產生抗藥性。

#### 建議謹慎併用

##### CYP 酵素抑制劑

將Odefsey<sup>®</sup>與會抑制CYP3A酵素活性的藥物合併投予時，曾觀察到rilpivirine血中濃度升高。

##### 會延長QT間期的藥物

將Odefsey<sup>®</sup>與已知有尖端扭轉型室性心搏過速(Torsade de Pointes)風險的藥物併用時應謹慎(參見第4.4節)。

#### 其他交互作用

在體外，tenofovir alafenamide並非人類尿苷雙磷酸葡萄糖醛酸基轉移酶(UGT) 1A1的抑制劑。不確知emtricitabine或tenofovir alafenamide是否為其他UGT酵素的抑制劑。在體外，emtricitabine並不會抑制非特异性UGT受質的葡萄糖醛酸化反應。

Odefsey<sup>®</sup>或其個別成分與併用藥物間的交互作用列於表1(升高以“↑”表示，降低以“↓”表示，無任何變化以“↔”表示)。

表1：Odefsey<sup>®</sup>或其個別成分與其他藥物間的交互作用

藥物-依治療領域分列	對藥物濃度的影響 AUC、C <sub>max</sub> 、C <sub>min</sub> 的 平均變化百分比	與Odefsey <sup>®</sup> 併用時的建議
<b>抗感染藥物</b>		
<b>抗黴菌劑</b>		
Ketoconazole (400毫克每日一次) /Rilpivirine <sup>1</sup>	Ketoconazole : AUC : ↓ 24% C <sub>min</sub> : ↓ 66% C <sub>max</sub> : ↔  Rilpivirine : AUC : ↑ 49% C <sub>min</sub> : ↑ 76% C <sub>max</sub> : ↑ 30% 抑制CYP3A  預期 : Tenofovir Alafenamide : AUC : ↑ C <sub>max</sub> : ↑ 抑制P-gp  尚未與tenofovir alafenamide 進行過交互作用研究。與	不建議併用。

藥物-依治療領域分列	對藥物濃度的影響 AUC、C <sub>max</sub> 、C <sub>min</sub> 的 平均變化百分比	與Odefsey <sup>®</sup> 併用時的建議
	ketoconazole併用預期會升高tenofovir alafenamide的血中濃度（抑制P-gp）。	
Fluconazole Itraconazole Posaconazole Voriconazole	尚未與Odefsey <sup>®</sup> 的任何成分進行過交互作用研究。與這些抗黴菌劑併用預期會升高 rilpivirine（抑制CYP3A）及 tenofovir alafenamide（抑制P-gp）的血中濃度。	不建議併用。
<b>抗分枝桿菌劑</b>		
Rifampicin/Rilpivirine	<p>Rifampicin： AUC：↔ C<sub>min</sub>：N/A C<sub>max</sub>：↔</p> <p>25-desacetyl-rifampicin： AUC：↓9% C<sub>min</sub>：N/A C<sub>max</sub>：↔</p> <p>Rilpivirine： AUC：↓80% C<sub>min</sub>：↓89% C<sub>max</sub>：↓69% 誘導CYP3A</p> <p>預期： Tenofovir Alafenamide： AUC：↓ C<sub>max</sub>：↓ 誘導P-gp</p> <p>尚未與tenofovir alafenamide進行過交互作用研究。併用可能會導致 tenofovir alafenamide的血中濃度明顯降低（誘導P-gp）。</p>	禁止併用。
Rifapentine	尚未與Odefsey <sup>®</sup> 的任何成分進行過交互作用研究。	禁止併用。

藥物-依治療領域分列	對藥物濃度的影響 AUC、C <sub>max</sub> 、C <sub>min</sub> 的 平均變化百分比	與Odefsey <sup>®</sup> 併用時的建議
	併用可能會導致rilpivirine (誘導CYP3A)及tenofovir alafenamide (誘導P-gp) 的血中濃度明顯降低。	
<p>Rifabutin (300毫克每日一次) /Rilpivirine<sup>1</sup></p> <p>Rifabutin (300毫克每日一次) /Rilpivirine</p>	<p>Rifabutin : AUC : ↔ C<sub>min</sub> : ↔ C<sub>max</sub> : ↔</p> <p>25-O-desacetyl-rifabutin : AUC : ↔ C<sub>min</sub> : ↔ C<sub>max</sub> : ↔</p> <p>Rilpivirine : AUC : ↓42% C<sub>min</sub> : ↓48% C<sub>max</sub> : ↓31% 誘導CYP3A</p> <p>預期 : Tenofovir Alafenamide : AUC : ↓ C<sub>max</sub> : ↓ 誘導P-gp</p> <p>尚未與tenofovir alafenamide 進行過交互作用研究。併用可能會導致 tenofovir alafenamide 的血中濃度明顯降低 (誘導P-gp)。</p>	禁止併用。
<b>巨環類抗生素</b>		
Clarithromycin Erythromycin	尚未與Odefsey <sup>®</sup> 的任何成分進行過交互作用研究。將Odefsey <sup>®</sup> 與這些巨環類抗生素併用可能會導致rilpivirine (抑制CYP3A)及tenofovir alafenamide (抑制P-gp) 的血中濃度升高。	不建議併用。
<b>抗病毒劑</b>		



藥物-依治療領域分列	對藥物濃度的影響 AUC、C <sub>max</sub> 、C <sub>min</sub> 的 平均變化百分比	與Odefsey <sup>®</sup> 併用時的建議
Boceprevir	尚未與Odefsey <sup>®</sup> 的任何成分進行過交互作用研究。	不建議併用。 根據體外的資料，boceprevir可能會對tenofovir alafenamide的細胞內活化作用與臨床抗病毒療效造成不良的影響。
Ledipasvir/Sofosbuvir (90毫克/400毫克每日一次) /Rilpivirine	<p>Ledipasvir： AUC：↑2% C<sub>min</sub>：↑2% C<sub>max</sub>：↑1%</p> <p>Sofosbuvir： AUC：↑5% C<sub>max</sub>：↓4%</p> <p>Sofosbuvir代謝物GS-331007： AUC：↑8% C<sub>min</sub>：↑10% C<sub>max</sub>：↑8%</p> <p>Rilpivirine： AUC：↓5% C<sub>min</sub>：↓7% C<sub>max</sub>：↓3%</p>	不須調整劑量。
Ledipasvir/Sofosbuvir (90毫克/400毫克每日一次) /Tenofovir alafenamide	Tenofovir alafenamide： AUC：↑32% C <sub>max</sub> ：↑3%	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400毫克/100毫克每日一次) / Rilpivirine <sup>2</sup>	<p>Sofosbuvir： AUC：↔ C<sub>max</sub>：↔</p> <p>Sofosbuvir代謝物GS-331007： AUC：↔ C<sub>min</sub>：↔ C<sub>max</sub>：↔</p> <p>Velpatasvir： AUC：↔ C<sub>min</sub>：↔</p>	不須調整劑量。

藥物-依治療領域分列	對藥物濃度的影響 AUC、C <sub>max</sub> 、C <sub>min</sub> 的 平均變化百分比	與Odefsey <sup>®</sup> 併用時的建 議
	C <sub>max</sub> : ↔  Rilpivirine : AUC : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400毫克/100毫克/100毫克+ 100 毫克每日一次) <sup>3/</sup> Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir alafenamide (200毫克/25毫克/25 毫克每日一次)	Sofosbuvir : AUC : ↔ C <sub>min</sub> : N/A C <sub>max</sub> : ↔  Sofosbuvir代謝物GS- 331007 : AUC : ↔ C <sub>min</sub> : N/A C <sub>max</sub> : ↔  Velpatasvir : AUC : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Voxilaprevir : AUC : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Emtricitabine : AUC : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Rilpivirine : AUC : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Tenofovir alafenamide : AUC : ↑ 52% C <sub>min</sub> : N/A C <sub>max</sub> : ↑ 32%	不須調整劑量。

