

羅克霸持續性藥效錠600毫克

Rukobia 600mg prolonged-release tablets

衛部藥輸字 第 028062 號

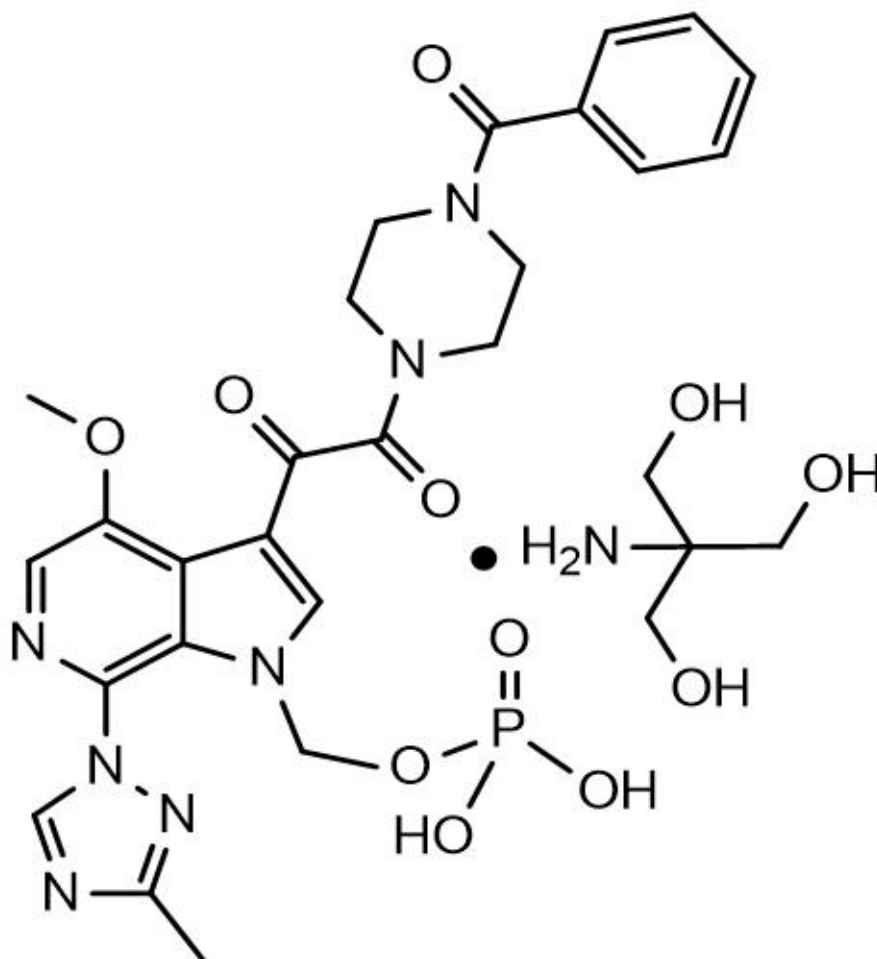
須由醫師處方使用

版本日期 2024-11-08

1 性狀

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。

1.1 有效成分及含量

每顆RUKOBIA持續性藥效錠含有600毫克fostemsavir (相當於725毫克fostemsavir

tromethamine)。

1.2 賦形劑

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。

1.3 劑型

膜衣錠。

1.4 藥品外觀

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。

2 適應症

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[參見臨床試驗資料(12)]。

3 用法及用量

3.1 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。[參見藥物動力學特性(11)]。錠劑應整顆吞服，不可咀嚼、研碎或剝開錠劑。

3.3 特殊族群用法用量

小兒

RUKOBIA用於兒童病人的安全性與療效尚未確立。

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。

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。

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：[參見交互作用(7)、藥物動力學特性(11)]：
 - 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 警語/注意事項

5.1.1 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[參見副作用/不良反應(8.2)]。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。

5.1.2 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[參見交互作用(7.4)、藥理特性(10.2)]。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。

5.1.3 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(HBV)及/或C型(HCV)肝炎病毒的病人，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[參見副作用/不良反應(8.2)]。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)。

