



莫帕滋長效注射劑

Vocabria prolonged-release suspension for injection

衛部藥輸字 第 028218 號

限由醫師使用

版本日期 2022-10-11

版次 3

廠商內部文件編號 PDS04/IPI02(19 Oct 2021)

1 性狀

1.1 有效成分及含量

400毫克

每小瓶含有400毫克cabotegravir (2毫升)。

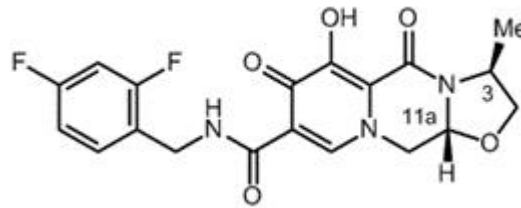
600毫克

每小瓶含有600毫克cabotegravir (3毫升)。

Cabotegravir化學名 (3S,11aR)-N-[(2,4-difluorophenyl)methyl]-6-hydroxy-3-methyl-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro[1,3]oxazolo[3,2-a]pyrido[1,2-d]pyrazine-8-carboxamide。

化學式為 $C_{19}H_{17}F_2N_3O_5$ ；分子量為405.35g/mol。

化學結構：



1.2 賦形劑

Mannitol

Polysorbate 20

Macrogol 3350

Water for injections

1.3 劑型

持續性藥效注射用懸液劑。

1.4 藥品外觀

白色至淡粉紅色懸浮液。

2 適應症

適用於與rilpivirine注射劑併用，治療已達病毒學抑制效果(HIV-1 RNA <50copies/mL)且對cabotegravir及rilpivirine不具已知或疑似抗藥性之成人的HIV-1感染症。

3 用法及用量

應由有治療HIV感染症之經驗的醫師來處方Vocabria。

每次注射都應由醫療照護專業人員施行。

由於Vocabria注射劑係適用於與rilpivirine注射劑合併治療HIV-1，因此，應參閱rilpivirine注射劑之處方資訊中的建議給藥方式。

對於合併B型肝炎的病人，不建議使用Vocabria (參見第5.1節)。

在開始使用Vocabria注射劑之前，醫療照護專業人員應謹慎選擇同意所要求之注射時程的病人，並向病人說明遵守排定之回診注射時間，以幫助維持病毒抑制效果及降低因遺漏劑量而致病毒反彈和可能產生抗藥性之風險的重要性。

停止注射Vocabria與rilpivirine之後，在最後一次注射每月一次之Vocabria後的1個月內，以及最後一次注射每2個月一次之Vocabria後的2個月內，必須採用另一種具有完全抑制效果的抗反轉錄病毒療法治療(參見第5.1節)。

醫療照護人員與病人可決定於開始使用Vocabria注射劑之前先使用cabotegravir錠劑進行口服導入療程，藉以評估對cabotegravir的耐受性(參見表1)，或是直接進行Vocabria注射療程(參見表2的每月一次給藥建議和表3的每2個月一次給藥建議)。

3.1 用法用量

劑量

成人

口服導入療程

當採用口服導入療程時，應先使用cabotegravir口服錠劑合併rilpivirine口服錠劑約1個月(至少28天)，藉以評估對cabotegravir和rilpivirine的耐受性(參見第5.1節)。應每天一次服用一顆cabotegravir 30毫克錠劑和一顆rilpivirine 25毫克錠劑。與rilpivirine併用時，cabotegravir錠劑應隨餐服用。(參見cabotegravir錠劑之處方資訊)。

表1 成人的口服導入療程

	口服導入
藥品	持續1個月(至少28天)，然後進行起始注射 ^a
VOCABRIA	30毫克每日一次
Rilpivirine	25毫克每日一次

^a參見表2的每月一次注射療程和表3的每2個月一次療程。

每月一次療程

起始注射(600毫克，相當於3毫升劑量)

於現行的抗反轉錄病毒療程或口服導入療程的最後一天進行注射，成人的Vocabria注射劑建議起始劑量為肌肉注射單劑600毫克。Vocabria注射劑與rilpivirine注射劑應於同一次門診注射在不同的臀部注射部位。

後續注射(400毫克，相當於2毫升劑量)

起始注射之後，成人的Vocabria後續注射劑量為每月一次肌肉注射單劑400毫克。Vocabria注射劑與rilpivirine注射劑應於同一次門診注射在不同的臀部注射部位。病人可於每月一次400毫克療程之計劃注射日期的前後7天內進行注射。

表2 成人的每月一次肌肉注射療程

	起始注射	後續注射



藥品	直接注射：第1個月 或 完成口服導入療程之後：第2個月	於完成起始注射的一個月後開始，每月一次
VOCABRIA	600毫克	400毫克每月一次
Rilpivirine	900毫克	600毫克每月一次

每2個月一次療程

起始注射-間隔1個月(600毫克)

於現行的抗反轉錄病毒療程或口服導入療程的最後一天進行注射，成人的Vocabria注射劑建議起始劑量為肌肉注射單劑600毫克。

一個月後應進行第二次Vocabria 600毫克肌肉注射。病人可於計劃注射日期的前後7天內進行第二次600毫克起始注射。

Vocabria注射劑與rilpivirine注射劑應於同一次門診注射在不同的臀部注射部位。

後續注射-間隔2個月(600毫克)

起始注射之後，成人的Vocabria建議後續注射劑量為每2個月一次肌肉注射單劑600毫克。

Vocabria注射劑與rilpivirine注射劑應於同一次門診注射在不同的臀部注射部位。病人可於每2個月一次600毫克療程之計劃注射日期的前後7天內進行注射。

表3 成人的每2個月一次肌肉注射療程

	起始注射(間隔1個月)	後續注射(間隔2個月)
藥品	直接注射：第1和第2個月 或 完成口服導入療程後開始：第2和第3個月	於完成起始注射的兩個月後開始，每兩個月一次
VOCABRIA	600毫克	600毫克
Rilpivirine	900毫克	900毫克

從每月注射一次轉換成每2個月注射一次時的給藥建議

病人從每月一次的後續注射療程轉換成每2個月一次的後續注射療程時，應於注射最後一劑400毫克後續注射劑量的1個月後肌肉注射單劑600毫克的cabotegravir，之後再每2個月注射一次600毫克。

從每2個月注射一次轉換成每月注射一次時的給藥建議

病人從每2個月一次的後續注射療程轉換成每月一次的後續注射療程時，應於注射最後一劑600毫克後續注射劑量的2個月後肌肉注射單劑400毫克的cabotegravir，之後再每月注射一次400毫克。

用法

臀部肌肉注射。應謹慎避免意外注入血管。

Vocabria的注射應由醫療照護專業人員施行。關於投藥的指示，請參見仿單中的「使用說明」。

Vocabria注射劑一定要與rilpivirine注射劑併用。注射的順序並不重要。應參閱rilpivirine注射劑之處方資訊中的建議給藥方式。

注射Vocabria時，醫療照護專業人員應將病人的身體質量指數(BMI)納入考慮，以確保針頭長度足以達到臀部肌肉。

握緊小瓶，用力振搖10秒。翻轉小瓶並檢查懸浮液。懸浮液應呈均勻狀態。如果懸浮液不均勻，請再次振搖小瓶。出現小氣泡是正常現象。

應注射於腹側臀部(ventrogluteal) (建議)或背側臀部(dorsogluteal)。

遺漏劑量

對錯過排定之注射門診的病人，應重新進行臨床評估，以確保仍然適合繼續治療。關於錯過注射之後的給藥建議，請參見表4和表5。

錯過每月一次的注射

如果病人預計會錯過排定的注射門診超過7天，可採用口服治療(每日一次一顆30毫克cabotegravir錠劑加一顆25毫克rilpivirine錠劑)來取代最多連續2次的每月一次注射門診。如果口服治療的持續時間超過2個月，建議採用替代的口服療法。

應於上次注射Vocabria與rilpivirine後1個月(± 7 天)服用口服治療的第一劑。應於口服給藥結束當天重新開始注射給藥，如表4的建議。

表4 採用每月一次注射療程的病人錯過注射或口服治療後的Vocabria注射給藥建議

上次注射後所經過的時間	建議
≤ 2 個月：	儘快繼續進行每月一次400毫克的注射療程
> 2 個月：	讓病人以600毫克的劑量重新開始治療，然後繼續遵循每月一次400毫克的注射療程

錯過每2個月一次的注射

如果病人預計會錯過排定的Vocabria注射門診超過7天，可採用口服治療(每日一次一顆30毫克cabotegravir錠劑加一顆25毫克rilpivirine錠劑)來取代1次每2個月一次的注射門診。如果口服治療的持續時間超過2個月，建議採用替代的口服療法。

應於上次注射cabotegravir與rilpivirine後2個月(± 7 天)服用口服治療的第一劑。應於口服給藥結束當天重新開始注射給藥，如表5的建議。

表5 採用每2個月一次注射療程的病人錯過注射或口服治療後的Vocabria注射給藥建議

錯過的注射門診	上次注射後所經過的時間	建議(所有注射皆為3毫升)
第2次注射	≤ 2 個月：	儘快以600毫克的注射劑量重新開始治療，然後繼續進行每2個月一次的注射療程。
	> 2 個月：	讓病人以600毫克的劑量重新開始治療，並於一個月後進行第二次600毫克起始注射。然後遵循每2個月一次的注射療程。
第3次或之後的注射	≤ 3 個月：	儘快以600毫克的注射劑量重新開始治療，然後繼續進行每2個月一次的注射療程。
	> 3 個月：	讓病人以600毫克的劑量重新開始治療，並於一個月後進行第二次600毫克起始注射。然後遵循每2個月一次的注射療程。

3.3 特殊族群用法用量

老年人

對老年病人並不須調整劑量。在對65歲(含)以上的病人使用cabotegravir方面，目前資料有限(參見第11節)。

腎功能不全

對輕至重度腎功能不全($\text{CrCl} < 30$ 毫升/分鐘且未接受透析治療)的病人，並不須調整劑量(參見第11節)。目前尚未針對接受腎臟替代療法治療的末期腎病病人進行過cabotegravir的研究。由於cabotegravir的蛋白結合率超過99%，因此，一般並不認為透析會改變cabotegravir的暴露量。如果要對接受腎臟替代療法治療的病人投予cabotegravir，應謹慎用藥。

肝功能不全

對輕或中度肝功能不全(Child-Pugh評分A或B級)的病人，並不須調整劑量。目前尚未針對重度肝功能不全(Child-Pugh評分C級)的病人進行過cabotegravir的研究(參見第11節)，因此不建議用於這類病人。

兒童族群

Vocabria用於18歲以下之兒童及青少年的安全性與療效尚未確立。目前並無任何資料。

4 禁忌

對活性成分或列於第1.2節的任何賦形劑過敏。

與rifampicin、rifapentine、carbamazepine、oxcarbazepine、phenytoin或phenobarbital併用(參見第7節)。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

停止治療後發生抗藥性的風險

為減小發生病毒抗藥性的風險，在最後一次注射每月一次之Vocabria後的1個月內，以及最後一次注射每2個月一次之Vocabria後的2個月內，必須採用另一種具有完全抑制效果的抗反轉錄病毒療法治療。如果懷疑發生病毒學治療失敗，應儘快採用替代療法治療。

Vocabria注射劑的長效特性

Cabotegravir的殘餘濃度可能會長期存留在病人的全身循環中(長達12個月或更久)，因此，當停用本藥時，醫師應將Vocabria注射劑的持續性藥效特性納入考慮(參見第5.3、6.1、6.2、6.3、7和9節)。

與病毒學治療失敗相關的基礎期因子

在開始治療之前，應考慮到多重變數分析顯示，合併出現至少2種下列基礎期因子可能會導致發生病毒學治療失敗的風險升高：已建檔的rilpivirine抗藥性突變、HIV-1亞型A6/A1、或 $\text{BMI} \geq 30\text{kg/m}^2$ 。對治療史不完整或不確定且未進行治療前抗藥性分析的病人，如果 $\text{BMI} \geq 30\text{kg/m}^2$ 或檢出HIV-1 A6/A1亞型，一定要謹慎(參見第10.2節)。

過敏反應

在使用其他嵌合酶抑制劑時曾有發生過敏反應的報告。這些反應的特徵為皮疹、全身性反應、有時並會出現器官功能障礙，包括肝損傷。在臨床試驗中曾採用cabotegravir口服導入療程，藉以幫助確認可能有發生過敏反應之風險的病人。雖然迄今尚未在使用Vocabria時觀察到這類反應，醫師仍應保持警覺，且如果出現過敏的徵兆或症狀(包括但不限於嚴重皮疹、或

皮疹伴隨發燒、全身不適、疲倦、肌肉或關節疼痛、水皰、口腔損傷、結膜炎、臉部水腫、肝炎、嗜伊紅性白血球增多症或血管性水腫)，應立即停用Vocabria及其他可疑藥物。應監視臨床狀態，包括肝臟轉胺酶，並施以適當的治療。(參見第3節、Vocabria注射劑的長效特性、以及第10.2節)。

肝毒性

在為數有限的接受Vocabria治療且併有或未併有已知之既有肝病的病人中，曾有發生肝毒性的報告(參見第8節)。在臨床試驗中曾採用cabotegravir口服導入療程，藉以幫助確認可能有發生肝毒性之風險的病人。

建議監測肝臟生化指標，如果懷疑發生肝毒性，應停止使用Vocabria治療(參見Vocabria注射劑的長效特性)。

合併感染HBV/HCV

Vocabria的研究排除了合併感染B型肝炎的病人。對合併感染B型肝炎的病人，並不建議開始使用Vocabria。醫師應參照現行的治療指引來治療合併感染B型肝炎病毒之病人的HIV感染症。

