

滋若愷膜衣錠

JULUCA (Dolutegravir/Rilpivirine) film-coated tablets

衛部藥輸字第 027514 號

本藥須由醫師處方使用

1 適應症與用途

JULUCA 適用於符合以下所有情況的人類免疫不全病毒-1 (HIV-1) 感染症成人病人，替代其現行全部抗反轉錄病毒處方治療：

(1) 現行抗反轉錄病毒處方治療劑量維持穩定且達到病毒學抑制效果 (HIV-1 RNA <50 copies/mL) 持續至少六個月，(2) 過去無治療失敗病史，(3) 對本品的兩種抗反轉錄病毒藥物成分，皆無已知或疑似之抗藥性。

2 劑量與用法

2.1 開始服用 JULUCA 前之驗孕

建議具生育力之女性在開始服用 JULUCA 前進行驗孕 [參見警語及注意事項(5.3) 特殊族群之使用(8.1, 8.3)]

2.2 建議劑量

JULUCA 的建議劑量為每日一次隨餐服用一錠 [參見臨床藥理學(12.3)]。每顆 JULUCA 錠劑含有 dolutegravir 50 毫克與 rilpivirine 25 毫克。

2.3 與 Rifabutin 併用時的建議劑量

如果要將 JULUCA 與 rifabutin 併用，在與 rifabutin 併用期間，應於每日額外再加上一顆 25 毫克的 rilpivirine 與 JULUCA 一起隨餐服用 [參見藥物交互作用(7.3)]。

3 劑型與含量規格

JULUCA 為粉紅色的橢圓形雙凸錠劑，且一面刻有「SV J3T」字樣。每顆膜衣錠含有 50 毫克 dolutegravir (相當於 52.6 毫克 dolutegravir sodium) 與 25 毫克 rilpivirine (相當於 27.5 毫克 rilpivirine hydrochloride)。

4 禁忌

JULUCA 禁用於下列病人：

- 先前曾對 dolutegravir 或 rilpivirine 產生過敏反應的病人 [參見警語及注意事項(5.1)]。
- 接受 dofetilide 治療的病人，因為可能會導致 dofetilide 的血中濃度升高而引發嚴重且/或危及生命的事件 [參見藥物交互作用(7)]。

- 同時併用表 1 中其他藥物的病人，因為會顯著降低 rilpivirine 的血中濃度[參見藥物交互作用(7)、臨床藥理學(12.3)]。

表 1. 禁止與 JULUCA 併用的藥物

藥物類別	此類別中的禁用藥物	臨床意見
抗心律不整藥物	Dofetilide	Dofetilide 的血中濃度可能會升高，可能引發嚴重且/或危及生命的事件。
抗癲癇藥物	Carbamazepine Oxcarbazepine Phenobarbital Phenytoin	因細胞色素 P450 (CYP)3A 酵素誘導作用而使 rilpivirine 的血中濃度顯著降低，這可能會導致病毒學療效反應喪失。
抗分枝桿菌藥物	Rifampin Rifapentine	
糖皮質激素(全身性作用)	Dexamethasone (超過單一劑量以上的治療)	
草藥製劑	聖約翰草(貫葉連翹)	
質子幫浦抑制劑	如 Esomeprazole Lansoprazole Omeprazole Pantoprazole Rabeprazole	
		因胃中 pH 值升高而使 rilpivirine 的血中濃度顯著降低，這可能會導致病毒學療效反應喪失。

5 警語及注意事項

5.1 皮膚與過敏反應

曾有使用 dolutegravir 時發生過敏反應之通報，其特徵包括皮疹、全身性影響 (constitutional findings)，有時並會發生器官功能障礙，包括肝臟損傷。在第 3 期臨床試驗中，接受 dolutegravir 治療的受試者中有低於 1% 通報發生這類事件。

在含 rilpivirine 療法的上市後使用經驗，曾有發生嚴重皮膚與過敏反應之通報，包括合併嗜伊紅性白血球增多與全身性症狀藥物反應 (DRESS) 的病例。有些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，包括肝臟的血清生化檢查數值之升高。在 rilpivirine 的第 3 期臨床試驗期間，有 3% 的受試者發生嚴重度至少為第 2 級 (Grade 2) 與治療相關的皮疹之通報案例，無發生第 4 級皮疹的報告[參見不良反應(6.2)]。

如果出現嚴重皮膚或過敏反應的徵兆或症狀，應立即停用 JULUCA，包括但不限於嚴重皮疹或皮疹伴隨發燒、全身不適感、疲倦、肌肉或關節疼痛、皮膚起水泡或脫皮、黏膜侵犯[口腔起水泡或損傷]、結膜炎、臉部水腫、肝炎、嗜伊紅性白血球增多症、血管性水腫、呼吸困難。應監測臨床狀態，包括肝臟轉胺酶實驗室參數，並給予適當的治療。發生過敏反應，如果延遲停用 JULUCA，可能會引發危及生命的反應[參見禁忌(4)]。

5.2 肝毒性

在接受含 dolutegravir 或 rilpivirine 之療法的病人中，曾有發生肝臟不良事件之通報[參見不良反應(6.1)]。治療前即患有 B 型或 C 型肝炎或轉胺酶有明顯升高現象的病人，發生轉胺酶升高或惡化之現象的風險可能會升高。此外，在一些接受含 dolutegravir 療法的病人中，轉胺酶升高的現象與免疫重建症候群或 B 型肝炎再活化相符合，尤其是在停止抗肝炎治療的情況下。在接受含 dolutegravir 或 rilpivirine 之療法且無任何既有之肝病或其他已知的危險因子的病人中，曾有發生肝毒性(包括血清肝臟生化檢查數值升高及肝炎)的病例報告。曾有在使用含 dolutegravir 藥品(包括接受肝臟移植病人使用 TRIUMEQ (abacavir、dolutegravir 加 lamivudine)治療)發生藥物誘發性肝臟損傷導致急性肝臟衰竭之通報。建議針對肝毒性進行監測。

5.3 胚胎-胎兒毒性

一項進行中的觀察性研究顯示，當受孕和懷孕早期時服用 dolutegravir 和增加神經管缺陷的風險有關。由於對通報的 dolutegravir 相關之神經管缺陷類型的了解有限，故應告知具生育力之病人(包括正主動嘗試懷孕的病人)使用 JULUCA 有發生神經管缺陷的潛在風險。應評估使用 JULUCA 的風險與效益，與病人討論從受孕到懷孕第一孕期或如已確認在懷孕第一孕期，應考慮是否以其他替代藥物治療[參見特殊族群之使用(8.1, 8.3)]。

建議具生育力之女性在開始服用 JULUCA 前進行驗孕[參見劑量與用法(2.1)]。

應建議具生育力之病人持續地使用有效的避孕措施[參見特殊族群之使用(8.1, 8.3)]。

假如 JULUCA 對懷孕婦女及胎兒的預期效益大於潛在風險，可考慮在第二和第三孕期時服用 JULUCA。

5.4 憂鬱疾患

曾有在使用 rilpivirine 期間發生憂鬱疾患(包括憂鬱情緒、憂鬱症、煩躁不安 (dysphoria)、重鬱症、情緒改變、負面思維、自殺企圖與自殺意念)之通報[參見不良反應(6.1)]。關於使用 dolutegravir 所通報之憂鬱疾患方面的資訊[請參見不良反應(6.1)]。對出現嚴重憂鬱症狀的病人，應立即進行評估，確認這些症狀是否與 JULUCA 相關，並評估繼續治療的風險是否超過效益。

5.5 因藥物交互作用而發生不良反應或導致病毒學療效反應喪失的風險

JULUCA 與其他藥物併用可能會造成已知或顯著的藥物交互作用，其中有些可能會導致以下情形[參見禁忌(4)、藥物交互作用(7.4)]：

- JULUCA 的療效喪失，並可能引發抗藥性。
- 因藥物併用造成較高的暴露量而可能發生臨床顯著的不良反應。

在健康受試者中，使用 rilpivirine 75 毫克每日一次(JULUCA 中之劑量的 3 倍)與 300 毫克每日一次(JULUCA 中之劑量的 12 倍)已證實會延長心電圖中的 QTc 間期[參見藥物交互作用(7.3)、臨床藥理學(12.2)]。當與已知有誘發尖端扭轉型室性心搏過速(Torsade de Pointes)風險的藥物併用時，應考慮改用 JULUCA 的替代藥物。

關於這些可能及已知的顯著之藥物交互作用的預防或處置措施，包括給藥相關建議，請參見表 4。使用 JULUCA 治療之前與治療期間應考量發生藥物交互作用的可能性；使用 JULUCA 治療期間應評估其併用藥物並監測與併用藥物相關的不良反應。

6 不良反應

下列不良反應在本仿單的其他段落中有詳細的說明：

- 皮膚與過敏反應[參見警語及注意事項(5.1)]。
- 肝毒性[參見警語及注意事項(5.2)]。
- 憂鬱疾患[參見警語及注意事項(5.4)]。

6.1 臨床試驗的經驗

由於臨床試驗的進行條件差異極大，在一種藥物之臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率不可直接和另一種藥物之臨床試驗中的發生率進行比較，也可能無法反映實務中所觀察到的發生率。

JULUCA 對感染 HIV-1 且達病毒學抑制狀態的受試者從其目前的抗反轉錄病毒療法轉換成 dolutegravir 加 rilpivirine 治療的安全性評估，乃是源自合併兩項完全相同之跨國、多中心、開放性試驗(SWORD-1 與 SWORD-2)所進行的第 48 週主要分析資料為依據。