藥物-依治療領域分列	對藥物濃度的影響 AUC、C <sub>max</sub> 、C <sub>min</sub> 的 平均變化百分比	與Odefsey <sup>®</sup> 併用時的建議
Sofosbuvir (400毫克每日一次) /Rilpivirine (25毫克每日一次)	Sofosbuvir : AUC : ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 21%  Sofosbuvir代謝物GS-331007 : AUC : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Rilpivirine : AUC : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	不須調整劑量。
Simeprevir (150毫克每日一次) /Rilpivirine	Simeprevir : AUC : ↑ 6% C <sub>min</sub> : ↓ 4% C <sub>max</sub> : ↑ 10%  Rilpivirine : AUC : ↑ 12% C <sub>min</sub> : ↑ 25% C <sub>max</sub> : ↑ 4%	不須調整劑量。
<b>抗痙攣劑</b>		
Carbamazepine Oxcarbazepine Phenobarbital Phenytoin	尚未與Odefsey <sup>®</sup> 的任何成分進行過交互作用研究。併用可能會導致rilpivirine (誘導CYP3A) 及tenofovir alafenamide (誘導P-gp) 的血中濃度明顯降低。	禁止併用。
<b>糖皮質激素</b>		
Dexamethasone (全身作用性，除了單一劑量使用)	尚未與Odefsey <sup>®</sup> 的任何成分進行過交互作用研究。預期rilpivirine的血中濃度會明顯具劑量依賴性的降低 (誘導CYP3A)。	禁止併用。
<b>質子幫浦抑制劑</b>		
Omeprazole (20毫克每日一次) /Rilpivirine <sup>1</sup>	Omeprazole : AUC : ↓ 14% C <sub>min</sub> : N/A C <sub>max</sub> : ↓ 14%	禁止併用。

藥物-依治療領域分列	對藥物濃度的影響 AUC、C <sub>max</sub> 、C <sub>min</sub> 的 平均變化百分比	與Odefsey <sup>®</sup> 併用時的建議
	Rilpivirine : AUC : ↓ 40% C <sub>min</sub> : ↓ 33% C <sub>max</sub> : ↓ 40% 吸收降低，胃中pH值升高	
Lansoprazole Rabeprazole Pantoprazole Esomeprazole Dexlansoprazole	尚未與Odefsey <sup>®</sup> 的任何成分進行過交互作用研究。預期rilpivirine的血中濃度會明顯降低（吸收降低，胃中pH值升高）。	禁止併用。
<b>草藥製劑</b>		
聖約翰草（貫葉連翹）	尚未與Odefsey <sup>®</sup> 的任何成分進行過交互作用研究。併用可能會導致rilpivirine（誘導CYP3A）及tenofovir alafenamide（誘導P-gp）的血中濃度明顯降低。	禁止併用。
<b>H<sub>2</sub>受體拮抗劑</b>		
Famotidine（於投予rilpivirine的12小時前投予單劑40毫克） /Rilpivirine <sup>1</sup>	Rilpivirine : AUC : ↓ 9% C <sub>min</sub> : N/A C <sub>max</sub> : ↔	僅可使用可每日投藥一次的H <sub>2</sub> 受體拮抗劑。應嚴格遵守於投予Odefsey <sup>®</sup> 的至少12小時前或至少4小時後服用H <sub>2</sub> 受體拮抗劑。
Famotidine（於投予rilpivirine的2小時前投予單劑40毫克） /Rilpivirine <sup>1</sup>	Rilpivirine : AUC : ↓ 76% C <sub>min</sub> : N/A C <sub>max</sub> : ↓ 85% 吸收降低，胃中pH值升高	
Famotidine（於投予rilpivirine 4小時後投予單劑40毫克） /Rilpivirine <sup>1</sup>	Rilpivirine : AUC : ↑ 13% C <sub>min</sub> : N/A C <sub>max</sub> : ↑ 21%	
Cimetidine Nizatidine Ranitidine	尚未與Odefsey <sup>®</sup> 的任何成分進行過交互作用研究。併用可能會導致rilpivirine的血中濃度明顯降低（吸收降低，胃中pH值升高）。	
<b>制酸劑</b>		

藥物-依治療領域分列	對藥物濃度的影響 AUC、C <sub>max</sub> 、C <sub>min</sub> 的 平均變化百分比	與Odefsey <sup>®</sup> 併用時的建議
制酸劑（如：氫氧化鋁、氫氧化鎂、碳酸鈣）	尚未與Odefsey <sup>®</sup> 的任何成分進行過交互作用研究。併用可能會導致rilpivirine的血中濃度明顯降低（吸收降低，胃中pH值升高）。	僅可於投予Odefsey <sup>®</sup> 的至少2小時前或至少4小時後投予制酸劑。
<b>口服避孕藥</b>		
Ethinylestradiol（0.035毫克每日一次）/Rilpivirine  Norethindrone（1毫克每日一次）/Rilpivirine	Ethinylestradiol： AUC：↔ C <sub>min</sub> ：↔ C <sub>max</sub> ：↑17%  Norethindrone： AUC：↔ C <sub>min</sub> ：↔ C <sub>max</sub> ：↔  Rilpivirine： AUC：↔* C <sub>min</sub> ：↔* C <sub>max</sub> ：↔*  *以歷史對照組為依據	不須調整劑量。
Norgestimate（0.180/0.215/0.250毫克每日一次）/Ethinylestradiol（0.025毫克每日一次）/ Emtricitabine/Tenofovir alafenamide（200/25毫克每日一次）	Norelgestromin： AUC：↔ C <sub>min</sub> ：↔ C <sub>max</sub> ：↔  Norgestrel： AUC：↔ C <sub>min</sub> ：↔ C <sub>max</sub> ：↔  Ethinylestradiol： AUC：↔ C <sub>min</sub> ：↔ C <sub>max</sub> ：↔	不須調整劑量。
<b>麻醉性鎮痛劑</b>		
Methadone（60-100毫克每日一次，個人化劑量）/Rilpivirine	R（-）methadone： AUC：↓16% C <sub>min</sub> ：↓22% C <sub>max</sub> ：↓14%	不須調整劑量。  建議進行臨床監視，因為有些患者可能須要調

藥物-依治療領域分列	對藥物濃度的影響 AUC、C <sub>max</sub> 、C <sub>min</sub> 的 平均變化百分比	與Odefsey <sup>®</sup> 併用時的建議
	S (+) methadone : AUC : ↓ 16% C <sub>min</sub> : ↓ 21% C <sub>max</sub> : ↓ 13%  Rilpivirine : AUC : ↔* C <sub>min</sub> : ↔* C <sub>max</sub> : ↔*  *以歷史對照組為依據	整 methadone 的維持治療。
<b>鎮痛劑</b>		
Paracetamol (單劑500毫克) /Rilpivirine <sup>1</sup>	Paracetamol : AUC : ↔ C <sub>min</sub> : N/A C <sub>max</sub> : ↔  Rilpivirine : AUC : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 26% C <sub>max</sub> : ↔	不須調整劑量。
<b>抗心律不整藥物</b>		
Digoxin/Rilpivirine	Digoxin : AUC : ↔ C <sub>min</sub> : N/A C <sub>max</sub> : ↔	不須調整劑量。
<b>抗凝血劑</b>		
Dabigatran etexilate	尚未與Odefsey <sup>®</sup> 的任何成分進行過交互作用研究。 無法排除 dabigatran 血中濃度升高的風險 (抑制腸內P-gp) 。	併用時應謹慎。
<b>免疫抑制劑</b>		
Ciclosporin	尚未與Odefsey <sup>®</sup> 的任何成分進行過交互作用研究。 預期與ciclosporin併用會升高rilpivirine (抑制CYP3A) 及tenofovir alafenamide (抑制P-gp) 的血中濃度。	不建議併用。
<b>抗糖尿病藥物</b>		