在合併感染C型肝炎的病人方面，目前資料有限。對合併感染C型肝炎的病人，建議應監測肝功能。

藥物交互作用

將Vocabria注射劑與可能會降低其暴露量的藥物同時處方時應謹慎(參見第7節)。

不建議將Vocabria注射劑與rifabutin併用(參見第7節)。

HIV的傳播

雖然抗反轉錄病毒療法的有效病毒抑制作用已證實可大幅降低性行為傳染的風險，但不能排除有殘餘風險的可能性。應依據國家指引採取避免傳染的預防措施。

免疫再活化症候群

嚴重免疫功能不全的HIV感染病人在開始接受合併式抗反轉錄病毒療法(CART)治療時，可能會因無症狀或殘餘的伺機性致病原而出現發炎反應，從而引發嚴重的臨床症狀，或使既有症狀更加惡化。此類反應通常都是發生於開始進行CART治療的最初幾週或幾個月期間。相關的實例包括巨細胞病毒視網膜炎、泛發性及/或病灶性分枝桿菌感染、以及卡氏肺囊蟲肺炎。因此，只要發生任何發炎症狀都應進行評估，並於必要時施以治療。在免疫重建的情況下也曾有發生自體免疫疾病(如Graves氏病及自體免疫性肝炎)的報告，不過，報告中的開始發生時間較不一定，這些事件也可能在開始治療許多個月後才發生。

伺機性感染

應告知病人，Vocabria或任何其他抗反轉錄病毒療法並不能完全治癒HIV感染症，他們仍可能會發生伺機性感染和其他的HIV感染併發症。因此，病人仍應由熟悉這些相關HIV疾病之治療的醫師持續進行嚴密的臨床觀察。

5.3 操作機械能力

應告知病人，曾有在使用Vocabria注射劑治療期間出現暈眩、疲倦和嗜睡等反應的報告。在考慮到病人的駕駛能力或機械操作能力時，應權衡病人的臨床狀態，以及Vocabria注射劑的不良反應概況。

5.5 其他注意事項

由於沒有相容性方面的研究，因此不可將本品與其他藥物混合使用。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

對孕婦使用cabotegravir的資料相當有限。也不確知Vocabria對人類懷孕的影響。

以懷孕的大鼠和兔子進行試驗時，cabotegravir並未呈現致畸性，但高於治療劑量的暴露量會對動物產生生殖毒性(參見第10.3節)。目前並不確知其與人類懷孕的關聯性。

懷孕期間不建議使用Vocabria注射劑，除非預期效益超越胎兒可能面臨的風險。

在注射一劑之後長達12個月或更長的時間中，都曾於全身循環檢出cabotegravir(參見第5.1節)。

6.2 哺乳

根據動物試驗的資料，一般認為cabotegravir應該會分泌進入人類的乳汁，儘管這尚未經過人體試驗的證實。在注射最後一劑cabotegravir之後長達12個月或更長的時間中，cabotegravir都可能會出現於人類的乳汁。

建議可能已感染HIV的婦女在任何情況下都不要為她們的嬰兒餵哺母乳，以避免HIV傳染。

6.3 有生育能力的女性與男性

在cabotegravir對人類男性或女性生育力的影響方面，目前並無任何資料。動物試驗顯示，cabotegravir對雄性或雌性生育力並無任何影響(參見第10.3節)。

7 交互作用

由於Vocabria注射劑係適用於與rilpivirine注射劑合併治療HIV-1，因此也應參閱rilpivirine注射劑之處方資訊中的相關交互作用。

其他藥物對cabotegravir之藥物動力學的影響

Cabotegravir主要是透過尿苷雙磷酸葡萄糖醛酸基轉移酶(UGT)1A1的作用進行代謝，並有少部份透過UGT1A9代謝。屬於UGT1A1或UGT1A9之強效誘導劑的藥物預期會降低cabotegravir的血中濃度，從而導致療效不足(參見第4節及下文表6)。在UGT1A1代謝不良者中(相當於最大臨床UGT1A1抑制作用)，口服cabotegravir的AUC、 C_{max} 與 C_{tau} 會升高達1.5倍。UGT1A1抑制劑的影響可能會略較明顯，不過，考慮到cabotegravir的安全範圍，一般並不認為這種升高現象具有臨床關聯性。因此，在有使用UGT1A1抑制劑(如atazanavir、erlotinib、sorafenib)的情況下，並不建議調整Vocabria的劑量。

Cabotegravir是P糖蛋白(P-gp)與乳癌抗性蛋白(BCRP)的作用受質，不過，由於其高滲透性，與P-gp或BCRP抑制劑合併投予時，預期吸收並不會改變。

Cabotegravir對其他藥物之藥物動力學的影響

體內試驗顯示，cabotegravir並不會對midazolam(一種細胞色素P450(CYP)3A4探測藥物)造成影響。體外試驗顯示，cabotegravir並不會誘導CYP1A2、CYP2B6或CYP3A4的作用。

體外試驗顯示，cabotegravir會抑制有機陰離子運輸蛋白(OAT)1($IC_{50}=0.81\mu M$)與OAT3($IC_{50}=0.41\mu M$)。因此，與治療指數狹窄的OAT1/3受質藥物(如methotrexate)併用時，建議應謹慎。

Vocabria與rilpivirine注射劑係用於做為一種治療HIV-1感染症的完整療法，且不可與其他用於治療HIV的抗反轉錄病毒藥物併用。當停用Vocabria與rilpivirine注射劑，且必須開始使用替代的抗病毒療法時，可參考下列有關與其他抗反轉錄病毒藥物間之藥物-藥物交互作用的資訊(參見第

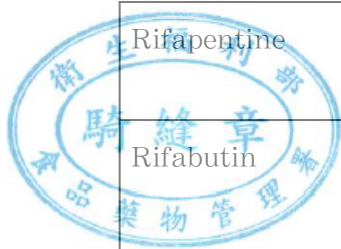
5.1節)。根據體外與臨床藥物交互作用概況，一般並不認為cabotegravir會改變其他抗反轉錄病毒藥物的濃度，包括蛋白酶抑制劑、核苷反轉錄酶抑制劑、非核苷反轉錄酶抑制劑、嵌合酶抑制劑、融合抑制劑或ibalizumab。

根據體外與臨床藥物交互作用概況，一般並不認為cabotegravir會改變其他抗反轉錄病毒藥物的濃度，包括蛋白酶抑制劑、核苷反轉錄酶抑制劑、非核苷反轉錄酶抑制劑、嵌合酶抑制劑、融合抑制劑、以及ibalizumab。

目前尚未以cabotegravir注射劑進行過任何藥物交互作用研究。表6中的藥物交互作用資料乃是源自以口服cabotegravir所進行的研究(「↑」表示升高，「↓」表示降低，「↔」表示無變化，「AUC」表示濃度時間曲線下面積，「C_{max}」表示最高觀察濃度，「C_τ」表示投藥間隔結束時的濃度)。

表6 藥物交互作用

藥物，依治療領域分列	交互作用 幾何平均變化 (%)	併用相關建議
HIV-1抗病毒藥物		
非核苷反轉錄酶抑制劑： Etravirine	Cabotegravir↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↑ 4% C _τ ↔ 0%	Etravirine並不會明顯改變cabotegravir的血中濃度。不須調整Vocabria錠劑的劑量。
非核苷反轉錄酶抑制劑： Ralpivirine	Cabotegravir↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 5% C _τ ↑ 14% Ralpivirine↔ AUC ↓ 1% C _{max} ↓ 4% C _τ ↓ 8%	Ralpivirine並不會明顯改變cabotegravir的血中濃度。與ralpivirine併用時，不須調整Vocabria錠劑的劑量。
抗痙攣劑		
Carbamazepine Oxcarbazepine Phenytoin Phenobarbital	Cabotegravir ↓	代謝誘導劑可能會明顯降低cabotegravir的血中濃度，因此禁止併用(參見第4節)。
抗分枝桿菌藥物		
Rifampicin	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 6%	Rifampicin會明顯降低cabotegravir的血中濃度，這可能會導致療效喪失。將Vocabria與rifampicin併用的給藥建議尚未確立，因此禁止將Vocabria與rifampicin併用(參見第4節)。



Rifapentine	Cabotegravir ↓	Rifapentine可能會明顯降低cabotegravir的血中濃度，因此禁止併用(參見第4節)。
Rifabutin	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 21% C _{max} ↓ 17% Cτ ↓ 8%	Rifabutin並不會明顯改變cabotegravir的血中濃度。不須調整劑量。
口服避孕藥		
Ethinyl estradiol (EE)與Levonorgestrel (LNG)	EE↔ AUC ↑ 2% C _{max} ↓ 8% Cτ ↔ 0% LNG↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 5% Cτ ↑ 7%	Cabotegravir並不會使ethinyl estradiol與levonorgestrel的血中濃度出現具臨床關聯性的明顯改變。與Vocabria錠劑併用時，不須調整口服避孕藥的劑量。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

安全性概況摘要

在每月一次療程的研究中，最常通報的不良反應(ARs)為注射部位反應(最高84%)、頭痛(最高12%)及發燒⁴(10%)。

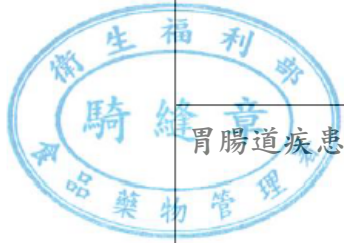
在ATLAS-2M研究的每2個月一次療程中，最常通報的ARs為注射部位反應(76%)、頭痛(7%)及發燒⁴(7%)。

不良反應列表

與cabotegravir及rilpivirine相關的ARs皆依身體系統器官類別及發生頻率列於表7。發生頻率的定義為：極常見(≥1/10)、常見(≥1/100至<1/10)、少見(≥1/1,000至<1/100)、罕見(≥1/10,000至<1/1,000)、極罕見(<1/10,000)。

表7 不良反應摘要表¹

MedDRA系統器官類別 (SOC)	發生頻率級別	Vocabria+rilpivirine療法的ADRs
精神疾患	常見	憂鬱 焦慮 做夢異常 失眠
神經系統疾患	極常見	頭痛
	常見	頭暈



	少見	嗜睡 血管迷走神經反應(對注射的反應)
胃腸道疾患	常見	噁心 嘔吐 腹痛 ² 脹氣 腹瀉
肝膽疾患	少見	肝毒性
皮膚與皮下組織疾患	常見	皮疹 ³
肌肉骨骼與結締組織疾患	常見	肌痛
全身性疾患與投藥部位症狀	極常見	注射部位反應(疼痛與不適、結節、變硬) 發燒 ⁴
	常見	注射部位反應(腫脹、紅斑、搔癢、瘀傷、發熱、血腫) 疲倦 無力 不適
	少見	注射部位反應(蜂窩性組織炎、膿腫、麻木、出血、變色)
檢查發現	常見	體重增加
	少見	轉胺酶升高 血中膽紅素升高

¹所發現之ARs的發生頻率乃是以所有通報發生的事件為基礎，並不限於研究人員認為至少可能相關的事件。

²腹痛包含下列集合式MedDRA建議術語：腹痛、上腹痛。

³皮疹包含下列集合式MedDRA建議術語：皮疹、紅疹、全身性皮疹、斑疹、斑丘疹、麻疹樣皮疹、丘疹、癢疹。

⁴發燒包含下列集合式MedDRA建議術語：感覺熱、體溫升高。大部份的發燒事件都是在注射後一週內通報的。

在FLAIR研究中，第96週與第124週的整體安全性概況和第48週的觀察結果大致相同，並未發現任何新的安全性問題。在FLAIR研究的延伸性試驗階段，以直接注射的方式開始進行Vocabria加rilpivirine注射療程之後，並未發現任何與省略口服導入療程相關的新的安全性問題(參見第12節)。

特定不良反應說明

局部注射部位反應(ISRs)

有最多1%的受試者因發生ISRs而停止使用Vocabria加rilpivirine治療。採用每月一次療程時，有最多84%的受試者通報發生注射部位反應；在30393次注射中，共通報6815例ISRs。採用每2個月一次療程時，有76%的病人通報發生注射部位反應；在8470次注射中，共通報2507例ISRs。

反應的嚴重程度通常為輕度(第1級, 70%-75%的受試者)或中度(第2級, 27%-36%的受試者)。有3-4%的受試者發生重度(第3級) ISRs。整體ISR事件的中位持續時間為3天。通報發生ISRs的受試者比例會隨時間而減少。

體重增加

在FLAIR試驗與ATLAS試驗的第48週時間點，接受Vocabria加rilpivirine治療之受試者的體重增加了1.5公斤(中位數)；繼續接受其目前之抗反轉錄病毒療法(CAR)治療的受試者則增加了1.0公斤(中位數)(整合分析)。在個別的FLAIR試驗與ATLAS試驗中，Vocabria加rilpivirine組的中位體重增加幅度分別為1.3公斤和1.8公斤，CAR組則分別為1.5公斤和0.3公斤。

在ATLAS-2M試驗的第48週時間點，每月一次及每2個月一次Vocabria加rilpivirine療程組的中位體重增加幅度皆為1.0公斤。

實驗室生化指標的變化

曾在使用Vocabria加rilpivirine治療期間觀察到小幅度、非進行性的總膽紅素升高現象(未併有臨床上的黃疸)。一般並不認為這些變化具有臨床關聯性，因為這可能是反映cabotegravir與未結合的膽紅素競爭共同廓清途徑(UGT1A1)的結果。

在臨床試驗期間接受Vocabria加rilpivirine治療的受試者中，曾觀察到轉胺酶(ALT/AST)升高的現象。這些升高現象主要都是急性病毒性肝炎所致。有少數接受口服治療之受試者的轉胺酶升高現象被歸因於疑似與藥物相關的肝毒性；這些變化在停止治療後便會逆轉(參見第5.1節)。

在Vocabria加rilpivirine的臨床試驗期間，曾觀察到脂肪酶升高的現象；在Vocabria加rilpivirine組中，第3與第4級脂肪酶升高的發生率要比CAR組高。這些升高現象通常都沒有症狀，且皆未導致停用Vocabria加rilpivirine。在ATLAS-2M試驗中，曾通報一例發生第4級脂肪酶升高且帶有干擾因素(包括胰臟炎病史)的致命性胰臟炎病例，並不能排除此病例與注射療法間存有因果關係的可能性。

