

舒發泰膜衣錠

TRUVADA® Tablets

衛署藥輸字第 024769 號

本藥須由醫師處方使用

完整處方資訊

警告：對未確診的早期 HIV-1 感染病人使用 TRUVADA 進行 HIV-1 暴露前預防性投藥 (PrEP)：可能出現治療後 B 型肝炎急性惡化，並有引發抗藥性的風險。已有報告顯示，感染 B 型肝炎病毒 (HBV) 的病人中斷使用 TRUVADA 會出現 HBV 重度急性惡化。應對未使用 TRUVADA 並感染 HBV 的病人至少進行數月的肝功功能嚴密監測，同時在臨床上看察並在實驗室中進行密切追蹤。如果合適，可開始使用抗 B 型肝炎治療【參見「警告與注意事項」(5.1)】。

只有對即將開始用藥前確認為 HIV 陰性的病人才可使用 TRUVADA 進行 HIV-1 PrEP，且在用藥期間應定期（至少每 3 個月一次）進行確認。對未發現的急性 HIV-1 感染病人使用 TRUVADA 進行 HIV-1 PrEP 之前，曾檢出抗藥性的 HIV-1 突變病毒。如果出現急性 HIV-1 感染的徵兆或症狀，切勿開始使用 TRUVADA 進行 HIV-1 PrEP。除非確認感染狀態為陰性【參見「警告與注意事項」(5.2)】。

1 適應症與用法

1.1 治療 HIV-1 感染

TRUVADA 適用於與其他抗反轉錄病毒藥物合用治療成人及體重至少 35 公斤的兒童病人 HIV-1 感染【參見「用量與用法」(2) 及「臨床研究」(13)】。

1.2 HIV-1 暴露前預防性投藥 (PrEP)

TRUVADA 用於在合併採取安全性行為下進行暴露前預防性投藥 (PrEP)，以降低具風險的成人及體重至少 35 公斤的青少年發生傳染性 HIV-1 感染的風險。即將開始用藥前已確認為 HIV-1 陰性的病人才能以 TRUVADA 進行 HIV-1 暴露前預防性投藥【參見「用量與用法」(2.2)】。

■ 如果出現與急性病毒感染相符合的臨床症狀，且懷疑最近（一個月內）曾暴露於病毒，應延後開始 HIV-1 暴露前預防性投藥的時間至少一個月，並再度確認 HIV-1 狀態，或以檢驗方法輔助診斷 HIV-1 感染，包括急性或初期 HIV-1 感染【參見「警告與注意事項」(5.2) 、「對特殊族群的用藥」(8.4) 、「臨床研究」(13.3, 13.4)】。

考慮使用 TRUVADA 進行 HIV-1 暴露前預防性投藥時，下列因素可能有助於辨識具風險者：

- 伴侶已知為 HIV-1 感染病人，或
- 參與高盛行地區或社交網路的性活動，且有其它 HIV-1 感染的危險因子，例如：
 - 未固定使用或完全不使用保險套
 - 經診斷確定患有性傳染病
 - 性交易（如換取金錢、食物、庇護或藥物）
 - 使用違禁藥物或有酒精依賴性
 - 入獄
 - 伴侶的 HIV-1 狀態不明且併有上列任一因素

2 用量與用法

2.1 開始以 TRUVADA 治療 HIV-1 感染或進行 HIV-1 暴露前預防性投藥之前的檢驗
開始投與 TRUVADA 時或之前，應先檢驗病人是否有 B 型肝炎病毒感染【參見「警告與注意事項」(5.1)】。

所有病人在開始服用 TRUVADA 之前及服用期間，應依臨床適當時機驗血中肌酸酐、估算肌酸酐清除率、尿酸及尿蛋白。慢性腎臟病病人應加驗血磷【參見「警告與注意事項」(5.3)】。

2.2 以 TRUVADA 進行 HIV-1 暴露前預防性投藥的病人的 HIV-1 篩檢

所有病人在開始以 TRUVADA 進行 HIV-1 暴露前預防性投藥之前都要做 HIV-1 感染篩檢。服用 TRUVADA 期間，每三個月至少要再篩檢一次【參見「適應症與用法」(1.2) 、「禁忌症」(4) 、「警告與注意事項」(5.2)】。

2.3 治療成人及體重至少 35 公斤的兒童 HIV-1 感染的建議劑量

TRUVADA 是一個雙主成分固定劑量複方產品，含有 emtricitabine (FTC) 和 tenofovir disoproxil fumarate (TDF)。TRUVADA 於成人及體重至少 35 公斤的兒童病人的建議劑量為每日一次口服一錠（含 200mg FTC 和 300mg TDF），無須考慮是否須與食物併服【參見「臨床藥理學」(11.2)】。

2.4 HIV-1 暴露前預防性投藥的建議劑量

對未感染 HIV-1 的成人及體重至少 35 公斤的青少年，TRUVADA 建議劑量為每日一次口服一錠（含 200mg FTC 和 300mg TDF），可與/不與食物併服【參見「臨床藥學」(11.2)】。

2.5 腎損傷病人的劑量調整

治療 HIV-1 感染

腎損傷病人的給藥時間間隔調整列於表 1。輕微腎損傷（肌酸酐清除率 50–80 mL/min）的 HIV-1 感染病人不需調整劑量。中度腎損傷（肌酸酐清除率 30–49 mL/min）病人的給藥時間間隔調整之安全性與有效性尚未建立，因此應嚴密監測這些病人對治療的臨床反應和腎功能【參見「警告與注意事項」(5.3)】。腎損傷兒童病人的劑量建議尚無資料。

表 1 隨肌酸酐清除率改變調整 HIV-1 感染成人病人的給藥時間間隔

	肌酸酐清除率 (mL/min) ^a		
	≥50	30–49	<30 (包括需要進行血液透析的病人)
建議給藥時間間隔	每隔 24 小時	每隔 48 小時	不建議使用 TRUVADA

^a 按理想（瘦）體重計算

HIV-1 暴露前預防性投藥

對未感染 HIV-1 且估計肌酸酐清除率低於 60 mL/min 的人不建議使用 TRUVADA 進行 HIV-1 暴露前預防性投藥【參見「警告與注意事項」(5.3)】。

