			C_{max}	AUC	C_T或 C_{24}
制酸劑(MAALOX) 同時投藥	單劑 50 毫克	16	0.28 (0.23 至 0.33)	0.26 (0.22 至 0.32)	0.26 (0.21 至 0.31)
制酸劑(MAALOX) 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)	0.70 (0.58 至 0.85)
碳酸鈣 1,200 毫克 同時投藥(空腹)	單劑 50 毫克	12	0.63 (0.50 至 0.81)	0.61 (0.47 至 0.80)	0.61 (0.47 至 0.80)
碳酸鈣 1,200 毫克 同時投藥(餐後)	單劑 50 毫克	11	1.07 (0.83 至 1.38)	1.09 (0.84 至 1.43)	1.08 (0.81 至 1.42)
碳酸鈣 1,200 毫克 於投予 dolutegravir 2 小時後投藥	單劑 50 毫克	11	1.00 (0.78 至 1.29)	0.94 (0.72 至 1.23)	0.90 (0.68 至 1.19)
Carbamazepine 300 毫克每日兩次	50 毫克 每日一次	16[c]	0.67 (0.61 至 0.73)	0.51 (0.48 至 0.55)	0.27 (0.24 至 0.31)
Daclatasvir 60 毫克每日一次	50 毫克 每日一次	12	1.29 (1.07 至 1.57)	1.33 (1.11 至 1.59)	1.45 (1.25 至 1.68)
Ferrous fumarate 324 毫克 同時投藥(空腹)	單劑 50 毫克	11	0.43 (0.35 至 0.52)	0.46 (0.38 至 0.56)	0.44 (0.36 至 0.54)
Ferrous fumarate 324 毫克 同時投藥(餐後)	單劑 50 毫克	11	1.03 (0.84 至 1.26)	0.98 (0.81 至 1.20)	1.00 (0.81 至 1.23)
Ferrous fumarate 324 毫克 於投予 dolutegravir 2 小時後投藥	單劑 50 毫克	10	0.99 (0.81 至 1.21)	0.95 (0.77 至 1.15)	0.92 (0.74 至 1.13)
綜合維他命(One-A-Day) 同時投藥	單劑 50 毫克	16	0.65 (0.54 至 0.77)	0.67 (0.55 至 0.81)	0.68 (0.56 至 0.82)
Omeprazole 40 毫克每日一次	單劑 50 毫克	12	0.92 (0.75 至 1.11)	0.97 (0.78 至 1.20)	0.95 (0.75 至 1.21)
Prednisone 60 毫克每日一次，漸減	50 毫克 每日一次	12	1.06 (0.99 至 1.14)	1.11 (1.03 至 1.20)	1.17 (1.06 至 1.28)
Rifampin[a] 600 毫克每日一次	50 毫克 每日兩次	11	0.57 (0.49 至 0.65)	0.46 (0.38 至 0.55)	0.28 (0.23 至 0.34)
Rifampin[b] 600 毫克每日一次	50 毫克 每日兩次	11	1.18 (1.03 至 1.37)	1.33 (1.15 至 1.53)	1.22 (1.01 至 1.48)
Rifabutin 300 毫克每日一次	50 毫克 每日一次	9	1.16 (0.98 至 1.37)	0.95 (0.82 至 1.10)	0.70 (0.57 至 0.87)

[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。

[c]該受試者人數代表納入評估之最大受試者人數。

表10. Rilpivirine對併用藥物之藥物動力學的影響

併用藥物 和劑量	Rilpivirine 的劑量	n	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		
			C_{max}	AUC	C_{min}
Acetaminophen 單劑 500 毫克	150 毫克 每日一次[a]	16	0.97 (0.86 至 1.10)	0.91 (0.86 至 0.97)	NA
Atorvastatin 40 毫克每日一次 2-hydroxy-atorvastatin 4-hydroxy-atorvastatin	150 毫克 每日一次[a]	16	1.35 (1.08 至 1.68) 1.58 (1.33 至 1.87) 1.28 (1.15 至 1.43)	1.04 (0.97 至 1.12) 1.39 (1.29 至 1.50) 1.23 (1.13 至 1.33)	0.85 (0.69 至 1.03) 1.32 (1.10 至 1.58) 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]	16	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	22	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 Norethindrone 1 毫克每日一次	25 毫克 每日一次	17	1.17 (1.06 至 1.30) 0.94 (0.83 至 1.06)	1.14 (1.10 至 1.19) 0.89 (0.84 至 0.94)	1.09 (1.03 至 1.16) 0.99 (0.90 至 1.08)
Ketoconazole 400 毫克每日一次	150 毫克 每日一次[a]	14	0.85 (0.80 至 0.90)	0.76 (0.70 至 0.82)	0.34 (0.25 至 0.46)
Methadone 60-100 毫克每日一次，採用個人化劑量 R(-) methadone S(+) methadone	25 毫克 每日一次	13	0.86 (0.78 至 0.95) 0.87 (0.78 至 0.97)	0.84 (0.74 至 0.95) 0.84 (0.74 至 0.96)	0.78 (0.67 至 0.91) 0.79 (0.67 至 0.92)
Metformin 單劑 850 毫克	25 毫克 每日一次	20	1.02 (0.95 至-1.10)	0.97 (0.90 至 1.06)[b]	NA
Omeprazole 20 毫克每日一次	150 毫克 每日一次[a]	15	0.86 (0.68 至 1.09)	0.86 (0.76 至 0.97)	NA
Rifampin 600 毫克每日一次 25-desacetylrifampin	150 毫克 每日一次[a]	16	1.02 (0.93 至 1.12) 1.00 (0.87 至 1.15)	0.99 (0.92 至 1.07) 0.91 (0.77 至 1.07)	NA NA
Sildenafil 單劑 50 毫克 N-desmethyl-sildenafil	75 毫克 每日一次[a]	16	0.93 (0.80 至 1.08) 0.90 (0.80 至 1.02)	0.97 (0.87 至 1.08) 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	21	1.10 (0.97 至 1.26)	1.06 (0.94 至 1.19)	0.96 (0.83 至 1.11)