通報可疑不良反應

在藥物獲得核准之後，繼續通報可疑不良反應是極為重要的一環。這樣可以持續監視藥物的效益/風險平衡情形。

9 過量

目前並無任何特別針對Vocabria使用過量的治療方式。如果用藥過量，應視需要對病人施以支持性治療，並進行適當的監視。

Cabotegravir已知會與血漿蛋白高度結合；因此，透析不太可能有助於將藥物從體內移除。處理Vocabria注射劑使用過量時，應考慮到注射後曝藥時間較長的問題。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

Cabotegravir會與HIV嵌合酶的活性部位結合，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複製週期中的主要步驟，從而抑制此嵌合酶的作用。

10.2 藥效藥理特性

藥物治療分類：全身性抗病毒劑、嵌合酶抑制劑，ATC代碼：J05AJ04。

細胞培養試驗中的抗病毒活性

Cabotegravir可對野生型HIV-1的實驗室病毒株產生抗病毒活性，在周邊血液單核球(PBMCs)中cabotegravir使病毒複製作用降低50%所需的平均濃度(EC₅₀)值為0.22nM，在293T細胞中為0.74nM，在MT-4細胞中為0.57nM。Cabotegravir在細胞培養試驗中顯示可對一組24株的臨床分離HIV-1病毒株(M群亞型A、B、C、D、E、F與G各3株，O群3株)產生抗病毒活性，其對HIV-1的EC₅₀值範圍為0.02nM至1.06nM。Cabotegravir對3株HIV-2臨床分離病毒株的EC₅₀值範圍為0.10nM至0.14nM。目前並無感染HIV-2之病人方面的臨床資料。

與其他抗病毒藥物併用時的抗病毒活性

並無任何本身具有抗HIV活性的藥物會對cabotegravir的抗反轉錄病毒活性產生拮抗作用(與rilpivirine、lamivudine、tenofovir及emtricitabine合併進行的體外評估)。

體外試驗中的抗藥性

自野生型HIV-1分離出病毒株及對抗抗藥性病毒株的活性：在病毒株IIIB的112天培育期間，並未發現cabotegravir EC₅₀升高>10倍的病毒。針對野生型HIV-1 (帶有T124A多型性)於加入cabotegravir的情況下進行培育之後，曾出現下列嵌合酶(IN)突變：Q146L (倍數變化[FC]範圍：1.3-4.6)、S153Y (FC範圍：2.8-8.4)及I162M (FC=2.8)。如上所述，檢測T124A是為了篩選出原先即存在但對cabotegravir不具差別敏感性的少數突變種。針對野生型HIV-1 NL-432於加入6.4nM之cabotegravir的情況下進行培育時，直到第56天皆未篩選出任何發生於嵌合酶區域的胺基酸取代反應。

在多重突變病毒中，於帶有Q148K或Q148R的突變病毒中所觀察到的倍數變化(FC)最高。E138K/Q148H會使病毒對cabotegravir的敏感性降低0.92倍，E138K/Q148R會使病毒的敏感性降低12倍，E138K/Q148K則會使病毒對cabotegravir的敏感性降低81倍。G140C/Q148R與G140S/Q148R分別會使病毒對cabotegravir的敏感性降低22倍與12倍。雖然N155H並不會改變病毒對cabotegravir的敏感性，但N155H/Q148R則會使病毒對cabotegravir的敏感性降低61倍。倍數變化(FC)介於5至10之間的其他多重突變病毒包括：T66K/L74M (FC=6.3)、G140S/Q148K (FC=5.6)、G140S/Q148H (FC=6.1)和E92Q/N155H (FC=5.3)。

體內試驗中的抗藥性

在整合後的FLAIR與ATLAS試驗中，符合確定病毒學治療失敗(CVF)標準的受試者很少。在整合分析中，有7例CVFs是接受cabotegravir加rilpivirine治療的受試者(7/591，1.2%)，有7例CVFs是接受目前之抗反轉錄病毒療法治療的受試者(7/591，1.2%)。在FLAIR試驗接受cabotegravir加rilpivirine治療並有抗藥性資料的3例CVFs都是感染亞型A1。此外，這3例CVFs中有2例在治療期間出現嵌合酶抑制劑抗藥性相關取代反應Q148R，這3例中的另1例則是出現G140R，且cabotegravir表現型敏感性有降低的現象。這3例CVFs都帶有一種rilpivirine抗藥性相關取代反應：K101E、E138E/A/K/T或E138K，且3例中有2例出現rilpivirine表現型敏感性降低的現象。ATLAS試驗中的3例CVFs係感染亞型A、A1和AG。這3例CVFs中有1例在發生治療失敗時帶有INI抗藥性相關取代反應N155H，且cabotegravir表現型敏感性有降低的現象。這3例CVFs在發生治療失敗時都帶有一種rilpivirine抗藥性相關取代反應：E138A、E138E/K或E138K，且rilpivirine表現型敏感性都有降低的現象。在這3例CVFs的2例中，發生治療失敗時所觀察到的rilpivirine抗藥性相關取代反應也見於基礎期的PBMC HIV-1 DNA。第7例CVF (FLAIR試驗)始終未接受注射治療。

在整合後之ATLAS與FLAIR試驗中所觀察到的長效型cabotegravir注射劑抗藥性相關取代反應為

G140R (n=1)、Q148R (n=2)和N155H (n=1)。

在ATLAS-2M試驗中，到第48週時有10位受試者符合CVF的標準：8位Q8W組的受試者(1.5%)和2位Q4W組的受試者(0.4%)。有8位受試者在第24週時間點或之前即符合CVF的標準。

在基礎期時，Q8W組中有5位受試者帶有rilpivirine抗藥性相關突變：Y181Y/C + H221H/Y、Y188Y/F/H/L、Y188L、E138A或E138E/A，並有1位受試者帶有cabotegravir抗藥性突變G140G/R (在前述的Y188Y/F/H/L rilpivirine抗藥性相關突變之外)。在Q8W組中，在發生疑似病毒學治療失敗(SVF)的時間點有6位受試者帶有rilpivirine抗藥性相關突變，其中有2位受試者在基礎期至SVF時間點期間另外出現K101E，並有1位受試者另外出現E138E/K。有7位受試者的rilpivirine FC高於生物學截點，範圍從2.4至15。在6位帶有rilpivirine抗藥性相關取代反應的受試者中，有5位也帶有INSTI抗藥性相關取代反應：N155H (n=2)、Q148R、Q148Q/R+N155N/H (n=2)。在7位受試者中有4位出現INSTI取代反應L74I。有一位受試者的嵌合酶基因型與表現型分析失敗，另有一位受試者無法取得cabotegravir表現型的資料。在Q8W組受試者中，cabotegravir的FCs範圍為0.6至9.1，dolutegravir為0.8至2.2，bictegravir為0.8至1.7。

在Q4W組中，基礎期時並無任何受試者帶有rilpivirine或INSTI抗藥性相關取代反應。有一位受試者帶有NNRTI取代反應G190Q合併NNRTI多型性V189I。在發生SVF的時間點，有一位受試者出現治療中rilpivirine抗藥性相關突變K101E+M230L，另一位受試者除了仍帶有G190Q+V189I NNRTI取代反應之外，又增加了V179V/I。這兩位受試者都出現rilpivirine表現型敏感性降低的現象。在發生SVF時，這兩位受試者也都出現INSTI抗藥性相關突變Q148R+E138E/K或N155N/H，其中1位受試者並出現cabotegravir敏感性降低的現象。這兩位受試者皆未帶有INSTI取代反應L74I。在Q4W組受試者中，cabotegravir的FCs範圍為1.8至4.6，dolutegravir為1.0至1.4，bictegravir為1.1至1.5。

10.3 臨床前安全性資料

致癌性與致突變性

在以細菌及培養之哺乳類動物細胞所進行的體外試驗，以及活體齧齒動物微核分析中，cabotegravir皆未出現致突變性或染色體誘裂性。Cabotegravir在以小鼠和大鼠所進行的長期研究中並未出現致癌性。

生殖毒理學研究

在投予cabotegravir的大鼠中，在高達1000毫克/公斤/日的口服劑量下，並未觀察到任何雄性或雌性生育力方面的影響(人類於最高建議劑量下所達到之暴露量的>20倍)。

在一項胚胎-胎兒發育研究中，對懷孕的兔子口服投予高達2,000毫克/公斤/日(人類於MHRD劑量下所達到之暴露量的0.66倍)之母體毒性劑量的cabotegravir，或對懷孕的大鼠投予高達1,000毫克/公斤/日(人類於MHRD劑量下所達到之暴露量的>30倍)的劑量之後，皆未發現任何不良發育影響。在大鼠的試驗中，在1,000毫克/公斤/日的劑量下曾觀察到胎兒生長改變(體重減輕)的現象。以懷孕大鼠所進行的研究顯示，cabotegravir會通過胎盤，並可於胎兒的組織中檢出。

大鼠的出生前後(PPN)研究顯示，在1,000毫克/公斤/日(人類於MRHD劑量下所達到之暴露量的>30倍)的劑量下，cabotegravir可再現地導致生產時間延遲，以及死產數與新生兒死亡數增加。較低劑量(5毫克/公斤/日，約為人類於MRHD劑量下所達到之暴露量的10倍)的cabotegravir並不會導致生產延遲或新生兒死亡。在兔子和大鼠的試驗中，透過剖腹產產下胎兒時，並未發現任何存活率方面的影響。鑒於暴露量的比率，目前並不確知其與人類的關聯性。

重覆投藥毒性

曾在以大鼠(26週)和猴子(39週)所進行的重覆口服投藥毒性研究中評估長期每天投予高劑量之cabotegravir

的影響。在口服投予劑量分別高達1000毫克/公斤/日或500毫克/公斤/日之cabotegravir的大鼠或猴子中，並未發現任何藥物相關不良影響。

在一項14天與28天猴子毒性研究中，曾觀察到胃腸道(GI)影響(體重流失、嘔吐、稀便/水便、以及中至重度脫水)，且這些影響乃是局部投藥的結果，而非全身性毒性。

在為期3個月的大鼠研究中，以每月一次皮下(SC)注射(最高100毫克/公斤/劑)、每月一次IM注射(最高75毫克/公斤/劑)或每週一次SC注射(100毫克/公斤/劑)的方式投予cabotegravir之後，並未發現任何不良影響，也未出現任何新的目標器官毒性(暴露量相當於人類於IM注射400毫克之MRHD劑量下所達到之暴露量的>30倍)。

11 藥物動力學特性

Cabotegravir在健康受試者和HIV感染受試者中的藥物動力學表現大致相當。Cabotegravir的PK變動幅度為中度至高度。在參與第III期研究的HIV感染受試者中，C_{tau}的受試者間CVb%範圍為39至48%。投予單劑長效型cabotegravir注射劑後可觀察到較高的受試者間變動幅度，範圍為41%至89%。

表8 每日一次口服投予cabotegravir之後及起始肌肉注射與每月一次或每2個月一次後續肌肉注射之後的藥物動力學參數

投藥階段	劑量療程	幾何平均值(第5、第95百分位數) ^a		
		AUC(0-tau) ^b (µg·h/mL)	C _{max} (µg/mL)	C _{tau} (µg/mL)
口服導入 ^c	30毫克 每日一次	145 (93.5, 224)	8.0 (5.3, 11.9)	4.6 (2.8, 7.5)
起始注射 ^d	600毫克IM 起始劑量	1,591 (714, 3,245)	8.0 (5.3, 11.9)	1.5 (0.65, 2.9)
每月一次注射 ^e	400毫克IM 每月一次	2,415 (1,494, 3,645)	4.2 (2.5, 6.5)	2.8 (1.7, 4.6)
每2個月一次注射 ^e	600毫克IM 每2個月一次	3,764 (2431, 5857)	4.0 (2.3, 6.8)	1.6 (0.8, 3.0)

^a 藥物動力學(PK)參數值乃是以針對FLAIR與ATLAS試驗(每月一次療程)及ATLAS-2M試驗(每2個月一次療程)中之病人進行群體PK模型分析所獲得的個別事後估計值為依據。

^b tau係指投藥間隔：口服給藥為24小時；持續性藥效注射用懸液劑的IM注射為每月一次與每2個月一次。

^c 口服導入療程的藥物動力學參數值係指穩定狀態下的數值。

^d 起始注射的C_{max}值主要是反映口服投藥的結果，因為起始注射是在投予最後一劑口服劑量的同一天進行；不過，AUC(0-tau)值與C_{tau}值則是反映起始注射的結果。在未進行口服導入(OLI)療程的情況下投藥時(DTI n=110)，所觀察到之cabotegravir C_{max}(起始注射1週後)的幾何平均值(第5、第95百分位數)為1.89µg/mL (0.438, 5.69)，cabotegravir C_{tau}為1.43µg/mL (0.403, 3.90)。

^e 每月一次與每2個月一次注射的藥物動力學參數值乃是第48週的資料。

吸收

Cabotegravir注射劑會於從臀部肌肉緩慢吸收進入全身循環，從而形成持續性的血漿濃度，因此會呈現具吸收限制性(flip-flop)的動力學表現。投予單劑肌肉注射劑量之後，第一天即可檢出血中cabotegravir濃度，然後會逐漸升高至最高血中濃度，中位T_{max}為7天。曾於單次注射後長達52週或更

長的時間仍在血中檢出cabotegravir。可於44週內達到藥物動力學穩定狀態。

單次及重複IM注射100至800毫克範圍內的劑量之後，血中cabotegravir暴露量會以與劑量成比例或略低於劑量比例關係的模式升高。

分佈

根據體外試驗的資料，cabotegravir會與人類血漿蛋白高度結合(>99%)。投予口服錠劑之後，血漿中的平均擬似口服分佈體積(Vz/F)為12.3升。在人體內，血漿cabotegravir Vc/F的估計值為5.27升，Vp/F為2.43升。這些體積估計值，加上高生體可用率的假設，顯示有部份cabotegravir分佈進入細胞外間隙。

Cabotegravir會出現於女性和男性的生殖道。肌肉注射(IM)單劑400毫克之後，投藥後4、8及12週時的子宮頸陰道組織：血漿比值中位數的範圍為0.16至0.28，直腸組織：血漿比值中位數為≤0.08。