如果未感染者在使用 TRUVADA 進行 HIV-1 暴露前預防性投藥期間出現估計肌酸酐清除率降低的現象，應評估可能的導因，並重新評估繼續用藥的潛在風險和效益【參見「警告與注意事項」(5.3)】。

3 劑型與劑量

TRUVADA 為錠劑，每錠含有 200 mg emtricitabine 和 300 mg tenofovir disoproxil fumarate (Tenofovir DF)（相當於 245 mg tenofovir disoproxil）；藍色的膠囊形膜衣錠，一面刻有「Gilead LE」字樣，另一面刻有「701」字樣。

4 禁忌症

禁止對 HIV-1 狀態不明或陽性的入使用 TRUVADA 進行 HIV-1 暴露前預防性投藥。【參見「警告與注意事項」(5.2)】。

5 警告與注意事項

5.1 HBV 感染病人的 B 型肝炎嚴重急性惡化

在開始使用 TRUVADA 前或正要開始時，所有病人應進行試驗以檢查其是否感染慢性 B 型肝炎病毒 (HBV)【參見「用法用量」(2.1)】。

已有報告顯示，感染 HBV 的病人中斷使用 TRUVADA 會出現 B 型肝炎嚴重急性惡化（例如肝功能代償不全及肝衰竭）。感染 HBV 的病人在中斷 TRUVADA 用藥治療後的至少數月內，應進行密切肝功能監測，同時在臨床上看察並在實驗室中進行嚴密追蹤。如果合適，可開始使用抗 B 型肝炎治療，特別是罹患後期肝病或肝硬化病人。因為在用藥後的肝炎惡化可能導致肝功能代償不全及肝衰竭。應為未感染 HBV 的病人接種疫苗。

5.2 以 TRUVADA 進行 HIV-1 暴露前預防性投藥時，降低 HIV-1 感染風險及抗藥性發生的完整策略

僅可對使用 TRUVADA 進行 HIV-1 暴露前預防性投藥視為完整預防策略（包括其他的預防措施，如保持安全性行為為習慣）的一部份，因為 TRUVADA 並不一定能有效預防 HIV-1 感染【參見「臨床研究」(13.3 及 13.4)】。

■ 應囑咐未感染者保持安全性行為為習慣，包括固定並正確地使用保險套、瞭解自己和伴侶（們）的 HIV-1 狀態、伴侶（們）HIV-1 病毒抑制的重要性以及定期檢查是否罹患其他會動員 HIV-1 傳染的性傳染病（如梅毒、披衣菌與淋病）。

■ 應囑咐並鼓勵未感染者減少性風險行為。

僅可對確認為 HIV 陰性的入使用 TRUVADA 降低感染 HIV-1 的風險。未發現的 HIV-1 感染者若僅使用 TRUVADA，可能會出現抗藥性 HIV-1，因為就 HIV-1 的治療而言，單獨使用 TRUVADA 並不足以構成完整的治療方案【參見「微生物學」(11.3)】；因此，應注意盡量避免對 HIV 感染者投藥。

■ 雖然有許多 HIV-1 檢驗法（如快速篩檢）可檢測測 HIV 抗體，但在急性感染期間可能無法檢出 HIV-1。在開始使用 TRUVADA 進行 HIV-1 暴露前預防性投藥之前，應先評估血清陰性者自前或最近是否曾出現與急性病毒感染相符合的徵兆或症狀（如發燒、疲倦、肌痛、皮疹等），並詢問最近一個月內是否可能曾發生潛在暴露事件（如和感染 HIV-1 的伴侶發生性行為但未採取保護措施或保險套破損）。

■ 如果出現與急性病毒感染相符合的臨床症狀，且懷疑最近（< 1 個月）曾暴露於病毒，則應將開始進行 HIV-1 暴露前預防性投藥的時間延後至少 1 個月，並再度確認 HIV-1 狀態，或使用中夾衛生主管機關核准的檢驗方法輔助 HIV-1 感染（包括急性或初期 HIV-1 感染）的診斷。

在使用 TRUVADA 進行 HIV-1 暴露前預防性投藥期間，應至少每 3 個月或有診斷確認感染任一性傳染病時進行一次 HIV-1 篩檢。更嚴密的回診與諮詢可能有益於部分病人，例如青少年【參見「對特殊族群的用藥」(8.4)】。

■ 如果篩檢結果顯示可能為 HIV-1 感染，或在發生潛在暴露事件後出現與急性 HIV-1 感染相符合的症狀，應停止 HIV-1 暴露前預防性投藥並改給予 HIV-1 治療療程，直到使用中夾衛生主管機關核准之檢驗方法輔助 HIV-1 感染（包括急性或初期 HIV-1 感染）之診斷的嚴格確認感染狀態為陰性。

應囑咐未感染者嚴格遵守建議的 TRUVADA 投藥時程。臨床試驗中的可檢測藥物濃度顯示，TRUVADA 降低感染 HIV-1 之臨床的有效性和適應性密切相關【參見「對特殊族群的用藥」(8.4) 、「微生物學」(11.3) 、「臨床研究」(13.3 及 13.4)】。

5.3 新生腎損傷或腎損傷惡化

Emtricitabine 和 Tenofovir 主要透過腎排除。已有 TDF (TRUVADA 主成分之一) 用藥的相關報告指出病人出現腎損傷的情況，包括急性腎衰竭和范康尼氏症候群（嚴重低血鉀症併腎小管損害）【參見「不良反應」(6.2)】。

所有病人在開始使用 TRUVADA 進行治療前及用藥治療期間（依臨床適當時程），檢驗血中肌酸酐、估計肌酸酐清除率、尿酸及尿蛋白。慢性腎臟病病人應加驗血磷。在同時或最近曾使用腎毒性藥物（如高劑量或多種非類固醇發炎藥 (NSAIDs)）的情況下，應避免使用 TRUVADA【參見「藥物交互作用」(7.1)】。在有發生腎功能障礙之危險因子且使用 TDF 治療後表現穩定的 HIV 感染病人中，曾在開始使用高劑量或多種 NSAIDs 之後發生急性腎衰竭的病例報告。有些病人必須住院並接受腎臟替代療法的治療。對有發生腎功能障礙之風險的病人，如有需要，應考慮使用 NSAIDs 的替代藥物。在有腎功能障礙風險的病人中，持續不退或不斷惡化的骨節疼痛、四肢疼痛、骨折及/或肌肉疼痛或虛弱的現象可能是近端腎小管病變的表現，應進行腎功能評估。

