

# 羅克霸持續性藥效錠 600 毫克

## RUKOBIA 600mg prolonged-release tablets

### (Fostemsavir)

衛部藥輸字第 028062 號

本藥須由醫師處方使用

#### 1 適應症與用途

RUKOBIA 合併其他抗反轉錄病毒藥物，適用於治療已有廣泛治療經驗(heavily treatment-experienced)且具多重抗藥性之第一型人類免疫不全病毒(HIV-1)感染症的成人病人，且因抗藥性、無法耐受或安全考量而致目前之抗反轉錄病毒療法失敗[參見臨床研究(14)]。

#### 2 用法用量

RUKOBIA 的建議劑量為每日兩次，每次口服一顆 600 毫克錠劑，可隨食物或不隨食物服用。[參見臨床藥理學(12.3)]。錠劑應整顆吞服，不可咀嚼、研碎或剝開錠劑。

#### 3 劑型與含量規格

每顆 RUKOBIA 持續性藥效錠含有 600 毫克 fostemsavir (相當於 725 毫克 fostemsavir tromethamine)。本錠劑為米色、橢圓形、覆有膜衣、兩面凸起的錠劑，一面刻有「SV 1V7」字樣。

#### 4 禁忌

RUKOBIA 禁用於下列病人：

- 先前曾對 fostemsavir 或 RUKOBIA 之任何成分產生過敏反應的病人。
- 合併使用強效細胞色素 P450 (CYP)3A 誘導劑的病人，因為 temsavir (fostemsavir 的活性部份)的血中濃度可能會明顯降低，這可能會導致病毒學療效反應喪失。這些藥物包括但不限於：[參見藥物交互作用(7)、臨床藥理學(12.3)]：
  - 雄性素受體抑制劑：Enzalutamide
  - 抗癲癇藥物：Carbamazepine、phenytoin
  - 抗分枝桿菌藥物：Rifampin
  - 抗腫瘤藥物：Mitotane
  - 草藥製劑：聖約翰草(貫葉連翹 *Hypericum perforatum*)

## 5 警語及注意事項

### 5.1 免疫重建發炎症候群 (IRIS)

在使用複合式抗反轉錄病毒療法(包括 RUKOBIA)治療的病人中，曾有發生免疫重建症候群的報告[參見不良反應(6.1)]。在開始使用複合式抗反轉錄病毒療法治療期間，免疫系統有反應的病人可能會因無症狀或殘餘的伺機性感染(如鳥型分枝桿菌感染、巨細胞病毒感染、肺囊蟲肺炎[PCP]或結核病)而產生發炎反應，此時可能須進行進一步的評估與治療。

在免疫重建的情況下，也曾有發生自體免疫疾病(如 Graves 氏症、多發性肌炎、Guillain-Barré 症候群與自體免疫性肝炎)的報告；不過，開始發生的時間較為多變，並可能會在開始治療許多個月之後才發生。

### 5.2 在高於建議劑量的情形下可能發生心電圖 QTc 間期延長

在 2,400 毫克每日兩次(每日建議劑量的 4 倍)的劑量下，RUKOBIA 已證實會明顯延長心電圖中的 QTc 間期[參見藥物交互作用(7.4)、臨床藥理學(12.2)]。對有 QTc 間期延長病史的病人，將 RUKOBIA 與已知有引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，對原先即患有相關心臟病的病人也應謹慎使用。老年病人對藥物誘發性 QT 間期延長可能會較為敏感。

### 5.3 合併感染 B 型或 C 型肝炎病毒的病人可能發生肝臟轉胺酶升高

對合併感染 B 型及/或 C 型肝炎的病人，建議應監測肝功能生化指標。和單一感染 HIV 的受試者相比較，在合併感染 HBV 及/或 HCV 的受試者中有較高的比例出現肝臟轉胺酶升高的現象。這些轉胺酶升高現象有些與 B 型肝炎再活化相關，特別是在停止進行抗肝炎治療的情況下[參見不良反應(6.1)]。對合併感染 B 型肝炎的病人，開始使用 RUKOBIA 治療時，應評估是否開始或維持有效的 B 型肝炎治療(參見相關 B 型肝炎治療指引)。

### 5.4 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

將 RUKOBIA 和某些其他藥物併用可能會引發已知或可能具有重要意義的藥物交互作用，其中有些可能會導致[參見交互作用(4)、警語及注意事項(5.2)、藥物交互作用(7.3)、臨床藥理學(12.3)]：

- 因 temsavir 的暴露量降低而造成 RUKOBIA 的療效喪失，並可能引發抗藥性。
- 因 temsavir 的暴露量升高而可能發生心電圖 QTc 間期延長[參見藥物交互作用(7.4)]。

關於這些可能及已知具有意義之藥物交互作用的預防或處置措施，包括給藥建議，請參見表 3。在使用 RUKOBIA 治療之前與治療期間應考量發生藥物交互作用的可能性，在使用 RUKOBIA 治療期間應評估併用藥物，並應監視是否發生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更詳細的說明：

- 免疫重建發炎症候群(IRIS)[參見警語及注意事項(5.1)]。
- 心電圖 QTc 間期延長[參見警語及注意事項(5.2)]。
- 合併感染 B 型或 C 型肝炎病毒的病人可能發生肝臟轉胺酶升高[參見警語及注意事項(5.3)]。

### 6.1 臨床試驗的經驗

由於臨床試驗的執行條件差異極大，因此，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比較，也可能無法反映實務中所觀察到的發生率。

在對照性臨床試驗合併分析中，共有 620 位感染 HIV-1 的受試者接受至少一劑 RUKOBIA 治療。

RUKOBIA 的主要安全性評估乃是以一項針對 371 位經過廣泛治療之成人受試者所進行的第 3 期、部份隨機分組、跨國、多中心、雙盲、安慰劑對照試驗(BRIGHT E)的 96 週資料為依據[參見臨床研究(14)]。在隨機分組群體中，有 203 位受試者在其原先的失敗療法之外再依盲性模式使用至少一劑 RUKOBIA 600 毫克每日兩次進行 8 天的功能性單一治療，並有 69 位受試者使用安慰劑治療。第 8 天之後，除了一位之外，所有的隨機分組受試者都接受開放性 RUKOBIA 600 毫克每日兩次加最佳背景療法(OBT)的治療。在非隨機分組群體中，有 99 位受試者從第 1 天開始即接受開放性 RUKOBIA 600 毫克每日兩次加 OBT 的治療。

在 BRIGHT E 試驗中，共有 370 位受試者(271 位隨機分組，99 位非隨機分組)接受至少 1 劑 RUKOBIA 600 毫克每日兩次的治療。整體而言，使用 RUKOBIA 時所通報的不良反應大部份(81%)都屬於輕度或中度的反應。第 96 週時，因發生不良事件而停止使用 RUKOBIA 治療的受試者比例為 7% (隨機分組：5%，非隨機分組：12%)。最常導致停藥的不良事件為感染相關事件(3%接受 RUKOBIA 治療的受試者)。有 3%的受試者發生嚴重藥物反應，包括 3 個發生嚴重免疫重建發炎症候群(IRIS)的病例。

隨機分組群體的資料是 RUKOBIA 之安全性評估的構成基礎，因為非隨機分組群體中的重大共病症(與晚期 HIV 感染相關)可能會混淆因果關係的評估。在第 96 週分析中，有 ≥2%之隨機分組群體受試者通報的不良反應(所有等級)列於表 1。

表 1. 在 BRIGHTE 試驗的隨機分組群體中，有≥2%接受 RUKOBIA 加 OBT 治療之受試者通報的不良反應<sup>a</sup> (第 1 至 4 級) (第 96 週分析)

不良反應	RUKOBIA 加 OBT (n=271) <sup>b</sup>
噁心	10%
腹瀉	4%
頭痛	4%
腹痛 <sup>c</sup>	3%
消化不良	3%
疲倦 <sup>d</sup>	3%
皮疹 <sup>e</sup>	3%
睡眠障礙 <sup>f</sup>	3%
免疫重建發炎症候群	2%
嗜睡	2%
嘔吐	2%

<sup>a</sup> 不良反應的發生頻率係以經試驗主持人判定可歸因於試驗藥物的所有於治療期間出現的不良事件為依據。

<sup>b</sup> 在 272 位被納入隨機分組群體的受試者中，有 1 位接受安慰劑治療的受試者在進入試驗的開放治療期接受 RUKOBIA 治療之前即退出試驗。

<sup>c</sup> 包括下列術語：腹部不適、腹痛及上腹痛。

<sup>d</sup> 包括下列術語：疲倦與虛弱。

<sup>e</sup> 包括下列術語：皮疹、全身性皮疹、斑丘疹、癢疹及過敏性皮膚炎。

<sup>f</sup> 包括下列術語：失眠、睡眠不足、睡眠障礙、夢境異常。

非隨機分組群體中的不良反應和隨機分組群體中的觀察結果類似。在非隨機分組的受試者中，最常通報的不良反應為疲倦(7%)、噁心(6%)和腹瀉(6%)。

#### 較不常見的不良反應

以下是在 BRIGHTE 試驗的隨機分組群體中有 <2% 接受 RUKOBIA 治療之受試者發生的不良反應。這些事件被收錄在此係基於評估顯示可能存有因果關係，並且在非隨機分組群體中也有通報病例。

