恩臨™膜衣錠25毫克
EDURANT™ Film coated Tablets 25mg

衛署藥輸字第025814號

1 適應症與用途

EDURANT™適用於與其它抗反轉錄病毒藥物併用，藉以治療先前未曾使用過抗病毒藥物治療之愛滋病毒（HIV-1）感染且病毒量HIV-1 RNA ≦ 100,000 copies/mL之成人患者。

本項適應症的依據為2項針對未曾接受治療之受試者所進行之隨機、雙盲、活性藥物對照性第3期試驗中的96週安全性與療效分析結果【*參見臨床研究（13.1）*】。

欲開始使用EDURANT™治療時，應考慮下列幾點：

- 在使用EDURANT™治療之受試者中所觀察到之病毒學治療失敗率使得整體治療抗藥性與對NNRTI類藥物產生交叉抗藥性的發生率要比efavirenz高【*參見臨床藥理學（11.4）*】。
- 和efavirenz相比較，使用EDURANT™治療之受試者發生lamivudine/emtricitabine相關抗藥性的病例較多【*參見臨床藥理學（11.4）*】。
- 無論是在治療開始時HIV-1 RNA是多少，若$CD4^+$細胞計數少於200 cells/mm^3，則接受EDURANT™治療的受試者之病毒學治療失敗率比$CD4^+$細胞計數大於或等於200 cells/mm^3高。【*見臨床研究（13.1）*】。

2 用法用量

EDURANT™的建議劑量為每天一次隨餐服用一顆25毫克錠劑【*參見臨床藥理學（11.3）*】。

3 劑型與劑量規格

25毫克、白色至灰白色、圓形、兩面凸起的膜衣錠，直徑6.4毫米，一面印有「TMC」字樣，另一面印有「25」字樣。每顆錠劑含有27.5毫克的rilpivirine hydrochloride，相當於25毫克的rilpivirine。

4 禁忌

EDURANT™不可與下列藥物併用，因為可能會因CYP3A酵素誘導作用或胃中pH值升高而使rilpivirine的血中濃度明顯降低，這可能導致病毒學療效反應降低，並可能會使病毒對EDURANT™或對NNRTIs類藥物產生抗藥性【*參見藥物交互作用（7）與臨床藥理學（11.3）*】：

- 抗痙攣藥物carbamazepine、oxcarbazepine、phenobarbital、phenytoin
- 抗分支桿菌藥物rifabutin、rifampin、rifapentine
- 質子幫浦抑制劑，如esomeprazole、lansoprazole、omeprazole、pantoprazole、rabeprazole
- 糖皮質激素全身作用性dexamethasone（超過一劑）
- 聖約翰草（貫葉連翹）

5 警語及注意事項

5.1 藥物交互作用

將EDURANT™與可能會降低rilpivirine之曝藥量的藥物同時處方時應謹慎【*參見禁忌（4）、藥物交互作用（7）及臨床藥理學（11.3）*】。

在健康受試者中，超過治療劑量的rilpivirine（每日一次75毫克及每日一次300毫克）已證實會延長心電圖中的QTc間隔【*參見藥物交互作用（7）及臨床藥理學（11.2）*】。將EDURANT™和已知有誘發尖端扭轉型室性心搏過速（Torsade de Pointes）之風險的藥物併用時應謹慎。

5.2 憂鬱疾患

曾有在使用EDURANT™期間發生憂鬱疾患（憂鬱情緒、憂鬱症、心情低落、重鬱症、情緒改變、負面思維、自殺意圖、自殺念頭）這類不良反應的報告。在第3期試驗、96週期間（N=1368），使用EDURANT™（n=686）與使用efavirenz（n=682）治療之患者中的憂鬱疾患通報率（不考慮因果關係、嚴重程度）分別為9%與8%。大部份的事件都屬於輕度或中度的反應。在使用EDURANT™與使用efavirenz治療的患者中，第3級與第4級憂鬱疾患（不考慮因果關係）的發生率皆為1%。在EDURANT™組與efavirenz組中，因出現憂鬱疾患而停藥的發生率皆為1%。各組間有4名受試者出現自殺念頭，在EDURANT™組中有2名受試者出現自殺意圖。出現嚴重憂鬱症狀的患者應立即就醫評估，藉以確認這些症狀是否與EDURANT™有關，如果有關的話，應確認繼續治療的風險是否超越治療的效益。

5.3 肝毒性

在患者接受rilpivirine治療期間。有肝臟不良事件的報告。患者在治療前患有B型肝炎或C，或轉氨酶顯著升高的情況下，使用EDURANT™治療可能會增加轉氨酶升高惡化或發生的風險。少數接受rilpivirine治療而發生肝毒性的個案中，是沒有存在肝臟疾病或其他相關的風險因子。建議對於有潛在的肝臟疾病的患者，如B型肝炎、C型肝炎，或在開始治療前轉氨酶顯著升高的患者在開始治療前做適當的實驗室檢測以及在使用EDURANT™治療期間監測肝毒性。對於沒有肝功能障礙或其他風險因子的患者也應考慮肝臟酵素的監測。

5.4 脂肪分佈異位

在接受抗反轉錄病毒藥物治療的患者中曾發現身體脂肪分佈異位（蓄積）的現象，包括中央型肥胖、頸背脂肪擴大（水牛肩）、周邊消瘦、臉部消瘦、乳房腫大、以及「類庫辛氏症候群外觀（Cushingoid appearance）」。目前並不確知這些事件的發生機制與長期影響。其因果關係也尚未確立。

5.5 免疫重建症候群

在接受合併式抗反轉錄病毒藥物（包括EDURANT™）治療的患者中曾有發生免疫重建症候群的報告。在剛開始進行合併式抗反轉錄病毒藥物治療期間，免疫系統產生反應的患者可能會因不明顯或殘餘的伺機性感染（如禽鳥型分支桿菌感染、巨細胞病毒感染、Jeroveci氏肺囊蟲肺炎、以及結核病）而出現發炎反應，並可能需要進一步的評估與治療。

自體免疫異常（例如Graves'disease，多肌炎和Guillain-Barre syndrome）也被報告發生在免疫重建症候群患者。然而，發生的時間是多變的，也可能發生在開始治療後很多個月。

6 不良反應

下列藥物不良反應（ADR）在本仿單的其它段落有較為詳盡的說明：

- 憂鬱疾患【*參見警語及注意事項（5.2）*】

6.1 臨床試驗的經驗

由於臨床試驗的進行條件有很大的差異，因此，在一種藥物的臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率不能直接和另一種藥物之臨床試驗中的發生率相比較，也可能無法反映臨床實務中所觀察到的發生率。

安全性評估是依據一個96週的整合數據，為針對感染HIV-1且未曾使用抗反轉錄病毒藥物治療之成人患者所進行之第3期對照性試驗中的1,368位患者的整合資料，其中有686位患者係接受EDURANT™（每日一次25毫克）的治療【*參見臨床研究（13.1）*】。EDURANT™組與efavirenz組中之患者的中位曝藥時間分別為104.3週與104.1週，大部分發生的ADR多在治療的前48週。因發生ADR（不考慮嚴重程度）而停止使用EDURANT™或efavirenz治療的受試者比例分別為2%與4%。最常導致停藥的ADRs為精神疾患：在EDURANT™組中有10例（1%），在efavirenz組中有11例（2%）。因發生皮疹而停藥的受試者在EDURANT™組中有1例（0.1%），在efavirenz組中有10例（1.5%）。

常見的藥物不良反應

嚴重程度至少為中度（≧第2級）且在成人受試者中之通報率至少為2%的臨床ADRs如**表1**所示。在治療期間出現的主要實驗室檢驗異常列於**表2**。

表1：在感染HIV-1且未曾使用抗反轉錄病毒藥物治療的成人受試者中，嚴重程度* 至少為中度（第2-4級）且發生率至少為2%的在治療期間出現的主要藥物不良反應（第96週的分析結果）

