

第1至2級 (<1.26-250 mg/dL)	4%	5%
第3至4級 (>250 mg/dL)	<1%	<1%
第1至2級 (>1.5-3.0 x ULN)	5%	5%
第3至4級 (>3.0 x ULN)	2%	2%

ALT=丙胺酸轉胺酶；AST=天冬胺酸轉胺酶；ULN=正常值上限
 第148週合併分析的結果顯示，接受dolutegravir加rilpivirine治療之受試者發生的唯一不良反應(所有等級)為噁心(2%)，但在第48週分析期間並未觀察到。血清肌酸酐的變化：Dolutegravir與rilpivirine已證實會抑制腎小管肌酸酐分泌作用，從而升高血清肌酸酐，但並不會影響腎絲球體的功能[參見10.2藥效藥理特性]。在使用dolutegravir加rilpivirine治療的最初4週期間會出現血清肌酸酐升高的現象，然後便會維持穩定狀態直到148週試驗結束。使用dolutegravir加rilpivirine治療48週後和148週後所觀察到的相較於基礎值的平均變化值分別為0.093 mg/dL (範圍：-0.30至0.58 mg/dL)和0.112 mg/dL (範圍：-0.24至0.81 mg/dL)。一般並不認為這些變化具有臨床關聯性。

血脂：治療48週之後，兩治療組的總膽固醇、HDL膽固醇、LDL膽固醇、三酸甘油脂、以及總膽固醇/HDL比都大致相當，在第48週之後並未出現任何進一步的明顯變化。
 骨質密度影響

一項雙能量X光吸收儀(DXA)子研究顯示，在從含有tenofovir disoproxil fumarate (TDF)之抗反轉錄病毒療法(ART)轉換成dolutegravir加rilpivirine的受試者中，第48週的平均骨質密度(BMD)較基礎期升高的幅度(全髖骨1.34%，腰椎1.46%)高於繼續使用含TDF之抗反轉錄病毒療法治療的受試者(全髖骨0.05%，腰椎0.15%)。有2%接受JULUCA治療的受試者及5%繼續使用含TDF療法治療的受試者出現腰椎BMD降低5% (含)或以上的現象。
 在試驗開始即接受dolutegravir加rilpivirine治療且第148週繼續使用JULUCA治療的受試者中，平均BMD較基礎期升高的幅度為0.98% (全髖骨)和0.53% (腰椎)。目前未知這些BMD變化的長期臨床意義。

在48週治療期間，通報發生骨折(不含手指與腳趾骨折)，在轉換成dolutegravir加rilpivirine的受試者有3位(0.6%)，在繼續使用目前之抗反轉錄病毒療法治療的受試者有9位(1.8%)。
 腎上腺功能

在rilpivirine第3期試驗合併分析中，第96週時，rilpivirine組的基礎腎上腺皮質素和基礎值相比較的整體平均變化為-0.69 (-1.12, 0.27) µg/dL，在efavirenz組則為-0.02 (-0.48, 0.44) µg/dL。目前並不確知rilpivirine組中之250微克ACTH刺激試驗結果異常率較高之現象的臨床意義。更詳細的資料請參見EDURANT (rilpivirine)的仿單資訊。

8.3 上市後經驗

在接受含dolutegravir或rilpivirine療法治療之病人的上市後使用經驗中，曾發現下列不良反應。由於這些反應乃是由未知數目的群體主動通報，因此並不一定能確實估算發生頻率或確立其與使用藥物的因果關係。

肝臟異常

急性肝臟衰竭、肝毒性。



腎臟與生殖泌尿系統異常

腎病症候群。

皮膚與皮下組織異常

嚴重皮膚病與過敏反應，包括DRESS。

9 過量

對JULUCA使用過量，目前並無任何已知的特定治療方式。如果用藥過量，應對病人進行監測，並視需要施以標準支持性治療，包括監測生命徵象與ECG (QT間期)，以及觀察病人的臨床狀態。由於dolutegravir與rilpivirine都會與血漿蛋白高度結合，因此不太可能透過透析將其明顯移除。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

JULUCA為由HIV-1抗反轉錄病毒藥物dolutegravir與rilpivirine所構成的固定劑量複合配方[參見10.4微生物學]。

10.2 藥效藥理特性

心臟電生理學

目前尚未研究過JULUCA對QT間期的影響。
 在一項隨機分組安慰劑對照性交叉試驗中，42位健康受試者依隨機次序口服投予單劑安慰劑、dolutegravir 250毫克懸液(暴露量約為50毫克每日一次之劑量所達到之穩定狀態暴露量的3倍)、以及moxifloxacin 400毫克(活性對照藥物)。就dolutegravir組而言，以基礎值及安慰劑進行修正後，利用Fidericia校正法分析而得的平均QTc變化(QTcF)為2.4毫秒(理論分析95% CI上限：4.9毫秒)。在投藥後24小時期間，dolutegravir並不曾延長QTc間期。

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rilpivirine在25毫克每日一次的建議劑量下對QTc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照時間最大平均差異(95%信賴區間上限)為2.0 (5.0)毫秒(亦即低於會引發臨床顯著的閾值)。針對健康成人以75毫克及300毫克每日一次(分別為建議劑量的3倍與12倍)的rilpivirine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照時間最大平均差異(95%信賴區間上限)分別為10.7 (15.3)與23.3 (28.4)毫秒。在穩定狀態下投予25毫克每日一次及300毫克每日一次之rilpivirine所達到的平均穩定狀態C_{max}分別要比投予25毫克每日一次之建議劑量的rilpivirine時所達到的平均C_{max}高出2.6倍與6.7倍[參見7.4及其他可能具重要意義的藥物交互作用]。