**心臟疾患：**心電圖 QT 間期延長。所有案例皆無症狀。

**肌肉骨骼疾患：**肌痛。

**神經系統疾患：**頭暈、味覺障礙、周邊神經病變(包括下列術語：周邊神經病變與周邊感覺神經病變)。

皮膚與皮下組織疾患：搔癢。

### 實驗室檢驗異常

在 BRIGHTE 試驗的隨機分組群體中，有≥2%之受試者發生的嚴重等級(第 3 至第 4 級)較基礎期惡化之特定實驗室檢驗異常如表 2 所示。

表 2. 在 BRIGHTE 試驗的隨機分組群體中，有≥2%接受 RUKOBIA 加 OBT 治療之受試者通報的特定實驗室檢驗異常(第 3 至 4 級) (第 96 週分析)

實驗室檢驗參數 選用術語	RUKOBIA 加 OBT (n=271 <sup>a</sup> )
ALT (>5.0 x ULN)	5%
AST (>5.0 x ULN)	4%
直接膽紅素(>ULN) <sup>b</sup>	7%
膽紅素(≥2.6 x ULN)	3%
膽固醇(≥300 mg/dL) <sup>b</sup>	5%
肌酸酐(>1.8 x ULN 或 1.5 x 基礎值)	19%
肌酸激酶(≥10 x ULN)	2%
血紅素(<9.0 g/dL)	6%
高血糖(>250 mg/dL)	4%
脂肪酶(>3.0 x ULN)	5%
低密度膽固醇(≥190 mg/dL)	4%
嗜中性白血球(≤599 cells/mm <sup>3</sup> )	4%
三酸甘油脂(>500 mg/dL)	5%
尿酸(>12 mg/dL)	3%

ULN=正常值上限。

<sup>a</sup> 百分比的計算基礎為有各項實驗室檢驗參數之基礎期後毒性等級的受試者人數(膽固醇與三酸甘油脂：221 位，LDL 膽固醇：216 位，所有其他參數：268 位)。

<sup>b</sup> 僅第 3 級(並無任何出現第 4 級檢驗值的報告)。

在非隨機分組群體中，特定實驗室檢驗異常(第 3 至 4 級)的發生率和隨機分組群體中的發生率大致相符，除了直接膽紅素(分別為 14%與 7%)、膽紅素(6%與 3%)、脂肪酶(10%與 5%)、三酸甘油脂(10%與 5%)、嗜中性白血球(7%與 4%)及白血球(6%與 1%)之外。

**血清肌酸酐的變化：**具臨床關聯性的血清肌酸酐升高現象主要都是發生於有可確認之腎功能降低危險因子的病人，包括原先即有腎病病史及/或同時使用已知會導致肌酸酐升高的藥物。RUKOBIA 與血清肌酸酐升高之間的因果關係尚未確立。

*直接膽紅素的變化*：曾在使用 RUKOBIA 治療後觀察到直接(結合)膽紅素升高的現象(表 2)。具臨床意義的病例並不常見，並且因間發性嚴重合併症(如敗血症、膽管癌或合併感染病毒性肝炎的其他併發症)而受到混淆。在其餘的病例中，直接膽紅素升高(未發生臨床黃疸)的現象通常都很短暫，未伴隨發生肝臟轉胺酶升高，並且會在繼續使用 RUKOBIA 的情況下消退。

*合併感染 B 型及/或 C 型肝炎病毒之受試者中的 ALT 與 AST 的變化*：在 BRIGHT 試驗中共收錄了 29 位合併感染 B 型肝炎及/或 C 型肝炎的受試者(隨機分組群體與非隨機分組群體合併計算)。在這些受試者中，有 14% 發生第 3 和 4 級的 ALT 與 AST 升高現象，在未合併感病毒性肝炎的受試者中則有 3% (ALT 升高)和 2% (AST 升高)。這些轉胺酶升高現象有些與 B 型肝炎再活化相關，特別是在停止抗肝炎治療的情況下[參見警語及注意事項(5.3)]。

## 7 藥物交互作用

### 7.1 RUKOBIA 對其他藥物造成影響的可能性

Temsavir 可能會因抑制有機陰離子運輸多肽(OATP)1B1/3 的作用而使 grazoprevir 或 voxilaprevir 的血中濃度升高至具臨床關聯性的程度[參見藥物交互作用(7.3)]。

將 RUKOBIA 與口服避孕藥併用時，temsavir 會升高 ethinyl estradiol 的濃度(表 3) [參見藥物交互作用(7.3)、臨床藥理學(12.3)]。

### 7.2 其他藥物對 RUKOBIA 造成影響的可能性

將 RUKOBIA 與 rifampicin (強效的 CYP3A4 誘導劑)併用會使 temsavir 的血中濃度明顯降低。將 RUKOBIA 與屬於強效 CYP3A4 誘導劑的藥物併用也可能會使 temsavir 的血中濃度明顯降低，這可能會導致病毒學療效反應喪失[參見禁忌(4)、藥物交互作用(7.3)、臨床藥理學(12.3)]。

### 7.3 已確立及其他可能具重要意義的藥物交互作用

RUKOBIA 之可能藥物交互作用資訊如表 3 所示。這些建議乃是依據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喪失療效的可能性所做出的建議[參見禁忌(4)、警語及注意事項(5.4)、臨床藥理學(12.3)]。

表 3. 已確立及其他可能具重要意義的藥物交互作用<sup>a</sup>

併用藥物的類別： 藥物名稱	對 Temsavir 及/或併 用藥物之濃度的影響	臨床建議
雄性素受體抑制劑： Enzalutamide	↓Temsavir	禁止併用，因為可能會導致 RUKOBIA 的療效喪失 [參見禁忌 (4)]。
抗癲癇藥物： Carbamazepine Phenytoin	↓Temsavir	
抗分枝桿菌藥物： Rifampin <sup>b</sup>	↓Temsavir	
抗腫瘤藥物： Mitotane	↓Temsavir	
草藥製劑： 聖約翰草(貫葉連翹)	↓Temsavir	
C 型肝炎病毒直接作用性 抗病毒劑： Grazoprevir Voxilaprevir	↑Grazoprevir ↑Voxilaprevir	併用可能會升高 grazoprevir 或 voxilaprevir 的暴露量；不過，目前並不確知暴露量升高的程度。Grazoprevir 的暴露量升高可能會使 ALT 上升的風險升高。如果可能，應使用替代的 HCV 療法。
口服避孕藥： Ethinyl estradiol <sup>b</sup>	↑Ethinyl estradiol	Ethinyl estradiol 的每日劑量不可超過 30 mcg。對帶有額外之血栓栓塞事件危險因子的病人應特別謹慎。
Statin 類藥物： Rosuvastatin <sup>b</sup> Atorvastatin Fluvastatin Pitavastatin Simvastatin	↑Rosuvastatin ↑Atorvastatin ↑Fluvastatin ↑Pitavastatin ↑Simvastatin	應使用 statin 類藥物的最低可能起始劑量，並監視是否出現與 statin 類藥物相關的不良事件。

↑ = 升高，↓ = 降低。

<sup>a</sup> 本表並非包含所有的交互作用。

<sup>b</sup> 交互作用的程度請參見臨床藥理學(12.3)。

## 7.4 會延長 QT 間期的藥物

將 RUKOBIA 與已知有引發尖端扭轉型室性心搏過速(Torsade de Pointes)之風險的藥物併用可能會升高發生尖端扭轉型室性心搏過速的風險[參見警語及注意事項(5.2)、臨床藥理學(12.2)]。將 RUKOBIA 與已知有引發尖端扭轉型室性心搏過速之風險的藥物併用時應謹慎。

## 7.5 與 RUKOBIA 不會發生具臨床意義之交相互作用的藥物

根據藥物交互作用研究的結果，下列藥物可與 RUKOBIA 併用，且不須調整劑量：atazanavir/ritonavir、buprenorphine/naloxone、cobicistat、darunavir/cobicistat、darunavir/ritonavir 合併及不合併 etravirine、etravirine、famotidine、maraviroc、methadone、norethindrone、raltegravir、ritonavir、rifabutin 合併及不合併 ritonavir、tenofovir disoproxil fumarate [參見臨床藥理學(12.3)]。

## 8 特定族群之使用

### 8.1 懷孕

#### 風險摘要

由於在懷孕期間使用 RUKOBIA 的人類資料不足，因此無法適當評估出生缺陷及流產方面的藥物相關風險。在動物生殖研究中，對懷孕大鼠於器官發生期間口服投予 fostemsavir 之後，在臨床相關的 temsavir 暴露量下，並未造成任何不良發育影響(參見試驗資料)。