藥物-依治療領域分列	對藥物濃度的影響 AUC、C <sub>max</sub> 、C <sub>min</sub> 的 平均變化百分比	與Odefsey <sup>®</sup> 併用時的建議
Metformin (單劑850毫克) /Rilpivirine	Metformin : AUC : ↔ C <sub>min</sub> : N/A C <sub>max</sub> : ↔	不須調整劑量。
<b>HMG CO-A 還原酶抑制劑</b>		
Atorvastatin (40毫克每日一次) /Rilpivirine <sup>1</sup>	Atorvastatin : AUC : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 15% C <sub>max</sub> : ↑ 35%  Rilpivirine : AUC : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 9%	不須調整劑量。
<b>第5型磷酸二酯酶 (PDE-5) 抑制劑</b>		
Sildenafil (單劑50毫克) /Rilpivirine <sup>1</sup>	Sildenafil : AUC : ↔ C <sub>min</sub> : N/A C <sub>max</sub> : ↔  Rilpivirine : AUC : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	不須調整劑量。
Vardenafil Tadalafil	尚未與Odefsey <sup>®</sup> 的任何成分進行過交互作用研究。這些都屬於同一類的藥物，預期應該會發生類似的交互作用。	不須調整劑量。
<b>安眠藥/鎮靜劑</b>		
Midazolam (2.5毫克，口服，單劑) /Tenofovir alafenamide	Midazolam : AUC : ↑ 12% C <sub>min</sub> : N/A C <sub>max</sub> : ↑ 2%	不須調整劑量。
Midazolam (1毫克，靜脈注射，單劑) /Tenofovir alafenamide	Midazolam : AUC : ↑ 8% C <sub>min</sub> : N/A C <sub>max</sub> : ↓ 1%	

N/A=不適用

- <sup>1</sup> 此項交互作用研究的進行是採用高於建議劑量的rilpivirine hydrochloride，以評估其對併用藥物的最大影響。此用藥建議適用於rilpivirine的建議劑量（25毫克每日一次）。
- <sup>2</sup> 以emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate固定劑量複方錠劑進行的研究。
- <sup>3</sup> 以額外的voxilaprevir 100毫克進行研究，以達到HCV感染患者預期的voxilaprevir曝露量。

#### 與其他藥物進行的研究

根據以Odefsey<sup>®</sup>之個別成分進行的藥物-藥物交互作用研究，將Odefsey<sup>®</sup>與下列藥物併用時，預期並不會發生具臨床意義的交互作用：buprenorphine、naloxone、norbuprenorphine及norgestimate/ethinylestradiol。

## **4.6 生育力、懷孕與授乳**

### 具生育能力的女性/男性及女性之避孕

使用Odefsey<sup>®</sup>時應採取有效的避孕措施（參見第4.5節）。

### 懷孕

目前尚無適當且控制良好的對孕婦使用Odefsey<sup>®</sup>或其個別成分的研究。

懷孕女性使用rilpivirine和tenofovir alafenamide的資料數量有限（少於300個懷孕案例）（參見第4.4、5.1與5.2節）。懷孕期間發現rilpivirine曝露量較低；因此應仔細監測病毒量。

在大量的孕婦資料中（超過1,000例曝藥結果），並未發現任何與emtricitabine有關的畸形毒性或胎兒/新生兒毒性。

動物研究並未顯示Odefsey<sup>®</sup>的成分對生殖毒性（參見第5.3節）具有直接或間接的不良影響。為了預防起見，應避免在懷孕期間使用Odefsey<sup>®</sup>。

### 哺乳

Emtricitabine會分泌進入人類的乳汁。目前並不確知rilpivirine或tenofovir alafenamide是否會分泌進入人類乳汁。動物研究顯示，tenofovir會分泌進入乳汁。

在Odefsey<sup>®</sup>的所有組成對新生兒/嬰兒的影響，目前並無足夠的資料可供參考，因此，餵哺母乳期間不可使用Odefsey<sup>®</sup>。

為避免將HIV傳染給嬰兒，建議感染HIV的女性在任何情況下都不可為她們的嬰兒餵哺母乳。

### 生育力

目前並無任何Odefsey<sup>®</sup>對生育力之影響的人體資料。在動物研究中並未發現emtricitabine、rilpivirine hydrochloride或tenofovir alafenamide會對生育力造成有害的影響（參見第5.3節）。

## **4.7 對駕駛及操作機械之能力的影響**

應告知患者，曾有在使用Odefsey<sup>®</sup>之個別成分治療期間出現疲倦、暈眩及嗜睡的報告（參見第4.8節）。評估患者的駕駛能力或機械操作能力時，應將這點納入考慮。

## **4.8 不良反應**

### 安全性概況摘要

在針對未曾接受治療之患者使用emtricitabine+tenofovir alafenamide合併elvitegravir+cobicistat的臨床研究中，最常通報的不良反應為噁心（11%）、腹瀉（7%）及頭痛（6%）。在針對未曾接受治療之患者使用rilpivirine hydrochloride合併emtricitabine+tenofovir disoproxil fumarate的臨床研究中，最常通報的不良反應為噁心（9%）、暈眩（8%）、異常做夢（8%）、頭痛（6%）、腹瀉（5%）及失眠（5%）。



在2項針對達到病毒學抑制並從emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate (FTC/RPV/TDF)轉換成Odefsey<sup>®</sup> (研究GS-US-366-1216)或從efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (EFV/FTC/TDF)轉換成Odefsey<sup>®</sup> (研究GS-US-366-1160)之患者所進行的臨床試驗中，直到第96週都未發現任何新的不良反應。

### 不良反應列表

不良反應的評估是依據所有第2期與第3期研究的安全性資料（在這些研究中共有2,396位患者接受emtricitabine+tenofovir alafenamide合併elvitegravir+cobicistat固定劑量複方錠劑的治療），686位在對照研究TMC278-C209與TMC278-C215中接受rilpivirine 25毫克每日一次合併其他抗反轉錄病毒藥物之患者、754位在研究GS-US-366-1216與GS-US-366-1160中接受Odefsey<sup>®</sup>之患者、以及FTC/RPV/TDF的上市後使用經驗的整合資料。

表2中的不良反應係依系統器官類別與所觀察到的最高頻率列出。頻率的定義如下：極常見（≥1/10）、常見（≥1/100至<1/10）、少見（≥1/1,000至<1/100）或罕見（≥1/10,000至<1/1,000）。

表 2：不良反應列表

頻率	不良反應
<b>血液與淋巴系統異常</b>	
常見：	白血球計數減少 <sup>1</sup> 、血紅素減少 <sup>1</sup> 、血小板計數減少 <sup>1</sup>
少見：	貧血 <sup>2</sup>
<b>免疫系統異常</b>	
少見：	免疫再活化症候群 <sup>1</sup>
<b>代謝與營養異常</b>	
極常見：	總膽固醇升高（空腹） <sup>1</sup> 、LDL-膽固醇升高（空腹） <sup>1</sup>
常見：	食慾降低 <sup>1</sup> 、三酸甘油酯升高（空腹） <sup>1</sup>
<b>精神異常</b>	
極常見：	失眠 <sup>1</sup>
常見：	憂鬱 <sup>1</sup> 、異常做夢 <sup>1,3</sup> 、睡眠障礙 <sup>1</sup> 、憂鬱情緒 <sup>1</sup>
<b>神經系統異常</b>	
極常見：	頭痛 <sup>1,3</sup> 、暈眩 <sup>1,3</sup>
常見：	嗜睡 <sup>1</sup>
<b>胃腸道異常</b>	
極常見：	噁心 <sup>1,3</sup> 、胰澱粉酶升高 <sup>1</sup>
常見：	腹痛 <sup>1,3</sup> 、嘔吐 <sup>1,3</sup> 、脂肪酶升高 <sup>1</sup> 、腹部不適 <sup>1</sup> 、口乾 <sup>1</sup> 、脹氣 <sup>3</sup> 、腹瀉 <sup>3</sup>
少見：	消化不良 <sup>3</sup>
<b>肝膽異常</b>	
極常見：	轉胺酶（AST及/或ALT）升高 <sup>1</sup>
常見：	膽紅素升高 <sup>1</sup>
<b>皮膚與皮下組織異常</b>	
常見：	皮疹 <sup>1,3</sup>
少見：	有全身性症狀的嚴重皮膚反應 <sup>4,5</sup> 、血管性水腫 <sup>2,6</sup> 、搔癢 <sup>3</sup>
<b>肌肉骨骼與結締組織異常</b>	
少見：	關節痛 <sup>3</sup>
<b>全身性異常與投藥部位症狀</b>	