共有 1,024 位感染 HIV-1、使用穩定之抑制性抗反轉錄病毒療法(包含 2 種核苷反錄酶抑制劑[NRTIs]加 1 種嵌合酶鏈轉移抑制劑(INSTI)、非核苷反轉錄酶抑制劑(NNRTI)或蛋白酶抑制劑[PI])持續至少 6 個月、無治療失敗病史、且對 dolutegravir 或 rilpivirine 皆無已知或疑似抗藥性的成人受試者。受試者依 1：1 的比例隨機分組後，一組繼續使用目前的抗反轉錄病毒療法治療，另一組則轉換成 dolutegravir 加 rilpivirine 每日一次。合併分析的結果顯示，在接受 dolutegravir 加 rilpivirine 每日一次治療的受試者中，因發生不良事件而停止治療的受試者比例為 4%，在繼續使用目前之抗反轉錄病毒療法治療的受試者中則低於 1%。最常導致停止治療的不良事件為精神方面異常：在接受 dolutegravir 加 rilpivirine 治療之受試者中的發生率為 2%，在接受目前之抗反轉錄病毒療法治療的受試者中則低於 1%。

在 SWORD-1 與 SWORD-2 試驗的第 48 週合併分析中，最為常見且有至少 2%之受試者通報的不良反應(ARs) (所有等級)如表 2 所示。

表 2. 在 SWORD-1 與 SWORD-2 試驗中患有 HIV-1 感染症且達病毒學抑制效果之受試者，通報率至少為 2%的不良反應(第 1 至 4 級) (第 48 週合併分析)

不良反應	Dolutegravir 加 Rilpivirine (n=513)	目前的 抗反轉錄病毒療法 (n=511)
腹瀉	2%	<1%
頭痛	2%	0

較不常見的不良反應

以下是接受 dolutegravir 加 rilpivirine 治療之受試者或是個別成分 TIVICAY (dolutegravir)與 EDURANT (rilpivirine)之仿單資訊中所論及之研究中，發生率低於 2%的 ARs。有些事件被收錄在此是因為其嚴重性或評估顯示可能存有因果關係。

全身性異常：疲倦。

胃腸道異常：腹痛、腹部不適、脹氣、噁心、上腹痛、嘔吐。

肝膽異常：膽囊炎、膽結石、肝炎。

免疫系統異常：免疫重建症候群。

代謝與營養異常：食慾降低。

肌肉骨骼異常：肌炎。

神經系統異常：暈眩、嗜睡。

精神方面異常：憂鬱疾患，包括憂鬱情緒、憂鬱症、自殺之意念、企圖、行為或完成自殺。這些事件主要發生於先前即有憂鬱症或其他精神疾病之病史的受試者。其他通報的精神方面不良反應包括焦慮、失眠、睡眠障礙及異常做夢。

腎臟與泌尿系統異常：膜性腎絲球腎炎 (glomerulonephritis membranous)、系膜增生性腎絲球腎炎 (glomerulonephritis mesangioproliferative)、腎結石、腎功能不全。

皮膚與皮下組織異常：搔癢、皮疹。

實驗室檢驗異常

較基礎期惡化及最嚴重等級之毒性的特定實驗室檢驗異常且發生率至少 2%，如表 3 所示。

表 3. SWORD-1 與 SWORD-2 試驗中的特定實驗室檢驗異常(第 2 至 4 級；第 48 週合併分析)

實驗室檢驗參數 選用術語	Dolutegravir 加 Rilpivirine (n=513)	目前的 抗反轉錄病毒療法 (n=511)
ALT		
第 2 級(>2.5-5.0 x ULN)	2%	<1%
第 3 至 4 級(>5.0 x ULN)	<1%	<1%
AST		
第 2 級(>2.5-5.0 x ULN)	<1%	2%
第 3 至 4 級(>5.0 x ULN)	<1%	<1%
總膽紅素		

第 2 級(1.6-2.5 x ULN)	2%	4%
第 3 至 4 級(>2.5 x ULN)	0	3%
肌酸激酶		
第 2 級(6.0-9.9 x ULN)	<1%	<1%
第 3 至 4 級(≥10.0 x ULN)	1%	2%
高血糖		
第 2 級(126-250 mg/dL)	4%	5%
第 3 至 4 級(>250 mg/dL)	<1%	<1%
脂肪酶		
第 2 級(>1.5-3.0 x ULN)	5%	5%
第 3 至 4 級(>3.0 x ULN)	2%	2%

ULN=正常值上限

血清肌酸酐的變化：Dolutegravir 與 rilpivirine 已證實會抑制腎小管肌酸酐分泌作用，從而升高血清肌酸酐，但並不會影響腎絲球體的功能[參見臨床藥理學(12.2)]。在使用 dolutegravir 加 rilpivirine 治療的最初 4 週期間會出現血清肌酸酐升高的現象，然後便會維持穩定狀態直到 48 週試驗結束。使用 dolutegravir 加 rilpivirine 治療 48 週後所觀察到的相較於基礎值的平均變化值為 0.093 mg/dL (範圍：-0.30 至 0.58 mg/dL)。一般並不認為這些變化具有臨床關聯性。

血脂：治療 48 週之後，兩治療組的總膽固醇、HDL 膽固醇、LDL 膽固醇、三酸甘油脂、以及總膽固醇/ HDL 比都大致相當。

骨質密度影響

一項雙能量 X 光吸收儀(DXA)子研究顯示，在從含有 tenofovir disoproxil fumarate (TDF)之抗反轉錄病毒療法(ART)轉換成 dolutegravir 加 rilpivirine 的受試者中，第 48 週的平均骨質密度 (BMD)較基礎期升高的幅度(全髖骨 1.34%，腰椎 1.46%)高於繼續使用含 TDF 之抗反轉錄病毒療法治療的受試者(全髖骨 0.05%，腰椎 0.15%)。有 2%接受 JULUCA 治療的受試者及 5%繼續使用含 TDF 療法治療的受試者出現腰椎 BMD 降低 5% (含)或以上的現象。目前未知這些 BMD 變化的長期臨床意義。

在 48 週治療期間，通報發生骨折(不含手指與腳趾骨折)，在轉換成 dolutegravir 加 rilpivirine 的受試者有 3 位 (0.6%)，在繼續使用目前之抗反轉錄病毒療法治療的受試者有 9 位 (1.8%)。

腎上腺功能

在 rilpivirine 第 3 期試驗合併分析中，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) µg/dL，在 efavirenz 組則為-0.02 (-0.48, 0.44) µg/dL。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。更詳細的資料請參見 EDURANT (rilpivirine)的仿單資訊。

6.2 上市後的使用經驗

在接受含 dolutegravir 或 rilpivirine 療法治療之病人的上市後使用經驗中，曾發現下列不良反應。由於這些反應乃是由未知數目的群體主動通報，因此並不一定能確實估算發生頻率或確立其與使用藥物的因果關係。

肝膽異常

急性肝臟衰竭、肝毒性。

調查研究

體重增加

肌肉骨骼異常

關節痛、肌痛。

腎臟與生殖泌尿系統異常

腎病症候群。

皮膚與皮下組織異常

嚴重皮膚與過敏反應，包括 DRESS。

7 藥物交互作用

7.1 與其他抗反轉錄病毒藥物併用

JULUCA 是一種完整的治療配方，因此並不建議與其他用於治療 HIV-1 感染症的抗反轉錄病毒藥物併用[參見適應症與用途(1)]。在此並未提供與其他抗反轉錄病毒藥物間之可能藥物-藥物交互作用方面的資訊[參見禁忌(4)、警語及注意事項(5.5)、臨床藥理學(12.3)]。

7.2 JULUCA 對其他藥物造成影響的可能性

Dolutegravir (JULUCA 的成分之一)會抑制腎臟有機陽離子運輸蛋白(OCT)2 及多重藥物與毒素排除運輸蛋白(MATE)1 的作用，因此可能會升高透過 OCT2 或 MATE1 之作用排出體外之藥物(如 dofetilide、dalfampridine 與 metformin)的血中濃度[參見禁忌(4)、藥物交互作用(7.4)]。

7.3 其他藥物對 JULUCA 之個別成分造成影響的可能性

Dolutegravir

Dolutegravir 透過尿苷雙磷酸(UDP)葡萄糖醛酸基轉移酶(UGT)1A1 的作用進行代謝，也有部份會透過 CYP3A 的作用進行代謝。體外試驗顯示，dolutegravir 也是 UGT1A3、UGT1A9、乳癌抗藥蛋白(BCRP)及 P 糖蛋白(P-gp)的作用受質。會誘導這些酵素及運輸蛋白之作用的藥物可能會降低 dolutegravir 的血中濃度，而降低 dolutegravir 的治療效果[參見藥物交互作用(7.4)]。將 dolutegravir 與其他會抑制這些酵素之作用的藥物合併投予，可能會升高 dolutegravir 的血中濃度。

將 dolutegravir 與含有多價陽離子的藥物合併投予，可能會降低 dolutegravir 的吸收作用 [參見藥物交互作用(7.4)]。

Rilpivirine

Rilpivirine 主要是透過 CYP3A 的作用進行代謝，因此，會誘導或抑制 CYP3A 之作用的藥物可能會影響 rilpivirine 的廓清作用。將 JULUCA 與會誘導 CYP3A 之作用的藥物合併投予可能會導致 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[參見禁忌(4)、藥物交互作用(7.3)]。將 JULUCA 與會抑制 CYP3A 之作用的藥物併用可能會導致 rilpivirine 的血中濃度升高。將 JULUCA 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[參見禁忌(4)、藥物交互作用(7.4)、臨床藥理學(12.3)]。

會延長 QT 間期的藥物：針對健康受試者所進行的試驗顯示，75 毫克每日一次(JULUCA 中之劑量的 3 倍)與 300 毫克每日一次(JULUCA 中之劑量的 12 倍)的 rilpivirine 會延長心電圖中的 QTc 間期[參見臨床藥理學(12.2)]。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，考慮改用 JULUCA 的替代藥物。

7.4 已確立及其他可能具重要意義的藥物交互作用

Dolutegravir 與 rilpivirine 之可能藥物交互作用的資訊如表 4 所示。這些建議乃是依據個別成分之藥物交互作用試驗的結果或預測的交互作用，針對預期的交互作用程度及發生嚴重不良事件或療效減弱的可能性所做出的建議[參見禁忌(4)、警語及注意事項(5.5)、臨床藥理學(12.3)]。