#### 試驗資料

**動物試驗資料：**曾對懷孕的大鼠(50、200、600毫克/公斤/日)和兔子(25、50或100毫克/公斤/日)於懷孕第6至15天(大鼠)和第7至19天(兔子)口服投予 fostemsavir。在約相當於人類在最高人類建議劑量(MRHD)下所達到之暴露量的180倍(大鼠)與30倍(兔子的 temsavir 暴露量下，並未發現任何胎兒畸形。在兔子的試驗中，在約相當於人類在 MRHD 劑量下所達到之暴露量的60倍的 temsavir 暴露量下，曾觀察到與母體毒性相關的胚胎死亡增加的現象。在另一項藥物暴露量約相當於人類在 MRHD 劑量下所達到之暴露量的200倍的大鼠研究中，在出現母體毒性的情況下曾發生胎兒異常(顎裂、睜眼、鼻子縮短、小口畸形、口/頷錯位及舌頭突出)與胎兒體重減輕。

在一項大鼠出生前與出生後發育試驗中，曾從懷孕第6天至哺乳第20天口服投予10、50或300毫克/公斤/日之劑量的 fostemsavir。在約相當於人類在 MRHD 劑量下所達到之暴露量的130倍的母體 temsavir 暴露量下，曾觀察到新生兒存活率降低的現象(出生後7至

14天)·但未發現其他胎兒或新生兒不良影響。在約相當於人類在MRHD劑量下所達到之暴露量的35倍的母體temsavir暴露量下·並未觀察到任何胎兒或新生兒不良影響。

一項以懷孕大鼠所進行的分佈試驗顯示·fostemsavir的相關藥物成分(亦即temsavir及/或temsavir所衍生的代謝物)會通過胎盤·且可於胎兒組織中檢出。

## 8.2 授乳

### 風險摘要

建議感染 HIV-1 的母親不要哺乳·以避免產後傳染 HIV-1 的風險。

目前並不確知 RUKOBIA 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·fostemsavir 的相關藥物成分會出現於大鼠的乳汁中(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)發生與成人類似的不良反應·因此應囑咐母親在接受 RUKOBIA 治療期間不要餵哺母乳。

### 試驗資料

一項分佈試驗顯示·對產後 7 至 9 天的授乳大鼠投予單劑 fostemsavir 之後·fostemsavir 的相關藥物成分(亦即temsavir及/或temsavir所衍生的代謝物)會分泌進入大鼠的乳汁。在以大鼠進行的出生前與出生後發育試驗中·產後 11 天的檢測結果顯示·temsavir 會出現於乳汁中·且濃度與母體血漿中所測得的濃度相當。此外·母體中被認為不具有臨床意義的暴露量與子代數量減少具相關性。

## 8.4 兒童之使用

RUKOBIA 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 RUKOBIA 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不同於較年輕的受試者。一般而言·對老年病人投予 RUKOBIA 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)]。老年病人可能較容易發生藥物誘發性心電圖 QT 間期延長[參見警語及注意事項(5.2)]。

## 8.6 腎功能不全

對腎功能不全的病人或接受血液透析治療的病人·不需調整劑量[參見臨床藥理學(12.3)]。

## 8.7 肝功能不全

對輕度至重度肝功能不全(Child-Pugh 評分 A、B 或 C 級)的病人，不需調整劑量[參見臨床藥理學(12.3)]。

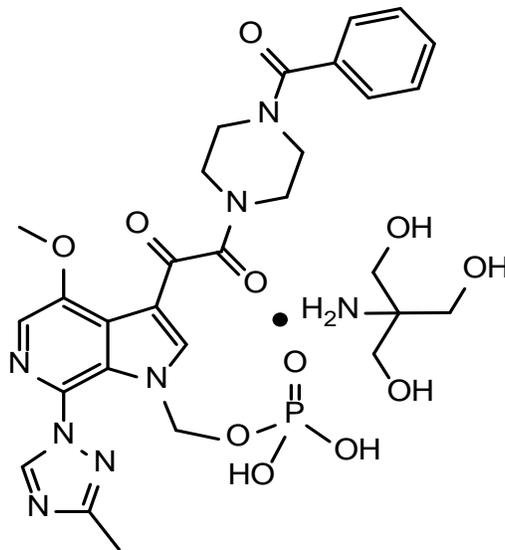
## 10 過量

RUKOBIA 使用過量並無任何已知的特定處置方式。如果用藥過量，應密切監視臨床徵兆，並視需要施以標準支持性治療，包括監測生命徵象與心電圖 (QT 間期)，以及觀察病人的臨床狀態。由於 fostemsavir 會與血漿蛋白高度結合，因此，血液透析無法將其有效移除。

## 11 性狀說明

Fostemsavir tromethamine 是 temsavir 的前驅藥，temsavir 則是一種 HIV-1 gp120 定點黏附抑制劑。

Fostemsavir tromethamine 的化學名為(3-((4-benzoyl-1-piperazinyl)(oxo)acetyl)-4-methoxy-7-(3-methyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-1-yl)methyl dihydrogen phosphate, 2-amino-2-(hydroxymethyl)-1,3-propanediol (1:1)。其實驗式為  $C_{25}H_{26}N_7O_8P \cdot C_4H_{11}NO_3$ 。其分子量為 704.6 克/莫耳(游離酸為 583.5)。其結構式如下：



Fostemsavir tromethamine 是一種白色粉末，且在 pH 大於 3.7 之水溶液中的溶解度高於 250 毫克/毫升。

RUKOBIA 持續性藥效錠係供口服使用。每顆膜衣錠含有 600 毫克 fostemsavir (相當於 725 毫克 fostemsavir tromethamine)，以及下列非活性成分：colloidal silicon dioxide、hydroxypropyl cellulose、hypromellose、magnesium stearate。錠劑的膜衣含有 iron oxide

red、iron oxide yellow、polyethylene glycol、polyvinyl alcohol、talc、titanium dioxide等非活性成分。

## 12 臨床藥理學

### 12.1 作用機制

RUKOBIA 是一種 HIV-1 抗反轉錄病毒藥物[參見微生物學(12.4)]。

### 12.2 藥效學

#### 心臟電氣生理學

在治療劑量下，RUKOBIA 並不會使 QT 間期延長至任何具臨床關聯性的程度。在建議劑量的 4 倍劑量下，QTcF 增加幅度的平均值(90%信賴區間上限)為 11.2 毫秒(13.3 毫秒)。所觀察到的 QTcF 增加幅度具有 temsavir 濃度依賴性[參見警語及注意事項(5.2)]。

#### 暴露量-反應關係

在針對治療失敗出現多重抗藥性之 HIV-1 感染受試者評估建議劑量之 RUKOBIA (600 毫克每日兩次)的第 3 期試驗中，在第 1 天至第 8 天的血中 temsavir  $C_{trough}$  與血中 HIV-1 RNA 變化之間並未發現任何關聯性。

### 12.3 藥物動力學

Fostemsavir 是其活性成分 temsavir 的前驅藥。口服給藥之後，通常無法於血漿中檢出 fostemsavir。不過，temsavir 很容易就會被吸收進入體內(表 4)。口服給藥之後，在 600 毫克至 1,800 毫克 RUKOBIA 的範圍內，血中 temsavir 暴露量( $C_{max}$  與 AUC)升高的情形會呈劑量比例關係，或略高於劑量比例關係。投予 RUKOBIA 之後，健康受試者與感染 HIV-1 之受試者中的 temsavir 藥物動力學表現大致相同。

#### 吸收、分佈、代謝與排泄

投予 RUKOBIA 之後的 temsavir 藥物動力學特性如表 4 所示。多重劑量藥物動力學參數如表 5 所示。

表 4. Temsavir 的藥物動力學特性

吸收	
絕對生體可用率(%) <sup>a</sup>	26.9
$T_{max}$ (小時)	2.0
標準食物的影響(相較於空腹) <sup>b</sup>	AUC 比率=1.10 (0.95, 1.26)
高脂食物的影響(相較於空腹) <sup>b</sup>	AUC 比率=1.81 (1.54, 2.12)
分佈	
血漿蛋白結合率(%)	88.4 (主要與 HSA 結合)
血液-血漿比值	0.74
穩定狀態分佈體積( $V_{ss}$ , 升) <sup>c</sup>	29.5

<b>排除</b>	
主要排除途徑	代謝
清除率(CL 與 CL/F <sup>d</sup> , 升/小時)	17.9 與 66.4
半衰期(小時)	11
<b>代謝</b>	
代謝途徑 <sup>e</sup>	水解(酯酶) [36.1%的口服劑量] 氧化(CYP3A4) [21.2%的口服劑量] UGT [<1%的口服劑量]
<b>排泄</b>	
排入尿液的劑量比例(原型藥物) (%) <sup>f</sup>	51 (<2)
排入糞便的劑量比例(原型藥物) (%) <sup>f</sup>	33 (1.1)