系統器官類別 選用名詞 %	TMC278-C209試驗與TMC278-C215 Phase 3試驗的整合數據	
	EDURANT™ + BR N=686	Efavirenz + BR N=682
胃腸道疾患		
腹痛	2%	2%
噁心	1%	3%
嘔吐	1%	2%
全身性疾患與投藥部位症狀		
疲倦	2%	2%
神經系統疾患		
頭痛	3%	4%
暈眩	1%	7%
精神疾患		
憂鬱疾患†	5%	4%
失眠	3%	4%
異常作夢	2%	4%
皮膚與皮下組織疾患		
皮疹	3%	11%

N=各治療組中的總受試人數，BR=背景療法
* 嚴重程度的定義如下：中度（不適的程度足以使日常活動受到干擾）；重度（失能，致使患者無法工作或進行日常活動）。
† 包括被通報為憂鬱情緒、憂鬱症、心情低落、重鬱症、情緒改變、負面思維、自殺意圖、自殺念頭的藥物不良反應

Phase 3 TMC278-C209、TMC278-C215試驗，在48週間和96週間及第2b期TMC278-C204試驗的成人受試者在治療達240週期間，並未發現任何其它新的ADR。第2b期TMC278-C204試驗中的不良事件發生率和第3期試驗96週大致相當。

較少見的藥物不良反應

在先前未曾使用抗反轉錄病毒藥物治療的EDURANT™組受試者中，嚴重程度至少為中度（第2-4級）且發生率低於2%的在治療期間出現的ADRs，依身體器官分列於下。其中有些事件是因為經研究人員評估認為可能具有因果關係，並且被認定為嚴重反應或是有超過1名使用EDURANT™治療的受試者通報才將其列於此處。

胃腸道疾患：腹瀉、腹部不適
肝膽疾患：膽囊炎、膽結石
代謝與營養疾患：食慾降低
神經系統：嗜睡
精神疾患：睡眠障礙、焦慮
腎臟與泌尿系統疾患：膜狀腎絲球體腎炎、系膜增生性腎絲球體腎炎（glomerulonephritis mesangioproliferative）

未曾接受治療之受試者中的實驗室檢驗異常

在第3期試驗中使用EDURANT™或efavirenz治療的受試者中，於治療期間出現主要臨床實驗室檢驗異常（第1至4級）（相當於最嚴重等級的毒性）的受試者比例如**表2**所示。

表2：在感染HIV-1且未曾使用抗反轉錄病毒藥物治療之成人受試者中所觀察到的在治療期間出現的主要實驗室參數異常（第1至4級）

實驗室參數異常，（%）	DAIDS毒性範圍	TMC278-C209試驗與TMC278-C215試驗的整合數據	
		EDURANT™ + BR N=686	Efavirenz + BR N=682
生物化學			
肌酸酐升高			
第1級	≧ 1.1 – ≦ 1.3倍ULN	5%	< 1%
第2級	> 1.3 – ≦ 1.8倍ULN	< 1%	< 1%
第3級	> 1.8 – ≦ 3.4倍ULN	0	0
第4級	> 3.4倍ULN	0	< 1%
AST升高			
第1級	≧ 1.25 – ≦ 2.5倍ULN	12%	16%
第2級	> 2.5 – ≦ 5.0倍ULN	3%	6%
第3級	> 5.0 – ≦ 10.0倍ULN	2%	2%
第4級	> 10.0倍ULN	< 1%	< 1%
ALT升高			
第1級	≧ 1.25 – ≦ 2.5倍ULN	15%	18%
第2級	> 2.5 – ≦ 5.0倍ULN	4%	6%
第3級	> 5.0 – ≦ 10.0倍ULN	< 1%	2%
第4級	> 10.0倍ULN	< 1%	1%
總膽紅素升高			
第1級	≧ 1.1 – ≦ 1.5倍ULN	5%	< 1%
第2級	> 1.5 – ≦ 2.5倍ULN	2%	< 1%
第3級	> 2.5 – ≦ 5.0倍ULN	< 1%	< 1%
第4級	> 5.0倍ULN	0	0
總膽固醇升高（空腹）			
第1級	5.18 – 6.19 mmol/L 200 – 239 mg/dL	14%	28%
第2級	6.20 – 7.77 mmol/L 240 – 300 mg/dL	5%	16%
第3級	> 7.77 mmol/L > 300 mg/dL	< 1%	2%
LDL膽固醇升高（空腹）			
第1級	3.37 – 4.12 mmol/L 130 – 159 mg/dL	12%	23%
第2級	4.13 – 4.90 mmol/L 160 – 190 mg/dL	5%	11%
第3級	> 4.91 mmol/L > 191 mg/dL	< 1%	4%
三酸甘油脂升高（空腹）			
第2級	5.65 – 8.48 mmol/L 500 – 750 mg/dL	2%	2%
第3級	8.49 – 13.56 mmol/L 751 – 1,200 mg/dL	< 1%	2%
第4級	> 13.56 mmol/L > 1,200 mg/dL	0	< 1%

BR=背景療法；ULN=正常值上限
N=各治療組中的受試者人數
註：百分比的計算係以ITT族群的受試者人數為基礎。

腎上腺功能

在第3期試驗合併分析中，第48週時，EDURANT™組的基底腎上腺皮質素和基礎值相比較的整體平均變化為降低13.1 nmol/L，在efavirenz組中則為升高9.0 nmol/L。第48週時，在EDURANT™組中，由ACTH刺激生成之腎上腺皮質素的濃度和基礎值相比較的平均變化（+16.5 ± 6.14 nmol/L）要比efavirenz組（+58.1 ± 6.66 nmol/L）低。在第48週時，基底腎上腺皮質素與由ACTH刺激生成之腎上腺皮質素的平均值都在正常範圍內。整體而言，並未發現任何可明確歸因於腎上腺功能不全的嚴重不良事件、死亡或停止治療的病例。

血清肌酸酐

血清肌酸酐在開始治療的最初4週期間會出現升高的現象，然後便會維持穩定狀態直到48週研究結束。在治療48週後所觀察到的平均變化為0.09 mg/dL（範圍：-0.20 mg/dL至0.62 mg/dL）。在進入試驗時即併有輕度或中度腎功能損害之受試者中所觀察到的血清肌酸酐升高現象和腎功能正常的受試者大致相當。一般並不認為這些變化具有臨床關聯性，而且也沒有任何受試者因血清肌酸酐升高而停止治療。肌酸酐升高的現象在各種背景N(t)RTIs類藥物中都大致相同。

血脂

總膽固醇、LDL膽固醇、HDL膽固醇及三酸甘油脂和基礎值相比較的變化如**表3**所示。

表3：血脂值，相對於基礎值的平均變化*

	TMC278-C209試驗與TMC278-C215試驗的整合數據							
	EDURANT™ + BR				Efavirenz + BR			
	N	基礎期	第48週		N	基礎期	第48週	
平均值（95% CI）		平均值（mg/dL）	平均值（mg/dL）	平均變化†（mg/dL）		平均值（mg/dL）	平均值（mg/dL）	平均變化†（mg/dL）
總膽固醇（空腹）	584	161	163	2	549	160	187	27
HDL膽固醇（空腹）	582	41	45	4	548	40	50	10
LDL膽固醇（空腹）	580	96	95	-1	547	95	109	15
三酸甘油脂（空腹）	584	121	115	-6	549	131	140	9

N=各治療組中的受試者人數
* 不包含在治療期間接受降血脂藥物治療的受試者
† 和基礎值相比較的變化乃是在有基礎檢測值也有第48週檢測值之患者中的個別病患和基礎值相比較之變化的平均值