對腎功能的影響

一項開放性、隨機、三組、平行設計的安慰劑對照試驗曾針對健康受試者(n=37)連續14天投予dolutegravir 50毫克每日一次(n=12)、dolutegravir 50毫克每日兩次(n=13)或安慰劑每日一次



10.3 臨床前安全性資料

10.3.1 以評估dolutegravir對腎功能的影響。在投予50毫克每日一次(降低9%)及投予50毫克每日兩次(降低13%)的受試者中，投藥14天之後，兩種劑量的dolutegravir都伴有肌酸酐廓清率降低的現象(評估依據為24小時尿液收集結果)。和安慰劑相比較，兩種劑量的dolutegravir對實際腎小球體過濾率(評估依據為採測藥物iohexol的廓清率)或有效腎臟血漿流率均沒有明顯影響。

10.3 臨床前安全性資料

致毒性

曾以鼯鼠和大鼠進行為期兩年的dolutegravir致毒性試驗。鼯鼠的最高投予劑量為500毫克/公斤，大鼠的最高投予劑量為50毫克/公斤。在鼯鼠的試驗中，在最高試驗劑量下並未發現藥物相關腫瘤發生率明顯升高的現象，此劑量所達到的dolutegravir AUC暴露量要比人類在每日一次之建議劑量下所達到的暴露量高出約20倍。在大鼠的試驗中，在最高試驗劑量下並未發現藥物相關腫瘤發生率明顯升高的現象，此劑量所達到的dolutegravir AUC暴露量要比人類在50毫克每日一次之建議劑量下所達到的暴露量高出約17倍。

曾透過對鼯鼠和大鼠灌食投藥最長達104週的方式來評估rilpivirine的致毒性。鼯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。在鼯鼠的試驗中，投予rilpivirine的公鼠及母鼠都出現肝細胞腫瘤。在鼯鼠中所觀察到之肝細胞作用可能具有超變動物種特性。在致毒性研究中的最低試驗劑量下，rilpivirine的全身暴露量(以AUC計算)要比人類於建議劑量下(25毫克每日一次)所達到的暴露量高出21倍(鼯鼠)與3倍(大鼠)。

致突變性

在細菌回變突變分析、鼯鼠淋巴瘤分析或活體齒齒類動物微核分析中，dolutegravir皆未出現基因毒性。

在體外Ames回變突變分析及體外染色體破裂性隱雷淋巴瘤分析中，不論含有或不含有代謝活化系統，rilpivirine的試驗結果皆呈陰性反應。利用鼯鼠所進行的活體微核試驗顯示，rilpivirine並不會引發染色體損傷。

生殖力損害

在大鼠的試驗中，在暴露量較人類於50毫克每日一次之劑量下所達到之暴露量高出約33倍的劑量下，dolutegravir並不會影響公大鼠或母大鼠的生殖力。

在rilpivirine對生殖力的影響方面，目前並無任何人體研究的資料可供參考。在一項以大鼠進行的研究中，鼠暴露量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，此劑量所達到的暴露量要比人類於25毫克每日一次之建議劑量下所達到的暴露量高出約40倍。

10.4 微生物學

作用機制

Dolutegravir會與HIV嵌合酶的活性部位結合，從而抑制此嵌合酶的作用，並阻斷反轉錄病毒DNA之嵌合過程中的鏈轉移步驟，這也是HIV複製週期中的必要步驟。在採用純化之HIV-1嵌合酶與預處理之DNA受質所進行的鏈轉移生化分析中，所測得的 IC_{50} 值為2.7 nM與12.6 nM。

Rilpivirine是一種可對抗HIV-1的diarylpyrimidine類NNRTI，並會對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

在周邊血液單核球(PBMCs)與MT-4細胞中，dolutegravir可對野生型HIV-1的實驗室病毒株產

生病毒弱活性，平均 EC_{50} 值為0.5 nM至2.1 nM (0.21至0.85 ng/mL)。在一項利用臨床分離病毒株的致毒性篩選區所進行的病毒嵌合酶敏感性分析中，dolutegravir可對13種臨床表現各異的亞型B分離病毒株產生抗病毒活性，平均 EC_{50} 值為0.52 nM。在細胞培養試驗中，dolutegravir可對試驗區中的HIV-1臨床分離病毒株(M群[亞型A、B、C、D、E、F及G]各有3株)產生抗病毒活性，其 EC_{50} 值為0.02 nM至2.14 nM。

在致毒性篩選的T細胞譜系中，rilpivirine可對野生型HIV-1的實驗室病毒株產生對抗活性，其對HIV-1 IIB的中位 EC_{50} 值為0.73 nM (0.27 ng/mL)。Rilpivirine可對廣泛的HIV-1 M群(亞型A、B、C、D、E、F、G、H)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)。

與其他抗病毒藥物併用的抗病毒活性

Dolutegravir與rilpivirine對試驗中所有採用的抗HIV藥物都不會產生拮抗作用，兩者合併進行試驗時也不會對彼此產生拮抗作用。

抗毒性

細胞培養試驗：曾利用細胞培養，從各種不同的野生型HIV-1病毒株及亞型病毒株開始，篩選出對dolutegravir具抗毒性的病毒。在不同的培養方式中曾出現E92Q、G118R、S153F或Y、G193E或R263K等胺基酸取代反應。這些取代反應會使病毒對dolutegravir的敏感性降低，降幅最高可達4倍。