5.1.4 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(7)、警語及注意事項(5.1.2)、交互作用(7.3)、藥物動力學特性(11)]：

- 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1。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 特殊族群注意事項

6.1 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。

6.2 哺乳

風險摘要

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)。當一種藥物會出現於動物乳汁中時，該藥物很可能也會出現於人類的乳汁。

餵哺母乳的潛在風險包括(1)被母親傳染HIV-1 (HIV-1陰性的嬰兒)、(2)出現病毒抗藥性(HIV-1陽性的嬰兒)、(3)餵哺母乳的嬰兒可能會發生與成人類似的不良反應。

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。

6.4 小兒

RUKOBIA用於兒童病人的安全性與療效尚未確立。

6.5 老年人

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[參見藥物動力學特性(11)]。老年病人可能較容易發生藥物誘發性心電圖QT間期延長[參見藥理特性(10.2)]。

6.6 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[參見藥物動力學特性(11)]。

6.7 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[參見藥物動力學特性(11)]。

7 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1)[參見交互作用(7.3)、藥物動力學特性(11)]。

7.2 其他藥物對RUKOBIA造成影響的可能性

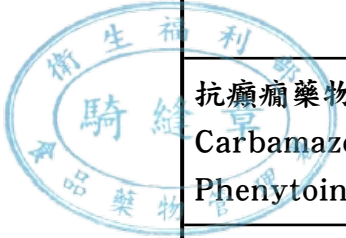
將RUKOBIA與rifampicin (強效的CYP3A4誘導劑)併用會使temsavir的血中濃度明顯降低。將RUKOBIA與屬於強效CYP3A4誘導劑的藥物併用也可能會使temsavir的血中濃度明顯降低，這可能會導致病毒學療效反應喪失[參見禁忌(4)、交互作用(7.3)、藥物動力學特性(11)]。

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1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(5.1.4)、藥物動力學特性(11)]。

表1. 已確立及其他可能具重要意義的藥物交互作用^a

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)]。



	vir	
抗癲癇藥物： Carbamazepine Phenytoin	↓Temsavir	
抗分枝桿菌藥物： Rifampin ^b	↓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 ^b	↑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 ^b 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；HCV = C型肝炎病毒。

^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)。

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(5.1.2)、藥理特性(10.2)]。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 [參見藥物動力學特性(11)]。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/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(5.1.1)]。
- 心電圖QTc間期延長[參見警語及注意事項(5.1.2)]。
- 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(5.1.3)]。

8.2 臨床試驗經驗

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。

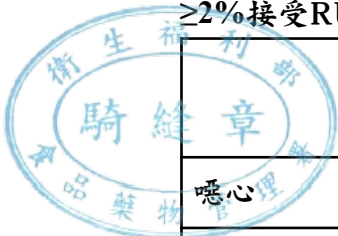
RUKOBIA的主要安全性評估乃是以一項針對371位經過廣泛治療之成人受試者所進行的第3期、部份隨機分組、跨國、多中心、雙盲、安慰劑對照試驗(BRIGHT)的96週資料為依據[參見臨床研究(14)]。在隨機分組群體中，有203位受試者在其原先的失敗療法之外再依盲性模式使用至少一劑RUKOBIA 600毫克每日兩次進行8天的功能性單一治療，並有69位受試者使用安慰劑治療。第8天之後，除了一位之外，所有的隨機分組受試者都接受開放性RUKOBIA 600毫克每日兩次加最佳背景療法(OBT)的治療。在非隨機分組群體中，有99位受試者從第1天開始即接受開放性RUKOBIA 600毫克每日兩次加OBT的治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

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2。

表2. 在BRIGHT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^a (第1至4級) (第96週分析)



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

OBT=最佳背景療法。

^a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。

^b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。

^c包括下列術語：腹部不適、腹痛及上腹痛。

^d包括下列術語：疲倦與虛弱。

^e包括下列術語：皮疹、全身性皮疹、班丘疹、癢疹及過敏性皮膚炎。

^f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BRIGHT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 $\geq 2\%$ 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3所示。