治療 HIV-1 感染

對於估計肌酸酐清除率介於 30–49 mL/min 的所有病人，建議調整 TRUVADA 給藥的間隔時間並進行腎功能嚴密監測【參見「用量與用法」(2.5)】。目前尚無腎損傷病人採用這些劑量指示服用 TRUVADA 的安全性或功效性資料。因此應將 TRUVADA 治療的潛在益處與潛在腎臟毒性風險相比較進行評估。不建議對估計肌酸酐清除率小於 30 mL/min 或需要血液透析的病人使用 TRUVADA。

HIV-1 暴露前預防性投藥

未感染 HIV-1 者如果估計肌酸酐清除率低於 60 mL/min，則不建議使用 TRUVADA 進行 HIV-1 暴露前預防性投藥。如果在使使用 TRUVADA 進行 HIV-1 暴露前預防性投藥期間出現估計肌酸酐清除率降低的現象，應評估可能的導因，並重新評估繼續用藥的潛在風險和效益【參見「用量與用法」(2.5)】。

5.4 免疫重建症候群

在接受抗反轉錄病毒合併用藥治療（包括 TRUVADA）的 HIV-1 感染病人中，已報告有免疫重建症候群病例。在併用抗反轉錄病毒治療的初始階段，對於無菌或殘留菌機性感染（例如鳥型結核桿菌 [Mycobacterium avium] 感染、巨細胞病毒、肺囊蟲肺炎 [Pneumocystis jirovecii pneumonia, PCP] 或肺結核），HIV-1 感染病人的免疫系統反應可能會發展成炎症反應，使未來有必要進行評估和治療。自體免疫疾病（如 Graves' disease、多肌炎、Guillain-Barré syndrome）已報告出現於免疫重建環境中，但是發病時間不定多變，並可能在開始治療數月後出現。

5.5 骨質流失及礦化作用不足

骨質密度

在針對感染 HIV-1 之成人所進行的臨床試驗及一項針對未感染 HIV-1 者所進行的臨床試驗中，和對照組相比較，TDF (TRUVADA 主成分之一) 組中的骨質密度 (BMD) 降低幅度和骨代謝生化指標升高幅度略為較大，這表示骨轉換率有升高的現象【參見「不良反應」(6.1)】。在接受 TDF 治療的受試者中，血清鈣和尿尿酸濃度及 1,25 維生素 D 濃度有較高的現象。

在一般情況下，兒童病人的 BMD 會快速升高。TDF 用於兒童及青少年受試者的臨床試驗結果顯示，已感染 HIV-1 的 2 至 18 歲受試者，其骨齡受到的影響與在成人受試者所觀察到的相似，骨轉換率有升高情形，相較於對照組，TDF 治療組的 HIV-1 感染兒童受試者全身 BMD 增加幅度較小。在 12 至 18 歲青少年受試者接受慢性 B 型肝炎治療時，也觀察到類似趨勢。所有的兒童臨床試驗顯示，骨齡生長（身高）未受影響。

目前並不知確與 TDF 相關之 BMD 變化及生化指標變化對長期骨體健康及未來骨折風險的影響。對具有病理性骨折病史或骨質減少及骨質疏松風險的成人及兒童病人，應考慮進行 BMD 評估。雖然尚未對補充鈣和維他命 D 的影響進行研究，但是這些補充可能是有益的。如果懷疑有骨齡異常，則應進行適當的會診。

礦化作用不足

已報告出現與 TDF 用藥相關的軟骨病病例（與近端腎小管病變有關，其表現為骨節疼痛與四肢疼痛），並可能導致骨折【參見「不良反應」(6.1)】。在患有近端腎小管病變的病例中也曾有關節痛及肌肉疼痛或虛弱的報告。對有腎功能障礙之危險且接受含有 TDF 成分之藥物治療期間出現持續不退或不斷惡化之骨節或肌肉症狀的病人，應考慮為近端腎小管病變發展成低磷酸鹽血症及軟骨病【參見「警告與注意事項」(5.3)】。

5.6 乳酸性酸中毒/嚴重脂肪變性肝腫大

已有報告顯示，核苷類似物（包括 TDF 與 FTC–TRUVADA 的成分）單獨使用或與其他抗反轉錄病毒藥物合併用藥會出現乳酸性酸中毒和嚴重脂肪變性肝腫大（包括致命病例）。對於其臨床或實驗室檢查結果提示有乳酸性酸中毒或明確肝中毒（可能包

括肝腫大和脂肪的變性，即使沒有明顯的轉氨酶素升高）的任何病人或未感染者，都應暫停 TRUVADA 用藥。

5.7 肇因於藥品交互作用的不良反應風險

TRUVADA 併用其他藥品可能會導致已知的或潛在的顯著藥品交互作用。當併用藥品暴露量增大時，其中部分交互作用可能導致臨床上的顯著的不良反應【參見「藥品交互作用」(7.2)】。

表 6 列出這些已知或潛在的顯著藥品交互作用的預防或處理方法，包括劑量建議。在 TRUVADA 治療開始前及治療期間，應考慮藥品交互作用的可能性、仔細審查併用的藥品並監測併用藥品的不良反應。

6 不良反應

下列不良反應在其他相應標題下描述：

- 已感染 HIV 病人的 B 型肝炎嚴重急性惡化【參見「警告與注意事項」(5.1)】。
- 新生腎損傷或腎損傷惡化【參見「警告與注意事項」(5.3)】。
- 免疫重建症候群【參見「警告與注意事項」(5.4)】。
- 骨質流失及礦化作用不足【參見「警告與注意事項」(5.5)】。
- 乳酸性酸中毒/嚴重脂肪變性肝腫大【參見「警告與注意事項」(5.6)】。

6.1 臨床試驗中的經驗

因為臨床試驗是在多種不同條件下執行的，因此在某藥物臨床試驗中觀察到的不良反應比率不能直接與另一藥物臨床試驗的比率相較，並且臨床試驗中的這些比率也許與實際治療中的比率並不相符。