HSA=人類血清白蛋白；UGT=尿苷雙磷酸葡萄糖醛酸基轉移酶。

<sup>a</sup> 絕對生體可用率研究所採用的劑量：投予單劑 fostemsavir 持續性藥效錠 600 毫克後，再進行單次 IV 輸注 [<sup>13</sup>C] temsavir 100 微克。

<sup>b</sup> 藥物動力學參數的幾何平均值比率(進食/空腹)與(90%信賴區間)。標準食物=~423 大卡，36%脂肪，47%碳水化合物，17%蛋白質。高熱量/高脂食物=~985 大卡，60%脂肪，28%碳水化合物，12%蛋白質。

<sup>c</sup> IV 給藥後的穩定狀態分佈體積(V<sub>ss</sub>)。

<sup>d</sup> 擬似清除率。

<sup>e</sup> 體外試驗顯示，temsavir 經生物轉化後會形成 2 種主要的非活性循環代謝物：BMS-646915 (水解代謝物)與 BMS-930644 (N 端去烷基化代謝物)。

<sup>f</sup> 質量平衡研究所採用的劑量：投予單劑含有 100 microCi (3.7 MBq)之總放射活性的 [<sup>14</sup>C] fostemsavir 口服溶液 300 毫克。

**表 5. Temsavir 多劑量給藥後之藥物動力學參數**

參數平均值(CV%)	Temsavir <sup>a</sup>
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1,770 (39.9)
AUC <sub>tau</sub> (ng.h/mL)	12,900 (46.4)
C <sub>trough</sub> 或 C <sub>12</sub> (ng/mL)	478 (81.5)

CV=變異係數；C<sub>max</sub>=最高血中濃度；AUC=時間濃度曲線下面積；C<sub>12</sub>=第 12 小時的濃度。

<sup>a</sup> 根據針對感染 HIV-1、已經過廣泛治療、每天兩次隨食物或不隨食物投予 600 毫克 RUKOBIA、並合併使用其他抗反轉錄病毒藥物之受試者所進行的群體藥物動力學分析。

#### 特殊族群

在依據年齡、性別、種族(白人、黑人/非裔美國人、亞洲人或其他種族)所進行的分析中，並未發現 temsavir 的藥物動力學有任何具臨床意義的差異。目前並不確知合併感染 B 型及/或 C 型肝炎病毒對 temsavir 之藥物動力學的影響。

目前尚未針對兒童受試者研究過 temsavir 的藥物動力學，65 歲(含)以上之受試者的資料也相當有限。

針對 RUKOBIA 研究中的年齡最高達 73 歲的 HIV-1 感染受試者所進行的群體藥物動力學分析顯示，年齡對 temsavir 的藥物動力學並不會造成任何具臨床關聯性的影響[參見特定族群之使用(8.4、8.5)]。

**腎功能不全的病人：**輕度至重度腎功能不全的病人，其總體與未結合 temsavir 的藥物動力學，並未發現任何與正常腎功能的受試者具臨床關聯性的差異。將同一位末期腎病(ESRD)病人，其進行血液透析和未進行血液透析的資料相比較，可觀察到 temsavir 的藥物動力學並無任何具臨床關聯性的差異。Temsavir 不易經血液透析清除，在 4 小時的血液透析療程中，僅約 12.3%的投予劑量會被移除[參見特定族群之使用(8.6)]。

**肝功能不全的病人：**輕度至重度肝功能不全(Child-Pugh 評分 A、B 或 C 級)的病人，其總體與未結合 temsavir 的藥物動力學，並未發現任何與正常肝功能的受試者具臨床關聯性的差異[參見特定族群之使用(8.7)]。

### 藥物交互作用研究

Temsavir 是 CYP3A、酯酶、P 糖蛋白(P-gp)和乳癌抗藥蛋白(BCRP)的作用受質。併用會誘導或抑制 CYP3A、P-gp 和 BCRP 的藥物，可能會影響 temsavir 的血中濃度。將 fostemsavir 與屬強效 CYP3A 誘導劑的藥物併用會導致 temsavir 的濃度降低。將 fostemsavir 與屬中效 CYP3A 誘導劑及/或強效 CYP3A、P-gp 及/或 BCRP 抑制劑的藥物併用時，不太可能會對 temsavir 的血中濃度造成具臨床關聯性的影響。

Temsavir 是 OATP1B1 和 OATP1B3 的抑制劑。此外，temsavir 和 2 種代謝物(表 4)都是 BCRP 的抑制劑。因此，預期 temsavir 會影響屬於 OATP1B1/3 及/或 BCRP 受質藥物的藥物動力學[參見藥物交互作用(7.3)]。

根據體外試驗與臨床藥物交互作用研究的結果，在臨床相關濃度下，將 RUKOBIA 與 CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2E1、2D6 及 3A4；UGT1A1、1A4、1A6、1A9、2B7；P-gp；多重抗藥蛋白(MRP)2；膽鹽輸出幫浦(BSEP)；牛磺膽酸鈉共同運輸多肽(NTCP)；多重藥物與毒素排除蛋白(MATE)1/2K；有機陰離子運輸蛋白(OAT)1 及 OAT3；有機陽離子運輸蛋白(OCT)1 及 OCT2 的受質併用時，預期並不會發生明顯的交互作用(表 6)。

曾針對 RUKOBIA 與其他可能會合併投予的藥物進行藥物交互作用研究，評估是否會發生藥物動力學交互作用。Temsavir 對併用藥物之藥物動力學的影響摘列於表 6，併用藥物對 temsavir 之藥物動力學的影響摘列於表 7。

針對與 RUKOBIA 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 3 [參見藥物交互作用(7.3)]。

表 6. Fostemsavir<sup>a</sup>對併用藥物之藥物動力學的影響

併用藥物和劑量		RUKOBIA 的劑量	n	併用藥物合併/未合併 RUKOBIA 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 <sub>max</sub>	AUC	C <sub>tau</sub>
Atazanavir + Ritonavir	300 毫克 每日一次/	600 毫克 每日兩次	18	1.03 (0.96, 1.10)	1.09 (1.03, 1.15)	1.19 (1.10, 1.30)
	100 毫克 每日一次			1.02 (0.96, 1.09)	1.07 (1.03, 1.10)	1.22 (1.12, 1.32)
Darunavir + Ritonavir	600 毫克 每日兩次/	600 毫克 每日兩次	13	0.98 (0.93, 1.04)	0.94 (0.89, 1.00)	0.95 (0.87, 1.04)
	100 毫克 每日兩次			1.00 (0.86, 1.16)	1.15 (0.99, 1.33)	1.19 (1.06, 1.35)
Darunavir + Ritonavir + Etravirine	600 毫克 每日兩次/ 100 毫克 每日兩次/ 200 毫克 每日兩次	600 毫克 每日兩次	13	0.95 (0.90, 1.01)	0.94 (0.89, 0.99)	0.88 (0.77, 1.01)
				1.14 (0.96, 1.35)	1.09 (0.98, 1.22)	1.07 (0.97, 1.17)
				1.18 (1.10, 1.27)	1.28 (1.20, 1.36)	1.28 (1.18, 1.39)
Etravirine	200 毫克 每日兩次	600 毫克 每日兩次	14	1.11 (1.04, 1.19)	1.11 (1.05, 1.17)	1.14 (1.08, 1.21)
Tenofovir disoproxil fumarate	300 毫克 每日一次	600 毫克 每日兩次	18	1.18 (1.12, 1.25)	1.19 (1.12, 1.25)	1.28 (1.20, 1.38)
Rosuvastatin	單劑 10 毫克	600 毫克 每日兩次	18	1.78 (1.52, 2.09)	1.69 (1.44, 1.99)	NA
Ethinyl estradiol/ Norethindrone	0.030 毫克 每日一次/ 1.5 毫克 每日一次	600 毫克 每日兩次	26	1.39 (1.28, 1.51)	1.40 (1.29, 1.51)	NA
				1.08 (1.01, 1.16)	1.08 (1.03, 1.14)	NA
Maraviroc	300 毫克 每日兩次	600 毫克 每日兩次	13	1.01 (0.84, 1.20)	1.25 (1.08, 1.44)	1.37 (1.26, 1.48)
Methadone R(-) Methadone S(+) Methadone Total Methadone	40 至 120 毫克 每日一次	600 毫克 每日兩次	16	1.15 (1.11, 1.20)	1.13 (1.07, 1.19)	1.09 (1.01, 1.17)
				1.15 (1.10, 1.19)	1.15 (1.09, 1.21)	1.10 (1.02, 1.19)
				1.15 (1.11, 1.19)	1.14 (1.09, 1.20)	1.10 (1.02, 1.18)
Buprenorphine/ Naloxone		600 毫克	16			

Buprenorphine	8/2 至 24/6 毫克	每日兩次		1.24 (1.06, 1.46)	1.30 (1.17, 1.45)	1.39 (1.18, 1.63)
Norbuprenorphine	每日一次			1.24 (1.03, 1.51)	1.39 (1.16, 1.67)	1.36 (1.10, 1.69)