Cabotegravir會出現於腦脊髓液(CSF)。在感染HIV並接受cabotegravir注射劑加rilpivirine注射劑療法治療的受試者中，於穩定狀態下注射長效型cabotegravir (Q4W或Q8W)一週之後，cabotegravir的CSF/血漿濃度比值[中位數(範圍)] (n=16)為0.003 (範圍：0.002至0.004)。和CSF中的cabotegravir治療濃度相符合，有100%之受試者的CSF HIV-1 RNA(n=16)為<50c/mL，並有15/16位(94%)受試者為<2c/mL。在相同時間點，有100%之受試者的血漿HIV-1 RNA(n=18)為<50c/mL，並有12/18位(66.7%)受試者為<2c/mL。

體外試驗顯示，cabotegravir並非有機陰離子運輸多肽(OATP) 1B1、OATP2B1、OATP1B3或有機陽離子運輸蛋白(OCT1)的作用受質。

生物轉化

Cabotegravir主要是透過UGT1A1的作用進行代謝，並有少部份透過UGT1A9代謝。Cabotegravir是血漿中的主要循環成分，占血漿總放射性碳的>90%。對人類口服給藥之後，cabotegravir主要會經由代謝排出體外；未改變的cabotegravir經由腎臟排除的比例極低(<1%的劑量)。有47%的總口服劑量會以未改變之cabotegravir的形式排入糞便。目前並不確知這是否可完全或部份歸因於未被吸收的藥物，或是葡萄糖醛酸結合物(可在腸道進一步降解成原形成分)經由膽汁排泄的結果。曾在十二指腸的膽汁樣本中觀察到cabotegravir的存在。也曾在某些(但非全部)十二指腸膽汁樣本中發現葡萄糖醛酸代謝物。有27%的總口服劑量會排入尿液，主要是以葡萄糖醛酸代謝物的形式(尿液放射活性的75%，總劑量的20%)。

Cabotegravir並非下列酵素與運輸蛋白的臨床相關抑制劑：CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9、UGT2B4、UGT2B7、UGT2B15、UGT2B17、P-gp、BCRP、膽鹽輸出幫浦(BSEP)、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、多重藥物與毒素排除運輸蛋白(MATE) 1、MATE 2-K、多重抗藥性相關蛋白(MRP) 2或MRP4。

排除

Cabotegravir的平均擬似終相半衰期具有吸收速率限制性，在投予單劑IM注射劑之後，估計約為5.6至11.5週。擬似半衰期明顯較口服長的情形也反映了從注射部位排入全身循環的過程。擬似CL/F為0.151升/小時。

線性/非線性

單次及重複IM注射100至800毫克範圍內的劑量之後，血中CAB暴露量會以與劑量成比例或略低於劑量比例關係的模式升高。

多形性

一項針對健康受試者與HIV感染受試者之試驗所進行的綜合分析顯示，在帶有會促使cabotegravir代謝不良之UGT1A1基因型的受試者中，和帶有與UGT1A1代謝作用正常相關之基因型的受試者相比較，投予長效型注射劑之後的穩定狀態cabotegravir AUC、C_{max}及C_{tau}平均會升高1.2倍。一般並不認為

這些差異具有臨床關聯性。對帶有UGT1A1多型性的受試者，並不須調整劑量。

特殊病人族群

性別

群體藥物動力學分析顯示，性別對cabotegravir的暴露量並不具臨床關聯性的影響，因此，並不須依據性別調整劑量。

種族

群體藥物動力學分析顯示，種族對cabotegravir的暴露量並不具臨床關聯性的影響，因此，並不須依據種族調整劑量。

身體質量指數(BMI)

群體藥物動力學分析顯示，BMI對cabotegravir的暴露量並不具臨床關聯性的影響，因此，並不須依據BMI調整劑量。

老年人

Cabotegravir的群體藥物動力學分析顯示，年齡對cabotegravir的暴露量並不具臨床關聯性的影響。Cabotegravir在>65歲之受試者中的藥物動力學資料有限。

腎功能不全

在重度腎功能不全($CL_{cr} < 30$ 毫升/分鐘，但未接受透析治療)的受試者與條件相當的健康受試者之間，並未觀察到臨床上重要的藥物動力學差異。對輕至重度腎功能不全(未接受透析治療)的病人，並不須調整劑量。目前尚未針對接受透析治療的病人進行過cabotegravir的研究。

肝功能不全

在中度肝功能不全的受試者與條件相當的健康受試者之間，並未觀察到臨床上重要的藥物動力學差異。對輕至中度肝功能不全(Child-Pugh評分A或B級)的病人，並不須調整劑量。目前尚未研究過重度肝功能不全(Child-Pugh評分C級)對cabotegravir之藥物動力學的影響。

12 臨床試驗資料

臨床療效與安全性

有兩項第III期、隨機、多中心、活性藥物對照性、平行分組、開放性、不劣性研究(FLAIR (研究201584)與ATLAS (研究201585))曾針對Vocabria加rilpivirine的療效進行評估。於所有受試者都完成其第48週門診或提早停止研究之後進行主要分析。

已達病毒學抑制效果的病人(先接受含dolutegravir療法治療20週)

在FLAIR試驗中，有629位感染HIV-1且未曾接受抗反轉錄病毒治療(ART)的受試者接受一種含有dolutegravir嵌合酶鏈轉移抑制劑(INSTI)的療法治療20週(dolutegravir/abacavir/lamivudine，如果受試者為HLA-B*5701陽性，則採用dolutegravir加另外2種核苷反轉錄酶抑制劑的療法)。達到病毒學抑制效果的受試者($HIV-1\ RNA < 50\ copies/mL$ ， $n=566$)於隨機分組(1:1)後接受Vocabria加rilpivirine的治療，或維持使用目前的抗反轉錄病毒療法(CAR)治療。對隨機分組後接受Vocabria加rilpivirine治療的受試者，先以每日1顆30毫克Vocabria錠劑加1顆25毫克rilpivirine錠劑的口服導入療程治療至少4週，然後以每月一次Vocabria注射劑(第1個月：600毫克注射劑，第2個月起：400毫克注射劑)加rilpivirine注射劑(第1個月：900毫克注射劑，第2個月起：600毫克注射劑)的方式另外治療44週。此項研究後來延長至96週。

已達病毒學抑制效果的病人(先前接受ARV治療並維持穩定至少6個月)

在ATLAS試驗中，有616位感染HIV-1、曾接受ART治療且已達病毒學抑制效果(至少6個月)的受試者($HIV-1\ RNA < 50\ copies/mL$)於隨機分組(1:1)後接受Vocabria加rilpivirine的治療，或維持使用CAR療法治療。對隨機分組後接受Vocabria加rilpivirine治療的受試者，先以每日1顆30毫克Vocabria錠劑加1顆25毫克rilpivirine錠劑的口服導入療程治療至少4週，然後以每月一次Vocabria注射劑(第1個月：600毫

克注射劑，第2個月起：400毫克注射劑)加rilpivirine注射劑(第1個月：900毫克注射劑，第2個月起：600毫克注射劑)的方式另外治療44週。在ATLAS試驗中，隨機分組前分別有50%、17%和33%的受試者使用NNRTI、PI或INI做為其基礎期第3治療藥物類別，且這種情形在兩個治療組中也大致相當。

在基礎期的整合分析中，就Vocabria加rilpivirine組而言，受試者的中位年齡為38歲，有27%為女性，27%為非白人，1%為≥65歲，並有7%的CD4+細胞計數低於350cells/mm³；在治療組之間，這些特性都大致相當。

這兩項研究的主要療效指標皆為第48週時之血中HIV-1 RNA ≥50copies/mL的受試者比例(snapshot演算法，ITT-E族群)。

針對這兩項主軸研究所進行的整合分析顯示，在第48週時之血中HIV-1 RNA ≥50copies/mL的受試者比例方面，Vocabria加rilpivirine的表現並不劣於CAR (分別為1.9%與1.7%)。就這項整合分析而言，Vocabria加rilpivirine與CAR之間的校正治療差異(0.2；95% CI：-1.4, 1.7)符合不劣性的標準(95% CI的上限低於4%)。

FLAIR與ATLAS試驗的主要療效指標及其他第48週治療結果，包括依主要基礎期因子分列的治療結果，如表9和表10所示。

表9 在FLAIR與ATLAS試驗中，隨機分組治療48週後的病毒學治療結果(snapshot分析)

	FLAIR		ATLAS		整合資料	
	Vocabria+RPV N=283	CAR N=283	Vocabria+RPV N=308	CAR N=308	Vocabria+RPV N=591	CAR N=591
HIV-1 RNA ≥50copies/mL† (%)	6 (2.1)	7 (2.5)	5 (1.6)	3 (1.0)	11 (1.9)	10 (1.7)
治療差異% (95% CI)*	-0.4 (-2.8, 2.1)		0.7 (-1.2, 2.5)		0.2 (-1.4, 1.7)	
HIV-1 RNA <50copies/mL (%)	265 (93.6)	264 (93.3)	285 (92.5)	294 (95.5)	550 (93.1)	558 (94.4)
治療差異% (95% CI)*	0.4 (-3.7, 4.5)		-3.0 (-6.7, 0.7)		-1.4 (-4.1, 1.4)	
無第48週範圍內的病毒學資料(%)	12 (4.2)	12 (4.2)	18 (5.8)	11 (3.6)	30 (5.1)	23 (3.9)
原因						
因發生不良事件或死亡而中斷研究/研究藥物(%)	8 (2.8)	2 (0.7)	11 (3.6)	5 (1.6)	19 (3.2)	7 (1.2)
因其他原因而中斷研究/研究藥物(%)	4 (1.4)	10 (3.5)	7 (2.3)	6 (1.9)	11 (1.9)	16 (2.7)
無此時間範圍內的資料，但仍繼續參與研究(%)	0	0	0	0	0	0

*

依基礎期分層因子進行校正。

† 包括因缺乏療效而停藥、未達抑制效果即停藥的受試者。

N=各治療組中的受試者人數，CI=信賴區間，CAR=目前的抗病毒療法。

表10 第48週時之血中HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL的受試者比例，依主要基礎期因子分列(snapshot結果)

基礎期因子		FLAIR與ATLAS試驗的整合資料	
		Vocabria+RPV N=591 n/N (%)	CAR N=591 n/N (%)
基礎期CD4+(cells/mm ³)	<350	0/42	2/54 (3.7)
	≥ 350 至 <500	5/120 (4.2)	0/117
	≥ 500	6/429 (1.4)	8 / 420 (1.9)
性別	男性	6/429 (1.4)	9/423 (2.1)
	女性	5/162 (3.1)	1/168 (0.6)
種族	白人	9/430 (2.1)	7/408 (1.7)
	非洲/美國黑人	2/109 (1.8)	3/133 (2.3)
	亞洲人/其他	0/52	0/48
BMI	<30 kg/m ²	6/491 (1.2)	8/488 (1.6)
	≥ 30 kg/m ²	5/100 (5.0)	2/103 (1.9)
年齡(歲)	<50	9/492 (1.8)	8/466 (1.7)
	≥ 50	2/99 (2.0)	2/125 (1.6)
隨機分組時的基礎期抗病毒療法	PI	1/51 (2.0)	0/54
	INI	6/385 (1.6)	9/382 (2.4)
	NNRTIs	4/155 (2.6)	1/155 (0.6)

BMI=身體質量指數

PI=蛋白酶抑制劑

INI=嵌合酶抑制劑

NNRTI=非核苷反轉錄酶抑制劑

FLAIR試驗第96週

在FLAIR與ATLAS試驗中，依據基礎期特性(CD4+計數、性別、種族、BMI、年齡、基礎期的第3藥物治療類別)進行評估而得的治療差異都大致相當。

在FLAIR試驗中，治療96週的結果仍和治療48週的結果保持一致。在Vocabria加rilpivirine組(n=283)與CAR組(n=283)中，血中HIV-1 RNA ≥ 50 c/mL的受試者比例分別為3.2%與3.2% (Vocabria加rilpivirine與CAR之間的校正治療差異[0.0 ; 95% CI : -2.9, 2.9])。在Vocabria加rilpivirine組與CAR組中，血中HIV-1 RNA <50c/mL的受試者比例分別為87%與89% (Vocabria加rilpivirine與CAR之間的校正治療差異[-2.8 ; 95% CI : -8.2, 2.5])。

FLAIR試驗第124週直接注射vs口服導入

在FLAIR試驗中，曾於第124週針對選擇於延伸階段從abacavir/dolutegravir/lamivudine轉換成Vocabria加rilpivirine (第100週)的病人進行安全性與療效評估。受試者可選擇以採用或不採用口服導

入療程的方式進行轉換，進而產生口服導入(OLI)組(n=121)與直接注射(DTI)組(n=111)。

在第124週時，口服導入組與直接注射組中HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL的受試者比例分別為0.8%和0.9%。OLI組(93.4%)與DTI組(99.1%)達到病毒學抑制效果(HIV-1 RNA < 50 c/mL)的比率大致相當。每2個月一次療程

已達病毒學抑制效果的病人(先前接受ARV治療並維持穩定至少6個月)

有一項第IIIb期、隨機、多中心、平行分組、開放性、不劣性研究(ATLAS-2M (207966))曾針對每2個月施打一次Vocabria注射劑的療效與安全性進行評估。於所有受試者都完成其第48週門診或提早停止研究之後進行主要分析。

在ATLAS-2M試驗中，有1045位感染HIV-1、曾接受ART治療且已達病毒學抑制效果的受試者於隨機分組(1:1)後接受每2個月一次或每月一次之Vocabria加rilpivirine注射療程的治療。原先接受非cabotegravir/rilpivirine治療的受試者都先以每日1顆30毫克Vocabria錠劑加1顆25毫克rilpivirine錠劑的口服導入療程治療至少4週。隨機分配進入每月一次Vocabria注射劑(第1個月：600毫克注射劑，第2個月起：400毫克注射劑)加rilpivirine注射劑(第1個月：900毫克注射劑，第2個月起：600毫克注射劑)治療組的受試者再接受另外44週的治療。隨機分配進入每2個月一次Vocabria注射劑(於第1、2、4個月及之後每2個月一次施打600毫克注射劑)加rilpivirine注射劑(於第1、2、4個月及之後每2個月一次施打900毫克注射劑)治療組的受試者再接受另外44週的治療。在隨機分組之前，分別有63%、13%和24%的受試者使用Vocabria加rilpivirine治療0週、1至24週和>24週。

