

ATRIPLA 處方資訊 台灣

舒發錠

ATRIPLA[®] Tablets
衛署藥輸字第025205號

完整處方資訊

警告： 合併用藥可能導致乳酸中毒 / 嚴重肝腫大與脂肪變性及治療後 B 型肝炎惡化。已有報告顯示，合併使用核苷類似物（包括 tenofovir disoproxil fumarate, ATRIPLA 所含成分）與其他抗反轉錄病毒藥物，會導致患者出現乳酸中毒及嚴重肝腫大與脂肪變性（包括致命病例）【參閱「警告與注意事項」(5.1)】。
尚未獲准用於治療慢性 B 型肝炎病毒感染 (HBV) 感染，並且 ATRIPLA 對使用同時感染 HBV 與 HIV-1 的病患的安全性與療效目前尚未確定。已有報告顯示，停止使用 EMTRIVA 或 VIREAD (二者皆 ATRIPLA 所含成分) 的報告，可能會出現嚴重的 B 型肝炎急性惡化。對於同時感染 HIV-1 與 HBV 並且停止使用 ATRIPLA 治療的病患，應在隨後至少數個月內執行嚴密的臨床觀察和實驗室監測。如果合適，可能需要給予扶 B 型肝炎治療【參閱「警告與注意事項」(5.2)】。

- 適應症

適合單獨使用或者與其他反轉錄病毒藥物合併使用，用於治療成人 HIV-1 感染。

2. 用量與用法

成人，ATRIPLA[®] 的用量為每日一次，每次一錠，空腹時口服。在睡覺前用藥可以改善神經系統症狀的耐受性。

兒科患者：不建議將 ATRIPLA 用於年齡 <18 歲的病患。

腎功能受損病患：因為 ATRIPLA 是一種固定劑量的複方錠劑，因此不應對腎功能嚴重受損的病患（例如，中度或重度腎功能受損 [肌酐清除率 <50 mL/min] 的病患）施用該藥。

- 劑型與劑量

ATRIPLA 以兩種劑型提供。每錠含 efavirenz 600 mg、emtricitabine 200 mg 及 tenofovir disoproxil fumarate (tenofovir DF) 300 mg (相當於 tenofovir disoproxil 245 mg)。藥錠為粉紅色的膠囊型膜錠裝，一側有凹進文字「123」，另一側為空白。

- 禁忌症

- 過敏反應

ATRIPLA 款用於已經確認對該藥物的任何成分有過敏反應的病患。

- 禁忌合併用藥

某些藥物與 efavirenz 併用，可能會因競爭CYP3A而引起對這些藥物代謝產生某些作用，從而可能會導致嚴重甚至危及生命的不良反應(例如，心律不整、延長腸靜脈呼吸抑制劑)。下面的表 1 列出了禁忌與 ATRIPLA 合併使用的藥物。

藥物所屬分類-藥物名稱	臨床說明
抗真菌劑： voriconazole	Elavirenz 可明顯降低 voriconazole 的血漿濃度，合併用藥會降低 voriconazole 的療效。而且，voriconazole 會明顯提高 efavirenz 的血漿濃度，還會增大出現 efavirenz 相關副作用的風險。及 ATRIPLA 與 voriconazole 併用時，前者的 efavirenz 的劑量不能改變。【參閱「臨床藥理」(12.3) 下的表 5 及表 6】
麥角類生物鹼 (dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylergonovine)	合併用藥可能導致嚴重甚至危及生命的反應，例如，出現缺血性腸胃中痛，其特徵是通過血管收縮及引起缺血性腸胃中痛。
第二羧胺類： midazolam, triazolam	合併用藥可能導致嚴重甚至危及生命的反應，例如，延長或加重鎮靜或有呼吸抑制。
抗靜脈血栓劑： biperidil	合併用藥可能導致嚴重甚至危及生命的反應，例如，心律不整。
抗真菌藥物： caspofungin	合併用藥可能導致嚴重甚至危及生命的反應，例如，心律不整。
H1 受體拮抗劑： terfenadine, astemizole	合併用藥可能導致嚴重甚至危及生命的反應，例如，心律不整。
精神科藥物： pimozide	合併用藥可能導致嚴重甚至危及生命的反應，例如，心律不整。
聖約翰草 (金絲桃) (Hypericum perforatum)	可能導致藥物反應喪失，並且可能形成對 efavirenz 或反轉錄病毒抑制劑 (NNRTI) 的抗藥性。

- 警告與注意事項

- 乳酸中毒 / 嚴重脂肪變性肝腫大

已有報告顯示，對病患合併使用核苷類似物（包括 tenofovir DF, ATRIPLA 所含的一種成分）與其他抗反轉錄病毒藥物，會導致病患出現乳酸中毒及嚴重肝腫大與脂肪變性（包括致命病例），其中大多數病例為婦女。肥胖患者及延長核苷類藥物長期使用風險增加。對於已知有肝臟疾病風險因素的任何病患，給予核苷類似物時，應特別謹慎。

但是，即使在無已知風險因素的病患中也會報告這些病例。對於臨床或實驗室檢查結果顯示有乳酸中毒或明顯肝腎功能（可能包括肝腫大和脂肪變性，即使沒有明顯的轉氨酶升高）的病患，都應停止 ATRIPLA 的用藥。

2. 混合感染 HIV-1 與 HBV 的病患

在開始使用抗反轉錄病毒藥物治療之前，建議對所有 HIV-1 病患進行檢測是否有感染慢性 B 型肝炎病毒感染。ATRIPLA 並未後推用於治療慢性 HBV 感染，並且 ATRIPLA 對於混合感染 HBV 及 HIV-1 的病患的安全性與療效尚未確定。已有報告顯示，同時感染 HBV 及 HIV 的病患在停止使用 emtricitabine 或 tenofovir DF (二者皆 ATRIPLA 所含成分) 會出現嚴重的 B 型肝炎急性惡化。某些已感染 HBV 並已使用 emtricitabine 治療的病患，其 B 型肝炎惡化合併肝臟代償不全及肝衰竭。對於混合感染 HIV-1 與 HBV 的病患，在停止使用 ATRIPLA 後，應在隨後至少數個月內執行嚴密的臨床觀察和實驗室監測。如果合適，可能需要給予扶 B 型肝炎治療。

ATRIPLA 不應與 HEPSERA[®] (adefovir dipivoxil) 合併用藥。

- 藥物交互作用

Efavirenz 的血藥濃度可能受 CYP3A 受質、抑制劑或誘導劑的影響而發生改變。相似地，efavirenz 也會改變 CYP3A 代謝藥物的血漿濃度【參閱「禁忌症」(4.2) 及「藥物交互作用」(7.1)】。

4. 相關藥物合併用藥禁忌

不應與 ATRIPLA (一起合併用藥的相關藥物包括 EMTRIVA (emtricitabine), VIREAD (tenofovir DF), TRUVADA (emtricitabine/tenofovir DF) 以及 STOCRI (efavirenz)，它們含有與 ATRIPLA 所含相同的有效成分。因為 emtricitabine 與 lamivudine 之間的相似性，ATRIPLA 不應與含有

lamivudine 的藥物合併使用，包括 Combivir (lamivudine/zidovudine), EpiVir 或 EpiVir-HBV (lamivudine), EpiCov (abacavir sulfate/efavirenz), Trizivir (abacavir sulfate/lamivudine/zidovudine), 也不應與 Hepsera (adefovir dipivoxil) 合併使用。