曾利用細胞培養，從不同來源及不同亞型的野生型HIV-1，以及對NNRTI具抗毒性的HIV-1開始，篩選出對rilpivirine具抗毒性的病毒株。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反應包括：L100I；K101E；Y106I與A；V108I；E138K與G、Q、R；V179F與I；Y181C與I；V189I；G190E；H221Y；F227C；以及M230I與L。

達到病毒學抑制效果的受試者：在經過整合的SWORD-1與SWORD-2試驗中，到第148週時，有12位受試者(SWORD-1試驗7位，SWORD-2試驗5位)於接受dolutegravir加rilpivirine治療期間(任何時間點)發生確定病毒學治療失敗(HIV-1 RNA高於200 copies/mL)。在發生確定病毒學治療失敗的病例中，有10例有基礎期後的抗毒性資料，其中有6株分離病毒株顯示帶有rilpivirine抗毒性，2株顯示帶有dolutegravir抗毒性取代反應。有6株分離病毒株呈現基因型及/或表現型rilpivirine抗毒性，並帶有新出現的NNRTI抗毒性取代反應E138E/A (rilpivirine 1.6倍變性)、M230M/L (rilpivirine 2倍變性)、L100L/I、K101Q與E138A (rilpivirine 4.1倍變性)、K101K/E (rilpivirine 1.2倍變性)、K101K/E、M230M/L (rilpivirine 2倍變性)、以及L100L/V/M、M230M/L (rilpivirine 31倍變性)。此外，在第88週時，有1位發生病毒學治療失敗的受試者帶有NNRTI抗毒性取代反應K103N和V179I，且rilpivirine表現型變性為5.2，但沒有基礎期的樣本。

有1株病毒學治療失敗分離病毒株帶有於基礎期後新出現的INSTI抗毒性取代反應V151V/I，並帶有基礎期INSTI抗毒性取代反應N155N/H和G163G/R (透過深測性HIV前病毒DNA檔案定序分析)；發生病毒學治療失敗時並無此分離病毒株的嵌合酶表現型資料。另有一位受試者在基礎期帶有dolutegravir抗毒性取代反應G193E，並發生病毒學治療失敗，但第24週時並未帶有任何可檢出的表現型抗毒性(倍數變化=1.02)。

第48週時，在2位發生確定病毒學治療失敗的目前抗反轉錄病毒療法比較組的受試者中，並未發現任何抗毒性相關取代反應。

交叉抗毒性

Dolutegravir：曾針對60種具INSTI抗毒性的定點突變HIV-1病毒(其中28種帶有單一取代反應，另外32種則是帶有2種或更多種取代反應)評估其對dolutegravir的敏感性。單一的INSTI抗藥

性取代反應T66K、I151L及S153Y會使病毒的dolutegravir敏感性降低2倍以上(範圍：參考值的2.5倍至3.6倍)。合併發生多種取代反應，包括

T66K/L74M；E92Q/N155H；G140C/Q148R；G140S/Q148H、R或K1048R/N155H；T97A/G140S/Q148，以及發生於E138/G140/Q148的取代反應，會使病毒的dolutegravir敏感性降低2倍以上(範圍：參考值的2.5倍至21倍)。

Ripivirine：綜合考慮所有細胞培養試驗及臨床試驗的資料，當治療前出現下列任何胺基酸取代反應時，即可能會影響ripivirine的抗病毒活性：K101E或P；E138A、G、K、R或Q；V179L；Y181C、或V、Y188L；H221Y；F227C；M230或L。

曾觀察到NNRTIs在定點突變病毒中引發交叉抗藥性的現象。單獨發生NNRTI取代反應K101P、Y181I與Y181V分別會使病毒對ripivirine的敏感性降低6.7倍、單獨發生E138K則只會使病毒對ripivirine的敏感性降低2.8倍。K103N取代反應本身並不會導致病毒對ripivirine的敏感性降低。不過，合併發生K103N與L100I則會使病毒對ripivirine的敏感性降低7倍。另一項研究顯示，Y188L取代反應會使臨床分離病毒株對ripivirine的敏感性降低9倍，並使定點突變病毒對ripivirine的敏感性降低6倍。合併發生2或3種NNRTI抗藥性相關取代反應分別會使38%及66%的突變病毒對ripivirine的敏感性降低(倍數變化範圍：3.7至554)。

Efavirenz、etravirine及/nevirapine在病毒學治療失敗之後可能會引發交叉抗藥性，並可能會引發ripivirine抗藥性。

11 藥物動力學特性

吸收、分佈、代謝與排泄

JULUCA之個別成分的藥物動力學(PK)特性如表5所示。重複劑量的藥物動力學參數如表6所示。

表5. JULUCA之個別成分的藥物動力學特性

	Dolutegravir	Ripivirine
吸收		
T _{max} (小時)	3	4
中脂食物 ^a 的影響(相較於空腹)	AUC比率 1.87 (1.54, 2.26)	AUC比率 1.57 (1.24, 1.98)
高脂食物 ^a 的影響(相較於空腹)	AUC比率 1.87 (1.53, 2.29)	AUC比率 1.72 (1.36, 2.16)
分佈		
人類血漿蛋白結合率(%)	~99	~99
蛋白結合率數據來源	體外試驗	體外試驗
血液-血漿比值	0.5	0.7
代謝		
主要代謝途徑	UGT1A1 CYP3A (少量)	CYP3A
排除		

主要代謝途徑

劑型(小時)	代謝	代謝
依維14C總量 ^a ：排入糞便的劑量比例(原形藥物)(%) ^b	14	50
依維14C總量 ^a ：排入尿液的劑量比例(原形藥物)(%) ^b	31 (<1)	6.5 (<1)
依維14C總量 ^a ：排入尿液的劑量比例(原形藥物)(%) ^b	64 (53)	85 (25)

