

韋立得 膜衣錠 VEMLIDY®(tenofovir alafenamide)

衛部藥輸字第 027086 號

本藥須由醫師處方使用

警語：停止治療後B型肝炎嚴重急性惡化

停用抗B型肝炎藥物(包括VEMLIDY)可能會導致B型肝炎嚴重急性惡化。對停用抗B型肝炎藥物(包括VEMLIDY)的病人，應嚴密監測肝功能，並進行臨床與實驗室追蹤至少數個月。在適合的情況下，可能須重新開始使用抗B型肝炎藥物【**參見警語及注意事項 (5.1)**】。

1 適應症與用途

VEMLIDY適用於治療代償性（Compensated）成人慢性B型肝炎。

2 劑量與用法

2.1 開始使用VEMLIDY前應先進行的檢驗

在開始使用VEMLIDY之前，應檢測病人是否患有HIV-1感染症。不可單獨使用VEMLIDY治療HIV-1感染症病人【**參見警語及注意事項 (5.2)**】。在開始使用VEMLIDY之前與治療期間，於臨床上適合的時程中，所有病人都應評估其血清肌酸酐、估計肌酸酐廓清率、尿糖及尿蛋白；有慢性腎臟疾病的病人，血磷也要加以評估【**參見警語及注意事項 (5.3)**】。

2.2 成人建議劑量

VEMLIDY的建議劑量為每日一次隨食物口服25 毫克（一錠）【**參見臨床藥理學 (11.3)**】。

2.3 腎功能不全病人的劑量

對於估計肌酸酐廓清率高於或等於 15 毫升／分鐘的病人，或末期腎病（ESRD，估計肌酸酐廓清率低於 15 毫升／分鐘）但接受長期血液透析的病人，並不須調整VEMLIDY的劑量。血液透析當日，待血液透析治療完成後再投與VEMLIDY。VEMLIDY不建議用於末期腎病且未接受長期血液透析的病人【**參見特殊族群之使用 (8.5)與臨床藥理學 (11.3)**】。

2.4 肝功能不全病人的劑量

對輕度肝功能不全（Child-Pugh A）的病人，並不須調整VEMLIDY的劑量。VEMLIDY不建議用於失代償性（Child-Pugh B或C）肝功能不全的病人【**參見特殊族群之使用 (8.6)與臨床藥理學 (11.3)**】。

3 劑型與含量規格

錠劑：25 毫克tenofovir alafenamide（相當於28 毫克tenofovir alafenamide fumarate）－黃色的圓形膜衣錠，錠劑的一面刻有「GSJ」字樣，另一面刻有「25」字樣。

4 禁忌

無。

5 警語及注意事項

5.1 停止治療後B型肝炎嚴重急性惡化

停用抗B型肝炎藥物(包括VEMLIDY)可能會導致B型肝炎嚴重急性惡化。對停用VEMLIDY的病人，應予以嚴密監視，停止治療後並應進行臨床與實驗室追蹤至少數個月。在適合的情況下，可能須重新開始使用抗B型肝炎藥物。

5.2 合併感染HBV與HIV-1之病人發生HIV-1抗藥性的風險

由於會有發生HIV-1抗藥性的風險，因此不建議單獨使用VEMLIDY治療HIV-1感染症。VEMLIDY用於合併感染HBV與HIV-1之病人的安全性與療效尚未確立。對所有感染HBV的病人，開始使用治療VEMLIDY前都應先進行HIV抗體檢測，若結果為陽性，則應採用建議用於合併感染HIV-1之病人的適當抗反轉錄病毒藥物合併療法。

5.3 新發生的腎功能受損或腎功能受損惡化

在動物毒理學研究與人體試驗中都會有在使用tenofovir前驅藥時發生腎功能受損的報告，包括發生急性腎衰竭與Fanconi氏症候群（腎小管受損合併重度低磷酸鹽血症）的病例。在VEMLIDY的臨床試驗中，並無任何發生Fanconi氏症候群或近端腎小管病變（PRT）的病例。使用tenofovir前驅藥治療且腎功能受損的病人，以及使用腎毒性藥物(包括非類固醇抗炎藥)治療的病人，發生腎臟相關不良反應的風險都會升高【**參見藥物交互作用 (7.2)**】。