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。

[b]$AUC_{(0-\infty)}$評估的N (有數據的最多受試者人數)=15。

[c]$AUC_{(0-last)}$

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]	16	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]	16	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]	16	1.17 (1.08 至 1.27)	1.25 (1.16 至 1.35)	1.18 (1.09 至 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	↔[b]	↔[b]	↔[b]
Famotidine 單劑 40 毫克，於投予 rilpivirine 的 12 小時之前投藥	單劑 150 毫克[a]	24	0.99 (0.84 至 1.16)	0.91 (0.78 至 1.07)	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]	23	0.15 (0.12 至 0.19)	0.24 (0.20 至 0.28)	NA
Famotidine 單劑 40 毫克，於投予 rilpivirine 4 小時後投藥	單劑 150 毫克[a]	24	1.21 (1.06 至 1.39)	1.13 (1.01 至 1.27)	NA
Ketoconazole 400 毫克每日一次	150 毫克 每日一次[b]	15	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	12	↔[b]	↔[b]	↔[b]
Omeprazole 20 毫克每日一次	150 毫克 每日一次[a]	16	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	18	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	18	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]	16	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]	16	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	23	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。

Deleted: CI=信賴區間；

[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 臨床試驗資料

12.1 針對轉換成 JULUCA 之成人受試者所進行的臨床試驗

JULUCA 的療效已在 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、不劣性試驗。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 NRTIs 加一種 INSTI、NNRTI 或 PI)持續至少 6 個月(HIV-1 RNA 低於 50 copies/mL)、無治療失敗病史、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的治療(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/mm^3；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%
抗反轉錄病毒療法(ART)改變	0	<1%
無第 48 週範圍內的病毒學資料	5%	4%
因發生不良事件或死亡而中斷試驗	3%	<1%
因其他原因而中斷試驗*	1%	3%
無此時間範圍內的資料，但仍繼續參與試驗	0	<1%
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=嵌合酶鏈轉移抑制劑；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(相近的療藥時間)在試驗開始即接受 dolutegravir 加 rilpivirine 治療之受試者中所觀察到的療效反應率(89%)相當。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

30錠瓶裝，附有可防兒童開啟的瓶蓋(內附乾燥劑)。

Deleted: 每顆JULUCA錠劑含有50毫克dolutegravir與25毫克rilpivirine，並為粉紅色的橢圓形雙凸膜衣錠，且一面刻有「SV J3T」字樣。

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

嚴重皮膚與過敏反應

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；口腔起水泡或損傷；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rilpivirine 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替代藥物治療。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]。

憂鬱疾患

應告知病人，曾有在使用JULUCA 成分期間發生憂鬱疾患(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]。

服藥指示

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。應告誡病人切勿於下次服藥時間服用兩倍劑量。應囑咐病人，單獨喝蛋白質飲品並不能取代正餐[參見 11.藥物動力學特性]。

授乳

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]。

儲存

應囑咐病人將 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[13. 包裝及儲存]。

15 其他

JULUCA、TIVICAY、TRIUMEQ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。這些商品的製造廠商皆不隸屬於ViiV Healthcare公司集團，也不能為ViiV Healthcare公司集團或其產品提供保證。

Deleted: 2

製造廠

成品製造廠：GLAXO OPERATIONS UK LIMITED	PRIORY STREET,WARE,HERTFORDSHIRE SG12 0DJ,UNITED KINGDOM
包裝及分裝廠：GLAXO WELLCOME, S.A.	AVENIDA EXTREMADURA 3, ARANDA de DUERO, BURGOS 09400, SPAIN
許可證持有者：VIIV HEALTHCARE UK LIMITED	980 GREAT WEST ROAD BRENTFORD MIDDLESEX, TW8 9GS, UNITED KINGDOM
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

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

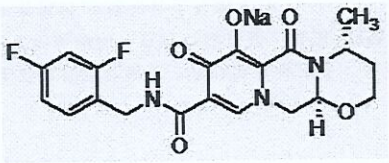
滋若愷膜衣錠
JULUCA film coated tablets

衛部藥輸字 第 027514 號
須由醫師處方使用
版本日期 2023-09-13
版次 2
廠商內部文件編號 GDS08/IPI08(14 Dec 2021)