表3. 在BRIGHTE試驗的隨機分組群體中，有 $\geq 2\%$ 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 ^a)
ALT (>5.0 x ULN)	5%
AST (>5.0 x ULN)	4%
直接膽紅素(>ULN) ^b	7%
膽紅素(≥ 2.6 x ULN)	3%
膽固醇(≥ 300 mg/dL) ^b	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 ³)	4%
三酸甘油脂(>500 mg/dL)	5%
尿酸(>12 mg/dL)	3%

OBT=最佳背景療法；ULN=正常值上限。

^a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)。

^b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3)。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，在未合併感染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(5.1.3)]。

9 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。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

RUKOBIA是一種HIV-1抗反轉錄病毒藥物[參見微生物學(10.4)]。

10.2 藥效藥理特性

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。

10.3 臨床前安全性資料

10.3.1 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。

10.4 微生物學

作用機轉

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外套膜醣蛋白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，IC₅₀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，EC₅₀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EC₅₀值為0.7與2.2 nM，有3株病毒株的EC₅₀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EC₅₀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EC₅₀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EC₅₀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EC₅₀值都低於10 nM，並有6%分離病毒株的EC₅₀值>100 nM。在所有試驗亞型的全部分離病毒株中，有9%的EC₅₀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EC₅₀值>100 nM，5株亞型AE分離病毒株的EC₅₀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 EC₅₀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(EC₅₀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(EC₅₀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，曾在同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植入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])。

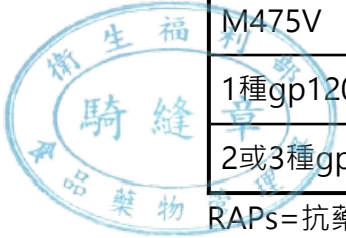
Temsavir對實驗室衍生的非CD4依賴性病毒仍具有活性，也沒有任何證據顯示temsavir抗藥性病毒具有非CD4依賴性表現型。因此，使用RUKOBIA治療不太可能會因生成非CD4依賴性病毒而引發temsavir抗藥性。

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4)。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4)。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4. 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^{a)})

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 ₁₀): 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

RAPs=抗藥性相關多形性。

^a剔除篩檢時<400 copies/mL或基礎期較篩檢時降低>0.4 log₁₀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 log₁₀)的影響。大部份受試者(55%，83/151)的篩檢時temsavir EC₅₀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5)；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 log₁₀。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 log₁₀的療效反應。

表5. 隨機分組Fostemsavir族群的療效反應率(第8天的降低幅度>0.5 Log₁₀)，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 ₁₀) 實際治療分析 ^a 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%)

^a剔除篩檢時<400 copies/mL或基礎期較篩檢時降低>0.4 log₁₀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6)。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 log₁₀ 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55% (29/53)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6)。在隨機分組族群中有一位接受fostemsavir加OBT (但未使用ibalizumab)治療的受試者發生病毒學療效反應喪失，並在gp120出現K202E取代反應。在gp120的202位置發生麩胺酸(E)取代反應會導致病毒對fostemsavir和ibalizumab的敏感性都降低(參見交叉抗藥性)。

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29)，治療失敗時的temsavir EC₅₀倍數變化中位數為1,142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 EC₅₀倍數變化中位數為0.92倍。

在合併隨機分組群體中，有41% (28/69)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6)。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6)。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 EC₅₀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6. BRIGHT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)	43/68 (63%)	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	29/53 (55%)	33/45 (73%)
S375H/I/M/N/T	19/53 (36%)	21/45 (47%)
M426L/I	18/53 (34%)	23/45 (51%)
M434I/L	6/53 (11%)	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

並無任何證據顯示與其他抗反轉錄病毒(ARV)類別代表性藥物(包括INSTIs、NNRTIs、NRTIs和PIs)之間存在交叉抗藥性。Temsavir仍保有野生型活性對抗INSTI raltegravir、NNRTIs (efavirenz、rilpivirine)、NRTIs (abacavir、lamivudine、tenofovir、zidovudine)及PIs (atazanavir和darunavir)具抗藥性的病毒。

此外，對temsavir敏感性降低的點突變病毒(如S375M、M426L或M426L加M475I)、INSTI raltegravir、NNRTIs (efavirenz、rilpivirine)、NRTIs (abacavir、tenofovir)及PIs (atazanavir、darunavir)仍保有活性。