在開始使用VEMLIDY之前與治療期間，在臨床狀況適合的時程中，所有病人都應評估其血清肌酸酐、估計肌酸酐廓清率、尿糖及尿蛋白。如果病人出現具臨床意義的腎功能降低現象或有發生Fanconi氏症候群的跡象，應停用VEMLIDY。

5.4 乳酸中毒/嚴重肝臟腫大合併脂肪肝

核苷類似物(包括tenofovir DF，另一個tenofovir的前驅藥)單獨使用或與其他抗反轉錄病毒藥物合併使用時，曾有發生乳酸中毒及嚴重肝臟腫大合併脂肪肝(包括死亡病例)的報告。任何病人只要臨床或實驗室檢驗結果顯示發生乳酸中毒或明顯的肝毒性(可能包括肝臟腫大及脂肪肝，即使沒有明顯的轉胺酶升高現象)，都應暫停使用VEMLIDY治療。

6 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：

- B型肝炎嚴重急性惡化【**參見加框警語和警語及注意事項 (5.1)**】。
- 新發生的腎功能受損或腎功能受損惡化【**參見警語及注意事項 (5.3)**】。
- 乳酸中毒/嚴重肝臟腫大合併脂肪肝【**參見警語及注意事項 (5.4)**】。

6.1 臨床試驗的經驗

由於臨床試驗的進行條件差異極大，因此，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。

患有慢性B型肝炎與代償性肝病之成人受試者中的不良反應

VEMLIDY之安全性評估的依據為2項針對患有慢性B型肝炎合併代償性肝病之成人受試者所進行之隨機、雙盲、活性藥物對照試驗（研究108與研究110）中之1298位受試者的96週資料分析的整合資料。共有866位受試者接受每日一次VEMLIDY 25 毫克的治療【**參見臨床研究 (13.1)**】。更多的安全性評估資料來自於研究108與研究110中持續接受原雙盲藥品至120週的受試者，以及於96至120週開放性試驗階段接受VEMLIDY治療的受試者（原本就接受VEMLIDY治療的受試者有361位，在96週時由TDF轉為VEMLIDY治療的受試者有180位）。

依據96週的分析結果，接受VEMLIDY治療的受試者中，最常見且發生率高於10％的不良反應（所有等級）是頭痛。因發生任何嚴重程度之不良反應而停止使用VEMLIDY或TDF治療的受試者比例分別為1.5％與0.9％。表1列出了在VEMLIDY組中之發生頻率高於或等於5％之不良反應（所有等級）的發生頻率。

表1 在研究108與110中，有≥5％患有慢性HBV感染症與代償性肝病之受試者通報的不良反應^a（所有等級（96週分析^b）

	VEMLIDY（N=866）	Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF)（N=432）
頭痛	12%	10%
腰痛 ^c	9%	6%
咳嗽	8%	8%
背痛	6%	6%
疲倦	6%	5%
噁心	6%	6%
關節痛	5%	6%
腹瀉	5%	5%
消化不良	5%	5%

^a 不良反應的發生頻率係以所有於治療期間出現的不良事件為基礎，不論其與研究藥物間的關聯性為何。

^b 雙盲試驗階段

^c 包括腰痛、上腹痛、下腹痛及腹觸痛

在研究108和110中，低於5％的受試者曾發生的其它不良反應包括嘔吐、皮疹和腸胃脹氣。受試者持續接受VEMLIDY雙盲治療至120週所表現的安全性與第96週時相似。受試者於開放性試驗階段繼續接受VEMLIDY治療至120週所表現的安全性與第96週時由TDF轉為VEMLIDY治療的受試者相似。