表 4. 已確立及其他可能具有重要意義的藥物交互作用：依據藥物交互作用試驗的結果或預測的交互作用，建議考慮改變劑量或療法^a。

併用藥物類別： 藥物名稱	對濃度的影響	臨床建議
制酸劑：如氫氧化鋁、氫氧化鎂、碳酸鈣	↓Rilpivirine	應於服用制酸劑的 4 小時前或 6 小時後投予 JULUCA。
抗心律不整藥物： Dofetilide	↑Dofetilide	禁止與 JULUCA 併用[參見禁忌(4)]。
抗癲癇藥物： Carbamazepine Oxcarbazepine Phenobarbital Phenytoin	↓Dolutegravir ↓Rilpivirine	禁止與 JULUCA 併用，因為會導致 rilpivirine 的濃度降低[參見禁忌(4)]。
抗糖尿病藥物： Metformin ^b	↑Metformin	請參照 metformin 的仿單說明書，以評估同時服用 JULUCA 與 metformin 的效益與風險。
抗分枝桿菌藥物： Rifampin Rifapentine	↓Dolutegravir ↓Rilpivirine	禁止與 JULUCA 併用，因為會導致 rilpivirine 的濃度降低[參見禁忌(4)]。
抗分枝桿菌藥物： Rifabutin ^b	↔Dolutegravir ↔Rifabutin	在與 rifabutin 併用期間，應於每日額外再加上一顆 25 毫克的 rilpivirine 與 JULUCA 一起隨餐服用。

	↓Rilpivirine	
糖皮質激素(全身性作用)： Dexamethasone (超過單一劑量以上的治療)	↓Rilpivirine	禁止與 JULUCA 併用，因為會導致 rilpivirine 的濃度降低[參見禁忌(4)]。
H ₂ 接受體拮抗劑： Famotidine Cimetidine Nizatidine Ranitidine	↔Dolutegravir ↓Rilpivirine	應於服用 H ₂ 接受體拮抗劑的至少 4 小時前或 12 小時後投予 JULUCA。
草藥製劑： 聖約翰草(貫葉連翹)	↓Dolutegravir ↓Rilpivirine	禁止與 JULUCA 併用，因為會導致 rilpivirine 的濃度降低[參見禁忌(4)]。
巨環類或大環內酯類抗生素： Clarithromycin Erythromycin Telithromycin	↔Dolutegravir ↑Rilpivirine	可能的話，應考慮改用替代藥物，如 azithromycin。
含有多價陽離子(如鎂或鋁)的藥物： 含有陽離子的藥物 ^b 或緩瀉劑 Sucralfate	↓Dolutegravir	應於服用含有多價陽離子之藥物的 4 小時前或 6 小時後投予 JULUCA。

緩衝藥物		
麻醉性鎮痛劑： Methadone ^b	↔Dolutegravir ↓Methadone ↔Rilpivirine	剛開始將 methadone 與 JULUCA 合併投予時，並不須調整劑量。不過還是建議進行臨床監視，因為有些病人可能須要調整 methadone 的維持治療劑量。
口服鈣和鐵補充劑，包括含有鈣或鐵的綜合維他命 ^b (非制酸劑)	↓Dolutegravir	應將 JULUCA 與含有鈣或鐵的補充劑隨食物一起服用，或是於服用這些補充劑的 4 小時前或 6 小時後投予 JULUCA。
鉀離子通道阻斷劑： Dalfampridine	↑Dalfampridine	Dalfampridine 濃度上升會增加癲癇發作的風險。對於同時使用 dalfampridine 與 JULUCA 的病人，應考慮併用的潛在效益及癲癇發作的風險。
質子幫浦抑制劑： 如 Esomeprazole Lansoprazole Omeprazole Pantoprazole Rabeprazole	↓Rilpivirine	禁止與 JULUCA 併用，因為會導致 rilpivirine 的濃度降低[參見禁忌(4)]。

↑=升高，↓=降低，↔=無任何變化。

^a 本表並非包含所有的交互作用。

^b 交互作用的程度請參見臨床藥理學(12.3)。

8 特殊族群之使用

8.1 懷孕

風險摘要

從一項進行中的生育結果調查研究資料顯示，受孕時服用 dolutegravir 具有較高的神經管缺陷風險。由於與神經管關閉有關的缺陷會於受孕到懷孕最初六週發生，胚胎於受孕到懷孕的最初六週暴露於 dolutegravir，會有發生神經管閉合相關缺陷的潛在風險。

應告知具生育力之病人(包括正主動嘗試懷孕的病人)，服用 JULUCA 有發生神經管缺陷的潛在風險。應評估服用 JULUCA 的風險與效益，與病人討論從受孕到懷孕第一孕期或如已確認在懷孕第一孕期，是否應考慮以其他替代藥物治療。需考量如轉換至其他抗反轉錄病毒藥物的可行性、耐受性、維持病毒抑制的能力、將 HIV-1 傳染給嬰兒的風險等因素，進行相較於在胎兒發展關鍵期子宮內暴露於 dolutegravir 而發生神經管缺陷風險的風險效益評估[參見警語及注意事項(5.3)]。

尚無足夠關於懷孕期間服用 JULUCA 之人體資料，以明確評估與藥物相關之出生缺陷和流產風險。尚不知本治療族群的重大出生缺陷背景風險值，在美國一般人口中，臨床上認可之懷孕者其重大出生缺陷和流產的估算背景值分別是 2%-4%和 15%-20%。

在動物生殖研究中，當 dolutegravir 的全身暴露量(AUC)分別為低於人類 JULUCA 建議劑量 (RHD)所達到的暴露量(兔子)及相當於 RHD 所達到之暴露量的 38 倍(大鼠)，rilpivirine 的暴露量分別為 RHD 所達到之暴露量的 15 倍(大鼠)及 70 倍(兔子)，並未發現任何顯示 JULUCA 的個別成分會造成不良發育影響的證據(參見試驗資料)。

試驗資料

人體試驗資料：*Dolutegravir*：在波札那 (Botswana)執行的一項生育調查研究分析發現，女性從受孕時服用含 dolutegravir 療法而最終分娩的 3,591 件案例中，有 7 位(0.19%)有神經管缺陷。相較於在不含 dolutegravir 的組別中，神經管缺陷的盛行率是 0.11% (21/19,361)，在未感染 HIV 的組別中是 0.07% (87/119,630)。發生於 dolutegravir 組的 7 例分別是 3 例脊髓脊膜膨出 (myelomeningocele)、2 例腦膨出 (encephalocele)及各 1 例無腦畸形 (anencephaly)和枕骨裂露腦 (iniencephaly)。在同一個研究中，並沒有發現懷孕期間開始使用 dolutegravir 的婦女有較高的神經管缺陷風險。女性於懷孕期間開始 dolutegravir 治療而最終分娩的 4,448 件案例中，有 2 例嬰兒(0.04%)有神經管缺陷。相對的，女性於懷孕期間開始不含 dolutegravir 之治療而最終分娩的 6,748 件案例中，有 5 例嬰兒(0.07%)有神經管缺陷。這個不同治療組別發生神經管缺陷風險的報告，是來自於波札那進行中的出生結果監測性研究的期中分析結果。無法得知兩個治療組別的基期特徵是否一致。觀察到的關聯性趨勢可能會隨著資料累積而改變。

從其他來自包括抗反轉錄病毒藥物懷孕登記庫(APR)、臨床試驗和上市後資料並不足夠明確地呈現服用 **dolutegravir** 會有神經管缺陷的風險。

綜合上述生育結果調查研究資料及超過 1,000 例自第二與第三孕期暴藥之婦女懷孕結果的上市後資料，未顯示 **dolutegravir** 有增加不良生育結果的風險。

根據 APR 所接獲於懷孕期間 842 個暴露於 **dolutegravir** 並產下活產兒的前瞻性報告(包括 512 個在第一孕期暴露於藥物的活產兒)，在第一孕期服用含 **dolutegravir** 處方且活產的生育缺陷盛行率是 3.3% (95%信賴區間為 1.9%-5.3%)，第二和三孕期則是 4.8% (95%信賴區間為 2.8%-7.8%)。Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP)之美國參考人口中的出生缺陷背景發生率為 2.7%。

Rilpivirine：根據涵蓋超過 610 位在懷孕期間暴露於含 **rilpivirine** 療法之活產兒的 APR 前瞻性報告(包括超過 420 位於第一孕期暴露及超過 190 位於第二/三孕期暴露)，**rilpivirine** 出生缺陷的整體風險和 MACDP 之美國參考人口中的出生缺陷背景發生率 (2.7%)沒有顯著差異。在懷孕第一孕期與懷孕第二/三孕期暴露於含 **rilpivirine** 療法的活產兒中，其出生缺陷的盛行率分別為 1.4% (95% CI：0.5%至 3.0%)與 1.6% (95% CI：0.3%至 4.5%)。

Rilpivirine 與背景治療之合併療法對第二與第三孕期及產後的影響，在一項包含 19 位感染 HIV-1 之懷孕受試者的臨床試驗中被評估。每個受試者在加入試驗時皆接受以 **rilpivirine** 為基礎的治療。12 位受試者歷經產後期間(生產後 6 至 12 週)完成試驗，6 位受試者的懷孕結果遺失。懷孕期間的總 **rilpivirine** 暴露(C_{0h} and AUC)約比產後期間(6 至 12 週)低 30% 至 40%。第二、第三孕期及產後期間的 **rilpivirine** 蛋白質結合率相似(>99%) [參見臨床藥理學(12.3)]。1 位受試者於懷孕 25 週因疑似早期破水而流產後停止試驗。在 12 位於基期病毒量受抑制(少於 50 copies/mL)的受試者中，10 位受試者(83.3%)於第三孕期返診時維持病毒學反應，9 位受試者(75%)於產後 6 至 12 週返診時維持病毒學反應。2 位退出試驗之受試者第三孕期返診之病毒學結果遺失(1 位受試者對試驗藥物缺乏遵從性、1 位受試者撤銷同意)。從 10 位出生自感染 HIV-1 之懷孕受試者的嬰兒取得之 HIV 檢測結果，HIV-1 檢測結果於生產至產後 16 週皆為陰性。10 位嬰兒皆接受 **zidovudine** 抗反轉錄病毒預防性治療。**Rilpivirine** 於懷孕至產後之耐受性良好。和感染 HIV-1 之成人已知安全性資料相比，沒有發現新的安全性訊息。