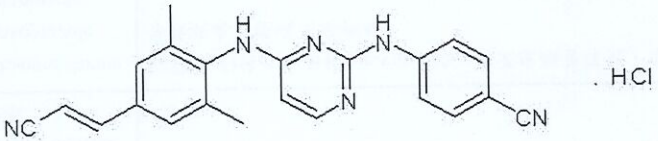
1 性狀

1.1 有效成分及含量

每顆膜衣錠含有50毫克dolutegravir (相當於52.6毫克dolutegravir sodium)與25毫克rilpivirine (相當於27.5毫克rilpivirine hydrochloride)。
JULUCA是一種固定劑量複方錠劑，含有dolutegravir (dolutegravir sodium) (一種INSTI)與rilpivirine (rilpivirine hydrochloride) (一種NNRTI)。
Dolutegravir sodium的化學名為sodium (4R,12aS)-9-{[(2,4-difluorophenyl)methyl]carbamoyl} -4-methyl-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-2H-pyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazin-7-olate。其實驗式為$C_{20}H_{18}F_2N_3NaO_5$，分子量為441.36克/莫耳。其結構式如下：



Dolutegravir sodium為白色至淡黃色的粉末，微溶於水。
Rilpivirine hydrochloride的化學名為4-[[4-[[4-[(E)-2-cyanoethenyl]-2,6-dimethylphenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrile monohydrochloride。其分子式為$C_{22}H_{18}N_6$•HCl，分子量為402.88克/莫耳。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值範圍內都幾不溶水。

1.2 賦形劑

含交聯羧甲基纖維素鈉、D-甘露醇、單水乳糖、硬脂酸鎂、微晶纖維素、聚山梨醇酯20、聚維酮K29/32與K30、矽化微晶纖維素、羧甲基澱粉鈉及反丁烯二酸硬脂酸鈉等非活性成分。
錠劑的膜衣含有紅色氧化鐵、黃色氧化鐵、聚乙二醇/PEG、聚乙烯醇-部份水解、滑石粉及二氧化鈦等非活性成分。

1.3 劑型

膜衣錠

1.4 藥品外觀

JULUCA為粉紅色的橢圓形雙凸錠劑，且一面刻有「SV J3T」字樣。

2 適應症

JULUCA適用於符合以下所有情況的人類免疫不全病毒-1 (HIV-1)感染症成人病人，替代其現行全部抗反轉錄病毒處方治療：
1) 現行抗反轉錄病毒處方治療劑量維持穩定且達到病毒學抑制效果 (HIV-1 RNA <50 copies/mL)持續至少六個月，
2) 過去無治療失敗病史，
3) 對本品的兩種抗反轉錄病毒藥物成分，皆無已知或疑似之抗藥性。

3 用法及用量

3.1 用法用量

<u>開始服用JULUCA前之驗孕</u>
建議具生育力之女性在開始服用JULUCA前進行驗孕 [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]
<u>建議劑量</u>
JULUCA的建議劑量為每日一次隨餐服用一錠[參見11.藥物動力學特性]。每顆JULUCA錠劑含有dolutegravir 50毫克與rilpivirine 25毫克。
<u>與Rifabutin併用時的建議劑量</u>
如果要將JULUCA與rifabutin併用，在與rifabutin併用期間，應於每日額外再加上一顆25毫克的rilpivirine與JULUCA一起隨餐服用[參見7.3其他藥物對JULUCA之個別成分造成影響的可能性]。

4 禁忌

DofetilideJULUCA禁用於下列病人：
- 先前曾對dolutegravir或rilpivirine產生過敏反應的病人[參見5.1警語/注意事項]。
- 接受dofetilide治療的病人，因為可能會導致dofetilide的血中濃度升高而引發嚴重且/或危及生命的事件[參見7.交互作用]。
- 同時併用表1中其他藥物的病人，因為會顯著降低rilpivirine的血中濃度[參見7.交互作用、11.藥物動力學特性]。

表1. 禁止與JULUCA併用的藥物

藥物類別	此類別中的禁用藥物	臨床意見
抗心律不整藥物	Dofetilide	Dofetilide的血中濃度可能會升高，可能引發嚴重且/或危及生命的事件。
抗癲癇藥物	Carbamazepine Oxcarbazepine Phenobarbital	因細胞色素P450 (CYP)3A酵素誘導作用而使rilpivirine的血中濃度顯著降低，這可能會導致病毒學療效反應喪失。

	Phenytoin	
抗分枝桿菌藥物	Rifampin Rifapentine	
腎上腺皮質激素(全身性作用)	Dexamethasone(超過單一劑量以上的治療)	
草藥製劑	聖約翰草(貫葉連翹)	
質子幫浦抑制劑	如Esomeprazole Lansoprazole Omeprazole Pantoprazole Rabeprazole	因胃中pH值升高而使rilpivirine的血中濃度顯著降低，這可能會導致病毒學療效反應喪失。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

皮膚與過敏反應

曾有使用dolutegravir時發生過敏反應之通報，其特徵包括皮疹、全身性影響 (constitutional findings)，有時並會發生器官功能障礙，包括肝臟損傷。在第3期臨床試驗中，接受dolutegravir治療的受試者中有低於1%通報發生這類事件。

在含rilpivirine療法的上市後使用經驗，曾有發生嚴重皮膚與過敏反應之通報，包括合併嗜伊紅性白血球增多與全身性症狀藥物反應 (DRESS)的病例。有些皮膚反應伴隨全身性症狀如發燒，其他皮膚反應則與器官功能受損有關，包括肝臟的血清生化檢查數值之升高。在rilpivirine的第3期臨床試驗期間，有3%的受試者發生嚴重度至少為第2級 (Grade 2)與治療相關的皮疹之通報案例，無發生第4級皮疹的報告[參見8.3上市後經驗]。