- 5.5 精神方面症狀

使用 efavirenz 治療的病患中出現精神症狀的嚴重不良事件的病例已有報告。根據一項對 1008 名受試患者採用含 efavirenz 的臨床方案（平均用藥期 2.1 年），以及對 635 名患者使用對照藥物臨床方案（平均用藥期 1.5 年）進行的臨床對照試驗。在接受 efavirenz 與對照藥物的病患中出現下列特定嚴重精神不良事件（無論原因為何）的頻率分別如下：重度憂鬱症 (2.4%, 0.9%)、自殺意念 (0.7%, 0.3%)、非故意自我自殺 (0.5%, 0%)、攻擊行為 (0.4%, 0.5%)、妄想反應 (0.4%, 0.3%) 及躁狂症 (0.2%, 0.3%)。透過對 A12606006 (006) 號研究資料進行多因素分析，將以上述相似比例的精神不良事件組合進入了合併研究。發現使用 efavirenz 藥物治療的病患中出現上述精神症狀的風險較低。與出現這些精神症狀升高相關的其它因素包括：有注射病史、有精神方面異常病史，以及在接受加入研究時已接受精神藥物治療。在 efavirenz 和對照藥物組中都觀察到相似的關聯性。在 study 006 研究期間，efavirenz 和對照藥物組都有病患出現新的嚴重精神症狀。由於出現一種或幾種精神症狀，efavirenz 治療組中有 1％的病患而停止治療或中斷治療。另有一些上市後報告顯示，會發生自殺死亡、妄想和類似精神病行為的病例。儘管從這些報告中無法確定這些病例與使用 efavirenz 的因果關係，出現嚴重精神不良事件的病患應立即尋求醫療評估，以確定這些症狀是否與使用 efavirenz 藥物相關；如果有關，應進一步確定繼續使用該藥物治療的風險是否超過益處【參閱「不良反應」(6)】。

- 5.6 神經系統異常

在對照試驗中接受 efavirenz 藥物治療的病患有 53% (531/1008)出現中樞神經系統症狀（包括任何類別的副作用，而接受對照藥物治療的病患為 25% (256/635)）。在 1008 名患者中 (23.1%) 出現 (16.3%)，身心障礙過度集中 (8.3%)、頭痛 (7.0%)、夢遺 (6.2%) 以及幻覺 (1.2%)。其他的症狀包括失眠、眩暈、激躁、健忘、呆滯、思考異常與人辯論困難。這些症狀大多數輕微至中度 (50.7%)；重度症狀者佔患者的 2.0%，總體上，有 2.1％的病患因這些症狀而停止治療。這些症狀者在開始治療後的第一或第二天開始出現，並且一般在治療的第二至第四週期間得到解決。治療四週以後，採用含 efavirenz 藥物治療的病患分組中仍出現至少中度神經系統症狀的病患介乎於 5% 至 9% 之間，而對照藥物組的比例介於 3% 至 5% 之間。應告知病患，這些常見的症狀在繼續治療後可能會改善，而且它們對於後續的出現頻率更低的首次精神方面症狀也沒有預防作用【參閱「警告與注意事項」(5.5)】。在睡覺前用藥可以改善這些神經系統症狀的耐受性【參閱「用量與用法」(2)】。

透過分析 006 號研究的長期資料 (採用 efavirenz + zidovudine + lamivudine, efavirenz + indinavir 和 indinavir + zidovudine + lamivudine 藥物治療的患者分組中的中位追蹤期間分別為 180 週、102 週和 76 週) 發現，在治療 24 週以後，以 efavirenz 治療的病患中新出現神經系統症狀的發生率與含 indinavir 對照藥物組的發生率相似。

使用 ATRIPLA 治療同時使用酒精或精神作用性藥物時，應對接受 ATRIPLA 的患者徵詢適當調整，以因這些藥物對中樞神經系統可能產生相加效應。

出現諸如頭暈、注意力不集中及 (或) 嗜睡之中樞神經系統症狀的患者，應避免從事有潛在危險的作業，例如駕駛或機械操作。

- 5.7 新出現的疑似過敏反應或腎功能受損惡化

Emtricitabine 和 tenofovir 主要透過腎排除；但是 efavirenz 並不透過腎排除。由於 ATRIPLA 為複方藥品，其中的每個單藥成分的量不能改變，因此，肌酐清除率 <50 mL/min 的病患不應服用 ATRIPLA。

使用 tenofovir DF 治療會報告腎功能受損，包括急性腎衰竭和范厄尼氏症候群 (Fanconis syndrome) 的病例（重度低磷酸鹽血症性腎管受損）【參閱「不良反應」(6.3)】。

建議在開始治療前，所有病患都執行肌酐清除率檢測，並且在使用 ATRIPLA 治療期間也適當執行此檢測。對於有腎功能受損風險的患者（包括接受 adefovir dipivoxil 期間曾出現過腎臟疾病的病患），應定期監測其肌酐清除率與血清清濃度。【參閱「警告與注意事項」(5.3)】。

在同時或最近使用腎毒性藥物時，應避免使用 ATRIPLA。

- 5.8 潛在生育風險

懷孕用藥分級 B 級：懷孕婦女在妊娠第一期若使用 efavirenz 可能會對胎兒造成傷害。正接受 ATRIPLA 治療的婦女應避免懷孕。屏除懷孕應避免其他避孕方法（例如口服或其他荷爾蒙避孕法）一起使用。由於 efavirenz 的半衰期較長，因此建議在禁止使用 ATRIPLA 後的 12 週內都繼續採取適當的避孕措施。懷孕婦女在開始服用 ATRIPLA 前應執行避孕測試。如果在妊娠第一期內使用了該藥物，或者患者在服用該藥物期間懷孕，應告知患者可能對胎兒造成傷害。

暫未對懷孕婦女進行充分和良好控制的 ATRIPLA 用藥研究。對孕婦而言，儘管潛在受益大於對胎兒的潛在危險（如孕婦無其他治療措施選擇）時，才應使用 ATRIPLA。

抗反轉錄病毒藥物妊娠登記處：為了監視藥物的妊娠婦女的胎兒結果，已建立抗反轉錄病毒藥物妊娠登記處。歡迎醫師登記懷孕患者，登記處電話 02-27134242 轉 504。

Efavirenz：暫未對懷孕婦女進行充分和良好控制的 efavirenz 用藥研究。在抗反轉錄病毒藥物妊娠登記處的一項上市後報告記錄中，有超過 400 名孕婦在懷孕早期的合併抗反轉錄病毒給藥方案中接受了 efavirenz，但據報告未發現胎兒畸形發育病例。在這項登記中，發現有少數的神智缺損（包含脊髓發育缺陷）病例；這些報告都是回顧性的，而且也未確定致病原因。