動物試驗資料：**Dolutegravir**：曾對懷孕的大鼠和兔子分別於懷孕第 6 至 17 天與第 6 至 18 天口服投予劑量最高達每日 1,000 毫克/公斤的 **dolutegravir**，曾對大鼠於懷孕第 6 天至

哺乳/產後第 20 天口服投予劑量最高達每日 1000 毫克/公斤的 *dolutegravir*。在最高試驗劑量下，並未發現任何胚胎-胎兒(大鼠和兔子)發育方面的不良影響。在器官發生期間，兔子的 *dolutegravir* 全身暴露量(AUC)低於人類暴露量，在大鼠中則約為人類暴露量(50 毫克每日一次)的 38 倍。在大鼠出生前/後發育研究中，在母體毒性劑量下(約為人類於 50 毫克每日一次之劑量下所達到之暴露量的 32 倍)，發育中的仔鼠在哺乳期間有體重減輕的現象。

Rilpivirine：曾對懷孕的大鼠(40、120 或 400 毫克/公斤/日)和兔子(5、10 或 20 毫克/公斤/日)於器官發生期間(分別為懷孕第 6 至 17 天與第 6 至 19 天)口服投予 *rilpivirine*。在以大鼠和兔子進行的 *rilpivirine* 胚胎-胎兒毒性研究中，在較人類於 25 毫克每日一次之建議劑量下所達到之暴露量高出 15 倍(大鼠)與 70 倍(兔子)的暴露量下，並未發現任何明顯的毒性作用。在一項以 *rilpivirine* 進行的出生前/後發育研究中，曾對大鼠於哺乳期間投予最高達 400 毫克/公斤/日的劑量，在仔鼠中並未發現任何與藥物直接相關的明顯不良影響。

8.2 授乳

風險摘要

建議感染HIV-1的母親不要為她們的嬰兒哺乳，以避免產後傳染HIV-1的危險。

目前並不確知JULUCA或JULUCA中的個別成分是否會出現於人類的乳汁、影響人類的乳汁生成作用、或是對餵哺母乳的嬰兒造成影響。對授乳大鼠投藥時，*dolutegravir*與 *rilpivirine*都會出現於乳汁中(參見試驗資料)。

由於餵哺母乳的嬰兒可能會(1)被母親傳染HIV-1 (HIV陰性的嬰兒)，(2)出現病毒抗藥性(HIV陽性的嬰兒)，(3)發生不良反應(類似於成人)，因此應囑咐母親在接受JULUCA治療期間不要餵哺母乳。

試驗資料

動物試驗資料：*Dolutegravir*：對授乳大鼠於哺乳第 10 天口服投予單一劑量 50 毫克/公斤之後，*dolutegravir* 是分泌進入乳汁的主要藥物相關成分，且最高乳汁濃度約為投藥後 8 小時所觀察到之母體血中濃度的 1.3 倍。

Rilpivirine：在動物方面，目前尚未進行過任何直接評估 *rilpivirine* 分泌進入乳汁之作用的研究；不過，*rilpivirine* 會經由授乳大鼠之乳汁而出現在仔鼠的血漿中(劑量最高達 400 毫克/公斤/日)。

8.3 女性和男性之生育能力

具生育力之病人在服用 JULUCA 期間，如果正主動嘗試懷孕或確認在懷孕第一孕期，應評估繼續 JULUCA 治療的風險與效益，並與病人討論是否應考慮轉換成其他替代藥物治療 [參見警語及注意事項(5.3)、特殊族群之使用(8.1)]。

驗孕：

建議具生育力之女性在開始服用 JULUCA 前進行驗孕[參見劑量與用法(2.1)]。

避孕：

應建議服用 JULUCA 之具生育力女性持續地使用有效的避孕措施。

8.4 兒童之使用

JULUCA 用於兒童病人的安全性與療效尚未確立。

8.5 老年人之使用

由於 JULUCA 的臨床試驗並未納入足夠的 65 歲(含)以上的受試者，因此無法確認其治療反應是否和較年輕的受試者不同。一般而言，對老年病人投予 JULUCA 時都應謹慎，因為他們較常併有肝、腎或心臟功能減弱的問題，也較常併有其他疾病或合併使用其他藥物治療 [參見臨床藥理學(12.3)]。

8.6 腎功能不全

對輕度或中度腎功能不全(肌酸酐廓清率高於或等於 30 毫升/分鐘)的病人，並不須調整劑量[參見臨床藥理學(12.3)]。對重度腎功能不全(肌酸酐廓清率低於 30 毫升/分鐘)或患有末期腎病的病人，建議加強針對不良反應的監測。

8.7 肝功能不全

對輕度至中度肝功能不全(Child-Pugh 評分為 A 或 B)的病人，並不須調整劑量。目前並不確知重度肝功能不全(Child-Pugh 評分為 C)對 dolutegravir 或 rilpivirine 之藥物動力學的影響[參見臨床藥理學(12.3)]。

10 過量

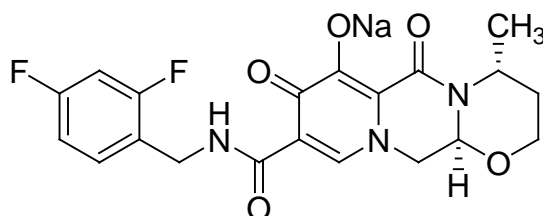
對 JULUCA 使用過量，目前並無任何已知的特定治療方式。如果用藥過量，應對病人進行監測，並視需要施以標準支持性治療，包括監測生命徵象與 ECG (QT 間期)，以及觀察病

人的臨床狀態。由於 **dolutegravir** 與 **rilpivirine** 都會與血漿蛋白高度結合，因此不太可能透過透析將其明顯移除。

11 性狀說明

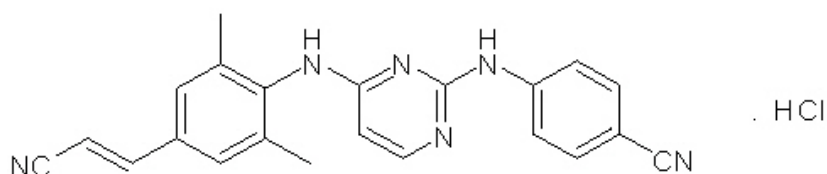
JULUCA 是一種固定劑量複方錠劑，含有 **dolutegravir** (**dolutegravir sodium**) (一種 INSTI) 與 **rilpivirine** (**rilpivirine hydrochloride**) (一種 NNRTI)。

Dolutegravir sodium 的化學名為 sodium (4*R*,12*aS*)-9-[[[(2,4-difluorophenyl)methyl]carbamoyl]-4-methyl-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12*a*-hexahydro-2*H*-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-*b*][1,3]oxazin-7-olate。其實驗式為 $C_{20}H_{18}F_2N_3NaO_5$ ，分子量為 441.36 克/莫耳。其結構式如下：



Dolutegravir sodium 為白色至淡黃色的粉末，微溶於水。

Rilpivirine hydrochloride 的化學名為 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 克/莫耳。**Rilpivirine hydrochloride** 的結構式如下：



Rilpivirine hydrochloride 為白色至幾近白色的粉末。**Rilpivirine hydrochloride** 在廣泛的 pH 值範圍內都幾不溶水。

JULUCA 為口服用錠劑。每顆膜衣錠含有 50 毫克 **dolutegravir** (相當於 52.6 毫克 **dolutegravir sodium**) 與 25 毫克 **rilpivirine** (相當於 27.5 毫克 **rilpivirine hydrochloride**) 等活性成分，以及交聯羧甲基纖維素鈉、D-甘露醇、單水乳糖、硬脂酸鎂、微晶纖維素、聚山梨醇酯 20、聚維酮 K29/32 與 K30、矽化微晶纖維素、羧甲基澱粉鈉及反丁烯二酸硬脂酸鈉等非活性成分。錠劑的膜衣含有紅色氧化鐵、黃色氧化鐵、聚乙二醇/PEG、聚乙烯醇-部份水解、滑石粉及二氧化鈦等非活性成分。

12 臨床藥理學

12.1 作用機制

JULUCA 為由 HIV-1 抗反轉錄病毒藥物 **dolutegravir** 與 **rilpivirine** 所構成的固定劑量複合配方 [參見微生物學(12.4)]。

12.2 藥效學

心臟電氣生理學

目前尚未研究過 JULUCA 對 QT 間期的影響。

在一項隨機分組安慰劑對照性交叉試驗中，42 位健康受試者依隨機次序口服投予單劑安慰劑、dolutegravir 250 毫克懸液(暴露量約為 50 毫克每日一次之劑量所達到之穩定狀態暴露量的 3 倍)、以及 moxifloxacin 400 毫克(活性對照藥物)。就 dolutegravir 組而言，以基礎值及安慰劑進行修正後，利用 Fridericia 校正法分析而得的最大平均 QTc 變化(QTcF)為 2.4 毫秒(單邊分析 95% CI 上限：4.9 毫秒)。在投藥後 24 小時期間，dolutegravir 並不會延長 QTc 間期。

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差異(95%信賴區間上限)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 75 毫克及 300 毫克每日一次(分別為建議劑量的 3 倍與 12 倍)的 rilpivirine 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差異(95%信賴區間上限)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[參見藥物交互作用(7.4)]。