如果出現嚴重皮膚或過敏反應的徵兆或症狀，應立即停用JULUCA，包括但不限於嚴重皮疹或皮疹伴隨發燒、全身不適感、疲倦、肌肉或關節疼痛、皮膚起水泡或脫皮、黏膜侵犯[口腔起水泡或損傷]、結膜炎、臉部水腫、肝炎、嗜伊紅性白血球增多症、血管性水腫、呼吸困難。應監測臨床狀態，包括肝臟轉胺酶實驗室參數，並給予適當的治療。發生過敏反應，如果延遲停用JULUCA，可能會引發危及生命的反應[參見4.禁忌]。

肝毒性

在接受含dolutegravir或rilpivirine之療法的病人中，曾有發生肝臟不良事件之通報[參見8.2臨床試驗經驗]。治療前即患有B型或C型肝炎或轉胺酶有明顯升高現象的病人，發生轉胺酶升高或惡化之現象的風險可能會升高。此外，在一些接受含dolutegravir療法的病人中，轉胺酶升高的現象與免疫重建症候群或B型肝炎再活化相符合，尤其是在停止抗肝炎治療的情況下。在接受含dolutegravir或rilpivirine之療法且無任何既有之肝病或其他已知的危險因子的病人中，曾有發生肝毒性(包括血清肝臟生化檢查數值升高及肝炎)的病例報告。曾有在使用含dolutegravir藥品(包括接受肝臟移植病人使用TRIUMEQ (abacavir、dolutegravir加lamivudine)治療)發生藥物誘發性肝臟損傷導致急性肝臟衰竭之通報。建議針對肝毒性進行監測。

胚胎-胎兒毒性

一項進行中的觀察性研究顯示，當受孕和懷孕早期時服用dolutegravir和增加神經管缺陷的風險有關。由於對通報的dolutegravir相關之神經管缺陷類型的了解有限，故應告知具生育力之病人(包括正主動嘗試懷孕的病人)使用JULUCA有發生神經管缺陷的潛在風險。應評估使用JULUCA的風險與效益，與病人討論從受孕到懷孕第一孕期或如已確認在懷孕第一孕期，應考慮是否以其他替代藥物治療[參見6.1懷孕、6.3有生育能力的女性與男性]。

建議具生育力之女性在開始服用JULUCA前進行驗孕[參見3.1用法用量]。

應建議具生育力之病人持續地使用有效的避孕措施[參見6.1懷孕、6.3有生育能力的女性與男性]。

假如JULUCA對懷孕婦女及胎兒的預期效益大於潛在風險，可考慮在第二和第三孕期時服用JULUCA。

憂鬱疾患

曾有在使用rilpivirine期間發生憂鬱疾患(包括憂鬱情緒、憂鬱症、煩躁不安 (dysphoria)、重鬱症、情緒改變、負面思維、自殺企圖與自殺意念)之通報[參見8.2臨床試驗經驗]。關於使用dolutegravir所通報之憂鬱疾患方面的資訊[請參見8.2臨床試驗經驗]。對出現嚴重憂鬱症狀的病人，應立即進行評估，確認這些症狀是否與JULUCA相關，並評估繼續治療的風險是否超過效益。

因藥物交互作用而發生不良反應或導致病毒學療效反應喪失的風險

JULUCA與其他藥物併用可能會造成已知或顯著的藥物交互作用，其中有些可能會導致以下情形[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]：

- JULUCA的療效喪失，並可能引發抗藥性。
- 因藥物併用造成較高的暴露量而可能發生臨床顯著的不良反應。

在健康受試者中，使用rilpivirine 75毫克每日一次(JULUCA中之劑量的3倍)與300毫克每日一次(JULUCA中之劑量的12倍)已證實會延長心電圖中的QTc間期[參見7.3其他藥物對JULUCA之個別成分造成影響的可能性、10.2藥效藥理特性]。當與已知有誘發尖端扭轉型室性心搏過速(Torsade de Pointes)風險的藥物併用時，應考慮改用JULUCA的替代藥物。

關於這些可能及已知的顯著之藥物交互作用的預防或處置措施，包括給藥相關建議，請參見表2。使用JULUCA治療之前與治療期間應考量發生藥物交互作用的可能性；使用JULUCA治療期間應評估其併用藥物並監測與併用藥物相關的不良反應。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

風險摘要

從一項進行中的生育結果調查研究資料顯示，受孕時服用dolutegravir具有較高的神經管缺陷風險。由於與神經管關閉有關的缺陷會於受孕到懷孕最初六週發生，胚胎於受孕到懷孕的最初六週暴露於dolutegravir，會有發生神經管閉合相關缺陷的潛在風險。

應告知具生育力之病人(包括正主動嘗試懷孕的病人)，服用JULUCA有發生神經管缺陷的潛在風險，應評估服用JULUCA的風險與效益，與病人討論從受孕到懷孕第一孕期或如已確認在懷孕第一孕期，是否應考慮以其他替代藥物治療。需考量如轉換至其他抗反轉錄病毒藥物的可行性、耐受性、維持病毒抑制的能力、將HIV-1傳染給嬰兒的風險等因素，進行相較於在胎兒發展關鍵期子宮內暴露於dolutegravir而發生神經管缺陷風險的風險效益評估[參見5.1警語/注意事項]。