針對已感染 HIV 受試者所進行之 TRUVADA 臨床試驗中的不良反應

針對成人受試者所進行的臨床試驗

934 號研究中，共 511 位抗反轉錄病毒治療初期的受試者，接受 144 週 efavirenz (EFV) 合併 FTC + TDF (N=257) 或 efavirenz (EFV) 合併 zidovudine (AZT)/lamivudine (3CT) (N=254) 治療。最常見不良反應（發生率大於或等於 10%，所有等級）包括：疲勞、噁心、疲倦、頭痛、頭暈、抑鬱症、失眠、異夢和皮疹。表 2 列出接受任何治療組治療的大於等於 5% 的受試者所報告的臨床處置出現之不良反應（2 至 4 級）。

皮膚變色表現為色素過度沉着，接受 FTC + TDF 的受試者中，發生率約 3%，通常很輕微且無症狀。其機轉與臨床意義目前未知。

表 2 934 號研究中任一治療組，≥5% 受試者報告之不良反應^a (2 至 4 級)(0 至 144 週)

	FTC + TDF + EFV ^b	AZT/3TC + EFV
	N=257	N=254
疲勞	9%	8%
抑鬱症	9%	7%
噁心	9%	7%
腹瀉	8%	5%
頭暈	8%	7%
上呼吸道感染	8%	5%
鼻囊炎	8%	4%
皮疹事件 ^c	7%	9%
頭痛	6%	5%
失眠症	5%	7%
鼻蟲炎	5%	3%
嘔吐	2%	5%

- ^a 不良反應的發生率基於所有臨床處置出現之不良事件，而無論其與研究藥物有何關係。
- ^b 此研究中從 96 至 144 週，受試者接受 TRUVADA 合併 efavirenz 取代 FTC + TDF 合併 efavirenz。
- ^c 皮疹事件包括皮疹、剝落性皮疹、全身性皮疹、斑疹、斑性丘狀疹、瘙癢疹和水泡疹。

生化檢查異常：此項研究中觀察到的生化檢查異常與 TDF 和（或）FTC 的其他研究中觀察到的一致（表 3）。

表 3 934 號研究中任一治療組，≥1% 受試者報告的明顯生化檢查異常 (0 至 144 週)

	FTC + TDF + EFV ^a	AZT/3TC + EFV
	N=257	N=254
任何 ≥ 3 級的生生化檢查異常	30%	26%
空腹膽固醇 (> 240 mg/dL)	22%	24%
肌酸酐酵素 (男性：> 990 U/L) (女性：> 845 U/L)	9%	7%
血清澱粉酵素 (> 175 U/L)	8%	4%
鹼性磷酸酵素 (> 550 U/L)	1%	0%
天門冬胺酸轉胺酵素 (AST) (男性：> 180 U/L) (女性：> 170 U/L)	3%	3%
丙胺酸轉胺酵素 (ALT) (男性：> 215 U/L) (女性：> 170 U/L)	2%	3%
血紅素 (< 8.0 mg/dL)	0%	4%
高血糖 (> 250 mg/dL)	2%	1%
血尿 (> 75 RBC/HPF)	3%	2%
尿酸 (> 3+)	< 1%	1%
嗜中性白血球 (< 750/mm ³)	3%	5%
空腹三酸甘油酯 (> 750 mg/dL)	4%	2%

^a 此研究中從 96 至 144 週，受試者接受 TRUVADA 合併 efavirenz 取代 FTC + TDF 合併 efavirenz。

針對兒童受試者所進行的臨床試驗

Emtricitabine：兩個開放、非對照兒童臨床試驗中較大型者 (N=116)，兒童受試者（3 個月至 18 歲）在接受 FTC 治療後，除了在成人試驗所報告的不良反應外，另觀察到貧血及色素過度沉着，發生率分別為 7% 及 32%。

Tenofovir Disoproxil Fumarate：352 號及 321 號兒童臨床試驗中，184 位 2 至 18 歲 HIV-1 感染受試者，接受 TDF 治療後，所觀察到的不良反應與成人 TDF 臨床試驗所觀察到的一致。

在 352 號試驗中，有 89 位 2 至 12 歲兒童受試者接受 TDF，暴露期中位數為 104 週。其中四位受試者因為發生近端腎小管病變不良反應而終止試驗，這四位受試者中的三位發生低鈉血症併血且全身或脊椎 BMD Z-score 降低【參見「警告與注意事項」(5.5)】。相較於 stavudine (d4T) 或 zidovudine (AZT) 治療組，TDF 組在 48 週時的全身 BMD 增加較少，腰椎 BMD 增加比率平均僅在不同治療組間則是相似的。

在 48 週時，一位接受 TDF 治療的受試者發生腰椎 BMD 顯著流失（大於 4%），而接受 d4T 或 AZT 治療的受試者則沒有任一位發生此狀況。64 位接受 96 週 TDF 治療的受試者，其腰椎及全身的 BMD Z-scores 與基準值差異分別為 -0.012 及 -0.338。

在 321 號試驗（受試者 12 至 18 歲）中，相較於安慰劑治療組，TDF 組在 48 週時的 BMD 增加比率平均值較低。在 48 週時，六位 TDF 治療受試者及一位安慰劑治療受試者發生腰椎 BMD 顯著流失（大於 4%）。28 位接受 96 週 TDF 治療的受試者，其腰椎及全身的 BMD Z-scores 與基準值差異分別為 -0.341 及 -0.458。

在上述兩項試驗中，骨齡生長（身高）未受影響。

針對未感染 HIV-1 之受試者所進行之 TRUVADA HIV-1 暴露前預防性投藥臨床試驗中的不良反應

針對成人受試者所進行的臨床試驗

在兩項針對 2830 位未感染 HIV-1 之成人使用 TRUVADA（每日一次）進行 HIV-1 暴露前預防性投藥的隨機安慰劑對照性臨床試驗 (iPrEx 試驗、伴侶 PrEP 試驗) 中，與 HIV-1 感染受試者的安慰劑試驗比較，並未發現任何新的 TRUVADA 相關不良反應。受試者分別接受 71 週和 87 週（中位數）的追蹤。表 4 列出了在 iPrEx 試驗任一治療組中的發生率 ≥2% 且高於安慰劑組的特定不良事件。

表 4 在 iPrEx 試驗之任一治療組中的通報率 ≥2% 且高於安慰劑組的特定不良事件（所有等級）

等級 2-4 ^a	FTC/TDF (N=1251)	安慰劑 (N=1248)	安慰劑 (N=1579)	安慰劑 (N=1584)
頭痛	7%	6%		
腰痛	4%	2%		
體重減輕	3%	2%		
在伴侶 PrEP 試驗中，TRUVADA 治療組的不良事件發生率低於或相等於安慰劑組。				