在一項三聯療發育育毒性研究中，觀察到 efavirenz 治療分組的 3/20 胎兒或幼崽出現發育畸形（而在合併對照藥物分組中此比例為 0/20）。懷孕婦女在孕期中（同房後 20-150 天）每日接受 60 mg/kg 的 efavirenz 藥物，該劑量產生的藥物血中濃度與人類每日服用 600 mg efavirenz 產生的血藥濃度相當。其中觀察到有兩個胎兒出現無腦畸形導流畸形伴神經大囊腫大，另一個胎兒出現小腦症，以及有一個胎兒出現視聽覺障礙。這些反轉錄病毒藥物、efavirenz 及產生的兒血藥濃度與母體血藥濃度相似。研究顯示，efavirenz 濃度大且與胎盤產生的 efavirenz 兒胎血藥濃度也與母體血藥濃度相似；當此時隨性大量的的劑量產生最高血清濃度時，觀察到大量的胎兒吸收量升高；而此時隨性大量的 AUC 值相當於或低於人類每日服用 600 mg efavirenz 一次所達到的 AUC 值。當對隨性兒胎給藥的 efavirenz 劑量產生的最大血藥濃度或 AUC 值接近於人類每日服用 600 mg efavirenz 一次所達到的最高血藥濃度或 AUC 值的一半時，發現不會對懷孕雌兔造成生殖毒性。

在上述對照臨床試驗中，服用 600 mg efavirenz 的病患有 26% (266/1008) 新發生皮疹，而對照藥物組佔 17% (111/635)。Efavirenz 治療組中有 0.9% (9/1008) 的患者出現與皮膚相關的水泡、慢性脫皮或潰瘍形成。在所有研究及延伸附加試驗中，採用 efavirenz 治療的患者出現 4 級皮疹（例如，多形性紅斑、帶文氏氏-強生症候群）者佔 0.1%。皮疹通常是在開始 efavirenz 治療後的最初 2 週內出現的輕度至中度性脫皮（成人出現皮疹的中位時間為 11 天），而且大多數患者繼續接受 efavirenz 治療。皮疹會在 1 個月內消除（中位時間為 16 天）。臨床試驗中因出現皮疹而停止治療的病患佔 1.7% (17/1008)。因皮膚毒副作用治療的患者，可重新開始服用 ATRIPLA 治療。治療期間如出現與嚴重皮疹相關的灼、脫皮、黏膜病或乾眼症狀，則應停止使用 ATRIPLA。使用適當的抗組織胺劑及/或類固醇可改善病患的耐受性，並加快皮疹消退。

- 5.9 皮疹

會停止使用其他 NNRTI 類抗反轉錄病毒藥物的病患，其接受 efavirenz 治療的資料有限。有 19 位患者因出現皮膚病而停止了使用，接着使用 VIREAD 後接受 efavirenz 治療，它們含有與 ATRIPLA 所含相同的成分。因此，應告知患者，在接受 efavirenz 治療期間又出現程度至中度皮疹，中的 2 位因皮疹而停止接受。

- 5.10 肝酵素

對於已知或懷疑有 B 型或 C 型肝炎病毒感染史的患者以及曾採用其他具肝毒性的藥物治療的患者，建議監測肝酵素【另請參閱「警告與注意事項」(5.2)】。對於血清中轉胺酵素持續升高且高於正常範圍上限五倍的患者，應繼續持續使用 ATRIPLA 治療的益處與未知的肝毒性風險【參閱「不良反應」(6.2)】。

- 5.11 骨密度降低

對有病理性病骨折史或有骨量減少風險的 HIV-1 感染患者，應考慮進行骨密度 (BMD) 監測。雖然尚未對補充鈣和維他命 D (VD) 的作用進行研究，但這些補充可能对所有患者都是有益的。如繼續使用 tenofovir DF，則應進行適當的會商。

在一項 144 週未接受過治療的病患使用 efavirenz DF 的研究中，在兩個治療組中都發現了腰部和髖關節的骨密度 (BMD) 降低。在接受 tenofovir DF + lamivudine + efavirenz 的患者中，腰部的 BMD 從基準線導出的平均百分比顯著大於服用 stavudine+ lamivudine + efavirenz 的患者。兩個治療組中髖關節的骨密度 (BMD) 變化相似。在兩個組中，大部分的 BMD 下降出現在研究開始的 24-48 週內。在 BMD 下降在 144 週時仍持續者，29% 接受 tenofovir DF 治療的患者其骨密度的 BMD 減少至少 5% 或髖骨的 BMD 至少減少 7%。比較患者中級人數佔 21%。tenofovir DF 組中的 4 例患者和對照組中的 6 例患者有臨床相關的骨折（不包括指骨骨折、近端腕和桡骨的生化指標（血清骨鈣特異性鹼性磷酸酵素、血清鈣鈣素、血清 C-末端羧基和原 N-末端羧基）明顯升高相關，暗示骨轉換率增加。服用 tenofovir DF 的患者血清甲狀腺素濃度和 1,25 維他命 D (VD) 濃度較高，與 tenofovir DF 相關的骨質密度 (BMD) 變化以及生化指標對長期骨健康與未來骨折風險的影響目前尚未知。更詳細資訊，請參照 tenofovir DF 的處方資訊。

已有與服用 tenofovir DF 相關的軟骨病（與近端腎小管腎病相關並可能引起骨病）病例報告【參閱「不良反應」(6.3)】。

- 5.12 抽搐

在接受 efavirenz 治療的病患中僅少發現有抽搐症狀，通常僅在已知有癲癇發作的病患中出現。對於有癲癇發作史的患者，用藥時務必謹慎。

合併接受主要經由肝臟代謝的抗癲癇藥物（例如 phenytoin, carbamazepine 和 phenobarbital) 的患者，可能需定期監測其血藥濃度【參閱「藥物交互作用」(7.3)】。

- 5.13 免疫重建症候群

使用抗反轉錄病毒藥物合併治療（包含 ATRIPLA 的成分）治療的患者中，會報告有免疫重建症候群病例。在抗反轉錄病毒藥物合併治療的開始階段，病菌的免疫系統可能對於慢性或潛留機性感染（例如鳥型結核菌 (Mycobacterium avium) 感染、巨細胞病毒感染、肺囊蟲 (Pneumocystis jirovecii) 肺炎 (PCP) 或肺結核感染），產生不良反應，有必要作進一步評估與治療。

- 5.14 脂肪移位

在接受抗反轉錄病毒藥物治療的患者中，會報告有身體脂肪移位（脂肪分布異常）或累積病例，包括腹部 (中央型) 肥胖、頸部脂肪增多 (水牛肩)、週邊性脂肪、面部消瘦、胸部增大和“類庫辛氏症候群外觀 (cushingoid appearance)”。這些事件的機轉及長期後果目前尚未知，因相關資訊尚未確立。