尚無足夠關於懷孕期間服用JULUCA之人體資料，以明確評估與藥物相關之出生缺陷和流產風險。尚不知本治療族群的重大出生缺陷背景風險值，在美國一般人口中，臨床上認可之懷孕者其重大出生缺陷和流產的估算背景值分別是2%-4%和15%-20%。

在動物生殖研究中，當dolutegravir的全身暴露量(AUC)分別為低於人類JULUCA建議劑量(RHD)所達到的暴露量(兔子)及相當於RHD所達到之暴露量的38倍(大鼠)，rilpivirine的暴露量分別為RHD所達到之暴露量的15倍(大鼠)及70倍(兔子)，並未發現任何顯示JULUCA的個別成分會造成不良發育影響的證據(參見試驗資料)。

<u>試驗資料</u>

人體試驗資料：

- Dolutegravir：在波札那 (Botswana)執行的一項生育調查研究分析發現，女性從受孕時服用含dolutegravir療法而最終分娩的3,591件案例中，有7位(0.19%)有神經管缺陷。相較於在不含dolutegravir的組別中，神經管缺陷的盛行率是0.11% (21/19,361)，在未感染HIV的組別中是0.07% (87/119,630)。發生於dolutegravir組的7例分別是3例脊髓脊膜膨出 (myelomeningocele)、2例腦膨出 (encephalocele)及各1例無腦畸形 (anencephaly)和枕骨裂露腦 (iniencephaly) 。在同一個研究中，並沒有發現懷孕期間開始使用dolutegravir的婦女有較高的神經管缺陷風險。女性於懷孕期間開始dolutegravir治療而最終分娩的4,448件案例中，有2例嬰兒(0.04%)有神經管缺陷。相對的，女性於懷孕期間開始不含dolutegravir之治療而最終分娩的6,748件案例中，有5例嬰兒(0.07%)有神經管缺陷。這個不同治療組別發生神經管缺陷風險的報告，是來自於波札那進行中的出生結果監測性研究的期中分析結果。無法得知兩個治療組別的基期特徵是否一致。觀察到的關聯性趨勢可能會隨著資料累積而改變。

從其他來自包括抗反轉錄病毒藥物懷孕登記庫(APR)、臨床試驗和上市後資料並不足夠明確地呈現服用dolutegravir會有神經管缺陷的風險。

綜合上述生育結果調查研究資料及超過1,000例自第二與第三孕期暴藥之婦女懷孕結果的上市後資料，未顯示dolutegravir有增加不良生育結果的風險。

根據APR所接獲於懷孕期間842個暴露於dolutegravir並產下活產兒的前瞻性報告(包括512個在第一孕期暴露於藥物的活產兒)，在第一孕期服用含dolutegravir處方且活產的生育缺陷盛行率是3.3% (95%信賴區間為1.9%-5.3%)，第二和三孕期則是4.8% (95%信賴區間為2.8%-7.8%)。Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP)之美國參考人口中的出生缺陷背景發生率為2.7%。

Dolutegravir已證實會通過胎盤。在一項於烏干達和南非針對在最後一個孕期接受dolutegravir 50毫克每日一次治療之婦女所進行的臨床試驗中，胎兒臍帶中之dolutegravir濃度中位數與母親周邊血漿中之濃度中位數的比值為1.21 (範圍：0.51-2.11) (n=15)。

- Rilpivirine：根據涵蓋超過610位在懷孕期間暴露於含rilpivirine療法之活產兒的APR前瞻性報告(包括超過420位於第一孕期暴露及超過190位於第二/三孕期暴露)，rilpivirine出生缺陷的整體風險和MACDP之美國參考人口中的出生缺陷背景發生率(2.7%)沒有顯著差異。在懷孕第一孕期與懷孕第二/三孕期暴露於含rilpivirine療法的活產兒中，其出生缺陷的盛行率分別為1.4% (95% CI：0.5%至3.0%)與1.6% (95% CI：0.3%至4.5%)。

Rilpivirine與背景治療之合併療法對第二與第三孕期及產後的影響，在一項包含19位感染HIV-1之懷孕受試者的臨床試驗中被評估。每個受試者在加入試驗時皆接受以rilpivirine為基礎的治療。12位受試者歷經產後期間(生產後6至12週) 完成試驗，6位受試者的懷孕結果遺失。懷孕期間的總rilpivirine暴露(C_{0h} and AUC)約比產後期間(6至12週)低30%至40%。第二、第三孕期及產後期間的rilpivirine蛋白質結合率相似(>99%)[參見11.藥物動力學特性]。1位受試者於懷孕25週因疑似早期破水而流產後停止試驗。在12位於基期病毒量受抑制(少於50 copies/mL)的受試者中，10位受試者(83.3%)於第三孕期返診時維持病毒學反應，9位受試者(75%)於產後6至12週返診時維持病毒學反應。2位退出試驗之受試者第三孕期返診之病毒學結果遺失(1位受試者對試驗藥物缺乏遵從性、1位受試者撤銷同意)。從10位出生自感染HIV-1之懷孕受試者的嬰兒取得之HIV檢測結果，HIV-1檢測結果於生產至產後16週皆為陰性。10位嬰兒皆接受zidovudine抗反轉錄病毒預防性治療。Rilpivirine於懷孕至產後之耐受性良好。和感染HIV-1之成人已知安全性資料相比，沒有發現新的安全性訊息。