生化檢查異常：

表 5 列出了在 iPrEx 及伴侶 PrEP 試驗中所觀察到的生化檢驗異常（2 至 4 級）。在伴侶 PrEP 試驗的含 TDF 治療組中，有 6 位受試者因血中肌酸酐升高而退出研究，安慰劑組則無人退出研究。在 iPrEx 試驗的 TRUVADA 治療組中，有 1 位受試者因血中肌酸酐升高而退出研究，另有 1 位受試者因低血磷而退出研究。在 iPrEx 試驗與伴侶 PrEP 試驗中，有不到 1% 使用 TRUVADA 治療的受試者發生第 2–3 級蛋白尿（2–4+）與/或糖尿（3+）。

表 5 在 iPrEx 試驗及伴侶 PrEP 試驗中所觀察到的生化檢查異常（個別受試者的最高毒性等級）

等級 2-4 ^a	iPrEx 試驗		伴侶 PrEP 試驗	
	FTC/TDF N=1251	安慰劑 N=1248	FTC/TDF N=1579	安慰劑 N=1584
肌酸酐 (> 1.4 U/LN)	< 1%	< 1%	< 1%	< 1%
血磷 (< 2.0 mg/dL)	10%	8%	9%	9%
AST (> 2.6 U/LN)	5%	5%	< 1%	< 1%
ALT (> 2.6 x ULN)	7%	7%	< 1%	< 1%
血紅素 (< 9.4 mg/dL)	1%	2%	2%	2%
嗜中性白血球 (< 750/mm ³)	< 1%	< 1%	5%	3%

^a 依照 DAIDS 的標準進行分類。

骨質密度的變化：

在針對未感染 HIV-1 之受試者所進行的臨床試驗中，曾觀察到 BMD 降低的現象。在 iPrEx 試驗中，一項針對 503 位受試者所進行的子研究發現，在 TRUVADA 組中，和安慰劑組相比較，全髖骨、骨骨、股骨頭、股骨粗隆的 BMD 相較於基礎值的平均變化為 -0.4% 至 -1.0%，且停止治療後會回復到基礎值。在治療期間，有 13% 接受 TRUVADA 治療之受試者及 6% 接受安慰劑治療之受試者的骨骨 BMD 流失了至少 5%。TRUVADA 組的骨折通報率為 1.7%，安慰劑組則為 1.4%。在 BMD 與骨折之間並未發現任何關聯性【參見「臨床研究」(13.3)】。伴侶 PrEP 試驗發現，治療組與安慰劑組的骨折發生率大致相當（分別為 0.8% 與 0.6%）。在這項試驗期間並未進行任何 BMD 評估【參見「臨床研究」(13.4)】。

針對青少年受試者所進行的臨床試驗

ATN113 是單臂、開放性的臨床試驗，共 67 位有男性行為未感染 HIV-1 的青少年（15 至 18

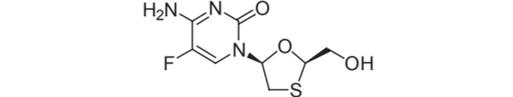
9 藥物過量

出現藥物過量時，必須對病人進行毒性跡象監測，必要時施行標準支援治療。*Emtricitabine*：在FTC定劑量給藥後1.5小時開始持續3小時的血液透析治療，排除了約30%的FTC(血液流速400 mL/min，透析液流速600 mL/min)。暫未知FTC是否可以透過腹膜透析排除。

Tenofovir Disoproxil Fumarate : Tenofovir可經由提取係數大約為54%的血液透析有效地排除。在TDF單次300mg口服給藥後，持續4小時的血液透析期間將排除約已服tenofovir劑量的10%。

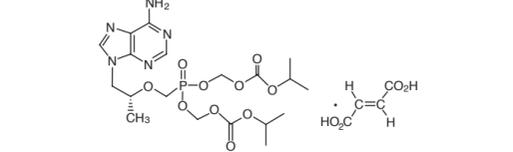
10 描述

TRUVADA錠劑是含有emtricitabine (FTC) 和tenofovir disoproxil fumarate (TDF) 的複方錠劑。FTC為合成胞嘧啶核苷類似物，TDF在活體內轉化為tenofovir，它是一種5'-單磷酸腺苷的無環核苷酸鹽(核苷酸)類似物。FTC與tenofovir都顯示對HIV-1反轉錄酶的抑制活性。*Emtricitabine* : 其FTC的化學名稱為5-fluoro-1-[(2R,5S)-[2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]cytosine。FTC是胞嘧啶疏代類似物的(-)對映異構物，它不同於其他胞嘧啶類似物，其在5-位置上有氟原子。其分子式為C₈H₇FN₃O₃，分子量為247.24。下面是它的分子結構圖：



FTC為白色至乳白色晶狀粉末，25°C下在水中的溶解度約為112 mg/mL。Emtricitabine的分配係數(log p)為-0.43，pKa值為2.65。

Tenofovir Disoproxil Fumarate : TDF是tenofovir衍生的二種異丙氧羰氧甲基酯(bis-isopropoxycarbonyloxymethyl ester)的延胡索酸鹽。Tenofovir DTF的化學名稱為9-[(R)-2[[(bis[isopropoxycarbonyl]oxy)-methoxy]phosphinyl]methoxy]propyl]adenine fumarate (1:1)。其分子式為C₁₈H₂₈N₄O₁₀P•C₄H₄O₄，分子量為635.52。下面是它的分子結構圖：



Tenofovir disoproxil fumarate為白色至乳白色晶狀粉末，25°C下在水中的溶解度約為13.4 mg/mL。Tenofovir disoproxil的分配係數(log p)為1.25，pKa值為3.75。除非另有註明，所有劑量都以TDF表示。TRUVADA錠劑用於口服給藥。每錠含有200 mg emtricitabine和300 mg tenofovir disoproxil fumarate的有效成份(相當於245 mg tenofovir disoproxil)。錠劑還含有下列非有效成份：交聯聚甲基纖維素鈉、單水乳糖、硬脂酸鎂、微晶纖維素和預糊化澱粉(不含殼蛋白)。錠劑包衣為Opadry II Blue Y-30-10701，由FD&C Blue #2 aluminum lake、hydroxypropyl methylcellulose 2910、lactose monohydrate、titanium dioxide及triacetin組成。