在基礎期時，受試者的中位年齡為42歲，有27%為女性，27%為非白人，4%為 ≥ 65 歲，並有6%的CD4+細胞計數低於350cells/mm³；在治療組之間，這些特性都大致相當。

ATLAS-2M試驗的主要療效指標為第48週時之血中HIV-1 RNA ≥ 50 c/mL的受試者比例(snapshot演算法，ITT-E族群)。

ATLAS-2M試驗顯示，在第48週時之血中HIV-1 RNA ≥ 50 c/mL的受試者比例方面，每2個月投予一次Vocabria加rilpivirine的表現並不劣於每月投予一次Vocabria加rilpivirine (分別為1.7%與1.0%)。每2個月一次與每月一次投予Vocabria加rilpivirine之間的校正治療差異(0.8；95% CI：-0.6, 2.2)符合不劣性的標準(95% CI的上限低於4%)。

表11 在ATLAS-2M試驗中，隨機分組治療48週後的病毒學治療結果(snapshot分析)

	每2個月一次療程 (Q8W)	每月一次療程 (Q4W)
	N=522 (%)	N=523 (%)
HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL† (%)	9 (1.7)	5 (1.0)
治療差異% (95% CI)*	0.8 (-0.6, 2.2)	
HIV-1 RNA < 50 copies/mL (%)	492 (94.3)	489 (93.5)
治療差異% (95% CI)*	0.8 (-2.1, 3.7)	
無第48週範圍內的病毒學資料	21 (4.0)	29 (5.5)
原因：		
因發生AE或死亡而中斷研究(%)	9 (1.7)	13 (2.5)
因其他原因而中斷研究(%)	12 (2.3)	16 (3.1)

無此時間範圍內的資料，但仍繼續參與研究(%)

0

0

* 依基礎期分層因子進行校正。

† 包括因缺乏療效而停藥、未達抑制效果即停藥的受試者。

N=各治療組中的受試者人數，CI=信賴區間，CAR=目前的抗病毒療法。

表12 第48週時之血中HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL的受試者比例，依主要基礎期因子分列(snapshot結果)

基礎期因子		HIV-1 RNA ≥ 50 c/mL的人數/總評估人數 (%)	
		每2個月一次療程 (Q8W)	每月一次療程 (Q4W)
基礎期CD4+(cells/mm ³)	<350	1/ 35 (2.9)	1/ 27 (3.7)
	≥ 350 至<500	1/ 96 (1.0)	0/ 89
	≥ 500	7/391 (1.8)	4/407 (1.0)
性別	男性	4/385 (1.0)	5/380 (1.3)
	女性	5/137 (3.5)	0/143
種族	白人	5/370 (1.4)	5/393 (1.3)
	非白人	4/152 (2.6)	0/130
	黑人/非裔美國人	4/101 (4.0)	0/ 90
	非黑人/非裔美國人	5/421 (1.2)	5/421 (1.2)
BMI	<30kg/m ²	3/409 (0.7)	3/425 (0.7)
	≥ 30 kg/m ²	6/113 (5.3)	2/98 (2.0)
年齡(歲)	<3	4/137 (2.9)	1/145 (0.7)
	35至<50	3/242 (1.2)	2/239 (0.8)
	≥ 55	2/143 (1.4)	2/139 (1.4)
先前暴露於CAB/RPV	無	5/327 (1.5)	5/327 (1.5)
	1-24週	3/69 (4.3)	0/68
	>24週	1/126 (0.8)	0/128

BMI=身體質量指數

在ATLAS-2M試驗中，依據基礎期特性(CD4+淋巴球計數、性別、種族、BMI、年齡、以及先前暴露於cabotegravir/rilpivirine的情形)進行評估而得的主要療效指標方面的治療差異並不具臨床意義。

事後分析

在針對整合後的第3期研究(ATLAS、FLAIR與ATLAS-2M) (包含1039位感染HIV且先前未曾使用Vocabria加rilpivirine治療之成人的資料)所進行的多變數分析中，曾利用有一個變數選擇步驟的迴歸模型評估基礎期病毒特性與受試者特性、療程、以及基礎期後血中藥物濃度對確定病毒學治療失敗(CVF)的影響。在這些研究中，到第48週時，共有13/1039位(1.25%)受試者在接受cabotegravir加rilpivirine治療期間發生CVF。

有四項共變數和CVF風險升高明顯相關(個別校正勝算比的P值皆為<0.05)：利用前病毒DNA基因型分析在基礎期檢出的rilpivirine抗藥性突變、HIV-1亞型A6/A1 (與嵌合酶L74I多型性相關)、投予起始注射劑量4週後的rilpivirine低谷濃度、身體質量指數至少30kg/m² (與cabotegravir的藥物動力學相關)。

其他共變數，包括Q4W或Q8W療程、女性或其他病毒亞型(非A6/A1)，與CVF並無任何明顯關聯性。並無任何於分離時即存在的基礎期因子可預測病毒學治療失敗。不過，如果併有至少2種下列基礎期因子，則會導致CVF風險升高：rilpivirine抗藥性突變、HIV-1亞型A6/A1或BMI $\geq 30\text{kg/m}^2$ (參見表13)。

表13 依rilpivirine抗藥性相關突變、亞型A6/A1¹和BMI $\geq 30\text{kg/m}^2$ 等主要基礎期因子的存在情形分列的第48週結果

基礎期因子(數量)	病毒學治療成功(%) ²	確定病毒學治療失敗(%) ³
0	694/732 (94.8)	3/732 (0.41)
1	261/272 (96.0)	1/272 (0.37) ⁴
≥ 2	25/35 (71.4)	9/35 (25.7) ⁵
總計 (95%信賴區間)	980/1039 (94.3) (92.74%, 95.65%)	13/1039 (1.25) (0.67%, 2.13%)

¹源自HIV序列資料庫，以Los Alamos國家實驗室專家小組為依據的HIV-1亞型A1或A6分類(2020年6月)

²依據 RNA $< 50\text{copies/mL}$ 的FDA snapshot演算法。

³定義為連續兩次檢測的結果皆為HIV RNA $> 200\text{copies/mL}$ 。

⁴陽性預測值(PPV) $< 1\%$ ；陰性預測值(NPV) 98%；敏感性8%；特異性74%

⁵PPV 26%；NPV 99.6%；敏感性69%；特異性97.5%

13 包裝及儲存

13.1 包裝

單一小瓶包裝(single entity vial, SEV)：

Vocabria Injection, 200 mg/mL prolonged-release suspension for injection.

Cabotegravir係盛裝於玻璃小瓶中。

13.2 效期

未開封的小瓶

保存期限標示於包裝上。

針筒中之懸浮液的架儲期

使用中的化學和物理安定性已證實在25°C的溫度下可維持2小時。

一旦將懸浮液抽入針筒，從微生物學的觀點來看，本品應立即使用。若未立即使用，在使用之前，使用者應負責控制使用中存放的時間與條件。

13.3 儲存條件

30°C以下。切勿冷凍。

13.4 儲存注意事項

未開封的小瓶

本品不需任何特殊儲存條件。

針筒中的懸浮液

關於本品首次開封後的儲存條件，請參見第13.2節。

任何未使用的藥物或廢棄材料都應依照當地的規定處理。

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

©2022 ViiV Healthcare group of companies or its licensor.

以下資訊僅適用於醫療專業人員：

單一小瓶包裝(single entity vial, SEV):

Vocabria 400mg prolonged release suspension for injection (2mL vial)



概述

每次就診時，需要2次注射才能完成治療：Vocabria 2mL和rilpivirine 2mL。

Cabotegravir和rilpivirine是不需要進一步稀釋或重新配置的懸液劑。兩種藥物的製備步驟相同。

Cabotegravir和rilpivirine僅用於肌內注射使用。兩次注射都必須在臀部進行。注射順序並不重要。

注意：建議注射於腹側臀部(ventrogluteal)。

儲存資訊

- 包裝上詳細說明了儲存條件
- 切勿冷凍

您的包裝包含

- 1 小瓶的cabotegravir

注射時需準備

- 1支Luer-Lock syringe(5mL)
 - 1支Luer-Lock抽吸針或抽吸裝置(用於抽吸懸浮液)
- 執行注射
- 1支額外的23gauge, 1.5inches Luer-Lock針(如果有，請使用安全針)。
 - 考慮病人的體型，並根據醫學判斷選擇合適的注射針頭長度。

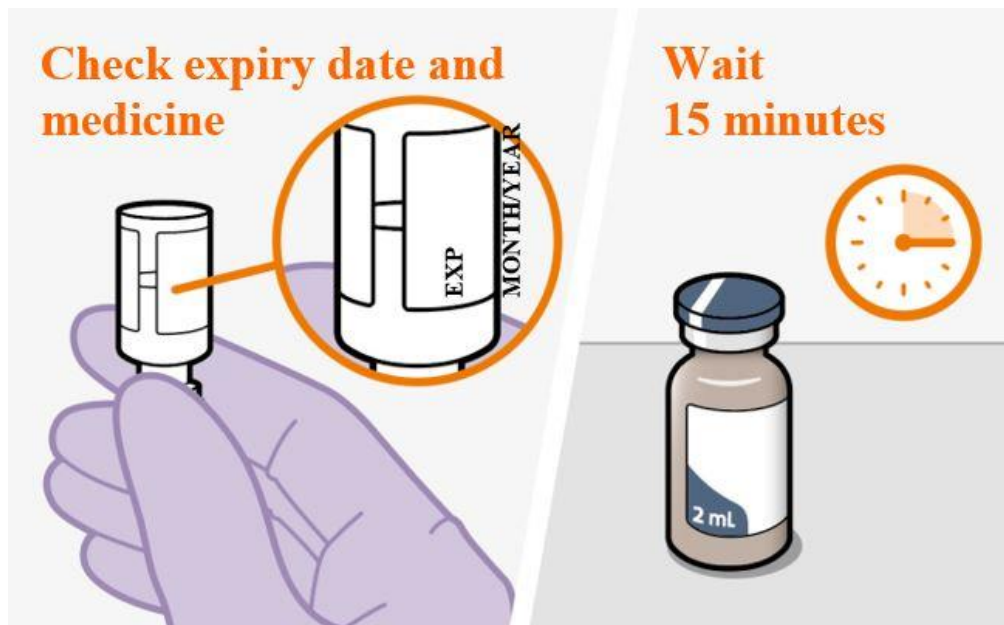
您也需要

- 非無菌手套
- 2片酒精棉片
- 2個紗布墊
- 合適的裝利器容器
- 1盒rilpivirine 2mL 包裝

開始之前，請確保rilpivirine包裝已在旁邊。

準備

1. 查看藥瓶



- 檢查產品效期是否未過期。
- 立即檢查藥瓶。如果看到異物，請不要使用本產品。
- 如果包裝已保存在冰箱中，請取出並等待至少15分鐘，然後再準備注射以使藥物恢復到室溫。

注意：cabotegravir玻璃小瓶呈現褐色。如果過期了，請勿使用。

2. 劇烈搖動



- 如圖所示，牢固握住小瓶並劇烈搖動10秒鐘。
- 翻轉小瓶並檢查懸浮液。它看起來應該均勻。如果懸浮液不均勻，請再次搖動小瓶。
- 看到小氣泡也是正常的。
- 從小瓶上取下瓶蓋。
- 用酒精棉片擦拭橡膠塞。