- 6 不良反應

Efavirenz, *Emtricitabine* 與 *Tenofovir Disoproxil Fumarate*：下列不良反應在仿單的其他部份討論：

- 乳酸中毒/嚴重脂肪變性肝腫大【參閱加方塊的「警告」及「警告與注意事項」(5.1)】。
- 嚴重 B 型肝炎急性惡化【參閱加方塊的「警告」及「警告與注意事項」(5.2)】。
- 精神方面症狀【參閱「警告與注意事項」(5.5)】。
- 神經系統症狀【參閱「警告與注意事項」(5.6)】。
- 新出現腎功能受損或腎功能受損惡化【參閱「警告與注意事項」(5.7)】。
- 皮疹【參閱「警告與注意事項」(5.9)】。
- 骨質密度降低【參閱「警告與注意事項」(5.11)】。
- 免疫重建症候群【參閱「警告與注意事項」(5.13)】。
- 藥物交互作用【參閱「禁忌症」(4.2)、「警告與注意事項」(5.3)和「藥物交互作用」(7)】。

關於 STOCRI (efavirenz), EMTRIVA (emtricitabine) 或 VIREAD (tenofovir DF) 與其他抗反轉錄病毒藥物合併使用的更多安全性資訊，請參閱這些藥物的處方資訊。

- 6.1 臨床試驗中的不良反應

由於臨床試驗是在各種不同且差異較大的條件下執行的，因此某種藥物臨床試驗中出現的不良反應率不能直接與另一種藥物的臨床試驗不良反應率作比較，而且也不能無法反映出臨床試驗時觀察到的發生率。

- 934 號研究

934 號研究是一項開放式對照研究。511 位先未接受過抗反轉錄病毒藥物的患者，接受 emtricitabine + tenofovir DF 合併 efavirenz (N=257) 或者 zidovudine / lamivudine 合併 efavirenz (N=254) 治療。

在 934 號研究中患者普遍出現的不良反應（發生率 ≥10%，任何嚴重等級）包括頭痛、噁心、疲倦、頭痛、頭暈、抑鬱症、失眠、夢遺及皮疹。934 號研究中觀察到的不良反應大致與先前單獨藥物臨床研究中觀察到的不良反應（表 2）一致。

	FTC + TDF + EFV ^a	AZT/3TC + EFV
	N=257	N=254
胃腸道系統異常		
腹瀉		5%
噁心	9%	7%
嘔吐	2%	5%
全身性疾患和投藥部位狀況		
疲憊	9%	8%
感染和寄生蟲感染		
鼻竇炎	8%	4%
上呼吸道感染	8%	5%
鼻咽炎	5%	3%
神經系統疾患		
頭暈	6%	7%
頭暈	8%	7%
精神疾患		
焦慮	5%	4%
抑鬱		7%
失眠	5%	7%
皮膚和皮下組織異常		
皮疹事件 ^b	7%	9%

^a 不良反應的發生率包括臨床試驗中出現下列不良事件，而無論其與研究藥物有何關係。

b. 從研究的第 96 週至第 144 週，接受 emtricitabine / tenofovir DF 合併 efavirenz 治療的病患報告接受 emtricitabine + tenofovir DF 合併 efavirenz。

c. 皮疹事件包括頭痛、頭痛惡化、全身性疾患、失眠、鬱性丘疹、瘙癢及水泡反應。

- 073 號研究

在 073 號研究中，對以前採用抗反轉錄病毒藥物治療表現出穩定抑制療效且過去無病毒反應失敗的患者，隨機分配接受 ATRIPLA 或其給藥方案藥物繼續治療。在 073 號研究中觀察到的不良反應大致與 934 研究相同，並且與 ATRIPLA 成分單獨與其他抗反轉錄病毒藥物合併治療大致相同。

Efavirenz, *Emtricitabine* 或 *Tenofovir Disoproxil Fumarate*

除了上述的 934 號及 073 號研究中的不良反應以外，在分別使用 efavirenz, emtricitabine 或 tenofovir DF 與其他抗反轉錄病毒藥物合併治療的臨床試驗中，也觀察到下列的不良反應。

Efavirenz：接受 efavirenz 的患者中觀察到的最嚴重的不良反應是一些神經系統症狀【參閱「警告與注意事項」(5.6)】、精神方面症狀【參閱「警告與注意事項」(5.5)】和抽搐【參閱「警告與注意事項」(5.9)】。
在一項 144 週未接受過治療的病患使用 efavirenz DF 的研究中，在兩個治療組中都發現了腰部和髖關節的骨密度 (BMD) 降低。在接受 tenofovir DF + lamivudine + efavirenz 的患者中，腰部的 BMD 從基準線導出的平均百分比顯著大於服用 stavudine+ lamivudine + efavirenz 的患者。兩個治療組中髖關節的骨密度 (BMD) 變化相似。在兩個組中，大部分的 BMD 下降出現在研究開始的 24-48 週內。在 BMD 下降在 144 週時仍持續者，29% 接受 tenofovir DF 治療的患者其骨密度的 BMD 減少至少 5% 或髖骨的 BMD 至少減少 7%。比較患者中級人數佔 21%。tenofovir DF 組中的 4 例患者和對照組中的 6 例患者有臨床相關的骨折（不包括指骨骨折、近端腕和桡骨的生化指標（血清骨鈣特異性鹼性磷酸酵素、血清鈣鈣素、血清 C-末端羧基和原 N-末端羧基）明顯升高相關，暗示骨轉換率增加。服用 tenofovir DF 的患者血清甲狀腺素濃度和 1,25 維他命 D (VD) 濃度較高，與 tenofovir DF 相關的骨質密度 (BMD) 變化以及生化指標對長期骨健康與未來骨折風險的影響目前尚未知。更詳細資訊，請參照 tenofovir DF 的處方資訊。

也報告有胰臟炎不良反應。儘管與 efavirenz 的因果關係目前尚不確定，在接受 600 mg efavirenz 的患者中觀察到無症狀血清膽鹼酶升高的比例數顯著高於對照組。

Emtricitabine 與 *Tenofovir Disoproxil Fumarate*：臨床試驗中接受 emtricitabine 或 tenofovir DF 合併其他抗反轉錄病毒藥物治療的患者中，至少 5% 會接受治療或未接受過治療的患者出現的不良反應包括：關節痛、多痛、消化不良、發燒、肌痛、疼痛、疲勞、背痛、感覺異常、週邊神經病變（包括週邊神經炎和精神病變）、肺炎、鼻炎和皮疹事件（包括皮疹、瘙癢、斑性丘疹、瘙癢疹、瘙癢性皮炎、膿皰性皮疹和過敏反應）。

在 emtricitabine 治療的患者，出現皮膚變色的頻率較高。其症狀表現為手掌和（或）腳掌上色素沉着，通常很輕微並且無症狀。其機轉及臨床意義目前尚未知。

- 6.2 實驗室異常

Efavirenz, *Emtricitabine* 與 *Tenofovir Disoproxil Fumarate*：在 934 號研究中觀察到的實驗室異常與先前研究中觀察到的（表 3）一致。