UGT=尿苷雙磷酸葡萄糖基轉移酶；CYP=細胞色素P450。

apK參數的幾何平均值比率(連食/空腹)與(90%信賴區間)。高熱量/高脂食物~900大卡，56%源自脂肪。中脂食物~625大卡，32%源自脂肪。僅隨高蛋白營養飲品服用ripivirine時，暴露量會比隨食物服用時低50%。

b質量平衡試驗：投予單一劑量[¹⁴C] dolutegravir或[¹⁴C] ripivirine。

表6. JULUCA之個別成分的重複劑量藥物動力學特性

參數平均值(CV%)	Dolutegravir ^a	Ripivirine ^a
C _{max} (mcg/mL)	3.67 (20)	0.13 (54) ^b
AUC _{tau} (mcg/h/mL)	53.6 (27)	2.2 (38)
C _{trough} (mcg/mL)	1.11 (46)	0.08 (44)

^a根據採用未曾接受ART治療並於試驗中接受50毫克dolutegravir每日一次或25毫克ripivirine每日一次治療之成人病人的整合資料所進行的族群藥物動力學分析。

^b在一項針對未曾接受ART治療並於試驗中接受25毫克ripivirine每日一次治療之成人病人所進行的藥物動力學研究中觀察到的C_{max}。

特殊族群

兒童病人：目前尚未針對兒童病人研究過dolutegravir加ripivirine的藥物動力學[參見6.4小兒]。

老年病人：針對個別成分之研究所進行的族群藥物動力學分析顯示，年齡對dolutegravir或ripivirine的藥物動力學並不會造成具臨床關聯性的影響。在65歲(含)以上之受試者中的藥物動力學資料相當有限(參見特殊族群之使用(8.5))。

腎功能不全的病人：族群藥物動力學分析的結果顯示，輕度與中度腎功能不全對dolutegravir的暴露量並不會造成具臨床關聯性的影響。在重度腎功能不全(肌酸酐清除率低於30毫升/分鐘)的受試者中，dolutegravir的AUC、C_{max}與C₂₄分別會降低40%、23%及43%。目前尚無足夠的資訊能對須進行透析治療的病人建議dolutegravir的適當劑量[參見6.7腎功能不全]。

族群藥物動力學分析的結果顯示，輕度腎功能不全對ripivirine的暴露量並不會造成具臨床關聯性的影響。Ripivirine在中度或重度腎功能不全病人、末期腎病病人或須進行透析治療之病人中的藥物動力學相關資料極為有限或無任何資料。

肝功能不全的病人：在中度肝功能不全(Child-Pugh評分為B)的受試者中(n=8)，dolutegravir的暴露量高出47%，在中度肝功能不全(Child-Pugh評分為C)的受試者中(n=8)則高出了5%。目前尚未研究過重度肝功能不全(Child-Pugh評分為C)對dolutegravir之藥物動力學的影響。

和條件相當的對照受試者相比較，在輕度肝功能不全(Child-Pugh評分為A)的受試者中(n=8)，ripivirine的暴露量高出47%，在中度肝功能不全(Child-Pugh評分為B)的受試者中(n=8)則高出了5%。目前尚未研究過重度肝功能不全(Child-Pugh評分為C)對ripivirine之藥物動力學的影響[參見6.7肝功能不全]。

合併感染HBV/HCV的病人：族群藥物動力學分析的結果顯示，合併感染c型肝炎病毒對dolutegravir之藥物動力學的影響。

和條件相當的對照受試者相比較，在輕度肝功能不全(Child-Pugh評分為A)的受試者中(n=8)，ripivirine的暴露量高出47%，在中度肝功能不全(Child-Pugh評分為B)的受試者中(n=8)則高出了5%。目前尚未研究過重度肝功能不全(Child-Pugh評分為C)對ripivirine之藥物動力學的影響[參見6.7肝功能不全]。

合併感染HBV/HCV的病人：族群藥物動力學分析的結果顯示，合併感染c型肝炎病毒對dolutegravir之藥物動力學的影響。

和條件相當的對照受試者相比較，在輕度肝功能不全(Child-Pugh評分為A)的受試者中(n=8)，ripivirine的暴露量高出47%，在中度肝功能不全(Child-Pugh評分為B)的受試者中(n=8)則高出了5%。目前尚未研究過重度肝功能不全(Child-Pugh評分為C)對ripivirine之藥物動力學的影響[參見6.7肝功能不全]。

合併感染HBV/HCV的病人：族群藥物動力學分析的結果顯示，合併感染c型肝炎病毒對dolutegravir之藥物動力學的影響。



dolutegravir或rilpivirine的暴露量都不會造成具臨床關聯性的影響。合併感染B型肝炎的病人都被排除在dolutegravir合併rilpivirine治療的試驗之外。

個別和總體：對個別成分之研究所進行的族群藥物動力學分析顯示，性別和種族對dolutegravir或rilpivirine的藥物動力學都不會造成具臨床關聯性的影響。

懷孕與產後：Rilpivirine：在服用rilpivirine：每日25毫克作為部分抗反轉錄病毒治療藥物之後，懷孕期間的rilpivirine暴露(C_{0h} and AUC) (第二孕期與第三孕期相似)的比較後期間(6至12週)低30%至40% (見表7)。但是，懷孕期間的暴露，相較於以含rilpivirine治療之第3期試驗所得之暴露，並無顯著差異。依據rilpivirine的暴露-反應關係，這樣的差異對於病毒學受抑制的病人不會有臨床上的影響。