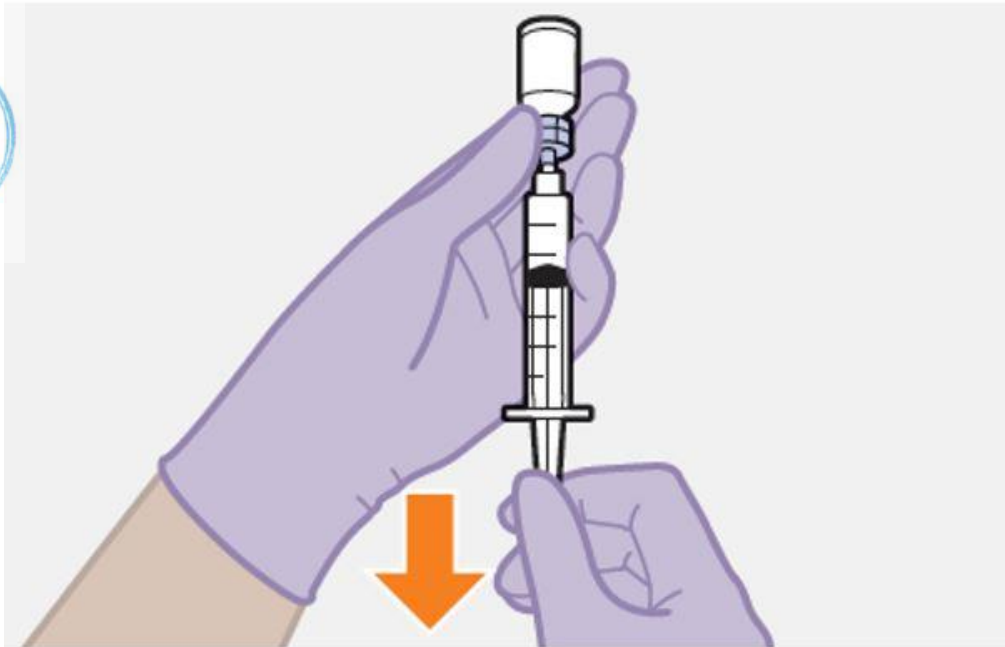
注意：擦拭後，請勿讓任何物體接觸橡膠塞。

3. 準備注射器和針



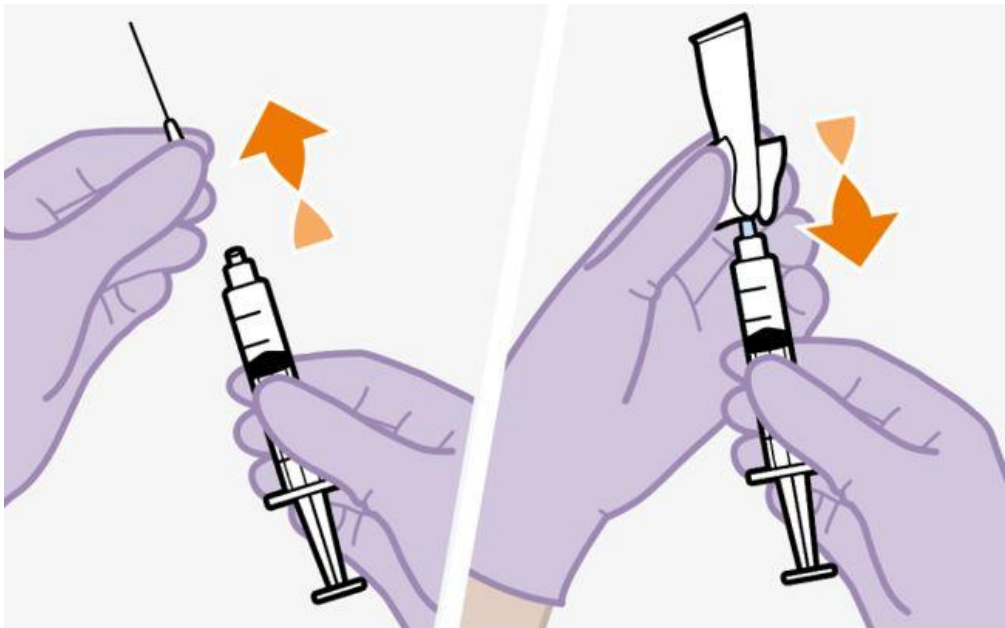
- 將抽吸針連接到注射器上。繼續按照當地指南準備注射。
- 使用抽吸針在小瓶的橡膠塞上打孔。
- 建議您向小瓶中注入1mL空氣，以抽出所需的體積。
- 如果使用抽吸設備，請按照設備說明準備注射。

4. 慢慢抽取劑量



- 倒轉注射器和小瓶，然後慢慢地將盡可能多的液體抽入注射器中。液體可能多於劑量。
注意：檢查懸浮液看起來是否均勻，白色至淺粉紅色。

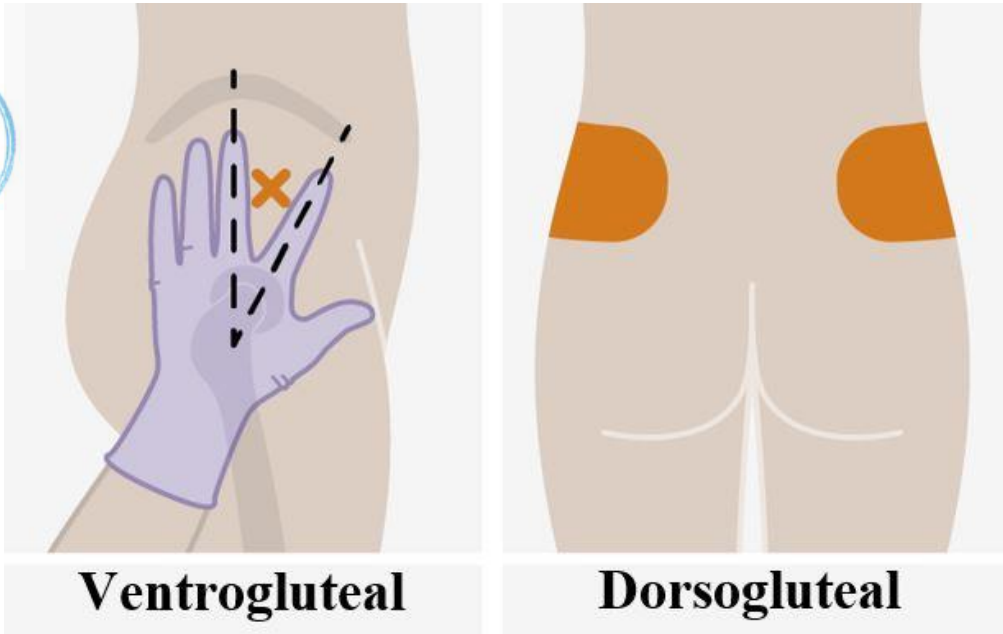
5. 接上注射針



- 拔開針頭包裝的一部分，以露出針頭底座。
- 保持注射器直立，將注射器牢固地擰到注射針上。
- 從注射針上取下針頭包裝。

注射

6. 準備注射部位

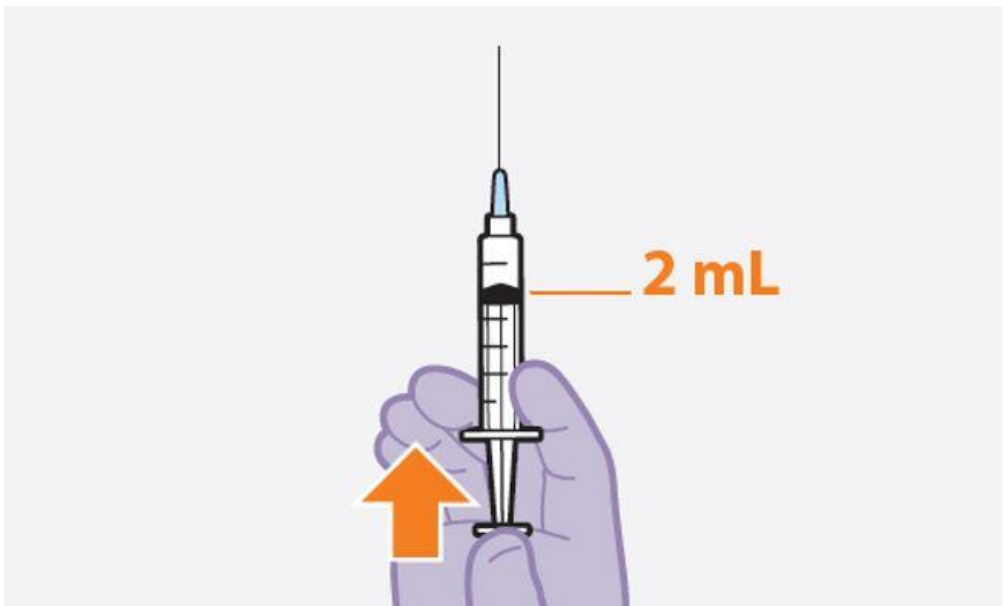


必須對臀部注射。從以下區域中進行選擇：

- 腹側臀部(Ventrogluteal)(建議)
- 背側臀部(Dorsogluteal)(上外象限)

注意：僅用於臀肌注射。切勿靜脈注射。

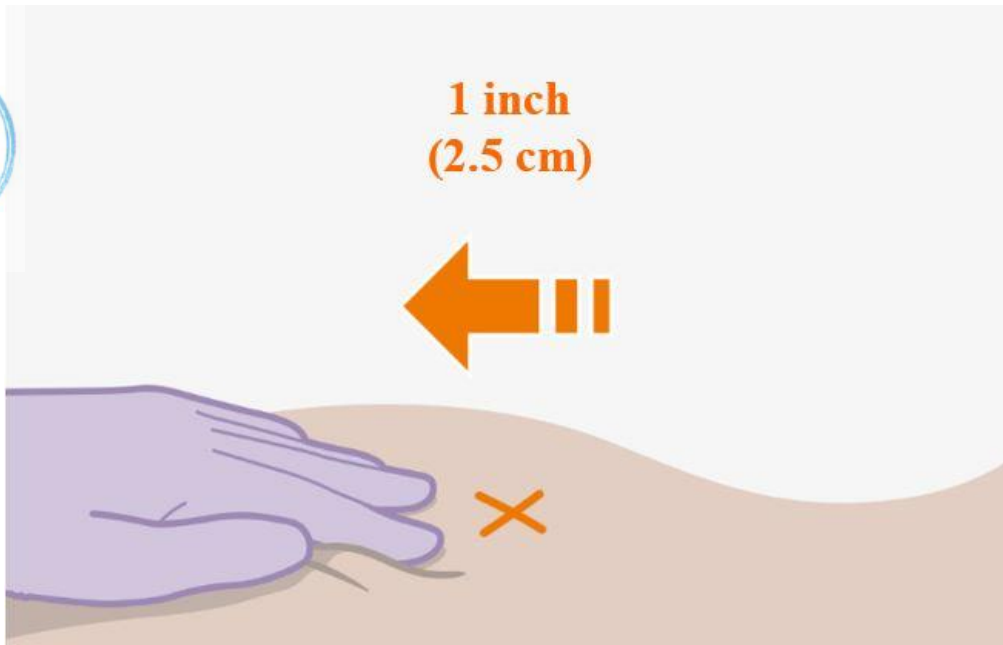
7. 去除多餘的液體



- 拔下注射針頭蓋。
- 握住注射器，使針頭朝上。按壓柱塞至2mL劑量以除去多餘的液體和任何氣泡。

注意：用酒精棉片清潔注射部位。繼續之前，讓皮膚風乾。

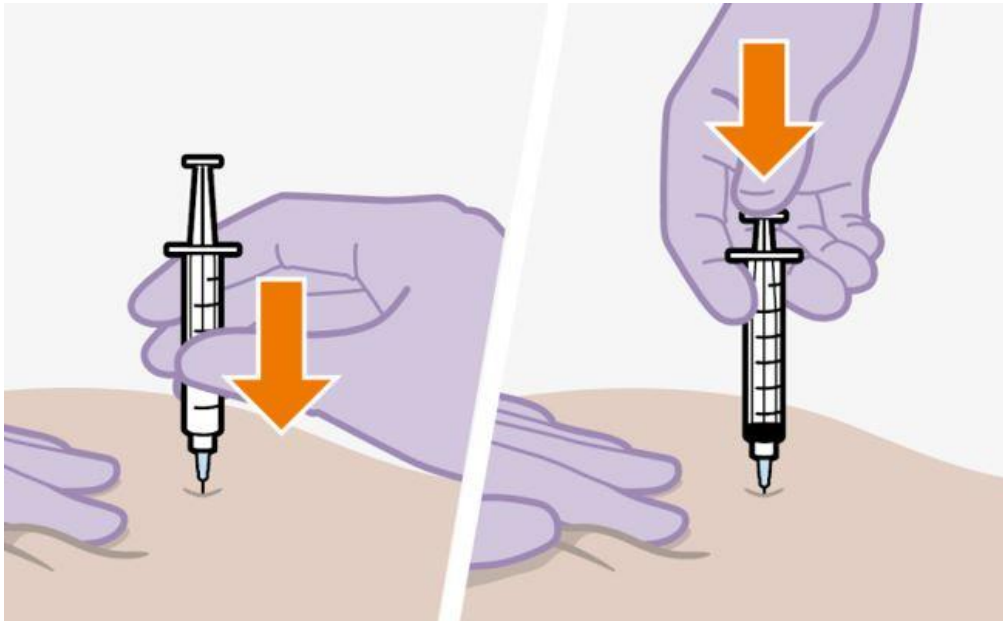
8. 伸展皮膚



使用Z-track注射技術可最大程度地減少藥物從注射部位的洩漏。

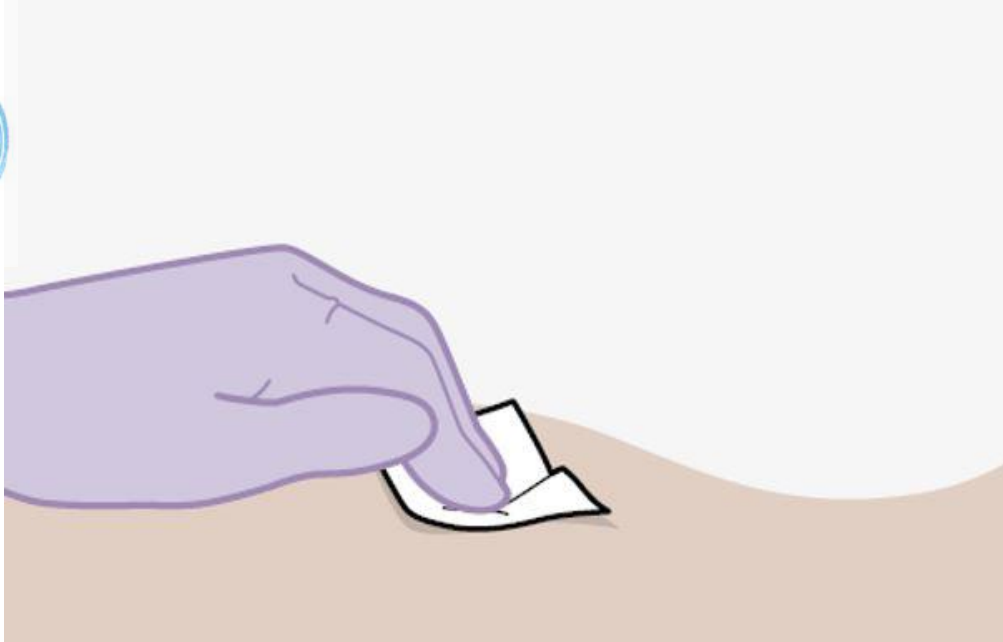
- 用力拖動覆蓋注射部位的皮膚，使其移位約一英寸(2.5cm)。
- 將其保持在此位置以進行注射。