對CD4導向的黏附後抑制劑ibalizumab和gp120導向黏附抑制劑fostemsavir的敏感性降低都是發生於gp120。對temsavir敏感性降低的點突變病毒(如S375M、M426L或M426L加

M475I) · ibalizumab仍保有活性。Temsavir對多種具ibalizumab抗藥性的病毒仍保有活性。不過，在BRIGHT試驗的一位受試者中發現治療後發生的取代經確認為HIV-1 gp120 E202，此取代反應會降低病毒對temsavir的敏感性，且依據外套膜的序列背景，也可能會導致病毒對ibalizumab的敏感性降低。

Temsavir對具enfuvirtide抗藥性的病毒仍保有活性。Temsavir對某些CCR5趨性maraviroc抗藥性病毒的活性會降低，但目前尚未發現maraviroc抗藥性與temsavir敏感性降低之間存有任何確定的關聯性。對temsavir的敏感性降低且帶有S375H、M426L或 M426L加M475I取代的臨床外套膜，maraviroc與enfuvirtide仍保有活性。

11 藥物動力學特性

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7)。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7所示。多重劑量藥物動力學參數如表8所示。

表7. Temsavir的藥物動力學特性

吸收	
絕對生體可用率(%) ^a	26.9
T _{max} (小時)	2.0
標準食物的影響(相較於空腹) ^b	AUC比率=1.10 (0.95, 1.26)
高脂食物的影響(相較於空腹) ^b	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) ^c	29.5
排除	
主要排除途徑	代謝
清除率(CL與CL/F ^d ，升/小時)	17.9與66.4
半衰期(小時)	11
代謝	
代謝途徑 ^e	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]

排泄	
排入尿液的劑量比例(原型藥物) (%) ^f	51 (<2)
排入糞便的劑量比例(原型藥物) (%) ^f	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。

^a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[¹³C] temsavir 100微克。

^b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。

^cIV給藥後的穩定狀態分佈體積(V_{ss})。

^d擬似清除率。

^e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)。

^f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[¹⁴C] fostemsavir口服溶液300毫克。

表8. Temsavir多劑量給藥後之藥物動力學參數

參數平均值(CV%)	Temsavir ^a
C _{max} (ng/mL)	1,770 (39.9)
AUC _{tau} (ng.h/mL)	12,900 (46.4)
C _{trough} 或C ₁₂ (ng/mL)	478 (81.5)

CV=變異係數；C_{max}=最高血中濃度；AUC=時間濃度曲線下面積；C₁₂=第12小時的濃度。

^a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[參見特殊族群注意事項(6.4、6.5)]。

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[參見特殊族群注意事項(6.6)]。

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[參見特殊族群注意事項(6.7)]。

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7)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)]。

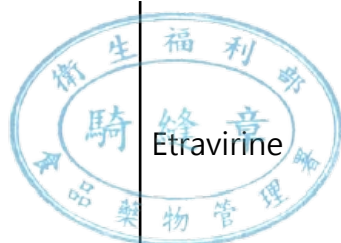
根據體外試驗與臨床藥物交互作用研究的結果，在臨床相關濃度下，將RUKOBIA與CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2E1、2D6及3A4；UGT1A1、1A4、1A6、1A9、2B7；P-gp；多重抗藥蛋白(MRP)2；膽鹽輸出幫浦(BSEP)；牛磺膽酸鈉共同運輸多肽(NTCP)；多重藥物與毒素排除蛋白(MATE)1/2K；有機陰離子運輸蛋白(OAT)1及OAT3；有機陽離子運輸蛋白(OCT)1及OCT2的受質併用時，預期並不會發生明顯的交互作用(表9)。

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9，併用藥物對temsavir之藥物動力學的影響摘列於表10。