第二、第三孕期及產後期間的rilpivirine蛋白質結合率相似(>99%)。

表7. 第二、第三孕期及產後期間rilpivirine之藥物動力學結果

總Rilpivirine之藥物動力學 (mean ± SD)	產後期間 (6至12週) (n = 11)	第二孕期 (n = 15)	第三孕期 (n = 13)
C _{0h} (ng/mL)	111 ± 69.2	65.0 ± 23.9	63.5 ± 26.2
C _{min} (ng/mL)	84.0 ± 58.8	54.3 ± 25.8	52.9 ± 24.4
C _{max} (ng/mL)	167 ± 101	121 ± 45.9	123 ± 47.5
T _{max} (h), median (range)	4.00 (2.03-25.08)	4.00 (1.00-9.00)	4.00 (2.00-24.93)
AUC _{24h} (ng·h/mL)	2,714 ± 1,535	1,792 ± 711	1,762 ± 662

^a在服用rilpivirine 每日25毫克作為部分抗反轉錄病毒治療藥物的總rilpivirine暴露。

藥物交互作用研究

單方投予dolutegravir或rilpivirine與其他可能的併用藥物，或使用藥物動力學交互作用探測藥物進行藥物交互作用試驗研究。體外試驗顯示，dolutegravir並不會抑制(C₅₀高於50 M)下列酵素或運輸蛋白的作用：CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A、UGT1A1、UGT2B7、P-gp、BCRP、膽鹽輸出幫浦(BSEP)、有機陰離子運輸多肽(OATP)1B1、OATP1B3、OCT1、多重抗藥性相關蛋白(MRP)2或MRP4。體外試驗顯示，dolutegravir並不會誘導CYP1A2、CYP2B6或CYP3A4的作用。

體外試驗顯示，dolutegravir會抑制腎臟OCT2 (C₅₀=1.93 μM)與MATE1 (C₅₀=6.34 μM)的作用。在體內，dolutegravir會抑制OCT2，也可能會抑制MATE1的作用，從而抑制腎小管肌酸酐分泌作用。Dolutegravir可能會升高透過OCT2或MATE1排出體外之藥物(如doxorubicin與metformin)的血中濃度(參見4.禁忌，7.4已確立及其他可能具重要意義的藥物交互作用)。

體外試驗顯示，dolutegravir會抑制基底側膜運輸蛋白有機陰離子運輸蛋白(OAT)1 (C₅₀=2.12 μM)與OAT3 (C₅₀=1.97 μM)的作用。不過，在體內，dolutegravir並不會改變tenofovir或paracetamol的暴露量。OAT1與OAT3的受質的血液中濃度，

Dolutegravir是透過UGT1A1的作用進行代謝，也有部份會透過CYP3A的作用進行代謝。體外試驗顯示，dolutegravir也是UGT1A3、UGT1A9、BCRP及P-gp的作用受質。體外試驗顯示，dolutegravir並非OATP1B1或OATP1B3的作用受質。

Rilpivirine主要是透過CYP3A的作用進行代謝。Rilpivirine 25毫克每日一次不太可能會對透過CYP酵素代謝之藥物的暴露量造成具臨床關聯性的影響。

針對dolutegravir或rilpivirine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2 [參見7.4已確立及其他可能具重要意義的藥物交互作用]。

表8. Dolutegravir對併用藥物之藥物動力學的影響

併用藥物和劑量	Dolutegravir的劑量	n	併用藥物合併/未合併Dolutegravir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
Daclatasvir 60毫克每日一次	50毫克每日一次	12	1.03 (0.84至1.25)	0.98 (0.83至1.15)
Ethinyl estradiol 0.035毫克	50毫克每日兩次	15	0.99 (0.91至1.08)	1.03 (0.96至1.11)
Metformin 500毫克每日兩次	50毫克每日一次	15 ^a	1.66 (1.53至1.81)	1.79 (1.65至1.93)
Metformin 500毫克每日兩次	50毫克每日兩次	15 ^a	2.11 (1.91至2.33)	2.45 (2.25至2.66)
Methadone 16至150毫克	50毫克每日兩次	11	1.00 (0.94至1.06)	0.98 (0.91至1.06)
Midazolam 3毫克	25毫克每日一次	10	-	0.95 (0.79至1.15)
Norelgestromin 0.25毫克	50毫克每日兩次	15	0.89 (0.82至0.97)	0.98 (0.91至1.04)

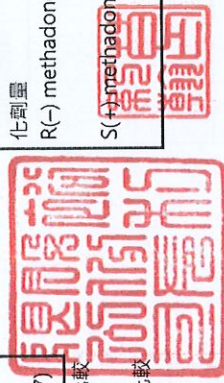
^a受試者人數係表示接受評估的最多受試者人數。

表9. 併用藥物對Dolutegravir之藥物動力學的影響

併用藥物和劑量	Dolutegravir的劑量	n	Dolutegravir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
制酸劑(MAAALOX) 同時投藥	單劑50毫克	16	0.28 (0.23至0.33)	0.26 (0.22至0.32)
制酸劑(MAAALOX) 於投予dolutegravir 2小時 後投藥	單劑50毫克	16	0.82 (0.69至0.98)	0.74 (0.62至0.90)