對腎功能的影響

一項開放性、隨機、三組、平行設計的安慰劑對照試驗曾針對健康受試者(n=37)連續 14 天投予 dolutegravir 50 毫克每日一次(n=12)、dolutegravir 50 毫克每日兩次(n=13)或安慰劑每日一次(n=12)，藉以評估 dolutegravir 對腎功能的影響。在投予 50 毫克每日一次(降低 9%)及投予 50 毫克每日兩次(降低 13%)的受試者中，投藥 14 天之後，兩種劑量的 dolutegravir 都伴有肌酸酐廓清率降低的現象(評估依據為 24 小時尿液收集的檢測結果)。和安慰劑相比較，兩種劑量的 dolutegravir 對實際腎絲球體過濾率(評估依據為探測藥物 iohexol 的廓清率)或有效腎臟血漿流量(評估依據為探測藥物 para-amino hippurate 的廓清率)都沒有明顯影響。

12.3 藥物動力學

吸收、分佈、代謝與排泄

JULUCA 之個別成分的藥物動力學(PK)特性如表 5 所示。重複劑量的藥物動力學參數如表 6 所示。

表 5. JULUCA 之個別成分的藥物動力學特性

	Dolutegravir	Rilpivirine
吸收		
T _{max} (小時)	3	4

中脂食物 ^a 的影響(相較於空腹)	AUC 比率 1.87 (1.54, 2.26)	AUC 比率 1.57 (1.24, 1.98)
高脂食物 ^a 的影響(相較於空腹)	AUC 比率 1.87 (1.53, 2.29)	AUC 比率 1.72 (1.36, 2.16)
分佈		
人類血漿蛋白結合率(%)	~99	~99
蛋白結合率數據來源	體外試驗	體外試驗
血液-血漿比值	0.5	0.7
代謝		
主要代謝途徑	UGT1A1 CYP3A (少量)	CYP3A
排除		
主要排除途徑	代謝	代謝
t _{1/2} (小時)	14	50
依據 ¹⁴ C 總量，排入糞便的劑量比例(原形藥物) (%) ^b	31 (<1)	6.5 (<1)
依據 ¹⁴ C 總量，排入尿液的劑量比例(原形藥物) (%) ^b	64 (53)	85 (25)

^a PK 參數的幾何平均值比率(進食/空腹)與(90%信賴區間)。高熱量/高脂食物≈900 大卡，56%源自脂肪。中脂食物≈625 大卡，32%源自脂肪。僅隨高蛋白營養飲品服用 rilpivirine 時，暴露量會比隨食物服用時低 50%。

^b 質量平衡試驗：投予單一劑量 [¹⁴C] dolutegravir 或 [¹⁴C] rilpivirine。

表 6. JULUCA 之個別成分的重複劑量藥物動力學特性

參數平均值(CV%)	Dolutegravir ^a	Rilpivirine ^a
C _{max} (mcg/mL)	3.67 (20)	0.13 (54) ^b
AUC _{tau} (mcg/h/mL)	53.6 (27)	2.2 (38)
C _{trough} (mcg/mL)	1.11 (46)	0.08 (44)

^a 根據採用未曾接受 ART 治療並於試驗中接受 50 毫克 dolutegravir 每日一次或 25 毫克 rilpivirine 每日一次治療之成人病人的整合資料所進行的族群藥物動力學分析。

^b 在一項針對未曾接受 ART 治療並於試驗中接受 25 毫克 rilpivirine 每日一次治療之成人病人所進行的藥物動力學子研究中所觀察到的 C_{max}。

特殊族群

兒童病人：目前尚未針對兒童病人研究過 dolutegravir 加 rilpivirine 的藥物動力學 [參見特殊族群之使用(8.4)]。

老年病人：針對個別成分之研究所進行的族群藥物動力學分析顯示，年齡對 dolutegravir 或 rilpivirine 的藥物動力學並不會造成具臨床關聯性的影響。在 65 歲(含)以上之受試者中的藥物動力學資料相當有限 [參見特殊族群之使用(8.5)]。

腎功能不全的病人：族群藥物動力學分析的結果顯示，輕度與中度腎功能不全對 dolutegravir 的暴露量並不會造成具臨床關聯性的影響。在重度腎功能不全(肌酸酐廓清率低於 30 毫升/分鐘)的受試者中(n=8)，和條件相當的健康對照受試者相比較，dolutegravir 的 AUC、C_{max} 與 C₂₄ 分別會降低 40%、23% 及 43%。目前尚無足夠的資訊能對須進行透析治療的病人建議 dolutegravir 的適當劑量[參見特殊族群之使用(8.6)]。

族群藥物動力學分析的結果顯示，輕度腎功能不全對 rilpivirine 的暴露量並不會造成具臨床關聯性的影響。Rilpivirine 在中度或重度腎功能不全病人、末期腎病人或須進行透析治療之病人中的藥物動力學相關資料極為有限或無任何資料。

肝功能不全的病人：在中度肝功能不全(Child-Pugh 評分為 B)的受試者中(n=8)，dolutegravir 的暴露量和條件相當的健康對照受試者大致相同。目前尚未研究過重度肝功能不全(Child-Pugh 評分為 C)對 dolutegravir 之藥物動力學的影響。

和條件相當的對照受試者相比較，在輕度肝功能不全(Child-Pugh 評分為 A)的受試者中(n=8)，rilpivirine 的暴露量高出了 47%，在中度肝功能不全(Child-Pugh 評分為 B)的受試者中(n=8)則高出了 5%。目前尚未研究過重度肝功能不全(Child-Pugh 評分為 C)對 rilpivirine 之藥物動力學的影響[參見特殊族群之使用(8.7)]。

合併感染 HBV/HCV 的病人：族群藥物動力學分析的結果顯示，合併感染 C 型肝炎病毒對 dolutegravir 或 rilpivirine 的暴露量都不會造成具臨床關聯性的影響。合併感染 B 型肝炎的病人都被排除於 dolutegravir 合併 rilpivirine 治療的試驗之外。

性別和種族：針對個別成分之研究所進行的族群藥物動力學分析顯示，性別和種族對 dolutegravir 或 rilpivirine 的藥物動力學都不會造成具臨床關聯性的影響。

懷孕與產後：Rilpivirine: 在服用 rilpivirine 每日 25 毫克作為部分抗反轉錄病毒治療藥物之後，懷孕期間的總 rilpivirine 暴露(C_{0h} and AUC) (第二孕期與第三孕期相似)約比產後期間(6 至 12 週)低 30% 至 40% (見表 7)。但是，懷孕期間的暴露，相較於以含 rilpivirine 治療之第 3 期試驗所得之暴露，並無顯著差異。依據 rilpivirine 的暴露-反應關係，這樣的差異對於病毒學受抑制的病人不會有臨床上的影響。第二、第三孕期及產後期間的 rilpivirine 蛋白質結合率相似(>99%)。

表 7. 第二、第三孕期及產後期間 rilpivirine 之藥物動力學結果^a

總 Rilpivirine 之藥物動力學 (mean ± SD)	產後期間 (6 至 12 週) (n = 11)	第二孕期 (n = 15)	第三孕期 (n = 13)
C _{0h} (ng/mL)	111 ± 69.2	65.0 ± 23.9	63.5 ± 26.2
C _{min} (ng/mL)	84.0 ± 58.8	54.3 ± 25.8	52.9 ± 24.4
C _{max} (ng/mL)	167 ± 101	121 ± 45.9	123 ± 47.5
T _{max} (h), median (range)	4.00 (2.03-25.08)	4.00 (1.00-9.00)	4.00 (2.00-24.93)
AUC _{24h} (ng.h/mL)	2,714 ± 1,535	1,792 ± 711	1,762 ± 662

^a 在服用 rilpivirine 每日 25 毫克作為部分抗反轉錄病毒治療藥物的總 rilpivirine 暴露。

藥物交互作用研究

單方投予 dolutegravir 或 rilpivirine 與其他可能的併用藥物，或使用藥物動力學交互作用探測藥物進行藥物交互作用試驗研究。體外試驗顯示，dolutegravir 並不會抑制(IC_{50} 高於 50 μM)下列酵素或運輸蛋白的作用：CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A、UGT1A1、UGT2B7、P-gp、BCRP、膽鹽輸出幫浦(BSEP)、有機陰離子運輸多肽(OATP)1B1、OATP1B3、OCT1、多重抗藥性相關蛋白(MRP)2 或 MRP4。體外試驗顯示，dolutegravir 並不會誘導 CYP1A2、CYP2B6 或 CYP3A4 的作用。

體外試驗顯示，dolutegravir 會抑制腎臟 OCT2 ($IC_{50}=1.93 \mu M$)與 MATE1 ($IC_{50}=6.34 \mu M$)的作用。在體內，dolutegravir 會抑制 OCT2，也可能會抑制 MATE1 的作用，從而抑制腎小管肌酸酐分泌作用。Dolutegravir 可能會升高透過 OCT2 或 MATE1 排出體外之藥物(如 dofetilide 與 metformin)的血中濃度[參見禁忌(4)、藥物交互作用(7.4)]。

體外試驗顯示，dolutegravir 會抑制基底側端腎臟運輸蛋白有機陰離子運輸蛋白(OAT)1 ($IC_{50}=2.12 \mu M$)與 OAT3 ($IC_{50}=1.97 \mu M$)的作用。不過，在體內，dolutegravir 並不會改變 tenofovir 或 para-amino hippurate (OAT1 與 OAT3 的受質)的血中濃度。

Dolutegravir 是透過 UGT1A1 的作用進行代謝，也有部份會透過 CYP3A 的作用進行代謝。體外試驗顯示，dolutegravir 也是 UGT1A3、UGT1A9、BCRP 及 P-gp 的作用受質。體外試驗顯示，dolutegravir 並非 OATP1B1 或 OATP1B3 的作用受質。

Rilpivirine 主要是透過 CYP3A 的作用進行代謝。Rilpivirine 25 毫克每日一次不太可能會對透過 CYP 酵素代謝之藥物的暴露量造成具臨床關聯性的影響。

針對與 dolutegravir 或 rilpivirine 相關的已確立及其他可能具重要意義之藥物交互作用的給藥建議已列於表 4 [參見藥物交互作用(7.4)]。