9. 注射劑量



- 將針完全插入，或足夠深以到達肌肉。
- 仍然使皮膚處於拉伸狀態—慢慢將柱塞完全向下壓。
- 確保注射器是空的。
- 拔出針頭並立即釋放拉伸的皮膚。

10. 評估注射部位



- 用紗布對注射部位施加壓力。
- 如果發生滲血，可以使用小的繃帶。
- 根據當地的健康和安規法規處理用過的針頭，注射器，小瓶和小瓶接頭。

注意：不要按摩該區域。

重複第二種藥物



如果您尚未注射兩種藥物，請使用rilpivirine的製備和注射步驟，該產品具有其特定的使用說明。

問題與回答

1. 藥物可以在注射器中保留多長時間？

最好在確定後盡快注射（室溫）藥物。但是，藥物在注射前可以在注射器中保留最多2個小時。

如果超過2小時，則必須丟棄藥品，注射器和針頭。

2. 為什麼需要向小瓶中注入空氣？

向小瓶中注入1mL空氣可以更輕鬆地將劑量抽取到注射器中。

如果沒有空氣，一些液體可能會意外流入小瓶中，使注射器中的量會少於預期。

3. 注射藥物的順序有關係嗎？

不，順序不重要。

4. 如果包裝已保存在冰箱中，是否可以安全地將小瓶更快地加熱到室溫？

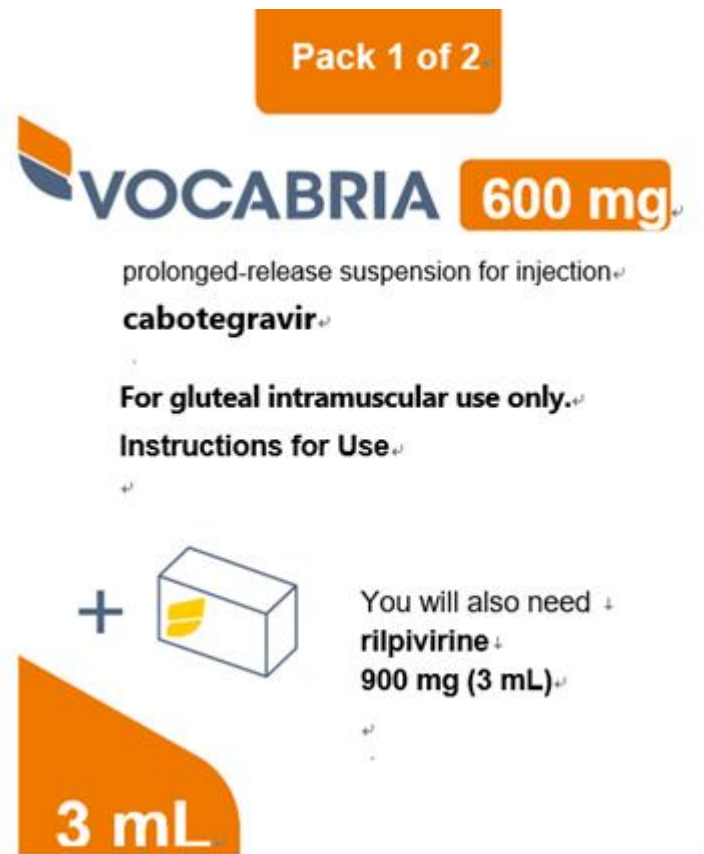
最好讓小瓶自然地回到室溫。但是，您可以用手溫暖來加快預熱時間，但要確保小瓶溫度不要超過30°C。

請勿使用任何其它加熱方法。

5. 為什麼推薦腹側臀部(Ventrogluteal)注射方法？

由於腹側臀部(Ventrogluteal)遠離主要神經和血管，因此建議注射腹側臀部方式進入臀中肌(gluteus medius muscle)。如果醫療專業人員願意，可以注射背側臀部(Dorsogluteal)方式進入臀大肌(gluteus maximus muscle)。不得在其它任何地方注射。

VOCABRIA 600mg Prolonged release suspension for injection (3mL vial)



概述

每次就診時，需要2次注射才能完成治療：Vocabria 3mL和rilpivirine 3mL。

Cabotegravir和rilpivirine是不需要進一步稀釋或重新配置的懸液劑。兩種藥物的製備步驟相同。

Cabotegravir和rilpivirine僅用於肌內注射使用。兩次注射都必須在臀部進行。注射順序並不重要。

注意：建議注射於腹側臀部(ventrogluteal)。

儲存資訊

- 包裝上詳細說明了儲存條件
- 切勿冷凍

您的包裝包含

- 1小瓶的cabotegravir

注射時需準備

- 1支Luer-Lock syringe(5mL)
- 1支Luer-Lock抽吸針或抽吸裝置(用於抽吸懸浮液)

執行注射

- 1支額外的23gauge, 1.5inches Luer-Lock針(如果有，請使用安全針)。
- 考慮病人的體型，並根據醫學判斷選擇合適的注射針頭長度。

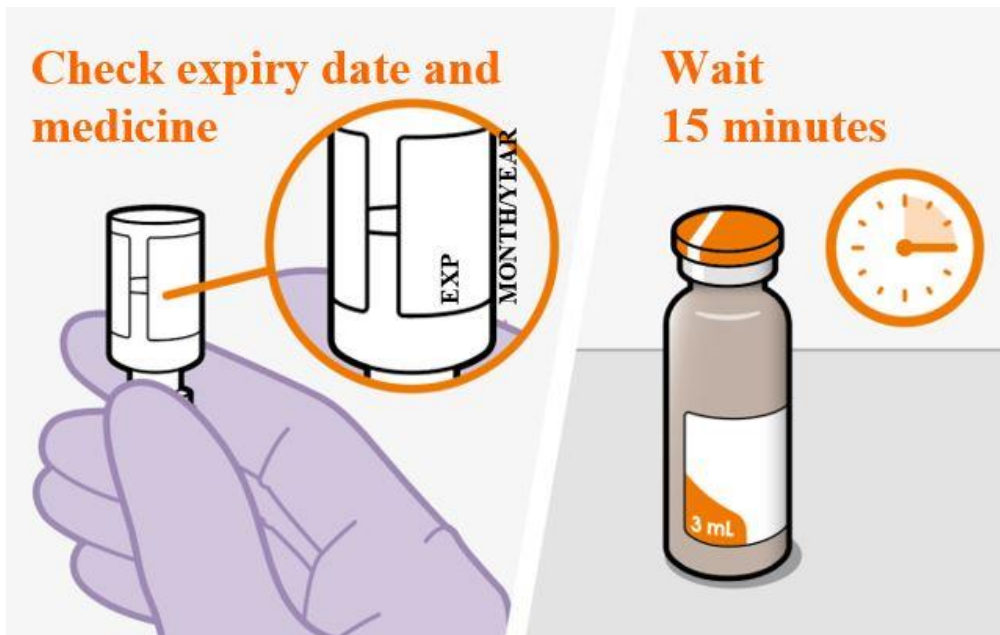
您也需要

- 非無菌手套
- 2片酒精棉片
- 2個紗布墊
- 合適的裝利器容器
- 1 盒rilpivirine 3mL 包裝

開始之前，請確保rilpivirine包裝已在旁邊。

準備

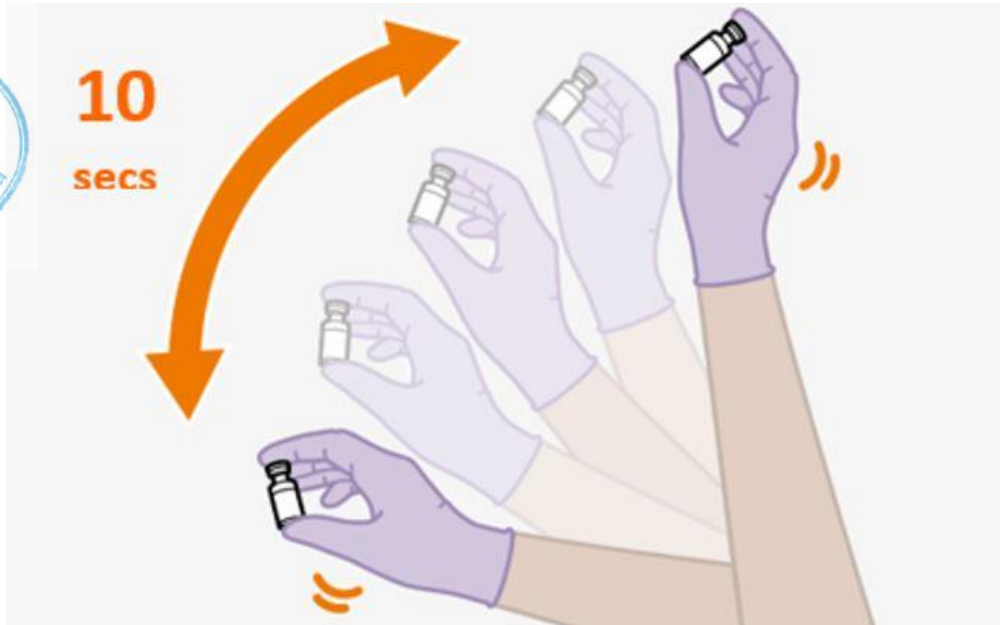
1. 查看藥瓶



- 檢查產品效期是否未過期。
- 立即檢查藥瓶。如果看到異物，請不要使用本產品。
- 如果包裝已保存在冰箱中，請取出並等待至少15分鐘，然後再準備注射以使藥物恢復到室溫。

注意：cabotegravir玻璃小瓶呈現褐色。如果過期了，請勿使用。

2. 劇烈搖動



- 如圖所示，牢固握住小瓶並劇烈搖動10秒鐘。
- 翻轉小瓶並檢查懸浮液。它看起來應該均勻。如果懸浮液不均勻，請再次搖動小瓶。
- 看到小氣泡也是正常的。
- 從小瓶上取下瓶蓋。
- 用酒精棉片擦拭橡膠塞。

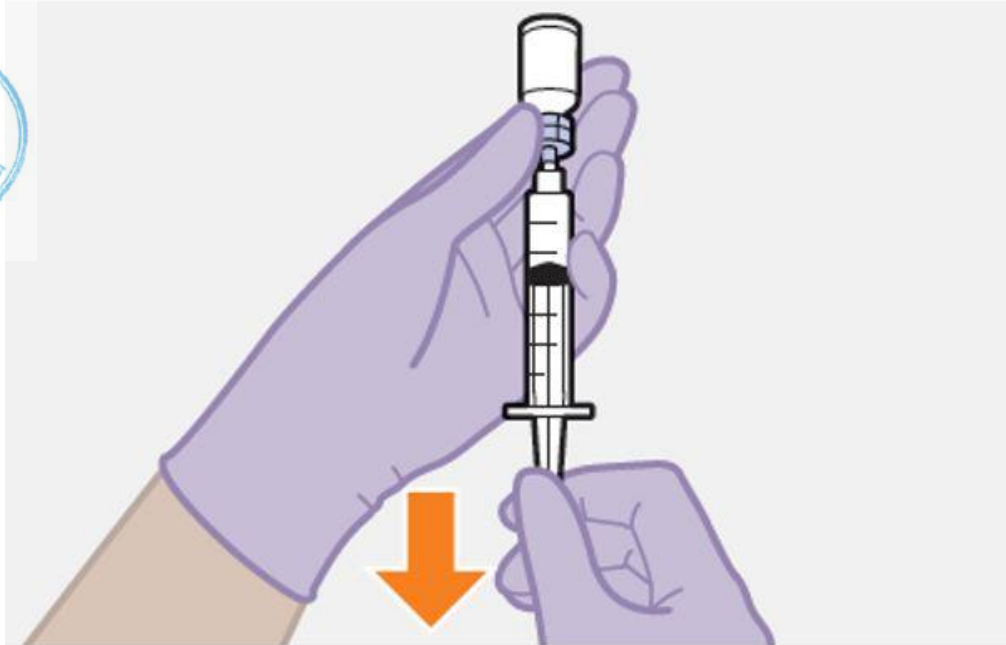
注意：擦拭後，請勿讓任何物體接觸橡膠塞。

3. 準備注射器和針



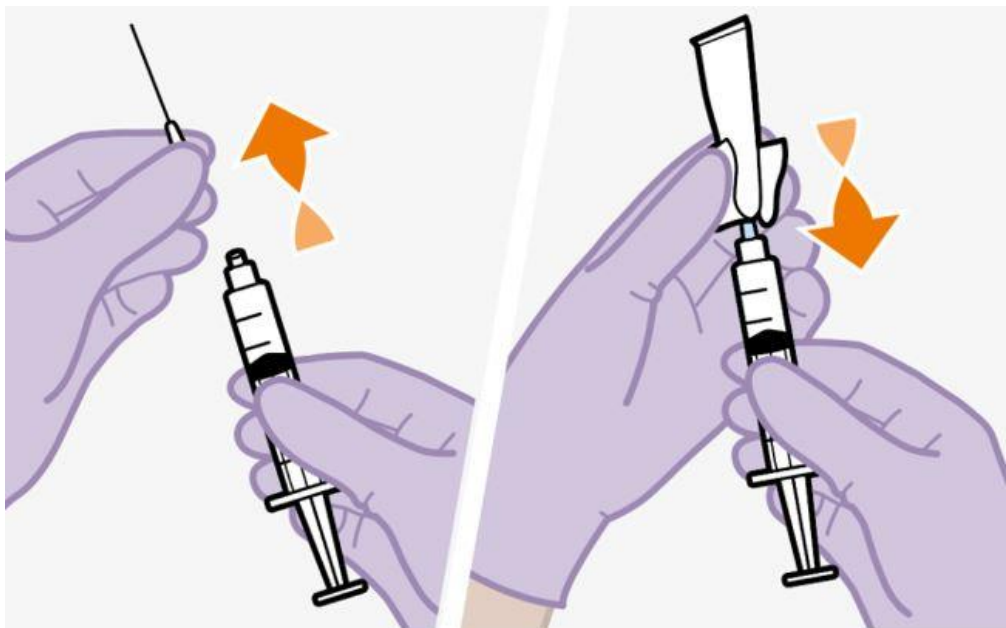
- 將抽吸針連接到注射器上。繼續按照當地指南準備注射。
- 使用抽吸針在小瓶的橡膠塞上打孔。
- 建議您向小瓶中注入1mL空氣，以抽出所需的體積。
- 如果使用抽吸設備，請按照設備說明準備注射。