動物試驗資料：

- Dolutegravir：曾對懷孕的大鼠和兔子分別於懷孕第6至17天與第6至18天口服投予劑量最高達每日1,000毫克/公斤的dolutegravir，曾對大鼠於懷孕第6天至哺乳/產後第20天口服投予劑量最高達每日1000毫克/公斤的dolutegravir。在最高試驗劑量下，並未發現任何胚胎-胎兒(大鼠和兔子)發育方面的不良影響。在器官發生期間，兔子的dolutegravir全身暴露量(AUC)低於人類暴露量，在大鼠中則約為人類暴露量(50毫克每日一次)的38倍。在大鼠出生前/後發育研究中，在母體毒性劑量下(約為人類於50毫克每日一次之劑量下所達到之暴露量的32倍)，發育中的仔鼠在哺乳期間有體重減輕的現象。
- Rilpivirine：曾對懷孕的大鼠(40、120或400毫克/公斤/日)和兔子(5、10或20毫克/公斤/日)於器官發生期間(分別為懷孕第6至17天與第6至19天)口服投予rilpivirine。在以大鼠和兔子進行的rilpivirine胚胎-胎兒毒性研究中，在較人類於25毫克每日一次之建議劑量下所達到之暴露量高出15倍(大鼠)與70倍(兔子)的暴露量下，並未發現任何明顯的毒性作用。在一項以rilpivirine進行的出生前/後發育研究中，曾對大鼠於哺乳期間投予最高達400毫克/公斤/日的劑量，在仔鼠中並未發現任何與藥物直接相關的明顯不良影響。

6.2 哺乳

<u>風險摘要</u>

建議感染HIV-1的母親不要為她們的嬰兒哺乳，以避免產後傳染HIV-1的危險。

Dolutegravir會出現於人類的乳汁。目前並不確知dolutegravir是否會影響人類的乳汁生成作用、或是對餵哺母乳的嬰兒造成影響。對授乳大鼠投藥時，rilpivirine會出現於乳汁中(參見試驗資料)。

由於餵哺母乳的嬰兒可能會(1)被母親傳染HIV-1 (HIV陰性的嬰兒)，(2)出現病毒抗藥性(HIV陽性的嬰兒)，(3)發生不良反應(類似於成人)，因此應囑咐母親在接受JULUCA治療期間不要餵哺母乳。

試驗資料

動物試驗資料：

- Rilpivirine：在動物方面，目前尚未進行過任何直接評估rilpivirine分泌進入乳汁之作用的研究；不過，rilpivirine會經由授乳大鼠之乳汁而出現在仔鼠的血漿中(劑量最高達400毫克/公斤/日)。

6.3 有生育能力的女性與男性

具生育力之病人在服用JULUCA期間，如果正主動嘗試懷孕或確認在懷孕第一孕期，應評估繼續JULUCA治療的風險與效益，並與病人討論是否應考慮轉換成其他替代藥物治療 [參見5.1警語/注意事項，6.1懷孕]。

驗孕

建議具生育力之女性在開始服用JULUCA前進行驗孕[參見3.1用法用量]。

避孕

應建議服用JULACA之具生育力女性持續地使用有效的避孕措施。

6.4 小兒

JULUCA用於兒童病人的安全性與療效尚未確立。

6.5 老年人

由於JULUCA的臨床試驗並未納入足夠的65歲(含)以上的受試者，因此無法確認其治療反應是否和較年輕的受試者不同。一般而言，對老年病人投予JULUCA時都應謹慎，因為他們較常併有肝、腎或心臟功能減弱的問題，也較常併有其他疾病或合併使用其他藥物治療[參見11.藥物動力學特性]。

6.6 肝功能不全

對輕度至中度肝功能不全(Child-Pugh評分為A或B)的病人，並不須調整劑量。目前並不確知重度肝功能不全(Child-Pugh評分為C)對dolutegravir或rilpivirine之藥物動力學的影響[參見11.藥物動力學特性]。

6.7 腎功能不全

對輕度或中度腎功能不全(肌酸酐廓清率高於或等於30毫升/分鐘)的病人，並不須調整劑量[參見11.藥物動力學特性]。對重度腎功能不全(肌酸酐廓清率低於30毫升/分鐘)或患有末期腎病的病人，建議加強針對不良反應的監測。

7 交互作用

7.1 與其他抗反轉錄病毒藥物併用

JULUCA是一種完整的治療配方，因此並不建議與其他用於治療HIV-1感染症的抗反轉錄病毒藥物併用[參見2.適應症]。在此並未提供與其他抗反轉錄病毒藥物間之可能藥物-藥物交互作用方面的資訊[參見4.禁忌、5.1警語/注意事項、11.藥物動力學特性]。

7.2 JULUCA對其他藥物造成影響的可能性

Dolutegravir (JULUCA的成分之一)會抑制腎臟有機陽離子運輸蛋白(OCT)2及多重藥物與毒素排除運輸蛋白(MATE)1的作用，因此可能會升高透過OCT2或MATE1之作用排出體外之藥物(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]。