	FTC + TDF + EFV ^a	AZT/3TC + EFV
	N=257	N=254
任何 ≥3 級的實驗室異常	30%	26%
空腹膽固醇 (>240 mg/dL)	22%	24%
肌酸酐酵素		
(男性：>90U/L)	9%	7%
(女性：>84U/L)		
血清尿酸酵素 (>175 U/L)	8%	4%
總血清尿酸 (>550 U/L)	1%	0%
AST		
(男性：>180 U/L)	3%	3%
(女性：>170 U/L)		
ALT		
(男性：>215 U/L)	2%	3%
(女性：>170 U/L)		
血尿素 (<8.0 mg/dL)	0%	4%
高血糖症 (>250 mg/dL)	2%	1%
血尿酸 (>75 mg/dL)	3%	2%
轉氨酶 (≥3 ^b)	<1%	1%
嗜中性白血球 (<7500/mm ³)	3%	5%
空腹中性脂肪 (>750 mg/dL)	4%	2%

a. 從研究的第 96 週至第 144 週，接受 emtricitabine / tenofovir DF 合併 efavirenz 治療的病患報告接受 emtricitabine + tenofovir DF 合併 efavirenz。

b. 轉氨酶包括丙氨酸、門冬氨酸、全身性疾患、失眠、鬱性丘疹、瘙癢及水泡反應。

精神方面異常
頭痛、噁心、妄想、情緒不穩定、躁狂、神經官能病、妄想狂、精神病、自殺
皮膚和皮下組織異常
過敏性皮膚炎
血管異常
潮紅

Emtricitabine：此部份未發現新增上市後不良反應。

Tenofovir Disoproxil Fumarate：

免疫系統異常

 腦膜炎 (包括血管性水腫)

 過敏反應 (包括血管性水腫)

 尿道和變量方面的異常

 乳糜瀉、低鈣血症、低磷酸血症

 咽喉痛、胸部和縱膈異常

 呼吸困難

 腎臟功能系統異常

 腦膜炎、菌物酵素升高、腹痛

 肝膽系統異常

</

Efavirenz：對於感染 HIV-1 的患者，藥物到達血液最高濃度時間約為 3-5 小時，到達穩定血中濃度時間約 6-10 天。在每日接受一次 600 mg efavirenz 的 35 例患者中，標稱 C_{max} 為 12.9 ± 3.7 μM (平均值 ± 標準差)，C_{min} 為 5.6 ± 3.2 μM，AUC 為 184 ± 73 μM·hr。Efavirenz 與人類血漿蛋白(特別是白蛋白)的結合率極高(約 99.5-99.75%)。在給藥 +4°C 加標的 efavirenz 後，14-34%的劑量透過尿液排出(主要以代謝物形式)，並且 16-61%的劑量透過糞便排出(主要以原藥形式)。體外研究顯示，CYP3A 與 CYP2B6 是負責 efavirenz 代謝的主要同工酶形式。已發現 efavirenz 誘導 P450 酶系，導致誘導其本體代謝。單劑量給藥後 efavirenz 的最終半衰期為 52-76 小時，多劑量給藥後為 40-55 小時。

Emtricitabine：口服給藥後，emtricitabine 很快被吸收，最高血液濃度出現在給藥後 1-2 小時。對 20 例感染 HIV-1 的受試者採用多劑量給藥方式口服用藥後，發現穩態血藥 emtricitabine C_{max} 為 1.8 ± 0.7 μg/mL (平均值 ± 標準差)，24 小時給藥間隔的 AUC 為 10.0 ± 3.1 μg·hr/mL。給藥後 24 小時的穩態血藥波谷濃度平均值為 0.09 μg/mL。Emtricitabine 的絕對生物利用度為 93%。在體內，emtricitabine 與人類血漿蛋白的結合率小於 4%，且在 0.02-200 μM 濃度範圍內此結合率不變。進行放射標記的 emtricitabine 治療後，約 68% 劑量排出(口服) 約 13%以代謝物形式排出。Emtricitabine 的代謝物包括 3'-磺氧化物非達維立體藥物及其通過的葡萄糖醛酸共軛體。在腎功能正常的成人體內，emtricitabine 在腎結核過濾及主動腎小管分泌(一定的腎清除率)聯合作用下以 213 ± 89 mL/min (平均值 ± 標準差)的速率清除。單劑量口服後，emtricitabine 的血藥半衰期約為 10 小時。

Tenofovir Disoproxil Fumarate：對感染 HIV-1 的患者空腹劑量口服給藥 300 mg tenofovir DF 後，藥物達到最高血液濃度(C_{max})的時間約 1.0 ± 0.4 小時(平均值 ± 標準差)。C_{max} 與 AUC 值分別為 296 ± 90 ng/mL 與 2287 ± 685 ng·hr/mL。來自 tenofovir DF 的 tenofovir 對受試者的口服生物利用度約為 25%。在體外試驗，tenofovir 與人類血漿蛋白的結合率小於 0.7%，且在 0.01-25 μM 濃度範圍內，此結合率不變。約 70-80% 的 tenofovir 原藥注射劑量在尿中以原形態排出。在腎功能正常的成人體內，tenofovir 在腎結核過濾與主動腎小管分泌(一定的腎清除率)聯合作用下以 243 ± 33 mL/min (平均值 ± 標準差)的速率清除。單劑量口服後，tenofovir 的最終清除半衰期約為 17 小時。

食物對口服吸收的影響

尚未執行食物併存情況下的 ATRIPLA 用藥研究。與空腹狀態給藥比較，將 efavirenz 藥錠隨高脂餐併服可令 efavirenz 的平均 AUC 和 C_{max} 分別升高 28% 和 79%。與空腹狀態比較，將 tenofovir DF 合併 emtricitabine 隨高脂餐或低脂餐服用後，會發現 tenofovir 的平均 AUC 和 C_{max} 分別升高 35% 和 15%，而對 emtricitabine 的暴露量則沒有影響(參照「**用量與用法**」(2)和「**病患用藥諮詢要點**」(17.3))。

特殊族群

種族

Efavirenz：在經研究的不同種族受試者中，發現 *efavirenz* 的藥物動力學特性在各種族之間相似。

Emtricitabine：已確定 *emtricitabine* 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樣本數，來充分確定 tenofovir DF 給藥後在這些族群間的藥物動力學差異。

性別

Efavirenz、**Emtricitabine** 與 **Tenofovir Disoproxil Fumarate**：Efavirenz、emtricitabine 與 tenofovir 的藥物動力學在男性與女性患者中類似。

兒科患者與老年患者

Tenofovir DF 的藥物動力學研究尚未在兒童(不滿 18 歲)患者中執行。Efavirenz 研究尚未在不滿 3 歲或體重小於 13 kg 的小兒患者中執行。而 emtricitabine 研究也尚未在 3 個月至 17 歲範圍內的兒童患者中執行。因此不推薦對兒科患者使用 ATRIPLA。Efavirenz、emtricitabine 和 tenofovir 的藥物動力學尚未在老年(>65 歲)患者中進行充分地評估(參照「**對特定族群的使用**」(8))。

腎功能受損患者

Efavirenz：尚未對腎功能受損患者進行 efavirenz 的藥物動力學研究但是在已發現尿液排出的原型藥物 efavirenz 低於 1%，因此，腎功能受損對清除 efavirenz 的影響應該是非常小的。