表10. Rilpivirine對併用藥物之藥物動力學的影響
 該試驗為非盲試驗，代表納入評估之最大受試者人數。

併用藥物和劑量	Rilpivirine的劑量	n	C _{max}	AUC	C _{min}
併用藥物合併/未合併EDURANT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					
Acetaminophen 單劑500毫克	150毫克 每日一次 ^a	1 6	0.97 (0.86至1.10)	0.91 (0.86至0.97)	NA
Atorvastatin 40毫克每日一次	150毫克 每日一次 ^a	1 6	1.35 (1.08至1.68)	1.04 (0.97至1.12)	0.85 (0.69至1.0)
2-hydroxy-atorvastatin			1.58 (1.33至1.87)	1.39 (1.29至1.50)	3) 1.32 (1.10至1.5)
4-hydroxy-atorvastatin			1.28 (1.15至1.43)	1.23 (1.13至1.33)	8) NA
Chlorzoxazone 單劑500毫克·於投予rilpivirine 2小時後投藥	150毫克 每日一次 ^a	1 6	0.98 (0.85至1.13)	1.03 (0.95至1.13)	NA
Digoxin 單劑0.5毫克	25毫克 每日一次	2 2	1.06 (0.97至1.17)	0.98 (0.93至1.04) ^c	NA
Ethinylestradiol 0.035毫克每日一次	25毫克 每日一次	1 7	1.17 (1.06至1.30)	1.14 (1.10至1.19)	1.09 (1.03至1.1)
Norethindrone 1毫克每日一次			0.94 (0.83至1.06)	0.89 (0.84至0.94)	6) 0.99 (0.90至1.0)
Ketoconazole 400毫克每日一次	150毫克 每日一次 ^a	1 4	0.85 (0.80至0.90)	0.76 (0.70至0.82)	0.34 (0.25至0.4)
Methadone 60-100毫克每日一次·採用個人化劑量	25毫克 每日一次	1 3	0.86 (0.78至0.95)	0.84 (0.74至0.95)	0.78 (0.67至0.9)
R(-)-methadone			0.87 (0.78至0.97)	0.84 (0.74至0.96)	1) 0.79 (0.67至0.9)
S(+)-methadone					



^a比較的方式為rifampin與dolutegravir 50毫克每日兩次併用和dolutegravir 50毫克每日兩次相比較
^b比較的方式為rifampin與dolutegravir 50毫克每日兩次併用和dolutegravir 50毫克每日一次相比較

Metformin 單劑850毫克	25毫克 每日一次	2	1.02 (0.95至1.10)	0.97 (0.90至1.06) b	NA	2)
Ormeprazole 20毫克每日一次	150毫克 每日一次 ^a	1 5	0.86 (0.68至1.09)	0.86 (0.76至0.97)	NA	NA
Rifampin 600毫克每日一次	150毫克 每日一次 ^a	1 6	1.02 (0.93至1.12)	0.99 (0.92至1.07)	NA	NA
25-desacety/rifampin	150毫克 每日一次 ^a	6	1.00 (0.87至1.15)	0.91 (0.77至1.07)	NA	NA
Sildenafil 單劑50毫克	75毫克 每日一次 ^a	1 6	0.93 (0.80至1.08)	0.97 (0.87至1.08)	NA	NA
N-desmethyl-sildenafil	75毫克 每日一次 ^a	6	0.90 (0.80至1.02)	0.92 (0.85至0.99) c	NA	NA
Simeprevir 150毫克每日一次	25毫克 每日一次	2 1	1.10 (0.97至1.26)	1.06 (0.94至1.19)	0.96 (0.83至1.11) 1)	

CI=信賴區間；n=有數據的最多受試者人數；NA=無資料。

^a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rilpivirine來評估其對併用藥物的最大影響。

^bAUC_(0-∞)評估的N(有數據的最多受試者人數)=15。

^cAUC_(0-last)

表11. 併用藥物對Rilpivirine之藥物動力學的影響

併用藥物和劑量	Rilpivirine 的劑量	n	Rilpivirine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 _{min}
Acetaminophen 單劑500毫克	150毫克 每日一次 ^a	1 6	1.09 (1.01至1.18)	1.16 (1.10至1.22)	1.26 (1.16至1.38)
Atorvastatin 40毫克每日一次	150毫克 每日一次 ^a	1 6	0.91 (0.79至1.06)	0.90 (0.81至0.99)	0.90 (0.84至0.96)
Chlorzoxazone 單劑500毫克·於投予rilpivirine 2 小時後投藥	150毫克 每日一次 ^a	1 6	1.17 (1.08至1.27)	1.25 (1.16至1.35)	1.18 (1.09至1.28)
Ethinylestradiol/ Norethindrone	25毫克	1	↔ ^b	↔ ^b	↔ ^b