7.3 其他藥物對JULUCA之個別成分造成影響的可能性

Dolutegravir

Dolutegravir透過尿苷雙磷酸(UDP)葡萄糖醛酸基轉移酶(UGT)1A1的作用進行代謝，也有部份會透過細胞色素P450(CYP)3A的作用進行代謝。體外試驗顯示，dolutegravir也是UGT1A3、UGT1A9、乳癌抗藥蛋白(BCRP)及P醣蛋白(P-gp)的作用受質。會誘導這些酵素及運輸蛋白之作用的藥物可能會降低dolutegravir的血中濃度，而降低dolutegravir的治療效果[參見7.4已確立及其他可能具重要意義的藥物交互作用]。將dolutegravir與其他會抑制這些酵素之作用的藥物合併投予，可能會升高dolutegravir的血中濃度。

將dolutegravir與含有多價陽離子的藥物合併投予，可能會降低dolutegravir的吸收作用[參見7.4已確立及其他可能具重要意義的藥物交互作用]。

Rilpivirine

Rilpivirine主要是透過CYP3A的作用進行代謝，因此，會誘導或抑制CYP3A之作用的藥物可能會影響rilpivirine的廓清作用。將JULUCA與會誘導CYP3A之作用的藥物合併投予可能會導致rilpivirine的血中濃度降低及病毒學療效反應喪失，並可能會使病毒對rilpivirine或對NNRTIs類藥物產生抗藥性[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]。將JULUCA與會抑制CYP3A之作用的藥物併用可能會導致rilpivirine的血中濃度升高。將JULUCA與會升高胃中pH值的藥物併用可能會導致rilpivirine的血中濃度降低及病毒學療效反應喪失，並可能會使病毒對rilpivirine或對NNRTIs類藥物產生抗藥性[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、11.藥物動力學特性]。

會延長QT間期的藥物：針對健康受試者所進行的試驗顯示，75毫克每日一次(JULUCA中之劑量的3倍)與300毫克每日一次(JULUCA中之劑量的12倍)的rilpivirine會延長心電圖中的QTc間期[參見10.2藥效藥理特性]。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，考慮改用JULUCA的替代藥物。

7.4 已確立及其他可能具重要意義的藥物交互作用

Dolutegravir與rilpivirine之可能藥物交互作用的資訊如表2所示。這些建議乃是依據個別成分之藥物交互作用試驗的結果或預測的交互作用，針對預期的交互作用程度及發生嚴重不良事件或療效減弱的可能性所做出的建議[參見4.禁忌、5.1警語/注意事項、11.藥物動力學特性]。

表2. 已確立及其他可能具有重要意義的藥物交互作用：依據藥物交互作用試驗的結果或預測的交互作用，建議考慮改變劑量或療法[a]

併用藥物類別： 藥物名稱	對濃度的影響	臨床建議

制酸劑：如氫氧化鋁、氫氧化鎂、碳酸鈣	↓Rilpivirine	應於服用制酸劑的4小時前或6小時後投予JULUCA。
抗心律不整藥物： Dofetilide	↑Dofetilide	禁止與JULUCA併用[參見4.禁忌]。
抗癲癇藥物： Carbamazepine Oxcarbazepine Phenobarbital Phenytoin	↓Dolutegravir ↓Rilpivirine	禁止與JULUCA併用，因為會導致rilpivirine的濃度降低[參見4.禁忌]。
抗糖尿病藥物： Metformin[b]	↑Metformin	請參照metformin的仿單說明書，以評估同時服用JULUCA與metformin的效益與風險。
抗分枝桿菌藥物： Rifampin Rifapentine	↓Dolutegravir ↓Rilpivirine	禁止與JULUCA併用，因為會導致rilpivirine的濃度降低[參見4.禁忌]。
抗分枝桿菌藥物： Rifabutin[b]	↔Dolutegravir ↔Rifabutin ↓Rilpivirine	在與rifabutin併用期間，應於每日額外再加上一顆25毫克的rilpivirine與JULUCA一起隨餐服用。
糖皮質激素(全身性作用)： Dexamethasone (超過單一劑量以上的治療)	↓Rilpivirine	禁止與JULUCA併用，因為會導致rilpivirine的濃度降低[參見4.禁忌]。
H_2接受體拮抗劑： Famotidine Cimetidine Nizatidine Ranitidine	↔Dolutegravir ↓Rilpivirine	應於服用H_2接受體拮抗劑的至少4小時前或12小時後投予JULUCA。
草藥製劑： 聖約翰草(貫葉連翹)	↓Dolutegravir ↓Rilpivirine	禁止與JULUCA併用，因為會導致rilpivirine的濃度降低[參見4.禁忌]。

巨環類或大環內酯類抗生素： Clarithromycin Erythromycin Telithromycin	↔Dolutegravir ↑Rilpivirine	可能的話，應考慮改用替代藥物，如azithromycin。
含有多價陽離子(如鎂或鋁)的藥物： 含有陽離子的藥物[b]或緩瀉劑 Sucralfate 緩衝藥物	↓Dolutegravir	應於服用含有多價陽離子之藥物的4小時前或6小時後投予JULUCA。
麻醉性鎮痛劑： Methadone[b]	↔Dolutegravir ↓Methadone ↔Rilpivirine	剛開始將methadone與JULUCA合併投予時，並不須調整劑量。不過還是建議進行臨床監視，因為有些病人可能須要調整methadone的維持治療劑量。
口服鈣和鐵補充劑，包括含有鈣或鐵的綜合維他命[b](非制酸劑)	↓Dolutegravir	應將JULUCA與含有鈣或鐵的補充劑隨食物一起服用，或是於服用這些補充劑的4小時前或6小時後投予JULUCA。
鉀離子通道阻斷劑： Dalfampridine	↑Dalfampridine	Dalfampridine濃度上升會增加癲癇發作的風險。對於同時使用dalfampridine與JULUCA的病人，應考慮併用的潛在效益及癲癇發作的風險。
質子幫浦抑制劑： 如Esomeprazole Lansoprazole Omeprazole Pantoprazole Rabeprazole	↓Rilpivirine	禁止與JULUCA併用，因為會導致rilpivirine的濃度降低[參見4.禁忌]。