CI=信賴區間；n=有數據的最多受試者人數；NA=無資料。

AUC=重複投藥研究的 AUC<sub>tau</sub> 與單次投藥研究的 AUC<sub>(0-inf)</sub>。

<sup>a</sup> Temsavir 為活性成分。

表 7. 與 Fostemsavir 合併投予之後，併用藥物對 Temsavir<sup>a</sup> 之藥物動力學的影響

併用藥物和劑量		RUKOBIA 的劑量	n	Temsavir 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 <sub>max</sub>	AUC	C <sub>tau</sub>
Atazanavir + Ritonavir	300 毫克 每日一次/ 100 毫克 每日一次	600 毫克 每日兩次	36	1.68 (1.58, 1.79)	1.54 (1.44, 1.65)	1.57 (1.28, 1.91)
Darunavir + Ritonavir	600 毫克 每日兩次/ 100 毫克 每日兩次	600 毫克 每日兩次	14	1.52 (1.28, 1.82)	1.63 (1.42, 1.88)	1.88 (1.09, 3.22)
Darunavir + Ritonavir + Etravirine	600 毫克 每日兩次/ 100 毫克 每日兩次/ 200 毫克 每日兩次	600 毫克 每日兩次	18	1.53 (1.32, 1.77)	1.34 (1.17, 1.53)	1.33 (0.98, 1.81)
Etravirine	200 毫克 每日兩次	600 毫克 每日兩次	14	0.52 (0.45, 0.59)	0.50 (0.44, 0.57)	0.48 (0.32, 0.72)
Ritonavir	100 毫克 每日一次	600 毫克 每日兩次	18	1.53 (1.31, 1.79)	1.45 (1.29, 1.61)	1.44 (1.00, 2.08)
Raltegravir + Tenofovir disoproxil fumarate	400 毫克 每日兩次/ 300 毫克 每日一次	1,200 毫克 每日一次	17	1.23 (0.92, 1.64)	1.07 (0.84, 1.34)	1.17 (0.59, 2.32)
Rifabutin + Ritonavir	150 毫克 每日一次/ 100 毫克 每日一次	600 毫克 每日兩次	23	1.50 (1.38, 1.64)	1.66 (1.52, 1.81)	2.58 (1.95, 3.42)

Rifabutin	300 毫克 每日一次	600 毫克 每日兩次	22	0.73 (0.65, 0.83)	0.70 (0.64, 0.76)	0.59 (0.46, 0.77)
Rifampin	600 毫克 每日一次	單劑 1,200 毫克	15	0.24 (0.21, 0.28)	0.18 (0.16, 0.2)	NA
Cobicistat	150 毫克 每日一次	600 毫克 每日兩次	16	1.71 (1.54, 1.90)	1.93 (1.75, 2.12)	2.36 (2.03, 2.75)
Darunavir + Cobicistat	800 毫克 每日一次/ 150 毫克 每日一次	600 毫克 每日兩次	15	1.79 (1.62, 1.98)	1.97 (1.78, 2.18)	2.24 (1.75, 2.88)
Tenofovir disoproxil fumarate	300 毫克 每日一次	600 毫克 每日兩次	18	0.99 (0.86, 1.13)	1.00 (0.91, 1.11)	1.13 (0.77, 1.66)
Maraviroc	300 毫克 每日兩次	600 毫克 每日兩次	14	1.13 (0.96, 1.32)	1.10 (0.99, 1.23)	0.90 (0.69, 1.17)
Famotidine	單劑 40 毫克	單劑 600 毫克	24	1.01 (0.85, 1.21)	1.04 (0.87, 1.25)	0.90 (0.64, 1.28)

CI=信賴區間；n=有數據的最多受試者人數；NA=無資料。

AUC=重複投藥研究的  $AUC_{\tau}$  與單次投藥研究的  $AUC_{(0-\infty)}$ 。

$C_{\tau}$ =單次投藥研究的  $C_{12}$ 。

<sup>a</sup> Temsavir 為活性成分。

## 12.4 微生物學

### 作用機制

Fostemsavir 是一種不具明顯生化活性或抗病毒活性的前驅藥，水解後會形成活性成分 temsavir，temsavir 則是一種 HIV-1 黏附抑制劑。Temsavir 會直接與 HIV-1 外套膜糖蛋白 gp160 中的 gp120 次單元結合，並選擇性抑制病毒與細胞 CD4 接受體間的交互作用，從而遏阻病毒黏附。此外，temsavir 並可抑制病毒進入宿主細胞所需要的 gp120 依賴性黏附後步驟。利用酵素連結免疫吸收分析法(ELISA)進行檢測的結果顯示，temsavir 可抑制可溶性 CD4 與固定於表面之 gp120 結合的作用， $IC_{50}$  值為 14 nM。

### 細胞培養試驗中的抗病毒活性

Temsavir 可對 3 株 HIV-1 亞型 B 的 CCR5 趨性實驗室病毒株產生抗病毒活性， $EC_{50}$  值的範圍為 0.4 至 1.7 nM。CXCR4 趨性實驗室病毒株對 temsavir 的敏感性範圍較廣，有 2 株病毒株的  $EC_{50}$  值為 0.7 與 2.2 nM，有 3 株病毒株的  $EC_{50}$  值為 14.8、16.2 及 >2,000 nM。Temsavir 對 HIV-1 亞型 B 臨床分離病毒株的抗病毒活性會因趨性而異，其對 CCR5 趨性病毒、CXCR4 趨性病毒和雙重/混合病毒的中位  $EC_{50}$  值分別為 3.7 nM (n=9；範圍：0.3 至 345 nM)、40.9 nM (n=4；範圍：0.6 至 >2,000 nM) 和 0.8 nM (n=2；範圍：0.3 至 1.3)，顯示 temsavir 在各種不同趨性病毒株中的  $EC_{50}$  值範圍相當廣泛。

針對源自 fostemsavir 臨床發展計劃之 1,337 株臨床樣本(881 株亞型 B 樣本、156 株亞型 C 樣本、43 株亞型 A 樣本、17 株亞型 A1 樣本、48 株亞型 F1 樣本、29 株亞型 BF1 樣本、19 株亞型 BF 樣本、5 株 CRF01\_AE 樣本和 139 株其他樣本)的資料所進行的分析顯示，各種亞型中的 temsavir 敏感性極為多變，且 EC<sub>50</sub> 值的範圍相當廣泛，從 0.018 nM 至 >5,000 nM。大部份亞型 B 分離病毒株(84%，740/881)的 EC<sub>50</sub> 值都低於 10 nM，並有 6% 分離病毒株的 EC<sub>50</sub> 值 >100 nM。在所有試驗亞型的全部分離病毒株中，有 9% 的 EC<sub>50</sub> 值 >100 nM。在亞型 BF、F1 與 BF1 中，有較高比例(21% 至 38%)之分離病毒株的 EC<sub>50</sub> 值 >100 nM，5 株亞型 AE 分離病毒株的 EC<sub>50</sub> 值也都 >100 nM。在另一組非亞型 B 臨床分離病毒株中，所有亞型 E (AE；3/3 株)、O 群(2/2 株)與 HIV-2 (1/1 株)及某些亞型 D (1/4 株)與亞型 G (1/3 株)的 temsavir EC<sub>50</sub> 值都高於檢測濃度上限(>1,800 nM)。

### 對亞型 AE 的抗病毒活性降低

在周邊血液單核球(PBMC)分析與 Phenosense Entry 分析中，temsavir 對 14 株不同的亞型 AE 分離病毒株的抗病毒活性有降低的現象，這表示亞型 AE (或 E)病毒原本就對 temsavir 較不敏感。針對亞型 AE 病毒進行基因分型時，曾在 gp120 的胺基酸位置 S375H 與 M475I 發現和 fostemsavir 敏感性降低有關的多形性。亞型 AE 是東南亞的主要亞型，但在世界其他地方發現的頻率並不高。

在臨床試驗的隨機分組群體中，有 2 位受試者在篩檢時帶有亞型 AE 病毒。第 8 天時，其中一位受試者(EC<sub>50</sub> 倍數變化 >4,747 倍，且基礎期時在 S375H 與 M475I 位置出現 gp120 取代反應)並未對 RUKOBIA 產生療效反應。第二位受試者(EC<sub>50</sub> 倍數變化為 298 倍，且基礎期時在 S375N 位置出現 gp120 取代反應)在功能性單一治療期間係接受安慰劑治療。這兩位受試者在接受 OBT (使用 dolutegravir)加 RUKOBIA 治療之後，第 96 週時都達到病毒學抑制效果。