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1 [參見交互作用(7.3)]。

表9. Fostemsavir^a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 _{max}	AUC	C _{tau}
Atazanavir + Ritonavir	300毫克 每日一次/	600毫克 每日兩次	1 8	1.03 (0.96, 1.1 0)	1.09 (1.03, 1.1 5)	1.19 (1.10, 1.3 0)
	100毫克 每日一次			1.02 (0.96, 1.0 9)	1.07 (1.03, 1.1 0)	1.22 (1.12, 1.3 2)
Darunavir + Ritonavir	600毫克 每日兩次/	600毫克 每日兩次	1 3	0.98 (0.93, 1.0 4)	0.94 (0.89, 1.0 0)	0.95 (0.87, 1.0 4)
	100毫克 每日兩次			1.00 (0.86, 1.1 6)	1.15 (0.99, 1.3 3)	1.19 (1.06, 1.3 5)
Darunavir + Ritonavir +	600毫克 每日兩次/	600毫克 每日兩次	1 3	0.95 (0.90, 1.0 1)	0.94 (0.89, 0.9 9)	0.88 (0.77, 1.0 1)
	100毫克			1.14	1.09	1.07



Etravirine	每日兩次/ 200毫克 每日兩次			(0.96, 1.3 5) 1.18 (1.10, 1.2 7)	(0.98, 1.2 2) 1.28 (1.20, 1.3 6)	(0.97, 1.1 7) 1.28 (1.18, 1.3 9)
Etravirine	200毫克 每日兩次	600毫克 每日兩次	1 4	1.11 (1.04, 1.1 9)	1.11 (1.05, 1.1 7)	1.14 (1.08, 1.2 1)
Tenofovir disoproxil fumarate	300毫克 每日一次	600毫克 每日兩次	1 8	1.18 (1.12, 1.2 5)	1.19 (1.12, 1.2 5)	1.28 (1.20, 1.3 8)
Rosuvastatin	單劑 10毫克	600毫克 每日兩次	1 8	1.78 (1.52, 2.0 9)	1.69 (1.44, 1.9 9)	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	2 6	1.39 (1.28, 1.5 1) 1.08 (1.01, 1.1 6)	1.40 (1.29, 1.5 1) 1.08 (1.03, 1.1 4)	NA NA
Maraviroc	300毫克 每日兩次	600毫克 每日兩次	1 3	1.01 (0.84, 1.2 0)	1.25 (1.08, 1.4 4)	1.37 (1.26, 1.4 8)
Methadone R(-) Methadone S(+) Methadone Total Methadone	40至120 毫克 每日一次	600毫克 每日兩次	1 6	1.15 (1.11, 1.2 0) 1.15 (1.10, 1.1 9) 1.15 (1.11, 1.1 9)	1.13 (1.07, 1.1 9) 1.15 (1.09, 1.2 1) 1.14 (1.09, 1.2 0)	1.09 (1.01, 1.1 7) 1.10 (1.02, 1.1 9) 1.10 (1.02, 1.1 8)
Buprenorphine/ Naloxone Buprenorphine	8/2至24/ 6 毫克 每日一次	600毫克 每日兩次	1 6	1.24 (1.06, 1.4	1.30 (1.17, 1.4	1.39 (1.18, 1.6

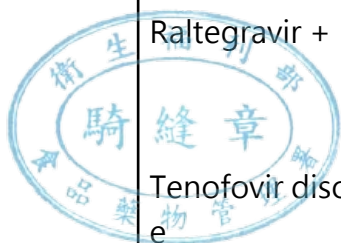
Norbuprenorph-ine

6)	5)	3)
1.24	1.39	1.36
(1.03, 1.51)	(1.16, 1.67)	(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_{tau}與單次投藥研究的AUC_(0-inf)。^aTemsavir為活性成分。表10. 與Fostemsavir合併投予之後，併用藥物對Temsavir^a之藥物動力學的影響

併用藥物和劑量		RUKOBI A 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 _{max}	AUC	C _{tau}
Atazanavir + Ritonavir	300毫克 每日一次/ 100毫克 每日一次	600毫克 每日兩次	3 6	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	1 4	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	1 8	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	1 4	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	1 8	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	1 7	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	2 3	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	2 2	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	1 5	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	1 6	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	1 5	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	1 8	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	1 4	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	2 4	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-inf)。