Emtricitabine 與 **Tenofovir Disoproxil Fumarate**：在腎功能受損患者中，emtricitabine 和 tenofovir DF 的藥物動力學與在肌酐清除率 >50 mL/min 的患者中，emtricitabine 和 tenofovir 的 C_{max} 與 AUC₀₋₂₄ 會有升高(參照「**警告與注意事項**」(5.7))。

肝功能受損患者

Efavirenz：Efavirenz 的藥物動力學尚未在肝功能受損患者中進行充足的研。 (參照「**警告與注意事項**」(5.10)和「**對特定族群的使用**」(8))。
Emtricitabine：尚未在肝功能受損患者中進行 emtricitabine 的藥物動力學研究，但是已發現肝損不會使 emtricitabine 產生重大的代謝變化，因此肝功能受損的影響應該是有限的。

Tenofovir Disoproxil Fumarate：已在未感染 HIV 的中度至重度肝功能受損患者中進行了 tenofovir DF 300 mg 劑量給藥後的 tenofovir 藥物動力學研究。與肝功能無受損患者比較，肝功能受損患者的 tenofovir 藥物動力學無實質改變。

藥物交互作用評估

所述的藥物交互作用研究是將 efavirenz、emtricitabine 與 tenofovir DF 作為單獨研究藥物執行的研究目前尚未執行 ATRIPLA 的藥物交互作用研究。

Efavirenz：與各種藥物單獨定量給藥比較，efavirenz 和 tenofovir DF 一起給藥不會影響 efavirenz 和 tenofovir 的穩態藥物動力學。尚未執行 efavirenz 與 NRTI (除 zidovudine、lamivudine 和 zidovudine 之外)的特定藥物交互作用研究。臨床上有意義的藥效交互作用不能依賴 NRTI 的清除途徑改變。

已發現 efavirenz 可在體內引起肝酶誘導，從而提高某些由 CYP3A 代謝的藥物的生物轉化。體外研究已顯示，在所觀察到的efavirenz濃度範圍下，會抑制 CYP2C9、CYP2C19和CYP3A4同工酶對藥物(K_m 8.5-17.1 μM)。體外研究中顯示，efavirenz 不抑制 CYP2E1、羧基抑制劑CYP2D6 和 CYP1A2 的濃度提高顯於劑量(但達到上述以上(K_m 82-160 μM)。將 efavirenz 與主要被同功酶轉錄酶 2C9、2C19 和 3A4 代謝的藥物合併用藥時，可能導致這些合併藥物的血液濃度發生變化。誘導 CYP3A 活性的藥物會令 efavirenz 的清除率升高，從而導致其血液濃度降低。

已執行 efavirenz 與其他常用合併藥劑或通常用藥物動力學交互作用探討試驗的藥物的交互作用研究。研究中未觀察到 efavirenz 與 zidovudine、lamivudine、azithromycin、fluconazole、lorazepam、cetrizine 或 paroxetine 之間存在有臨床意義的交互作用。Famotidine 給藥後與 emtricitabine 隨餐服用合併用藥，未對 efavirenz 暴露量產生影響。Efavirenz 合併用藥對 C_{max}、AUC 和 C_{min} 的影響在下列兩表中摘要列出，其中其他藥物對 efavirenz 的影響在表 5 中列出，efavirenz 對其他藥物的影響在表 6 中列出。相關的臨床建議資訊請參照「**藥物交互作用**」(7)。

表 5 藥物交互作用:存在合併用藥時 Efavirenz 的藥物動力學參數變化

合併藥物	合併藥物之劑量 (mg)	Efavirenz 劑量 (mg)	N	Efavirenz 的藥物動力學參數變化百分比 (N=平均值 (90% CI))		
				C _{max}	AUC	C _{min}
Indinavir	800 mg q8h × 14 天	200 mg × 14 天	11	--	--	--

表 6 藥物交互作用:存在 Tenofovir DF 時合併用藥的藥物動力學參數變化

合併藥物	合併藥物之劑量 (mg)	Efavirenz 劑量 (mg)	N	合併藥物的藥物動力學參數 ^{a,b} 變化百分比 (N=平均值 (90% CI))		
				C _{max}	AUC	C _{min}
Rifabutin	300 mg qd × 14 天	600 mg × 14 天	9	↓ 32 (↓ 15 至 ↓ 46)	↓ 39 (↓ 28 至 ↓ 47)	↓ 45 (↓ 31 至 ↓ 56)
Atorvastatin	10 mg qd × 4 天	600 mg × 15 天	14	↓ 14 (↓ 1 至 ↓ 26)	↓ 14 (↓ 34 至 ↓ 1)	↓ 49 (↓ 35 至 ↓ 81)
總體活性(包括代謝物)	每日兩次 × 14 天			↓ 15 (↓ 2 至 ↓ 26)	↓ 32 (↓ 21 至 ↓ 41)	↓ 48 (↓ 35 至 ↓ 64)
Pravastatin	40 mg qd × 4 天	600 mg × 15 天	13	↓ 32 (↓ 59 至 ↓ 12)	↓ 44 (↓ 26 至 ↓ 57)	↓ 19 (↓ 1 至 ↓ 35)
Simvastatin	40 mg qd × 4 天	600 mg × 15 天	14	↓ 72 (↓ 63 至 ↓ 79)	↓ 68 (↓ 62 至 ↓ 73)	↓ 45 (↓ 37 至 ↓ 62)
總體活性(包括代謝物)	每日兩次 × 14 天			↓ 68 (↓ 55 至 ↓ 78)	↓ 60 (↓ 52 至 ↓ 68)	NA ^c

a. 所有交互作用研究均在健康受試者中進行。						
b. 患者每日一次服用 tenofovir DF 300 mg。						
c. 升高 = ↑ 降低 = ↓ 無影響 = --						
d. Reyataz 處方資訊						

在感染 HIV 的患者中，單藥劑 atazanavir 400 mg 用藥觀察到的 atazanavir AUC 值與 C_{min} 值相比較。在 atazanavir 300 mg 中加入 tenofovir DF + ritonavir 100mg 時，分別使其 AUC 值與 C_{min} 值分別增加 2.3 個和 4 倍。

在對治療難題患者的臨床研究中，接受 tenofovir DF 治療的 8 例(共 47 例)(17%)受試者經過 144 週治療後有 K65R 置換其中 7 例置換出現在治療的最初 14 週內，1 例出現在第 96 週。在有治療史的患者中，經過 96 週使用 tenofovir DF 仍病毒控制失敗的 14 例(共 304 例)(5%)患者顯示，對 tenofovir 的藥物敏感性下降約達 1.4 倍(中位數為 2.7)。對發生抗藥性之病毒分離株的基因型分析顯示，HIV-1 反轉錄酶基因中有置換，導致 K65R 氨基酸置換。

Efavirenz：已獲得體外對 efavirenz 的藥物敏感性下降的臨床數據。Efavirenz 臨床研究中最多觀察到的氨基酸置換是 K103N 置換(54%)。在 efavirenz 合併其他抗反轉錄病毒藥物治療仍失敗的患者中，觀察到在氨基酸的 98、100、101、103、106、108、188、190、225、227 和 230 位置出現了一個或多個 RT 置換。其他抗藥性置換速率為：L100I (7%)、K101E/Q/R (14%)、V108I (11%)、G190S/T/A (7%)、P225H (18%) 和 M230I (11%) 置換。