表 8. Dolutegravir 對併用藥物之藥物動力學的影響

併用藥物 和劑量	Dolutegravir 的劑量	n	併用藥物合併/未合併 Dolutegravir 時 之藥物動力學參數的 幾何平均值比率(90% CI) 無任何影響=1.00		
			C _{max}	AUC	C _τ 或 C ₂₄
Daclatasvir 60 毫克每日一次	50 毫克 每日一次	12	1.03 (0.84 至 1.25)	0.98 (0.83 至 1.15)	1.06 (0.88 至 1.29)
Ethinyl estradiol 0.035 毫克	50 毫克 每日兩次	15	0.99 (0.91 至 1.08)	1.03 (0.96 至 1.11)	1.02 (0.93 至 1.11)
Metformin 500 毫克每日兩次	50 毫克 每日一次	15 ^a	1.66 (1.53 至 1.81)	1.79 (1.65 至 1.93)	—
Metformin 500 毫克每日兩次	50 毫克 每日兩次	15 ^a	2.11 (1.91 至 2.33)	2.45 (2.25 至 2.66)	—
Methadone 16 至 150 毫克	50 毫克 每日兩次	11	1.00 (0.94 至 1.06)	0.98 (0.91 至 1.06)	0.99 (0.91 至 1.07)
Midazolam 3 毫克	25 毫克 每日一次	10	—	0.95 (0.79 至 1.15)	—
Norelgestromin 0.25 毫克	50 毫克 每日兩次	15	0.89 (0.82 至 0.97)	0.98 (0.91 至 1.04)	0.93 (0.85 至 1.03)

^a 受試者人數係表示接受評估的最多受試者人數。

表 9. 併用藥物對 Dolutegravir 之藥物動力學的影響

併用藥物 和劑量	Dolutegravir 的劑量	n	Dolutegravir 合併/未合併併用藥物時 之藥物動力學參數的 幾何平均值比率(90% CI) 無任何影響=1.00		
			C _{max}	AUC	C _τ 或 C ₂₄
制酸劑(MAALOX) 同時投藥	單劑 50 毫克	16	0.28 (0.23 至 0.33)	0.26 (0.22 至 0.32)	0.26 (0.21 至 0.31)
制酸劑(MAALOX) 於投予 dolutegravir 2 小 時後投藥	單劑 50 毫克	16	0.82 (0.69 至 0.98)	0.74 (0.62 至 0.90)	0.70 (0.58 至 0.85)
碳酸鈣 1,200 毫克 同時投藥(空腹)	單劑 50 毫克	12	0.63 (0.50 至 0.81)	0.61 (0.47 至 0.80)	0.61 (0.47 至 0.80)
碳酸鈣 1,200 毫克 同時投藥(餐後)	單劑 50 毫克	11	1.07 (0.83 至 1.38)	1.09 (0.84 至 1.43)	1.08 (0.81 至 1.42)
碳酸鈣 1,200 毫克 於投予 dolutegravir 2 小 時後投藥	單劑 50 毫克	11	1.00 (0.78 至 1.29)	0.94 (0.72 至 1.23)	0.90 (0.68 至 1.19)

Carbamazepine 300 毫克每日兩次	50 毫克 每日一次	16 ^c	0.67 (0.61 至 0.73)	0.51 (0.48 至 0.55)	0.27 (0.24 至 0.31)
Daclatasvir 60 毫克每日一次	50 毫克 每日一次	12	1.29 (1.07 至 1.57)	1.33 (1.11 至 1.59)	1.45 (1.25 至 1.68)
Ferrous fumarate 324 毫克 同時投藥(空腹)	單劑 50 毫克	11	0.43 (0.35 至 0.52)	0.46 (0.38 至 0.56)	0.44 (0.36 至 0.54)
Ferrous fumarate 324 毫克 同時投藥(餐後)	單劑 50 毫克	11	1.03 (0.84 至 1.26)	0.98 (0.81 至 1.20)	1.00 (0.81 至 1.23)
Ferrous fumarate 324 毫克 於投予 dolutegravir 2 小 時後投藥	單劑 50 毫克	10	0.99 (0.81 至 1.21)	0.95 (0.77 至 1.15)	0.92 (0.74 至 1.13)
綜合維他命(One-A-Day) 同時投藥	單劑 50 毫克	16	0.65 (0.54 至 0.77)	0.67 (0.55 至 0.81)	0.68 (0.56 至 0.82)
Omeprazole 40 毫克每日一次	單劑 50 毫克	12	0.92 (0.75 至 1.11)	0.97 (0.78 至 1.20)	0.95 (0.75 至 1.21)
Prednisone 60 毫克每日一次，漸減	50 毫克 每日一次	12	1.06 (0.99 至 1.14)	1.11 (1.03 至 1.20)	1.17 (1.06 至 1.28)
Rifampin ^a 600 毫克每日一次	50 毫克 每日兩次	11	0.57 (0.49 至 0.65)	0.46 (0.38 至 0.55)	0.28 (0.23 至 0.34)
Rifampin ^b 600 毫克每日一次	50 毫克 每日兩次	11	1.18 (1.03 至 1.37)	1.33 (1.15 至 1.53)	1.22 (1.01 至 1.48)
Rifabutin 300 毫克每日一次	50 毫克 每日一次	9	1.16 (0.98 至 1.37)	0.95 (0.82 至 1.10)	0.70 (0.57 至 0.87)

^a 比較的方式為 rifampin 與 dolutegravir 50 毫克每日兩次併用和 dolutegravir 50 毫克每日兩次相比較。

^b 比較的方式為 rifampin 與 dolutegravir 50 毫克每日兩次併用和 dolutegravir 50 毫克每日一次相比較。

^c 受試者人數係表示接受評估的最多受試者人數。

表 10. Rilpivirine 對併用藥物之藥物動力學的影響

併用藥物 和劑量	Rilpivirine 的劑量	n	併用藥物合併/未合併 EDURANT 時 之藥物動力學參數的 幾何平均值比率(90% CI) 無任何影響=1.00		
			C _{max}	AUC	C _{min}
Acetaminophen 單劑 500 毫克	150 毫克 每日一次 ^a	16	0.97 (0.86 至 1.10)	0.91 (0.86 至 0.97)	NA
Atorvastatin 40 毫克每日一次	150 毫克 每日一次 ^a	16	1.35 (1.08 至 1.68)	1.04 (0.97 至 1.12)	0.85 (0.69 至 1.03)

2-hydroxy-atorvastatin			1.58 (1.33 至 1.87)	1.39 (1.29 至 1.50)	1.32 (1.10 至 1.58)
4-hydroxy-atorvastatin			1.28 (1.15 至 1.43)	1.23 (1.13 至 1.33)	NA
Chlorzoxazone 單劑 500 毫克，於投予 rilpivirine 2 小時後投藥	150 毫克 每日一次 ^a	16	0.98 (0.85 至 1.13)	1.03 (0.95 至 1.13)	NA
Digoxin 單劑 0.5 毫克	25 毫克 每日一次	22	1.06 (0.97 至 1.17)	0.98 (0.93 至 1.04) ^c	NA
Ethinylestradiol 0.035 毫克每日一次	25 毫克 每日一次	17	1.17 (1.06 至 1.30)	1.14 (1.10 至 1.19)	1.09 (1.03 至 1.16)
Norethindrone 1 毫克每日一次			0.94 (0.83 至 1.06)	0.89 (0.84 至 0.94)	0.99 (0.90 至 1.08)
Ketoconazole 400 毫克每日一次	150 毫克 每日一次 ^a	14	0.85 (0.80 至 0.90)	0.76 (0.70 至 0.82)	0.34 (0.25 至 0.46)
Methadone 60-100 毫克每日一次， 採用個人化劑量 R(-) methadone	25 毫克 每日一次	13	0.86 (0.78 至 0.95)	0.84 (0.74 至 0.95)	0.78 (0.67 至 0.91)
S(+) methadone			0.87 (0.78 至 0.97)	0.84 (0.74 至 0.96)	0.79 (0.67 至 0.92)
Metformin 單劑 850 毫克	25 毫克 每日一次	20	1.02 (0.95 至 -1.10)	0.97 (0.90 至 1.06) ^b	NA
Omeprazole 20 毫克每日一次	150 毫克 每日一次 ^a	15	0.86 (0.68 至 1.09)	0.86 (0.76 至 0.97)	NA
Rifampin 600 毫克每日一次	150 毫克 每日一次 ^a	16	1.02 (0.93 至 1.12)	0.99 (0.92 至 1.07)	NA
25-desacetyl-rifampin			1.00 (0.87 至 1.15)	0.91 (0.77 至 1.07)	NA
Sildenafil 單劑 50 毫克	75 毫克 每日一次 ^a	16	0.93 (0.80 至 1.08)	0.97 (0.87 至 1.08)	NA
N-desmethyl-sildenafil			0.90 (0.80 至 1.02)	0.92 (0.85 至 0.99) ^c	NA
Simeprevir 150 毫克每日一次	25 毫克 每日一次	21	1.10 (0.97 至 1.26)	1.06 (0.94 至 1.19)	0.96 (0.83 至 1.11)

CI=信賴區間；n=有數據的最多受試者人數；NA=無資料。

^a 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。

^b AUC_(0-∞)評估的 N (有數據的最多受試者人數)=15。

^c AUC_(0-last)