11 臨床藥理學

11.1 作用機轉

TRUVADA是含有固定劑量FTC和TDF的複方抗病毒藥物。【參見《微生物學》(11.3)】。

11.2 藥物動力學

TRUVADA：對空腹健康志願受試者(N=39)單劑量給藥後，1顆TRUVADA錠劑相當於1顆FTC膠囊(200 mg)+1顆TDF錠劑(300 mg)。

Emtricitabine : 表7中概述了FTC的藥物動力學特性。在口服給藥FTC後，FTC很快被吸收，尖峰血漿濃度出現在服藥後1-2小時。在活體外，FTC與人類血漿蛋白的結合小於4%，且在0.02-200 µg/mL濃度範圍內，此結合率不變。進行放射性標記的FTC治療後，約86%藉由尿液排出，約13%以代謝物排出。FTC的代謝物包括3'-硫氫化物非對映異構體(3'-sulfidoxide diastereomers)及它們的葡萄糖醛酸結合物(glucuronic acid conjugate)。Emtricitabine經由腎小球過濾及主動腎小管分泌聯合排除。在單次口服FTC後，FTC之血漿半衰期約為10小時。

Tenofovir Disoproxil Fumarate : 表7中概述了TDF的藥物動力學特性。在口服給藥TDF後，tenofovir的尖峰血漿濃度出現在服藥後1.0±0.4小時。在活體外(in vitro)，tenofovir與人類血漿蛋白的結合小於0.7%，且在0.01-25 µg/mL濃度範圍內，此結合率不變，約70-80%的tenofovir靜脈注射劑量在尿中以未改變的藥物排出。Tenofovir經由腎小球過濾及主動腎小管分泌聯合排除。在單次口服TDF後，tenofovir的最終排除半衰期約為17小時。

表7 FTC與Tenofovir在成人體內的單次劑量藥物動力學參數*

	FTC	Tenofovir
空腹口服生體可用率(%)	92(83.1-106.4)	25(NC-45.0)
血漿最終排除半衰期 ^b (小時)	10(7.4-18.0)	17(12.0-25.7)
C _{max} ^c (µg/mL)	1.8±0.72 ^a	0.30±0.09
AUC ^c (µg•hr/mL)	10.0±3.12 ^a	2.29±0.69
CL/F ^c (mL/min)	302±94 ^a	1043±115
CL _{renal} ^c (mL/min)	213±89	243±33

^a NC=未計算

^b 中位數(範圍)

^c 平均值(±標準差)

^d 所示資料為穩定狀態值。

食物對口服吸收的影響

TRUVADA可以與食物併服或空腹時給藥。高脂肪進食(784 kcal；脂肪49克)或輕食(373 kcal；脂肪8克)後服用TRUVADA將延遲tenofovir的C_{max}時間約0.75小時。與空腹狀態給藥相比較，與高脂肪食物或輕食併服時，tenofovir的AUC和C_{max}分別平均升高35%和15%。在先前的安全性與功效性研究中，TDF(tenofovir)在進食情況下服用。無論TRUVADA與高脂肪食物或輕食一起服用，都不會影響FTC的全身暴露量(AUC和C_{max})。

特殊族群

種族

Emtricitabine : 已確定FTC給藥後，無種族引起的藥物動力學差異。*Tenofovir Disoproxil Fumarate* : 除白種人外，暫時還沒有充足的其他種族和族群人數，來充分確定TDF給藥後在這些族群之間的藥物動力學差異。

性別

*Emtricitabine*與*Tenofovir Disoproxil Fumarate* : FTC和tenofovir的藥物動力學在男性與女性受試者中類似。

小兒病人

治療HIV-1感染 : 目前尚無兒童受試者(體重至少35公斤)服用TRUVADA後tenofovir及FTC的藥動學資料。TRUVADA的兒童建議劑量是參考FTC及TDF個別藥品的兒童建議劑量，請參看EMTRIVA及VIREAD仿單的兒童病人藥動學資訊。

HIV-1暴露前預防性投藥 : 目前尚無未感染HIV-1青少年受試者(體重至少35公斤)服用TRUVADA後tenofovir及FTC的藥動學資料。青少年的TRUVADA HIV-1暴露前預防性投藥建議劑量來自於ATN113試驗的安全性及適宜性資料【參見《對特殊族群的用藥》(8.4)】，以及已知的HIV-1感染青少年接受TDF及FTC個別藥品治療後的藥動學資料。

老年病人

FTC和tenofovir的藥物動力學尚未在老年(大於等於65歲)病人中進行充分地評估。

腎損傷病人

在腎損傷受試者中，FTC和tenofovir的藥物動力學有所不同【參見《警告與注意事項》(5.3)】。在肌酐清除率小於50 mL/min的成人受試者中，FTC和tenofovir的C_{max}和AUC_{0-∞}會有所升高。腎損傷兒童病人的劑量建議，目前尚無資料。

肝損傷病人

已在非HIV感染的中度至嚴重肝功能損傷受試者中，進行了300 mg劑量TDF給藥後tenofovir的藥物動力學研究。與肝功能無損傷受試者比較，肝功能損傷受試者的tenofovir藥物動力學無實質改變。尚未在肝功能嚴重受試者中進行TRUVADA或FTC的藥物動力學研究，然而FTC並非主要由肝臟酵素代謝，因此肝功能損傷的影響應是有限的。

藥物交互作用評估

與每種藥物單獨定量的給藥比較，FTC和TDF一起給藥不會影響FTC和tenofovir的穩定狀態藥物動力學特性。

在體外及臨床藥動學之藥物交互作用的研究已顯示，有關FTC和tenofovir與其他醫藥品以CYP為媒介的交互作用潛在性很低。TDF為P蛋白質(P-gp)及乳癌抗藥蛋白(BCRP)等運輸蛋白的作用受質。將TDF與這些運輸蛋白的抑制劑合併投予時，可能會出現吸收增加的现象。

尚未在臨床觀察到FTC與famciclovir、indinavir、stavudine、TDF及zidovudine之間重要的藥物交互作用(參見表9和表e 9)。同樣地，對健康志願受試者進行的研究中，尚未在臨床觀察到TDF與efavirenz、methadone、nefelinev、口服避孕藥物、ribavirin、或sofosbuvir之間重要的藥物交互作用(參見表10和表11)。