對 efavirenz 的藥物敏感性下降的 HIV-1 分離株 (EC₅₀ 值增大超過 380 倍)在細胞培養選擇時會快速增多。這些出現抗藥的病毒毒株具有型特點是，在 RT 中的 L110I 或 V179D 單次氨基酸置換、L100I/V108I 二重置換及 L100I/V179D/Y181C 三重置換。

Emtricitabine：已在體外和臨床研究中選出對 emtricitabine 具有抗藥性的 HIV-1 分離株。在對這些分離病毒株的基因型分析顯示，對 emtricitabine 的藥物敏感性下降與 HIV-1 反轉錄酶 (RT) 基因密碼子 184 處的置換有關，從而出現賴氨酸 (valine) 或與白氨酸 (isoleucine) 對甲硫氨酸 (methionine) 的氨基酸置換 (M184V/I)。

Tenofovir Disoproxil Fumarate：已選擇體外對 tenofovir 的藥物敏感性下降的 HIV-1 病毒分離株。這些病毒在反轉錄酶中具有 K65R 置換，並且顯示對 tenofovir 的藥物敏感性下降 2-4 倍。

交互抗藥性

Efavirenz、**Emtricitabine** 與 **Tenofovir Disoproxil Fumarate**：已在 NNRTI 中發現存在交互抗藥性。也在某些 NRTI 中發現有交互抗藥性。因併用 emtricitabine 和 tenofovir 引起的 M184V/I 和 (或) K65R 置換，也以 tenofovir 併用 lamivudine 或 emtricitabine 及併用 abacavir 或 didanosine 但治療失敗的受試患者中的 HIV-1 病毒分離株中觀察到。因此，在病毒具有一個或以上全部氨基酸置換的患者中，就有可能出現這些藥物的交互抗藥性。

Efavirenz：先前發現的對 efavirenz 有抗藥性的臨床分離株也在表現型上在體外對 delavirdine 和 nevirapine 有抗藥性(與基準對比)。有 NNRTI 抗藥性相關置換 (A98G、L100I、K101E/P、K103N/S、V106A、Y181X、Y188X、G190X、P22 5H、F227L 或 M230L) 的 delavirdine 及 (或) nevirapine 有抗藥性的臨床分離株，在體外也顯示出對 efavirenz 的藥物敏感性下降。體外測試中對 NRTI 有抗藥性的病毒分離株有超過 90% 也對 efavirenz 具有藥物敏感性。

併發藥物	併發藥物之劑量 (mg) / 給藥方法 ^{a,b}	Tenofovir DF 給藥方法 ^{a,b}	N	與 Didanosine 400 mg 或 800 mg 劑量相比的變化百分比 (N=平均值 (90% CI))	
				C _{max}	AUC
替替錠		服用 didanosine 後 1 小時內空腹	14	↑ 28 (↑ 11 至 ↑ 48)	↑ 44 (↑ 31 至 ↑ 59)
隨餐膠囊		服用 didanosine 後 2 小時後空腹	26	↑ 48 (↑ 25 至 ↑ 76)	↑ 48 (↑ 31 至 ↑ 67)
400 次/空腹		與 didanosine 同時服用	6	↑ 64 (↑ 41 至 ↑ 89)	↑ 70 (↑ 43 至 ↑ 90)
400 次/進食		服用 didanosine 後 2 小時後空腹	28	↓ 10 (↓ 22 至 ↓ 3)	--
250 次/空腹		與 didanosine 同時服用	28	--	↑ 14 (0 至 ↑ 31)
250 次/進食		與 didanosine 同時服用	28	↓ 29 (↓ 19 至 ↓ 16)	↓ 11 (↓ 23 至 ↓ 2)

a. 所有交互作用研究均在健康受試者中進行。

b. 患者每日一次服用 tenofovir DF 300 mg。

c. 升高 = ↑ 降低 = ↓ 無影響 = --

d. 與依替米特併服藥物為 373 kcal，20% 脂肪。

e. 包括 4 例服用劑量為 600 mg 接受 did 250 mg 劑量的患者。

合併藥物	合併藥物之劑量 (mg)	Efavirenz 劑量 (mg)	N	Efavirenz 的藥物動力學參數 ^{a,b} 變化百分比 (N=平均值 (90% CI))		
				C _{max}	AUC	C _{min}
Atazanavir	400 mg qd 隨低脂食物併服，第 1-20 天	600 mg qd 隨低脂食物併服，第 7-20 天	27	↓ 59 (↓ 49 至 ↓ 67)	↓ 74 (↓ 68 至 ↓ 78)	↓ 93 (↓ 90 至 ↓ 95)
Indinavir	400 mg qd 第 1-6 天，然後 200 mg qd 第 7-20 天，合併 ritonavir 100 mg qd 隨低脂食物併服	600 mg qd 2h，合併 ritonavir 100 mg qd 隨低脂食物併服，第 7-20 天	13	↑ 14 ^c (↓ 17 至 ↑ 58)	↑ 39 ^d (↓ 12 至 ↑ 98)	↑ 48 ^e (↓ 23 至 ↑ 78)
Indinavir	1000 mg q8h × 10 天	600 mg × 10 天	20	--	--	--
	早上劑量後			-- ^f (↓ 28 至 ↓ 39)	↓ 52 ^f (↓ 37 至 ↓ 65)	↓ 51 ^f (↓ 35 至 ↓ 67)
	下午劑量後			-- ^f (↓ 26 至 ↓ 46)	↓ 47 ^f (↓ 31 至 ↓ 57)	↓ 57 ^f (↓ 41 至 ↓ 73)
	晚上劑量後			↓ 29 ^f (↓ 11 至 ↓ 43)	↓ 46 ^f (↓ 37 至 ↓ 54)	↓ 57 ^f (↓ 50 至 ↓ 63)
Lopinavir/ritonavir	400/100 mg q12h × 9 天	600 mg × 9 天	11 ^g	-- ^h (↓ 38 至 ↑ 3)	↓ 39 ⁱ (↓ 36 至 ↓ 42)	↓ 39 ⁱ (↓ 3 至 ↓ 62)
Neftinavir	750 mg q8h × 7 天	600 mg × 7 天	10	↓ 21 (↓ 10 至 ↓ 33)	↓ 20 (↓ 18 至 ↓ 34)	--
Metabolite AG-1402				↓ 40 (↓ 32 至 ↓ 48)	↓ 37 (↓ 25 至 ↓ 48)	↓ 43 (↓ 31 至 ↓ 59)
Ritonavir	500 mg q12h × 8 天	600 mg × 10 天	11			
	上午劑量後			↓ 24 (↓ 12 至 ↓ 38)	↓ 18 (↓ 1 至 ↓ 33)	↓ 42 (↓ 31 至 ↓ 89)
	下午劑量後			--	--	↓ 24 (↓ 3 至 ↓ 50)
Saquinavir SGCs	1200 mg q8h × 10 天	600 mg × 10 天	12	↓ 50 (↓ 45 至 ↓ 66)	↓ 62 (↓ 51 至 ↓ 74)	↓ 56 ^j (↓ 46 至 ↓ 67)