合併感染B型及（或）C型肝炎病毒的受試者

在合併感染B型或C型肝炎病毒並接受EDURANT™治療的受試者中，肝臟酵素升高的發生率要高於接受EDURANT™治療但未合併感染的受試者。此項發現和在efavirenz組中的發現相同。Rilpivirine在合併感染之受試者中的藥物動力學曝藥量和未合併感染的受試者大致相同。

7 藥物交互作用

【*參見禁忌（4）與臨床藥理學（11.3）*】

Rilpivirine主要是透過細胞色素P450 (CYP)3A的作用進行代謝，因此，會誘導或抑制CYP3A的藥物便可能會影響rilpivirine的清除。將EDURANT™與會誘導CYP3A的藥物併用可能會導致rilpivirine的血中濃度降低以及病毒學療效反應降低，並可能會使病毒對rilpivirine或對NNRTIs類藥物產生抗藥性。將EDURANT™與會抑制CYP3A的藥物併用可能會導致rilpivirine的血中濃度升高。將EDURANT™與會升高胃中pH值的藥物併用可能會導致rilpivirine的血中濃度降低以及病毒學療效反應降低，並可能會使病毒對rilpivirine或對NNRTIs類藥物產生抗藥性。

在每日一次25毫克的劑量下，EDURANT™不太可能會對“透過CYP酵素代謝之藥物的曝藥量”造成具臨床關聯性的影響。

表4所示為已經確立及其它可能相當重大的藥物交互作用，根據這些交互作用，可能會建議改變EDURANT™及（或）併用藥物的劑量或用法。不建議與EDURANT™併用的藥物也列於**表4**。

表4：已經確立及其它可能相當重大的藥物交互作用：以藥物交互作用研究之結果或預測之交互作用為基礎的劑量調整或用法改變的建議【*參見臨床藥理學（11.3）*】

併用藥物的類別： 藥物名稱	對Rilpivirine或併用藥物之濃度的影響	臨床建議
HIV-抗病毒劑：核苷反轉錄酶抑制劑（NRTIs）		
didanosine*†	↔ rilpivirine ↔ didanosine	將EDURANT™與didanosine合併投予時，並不須調整劑量。Didanosine應於空腹狀態下給藥，並應於投予EDURANT™（應與食物併服）的至少2小時之前或至少4小時之後投予。
HIV-抗病毒劑：非核苷反轉錄酶抑制劑（NNRTIs）		
NNRTI （delavirdine） 其它NNRTIs （efavirenz、etravirine、nevirapine）	↑ rilpivirine ↔ delavirdine ↓ rilpivirine ↔ 其它NNRTIs	不建議將EDURANT™與delavirdine及其它NNRTIs合併投予。
HIV-抗病毒劑：蛋白酶抑制劑（PIs）－增強療效（即併用低劑量的ritonavir）或未增強療效（即未併用低劑量的ritonavir）		
darunavir/ritonavir*†	↑ rilpivirine ↔ 增強療效的darunavir	將EDURANT™與darunavir/ritonavir併用可能會導致rilpivirine的血中濃度升高（CYP3A酵素受到抑制）。將EDURANT™與darunavir/ritonavir合併投予時，並不須調整劑量。
lopinavir/ritonavir*†	↑ rilpivirine ↔ 增強療效的lopinavir	將EDURANT™與lopinavir/ritonavir併用可能會導致rilpivirine的血中濃度升高（CYP3A酵素受到抑制）。將EDURANT™與lopinavir/ritonavir合併投予時，並不須調整劑量。
其它增強療效的PIs （atazanavir/ritonavir、fosamprenavir/ritonavir、saquinavir/ritonavir、tipranavir/ritonavir）	↑ rilpivirine ↔ 增強療效的PI	將EDURANT™與增強療效的PIs併用可能會導致rilpivirine的血中濃度升高（CYP3A酵素受到抑制）。咸信EDURANT™並不會影響併用之PIs的血中濃度。
未增強療效的PIs （atazanavir、fosamprenavir、indinavir、nelfinavir）	↑ rilpivirine ↔ 未增強療效的PI	將EDURANT™與未增強療效的PIs併用可能會導致rilpivirine的血中濃度升高（CYP3A酵素受到抑制）。咸信EDURANT™並不會影響併用之PIs的血中濃度。
其它藥物		
制酸劑： 制酸劑（如氫氧化鋁、氫氧化鎂、碳酸鈣）	↔ rilpivirine （於投予rilpivirine的至少2小時之前或至少4小時之後服用制酸劑） ↓ rilpivirine （同時服藥）	將EDURANT™與制酸劑併用時應謹慎，因為合併投予可能會導致rilpivirine的血中濃度明顯降低（胃中pH值升高）。制酸劑僅可於投予EDURANT™的至少2小時之前或至少4小時之後投予。
Azole類抗黴菌劑： fluconazole itraconazole ketoconazole*† posaconazole voriconazole	↑ rilpivirine ↓ ketoconazole	將EDURANT™與azole類抗黴菌劑併用可能會導致rilpivirine的血中濃度升高（CYP3A酵素受到抑制）。將EDURANT™與azole類抗黴菌劑合併投予時，並不須調整rilpivirine的劑量。將azole類抗黴菌劑與EDURANT™合併投予時，應進行臨床監視，以防發生突破性黴菌感染。
H_2接受體拮抗劑： cimetidine famotidine*† nizatidine ranitidine	↔ rilpivirine （於投予rilpivirine的12小時之前或投予rilpivirine的4小時之後服用famotidine） ↓ rilpivirine （於投予rilpivirine的2小時之前服用famotidine）	將EDURANT™與H_2接受體拮抗劑併用時應謹慎，因為合併投予可能會導致rilpivirine的血中濃度明顯降低（胃中pH值升高）。H_2接受體拮抗劑僅可於投予EDURANT™的至少12小時之前或至少4小時之後投予。
巨環類抗生素： clarithromycin、erythromycin、troleandomycin	↑ rilpivirine ↔ clarithromycin ↔ erythromycin ↔ troleandomycin	將EDURANT™與clarithromycin、erythromycin及troleandomycin併用可能會導致rilpivirine的血中濃度升高（CYP3A酵素受到抑制）。可能的話，應考慮改用替代藥物，如azithromycin。
麻醉性鎮痛劑： methadone*	↓ R（-）methadone ↓ S（+）methadone	剛開始將methadone與EDURANT™合併投予時，並不須調整劑量。不過還是建議進行臨床監測，因為有些患者可能須要調整methadone的維持治療劑量。

↑ = 升高，↓ = 降低，↔ = 無任何變化
* EDURANT™與該藥物間的交互作用曾經在臨床研究中被評估。表中所列的所有其它藥物－藥物交互作用皆為預測會發生的交互作用。
† 此項交互作用研究的進行乃是採用高於建議劑量的EDURANT™來評估其對併用藥物的最大影響。此用藥建議也適用於建議劑量（25毫克每日一次）的EDURANT™。

除了**表4**中所列的藥物之外，也曾在臨床研究中評估過EDURANT™與下列藥物間的交互作用，且兩者皆不須調整劑量【*參見臨床藥理學（11.3）*】：acetaminophen、atorvastatin、chlorzoxazone、ethinylestradiol、norethindrone、sildenafil與tenofovir disoproxil fumarate。將EDURANT™與maraviroc、raltegravir、ribavirin或abacavir、emtricitabine、lamivudine、stavudine及zidovudine等NRTIs合併投予時，咸信並不會發生任何具臨床關聯性的藥物－藥物交互作用。

會延長QT間隔的藥物

在rilpivirine與會延長心電圖中之QTc間隔的藥物發生藥效學交互作用的可能性方面，現有的資料相當有限。一項針對健康受試者所進行的研究顯示，超過治療劑量的rilpivirine（每日一次75毫克及每日一次300毫克）會延長心電圖中的QTc間隔【*參見臨床藥理學（11.2）*】。將EDURANT™和已知有誘發尖端扭轉型室性心搏過速（Torsade de Pointes）之風險的藥物併用時應謹慎。