常見：	疲倦 <sup>1,3</sup>
-----	-------------------

- <sup>1</sup> 在rilpivirine的臨床研究中發現的不良反應。
- <sup>2</sup> 這項不良反應並不是在emtricitabine+tenofovir alafenamide合併elvitegravir+cobicistat的第3期研究或Odefsey<sup>®</sup>的第3期研究中發現的，而是在emtricitabine與其他抗反轉錄病毒藥物併用的臨床研究或上市後使用經驗中發現的。
- <sup>3</sup> 在emtricitabine+tenofovir alafenamide的臨床研究中發現的不良反應。
- <sup>4</sup> 經由emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate的上市後監視發現的不良反應。
- <sup>5</sup> 這項不良反應並不是在emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate的隨機對照臨床研究中發現的，因此頻率的歸類是以在這些隨機對照臨床研究中曝露於emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate或其所有成分的患者總數（n=1261）為基礎進行統計學計算的評估結果。參見特定不良反應說明。
- <sup>6</sup> 這項不良反應是經由emtricitabine的上市後監視發現的，但在emtricitabine的成人隨機對照臨床研究或兒童HIV臨床研究中並未發現。頻率歸類為「少見」是以在這些臨床研究中曝露於emtricitabine的患者總數（n=1,563）為基礎進行統計學計算的評估結果。

### 實驗室檢驗異常

#### 含rilpivirine療法的血清肌酸酐變化

針對未曾接受治療之患者所進行的第3期TMC278-C209與TMC278-C215研究的整合資料也顯示，在使用rilpivirine治療的96週期間，血清肌酸酐有升高的現象，腎絲球體過濾率（eGFR）估計值有降低的現象。這些肌酸酐升高與eGFR降低的現象大部分都是發生於最初4週的治療期間。在使用rilpivirine治療的96週期間，所觀察到的肌酸酐平均變化為0.1 mg/dL（範圍：-0.3 mg/dL至0.6 mg/dL），eGFR的平均變化為-13.3 mL/min/1.73m<sup>2</sup>（範圍：-63.7 mL/min/1.73m<sup>2</sup>至40.1 mL/min/1.73m<sup>2</sup>）。在進入研究時併有輕度或中度腎功能不全的患者中，所觀察到的血清肌酸酐升高現象和腎功能正常的患者大致相當。這些升高現象並非反映實際的腎絲球體過濾率（GFR）變化。

#### 血脂實驗室檢驗結果的變化

在針對未曾接受治療之患者使用emtricitabine+tenofovir alafenamide（FTC+TAF）或emtricitabine+tenofovir disoproxil fumarate（FTC+TDF）的研究中（兩者皆投予elvitegravir+cobicistat固定劑量複方錠劑），第144週時，兩個治療組的空腹血脂參數，總膽固醇、直接低密度脂蛋白（LDL）-與高密度脂蛋白（HDL）-膽固醇、以及三酸甘油脂，都有較基線值升高的現象。在接受FTC+TAF的患者中，這些參數和基線值相比較的中位升高幅度要高於接受FTC+TDF的患者（p<0.001，對空腹總膽固醇、直接LDL-與HDL-膽固醇、以及三酸甘油脂在治療組間差異）。第144週時，在接受FTC+TAF的患者中，總膽固醇和HDL-膽固醇比率相較於基礎值之變化中位數（Q1，Q3）為0.2（-0.3, 0.7），接受FTC+TDF的患者則為0.1（-0.4, 0.6）（p=0.006，對治療組間差異）。

從TDF為基礎的療法轉換成Odefsey<sup>®</sup>可能會導致血脂參數略為升高。在一項針對達到病毒學抑制並從FTC/RPV/TDF轉換成Odefsey<sup>®</sup>之患者所進行的研究中（研究GS-US-366-1216），第96週時，Odefsey<sup>®</sup>組中的總膽固醇、直接LDL膽固醇、HDL膽固醇及三酸甘油脂的空腹檢測值有較基礎值升高的現象；但在兩個治療組中，總膽固醇和HDL比率的中位空腹檢測值和基礎值比較的結果皆無任何具臨床關聯性的變化。在一項針對達到病毒學抑制並從EFV/FTC/TDF轉換成Odefsey<sup>®</sup>之患者所進行的研究中（研究GS-US-366-1160），第96週時，Odefsey<sup>®</sup>組中的總膽固醇和HDL膽固醇的空腹檢測值有較基線值降低的現象；但在兩個治療組中，總膽固醇和HDL比

率、直接LDL膽固醇或三酸甘油脂的中位空腹檢測值和基線值比較的結果皆無任何具臨床關聯性的變化。

#### 腎上腺皮質素

在整合針對未曾接受治療之患者所進行的第3期TMC278-C209與TMC278-C215研究中，第96週時，rilpivirine組中的基底腎上腺皮質素和基線值相比較的整體平均變化為-19.1 (-30.85; -7.37) nmol/L，efavirenz組則為-0.6 (-13.29; 12.17) nmol/L。第96週時，在rilpivirine組中，以ACTH刺激後之腎上腺皮質素濃度和基線值相比較的平均變化 (+18.4 ± 8.36 nmol/L) 要低於efavirenz組 (+54.1 ± 7.24 nmol/L)。第96週時，在rilpivirine組中，基底腎上腺皮質素及以ACTH刺激後之腎上腺皮質素的平均值都在正常範圍內。這些腎上腺安全性參數的變化並不具臨床關聯性。在成人並未發現任何意味發生腎上腺或性腺功能障礙的臨床徵兆或症狀。

#### 特定不良反應說明

##### 代謝參數

在抗反轉錄病毒治療期間，可能會出現體重增加及血脂值與血糖值升高的現象(參見第4.4節)。

##### 免疫再活化症候群

嚴重免疫功能不全的HIV感染患者在開始CART時，可能會對無症狀或殘餘的伺機性感染而出現發炎反應。也曾有發生自體免疫疾病(如Graves氏病和自體免疫性肝炎)的報告；不過，報告中的開始發生時間較不一定，這些事件可能在開始治療數個月後才發生(參見第4.4節)。

##### 骨壞死

曾有骨壞死的案例報告，尤其是帶有公認之風險因子、患有後期HIV疾病或長期曝露於CART的患者。目前並不確知此反應的發生頻率(參見第4.4節)。

##### 嚴重皮膚反應

在emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate的上市後使用經驗中，曾有伴有全身性症狀之嚴重皮膚反應的報告，包括伴有發燒、水泡、結膜炎、血管性水腫、肝功能檢驗值升高及/或嗜伊紅性白血球增多的皮疹。

##### 兒童族群

有一項為期48週的開放標籤臨床研究(GS-US-292-0106)曾評估emtricitabine+tenofovir alafenamide的安全性，在此研究中共有50位12至<18歲、感染HIV-1且未曾接受治療的兒童患者接受emtricitabine+tenofovir alafenamide合併elvitegravir+cobicistat固定劑量複方錠劑。這項研究顯示，青少年患者的安全性概況和成人相似(參見第5.1節)。