C_{tau}=單次投藥研究的C₁₂。

^aTemsavir為活性成分。

12 臨床試驗資料

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 [NCT02362503])的96週資料。

BRIGHT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 ≥ 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 $4.6 \log_{10}$ copies/mL，CD4⁺細胞計數中位數為80 cells/mm³(隨機分組與非隨機分組的受試者分別為100與41 cells/mm³)。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/mm³(有30% < 20 cells/mm³)。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BRIGHT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. BRIGHT試驗中第1天至第8天的血中HIV-1 RNA $\log_{10}$ (copies/mL)變化(隨機分組群體) – ITT-E族群

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

^a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。

^b以第1天 $\log_{10}$ HIV-1 RNA進行調整的平均值。

^c差異：RUKOBIA減安慰劑。

^d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 log₁₀ copies/mL和>1 log₁₀ 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 log₁₀ copies/mL，依盲性模式使用安慰劑治療的受試者則為0.20 log₁₀ 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 log₁₀ 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 log₁₀ 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。

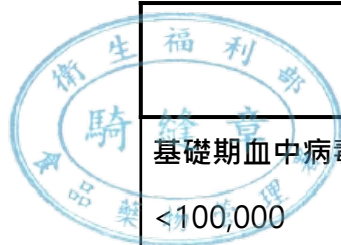
表12. 在BRIGHTE試驗中，使用RUKOBIA (600毫克每日兩次)加OBT治療(隨機分組群體)第24及96週的病毒學治療結果(HIV-1 RNA <40 copies/mL) (ITT-E族群，快照分析)

	RUKOBIA 600毫克每日兩次加OBT	
	第24週 (n=272)	第96週 (n=272)
HIV-1 RNA <40 copies/mL	53%	60%
HIV-1 RNA ≥40 copies/mL	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%
無病毒學資料	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%

OBT=最佳背景療法。

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)
基礎期血中病毒含量(copies/mL)		
<100,000	60% (116/192)	65% (124/192)
≥100,000	35% (28/80)	49% (39/80)
基礎期CD4+ (cells/mm³)		
<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 ^a	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^b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)

OBT=最佳背景療法；DTG=Dolutegravir；DRV=Darunavir。

^a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。

^bDarunavir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/mm³、第96週為205 cells/mm³。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/mm³)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/mm³)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/mm³、第96週為119 cells/mm³。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

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。

RUKOBIA持續性藥效錠可能帶有輕微的類似醋的氣味。

60錠HDPE塑膠瓶裝，附有可防兒童開啟的瓶蓋。

13.2 效期

如外包裝所示。

13.3 儲存條件

請存放於30°C 以下的環境。

14 病人使用須知

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(5.1.1)]。

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(5.1.2)]。

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(5.1.3)]。

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(5.1.4)、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 [參見特殊族群注意事項(6.1)]。

授乳

應告知感染HIV-1的病人，餵哺母乳的潛在風險包括(1)被母親傳染HIV-1 (HIV-1陰性的嬰兒)、(2)出現病毒抗藥性(HIV-1陽性的嬰兒)、(3)餵哺母乳的嬰兒可能會發生與成人類似的不良反應[參見特殊族群注意事項(6.2)]。

錠劑可能帶有氣味

RUKOBIA錠劑可能帶有輕微的類似醋的氣味[參見包裝及儲存(13.1)]。

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[參見用法及用量(2)]。

15 其他

版本：US 3PI-2PIL / Feb 2024 [equivalent to GDS05/IPI04 (26 May 2023)]

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

©2024 ViiV Healthcare group of companies or its licensor.

製造廠

許可證持有者：ViiV HEALTHCARE B.V. VAN ASCH VAN WIJCKSTRAAT 55H, 3811 LP AMERSFOORT, NETHERLANDS

國內二級包裝廠(委託貼標及置入仿單)：裕利股份有限公司 桃園市大園區和平里1鄰開和路91號

製造廠：GLAXOSMITHKLINE MANUFACTURING S.P.A. STRADA PROVINCIALE ASOLANA,90 SAN POLO DI TORRILE 43056 PARMA, ITALY

藥商

荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司 臺灣分公司 臺北市中正區忠孝西路1段66號23樓