8 特殊族群之使用

8.1 懷孕

妊娠用藥分級B

在對孕婦使用EDURANT™方面，目前尚未進行過任何適當且控制良好的研究或藥物動力學研究。動物研究並未發現任何意味有相關之胚胎或胎兒毒性或是會對生殖功能造成影響的證據。在懷孕與授乳期間投予rilpivirine之母鼠及母兔所產下的子代中，發育終點評估指標皆未受到任何具毒理學意義的影響。在大鼠和兔子中，對胚胎－胎兒無明顯不良影響之劑量（NOAELs）所達到的曝藥量分別要比人類在每日一次25毫克之建議劑量下所達到的曝藥量高出15倍與70倍。只有在潛在效益超越胎兒可能面臨之風險的情況下，才可於懷孕期間使用EDURANT™。

8.2 授乳母親

美國疾病管制中心建議，感染HIV的母親不要為她們的嬰兒餵哺母乳，以避免產後傳染HIV的危險。針對授乳大鼠及其子代所進行的研究顯示，rilpivirine會出現於大鼠的乳汁中。目前並不確知rilpivirine是否會分泌進入人類的乳汁。由於餵哺母乳的嬰兒可能會被母親傳染HIV，也可能會發生嚴重的不良反應，因此**應囑咐母親在接受EDURANT™治療期間不要餵哺母乳。**

8.3 兒童之使用

用於兒童病患的安全性及有效性尚未確立。

8.4 老年人之使用

EDURANT™的臨床研究中所收錄的65歲（含）以上的受試者並不足以確認他們的療效反應是否不同於較年輕的患者。一般而言，由於老年人較常併有肝腎功能衰退的問題，也較常併有其它疾病或同時使用其它藥物治療，因此，對老年病患投予EDURANT™應特別謹慎並進行監測。

8.5 肝功能不全

目前對於輕度或中度（Child-Pugh Class A or Class B）肝功能不全患者之資訊有限。對輕度或中度（Child-Pugh Class A or Class B）肝功能不全的患者，並不需要調整劑量。中度肝功能不全病人使用EDURANT™時需謹慎使用。目前尚未針對嚴重肝功能不全（Child-Pugh Class C）的患者進行過EDURANT™的研究，因此，EDURANT™不建議使用在嚴重肝功能不全病人【*參見臨床藥理學（11.3）*】。

8.6 腎功能不全

EDURANT™的臨床試驗大部分執行在腎功能正常之患者，對輕度或中度腎功能不全的患者，並不須調整劑量。不過，對嚴重腎功能不全或末期腎臟疾病的患者，使用EDURANT™時應謹慎。只有在利益大於風險時，EDURANT™與強效CYP3A抑制劑（例如：ritonavir-boosted HIV protease inhibitor）才可以併用在嚴重腎功能不全或末期腎臟疾病的患者【*參見臨床藥理學（11.3）*】。

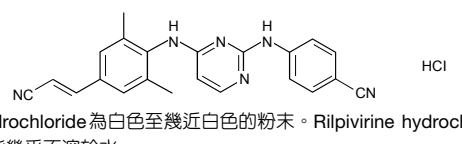
9 過量

EDURANT™過量並無特定的解毒劑。人類使用EDURANT™過量的經驗相當有限。EDURANT™使用過量時的治療主要為一般性的支持措施，包括監視生命徵象與ECG（QT間期），以及觀察病患的臨床狀況。如有必要，可透過洗胃的方式排除未吸收的活性物質。也可以投予活性碳來幫助移除未吸收的活性物質。由於rilpivirine會與血漿蛋白高度結合，因此洗腎不太可能達到將活性物質明顯移除的效果。

10 性狀說明

EDURANT™（rilpivirine）是一種可對抗人類免疫不全病毒第1型（HIV-1）的非核苷反轉錄酶抑制劑（NNRTI）。EDURANT™為直徑6.4毫米、白色至灰白色、圓形、兩面凸起的口服用膜衣錠。每顆錠劑含有27.5毫克的rilpivirine hydrochloride，相當於25毫克的rilpivirine。

Rilpivirine hydrochloride的化學名為4-[[4-[[4-[(E)-2-cyanoethenyl]-2,6-dimethylphenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrile monohydrochloride，分子式為$C_{22}H_{18}N_6 \cdot HCl$，分子量為402.88。Rilpivirine hydrochloride的結構式如下：



Rilpivirine hydrochloride為白色至幾近白色的粉末。Rilpivirine hydrochloride在廣泛的pH範圍內皆幾乎不溶於水。

每顆EDURANT™錠劑也含有下列非活性成分：交聯羧甲基纖維素鈉、硬脂酸鎂、單水乳糖、聚維酮K30、聚山梨醇酯20、以及矽化微晶纖維素。錠劑的膜衣含有羥丙甲纖維素2910 6 mPa.s、單水乳糖、PEG 3000、二氧化鈦、以及三乙酸丙酯。

11 臨床藥理學

11.1 作用機制

Rilpivirine是一種抗病毒藥物【*參見臨床藥理學（11.4）*】。

11.2 藥效學

對心電圖的影響

在一項隨機分組並以安慰劑和活性藥物（moxifloxacin 400毫克每日一次）進行對照的交叉研究中，曾針對60位健康成人評估EDURANT™在每日一次25毫克的建議劑量下對QTcF間期的影響，評估的方式為在達到穩定狀態後於24小時期間進行13次檢測。以基礎值修正後之QTcF間期和安慰劑相比較的對應時間最大平均（95%信賴區間上限）差異為4.8(8.2)毫秒（亦即低於會引發臨床顧慮的閾值）。

針對健康成人以超過治療劑量的EDURANT™（每日一次75毫克及每日一次300毫克）進行研究時，以基礎值修正後之QTcF間期和安慰劑相比較的對應時間最大平均（95%信賴區間上限）差異分別為10.7(15.3)與23.3(28.4)毫秒。在穩定狀態下投予每日一次75毫克及每日一次300毫克之EDURANT™所達到的平均穩定狀態C_{max}分別要比投予每日一次25毫克之建議劑量的EDURANT™時所達到的平均C_{max}高出2.6倍與6.7倍【*參見警語及注意事項（5.1）*】。

11.3 藥物動力學

成人的藥物動力學

曾針對健康成人與感染HIV-1且未曾使用抗反轉錄病毒藥物治療的受試者評估rilpivirine的藥物動力學特性。Rilpivirine在感染HIV-1之受試者體內所達到的曝藥量通常要比健康受試者低。

表5：Rilpivirine 25毫克每日一次在感染HIV-1且未曾使用抗反轉錄病毒藥物治療之受試者中的群體藥物動力學評估結果（第3期試驗之48週研究的合併數據）	
參數	Rilpivirine 25毫克每日一次 N = 679
AUC_{24h}（ng• h/mL）	
平均值 ± 標準偏差	2397 ± 1032
中位數（範圍）	2204（482 - 8601）
C_{0h}（ng/mL）	
平均值 ± 標準偏差	80 ± 37
中位數（範圍）	74（1 - 300）

吸收與生體可用率

口服給藥之後，通常可於4-5小時內達到rilpivirine的最高血中濃度。目前並不確知EDURANT™的絕對生體可用率。

食物對口服吸收的影響

在空腹狀態下服用EDURANT™時，所達到的rilpivirine曝藥量要比和正常熱量之餐食（533千卡）或高脂高熱量之餐食（928千卡）併服時低40%左右。EDURANT™在僅與高蛋白營養飲品併服時，所達到的曝藥量要比隨餐服用低50%。

分佈

體外試驗顯示，rilpivirine的血漿蛋白結合率約為99.7%，且主要都是與白蛋白結合。目前尚未對人類評估過rilpivirine分佈進入血漿以外之其它組織（如腦脊髓液、生殖道分泌物）的情形。