表8 藥物交互作用：合併用藥時FTC的藥物動力學參數變化*

併用藥物	併用藥物之劑量 (mg)	FTC劑量 (mg)	N	FTC的藥物動力學參數變化(%) ^b (90% CI)		
				C _{max}	AUC	C _{min}
TDF	300，每天1次×7天	200，每天1次×7天	17	⇔	⇔	120 (112至129)
Zidovudine	300，每天2次×7天	200，每天1次×7天	27	⇔	⇔	⇔
Indinavir	800×1	200×1	12	⇔	⇔	NA
Famciclovir	500×1	200×1	12	⇔	⇔	NA
Stavudine	40×1	200×1	6	⇔	⇔	NA

^a 所有交互作用研究在健康受試者中進行

^b ↑=升高；⇔=無影響；NA=不適用

表9 藥物交互作用：合併FTC用藥時，併用藥物的藥物動力學參數變化*

併用藥物	併用藥物之劑量 (mg)	FTC劑量 (mg)	N	併用藥物的藥物動力學參數變化(%) ^b (90% CI)		
				C _{max}	AUC	C _{min}
TDF	300，每天1次×7天	200，每天1次×7天	17	⇔	⇔	⇔
Zidovudine	300，每天2次×7天	200，每天1次×7天	27	⇔	⇔	⇔
Indinavir	800×1	200×1	12	⇔	⇔	NA
Famciclovir	500×1	200×1	12	⇔	⇔	NA
Stavudine	40×1	200×1	6	⇔	⇔	NA

^a 所有交互作用研究在健康受試者中進行

^b ↑=升高；⇔=無影響；NA=不適用

 表10 藥物交互作用：合併用藥時Tenofovir^a的藥物動力學參數變化

併用藥物	併用藥物之劑量 (mg)	FTC劑量 (mg)	N	併用藥物的藥物動力學參數變化(%) ^b (90% CI)		
				C _{max}	AUC	C _{min}
Atazanavir ^c	400，每天1次×14天	200，每天1次×7天	33	⇔	⇔	⇔
Atazanavir/Ritonavir ^d	300/100，每天1次×7天	200，每天1次×7天	12	⇔	⇔	⇔
Darunavir/Ritonavir ^e	300/100，每天2次	124 (18至142)	12	⇔	⇔	⇔
Indinavir	800，每天3次×7天	114 (13至133)	13	⇔	⇔	⇔
Ledipasvir/Sofosbuvir ^f	90/400	147 (137至158)	24	⇔	⇔	⇔
Ledipasvir/Sofosbuvir ^{g,h}	每天1次×10天	164 (154至174)	23	⇔	⇔	⇔
Ledipasvir/Sofosbuvir ⁱ	90/400	179 (156至1104)	15	⇔	⇔	⇔
Ledipasvir/Sofosbuvir ^j	90/400	132 (125至139)	14	⇔	⇔	⇔
Ledipasvir/Sofosbuvir ^k	90/400	161 (151至172)	29	⇔	⇔	⇔
Lopinavir/Ritonavir	400/100，每天2次×14天	132 (125至138)	24	⇔	⇔	⇔
Saquinavir/Ritonavir	1000/100，每天2次×14天	⇔	35	⇔	⇔	⇔
Sofosbuvir ^k	400，單劑	125 (18至145)	16	⇔	⇔	⇔

Sofosbuvir/Velpatasvir ^m	400/100，每天1次	24	144 (133至155)	140 (134至146)	184 (176至192)
Sofosbuvir/Velpatasvir ⁿ	400/100，每天1次	30	146 (139至154)	140 (134至145)	170 (161至179)
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir ^o	400/100/100+Voxilaprevir ^o ，每天1次	29	148 (136至161)	139 (132至146)	147 (138至156)
Tacrolimus	0.05 mg/kg，每天2次×7天	21	113 (11至127)	⇔	⇔
Tipranavir/Ritonavir ^p	500/100，每天2次	22	123 (132至113)	12 (19至15)	17 (12至117)
	750/200，每天2次(23劑)	20	138 (146至129)	12 (16至110)	114 (11至127)

^a 受試者每天服用VIREAD 300 mg 1次。

^b 升高=↑；降低=↓；無影響=⇔

^c Reyataz處方資訊。

^d Prezista處方資訊。

^e 與HARVONI (ledipasvir/sofosbuvir) 同時投藥所獲得的資料。錯開投藥(間隔12小時)的結果大致相同。

^f 以投予atazanavir/ritonavir+FTC/TDF時的暴露量為基礎所進行的比較。

^g 以投予darunavir/ritonavir+FTC/TDF時的暴露量為基礎所進行的比較。

^h 將ATRIPLA (efavirenz/FTC/TDF) 與HARVONI合併投予所進行的研究。

ⁱ 將COMPLERA (FTC/nilipivir/TDF) 與HARVONI合併投予所進行的研究。

^j 將TRUVADA (FTC/TDF)+dolutegravir 與HARVONI合併投予所進行的研究。

^k 將ATRIPLA與SOVALDI[®](sofosbuvir) 合併投予所進行的研究。

^l 將COMPLERA與EPCUSA合併投予所進行的研究，當TDF以下列形式與EPCUSA併用時，也會造成相當的tenofovir暴露量增加：ATRIPLA、STRIBILD、TRUVADA+atazanavir/ritonavir、TRUVADA+darunavir/ritonavir。