腎臟實驗室檢驗

在一項針對研究108與110中患有慢性B型肝炎且基礎估計肌酸酐廓清率中位數為106與105毫升／分鐘（分別為VEMLIDY組與TDF組）之成人受試者所進行的整合分析中，在96週時，兩個治療組的平均血清肌酸酐都升高了不到0.1 mg/dL，血磷中位數則都降低了0.1 mg/dL。在VEMLIDY組中，96週時的估計肌酸酐廓清率相較於基礎值之變化的中位數為-1.2毫升／分鐘，在接受TDF治療的受試者中則為-4.8 毫升／分鐘。

研究108與研究110中，於96週後仍持續進行雙盲試驗的受試者，不論是試驗組或對照組，在120週時的腎臟實驗室檢驗數值皆與96週時相近。進入開放性試驗階段的病人，第96週與120週eGFR變化的中位數：繼續使用VEMLIDY組為-0.6 毫升／分鐘、於96週時由TDF改為VEMLIDY組為1.8 毫升／分鐘。於96週後繼續使用VEMLIDY或由TDF改為VEMLIDY，兩組受試者在120週時的血中肌酸酐平均值及血磷中位數與96週時相似。

目前並不確知VEMLIDY與TDF之間的這些腎臟實驗室檢驗變化對不良反應發生頻率的長期臨床意義。

骨質密度影響

在一項針對研究108與110所進行的整合分析中，利用雙能量X光吸收儀（DXA）進行評估的結果顯示，在VEMLIDY組中，第96週的腰椎骨質密度（BMD）相較於基礎值的平均百分比變化為-0.7％，TDF組則為-2.6％，就全體骨而言則分別為-0.3％與-2.5％。在第96週時，有11％的VEMLIDY組受試者及25％的TDF組受試者出現腰椎BMD降低5％（含）以上的現象。在第96週時，有5％的VEMLIDY組受試者及13％的TDF組受試者出現股骨頸BMD降低7％（含）以上的現象。

在研究108及110中，於96週之後仍持續進行雙盲試驗的受試者，不論是試驗組或對照組，在120週時BMD變化百分比的平均值與96週時相當。兩個研究中，進入開放性試驗階段的受試者，120週與96週比較，繼續使用VEMLIDY組的腰椎與全髖骨BMD變化百分比的平均值分別為0.6％及0％，於96週時由TDF改為VEMLIDY組的腰椎與全髖骨BMD變化百分比的平均值則分別為1.7％及0.6％。目前並不確知這些BMD變化的長期臨床意義。

實驗室檢驗異常

在研究108與110中，有至少2％接受VEMLIDY治療之受試者發生的實驗室檢驗異常（第3-4級）的發生頻率如表2所示。

表2 在研究108與110中，有≥2％患有慢性HBV感染症與代償性肝病之受試者通報的實驗室檢驗異常（第3-4級）（96週分析^a）

實驗室參數異常 ^b	VEMLIDY（N=866）	Tenofovir Disoproxil Fumarate（N=432）
ALT（>5×ULN）	8%	10%
LDL膽固醇（空腹）(>190mg/dL)	6%	1%
糖尿（>3+）	5%	2%
AST（>5×ULN）	3%	5%
肌酸激酶（≥10.0×ULN）	3%	3%
血清澱粉酶（>2.0×ULN）	3%	3%

ULN：正常值的上限

^a 雙盲試驗階段

^b 發生頻率係以於治療期間出現的實驗室檢驗異常為基礎。

在雙盲試驗96週期間，VEMLIDY組的ALT濃度驟升（定義：不論是否有相關症狀，連續兩次回診檢測的ALT血中濃度經確認高於2倍基礎值且高於10倍正常值上限）整體發生率為0.6％，與TDF組（0.9％）相當。ALT濃度驟升通常與同時發生的膽紅素升高無關，膽紅素升高發生於開始治療後的12週內，且解決後不會再發生。根據120週的分析，在開放性試驗階段繼續接受VEMLIDY治療的受試者，其實驗室檢驗異常的發生率與在第96週從TDF改為VEMLIDY的受試者相似。