Rilpivirine之安全性評估是依據一項針對36位12至<18歲且體重至少32公斤之兒童患者所進行之單組開放標籤研究(TMC278-C213)的第48週資料。並無任何患者因不良反應而停用rilpivirine。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。大部分不良反應為第1或2級。發生頻率為極常見的不良反應(所有等級)為頭痛、憂鬱、嗜睡及噁心。並無任何第3-4級AST/ALT實驗室檢驗異常或第3-4級轉胺酶升高不良反應的報告(參見第5.1節)。

##### 其他特殊族群

##### 腎功能不全患者

有一項針對248位未曾接受治療(n=6)或達到病毒學抑制(n=242)且併有輕至中度腎功能不全(以Cockcroft-Gault法估算的腎絲球體過濾率估計值[eGFR<sub>CG</sub>]: 30-69 mL/min)之HIV-1感染

患者所進行的144週開放標籤臨床研究（GS-US-292-0112）曾評估emtricitabine+tenofovir alafenamide的安全性，在這項研究中，患者接受emtricitabine+tenofovir alafenamide合併elvitegravir+cobicistat固定劑量複方錠劑。輕至中度腎功能不全患者的安全性概況和腎功能正常患者相似（參見第5.1節）。

#### 合併感染HIV和HBV的患者

有一項開放標籤臨床研究（GS-US-292-1249）曾針對72位合併感染HIV/HBV並接受HIV治療的患者評估emtricitabine+tenofovir alafenamide合併elvitegravir+cobicistat固定劑量複方錠劑（elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide [E/C/F/TAF]）的安全性，於第48週患者從其它抗反轉錄病毒療法（72位患者中包括69位使用TDF）轉換成E/C/F/TAF。根據此有限的資料，emtricitabine+tenofovir alafenamide合併elvitegravir+cobicistat固定劑量複方錠劑在合併感染HIV/HBV之患者的安全性概況和單獨感染HIV-1之患者相似。

在合併感染B型或C型肝炎病毒並接受rilpivirine的患者中，肝臟酵素升高的發生率高於未合併感染並接受rilpivirine的患者。Rilpivirine在合併感染之患者的藥物動力學曝露量和未合併感染的患者相當。

#### 通報可疑不良反應

在藥物獲得核准之後，通報可疑不良反應是重要的。這樣可以持續監視藥物的效益/風險平衡情形。健康照護專業人員應透過國家通報系統通報任何可疑的不良反應。

## **4.9 過量**

如果發生過量的情形，應監視患者是否出現毒性反應的跡象（參見第4.8節），並視需要施以標準支持性治療，包括觀察患者的臨床狀態以及監視生命徵象與ECG（QT間期）。

目前並無任何特別針對Odefsey<sup>®</sup>使用過量的解毒劑。透過血液透析可移除高達30%的emtricitabine。血液透析可有效移除tenofovir，萃取係數約為54%。目前並不確知emtricitabine或tenofovir是否可透過腹膜透析移除。由於rilpivirine會與蛋白高度結合，透析不太可能達到將此活性物質明顯移除的效果。

也可以投予活性炭以幫助移除未吸收的rilpivirine hydrochloride。

## **5. 藥理學特性**

### **5.1 藥效學特性**

藥物治療分類：全身性抗病毒劑；用以治療HIV感染之抗病毒劑，複方製劑，ATC編碼：J05AR19。

#### 作用機制與藥效學作用

Emtricitabine是一種核苷反轉錄酶抑制劑（NRTI），也是2'-deoxycytidine的類似物。Emtricitabine會被細胞酵素磷酸化形成emtricitabine triphosphate。Emtricitabine triphosphate會競爭性抑制HIV-1反轉錄酶（RT）的作用，導致去氧核糖核酸（DNA）鏈終止。Emtricitabine具有對抗HIV-1、HIV-2及HBV的活性。

Rilpivirine是一種可對抗HIV-1的diarylpyrimidine類NNRTI。Rilpivirine是透過對HIV-1 RT的非競爭性抑制作用產生活性。Rilpivirine不會抑制人類細胞的DNA聚合酶 $\alpha$ 、 $\beta$ 及粒線體DNA聚合酶 $\gamma$ 。

Tenofovir alafenamide是一種核苷酸反轉錄酶抑制劑（NtRTI），也是tenofovir（2'-deoxyadenosine monophosphate類似物）的前驅藥。由於其血漿穩定性較高，並且是在細胞內經組織蛋白酶A水解後活化，tenofovir alafenamide比tenofovir disoproxil fumarate更能有效地將tenofovir集中於周邊血液單核細胞（PBMCs）（包括淋巴球與其他HIV目標細胞）與巨噬細胞。細胞內的tenofovir

會再經磷酸化形成活性代謝物tenofovir diphosphate。Tenofovir diphosphate會抑制HIV RT，從而導致DNA鏈終止。Tenofovir具有對抗HIV-1、HIV-2及HBV的活性。

### 體外抗病毒活性

在細胞培養合併抗病毒活性試驗中，合併emtricitabine、rilpivirine與tenofovir alafenamide並不會對彼此產生拮抗作用，而會產生協同作用。

曾針對emtricitabine評估其在類淋巴母細胞株、MAGI CCR5細胞株及PBMCs中對實驗室及臨床分離之HIV-1的抗病毒活性。Emtricitabine的50%有效濃度（EC<sub>50</sub>）值介於0.0013至0.64 μM的範圍內。在細胞培養中，emtricitabine可對HIV-1亞型A、B、C、D、E、F及G產生抗病毒活性（EC<sub>50</sub>值範圍為0.007至0.075 μM），對HIV-2亦可產生對抗活性（EC<sub>50</sub>值範圍為0.007至1.5 μM）。在急性感染的T細胞株中，rilpivirine可對野生型HIV-1的實驗室病毒株產生對抗活性，其對HIV-1/IIIB的中位EC<sub>50</sub>值為0.73 nM（0.27 ng/mL）。Rilpivirine亦可對廣泛的HIV-1 M群（A、B、C、D、F、G、H亞型）主要分離病毒株[EC<sub>50</sub>值範圍為0.07至1.01 nM（0.03至0.37 ng/mL）]、O群主要分離病毒株[EC<sub>50</sub>值範圍為2.88至8.45 nM（1.06至3.10 ng/mL）]產生抗病毒活性，對HIV-2也顯示有限的體外對抗活性[EC<sub>50</sub>值範圍為2,510至10,830 nM（920至3,970 ng/mL）]。

曾針對tenofovir alafenamide評估其在類淋巴母細胞株、PBMCs、初級單核球/巨噬細胞及CD4+T淋巴球中對實驗室及臨床分離之HIV-1亞型B的抗病毒活性。Tenofovir alafenamide之EC<sub>50</sub>值範圍為2.0至14.7 nM。細胞培養顯示，tenofovir alafenamide對所有的HIV-1分群（M、N及O），包括亞型A、B、C、D、E、F及G，都具有抗病毒活性（EC<sub>50</sub>值範圍為0.10至12.0 nM），對HIV-2也具有對抗活性（EC<sub>50</sub>值範圍為0.91至2.63 nM）。

### 抗藥性

考量現有的體外資料及獲自未曾接受治療之患者的資料，當治療前HIV-1 RT出現下列抗藥性相關突變，可能會影響Odefsey<sup>®</sup>的活性：K65R、K70E、K101E、K101P、E138A、E138G、E138K、E138Q、E138R、V179L、Y181C、Y181I、Y181V、M184I、M184V、Y188L、H221Y、F227C、M230I、M230L以及合併L100I與K103N。

不能排除上述以外的NNRTI突變（如：單獨出現K103N或L100I突變）所造成的負面影響，因為尚未對足夠數量的患者進行過體內的研究。

和其他的抗反轉錄病毒藥物一樣，應依據抗藥性檢測及/或病史抗藥性的資料使用Odefsey<sup>®</sup>（參見第4.4節）。

### 體外

HIV-1 RT的M184V/I突變與對emtricitabine敏感性降低相關。

曾開始從不同來源和亞型的野生型HIV-1及對NNRTI具抗藥性的HIV-1細胞培養中，篩選出對rilpivirine具抗藥性的病毒株。最常觀察到出現的胺基酸取代包括：L100I、K101E、V108I、E138K、V179F、Y181C、H221Y、F227C及M230I。