### 與其他抗病毒劑併用時的抗病毒活性

在細胞培養試驗中，和 CD4 定點黏附後 HIV-1 抑制劑 ibalizumab、CCR5 共同接受體拮抗劑 maraviroc、gp41 融合抑制劑 enfuvirtide、嵌合酶鏈轉移抑制劑(INSTIs) (dolutegravir、raltegravir)、非核苷反轉錄酶抑制劑(NNRTIs) (delavirdine、efavirenz、nevirapine、rilpivirine)、核苷反轉錄酶抑制劑(NRTIs) (abacavir、didanosine、emtricitabine、lamivudine、stavudine、tenofovir disoproxil fumarate、zidovudine)或蛋白酶抑制劑(PIs) (amprenavir、atazanavir、darunavir、indinavir、lopinavir、nelfinavir、ritonavir、saquinavir) 併用時，temsavir 的抗病毒活性並不會產生拮抗作用。此外，在細胞培養試驗中，temsavir 的抗病毒活性並不會對抗 HBV 藥物 entecavir 及抗 HCV 藥物 ribavirin 產生拮抗作用。

### 細胞培養試驗中的抗藥性

在細胞培養試驗中，將 NL4-3、LAI 與 BaL 病毒在 T 細胞譜系中進行 14 至 49 天的繼代培養之後，曾篩選出 temsavir 敏感性降低的 HIV-1 突變種。這些篩選出來的病毒所呈現的 temsavir 敏感性降低了 18 至 159 倍，基因型分析也發現下列出現於 gp120 的胺基酸取代反應：L116P/Q、L175P、A204D、V255I、A281V、M426L、M434I 和 M475I (根據體內試

驗的資料，曾在使用一種相關的黏附抑制劑時檢出 S375 取代反應)。整體而言，大部份的取代反應都是出現於 gp120 外套膜的保留區(C1、C2、C4 和 C5)，這也證實了 temsavir 在感染期間是針對病毒的外套膜蛋白產生作用。

將在這些胺基酸位置出現單一取代反應的重組病毒殖入 HIV-1 LAI 病毒基因背景之後，所形成的重組病毒會呈現 temsavir 敏感性降低的現象(L116P [ $>340$  倍]、A204D [ $>340$  倍]、S375M [47 倍]、S375V [5.5 倍]、S375Y [ $>10,000$  倍]、M426L [81 倍]、M426V [3.3 倍]、M434I [11 倍]、M434T [15 倍]、M475I [5 倍]、M475L [17 倍]和 M475V [9.5 倍])。

Temsavir 對實驗室衍生的非 CD4 依賴性病毒仍具有活性，也沒有任何證據顯示 temsavir 抗藥性病毒具有非 CD4 依賴性表現型。因此，使用 RUKOBIA 治療不太可能會因生成非 CD4 依賴性病毒而引發 temsavir 抗藥性。

#### 第8天的療效反應(genotype基因型分析)

在一項實際治療分析中，曾透過設限基礎期 HIV-1 RNA 較篩檢時降低 $>0.4 \log_{10}$  或篩檢時 $<400$  copies/mL 之受試者(設限的受試者有 47 位)的方式評估 gp120 抗藥性相關多形性 (RAPs)對 fostemsavir 功能性單一治療之第 8 天療效反應的影響。在主要位置 S375、M426、M434 或 M475 出現 gp120 RAPs 時，和這些位置沒有任何變化的受試者相比較，HIV-1 RNA 的整體降低幅度較小，且較少受試者達到 HIV-1 RNA 降低幅度 $>0.5 \log_{10}$  的效果(表 8)。不過，出現 gp120 RAP 並不能排除某些受試者仍可於第 8 天達到 $>0.5 \log_{10}$  之療效反應的可能性。和第 8 天之療效反應降低至 $<0.5 \log_{10}$  copies/mL 最為相關的基礎期 gp120 RAPs 為 S375M、M426L 與 M475V (表 8)。在帶有一種以上之 gp120 RAP 的受試者中，療效反應率與病毒負載量中位降低幅度並無差異。

表 8. 隨機分組 Fostemsavir 族群的治療結果，依篩檢時出現 gp120 RAPs 的情形分列(實際治療分析<sup>a)</sup>)

外套膜 RAPs	第 8 天的療效反應率 (降低幅度 $>0.5 \log_{10}$ ) n=151	病毒負載量中位降低 幅度(Log <sub>10</sub> ): 基礎期至第 8 天 n=151
整體	107/151 (71%)	1.05
無任何 gp120 RAPs (在預設位置)	70/83 (84%)	1.11
預設的 gp120 RAPs :		
S375I/M/N/T、M426L、M434I 或 M475I/V	37/68 (54%)	0.66
S375M	1/5 (20%)	0.32
M426L	6/17 (35%)	0.19
M434I	3/6 (50%)	0.66
M475V	0/1 (0%)	0
1 種 gp120 RAP	38/62 (61%)	1.03
2 或 3 種 gp120 RAPs	18/26 (69%)	1.09

<sup>a</sup> 剔除篩檢時<400 copies/mL 或基礎期較篩檢時降低>0.4 log<sub>10</sub>的受試者。

### 第8天的療效反應(phenotype表現型分析)

在篩檢時，受試者分離病毒株的 temsavir 敏感性倍數變化極為多變，範圍為 0.06 至 6,651。在這項實際治療分析中，也曾評估篩檢時的 fostemsavir 表現型對第 8 天療效反應(降低幅度>0.5 log<sub>10</sub>)的影響。大部份受試者(55%，83/151)的篩檢時 temsavir EC<sub>50</sub> 倍數變化都正常化至參考病毒的<2 倍。Fostemsavir 表現型≤2 者的療效反應率為 80% (66/83) (表 9)；Fostemsavir 表現型變化倍數為>2 至 200 者的療效反應率略為降低至 69% (29/42)；表現型變化倍數>200 者對 fostemsavir 的療效反應率則較低(29%，5/17)。有 5 位受試者儘管 fostemsavir 敏感性降低>200 倍，且篩檢時出現 gp120 RAPs，但第 8 天的 HIV-1 RNA 降低幅度仍超過 1 log<sub>10</sub>。對背景藥物不具抗藥性或 fostemsavir 濃度較高都無法解釋這 5 位受試者的>1 log<sub>10</sub>的療效反應。

表 9. 隨機分組 Fostemsavir 族群的療效反應率(第 8 天的降低幅度>0.5 Log<sub>10</sub>)，依篩檢時的表現型分列

Fostemsavir 表現型 倍數變化	第 8 天的療效反應率 (降低幅度>0.5 log <sub>10</sub> ) 實際治療分析 <sup>a</sup> n=151
未通報	9
0 - 2	66/83 (80%)
>2 - 10	17/25 (68%)
10 - 200 (範圍 11 - 104)	12/17 (71%)
>200 (範圍 234 - 6,651)	5/17 (29%)

<sup>a</sup> 剔除篩檢時<400 copies/mL 或基礎期較篩檢時降低>0.4 log<sub>10</sub>的受試者。

### 臨床受試者中的抗藥性

在隨機分組族群中，根據第 96 週分析的結果，發生病毒學治療失敗的受試者比例為 25% (69/272) (包括在 8 天雙盲治療期間依盲性模式接受 fostemsavir 功能性單一治療之受試者中的 25% [51/203]和依盲性模式接受安慰劑治療之受試者中的 26% [18/69]) (表 10)。病毒學治療失敗定義為在先前確認病毒負載量達到<400 copies/mL 的抑制效果之後，再度發生確認病毒負載量≥400 copies/mL、停藥前任一次病毒負載量檢測結果≥400 copies/mL、或任一時間檢測之 HIV-1 RNA 病毒負載量相較於最低點(≥40 copies/mL)的升高幅度>1 log<sub>10</sub> copies/mL。整體而言，在隨機分組族群中，發生病毒學治療失敗的可評估受試者有 51% (27/53)在治療期間於 4 個主要位置(S375、M426、M434 及 M475)出現 gp120 基因型取代反應(表 10)。

在 375、426、434 或 475 位置出現 gp120 取代反應的隨機分組可評估受試者分離病毒株中(樣本數 26)，治療失敗時的 temsavir EC<sub>50</sub> 倍數變化中位數為 1,755 倍。在未於這些位置出現 gp120 取代反應的隨機分組可評估受試者分離病毒株中(樣本數 27)，治療失敗時的 temsavir EC<sub>50</sub> 倍數變化中位數為 3.6 倍。

在合併隨機分組群體中，有 30% (21/69)的病毒學治療失敗病例在篩檢時對至少一種 OBT 藥物具有基因型或表現型抗藥性，在有基礎期後資料的病毒學治療失敗病例中，有 48% (31/64)對至少一種 OBT 藥物產生抗藥性。