^m 以投予raltegravir+FTC/TDF的方式。

ⁿ 以投予darunavir+ritonavir+FTC/TDF時的暴露量為基礎所進行的比較。

^o 將voxilaprevir再增加100毫克使感染HCV病人的voxilaprevir暴露量達到預期所進行的研究。

^p Aptivus處方資訊。

TRUVADA下列併用藥物的藥物動力學參數並無任何影響：abacavir、didanosine (分散錠)、FTC、entecavir和lamivudine。

表11 藥物交互作用：合併Tenofovir用藥時，併用藥物的藥物動力學參數變化

併用藥物	併用藥物之劑量 (mg)	N	併用藥物的藥物動力學參數變化(%) ^a (90% CI)		
			C _{max}	AUC	C _{min}
Abacavir	300/次	8	112 (11至126)	⇔	NA
Atazanavir ^b	400，每天1次×14天	34	121 (127至114)	125 (130至119)	140 (148至132)
Atazanavir ^b	Atazanavir/Ritonavir 300/100，每天1次×42天	10	128 (150至15)	125 ^c (142至13)	123 ^c (146至110)
Darunavir ^d	Darunavir/Ritonavir 300/100，每天1次	12	116 (16至142)	121 (15至154)	124 (110至169)
Didanosine ^e	250/次，與TDF及輕食 ^f 併服	33	120 ^g (132至17)	⇔ ^g	NA
Emtricitabine	200，每天1次×7天	17	⇔	⇔	120 (112至129)
Indinavir	800，每天3次×7天	12	111 (130至112)	⇔	⇔
Entecavir	1，每天1次×10天	28	⇔	113 (111至115)	⇔
Lamivudine	150，每天2次×7天	15	124 (134至112)	⇔	⇔
Lopinavir	Lopinavir/Ritonavir 400/100，每天2次×14天	24	⇔	⇔	⇔
Ritonavir			⇔	⇔	⇔
Saquinavir	Saquinavir/Ritonavir 1000/100，每天2次×14天	32	122 (16至141)	129 ^h (112至148)	147 ^h (123至176)
Ritonavir			⇔	⇔	123 (13至146)
Tacrolimus	0.05 mg/kg，每天2次×7天	21	⇔	⇔	⇔
Tipranavir ⁱ	Tipranavir/Ritonavir 500/100，每天2次	22	117 (126至16)	118 (125至19)	121 (130至110)
	Tipranavir/Ritonavir 750/200，每天2次(23劑)	20	111 (116至14)	19 (115至13)	112 (122至0)

^a 升高=↑；降低=↓；無影響=⇔；NA=不適用

^b Reyataz處方資訊。

^c 在感染HIV的受試者中，與單獨atazanavir 400mg用藥相比較，在atazanavir 300mg中加入TDF+Ritonavir 100mg時分別使其AUC值^b和C_{min}值升高2.3倍和4倍。

^d Prezista處方資訊。

^e Videx EC處方資訊。受試者係使用didanosine腸衣膠囊。didanosine 250mg腸衣膠囊與TDF併用時的didanosine全身暴露量與400mg腸衣膠囊空腹單獨使用的暴露量相近。

^f 373大卡、8.2克脂肪

^g 和於空腹狀態下單獨投予didanosine (腸衣) 400mg相比較。

^h AUC和C_{min}的升高不期望與臨床相關，因此在同時服用TDF和ritonavir-boosted saquinavir時，不需要進行劑量調整。

ⁱ Aptivus處方資訊。

11.3 微生物學

作用機轉

Emtricitabine : FTC為合成胞嘧啶核苷類似物，它由細胞酵素磷酸化形成emtricitabine 5'-triphosphate (FTC-TP)。FTC-TP藉由與天然基質脫氧胞嘧啶5'-三磷酸鹽競爭並結合到初生病毒DNA中引起鏈終止，來抑制HIV-1反轉錄酵素(RT)的活性。FTC-TP是哺乳動物DNA多聚酵素α、β、ε和粒腺體DNA多聚酵素γ的弱抑制劑。

Tenofovir Disoproxil Fumarate : TDF是腺苷單磷酸鹽的無環核苷酸鹽二酯類似物。TDF需要初始二酯水解，使其轉化為tenofovir，然後藉由細胞酵素磷酸化形成tenofovir diphosphate (TFV-DP)。TFV-DP藉由與天然基質脫氧腺苷5'-三磷酸鹽競爭結合到DNA中，然後藉由DNA鏈終止作用來抑制HIV-1 RT的活性。TFV-DP是哺乳動物DNA多聚酵素α、β和粒腺體DNA多聚酵素γ的強抑制劑。

抗病毒活性

*Emtricitabine*與*Tenofovir Disoproxil Fumarate* : 在FTC和tenofovir複方製劑細胞培養抗病毒活性的組合研究中，並未觀察到任何拮抗作用。

Emtricitabine : FTC對HIV-1實驗室及臨床分離族群的抗病毒活性，已在淋巴胚母細胞株、MAGI-CCR5細胞株和外週血單核細胞中進行了評估。FTC的50%有效濃度(EC₅₀) 值介於0.0013-0.64 µM(0.0003-0.158 µg/mL)之間。在FTC與核苷RT抑制劑(abacavir、lamivudine、stavudine、zidovudine)、非核苷RT抑制劑(delavirdine、efavirenz、nevirapine)和蛋白酶抑制劑(amprenavir、neflinevir、ritonavir、saquinavir) 的合併用藥的研究中，並未觀察到任何拮抗作用。Emtricitabine在細胞培養中顯示有對HIV-1亞型A、B、C、D、E、F和G的抗病毒毒性(EC₅₀值介於0.007-0.075 µM之間)，並且具有對HIV-2的毒株特異活性(EC₅₀值介於0.007-1.5 µM之間)。

Tenofovir Disoproxil Fumarate : Tenofovir對HIV-1實驗室及臨床分離族群的抗病毒活性，已在淋巴胚母細胞株、原始單核細胞/巨噬細胞和外週血淋巴細胞中進行了評估。Tenofovir的EC₅₀值介於0.04-0.85 µM之間。在tenofovir與核苷RT抑制劑(abacavir、didanosine、lamivudine、stavudine、zidovudine)、非核苷RT抑制劑(delavirdine、efavirenz、nevirapine)和蛋白酶抑制劑(amprenavir、indinavir、neflinevir、ritonavir、saquinavir) 合併用藥的研究中，並未觀察到任何拮抗作用。Tenofovir在細胞培養中顯示有對HIV-1亞型A、B、C、D、E、F、G和O的抗病毒活性(EC₅₀值介於0.5-2.2 µM之間)，並且具有對HIV-2的毒株特異活性(EC₅₀值介於1.6µM-5.5µM之間)。

一項非人類靈長類動物模型 HIV-1 傳染研究中的預防活性

*Emtricitabine*與*Tenofovir Disoproxil Fumarate* : 在一項對猴猿連續14週每週一次於直腸面直接SIV/HIV-1或合病毒(SHIV)的對猴研究中，曾評估每天