併用藥物和劑量	每日一次	5	每日一次	5	每日一次	5
Famotidine 單劑40毫克·於投予rilpivirine的 12小時之前投藥	單劑150毫 克 ^a	2 4	0.99 (0.84至1.16)	0.91 (0.78至1.07)	NA	NA
Famotidine 單劑40毫克·於投予rilpivirine的 2小時之前投藥	單劑150毫 克 ^a	2 3	0.15 (0.12至0.19)	0.24 (0.20至0.28)	NA	NA
Famotidine 單劑40毫克·於投予rilpivirine 4 小時後投藥	單劑150毫 克 ^a	2 4	1.21 (1.06至1.39)	1.13 (1.01至1.27)	NA	NA
Ketoconazole 400毫克每日一次	150毫克 每日一次 ^b	1 5	1.30 (1.13至1.48)	1.49 (1.31至1.70)	1.76 (1.57至1.97)	
Methadone 60-100毫克每日一次·採用個人 化劑量	25毫克 每日一次	1 2	↔ ^b	↔ ^b	↔ ^b	↔ ^b
Ormeprazole 20毫克每日一次	150毫克 每日一次 ^a	1 6	0.60 (0.48至0.73)	0.60 (0.51至0.71)	0.67 (0.58至0.78)	
Rifabutin 300毫克每日一次	25毫克 每日一次	1 8	0.69 (0.62至0.76)	0.58 (0.52至0.65)	0.52 (0.46至0.59)	
Rifabutin 300毫克每日一次	50毫克 每日一次	1 8	1.43 (1.30至1.56)	1.16 (1.06至1.26)	0.93 (0.85至1.01)	
(進行比較時的參考組為單獨投予rilpivirine 25毫克每日一次)						
Rifampin 600毫克每日一次	150毫克 每日一次 ^a	1 6	0.31 (0.27至0.36)	0.20 (0.18至0.23)	0.11 (0.10至0.13)	
Sildenafil 單劑50毫克	75毫克 每日一次 ^a	1 6	0.92 (0.85至0.99)	0.98 (0.92至1.05)	1.04 (0.98至1.09)	
Simeprevir 150毫克每日一次	25毫克 每日一次	2 3	1.04 (0.95至1.13)	1.12 (1.05至1.19)	1.25 (1.16至1.35)	

n=有數據的最多受試者人數；NA=無資料；↔=無任何變化。

^a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rilpivirine來評估其對併用藥物的最大影響。

^b以歷史對照組為基礎進行比較。

12.1 針對轉換成JULUCA之成人受試者所進行的臨床試驗

JULUCA治療已在2項針對達到病毒學抑制效果之病人從其目前之抗反轉錄病毒療法轉換成dolutegravir加rilpivirine的開放性對照試驗(SWORD-1 [NCT02429791]與SWORD-2 [NCT02422797])的資料中獲得證實。

SWORD-1與SWORD-2乃是設計完全相同的148週、第3期、隨機、多中心、平行分組、劣勢性試驗。在兩個SWORD試驗中共有1,024位感染HIV-1並已接受穩定之抑制性抗反轉錄病毒療法(包含2種INSTI或一種INSTI、NNRTI或PI)持續至少6個月(HIV-1 RNA低於50 copies/mL)、無治療失敗史、且對dolutegravir或rilpivirine皆無已知或疑似抗藥性的成人受試者。受試者依1:1的比例隨機分組。一組繼續接受目前之抗反轉錄病毒療法治療(n=511)，另一組則轉換成每日投予一次dolutegravir加rilpivirine(n=513)。原先分配到繼續使用目前之抗反轉錄病毒療法治療且第48週時仍維持病毒學抑制狀態的受試者於第52週時轉換成dolutegravir加rilpivirine (n=477)。

這兩項SWORD試驗的主要療效指標為第48週時達到血中HIV-1 RNA低於50 copies/mL之效果的受試者人數比例。在基礎期時，兩試驗之合併分析的受試者年齡中位數為43歲(範圍：21至79歲)，有22%為女性，20%為非白人，11%為CDC分類C類(AIDS)的病人，並有11%之病人的CD4+細胞計數低於350 cells/mm³；兩個治療組的這些特性大致相同。在合併分析中，分別有54%、26%及20%的受試者在隨機分組前使用NNRTI、PI或INSTI做為其基礎期第三治療藥物類別。兩個治療組在這方面的分布情形大致相同。

經過合併之SWORD-1與SWORD-2試驗的主要療效指標及其他結果(包括依主要基礎共變量分列的結果)如表12所示。SWORD-1與SWORD-2之個別試驗的病毒學治療結果和合併試驗的病毒學治療結果大致相當。

表12. 在SWORD-1與SWORD-2試驗中，達到病毒學抑制效果並轉換成JULUCA之受試者經過隨機分組治療48週後的合併病毒學治療結果(Snapshot演算法)

	合併資料	
	Dolutegravir加Rilpivirine (n=513)	目前的抗反轉錄病毒療法 (n=511)
HIV-1 RNA <50 copies/mL	95%	95%
治療組間差異	-0.2% (95% CI: -3.0%, 2.5%)	
HIV-1 RNA ≥50 copies/mL	<1%	1%
治療組間差異	-0.6% (95% CI: -1.7%, 0.6%)	
時間範圍內的資料未達到<50 copies/mL	0	<1%
因缺乏療效而停藥	<1%	<1%
在未達到<50 copies/mL的情況下因其他原因而停藥	<1%	<1%

病毒學療法(ART)改變

無第48週範圍內的病毒學資料

因發生不良事件或死亡而中斷試驗

因其他原因而中斷試驗

無此時間範圍內的資料，但仍繼續參與試驗

HIV-1 RNA < 50 copies/mL的受試者比例(%) · 依基礎期分類列出

基礎期CD4+ (cells/mm³)

<350 88% (n=58) 88% (n=52)

≥350 96% (n=455) 96% (n=459)

基礎期第三治療藥物類別

INSTI 94% (n=105) 95% (n=97)

NNRTI 96% (n=275) 95% (n=278)

PI 93% (n=133) 94% (n=136)

性別

男性 95% (n=393) 96% (n=403)

女性 93% (n=120) 91% (n=108)

種族

白人 94% (n=421) 95% (n=400)

非裔美國人/非裔/其他 99% (n=92) 95% (n=111)

年齡(歲)

<50 96% (n=366) 94% (n=369)

≥50 93% (n=147) 96% (n=142)

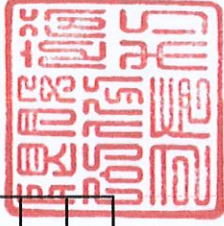
INSTI=嵌合酶變轉移抑制劑；NNRTI=非核苷反轉錄酶抑制劑；PI=蛋白酶抑制劑。