曾在對tenofovir alafenamide之敏感性降低的HIV-1分離病毒株中發現HIV-1 RT帶有K65R突變；此外，也曾短暫在HIV-1 RT中發現K70E突變。

### 未曾接受治療的成人患者

針對未曾使用抗反轉錄病毒治療並於第3期研究GS-US-292-0104與GS-US-292-0111中接受elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide（E/C/F/TAF）之患者所進行的第144週整合分析發現，12/866位（1.4%）使用E/C/F/TAF治療之患者的HIV-1分離病毒株發生一種或多種主要抗藥性相關突變。在12個分離病毒株中，出現的突變包括RT的M184V/I（n=11）與K65R/N（n=2），以及嵌合酶的T66T/A/I/V（n=2）、E92Q（n=4）、Q148Q/R（n=1）、與N155H（n=2）。

針對在第3期臨床研究TMC278-C209與TMC278-C215中接受emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (FTC/TDF) + rilpivirine hydrochloride之患者所進行的第96週整合分析中，43位患者的HIV-1分離病毒株有與NNRTI (n=39) 或NRTI (n=41) 抗藥性相關的胺基酸取代。最常發生的NNRTI抗藥性相關突變為：V90I、K101E、E138K/Q、V179I、Y181C、V189I、H221Y及F227C。治療前出現V90I與V189I並不會影響反應。在rilpivirine組中，52%出現突發性抗藥性的HIV-1分離病毒株合併發生NNRTI與NRTI突變，其中以E138K及M184V最常見。在3株或更多之患者分離病毒株發生的NRTI抗藥性相關突變為：K65R、K70E、M184V/I及K219E。第96週時，在rilpivirine組中，基線病毒含量≤100,000 copies/mL的患者發生抗藥性相關取代及/或對rilpivirine的表現型抗藥性 (7/288) 比基礎病毒含量>100,000 copies/mL的患者 (30/262) 少。

#### 達到病毒學抑制的患者

在一項針對達到病毒學抑制並從含有emtricitabine+tenofovir disoproxil fumarate療法轉換成E/C/F/TAF固定劑量複方 (FDC) 錠劑的患者所進行的臨床研究中 (GS-US-292-0109, n=959)，曾發現一位帶有突發性抗藥性 (M184M/I) 的患者。

第96週時，在從emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate (FTC/RPV/TDF) 或efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (EFV/FTC/TDF) 轉換成Odefsey®的患者中 (研究GS-US-366-1216與GS-US-366-1160; n=754)，並未檢出治療所引發的抗藥性相關突變。

#### 合併感染HIV和HBV的患者

在達到HIV病毒學抑制且合併感染慢性B型肝炎的患者接受E/C/F/TAF治療48週 (GS-US-292-1249, n=72) 的臨床研究中，有2位患者符合進行抗藥性分析的資格。這2位患者中，在HIV-1或HBV中未發現對E/C/F/TAF任一成分具抗藥性的相關胺基酸取代。

#### 交叉抗藥性

帶有M184V/I取代且對emtricitabine具抗藥性的病毒會對lamivudine產生交叉抗藥性，但對didanosine、stavudine、tenofovir、及zidovudine仍具敏感性。

在一套67個於RT位置發生一種抗藥性相關突變並具有NNRTI抗藥性的HIV-1重組實驗室病毒株中，與對rilpivirine敏感性降低具相關性的單一抗藥性相關突變只有K101P與Y181V/I。單一K103N取代並不會造成對rilpivirine的敏感性降低，但合併K103N與L100I則會造成對rilpivirine的敏感性降低7倍。在另一項研究中，Y188L取代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。

在第3期研究中接受rilpivirine hydrochloride合併FTC/TDF的患者 (TMC278-C209與TMC278-C215的整合資料)，對rilpivirine具有突發性表現型抗藥性 (emergent phenotypic resistance) 的HIV-1分離病毒株大部分都會對至少一種其他NNRTI產生交叉抗藥性 (28/31)。

K65R與K70E取代都會造成對abacavir、didanosine、lamivudine、emtricitabine、及tenofovir的敏感性降低，但對zidovudine仍具有敏感性。

#### 臨床資料

##### 已達HIV-1病毒學抑制的受試者轉換至Odefsey®臨床試驗結果

在試驗1216中，於已達病毒學抑制的HIV-1感染成人進行隨機、雙盲研究，評估由emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate (FTC/RPV/TDF) 轉換成Odefsey®的療效與安全性。受試者接受基礎療法FTC/RPV/TDF至少6個月達到病毒學抑制 (HIV-1 RNA <50 copies/mL)，並且進入研究前未有對FTC、TAF或RPV抗藥性突變的紀錄。受試者以1:1比例隨機分配至轉換成Odefsey® (N=316) 每日一次或繼續FTC/RPV/TDF (N=314) 每日一次。受

試者平均年齡45歲（範圍：23–72），90%為男性，75%為白人，19%為黑人。平均基礎CD4+細胞數為709 cells/mm<sup>3</sup>（範圍：104–2527）。

在試驗1160中，於已達病毒學抑制的HIV-1感染成人進行隨機、雙盲研究，評估由efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil（EFV/FTC/TDF）轉換成Odefsey<sup>®</sup>的療效與安全性。受試者必須接受基礎療法EFV/FTC/TDF至少6個月達到穩定病毒學抑制（HIV-1 RNA <50 copies/mL），並且進入研究前未有對FTC、TAF或RPV抗藥性突變的紀錄。受試者以1：1比例隨機分配至轉換成Odefsey<sup>®</sup>（N=438）每日一次或繼續EFV/FTC/TDF（N=437）每日一次。受試者平均年齡48歲（範圍：19–76），87%為男性，67%為白人，27%為黑人。平均基礎CD4+細胞數為700 cells/mm<sup>3</sup>（範圍：140–1862）。

試驗1216和1160的治療結果如表3所示。

**表3：試驗1216和1160中已達病毒學抑制受試者轉換成Odefsey<sup>®</sup>的第48週病毒學結果**

	試驗 1216		試驗 1160	
	Odefsey <sup>®</sup> (N=316)	FTC/RPV/TDF (N=313) <sup>b</sup>	Odefsey <sup>®</sup> (N=438)	EFV/FTC/TDF (N=437)
HIV-1 RNA < 50 copies/mL	94%	94%	90%	92%
HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL <sup>c</sup>	1%	0%	1%	1%
無第48週範圍的病毒學資料	6%	6%	9%	7%
因不良事件(AE)或死亡而中止試驗，且最後一次檢驗結果為 HIV-1 RNA < 50 copies/mL	2%	1%	3%	1%
因其他原因而中止試驗且最後一次檢驗結果為 HIV-1 RNA < 50 copies/mL <sup>d</sup>	4%	4%	5%	5%
無此時間範圍內的資料，但仍繼續使用試驗藥物	<1%	1%	1%	1%

- 第48週範圍為第295至378天（含）之間。
- 療效分析排除一位篩選前未接受FTC/RPV/TDF的受試者。
- 包括第48週範圍內HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL的受試者、因缺乏或喪失療效而提早中止試驗的受試者、因缺乏或喪失療效以外的原因而提早中止試驗並且中止時病毒值 ≥ 50 copies/mL的受試者。
- 包括因AE、死亡、缺乏或喪失療效以外的原因而提早中止試驗的受試者；例如：撤回同意、無法追蹤等。