↑=升高，↓=降低，↔=無任何變化。

[a]本表並非包含所有的交互作用。

[b]交互作用的程度請參見11.藥物動力學特性)。

8.1 臨床重要副作用/不良反應

下列不良反應在本仿單的其他段落中有詳細的說明[參見5.1警語/注意事項]：

- 皮膚與過敏反應
- 併發性
- 警示疾患。

8.2 臨床試驗經驗

由於臨床試驗的進行條件差異極大，在一種藥物之臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率不可直接和另一種藥物之臨床試驗中的發生率進行比較，也可能無法反映實務中所觀察到的發生率。

JULUCA的安全性評估，乃是以源自合併兩項完全相同之跨國、多中心、開放性試驗(SWORD-1與SWORD-2)所進行的第48週主要分析資料為依據，另外也包含追蹤至第148週的資料。

共有1,024位感染HIV-1、使用穩定之抑制性抗反轉錄病毒療法(包含2種核苷反錄酶抑制劑[NRTIs]加1種嵌合酶鏈轉移抑制劑(INSTI)、非核苷反轉錄酶抑制劑(NNRTI)或蛋白酶抑制劑[PI])持續至少6個月、無治療失敗病史、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的比例隨機分組後，一組繼續使用目前的抗反轉錄病毒療法治療、另一組則轉換成dolutegravir加rilpivirine每日一次。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。合併分析的結果顯示，在接受dolutegravir加rilpivirine每日一次治療的受試者中，到第48週時，因發生不良事件而停止治療的受試者比例為4%，在繼續使用目前之抗反轉錄病毒療法治療的受試者中則低於1%。到第48週時，最常導致停止治療的不良事件為精神方面異常：在接受dolutegravir加rilpivirine治療之受試者中的發生率為2%，在接受目前之抗反轉錄病毒療法治療的受試者中則低於1%。合併分析的結果顯示，在接受dolutegravir加rilpivirine治療的受試者中，到第148週時，因發生不良事件而停止治療的受試者比例為8%。

在SWORD-1與SWORD-2試驗的第48週合併分析中，最為常見且有至少2%之受試者通報的不良反應(ARs) (所有等級)如表3所示。

表3. 在SWORD-1與SWORD-2試驗中患有HIV-1感染症且達病毒學抑制效果之受試者，通報率至少為2%的不良反應(第1至4級)（第48週合併分析）

不良反應	Dolutegravir加Rilpivirine (n=513)	目前的抗反轉錄病毒療法 (n=511)
腹瀉	2%	<1%
頭痛	2%	0

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。

<u>較不常見的不良反應</u>

以下是接受dolutegravir加rilpivirine治療之受試者或是個別成分TIVICAY (dolutegravir)與EDURANT (rilpivirine)之仿單資訊中所論及之研究中，發生率低於2%的ARs。有些事件被收錄在此是因為其嚴重性或評估顯示可能存有因果關係。

全身性異常：疲倦。

胃腸道異常：腹痛、腹部不適、脹氣、噁心、上腹痛、嘔吐。

肝膽異常：膽囊炎、膽結石、肝炎。

免疫系統異常：免疫重建症候群。

代謝與營養異常：食慾降低。

肌肉骨骼異常：肌炎。

神經系統異常：暈眩、嗜睡。

精神方面異常：憂鬱疾患、包括憂鬱情緒、憂鬱症、自殺之意念、企圖、行為或完成自殺。這些事件主要發生於先前即有憂鬱症或其他精神疾病之病史的受試者。其他通報的精神方面不良反應包括焦慮、失眠、睡眠障礙及異常做夢。

腎臟與泌尿系統異常：膜性腎絲球腎炎 (glomerulonephritis membranous)、系膜增生性腎絲球腎炎 (glomerulonephritis mesangioproliferative)、腎結石、腎功能不全。

皮膚與皮下組織異常：搔癢、皮疹。

<u>實驗室檢驗異常</u>

在第48週的合併分析中，較基礎期惡化及最嚴重等級之毒性的特定實驗室檢驗異常且發生率至少2%，如表4所示。

表4. SWORD-1與SWORD-2試驗中的特定實驗室檢驗異常(第2至4級；第48週合併分析)

實驗室檢驗參數選用術語	Dolutegravir加Rilpivirine (n=513)	目前的抗反轉錄病毒療法 (n=511)
ALT		
第2級(>2.5-5.0 x ULN)	2%	<1%
第3至4級(>5.0 x ULN)	<1%	<1%
AST		
第2級(>2.5-5.0 x ULN)	<1%	2%
第3至4級(>5.0 x ULN)	<1%	<1%
總膽紅素		
第2級(1.6-2.5 x ULN)	2%	4%
第3至4級(>2.5 x ULN)	0	3%
肌酸激酶		
第2級(6.0-9.9 x ULN)	<1%	<1%
第3至4級(≥10.0 x ULN)	1%	2%
高血糖		