表 11. 併用藥物對 Rilpivirine 之藥物動力學的影響

併用藥物 和劑量	Rilpivirine 的 劑量	n	Rilpivirine 合併/未合併併用藥物時 之藥物動力學參數的 幾何平均值比率(90% CI) 無任何影響=1.00		
			C _{max}	AUC	C _{min}
Acetaminophen 單劑 500 毫克	150 毫克 每日一次 ^a	16	1.09 (1.01 至 1.18)	1.16 (1.10 至 1.22)	1.26 (1.16 至 1.38)
Atorvastatin 40 毫克每日一次	150 毫克 每日一次 ^a	16	0.91 (0.79 至 1.06)	0.90 (0.81 至 0.99)	0.90 (0.84 至 0.96)
Chlorzoxazone 單劑 500 毫克，於投予 rilpivirine 2 小時後投藥	150 毫克 每日一次 ^a	16	1.17 (1.08 至 1.27)	1.25 (1.16 至 1.35)	1.18 (1.09 至 1.28)
Ethinylestradiol/ Norethindrone 0.035 毫克每日一次/ 1 毫克每日一次	25 毫克 每日一次	15	↔ ^b	↔ ^b	↔ ^b
Famotidine 單劑 40 毫克，於投予 rilpivirine 的 12 小時之 前投藥	單劑 150 毫克 ^a	24	0.99 (0.84 至 1.16)	0.91 (0.78 至 1.07)	NA
Famotidine 單劑 40 毫克，於投予 rilpivirine 的 2 小時之前 投藥	單劑 150 毫克 ^a	23	0.15 (0.12 至 0.19)	0.24 (0.20 至 0.28)	NA
Famotidine 單劑 40 毫克，於投予 rilpivirine 4 小時後投藥	單劑 150 毫克 ^a	24	1.21 (1.06 至 1.39)	1.13 (1.01 至 1.27)	NA
Ketoconazole 400 毫克每日一次	150 毫克 每日一次 ^b	15	1.30 (1.13 至 1.48)	1.49 (1.31 至 1.70)	1.76 (1.57 至 1.97)
Methadone 60-100 毫克每日一次， 採用個人化劑量	25 毫克 每日一次	12	↔ ^b	↔ ^b	↔ ^b
Omeprazole 20 毫克每日一次	150 毫克 每日一次 ^a	16	0.60 (0.48 至 0.73)	0.60 (0.51 至 0.71)	0.67 (0.58 至 0.78)
Rifabutin 300 毫克每日一次	25 毫克 每日一次	18	0.69 (0.62 至 0.76)	0.58 (0.52 至 0.65)	0.52 (0.46 至 0.59)
Rifabutin 300 毫克每日一次	50 毫克 每日一次	18	1.43 (1.30 至 1.56)	1.16 (1.06 至 1.26)	0.93 (0.85 至 1.01)
(進行比較時的參考組為單獨投予 rilpivirine 25 毫克每日一次)					

Rifampin 600 毫克每日一次	150 毫克 每日一次 ^a	16	0.31 (0.27 至 0.36)	0.20 (0.18 至 0.23)	0.11 (0.10 至 0.13)
Sildenafil 單劑 50 毫克	75 毫克 每日一次 ^a	16	0.92 (0.85 至 0.99)	0.98 (0.92 至 1.05)	1.04 (0.98 至 1.09)
Simeprevir 150 毫克每日一次	25 毫克 每日一次	23	1.04 (0.95 至 1.13)	1.12 (1.05 至 1.19)	1.25 (1.16 至 1.35)

CI=信賴區間；n=有數據的最多受試者人數；NA=無資料；↔=無任何變化。

^a 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。

^b 以歷史對照組為基礎進行比較。

12.4 微生物學

作用機制

Dolutegravir 會與 HIV 嵌合酶的活性部位結合，從而抑制此嵌合酶的作用，並阻斷反轉錄病毒去氧核糖核酸(DNA)之嵌合過程中的鏈轉移步驟，這也是 HIV 複製週期中的必要步驟。在採用純化之 HIV-1 嵌合酶與預處理之 DNA 受質所進行的鏈轉移生化分析中，所測得的 IC₅₀ 值為 2.7 nM 與 12.6 nM。

Rilpivirine 是一種可對抗 HIV-1 的 diarylpyrimidine 類 NNRTI，並會對 HIV-1 的反轉錄酶(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 γ 。

細胞培養試驗中的抗病毒活性

在周邊血液單核球(PBMCs)與 MT-4 細胞中，dolutegravir 可對野生型 HIV-1 的實驗室病毒株產生抗病毒活性，平均 EC₅₀ 值為 0.5 nM 至 2.1 nM (0.21 至 0.85 ng/mL)。在一項利用臨床分離病毒株的嵌合酶編碼區所進行的病毒嵌合酶敏感性分析中，dolutegravir 可對 13 種臨床表現各異的亞型 B 分離病毒株產生抗病毒活性，平均 EC₅₀ 值為 0.52 nM。在細胞培養試驗中，dolutegravir 可對試驗盤中的 HIV-1 臨床分離病毒株(M 群[亞型 A、B、C、D、E、F 及 G]各有 3 株，O 群有 3 株)產生抗病毒活性，其 EC₅₀ 值為 0.02 nM 至 2.14 nM。

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對抗活性，其對 HIV-1_{IIIb} 的中位 EC₅₀ 值為 0.73 nM (0.27 ng/mL)。Rilpivirine 可對廣泛的 HIV-1 M 群(亞型 A、B、C、D、F、G、H)主要分離病毒株產生抗病毒活性，其 EC₅₀ 值的範圍為 0.07 至 1.01 nM (0.03 至 0.37 ng/ml)，對 O 群主要分離病毒株的抗病毒活性則較低，其 EC₅₀ 值的範圍為 2.88 至 8.45 nM (1.06 至 3.10 ng/ml)。

與其他抗病毒藥物併用時的抗病毒活性

Dolutegravir 與 rilpivirine 對試驗中所有採用的抗 HIV 藥物都不會產生拮抗作用，兩者合併進行試驗時也不會對彼此產生拮抗作用。

抗藥性

細胞培養試驗：曾利用細胞培養，從各種不同的野生型 HIV-1 病毒株及亞型病毒株開始，篩選出對 dolutegravir 具抗藥性的病毒。在不同的培育方式中曾出現 E92Q、G118R、S153F 或 Y、G193E 或 R263K 等胺基酸取代反應，這些取代反應會使病毒對 dolutegravir 的敏感性降低，降幅最高可達 4 倍。

曾利用細胞培養，從不同來源及不同亞型的野生型 HIV-1，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。已發現並會使病毒對 rilpivirine 之表現型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。

達到病毒學抑制效果的受試者：在經過整合的 SWORD-1 與 SWORD-2 試驗中，到第 48 週時，各治療組分別有 2 位受試者發生確定病毒學治療失敗(於任何時間點)。Dolutegravir/rilpivirine 組的 2 位受試者在出現反彈現象時帶有可檢出的抗藥性取代反應。其中一位受試者在第 36 週時帶有 NNRTI 抗藥性相關取代反應 K101K/E，但對 rilpivirine 的敏感性並未降低(倍數變化=1.2)，在確定停藥的門診中，並未帶有任何 INSTI 抗藥性相關取代反應，對 dolutegravir 的敏感性也未降低(倍數變化低於 2)，且 HIV-1 RNA 低於 50 copies/mL。另一位受試者在基礎期(透過探測性 HIV 前病毒 DNA 檔案定序分析)與第 24 週時(透過傳統的定序分析)帶有 dolutegravir 抗藥性相關取代反應 G193E，但第 24 週時對 dolutegravir 的敏感性並未降低(倍數變化=1.02)。在另外 2 位目前抗反轉錄病毒療法比較組的受試者中，並未發現任何抗藥性相關取代反應。

交叉抗藥性

Dolutegravir：曾針對 60 種具 INSTI 抗藥性的定點突變 HIV-1 病毒(其中 28 種帶有單一取代反應，另外 32 種則是帶有 2 種或更多種取代反應)評估其對 dolutegravir 的敏感性。單一的 INSTI 抗藥性取代反應 T66K、I151L 及 S153Y 會使病毒的 dolutegravir 敏感性降低 2 倍以上(範圍：參考值的 2.3 倍至 3.6 倍)。合併發生多種取代反應，包括 T66K/L74M；E92Q/N155H；G140C/Q148R；G140S/Q148H、R 或 K；Q148R/N155H；T97A/G140S/Q148，以及發生於 E138/G140/Q148 的取代反應，會使病毒的 dolutegravir 敏感性降低 2 倍以上(範圍：參考值的 2.5 倍至 21 倍)。

Rilpivirine：綜合考慮所有細胞培養試驗及臨床試驗的資料，當治療前出現下列任何胺基酸取代反應時，即可能會影響 rilpivirine 的抗病毒活性：K101E 或 P；E138A、G、K、R 或 Q；V179L；Y181C、I 或 V、Y188L；H221Y；F227C；M230I 或 L。

曾觀察到 NNRTIs 在定點突變病毒中引發交叉抗藥性的現象。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導致病毒對 rilpivirine 的敏感性降低。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(倍數變化範圍：3.7 至 554)。

Efavirenz、etravirine及/或nevirapine在病毒學治療失敗之後可能會引發交叉抗藥性，並可能會引發rilpivirine抗藥性。

13 非臨床毒理學

13.1 致癌性、致突變性、生育力損害

致癌性

曾以鼯鼠和大鼠進行為期兩年的 dolutegravir 致癌性試驗。鼯鼠的最高投予劑量為 500 毫克/公斤，大鼠的最高投予劑量為 50 毫克/公斤。在鼯鼠的試驗中，在最高試驗劑量下並未發現藥物相關腫瘤發生率明顯升高的現象，此劑量所達到的 dolutegravir AUC 暴露量要比人類在 50 毫克每日一次之建議劑量下所達到的暴露量高出約 20 倍。在大鼠的試驗中，在最高試驗劑量下並未發現藥物相關腫瘤發生率明顯升高的現象，此劑量所達到的 dolutegravir AUC 暴露量要比人類在 50 毫克每日一次之建議劑量下所達到的暴露量高出約 17 倍。

曾透過對鼯鼠和大鼠灌食投藥最長達 104 週的方式來評估 rilpivirine 的致癌性。鼯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藥物相關腫瘤。在鼯鼠的試驗中，投予 rilpivirine 的公鼠及母鼠都出現肝細胞腫瘤。在鼯鼠中所觀察到之肝細胞作用可能具有齧齒類動物特性。在致癌性研究中的最低試驗劑量下，rilpivirine 的全身暴露量(以 AUC 計算)要比人類於建議劑量下(25 毫克每日一次)所達到的暴露量高出 21 倍(鼯鼠)與 3 倍(大鼠)。