### 懷孕

研究TMC114HIV3015曾在19位懷孕女性的第二和三孕期、及產後評估rilpivirine（Odefsey<sup>®</sup>的其中一個成分）合併一種背景療法。藥物動力學資料顯示，與產後（6-12週）相比，在懷孕期間作為抗反轉錄病毒療法一部分的rilpivirine總曝露量（AUC）降低約30%。在整個研究期間通常可維持病毒學反應：在12位完成研究的患者中，10位患者在研究結束時達到抑制；在另2位僅在產後發現病毒量增加的患者，至少1位患者歸因於懷疑順從性不理想。完成試驗且感染HIV的母親所生的全部10名嬰兒皆未發生母嬰傳播。Rilpivirine在懷孕和產後期間皆有良好耐受性。

與HIV-1感染成人中已知的rilpivirine安全性概況比較，未有新的安全性發現（參見第4.2、4.4與5.2節）。

## 5.2 藥物動力學特性

### 吸收

Odefsey<sup>®</sup>：對健康受試者(N=82)於進食狀態下投予單劑藥物之後，比較一顆Odefsey<sup>®</sup> 200/25/25毫克膜衣錠和elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide（150/150/200/10毫克）固定劑量複方錠劑所達到的emtricitabine及tenofovir alafenamide暴露量具有生體相等性。對健康受試者（N=95）於進食狀態下投予單劑藥物之後，比較Odefsey<sup>®</sup> 200/25/25毫克和一顆rilpivirine（hydrochloride鹽）25毫克膜衣錠所達到的rilpivirine暴露量具有生體相等性。

口服給藥之後，emtricitabine會快速而廣泛地被吸收，並會於投藥後1至2小時達到尖峰血中濃度。對20位感染HIV-1的受試者口服投予多個劑量的emtricitabine後，24小時投藥間期的血中濃度-時間曲線下面積（AUC）（平均值±SD）為10.0±3.1 h•µg/mL。投藥後24小時的平均穩定狀態血中低谷濃度等於或大於平均體外抗HIV-1活性的IC<sub>90</sub>值。200毫克硬膠囊中之emtricitabine的絕對生體可用率預估為93%。將emtricitabine隨食物投予時不會影響emtricitabine的全身暴露量。口服給藥之後，通常會於4至5小時內達到rilpivirine的最高血中濃度。目前並不確知rilpivirine的絕對生體可用率。相對於空腹狀態，對健康成人受試者隨食物投予Odefsey<sup>®</sup>會使rilpivirine的暴露量（AUC）升高13-72%。

口服給藥之後，tenofovir alafenamide會快速被吸收，並會於投藥後15-45分鐘達到尖峰血中濃度。相對於空腹狀態，對健康成人受試者隨食物投予Odefsey<sup>®</sup>會使tenofovir alafenamide的暴露量（AUC）升高45-53%。

建議將 Odefsey<sup>®</sup>與食物併服。

### 分佈

Emtricitabine與人類血漿蛋白的體外結合率為<4%，並且不受濃度在0.02-200 µg/mL範圍的影響。Rilpivirine與人類血漿蛋白的體外結合率約為99.7%，以白蛋白為主。

Tenofovir與人類血漿蛋白的體外結合率為<0.7%，並且不受濃度範圍0.01-25 µg/mL的影響。在臨床研究期間所收集的樣本中，tenofovir alafenamide與人類血漿蛋白的體外結合率約為80%。

### 生物轉化

Emtricitabine的生物轉化包括硫醇基氧化形成3'-sulfoxide diastereomers（約9%的劑量），以及與葡萄糖醛酸結合形成2'-O-glucuronide（約4%的劑量）。在體外，emtricitabine不會抑制涉及藥物生物轉化之經任何主要人類CYP同功酵素媒介的藥物代謝作用。此外，emtricitabine不會抑制uridine-5'-diphosphoglucuronyl transferase（UGT，負責葡萄糖醛酸化的酵素）。

體外實驗顯示，rilpivirine hydrochloride主要是透過CYP3A系統的媒介進行氧化代謝。

在人體內，代謝是tenofovir alafenamide的主要排除途徑，佔>80%的口服劑量。體外試驗顯示，tenofovir alafenamide會透過PBMCs（包括淋巴球與其他HIV目標細胞）與巨噬細胞中的組織蛋白酶A、及肝細胞中的carboxylesterase-1代謝成tenofovir（主要代謝物）。在體內，tenofovir alafenamide會在細胞中水解形成tenofovir（主要代謝物），再經磷酸化形成活性代謝物tenofovir diphosphate。在人類的臨床研究中，與245毫克口服劑量的tenofovir disoproxil（fumarate鹽）合併emtricitabine、cobicistat及elvitegravir時相比較，10毫克口服劑量的tenofovir alafenamide合併emtricitabine、cobicistat及elvitegravir時，在PBMCs中的tenofovir diphosphate濃度高出>4倍，在血漿中的tenofovir濃度則要降低>90%。

在體外，tenofovir alafenamide不會透過CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19或CYP2D6進行代謝。極少量的tenofovir alafenamide會透過CYP3A4進行代謝。合併投予中效的CYP3A誘導



劑探測藥物efavirenz時，tenofovir alafenamide的曝露量並未受到明顯的影響。投予tenofovir alafenamide後，血中<sup>14</sup>C放射活性會呈現時間依賴性，在最初數小時中含量最多的成分為tenofovir alafenamide，在剩餘期間則為尿酸。

### 排除

Emtricitabine主要是經由腎臟排除，在尿液（約86%）與糞便（約14%）中可達到完全回收所投予的劑量。有13%的emtricitabine劑量是以三種代謝物的形式在尿液中回收。Emtricitabine的全身廓清率平均為307 mL/min。口服給藥之後，emtricitabine的排除半衰期約為10小時。

Rilpivirine的終端排除半衰期約為45小時。口服投予單劑<sup>14</sup>C-rilpivirine後，分別可於糞便及尿液中檢出平均85%及6.1%的放射活性。在糞便中，原形rilpivirine平均占25%的投予劑量。在尿液中僅檢出微量的原形rilpivirine（<1%的劑量）。

透過腎臟排除完整的tenofovir alafenamide是一個次要的途徑，<1%的劑量會排入尿液。Tenofovir alafenamide fumarate主要是在代謝成tenofovir之後排除。Tenofovir會在腎臟經由腎絲球體過濾與腎小管主動分泌排除。

### 特殊族群的藥物動力學

#### 年齡、性別及種族

對emtricitabine、rilpivirine或tenofovir alafenamide而言，目前未發現任何可歸因於年齡、性別或種族的臨床相關藥物動力學差異。

#### 兒童族群

Rilpivirine在12至<18歲、感染HIV-1、未曾使用抗反轉錄病毒治療並接受rilpivirine 25毫克每日一次之兒童患者中的藥物動力學，和在感染HIV-1、未曾接受治療並接受rilpivirine 25毫克每日一次之成人中的藥物動力學相當。研究C213顯示，和在成人中的觀察結果類似，體重對rilpivirine在兒童患者中的藥物動力學並無任何影響（33至93公斤）。Rilpivirine在<12歲之兒童患者中的藥物動力學目前正在研究中。

與elvitegravir+cobicistat合併投予時，emtricitabine與tenofovir alafenamide在24位12至<18歲之兒童患者中所達到的曝露量，和在未曾接受治療之成人中所達到的曝露量相似（表4）。

**表4：Emtricitabine與tenofovir alafenamide在未曾接受抗反轉錄病毒治療之青少年與成人中的藥物動力學**

	青少年			成人		
	Emtricitabine+tenofovir alafenamide			Emtricitabine+tenofovir alafenamide		
	FTC <sup>a</sup>	TAF <sup>b</sup>	TFV <sup>b</sup>	FTC <sup>a</sup>	TAF <sup>c</sup>	TFV <sup>c</sup>
AUC <sub>tau</sub> (ng•h/mL)	14,424.4 (23.9)	242.8 (57.8)	275.8 (18.4)	11,714.1 (16.6)	206.4 (71.8)	292.6 (27.4)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	2,265.0 (22.5)	121.7 (46.2)	14.6 (20.0)	2,056.3 (20.2)	162.2 (51.1)	15.2 (26.1)
C <sub>tau</sub> (ng/mL)	102.4 (38.9) <sup>b</sup>	N/A	10.0 (19.6)	95.2 (46.7)	N/A	10.6 (28.5)