代謝

體外試驗顯示，rilpivirine主要藉由細胞色素P450 (CYP) 3A系統進行氧化代謝。

排除

Rilpivirine的末端排除半衰期約為50小時。口服投予單劑^{14}C-rilpivirine之後，分別有平均85%及6.1%的放射活性可自糞便及尿液中回收。在糞便中檢出的原形態rilpivirine平均約為投予劑量的25%。在尿液中僅檢出微量的原形態rilpivirine（< 1%的劑量）。

特殊族群

肝功能不全

Rilpivirine主要是在肝臟進行代謝與排除。一項針對8名輕度肝功能不全（Child-Pugh score A）之受試者與8名條件相符之對照受試者進行比較，並針對8名中度肝功能不全（Child-Pugh score B）之受試者與8名條件相符之對照受試者進行比較的研究顯示，在輕度肝功能不全的受試者中，rilpivirine的多重劑量曝藥量會高出47%，在中度肝功能不全的受試者中則會高出5%。對輕度或中度肝功能不全的患者，並不須調整劑量。【*參見特殊族群之使用（8.6）*】。

在中度肝功能不全患者雖不需要調整劑量，但應謹慎使用。嚴重肝功能不全患者（Child-Pugh score C）並未進行過EDURANT™的研究，因此EDURANT™不建議使用在嚴重肝功能不全患者。

合併感染B型及（或）C型肝炎病毒

群體藥物動力學分析的結果顯示，合併感染B型及（或）C型肝炎病毒並不會對rilpivirine的曝藥量造成任何具臨床關聯性的影響。

腎功能不全

Rilpivirine並未針對在腎功能不全患者進行過藥動學研究。Rilpivirine的腎排除是可忽略的。對輕度或中度腎功能不全的患者，並不須調整劑量。對嚴重腎功能不全之患者或末期腎臟疾病患者，使用EDURANT™須謹慎使用，因為藥物血中濃度可能會因為腎功能不全導致藥品的吸收、分佈、代謝改變而增加。只有在利益大於風險時，EDURANT™與強效CYP3A抑制劑（例如：ritonavir-boosted HIV protease inhibitor）才可以併用在嚴重腎功能不全或末期腎臟疾病的患者。因為rilpivirine與血漿蛋白會高度結合，不太可能經由血液透析或腹膜透析將其明顯移除【*參見特殊族群之使用（8.7）*】。

性別

在男性和女性之間並未發現rilpivirine的藥物動力學有任何具臨床關聯性的差異。

種族

針對感染HIV之患者所進行的rilpivirine群體藥物動力學分析顯示，種族對rilpivirine的曝藥量並不會造成任何具臨床關聯性的影響。

兒童病患

Rilpivirine在兒童病患中的藥物動力學及給藥建議目前尚未確立【*參見特殊族群之使用（8.4）*】。

藥物交互作用

【*亦請參見禁忌（4）與藥物交互作用（7）*】

Rilpivirine主要是透過細胞色素P450 (CYP)3A的作用進行代謝，因此，會誘導或抑制CYP3A的藥物便可能會影響rilpivirine的清除。將EDURANT™與會誘導CYP3A的藥物併用可能會導致rilpivirine的血中濃度降低以及病毒學療效反應降低，並可能會引發抗藥性。

將EDURANT™與會抑制CYP3A的藥物併用可能會導致rilpivirine的血中濃度升高。

將EDURANT™與會升高胃中pH值的藥物併用可能會導致rilpivirine的血中濃度降低以及病毒學療效反應降低，並可能會使病毒對rilpivirine及NNRTIs類藥物產生抗藥性。

在每日一次25毫克的劑量下，EDURANT™不太可能會對“透過CYP酵素代謝之藥物的曝藥量”造成具臨床關聯性的影響。

曾針對EDURANT™與其它可能會併用的藥物或“常用於探測藥物動力學交互作用的藥物”進行藥物交互作用研究。與其它藥物併用對rilpivirine之C_{max}、AUC及C_{min}的影響摘列於**表6**（其它藥物對EDURANT™的影響）。併用EDURANT™對其它藥物之C_{max}、AUC及C_{min}的影響摘列於**表7**（EDURANT™對其它藥物的影響）。至於臨床建議方面的資訊，*請參見藥物交互作用（7）*。

表6：藥物交互作用：與其它藥物合併投予時的Rilpivirine的藥物動力學參數						
	劑量／療程			併用／未併用其它藥物時之Rilpivirine藥物動力學參數的平均值比率（90%CI）；無任何影響=1.00		
併用藥物	併用藥物	Rilpivirine	N	C_{max}	AUC	C_{min}
與蛋白酶抑制劑（PIs）併用						
Darunavir/ritonavir	800/100毫克每日一次	150毫克每日一次†	14	1.79（1.56-2.06）	2.30（1.98-2.67）	2.78（2.39-3.24）
Lopinavir/ritonavir（軟膠囊）	400/100毫克每日兩次	150毫克每日一次†	15	1.29（1.18-1.40）	1.52（1.36-1.70）	1.74（1.46-2.08）
與核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑（NRTIs/N[t]RTIs）併用						
Didanosine	400毫克緩釋膠囊每日一次於投予rilpivirine的2小時之前服用	150毫克每日一次†	21	1.00（0.90-1.10）	1.00（0.95-1.06）	1.00（0.92-1.09）
Tenofovir disoproxil fumarate	300毫克每日一次	150毫克每日一次†	16	0.96（0.81-1.13）	1.01（0.87-1.18）	0.99（0.83-1.16）
與抗反轉錄病毒藥物以外的其它藥物併用						
Acetaminophen	單劑500毫克	150毫克每日一次†	16	1.09（1.01-1.18）	1.16（1.10-1.22）	1.26（1.16-1.38）
Atorvastatin	40毫克每日一次	150毫克每日一次†	16	0.91（0.79-1.06）	0.90（0.81-0.99）	0.90（0.84-0.96）
Chlorzoxazone	單劑500毫克	150毫克每日一次†	16	1.17（1.08-1.27）	1.25（1.16-1.35）	1.18（1.09-1.28）
Ethinylestradiol/Norethindrone	0.035毫克每日一次／1毫克每日一次	25毫克每日一次	15	↔*	↔*	↔*
Famotidine	單劑40毫克於投予rilpivirine的12小時之前服用	單劑150毫克†	24	0.99（0.84-1.16）	0.91（0.78-1.07）	N.A.
Famotidine	單劑40毫克於投予rilpivirine的2小時之前服用	單劑150毫克†	23	0.15（0.12-0.19）	0.24（0.20-0.28）	N.A.
Famotidine	單劑40毫克於投予rilpivirine的4小時之後服用	單劑150毫克†	24	1.21（1.06-1.39）	1.13（1.01-1.27）	N.A.
Ketoconazole	400毫克每日一次	150毫克每日一次†	15	1.30（1.13-1.48）	1.49（1.31-1.70）	1.76（1.57-1.97）
Methadone	60-100毫克每日一次採用個人化的劑量	25毫克每日一次	12	↔*	↔*	↔*
Omeprazole	20毫克每日一次	150毫克每日一次†	16	0.60（0.48-0.73）	0.60（0.51-0.71）	0.67（0.58-0.78）
Rifabutin	300毫克每日一次	150毫克每日一次†	16	0.65（0.58-0.74）	0.54（0.50-0.58）	0.51（0.48-0.54）
Rifampin	600毫克每日一次	150毫克每日一次†	16	0.31（0.27-0.36）	0.20（0.18-0.23）	0.11（0.10-0.13）
Sildenafil	單劑50毫克	75毫克每日一次†	16	0.92（0.85-0.99）	0.98（0.92-1.05）	1.04（0.98-1.09）