非隨機分組群體中的病毒學治療失敗率較高(51%，50/99) (表 10)。雖然在篩檢時帶有 gp120 RAPs 的隨機分組與非隨機分組群體之受試者，其病毒學失敗比例大致相當，但在非隨機分組的受試者中，於治療失敗時出現 gp120 抗藥性相關取代反應的受試者比例較高 (表 10)。在 375、426、434 或 475 位置出現取代反應的非隨機分組可評估受試者分離病毒株中(樣本數 33)，治療失敗時的 temsavir EC<sub>50</sub> 倍數變化中位數為 4,216 倍，在未出現抗藥性相關取代反應的治療失敗受試者分離病毒株中(樣本數 12)則為 767 倍。非隨機分組群體所納入之受試者，其抗反轉錄病毒治療選擇較少，在此群體中有 90% (45/50)的病毒學治療失敗病例在篩檢時對至少一種 OBT 藥物具有基因型或表現型抗藥性，在非隨機分組群體且有基礎期後資料的病毒學治療失敗病例中，有 55% (27/49)對至少一種 OBT 藥物產生抗藥性。

表 10. BRIGHTE 試驗中的病毒學治療失敗病例

	隨機分組群體 總計	非隨機分組群體 總計
病毒學治療失敗病例數	69/272 (25%)	50/99 (51%)
篩檢時帶有 gp120 RAPs (有基因型資料者)	42/68 (62%)	26/48 (54%)
有基礎期後資料的病毒學治療失敗病例	53	45
出現 gp120 RAS	27/53 (51%)	33/45 (73%)
S375N	18/53 (34%)	21/45 (47%)
M426L/I	17/53 (32%)	23/45 (51%)
M434I/L	5/53 (9%)	5/45 (11%)
M475I/L/V	8/53 (15%)	5/45 (11%)

RAPs=抗藥性相關基因多形性；RAS=抗藥性相關取代反應。

#### 交叉抗藥性

對 CD4 定點黏附後抑制劑 ibalizumab 和 gp120 定點黏附抑制劑 fostemsavir 的抗藥性都是發生於 gp120。在 7 株對 ibalizumab 具抗藥性的病毒中，有 5 株對 temsavir 仍具有敏感性，另外 2 株病毒對 temsavir (敏感性降低>1,400 倍)與 ibalizumab 的敏感性都有降低的現象。對 CCR5 共同接受體拮抗劑 maraviroc 的抗藥性也會發生於 gp120 外套膜。有些 CCR5 趨性 maraviroc 抗藥性病毒會呈現 temsavir 敏感性降低的現象。對 gp41 融合抑制劑 enfuvirtide 具抗藥性的病毒對 temsavir 仍具有敏感性。

對 INSTI raltegravir；NNRTI rilpivirine；NRTIs abacavir、lamivudine、tenofovir、zidovudine；及 PIs atazanavir 和 darunavir 具抗藥性的病毒，temsavir 仍保有野生型活性。

此外，對 temsavir 敏感性降低的定點突變病毒(S375M、M426L 或 M426L 加 M475I)或基礎期 temsavir 敏感性降低的臨床外套膜，ibalizumab、maraviroc、enfuvirtide、INSTI

raltegravir、NNRTIs (efavirenz、rilpivirine)、NRTIs (abacavir、tenofovir)及 PIs (atazanavir、darunavir)仍保有活性。

## 13 非臨床毒理學

### 13.1 致癌性、致突變性、生育力損害

#### 致癌性

在一項以大鼠進行的 2 年致癌性研究和一項以基因轉殖小鼠進行的 26 週致癌性研究中，和對照組相比較，fostemsavir 並未引發統計學上明顯的腫瘤增加現象。大鼠中的最高每日暴露量要比人類於 MRHD 劑量下所達到的暴露量高出約 5 倍(公鼠)與 16 倍(母鼠)。

#### 致突變性

在細菌回復突變分析(以 *Salmonella* 和 *E. coli* 進行的 Ames 試驗)、以人類淋巴球進行的染色體變異試驗、以及大鼠骨髓微核試驗中，fostemsavir 並未出現基因毒性。

#### 生育力損害

在約為人類於 MRHD 劑量下所達到之暴露量的 10 倍(公鼠)與 186 倍(母鼠)的暴露量下，口服投予 fostemsavir 對大鼠的雄性或雌性生育力並無任何不良影響。在公大鼠中，在更高的暴露量下(人類於 MRHD 劑量下所達到之暴露量的 >80 倍)曾觀察到前列腺/精囊重量減輕、精子密度/活動力降低、以及異常精子增加的現象。

## 14 臨床試驗

RUKOBIA 對感染 HIV-1 且經過廣泛治療之成人受試者的療效係依據一項第 3 期、部份隨機分組、跨國、雙盲、安慰劑對照試驗(BRIGHT E [NCT02362503])的 96 週資料。

BRIGHT E 試驗納入 371 位感染 HIV-1、已經過廣泛治療(heavily treatment-experienced)且帶有多種 HIV-1 抗藥性之受試者。所有受試者都必須帶有  $\geq 400$  copies/mL 的病毒負載量，且基礎期時因抗藥性、無法耐受、禁忌症或其他安全顧慮而僅存留 2 種以下可適用之抗反轉錄病毒藥物類別(classes)。受試者被納入隨機分組或非隨機分組群體，其定義如下：

- 在隨機分組群體中(272 位)，受試者在篩檢時仍有 2 種以下具完整活性且可取得的抗反轉錄病毒藥物，這些藥物可併用做為有效背景療法的一部份。隨機分組的受試者在其原先的失敗療法之外，再依盲性模式隨機分組至 RUKOBIA (600 毫克每日兩次)組(203 位)或安慰劑組(69 位)接受為期 8 天的功能性單一治療。試驗第 8 天之後，隨機分組的受試者都接受開放性 RUKOBIA 600 毫克每日兩次加上由試驗主持人所選擇之最佳背景療法(optimized background therapy [OBT])治療。此族群可為 RUKOBIA 的療效提供主要的證據。
- 在非隨機分組群體中(99 位)，受試者在篩檢時已無任何具完整活性且已核准的抗反轉錄病毒藥物可適用。非隨機分組的受試者從試驗第 1 天開始即接受開放性 RUKOBIA 600 毫克每日兩次加 OBT 治療。非隨機分組族群允許使用其他研究中的藥物做為 OBT 的一部份。

整體而言，大多數受試者為男性(78%)、白人(70%)，且中位年齡為 49 歲(範圍：17 至 73 歲)。在基礎期時，HIV-1 RNA 中位數為 4.6 log<sub>10</sub> copies/mL，CD4+細胞計數中位數為 80 cells/mm<sup>3</sup> (隨機分組與非隨機分組的受試者分別為 100 與 41 cells/mm<sup>3</sup>)。在所有接受治療的受試者中，有 75%的基礎期 CD4+ T 細胞計數<200 cells/mm<sup>3</sup> (有 30% <20 cells/mm<sup>3</sup>)。整體而言，在基礎期時有 86%有後天性免疫不全症候群(AIDS)病史，並有 8%有合併感染 B 型及/或 C 型肝炎病毒的病史。在進入試驗時，有 71%的受試者已因 HIV 而接受治療 >15 年，有 85%已使用過≥5 種不同的 HIV 療法。

在隨機分組群體中，有 52%的受試者在其初始失敗背景療法中，尚有 1 種具完整活性的藥物、42%受試者尚有 2 種，而有 6%受試者無任何具完整活性的藥物。在非隨機分組群體中，有 81%的受試者在其原先的療法中已無任何具完整活性的藥物，而 19%受試者有 1 種具完整活性的藥物，其中有 15% (15 位)是使用 ibalizumab，此藥物在 BRIGHTE 試驗開始時還是一種研究中的藥物。

### 隨機分組群體

在隨機分組群體中，主要療效指標為 RUKOBIA 相較於安慰劑治療，於試驗第 8 天的 HIV-1 RNA 負載量和試驗第 1 天相比較的調整平均降低幅度。主要療效指標分析的結果證實了 RUKOBIA 相較於安慰劑的統計優勢，如表 11 所示。

**表 11. BRIGHTE 試驗中第 1 天至第 8 天的血中 HIV-1 RNA Log<sub>10</sub> (copies/mL)變化(隨機分組群體) – ITT-E 族群**

	<b>RUKOBIA 600 毫克每日兩次 (n=201<sup>a</sup>)</b>	<b>安慰劑 (n=69)</b>
調整平均值 <sup>b</sup> (95% CI)	-0.791 (-0.885, -0.698)	-0.166 (-0.326, -0.007)
差異 <sup>c</sup> (95% CI)	-0.625 (-0.810, -0.441) <sup>d</sup>	-

<sup>a</sup> 有 2 位接受 RUKOBIA 治療但無第 1 天之 HIV-1 RNA 數值的受試者未被納入這項分析。

<sup>b</sup> 以第 1 天 log<sub>10</sub> HIV-1 RNA 進行調整的平均值。

<sup>c</sup> 差異：RUKOBIA 減安慰劑。

<sup>d</sup> 在和基礎期相比較的病毒負載量變化方面，RUKOBIA 和安慰劑相比較之調整與未調整平均差異的 *P* 值<0.0001

在第 8 天時，分別有 65% (131/203)和 46% (93/203)接受 RUKOBIA 治療之受試者的病毒負載量較基礎期降低 > 0.5 log<sub>10</sub> copies/mL 和 > 1 log<sub>10</sub> copies/mL，安慰劑組則分別有 19% (13/69) 和 10% (7/69) 的受試者達到上述之病毒負載量變化。