澱粉酶與脂肪酶升高及胰臟炎

在研究108與110中，於第96週時，有8位使用VEMLIDY治療且有澱粉酶濃度升高現象的受試者出現相關的症狀，如噁心、下背痛、腹部觸痛疼痛脹氣、膽源性胰臟炎及胰臟炎。在這8位受試者中，有2位因澱粉酶及/或脂肪酶升高而停用VEMLIDY；其中1位受試者在重新開始使用VEMLIDY之後再度發生不良事件。並無任何使用tenofovir disoproxil fumarate治療的受試者出現相關的症狀或停止治療。從96週至120週期間，在開放性試驗階段繼續接受VEMLIDY治療的受試者中，新增1位受試者發生澱粉酶濃度升高並出現相關症狀；從TDF改為VEMLIDY的受試者中，則無新增澱粉酶濃度升高病例。

血脂

使用VEMLIDY與使用tenofovir disoproxil fumarate治療之受試者中的總膽固醇、HDL膽固醇、LDL膽固醇、三酸甘油脂及總膽固醇-HDL比值相較於基礎值的變化如表3所示。

表3 血脂異常：在研究108與110中，患有慢性HBV感染症與代償性肝病之受試者中的血脂參數相較於基礎值的平均變化（96週分析）

	VEMLIDY（N=866）		Tenofovir Disoproxil Fumarate（N=432）	
	基礎值	第96週	基礎值	第96週
	mg/dL	變化 ^a	mg/dL	變化 ^a
總膽固醇（空腹）	188 [n=835]	-1 [n=742]	193 [n=423]	-25 [n=368]
HDL-膽固醇（空腹）	60 [n=835]	-5 [n=740]	61 [n=423]	-12 [n=368]
LDL-膽固醇（空腹）	116 [n=835]	+7 [n=741]	120 [n=423]	-10 [n=368]
三酸甘油脂（空腹）	102 [n=836]	+13 [n=743]	102 [n=423]	-7 [n=368]
總膽固醇-HDL比值	3 [n=835]	0 [n=740]	3 [n=423]	0 [n=368]

^a 相較於基礎值的變化乃是有基礎值及第96週檢測值之受試者本身的相較於基礎值之變化的平均值。

在開放性試驗階段，繼續接受VEMLIDY治療的受試者，第120週的血脂參數與第96週時相似。從TDF改為VEMLIDY的受試者，第96週至第120週各血脂參數平均值的變化則分別為：總膽固醇23 mg/dL、HDL-膽固醇5 mg/dL、LDL-膽固醇16 mg/dL、三酸甘油脂30 mg/dL、總膽固醇-HDL比值0 mg/dL。

6.2上市後使用經驗

VEMLIDY核准上市後，曾有下列事件報告。由於這些自發性報告來源為未經確認病人數的族群，因此不太可能估計其發生率或建立其與使用藥品的因果關係。

皮膚及皮下組織異常

血管性水腫、蕁麻疹

7 藥物交互作用

7.1 其他藥物對VEMLIDY造成影響的可能性

VEMLIDY乃是P醣蛋白（P-gp）與BCRP的作用受質。會強效影響P-gp與BCRP之活性的藥物可能會導致tenofovir alafenamide的吸收發生變化（參見表4）。會誘導P-gp之活性的藥物預期會降低tenofovir alafenamide的吸收，從而導致tenofovir alafenamide的血中濃度下降，這可能會導致VEMLIDY的療效喪失。將VEMLIDY和其他會抑制P-gp與BCRP的藥物合併投予可能會提高tenofovir alafenamide的吸收及血中濃度。

7.2 會影響腎功能的藥物

由於tenofovir主要都是經由腎臟的腎絲球體過濾作用與腎小管主動分泌作用排出體外，因此，將VEMLIDY和會降低腎功能或競爭腎小管主動分泌作用的藥物併用可能會升高tenofovir及其他經由腎臟排除之藥物的濃度，這可能會升高發生不良反應的風險。透過腎小管主動分泌作用排出體外的藥物包括但不限於acyclovir、cidofovir、ganciclovir、valacyclovir、valganciclovir、aminoglycosides（如gentamicin）、以及高劑量或多種NSAIDs【**參見警語及注意事項 (5.3)**】。