致突變性

在細菌回復突變分析、鼯鼠淋巴瘤分析或活體齧齒類動物微核分析中，dolutegravir 皆未出現基因毒性。

在體外 Ames 回復突變分析及體外染色體誘裂性鼯鼠淋巴瘤分析中，不論含有或不合代謝活化系統，rilpivirine 的試驗結果皆呈陰性反應。利用鼯鼠所進行的活體微核試驗顯示，rilpivirine 並不會引發染色體損害。

生育力損害

在大鼠的試驗中，在暴露量較人類於 50 毫克每日一次之劑量下所達到之暴露量高出約 33 倍的劑量下，dolutegravir 並不會影響公大鼠或母大鼠的生育力。

在 rilpivirine 對生育力的影響方面，目前並無任何人體研究的資料可供參考。在一項以大鼠進行的研究中，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。此劑量所達到的暴露量要比人類於 25 毫克每日一次之建議劑量下所達到的暴露量高出約 40 倍。

14 臨床試驗

14.1 針對轉換成 JULUCA 之成人受試者所進行的臨床試驗

JULUCA 的療效已在 2 項針對達到病毒學抑制效果之病人從其目前之抗反轉錄病毒療法轉換成 dolutegravir 加 rilpivirine 的開放性對照試驗(SWORD-1 [NCT02429791]與 SWORD-2 [NCT02422797])的資料中獲得證實。

SWORD-1 與 SWORD-2 乃是設計完全相同的 148 週、第 3 期、隨機、多中心、平行分組、不劣性試驗。在兩個 SWORD 試驗中共有 1,024 位感染 HIV-1 並已接受穩定之抑制性抗反轉錄病毒療法(包含 2 種 NRTIs 加一種 INSTI、NNRTI 或 PI)持續至少 6 個月(HIV-1 RNA 低於 50 copies/mL)、無治療失敗病史、且對 dolutegravir 或 rilpivirine 皆無已知或疑似抗藥性的成人受試者。受試者依 1:1 的比例隨機分組，一組繼續接受目前之抗反轉錄病毒療法的治療，另一組則轉換成每日投予一次 dolutegravir 加 rilpivirine。這兩項 SWORD 試驗的主要療效指標為第 48 週時達到血中 HIV-1 RNA 低於 50 copies/mL 之效果的受試者人數比例。

在基礎期時，兩試驗之合併分析的受試者年齡中位數為 43 歲(範圍：21 至 79 歲)，有 22% 為女性，20% 為非白人，11% 為 CDC 分類 C 類(AIDS)的病人，並有 11% 之病人的 CD4+ 細胞計數低於 350 cells/mm³；兩個治療組的這些特性大致相同。在合併分析中，分別有 54%、26% 及 20% 的受試者在隨機分組前使用 NNRTI、PI 或 INSTI 做為其基礎期第三治療藥物類別，兩個治療組在這方面的分布情形大致相同。

經過合併之 SWORD-1 與 SWORD-2 試驗的主要療效指標及其他結果(包括依主要基礎共變量分列的結果)如表 12 所示。SWORD-1 與 SWORD-2 之個別試驗的病毒學治療結果和合併試驗的病毒學治療結果大致相當。

表 12 在 SWORD-1 與 SWORD-2 試驗中，達到病毒學抑制效果並轉換成 JULUCA 之受試者經隨機分組治療 48 週後的合併病毒學治療結果(Snapshot 演算法)

	合併資料	
	Dolutegravir 加 Rilpivirine (n=513)	目前的抗反轉 錄病毒療法 (n=511)
HIV-1 RNA<50 copies/mL	95%	95%
治療組間差異	-0.2% (95% CI: -3.0%, 2.5%)	
HIV-1 RNA≥50 copies/mL	<1%	1%
治療組間差異	-0.6 % (95% CI:-1.7%, 0.6%)	
時間範圍內的資料未達到<50 copies/mL 因缺乏療效而停藥	0 <1%	<1%
在未達到<50 copies/mL 的情況下因其他原因 因而停藥	<1%	<1%
抗反轉錄病毒療法(ART)改變	0	<1%

無第 48 週範圍內的病毒學資料	5%	4%
因發生不良事件或死亡而中斷試驗	3%	<1%
因其他原因而中斷試驗 ^a	1%	3%
無此時間範圍內的資料，但仍繼續參與試驗	0	<1%
HIV-1 RNA<50 copies/mL 的受試者比例(%), 依基礎期分類列出		
基礎期 CD4+ (cells/mm³)		
<350	88% (n=58)	88% (n=52)
≥350	96% (n=455)	96% (n=459)
基礎期第三治療藥物類別		
INSTI	94% (n=105)	95% (n=97)
NNRTI	96% (n=275)	95% (n=278)
PI	93% (n=133)	94% (n=136)
性別		
男性	95% (n=393)	96% (n=403)
女性	93% (n=120)	91% (n=108)
種族		
白人	94% (n=421)	95% (n=400)
非裔美國人/非裔/其他	99% (n=92)	95% (n=111)
年齡(歲)		
<50	96% (n=366)	94% (n=369)
≥50	93% (n=147)	96% (n=142)

^a 其他包括如撤回同意書、無法追蹤、遷移及偏離計劃書要求等原因。

依 CD4+細胞計數、年齡、性別、種族及基礎期第三治療藥物類別等基礎特性進行分析而得的治療組間差異都大致相同。

16 包裝規格/貯存與操作

每顆 JULUCA 錠劑含有 50 毫克 dolutegravir 與 25 毫克 rilpivirine，並為粉紅色的橢圓形雙凸膜衣錠，且一面刻有「SV J3T」字樣。

30 錠瓶裝，附有可防兒童開啟的瓶蓋(內附乾燥劑)。

請置於原始包裝中保存及調劑、避免接觸濕氣、並保持藥瓶密封。請勿移除乾燥劑。

請存放於 30°C 以下的環境。

17 病人諮詢須知

嚴重皮膚與過敏反應

應囑咐病人，如果發生皮疹，應立即就醫。應告知病人，如果發生伴隨下列任何症狀的皮疹，應立即停用 JULUCA 並就醫，因為這可能是發生一種更為嚴重反應(如 DRESS 嚴重過敏)的徵兆：發燒；全身不適感；極度疲倦；肌肉或關節疼痛；皮膚起水泡或脫皮；口

腔起水泡或損傷；眼睛發炎；臉部腫脹；眼睛、嘴唇、舌頭或口腔腫脹；呼吸困難；及/或發生肝臟問題的徵兆與症狀(如皮膚或眼白泛黃、尿液暗沉或呈茶色、糞便呈灰白色、噁心、嘔吐、食慾喪失、或右側肋骨下方出現疼痛、隱痛或敏感的現象)。應囑咐病人，如果發生過敏反應，就必須接受嚴密的監視、實驗室檢查、以及適當的治療[參見警語及注意事項(5.1)]。

肝毒性

應告知病人，曾有在使用 rilpivirine 與 dolutegravir (JULUCA 的成分)期間發生肝毒性的報告[參見警語及注意事項(5.2)、不良反應(6.1)]。應告知病人，建議針對肝毒性進行監測。

胚胎-胎兒毒性

建議具生育力之病人(包括正主動嘗試懷孕的病人)，與醫療人員討論服用 JULUCA 的風險與效益，以決定在受孕到懷孕第一孕期間是否應考慮以其他替代藥物治療。如果已確認於懷孕第一孕期，應告知醫師[參見警語與注意事項(5.3)、特殊族群之使用(8.1, 8.3)]。

應建議服用 JULUCA 之具生育力女性持續地使用有效的避孕措施[參見警語與注意事項(5.3)、特殊族群之使用(8.1, 8.3)]。

憂鬱疾患

應告知病人，曾有在使用 JULUCA 成分期間發生憂鬱疾患(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、自殺意念)的報告。應囑咐病人，如果出現憂鬱症狀，應立即就醫[參見警語及注意事項(5.4)、不良反應(6.1)]。

藥物交互作用

JULUCA 可能會與許多藥物產生交互作用；因此，應囑咐病人將他們使用任何其他處方藥或非處方藥或草藥製劑(包括聖約翰草)的情形告知醫療人員[參見禁忌(4)、警語及注意事項(5.5)、藥物交互作用(7)]。

服藥指示

應囑咐病人，務必按照規律的時程每天一次隨餐服用 JULUCA，並避免漏服藥物，因為漏服藥物可能會引發抗藥性。應囑咐病人，如果漏服一劑 JULUCA，應於記起時立即隨餐服用該劑藥物。應告誡病人切勿於下次服藥時間服用兩倍劑量。應囑咐病人，單獨喝蛋白質飲品並不能取代正餐[參見臨床藥理學(12.3)]。

授乳

應囑咐 HIV-1 感染婦女不要哺乳，因為 HIV-1 可能會透過乳汁傳染給嬰兒[參見特殊族群之使用(8.2)]。

貯存

應囑咐病人將 JULUCA 存放於原始藥瓶中，以避免接觸濕氣，並應保持藥瓶密封。切勿移除乾燥劑[參見包裝規格/貯存與操作(16)]。

JULUCA、TIVICAY、TRIUMEQ 皆為 ViiV Healthcare 公司集團的註冊商標。
其他商品名皆為其各別所屬廠商的註冊商標，而非 ViiV Healthcare 公司集團的註冊商標。
這些商品的製造廠商皆不隸屬於 ViiV Healthcare 公司集團，也不能為 ViiV Healthcare 公司集團或其產品提供保證。

版 本：TW03 (US JLC 6PI: IPI 07/ Mar 2021: 21 Jul 2020)

製 造 廠：Glaxo Operations UK Limited

廠 址：Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ, UK

分包裝廠：Glaxo Wellcome S.A.

廠 址：Avda. Extremadura 3, 09400 Aranda de Duero, Burgos, Spain

藥 商：荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司

地 址：台北市忠孝西路一段66號24樓



Trade marks are owned by or licensed to the ViiV Healthcare group of companies.

©2021 ViiV Healthcare group of companies or its licensor.