a. 無可用性的 90% CI

b. 患者每日一次服用 tenofovir DF 300 mg。

c. 升高 = ↑ 降低 = ↓ 無影響 = --

d. 與單藥劑 atazanavir 400 mg 相比較。

e. Indinavir 比此劑量為 800 mg q8h × 10 天。

f. 併行服用替替錠及 lopinavir + ritonavir 分離的人數。單劑量 efavirenz 分離的人數。

g. Lopinavir 劑量。Ritonavir 100 mg q12h 的藥物動力學與併用 efavirenz 的影響。

h. 95% CI

i. 較即期服用

j. 無可用性的 90% CI

k. 相對於Voriconazole連續穩定狀態(第 1 天 400 mg，然後 200 mg po q12h 2 天)。

l. 因藥效資料有限不可用

Emtricitabine 與 **Tenofovir Disoproxil Fumarate**：與各種藥物單獨定量給藥比較，emtricitabine 和 tenofovir DF 一起給藥不會影響 emtricitabine 和 tenofovir 的穩態藥物動力學。

體內及臨床藥物動力學之藥物交互作用研究已表明，有關 emtricitabine 和 tenofovir 與其他藥物之間以 CYP 介導的交互作用可能性很低。

Emtricitabine 和 tenofovir 主要透過腎臟的腎結核過濾及主動腎小管分泌進行排泄。未觀察到腎臟排泄競爭引起的藥物間的交互作用，但是 emtricitabine 和 tenofovir DF 與透過主動腎小管分泌排除的藥物合併用藥時，可能會引起藥物敏感性、tenofovir 及 (或) 合併用藥的濃度升高。

使腎功能降低的藥物可能會使 emtricitabine 及 (或) tenofovir 的濃度升高。

尚未觀察到 emtricitabine 與 famciclovir、indinavir、stavudine、tenofovir DF 及 zidovudine 之間存在有重要臨床意義的藥物交互作用。同樣地，在對健康志願受試者進行的研究中，尚未觀察到 tenofovir DF 與 abacavir、emtricitabine、tenofovir、entecavir、indinavir、lamivudine、lopinavir/ritonavir、methadone、neftinavir、口服避孕藥、rbavirin、saquinavir/ritonavir 或 tacrolimus 之間存在有重要臨床意義的藥物交互作用。

研究顯示受 methadone 維持治療或口服避孕藥或單劑量 ribavirin 的 HIV 陰性受試者進行多劑量給藥後，tenofovir 的穩態藥物動力學與先前研究觀察到的相似，表示這些藥物與 tenofovir DF 之間不存在有重大臨床意義的藥物交互作用。

合併用藥對 tenofovir 的 C_{max}、AUC 及 C_{min} 產生的影響在表 7 中列出。合併使用 tenofovir DF 對於合併用藥的 C_{max}、AUC 及 C_{min} 產生的影響在表 8 和表 9 中列出。

 表 7 藥物交互作用:存在合併用藥時 Tenofovir 的藥物動力學參數變化^{a,b}

合併藥物	合併藥物之劑量 (mg)	N	Tenofovir 的藥物動力學參數變化百分比 (N=平均值 (90% CI))	
			C _{max}	C _{min}
Atazanavir (口服)	400 / 次	25	--	--
Didanosine (口服錠)	250 或 400，每日 1 次 × 7 天	14	--	--
Lopinavir /ritonavir	400/100，每日 2 次 × 14 天	24	--	--
a. 所有交互作用研究均在健康受試者中進行。				
b. 患者每日一次服用 tenofovir DF 300 mg。				
c. 升高 = ↑ 降低 = ↓ 無影響 = --				
d. Reyataz 處方資訊				

抗藥性

Efavirenz、**Emtricitabine** 與 **Tenofovir Disoproxil Fumarate**：已在體外和臨床研究中挑出對 emtricitabine 和 tenofovir 獲方藥物敏感性下降的 HIV-1 病毒分離株，對這些病毒分離株進行基因型分析時發現，在病毒反轉錄酶中有 M184V/I 和 (或) K65R 氨基酸置換。

在對治療難題患者的臨床研究(934 號研究，參照「**臨床研究**」(14))中，已對來自所有病毒控制失敗的治療難題患者的 HIV-1 病毒分離株進行抗藥性分析，這些患者在第 144 週的 HIV-1 RNA 病毒載量低於 400 copies/mL 或者較早中止了研究。對 efavirenz 的基因型抗藥性(主要是 K103N 置換)所形成的最常見的抗藥性形式是。在 emtricitabine + tenofovir DF 治療組中有 13 例(共 19 例)受試患者出現 efavirenz 抗藥性，在 zidovudine / lamivudine 固定劑量合併用藥治療分組中有 21 例(共 29 例)受試患者出現抗藥性。分別在 emtricitabine + tenofovir DF 分組和 zidovudine / lamivudine 分組中觀察到 2 例(共 19 例)和 10 例(共 29 例)受試患者病毒分離株中有 emtricitabine 和 lamivudine 抗藥性相關的 M184V 氨基酸置換。934 號研究經過 144 週後，透過標準基因型分析時，未發現有患者在其 HIV-1 中形成可測到的 K65R 置換。

對已有治療史並表現出穩定抑制療效及此前無治療失敗史的患者進行的臨床研究 [073 號研究，參照「**臨床研究**」(14)] 中僅得到了有限的抗藥性資料，這是在因為在 ATRIPLA 治療分組中僅觀察到有 3 例發生抗藥性患者。

在對治療難題患者的臨床研究中，接受 tenofovir DF 治療的 8 例(共 47 例)(17%)受試者經過 144 週治療後有 K65R 置換其中 7 例置換出現在治療的最初 14 週內，1 例出現在第 96 週。在有治療史的患者中，經過 96 週使用 tenofovir DF 仍病毒控制失敗的 14 例(共 304 例)(5%)患者顯示，對 tenofovir 的藥物敏感性下降約達 1.4 倍(中位數為 2.7)。對發生抗藥性之病毒分離株的基因型分析顯示，HIV-1 反轉錄酶基因中有置換，導致 K65R 氨基酸置換。

Efavirenz：已獲得體外對 efavirenz 的藥物敏感性下降的臨床數據。Efavirenz 臨床研究中最多觀察到的氨基酸置換是 K103N 置換(54%)。在 efavirenz 合併其他抗反轉錄病毒藥物治療仍失敗的患者中，觀察到在氨基酸的 98、100、101、103、106、108、188、190、225、227 和 230 位置出現了一個或多個 RT 置換。其他抗藥性置換速率為：L100I (7%)、K101E/Q/R (14%)、V108I (11%)、G190S/T/A (7%)、P225H (18%) 和 M230I (11%) 置換。

對 efavirenz 的藥物敏感性下降的 HIV-1 分離株 (EC₅₀ 值增大超過 380 倍)在