CI=信賴區間；N=有數據之受試者的人數；N.A.=無資料；↑=升高；↓=降低；↔=無任何變化

* 以歷史對照組為基礎進行比較

† 此項交互作用研究的進行乃是採用高於建議劑量（25毫克每日一次）的EDURANT™來評估其對併用藥物的最大影響。

表7：藥物交互作用：與EDURANT™合併投予時的併用藥物的藥物動力學參數						
	劑量／療程			併用／未併用EDURANT™時之併用藥物藥物動力學參數的平均值比率（90%CI）；無任何影響=1.00		
併用藥物	併用藥物	Rilpivirine	N	C_{max}	AUC	C_{min}
與蛋白酶抑制劑（PIs）併用						
Darunavir/ritonavir	800/100毫克每日一次	150毫克每日一次†	15	0.90（0.81-1.00）	0.89（0.81-0.99）	0.89（0.68-1.16）
Lopinavir/ritonavir（軟膠囊）	400/100毫克每日兩次	150毫克每日一次†	15	0.96（0.88-1.05）	0.99（0.89-1.10）	0.89（0.73-1.08）
與核苷或核苷酸反轉錄酶抑制劑（NRTIs/N[t]RTIs）併用						
Didanosine	400毫克緩釋膠囊每日一次於投予rilpivirine的2小時之前服用	150毫克每日一次†	13	0.96（0.80-1.14）	1.12（0.99-1.27）	N.A.
Tenofovir disoproxil fumarate	300毫克每日一次	150毫克每日一次†	16	1.19（1.06-1.34）	1.23（1.16-1.31）	1.24（1.10-1.38）
與抗反轉錄病毒藥物以外的其它藥物併用						
Acetaminophen	單劑500毫克	150毫克每日一次†	16	0.97（0.86-1.10）	0.92（0.85-0.99）	N.A.
Atorvastatin	40毫克每日一次	150毫克每日一次†	16	1.35（1.08-1.68）	1.04（0.97-1.12）	0.85（0.69-1.03）
2-hydroxy-atorvastatin			16	1.58（1.33-1.87）	1.39（1.29-1.50）	1.32（1.10-1.58）
4-hydroxy-atorvastatin			16	1.28（1.15-1.43）	1.23（1.13-1.33）	N.A.
Chlorzoxazone	單劑500毫克	150毫克每日一次†	16	0.98（0.85-1.13）	1.03（0.95-1.13）	N.A.
Ethinylestradiol/	0.035毫克每日一次	25毫克每日一次	17	1.17（1.06-1.30）	1.14（1.10-1.19）	1.09（1.03-1.16）
Norethindrone	1毫克每日一次		17	0.94（0.83-1.06）	0.89（0.84-0.94）	0.99（0.90-1.08）
Ketoconazole	400毫克每日一次	150毫克每日一次†	14	0.85（0.80-0.90）	0.76（0.70-0.82）	0.34（0.25-0.46）
R(-) methadone	60-100毫克每日一次採用個人化的劑量	25毫克每日一次	13	0.86（0.78-0.95）	0.84（0.74-0.95）	0.78（0.67-0.91）
S(+) methadone			13	0.87（0.78-0.97）	0.84（0.74-0.96）	0.79（0.67-0.92）
Omeprazole	20毫克每日一次	150毫克每日一次†	15	0.86（0.68-1.09）	0.86（0.76-0.97）	N.A.
Rifampin	600毫克每日一次	150毫克每日一次†	16	1.02（0.93-1.12）	0.99（0.92-1.07）	N.A.
25-desacetylrifampin			16	1.00（0.87-1.15）	0.91（0.77-1.07）	N.A.
Sildenafil	單劑50毫克	75毫克每日一次†	16	0.93（0.80-1.08）	0.97（0.87-1.08）	N.A.
N-desmethyl-sildenafil			16	0.90（0.80-1.02）	0.92（0.85-0.99）	N.A.

CI=信賴區間；N=有數據之受試者的人數；N.A.=無資料；↑=升高；↓=降低；↔=無任何變化

† 此項交互作用研究的進行乃是採用高於建議劑量（25毫克每日一次）的EDURANT™來評估其對併用藥物的最大影響。

11.4 微生物學

作用機制

Rilpivirine是一種可對抗人類免疫不全病毒第1型的diarylpyrimidine類非核苷反轉錄酶抑制劑（NNRTI），它會對HIV-1的反轉錄酶（RT）產生非競爭性的抑制作用，從而抑制HIV-1的複製。Rilpivirine並不會抑制人類細胞的DNA聚合酶α、β及γ。

細胞培養試驗中的抗病毒活性

在急性感染的T細胞譜系中，rilpivirine可對野生型HIV-1的實驗室病毒株產生抗病毒活性，其HIV-1IIIB的中位EC_{50}值為0.73 nM（0.27 ng/mL）。在細胞培養試驗中，rilpivirine可對HIV-2產生有限的對抗活性，其中位EC_{50}值為5220 nM（範圍為2510至10830 nM）（920至3970 ng/mL）。

Rilpivirine可對廣泛的HIV-1 M群（A、B、C、D、F、G、H亞型）主要分離病毒株產生抗病毒活性，其EC_{50}值的範圍為0.07至1.01 nM（0.03至0.37 ng/ml），對O群主要分離病毒株的抗病毒活性則較低，其EC_{50}值的範圍為2.88至8.45 nM（1.06至3.10 ng/ml）。

與efavirenz、etravirine或nevirapine等NNRTIs；abacavir、didanosine、emtricitabine、lamivudine、stavudine、tenofovir或zidovudine等N(t)RTIs；amprenavir、atazanavir、darunavir、indinavir、lopinavir、nelfinavir、ritonavir、saquinavir或tipranavir等PIs；融合抑制劑enfuvirtide；CCR5協同接受體拮抗劑maraviroc、或嵌合酶鏈轉移抑制劑raltegravir併用時，rilpivirine的抗病毒作用並不具拮抗性。

抗藥性

細胞培養試驗

曾利用細胞培養，從不同來源、不同亞型的野生型HIV-1及對NNRTI具抗藥性的病毒株開始，篩選出對rilpivirine具抗藥性的病毒株。已發現並會使病毒對rilpivirine之表現型敏感性降低的常見胺基酸取代包括：L100I、K101E、V106I與A、V108I、E138K與G、Q、R、V179F與I、Y181C與I、V189I、G190E、H221Y、F227C、以及M230I與L。

未曾接受過治療的受試者

針對第3期研究C209與C215所進行的整合抗藥性分析顯示，EDURANT™組的受試者出現抗藥性的情形要比efavirenz組多（參見**表8**）。在整合後的研究中，rilpivirine組的病毒學治療失敗病例有41%（38/92）對rilpivirine具有基因型和表現型抗藥性，efavirenz組的病毒學治療失敗病例則有25%（15/60）對efavirenz具有基因型和表現型抗藥性。此外，在rilpivirine組與efavirenz組的病毒學治療失敗病例中，分別有48%（44/92）和15%（9/60）對背景治療藥物出現抗藥性。

在rilpivirine組的病毒學治療失敗病例中所出現的NNRTI取代包括V90I、K101E/P/T、E138K/G、V179I/L、Y181I/C、V189I、H221Y、F227C/L及M230L，伴隨出現之rilpivirine表現型倍數變化的範圍為2.6-621。使用rilpivirine治療時最常出現的E138K取代常會和M184I取代合併發生。和efavirenz組的病毒學治療失敗病例相比較，在rilpivirine組的病毒學治療失敗病例中較常出現與emtricitabine及lamivudine抗藥性相關的取代M184I或V，以及與tenofovir抗藥性相關的取代K65R或N（參見**表8**）。