根據次群體分析的結果，在試驗第 8 天時，基礎期 HIV-1 RNA >1,000 copies/mL 並接受 RUKOBIA 治療之隨機分組受試者所達到的病毒負載量平均降低幅度為 0.86 log<sub>10</sub> copies/mL，依盲性模式使用安慰劑治療的受試者則為 0.20 log<sub>10</sub> copies/mL。在試驗第 8 天時，基礎期 HIV-1 RNA <1,000 copies/mL 並接受 RUKOBIA 治療之隨機分組受試者所達到

的病毒負載量平均降低幅度為 0.22 log<sub>10</sub> copies/mL，依盲性模式使用安慰劑治療的受試者則是平均升高 0.10 log<sub>10</sub> copies/mL。

BRIGHTE 試驗之隨機分組群體的第 24 及 96 週 ITT-E 快照分析病毒學治療結果如表 12 和表 13 所示。OBT 療法中所採用的抗反轉錄病毒藥物(具有和不具有完整活性)數量有相當大的差異。大部份受試者(84%)都使用 dolutegravir 做為 OBT 的一部份，其中約有半數(整體 51%)也接受 darunavir 合併 ritonavir 或 cobicistat 的治療。第 48 週 ITT-E 快照分析的病毒學治療結果和第 24 週的觀察結果一致。

表 12. 在 BRIGHTE 試驗中，使用 RUKOBIA (600 毫克每日兩次)加 OBT 治療(隨機分組群體)第 24 及 96 週的病毒學治療結果(HIV-1 RNA <40 copies/mL) (ITT-E 族群，快照分析)

	RUKOBIA 600 毫克每日兩次加 OBT	
	第 24 週 (n=272)	第 96 週 (n=272)
<b>HIV-1 RNA &lt;40 copies/mL</b>	53%	60%
<b>HIV-1 RNA ≥40 copies/mL</b>	40%	30%
時間範圍內的數據未達到<40 copies/mL	32%	12%
因缺乏療效而停止治療	<1%	4%
因其他原因而停止治療且未達抑制效果	1%	6%
抗反轉錄病毒療法改變	6%	8%
<b>無病毒學資料</b>	7%	10%
原因：		
因發生不良事件或死亡而停止試驗/停用試驗藥物	4%	6%
因其他原因而停止試驗/停用試驗藥物	2%	3%
無此時間範圍內的資料，但仍繼續參與試驗	1%	2%

表 13. 在 BRIGHTE 試驗中，使用 RUKOBIA (600 毫克每日兩次)加 OBT 治療(隨機分組族群)第 24 及 96 週的病毒學治療結果(HIV-1 RNA <40 copies/mL)，依基礎期共變數分列 (ITT-E 族群，快照分析)

	RUKOBIA 600 毫克每日兩次加 OBT	
	第 24 週 (n=272)	第 96 週 (n=272)
<b>基礎期血中病毒含量(copies/mL)</b>		
<100,000	60% (116/192)	65% (124/192)
≥100,000	35% (28/80)	49% (39/80)
<b>基礎期 CD4+ (cells/mm<sup>3</sup>)</b>		
<20	32% (23/72)	46% (33/72)
20 to <50	48% (12/25)	56% (14/25)
50 to <200	58% (59/102)	61% (62/102)

≥200	68% (50/73)	74% (54/73)
初始背景療法中具完整活性且可取得之抗反轉錄病毒藥物的類別數 (classes)		
0 <sup>a</sup>	31% (5/16)	19% (3/16)
1	56% (80/142)	65% (92/142)
2	52% (59/114)	60% (68/114)
使用 DTG 與 DRV <sup>b</sup> 做為 OBT 的一部份		
DTG 加 DRV	58% (68/117)	64% (75/117)
使用 DTG，未使用 DRV	54% (61/112)	63% (71/112)
未使用 DTG，使用 DRV	29% (5/17)	47% (8/17)
未使用 DTG/DRV	38% (10/26)	35% (9/26)
性別		
男性	52% (104/200)	59% (118/200)
女性	56% (40/72)	63% (45/72)
種族		
白人	49% (90/185)	56% (103/185)
黑人或非裔美國人/其他	62% (54/87)	69% (60/87)
年齡(歲)		
<50	50% (81/162)	59% (96/162)
≥50	57% (63/110)	61% (67/110)

DTG=Dolutegravir，DRV=Darunavir。

<sup>a</sup> 包括從未開始接受 OBT 治療、被誤指派到隨機分組群體、或在篩檢時有 1 種以上可適用之活性抗反轉錄病毒藥物但並未將其做為初始 OBT 之一部份的受試者。

<sup>b</sup> Darunavir 係與 ritonavir 或 cobicistat 合併投予。

在隨機分組群體中，第 24 及 96 週時分別有 68% 和 64% 的受試者其 HIV-1 RNA <200 copies/mL (ITT-E，快照分析)。CD4+T 細胞計數和基礎期相比較的平均變化隨時間而增加：第 24 週為 90 cells/mm<sup>3</sup>、第 96 週為 205 cells/mm<sup>3</sup>。根據隨機分組群體中的次群體分析結果，在基礎期 CD4+T 細胞計數最低(<20 cells/mm<sup>3</sup>)的受試者中，其 CD4+T 細胞計數隨時間增加的情形和基礎期 CD4+T 細胞計數較高(>200 至<500 cells/mm<sup>3</sup>)的受試者大致相同。

#### 非隨機分組群體

在非隨機分組群體中，第 24 及 96 週時有 37% 的受試者其 HIV-1 RNA <40 copies/mL。在上述時間點中，HIV-1 RNA <200 copies/mL 的受試者比例分別為 42% 和 39% (ITT-E，快照分析)。CD4+T 細胞計數和基礎期相比較的平均變化隨時間而增加：第 24 週為 41 cells/mm<sup>3</sup>、第 96 週為 119 cells/mm<sup>3</sup>。

## 16 包裝規格/貯存與操作

RUKOBIA 持續性藥效錠 600 毫克為米色、橢圓形、覆有膜衣、兩面凸起的錠劑，一面刻有「SV 1V7」字樣。

60 錠瓶裝，附有可防兒童開啟的瓶蓋。

請存放於 30°C 以下的環境。

RUKOBIA 持續性藥效錠可能帶有輕微的類似醋的氣味。

## 17 病人諮詢須知

請囑咐病人詳閱仿單。

### 過敏反應

應告知病人，如果他們曾對RUKOBIA或其任何成分產生過敏反應，即不可使用 RUKOBIA [參見禁忌(4)]。

### 免疫重建發炎症候群 (IRIS)

應囑咐病人，如果出現任何感染徵兆和症狀，應立即告知醫療人員，因為在使用複合式抗反轉錄病毒藥物治療(包括開始使用 RUKOBIA)之後，可能很快就會因先前的感染而出現發炎反應[參見警語及注意事項(5.1)]。

### 心電圖 QTc 間期延長

應告知病人，RUKOBIA 可能會使他們的心電圖發生變化(亦即 QT 間期延長)。應囑咐病人，如果他們出現暈眩、頭暈、心律異常或意識喪失等症狀，應向醫療人員諮詢[參見警語及注意事項(5.2)]。

### 合併感染 B 型或 C 型肝炎病毒的病人

應告知病人，建議進行實驗室檢驗，並依處方使用治療 HBV 或 HCV 的藥物[參見警語及注意事項(5.3)]。

### 藥物交互作用

RUKOBIA 可能會與其他藥物產生交互作用；因此，應囑咐病人將他們使用任何其他處方藥、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(5.4)、藥物交互作用(7)]。

### 懷孕

應告知病人，由於在懷孕期間使用 RUKOBIA 的人類資料不足，因此無法適當評估出生缺陷及流產方面的藥物相關風險。在 RUKOBIA 用藥期間如果懷孕了，應立即告知醫療人員 [參見特定族群之使用(8.1)]。

### 授乳

應囑咐感染 HIV-1 的母親不要餵哺母乳，因為 HIV-1 可能會透過乳汁傳染給嬰兒[參見特定族群之使用(8.2)]。

#### 錠劑可能帶有氣味

RUKOBIA 錠劑可能帶有輕微的類似醋的氣味[參見包裝規格/貯存與操作(16)]。

#### 漏服藥物

應囑咐病人避免漏服藥物，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 RUKOBIA，應於記起時立即服用。應告誡病人切勿於下次服藥時服用兩倍劑量或服用超過處方的劑量[參見用法用量(2)]。

版本：TW01 [US 1PI / July 2020 (equivalent to GDS03/IPI02 / 28 May 2020)]

製造廠：GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A

廠址：Strada Provinciale Asolana, 90, San Polo di Torrile, Parma, 43056, Italy

國內二級包裝廠(委託貼標及置入仿單)：裕利股份有限公司

地址：桃園市大園區和平里 1 鄰開和路 91 號

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.