其他包括如撤回同意書、無法追蹤、遷移及偏離計劃書要求等原因。

依CD4+細胞計數、年齡、性別、種族及基礎期第三治療藥物類別等基礎特性進行分析而得的治療組間差異都大致相同。

在合併的SWORD-1與SWORD-2試驗中，第148週時，從試驗開始即接受dolutegravir加rilpivirine治療的受試者有84%達到血漿HIV-1 RNA低於50 copies/mL的效果(Snapshot演算法)。在最初維持使用目前之抗反轉錄病毒療法治療並於第52週時轉換成dolutegravir加rilpivirine的受試者中，第148週時有90%達到血漿HIV-1 RNA低於50 copies/mL的效果

(Snapshot演算法)，和第100週時(相近的觀察時間)在試驗開始即接受dolutegravir加



ribavirin 治療之受試者中所觀察到的療效反應率(89%)相當。



30日效期，附有可防兒童開啟的瓶蓋(內附乾燥劑)。

13.2 效期

有效期限標示於包裝外盒上。

13.3 儲存條件

請置於原始包裝中保存及調劑，避免接觸濕氣，並保持藥瓶密封。請勿移除乾燥劑。請存放於 30°C 以下的環境。

14 病人使用須知

嚴重皮膚過敏反應

應囑咐病人：如果發生皮疹，應立即就醫。應告知病人，如果發生伴隨下列任何症狀的皮疹，應立即停用 JULUCA 並就醫，因為這可能是發生一種更為嚴重反應(如 DRESS 嚴重過敏)的徵兆：發燒；全身不適感；極度疲倦；肌肉或關節疼痛；皮膚起水泡或脫皮；口腔起水泡或潰瘍；眼睛發炎；臉部腫脹；眼睛、嘴唇、舌頭或口腔腫脹；呼吸困難；及/或發生肝臟問題的徵兆與症狀(如皮膚或眼白泛黃、尿液暗沉或呈茶色、糞便呈灰白色、噁心、嘔吐、食慾喪失、或右側肋骨下方出現疼痛、腫痛或敏感的現象)。應囑咐病人，如果發生過敏反應，就必須接受嚴密的監視、實驗室檢查，以及適當的治療(參見 5.1 警語/注意事項)。

肝毒性

應告知病人，曾有在使用 ribavirin 與 dolutegravir (JULUCA 的成分)期間發生肝毒性的報告(參見 5.1 警語/注意事項、8.2 臨床試驗經驗)。應告知病人，建議針對肝毒性進行監測。

胚胎-胎兒毒性

建議具生育力之病人(包括正主動嘗試懷孕的病人)，與醫療人員討論服用 JULUCA 的風險與效益，以決定在受孕到懷孕第一孕期間是否應考慮以其他種代藥物治療。如果已確認於懷孕第一孕期，應告知醫師(參見 5.1 警語/注意事項、6.1 懷孕、6.3 有生育能力的女性與男性)。應建議服用 JULUCA 之具生育力女性持續地使用有效的避孕措施(參見 5.1 警語/注意事項、6.1 懷孕、6.3 有生育能力的女性與男性)。

憂鬱症

應告知病人：曾有在使用 JULUCA 成分期間發生憂鬱症(憂鬱情緒、憂鬱症、煩躁不安、重鬱症、情緒改變、負面思維、自殺企圖、自殺意念)的報告。應囑咐病人，如果出現憂鬱症狀，應立即就醫(參見 5.1 警語/注意事項、8.2 臨床試驗經驗)。

藥物交互作用

JULUCA 可能會與許多藥物產生交互作用；因此，應囑咐病人將他們使用任何其他處方藥或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 4. 禁忌、5.1 警語/注意事項、7. 交互作用)。嚴禁指示

應囑咐病人，務必按照規律的時程每天一次隨餐服用 JULUCA，並避免漏服藥物，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 JULUCA，應於記起時立即隨餐服用該劑藥物。應告知病人切勿於下次服藥時間服用兩倍劑量。應囑咐病人，單獨喝蛋白質食品並不能取代正餐(參見 11. 藥物動力學特性)。

母乳

應囑咐 HIV-1 感染婦女不要哺乳，因為 HIV-1 可能會透過乳汁傳染給嬰兒(參見 6.2 哺乳)。

13.1 包裝及貯存



JULUCA 存放於原始藥瓶中，以避免接觸濕氣，並應保持藥瓶密封。切勿移除乾燥劑。

JULUCA、TIVICAY、TRIUIMEQ 皆為 Viiv Healthcare 公司集團的註冊商標。

其他商品名皆為其各別所屬廠商的註冊商標，而非 Viiv Healthcare 公司集團的註冊商標。這些商品



Trade marks are owned by or licensed to the Viiv Healthcare group of companies.
©2023 Viiv Healthcare group of companies or its licensor.

製造廠

包裝及分裝廠：GLAXO
WELLCOME, S.A.

AVENIDA EXTREMADURA 3, ARANDA de DUJERO, BURGOS
09400, SPAIN

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

許可證持有者：VIIV HEALTHCARE
UK LIMITED

980 GREAT WEST ROAD BRENTFORD MIDDLESEX, TW8 9GS,
UNITED KINGDOM

成品製造廠：GLAXO
OPERATIONS UK LIMITED

PRIORY STREET, WARE, HERTFORDSHIRE SG12 0DJ, UNITED
KINGDOM

藥商

荷蘭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