FTC=emtricitabine；TAF=tenofovir alafenamide；TFV=tenofovir，N/A=不適用

數據係以平均值（%CV）表示。

a n=24位青少年（GS-US-292-0106）；n=19位成人（GS-US-292-0102）

b n=23位青少年（GS-US-292-0106，族群藥物動力學[PK]分析）

c n=539位 (TAF) 或841位 (TFV) 成人 (GS-US-292-0111與GS-US-292-0104, 族群PK分析)

#### 腎功能不全

Emtricitabine主要是透過腎臟排泄作用排除, 在腎功能不全的患者中emtricitabine的曝露量會升高。Emtricitabine在重度腎功能不全之患者 (CrCl<30 mL/min) 中達到的平均全身曝露量 (33.7 µg•h/mL) 高於腎功能正常的受試者 (11.8 µg•h/mL)。

目前尚未針對腎功能不全的患者研究過rilpivirine的藥物動力學。極少的rilpivirine會透過腎臟排除。在併有重度腎功能不全或末期腎病的患者中, 可能會因腎功能障礙影響藥物的吸收、分佈及/或代謝, 而使血中濃度升高。由於rilpivirine會與血漿蛋白高度結合, 因此不太可能透過血液透析或腹膜透析將其明顯移除 (參見第4.9節)。

分別在以elvitegravir (使用cobicistat增強作用) 或tenofovir alafenamide所進行的研究中, 在健康受試者與重度腎功能不全的受試者 (CrCl估計值為15至<30毫升/分鐘) 之間並未發現tenofovir alafenamide或tenofovir的藥物動力學有任何具臨床關聯性的差異。

#### 肝功能不全

目前尚未針對各種不同程度的肝功能不全患者研究過emtricitabine的藥物動力學; 不過, emtricitabine並不會顯著透過肝臟酵素代謝, 因此肝功能不全的影響應該有限。

Rilpivirine hydrochloride主要是在肝臟進行代謝與排除。一項針對8位輕度肝功能不全患者 (Child-Pugh A級) 與8位條件相符之對照受試者, 以及8位中度肝功能不全患者 (Child-Pugh B級) 與8位條件相符之對照受試者進行比較的研究中, 在輕度肝功能不全患者中rilpivirine的多重劑量曝露量會高出47%, 在中度肝功能不全患者中則會高出5%。不過, 可能不能排除具藥理活性、未結合之rilpivirine在中度肝功能不全的曝露量會明顯升高。目前尚未針對重度肝功能不全患者 (Child Pugh C級) 進行過rilpivirine的研究 (參見第4.2節)。

在輕度或中度肝功能不全的患者中, 並未發現tenofovir alafenamide或其代謝物tenofovir的藥物動力學有任何具臨床關聯性的變化。在重度肝功能不全的患者中, tenofovir alafenamide和tenofovir的總血漿濃度比肝功能正常的患者低。當校正蛋白結合時, 在重度肝功能不全和肝功能正常的tenofovir alafenamide的未結合 (自由態) 血漿濃度相似。

#### 合併感染B型及/或C型肝炎病毒

目前尚未在合併感染B型及/或C型肝炎病毒之患者中充分評估過emtricitabine、rilpivirine與tenofovir alafenamide的藥物動力學。

#### 懷孕與產後

服用每日一次rilpivirine 25毫克作為抗反轉錄病毒療法的一部分後, 與產後比較, 在懷孕期間 (相似於第2和3孕期) 的rilpivirine總曝露量較低。在懷孕期間, 與產後比較, 未結合游離部分之rilpivirine (即活性的) 所減少的曝露量比rilpivirine總曝露量更不明顯。

在接受每日一次rilpivirine 25毫克的女性, 與產後比較, 第2孕期期間平均個體內總rilpivirine C<sub>max</sub>、AUC<sub>24h</sub>和C<sub>min</sub>值分別降低21%、29%和35%; 與產後比較, 第3孕期期間C<sub>max</sub>、AUC<sub>24h</sub>和C<sub>min</sub>值分別降低20%、31%和42%。

### 5.3 臨床前的安全性資料

根據安全性藥理學、重覆投藥毒性、遺傳毒性、致癌潛力、生殖及發育毒性之傳統研究中的emtricitabine非臨床資料, 並未發現對人體的特殊風險。

根據安全性藥理學、藥物動向 (drug disposition)、遺傳毒性、致癌潛力、生殖及發育毒性之研究中的rilpivirine hydrochloride非臨床資料，並未發現對人體的特殊風險。在齧齒動物中發現肝毒性與肝臟酵素誘導有相關性。在狗中發現類似膽汁淤積的作用。

以小鼠和大鼠所進行的rilpivirine致癌性研究曾發現對這些物種具特異性的致腫瘤性，但一般認為這些發現與人類無關。

以大鼠和狗所進行的tenofovir alafenamide非臨床研究發現，骨骼與腎臟是其毒性作用的主要目標器官。在大鼠和狗中觀察到骨骼毒性(骨質密度降低)時的tenofovir曝露量，比投予Odefsey®後的預期曝露量高出至少四倍。在tenofovir alafenamide與tenofovir的曝露量分別比投予Odefsey®後之預期曝露量高出4倍與17倍時，狗的眼睛曾出現輕微的組織細胞浸潤。

在傳統的遺傳毒性分析中，tenofovir alafenamide並不具致突變性或致分裂性。

由於對大鼠與小鼠投予tenofovir alafenamide後所達到的tenofovir曝露量，比投予tenofovir disoproxil fumarate後所達到者低，在致癌性研究與一項大鼠出生前後-出生後研究中僅使用tenofovir disoproxil fumarate進行。在致癌潛力與生殖及發育毒性的傳統研究中，並未發現對人體的特殊風險。大鼠和兔子的生殖毒性研究顯示，對交配能力、生育力、懷孕或胎兒參數皆無影響。不過，一項出生前後-出生後研究中，在母體毒性劑量下tenofovir disoproxil fumarate會降低仔鼠的存活指數和體重。

## 6. 藥劑學特性

### 6.1 賦形劑清單

#### 錠劑核心

Croscarmellose sodium、Lactose( as monohydrate )、Magnesium stearate、Microcrystalline cellulose、Polysorbate 20、Povidone

#### 膜衣

Macrogol、Polyvinyl alcohol、Talc、Titanium dioxide (E171)、Iron oxide black (E172)

### 6.2 不相容性

不適用。

### 6.3 架儲期

3年。

### 6.4 特殊儲存注意事項

請置於原始包裝中儲存，以避免接觸濕氣。藥瓶請保持密封。

請置於遠離兒童視線與兒童不及之處。

請存放於30°C以下。

### 6.5 容器的材質與內容物

高密度聚乙烯 (HDPE) 藥瓶，附有可防兒童開啟的聚乙烯製螺旋瓶蓋，內有感應啟動式鋁箔封膜，每瓶裝有30顆膜衣錠。每個藥瓶內裝有矽膠乾燥劑和聚酯棉團。

目前有下列包裝規格：每盒1瓶，每瓶裝有30顆膜衣錠。

### 6.6 特殊處理注意事項

任何未用完的藥品或廢棄材料都應依據當地的規定處理。

製造廠：Patheon Inc.

廠址：2100 Syntex Court Mississauga, Ontario, Canada L5N 7K9

包裝廠：Janssen-Cilag SPA

廠址：Via C. Janssen 04100 Borgo S. Michele-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：EUSmPC Oct2018+USPI Aug2017\_v1801

© Johnson & Johnson Taiwan Ltd. 2018

1801