表8：在整合後之第3期研究的病毒學治療失敗病例中，經常出現之反轉錄酶取代反應的發生比例		
	C209與C215，N=1368	
	Rilpivirine組，N=686	EFV對照組，N=682
病毒學治療失敗病例（實際接受治療的受試者）	92/652（14%）	60/604（10%）
有可評估之基礎期後抗藥性資料的病例	75	37
在有資料之病毒學治療失敗病例中所出現的NNRTI取代		
V90I	12%（9/75）	0
K101E/P/T	19%（14/75）	3%（1/37）
K103N	0	32%（12/37）
E138K/G	36%（27/75）	0
E138K M184I*	27%（20/75）	0
V179I/D/L	5%（4/75）	3%（1/37）
Y181C/I	9%（7/75）	0
V189I	8%（6/75）	3%（1/37）
H221Y	8%（6/75）	0
在有基礎期後資料之病毒學治療失敗病例中所出現的NRTI取代		
M184I或V	53%（40/75）	22%（8/37）
K65R/N	9%（7/75）	5%（2/37）

* 這種合併發生的NRTI與NNRTI取代乃是E138K取代的一部份

交叉抗藥性

定點NNRTI突變病毒

曾在NNRTIs中觀察到交叉抗藥性的現象。單獨發生NNRTI取代K101P、Y181I與Y181V分別會使病毒對rilpivirine的敏感性降低52倍、15倍及12倍。合併發生E138K與M184I會使病毒對rilpivirine的敏感性降低6.7倍，單獨發生E138K則只會使病毒對rilpivirine的敏感性降低2.8倍。K103N取代並不會降低病毒對rilpivirine的敏感性。合併發生2或3種NNRTI抗藥性相關取代分別會使38%及66%的突變病毒對rilpivirine的敏感性降低（倍數變化的範圍為3.7-554）。

感染HIV-1且未曾接受過治療的受試者

根據目前所有的細胞培養及臨床試驗的資料，基礎期時如果出現下列任何一種胺基酸取代，rilpivirine的抗病毒活性便可能會降低：K101E、K101P、E138A、E138G、E138K、E138R、E138Q、V179L、Y181C、Y181I、Y181V、H221Y、F227C、M230I或M230L。

在病毒學治療失敗且出現rilpivirine抗藥性之後，病毒可能會對efavirenz、etravirine及（或）nevirapine產生交叉抗藥性。在針對第3期臨床試驗所進行的整合分析中，有38位rilpivirine病毒學治療失敗的受試者出現rilpivirine抗藥性。在這些受試者中，有89%（n=34）在治療失敗時對etravirine及efavirenz產生抗藥性，並有63%（n=24）對nevirapine產生抗藥性。在efavirenz組中，15位出現efavirenz抗藥性的病毒學治療失敗病例在治療失敗時皆未對etravirine產生抗藥性。和使用efavirenz治療失敗的受試者相比較，在出現病毒學治療失敗的EDURANT™組受試者中，發生NNRTI抗藥性相關取代的病例較多，因而對NNRTI類藥物產生交叉抗藥性的病例也較多，對同類別中之所有NNRTIs產生交叉抗藥性的可能性也較高。

12 非臨床毒理學

12.1 致癌性、致突變性、生育力損害

致癌性與致突變性

曾透過對小鼠和大鼠灌食投藥最長達104週的方式來評估rilpivirine的致癌性。小鼠的每日投藥劑量為20、60及160毫克/公斤/日，大鼠的投藥劑量為40、200、500及1500毫克/公斤/日。在大鼠的試驗中並未發現任何藥物相關腫瘤。在小鼠的試驗中，投予rilpivirine的公鼠及母鼠都出現肝細胞腫瘤。在小鼠中所觀察到的肝細胞影響可能具有齧齒類動物特異性。在致癌性研究中的最低試驗劑量下，rilpivirine的全身曝藥量（以AUC計算）相當於人類在建議劑量下（每日一次25毫克）所達到之曝藥量的21倍（小鼠）與3倍（大鼠）。

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

生育力損害

在rilpivirine對生育力的影響方面，目前並無任何人體研究的資料可供參考。在一項利用大鼠所進行的研究中，劑量高達400毫克/公斤/日的rilpivirine並未對交配能力或生育力造成任何影響；rilpivirine在此劑量下具有母體毒性。此劑量所達到的曝藥量要比人類在每日一次25毫克之建議劑量下所達到的曝藥量高出約40倍。

13 臨床研究

13.1 未曾接受治療的受試者

EDURANT™之療效的證據基礎為針對未曾使用抗反轉錄病毒藥物治療之成人所進行的2項48週及96週的隨機、雙盲、活性藥物對照性第3期試驗（TMC278-C209（ECHO）與TMC278-C215（THRIVE））數據分析結果。在第3期試驗所收錄的感染HIV-1且未曾使用抗反轉錄病毒藥物治療的受試者中，所測得的血中HIV-1 RNA都≧ 5000 copies/mL，並且都經篩檢確定對N(t)RTI具敏感性，也沒有明確的NNRTI抗藥性相關突變病毒（RAMs）。除了背景療法（BR）之外，這兩項第3期試驗的設計完全相同。TMC278-C209試驗中的BR係採用固定的N(t)RTIs，即tenofovir disoproxil fumarate加emtricitabine。TMC278-C215試驗中的BR則包含2種由研究人員選定的N(t)RTIs：tenofovir disoproxil fumarate加emtricitabine，或zidovudine加lamivudine，或abacavir加lamivudine。在這兩項試驗中，隨機分組時都依據篩檢時所測得的病毒含量進行分層。在TMC278-C215試驗中，隨機分組時還另外依據N(t)RTI BR進行分層。

在針對TMC278-C209與TMC278-C215所進行的整合分析中，EDURANT™組與efavirenz組的人口統計學特性及基礎特性都大致相當。表9所示即為EDURANT™組與efavirenz組之受試者的主要人口統計學特性與基礎疾病特性。

表9：在TMC278-C209與TMC278-C215試驗中，感染HIV-1且未曾使用抗反轉錄病毒藥物治療之成人受試者的人口統計學特性與基礎疾病特性（整合分析）		
	TMC278-C209與TMC278-C215試驗的整合數據	
	EDURANT™ + BR N=686	Efavirenz + BR N=682
人口統計學特性		
中位年齡，歲（範圍）	36（18-78）	36（19-69）
性別		
男性	76%	76%
女性	24%	24%
種族		
白人	61%	60%
黑人／非裔美國人	24%	23%
亞洲人	11%	14%
其他	2%	2%
當地法規不允許詢問種族	1%	1%
基礎疾病特性		
基礎血漿HIV-1 RNA含量中位數（範圍），log_{10} copies/mL	5.0（2-7）	5.0（3-7）
不同基礎血漿病毒含量的病患比例：		
≦ 100,000	54%	48%
> 100,000至≦ 500,000	36%	40%
> 500,000	10%	12%
基礎$CD4^+$細胞計數中位數（範圍），cells/mm^3	249（1-888）	260（1-1137）
合併感染B/C型肝炎病毒的受試者比例	7%	10%
採用不同背景療法的病患比例：		
tenofovir disoproxil fumarate加emtricitabine	80%	80%
Zidovudine加lamivudine	15%	15%
Abacavir加lamivudine	5%	5%
BR=背景療法		

在整合分析中，接受EDURANT™ 25毫克每日一次治療之受試者的96週療效評估結果如**表10**所示。證據顯示，在96週時，使用EDURANT™治療的組別，其病毒學治療失敗者高於使用efavirenz治療之組別。因不良事件而顯示病毒學治療失敗及中斷研究大部分發生在第48週時。