4. 慢慢抽取劑量



- 倒轉注射器和小瓶，然後慢慢地將盡可能多的液體抽入注射器中。液體可能多於劑量。
注意：檢查懸浮液看起來是否均勻，白色至淺粉紅色。

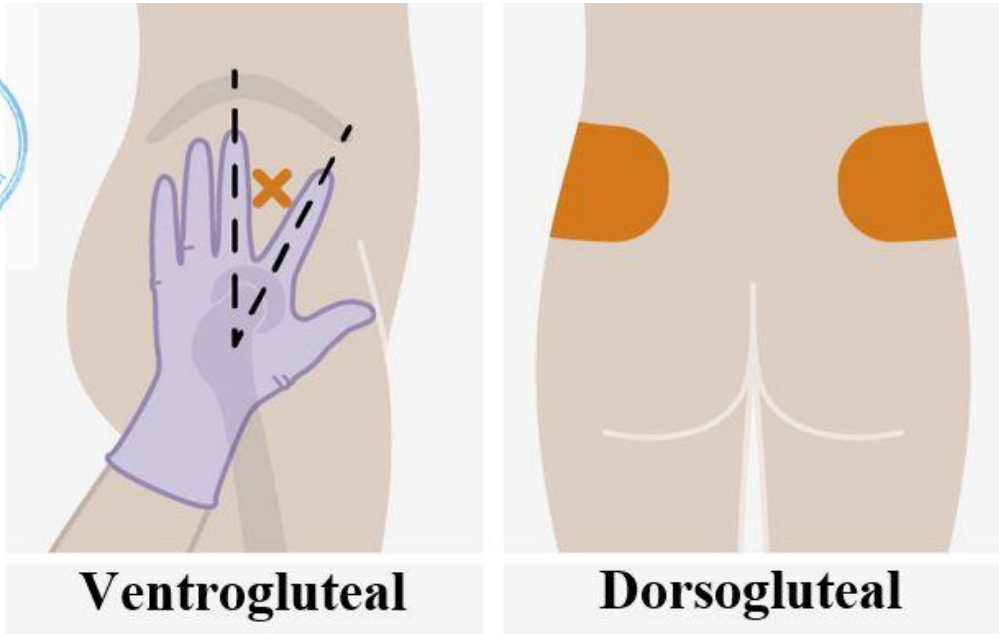
5. 接上注射針



- 拔開針頭包裝的一部分，以露出針頭底座。
- 保持注射器直立，將注射器牢固地擰到注射針上。
- 從注射針上取下針頭包裝。

注射

6. 準備注射部位

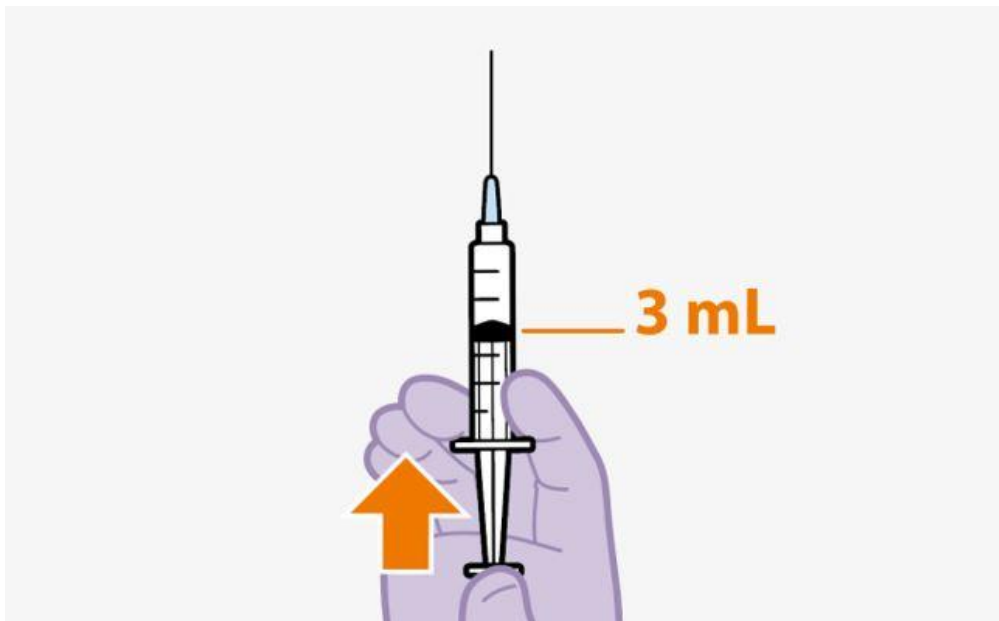


必須對臀部注射。從以下區域中進行選擇：

- 腹側臀部(Ventrogluteal)(建議)
- 背側臀部(Dorsogluteal)(上外象限)

注意：僅用於臀肌注射。切勿靜脈注射。

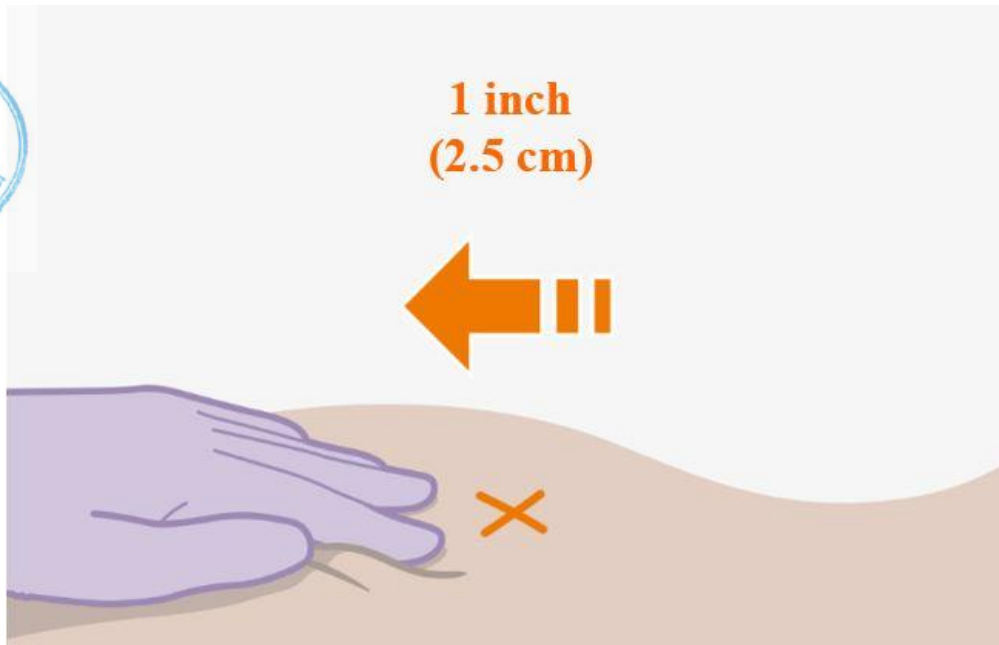
7. 去除多餘的液體



- 拔下注射針頭蓋。
- 握住注射器，使針頭朝上。按壓柱塞至3mL劑量以除去多餘的液體和任何氣泡。

注意：用酒精棉片清潔注射部位。繼續之前，讓皮膚風乾。

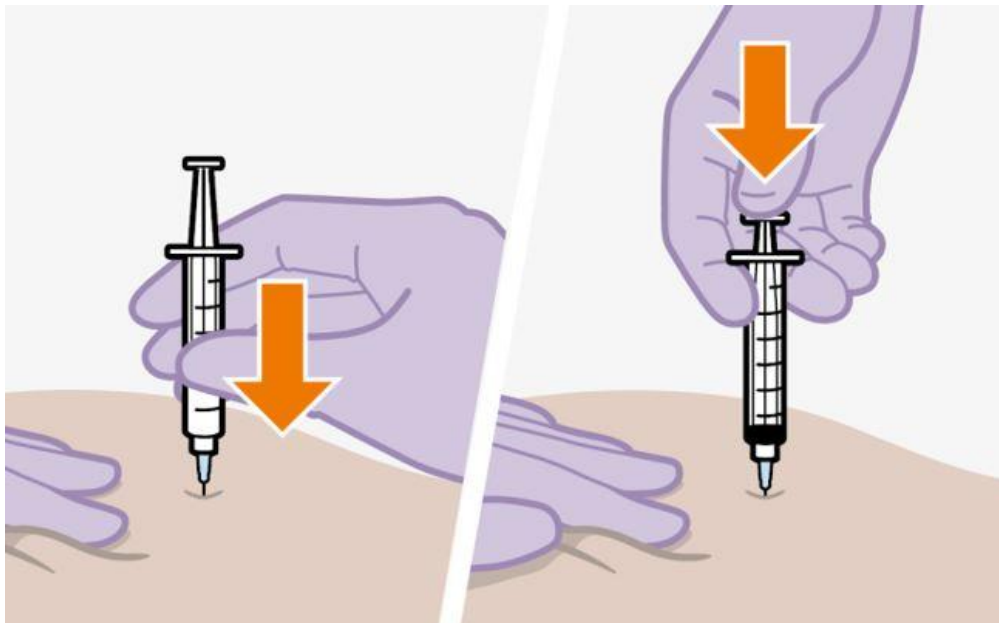
8. 伸展皮膚



使用Z-track注射技術可最大程度地減少藥物從注射部位的洩漏。

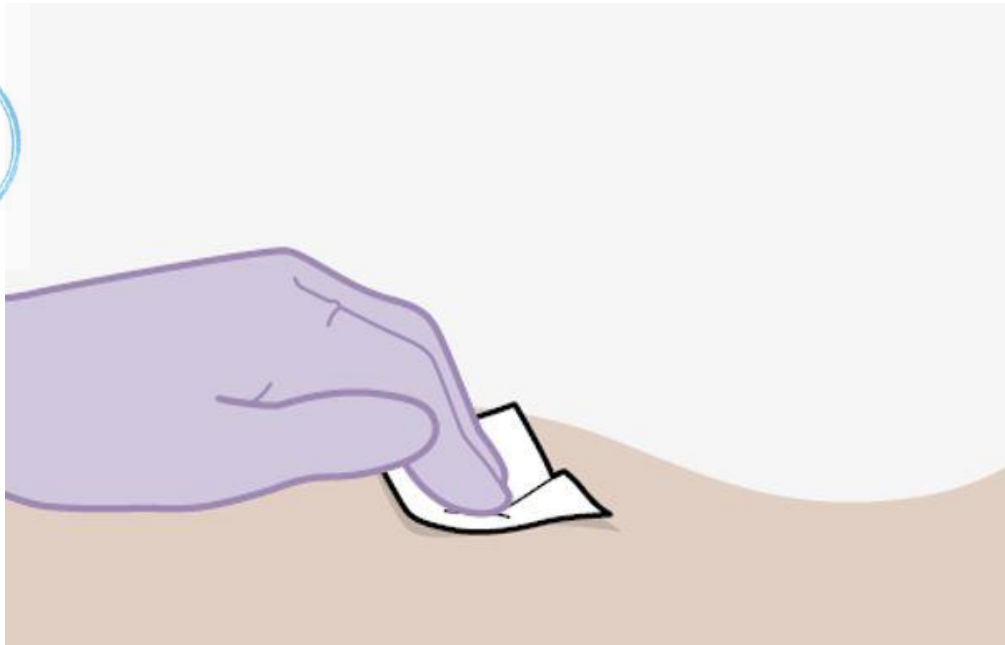
- 用力拖動覆蓋注射部位的皮膚，使其移位約一英寸(2.5cm)。
- 將其保持在此位置以進行注射。

9. 注射劑量



- 將針完全插入，或足夠深以到達肌肉。
- 仍然使皮膚處於拉伸狀態—慢慢將柱塞完全向下壓。
- 確保注射器是空的。
- 拔出針頭並立即釋放拉伸的皮膚。

10. 評估注射部位



- 用紗布對注射部位施加壓力。
- 如果發生滲血，可以使用小的繃帶。
- 根據當地的健康和法規處理用過的針頭，注射器，小瓶和小瓶接頭。

注意：不要按摩該區域。

重複第二種藥物



如果您尚未注射兩種藥物，請使用rilpivirine的製備和注射步驟，該產品具有其特定的使用說明。

問題與回答

1. 藥物可以在注射器中保留多長時間？

最好在確定後盡快注射（室溫）藥物。但是，藥物在注射前可以在注射器中保留最多2個小時。如果超過2小時，則必須丟棄藥品，注射器和針頭。

2. 為什麼需要向小瓶中注入空氣？

向小瓶中注入1mL空氣可以更輕鬆地將劑量抽取到注射器中。

如果沒有空氣，一些液體可能會意外流入小瓶中，使注射器中的量會少於預期。

3. 注射藥物的順序有關係嗎？

不，順序不重要。

4. 如果包裝已保存在冰箱中，是否可以安全地將小瓶更快地加熱到室溫？

最好讓小瓶自然地回到室溫。但是，您可以用手溫暖來加快預熱時間，但要確保小瓶溫度不要超過30°C。

請勿使用任何其它加熱方法。

5. 為什麼推薦腹側臀部(Ventrogluteal)注射方法？

由於腹側臀部(Ventrogluteal)遠離主要神經和血管，因此建議注射腹側臀部方式進入臀中肌(gluteus medius muscle)。如果醫療專業人員願意，可以注射背側臀部(Dorsogluteal)方式進入臀大肌(gluteus maximus muscle)。不得在其它任何地方注射。

製造廠

GLAXO OPERATIONS UK LIMITED	HARMIRE ROAD, BARNARD CASTLE, COUNTY DURHAM, UNITED KINGDOM, DL12 8DT U.K.
Gamma滅菌廠：STERIGENICS BELGIUM	ZONING INDUSTRIEL, AVENUE DE L' ESPERANCE, FLEURUS, HAINAUT, B-6220, BELGIUM
二級包裝廠(置換仿單及中文貼標)：裕利股份有限公司	桃園市大園區和平里1鄰開和路91號
許可證持有者：VIIV HEALTHCARE B.V.	VAN ASCH VAN WIJCKSTRAAT 55H, 3811 LP AMERSFOORT, NETHERLANDS

藥商

荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司 台灣分公司	台北市中正區忠孝西路一段66號23樓
--------------------------	--------------------