表10：在TMC278-C209與TMC278-C215研究中，隨機分組治療96週後的病毒學治療結果（整合數據）		
	EDURANT™ + BR N=686	Efavirenz + BR N=682
HIV-1 RNA < 50 copies/mL*	76%	77%
HIV-1 RNA ≧ 50 copies/mL†	16%	10%
無第96週範圍內的病毒學相關資料原因		
因不良事件或死亡而中斷研究‡	4%	8%
因其它原因而中斷研究，但最後測得的HIV-1 RNA < 50 copies/mL（或無數據）§	4%	5%
無此時間範圍內的資料，但仍繼續參與研究	< 1%	< 1%
HIV-1 RNA < 50 copies/mL的病患比例，依HIV-1 RNA（copies/mL）分列		
≦ 100,000	82%	78%
> 100,000	70%	75%
HIV-1 RNA ≧ 50 copies/mL的病患比例，依HIV-1 RNA（copies/mL）分列		
≦ 100,000	9%	8%
> 100,000	24%	11%
HIV-1 RNA < 50 copies/mL的病患比例，依$CD4^+$ cell細胞計數（cells/mm^3）分列		
< 200	68%	74%
≧ 200	81%	77%
HIV-1 RNA ≧ 50 copies/mL的病患比例，依$CD4^+$ cell細胞計數（cells/mm^3）分列		
< 200	27%	10%
≧ 200	10%	9%

N=各治療組的總受試人數；BR=背景療法

* CI=治療反應率的預測差異（95% CI）為-0.2（-4.7；4.3）在第96週

† 包括第96週範圍內的病毒檢測值≧ 50 copies/mL的受試者；因療效不彰或減弱而提早中斷研究的受試者；因不良事件、死亡或療效不彰或減弱以外之其它原因而中斷研究，且中斷研究時的病毒檢測值≧ 50 copies/mL的受試者；以及進行研究計劃書未允許之背景療法轉換的受試者。

‡ 包括因不良事件或死亡而中斷研究，並因而沒有第96週範圍內之治療期間病毒學相關資料的受試者。

§ 包括因不良事件、死亡或療效不彰或減弱以外之其它原因（如撤回同意書、無法追蹤）而中斷研究的受試者。

註：分析的依據為第96週範圍內（第90-103週）最後觀察到的病毒含量數據。

根據TMC278-C209與TMC278-C215試驗的治療96週後的整合數據，在使用EDURANT™治療的受試者中，$CD4^+$細胞計數和基礎值相比較的平均增加幅度為228 cells/mm^3，在使用efavirenz治療的受試者中則為219 cells/mm^3。

研究TMC278-C204是一項針對感染HIV-1且未曾使用過抗反轉錄病毒藥物治療之成人受試者所進行的隨機分組、活性藥物對照性第2b期試驗，這項試驗包含2個部份：起初是為期96週的部分盲性劑量確認部份[EDURANT™的劑量維持盲目狀態]，然後是長期開放治療的部份。在第96週之後，原先隨機分配進入3個不同劑量之EDURANT™治療組的受試者都轉換成EDURANT™ 25毫克每日一次。對照組中的受試者在這項研究的兩個部份中都是以efavirenz 600毫克每日一次加上一種BR的方式進行治療。此BR包含2種由研究人員選定的N(t)RTIs：zidovudine加lamivudine，或是tenofovir disoproxil fumarate加emtricitabine。

研究TMC278-C204共收錄了368位感染HIV-1且未曾接受過治療的成人受試者，這些受試者的血漿HIV-1 RNA都≧ 5000 copies/ml，先前使用一種N(t)RTI或蛋白酶抑制劑治療的時間都≦ 2週，先前都未曾使用NNRTIs，並且都經篩檢確定對N(t)RTI具敏感性，也沒有明確的NNRTI RAMs。

經過96週之後，EDURANT™ 25毫克治療組（N=93）與efavirenz治療組（N=89）達到HIV-1 RNA < 50 copies/ml之治療效果的受試者比例分別為76%與71%。在接受EDURANT™ 25毫克治療的受試者中，$CD4^+$計數和基礎值相比較的平均增加幅度為146 cells/mm^3，在接受efavirenz治療的受試者中則為160 cells/mm^3。

經過192週之後，最初即接受25毫克每日一次治療的受試者有63%（59/93）達到HIV RNA < 50 copies/mL的治療效果，在對照組中則有61%（54/89）的受試者達到此治療效果。

14 包裝規格／貯存與操作

EDURANT™（rilpivirine）錠劑為直徑6.4毫米、白色至灰白色、圓形、兩面凸起的膜衣錠。每顆錠劑含有27.5毫克的rilpivirine hydrochloride，相當於25毫克的rilpivirine。錠劑的一面印有「TMC」字樣，另一面印有「25」字樣。

EDURANT™錠劑為藥瓶包裝，規格如下：25毫克錠劑－30粒瓶裝（NDC 59676-278-01）。

請將EDURANT™錠劑存放於原始藥瓶中，以避免光線照射。EDURANT™錠劑請勿貯存超過30℃以上。

15 病患諮詢須知

本產品的藥瓶標籤上印有一段給病患和健康照護人員的聲明：**注意：請向您的健康照護人員問明哪些藥物不可與EDURANT™併用。**

應告知患者，EDURANT™並不是一種可使HIV感染症完全痊癒的特效藥。患者必須堅持繼續接受HIV治療，如此才能使HIV感染獲得控制，並減少HIV相關疾病的發生。應告知患者繼續落實安全性行為，並使用乳膠或聚胺酯材質的保險套，以降低在性行為過程中接觸任何體液（如精液、陰道分泌物或血液）的機會。亦應告誡患者切勿重複使用針頭或與他人共用針頭。應告知患者，只要血中的HIV RNA不斷減少，即可降低發展成AIDS及死亡的風險。患者在使用EDURANT™治療期間仍應持續接受醫師的照護。

應囑咐患者依處方指示每天一次隨餐服用EDURANT™。蛋白質飲品不應取代餐食。

EDURANT™一定要與其它的抗反轉錄病毒藥物合併使用。患者不可在未與醫師諮商的情況下改變EDURANT™的劑量或停止使用EDURANT™治療。如果患者漏服一劑EDURANT™，但仍在正常服藥時間的12小時之內，應儘快隨餐服用EDURANT™，然後再按照正常排定的時間服用下一劑EDURANT™。如果患者漏服一劑EDURANT™超過12小時以上，則不可服用漏服的劑量，而應繼續按照正常排定的時間服藥。應告誡患者任何時候都不可服用超過或低於處方劑量的EDURANT™。

EDURANT™可能會與許多藥物產生交互作用；因此，應囑咐患者將他們使用任何其它處方藥或非處方藥或草藥製品（包括聖約翰草）的情形告知他們的健康照護人員。

EDURANT™不可與下列藥物併用，因為可能會因CYP3A酵素誘導作用或胃中pH值升高而使rilpivirine的血中濃度明顯降低，這可能導致病毒學療效反應降低，並可能會使病毒對EDURANT™或對NNRTIs類藥物產生抗藥性：抗痙攣藥物carbamazepine、oxcarbazepine、phenobarbital、phenytoin；抗分支桿菌藥物rifabutin、rifampin、rifapentine；質子幫浦抑制劑，如esomeprazole、lansoprazole、omeprazole、pantoprazole、rabeprazole；糖皮質激素全身作用性dexamethasone（超過一劑）；或聖約翰草（貫葉連翹）。

應告知患者，曾有在使用EDURANT™期間發生憂鬱疾患（憂鬱情緒、憂鬱症、心情低落、重鬱症、情緒改變、負面思維、自殺意圖、自殺念頭）這類不良反應的報告。如果他們出現憂鬱症狀，應立即就醫評估。

應告知患者，接受EDURANT™治療，曾有肝毒性的報告。

應告知患者，接受抗反轉錄病毒藥物（包括EDURANT™）治療的患者可能會發生體脂肪分佈異位或蓄積的現象，而且，目前也不確知這種現象的原因與長期健康影響。

製造廠：Janssen-Cilag S.p.A.
廠　址：Via C. Janssen 04010 Borgo S. Michele Latina, Italy
藥　商：嬌生股份有限公司
地　址：台北市敦化南路二段319號8樓
電　話：0800-211-688

版本：PI_Edurant_25mg_USPIDec2012_V1301