7.3 已確立及其他可能值得注意的交互作用

已確立或可能具臨床意義的藥物交互作用如表4所列。在此論及的藥物交互作用乃是以針對tenofovir alafenamide所進行的研究為基礎，或是預期使用VEMLIDY時可能會發生的藥物交互作用【關於交互作用的程度，請參見**臨床藥理學 (11.3)**】。在此並未提供與HIV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emtricitabine/tenofovir alafenamide之仿單中關於與HIV抗反轉錄病毒藥物間之交互作用的說明）。此表係列出可能值得注意的交互作用，但並未完全列出。

表4 已確立及其他可能值得注意的藥物交互作用^a

併用藥物類別：藥物名稱	對濃度的影響 ^b	臨床意見
抗癲癇藥物：carbamazepine ^{c*} oxcarbazepine ^c phenobarbital ^c phenytoin ^c	↓ tenofovir alafenamide	與carbamazepine併用時，應將tenofovir alafenamide的劑量提高至2錠每日一次。不建議將VEMLIDY與oxcarbazepine、phenobarbital或phenytoin併用。
分支支桿菌藥物：rifabutin ^c rifampin ^c rifapentine ^c	↓ tenofovir alafenamide	不建議將VEMLIDY與rifabutin、rifampin或rifapentine併用。
草藥製劑：聖約翰草 ^c （貫葉連翹）	↓ tenofovir alafenamide	不建議將VEMLIDY與聖約翰草併用。

^a 此表並未完全列出所有的資料。

^b ↓ = 降低。

^c 表示已進行過藥物交互作用研究。

* P-gp誘導劑

7.4 與VEMLIDY不會發生具臨床意義之交互作用的藥物

根據以VEMLIDY所進行的藥物交互作用研究，與下列藥物併用時，並未發現任何具臨床意義的藥物交互作用：ethinyl estradiol、ledipasvir/sofosbuvir、midazolam、norgestimate、sertraline、sofosbuvir、sofobuvir/velpatasvir以及sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir。

8 特殊族群之使用

8.1 懷孕

風險摘要

目前並無任何對孕婦使用VEMLIDY的人體試驗資料可據以確認發生不良胎兒發育結果的藥物相關風險。在動物試驗中，於器官發生期間投予tenofovir alafenamide時，在與VEMLIDY每日建議劑量所達到之tenofovir alafenamide暴露量相等或相當於其51 倍的暴露量下（分別為大鼠與兔子），並未發現任何不良發育影響【**參見試驗資料**】。持續投予TDF（tenofovir disoproxil fumarate）至哺乳期時，在約相當於VEMLIDY每日建議劑量所達到之暴露量的12 倍的tenofovir暴露量下，在子代中並未發現任何不良影響。

目前並不確知本品之適用族群發生重大出生缺陷與流產的背景風險。就美國的一般人口而言，在經過臨床確認的懷孕人口中，發生重大出生缺陷與流產的估計背景風險分別為2-4％與15-20％。

試驗資料

動物試驗資料

在大鼠和兔子所進行的胚胎胎兒發育研究中，並未發現任何生育力受損或胎兒受到危害的證據。大鼠和兔子的胚胎胎兒NOAEL劑量（無明顯不良反應劑量）所達到的tenofovir alafenamide暴露量分別與人類在每日建議劑量下所達到的暴露量相當及高出51 倍。Tenofovir alafenamide會快速轉化成tenofovir；在大鼠和兔子中所觀察到的tenofovir暴露量要比人類在每日建議劑量下所達到的暴露量高出54 倍（大鼠）與85 倍（兔子）。

曾對懷孕的大鼠（25、100或250 毫克/公斤/日）和兔子（10、30或100 毫克/公斤/日）在器官發生期間（分別為懷孕第6至17 天，以及第7至20 天）以口服投予tenofovir alafenamide。在大鼠和兔子的試驗中，在約與人類於VEMLIDY之每日建議劑量下所達到之暴露量相當（大鼠）及高出51 倍（兔子）的tenofovir alafenamide暴露量下，並未發現任何胚胎胎兒不良影響。Tenofovir alafenamide會快速轉化成tenofovir；在大鼠和兔子中所觀察到的tenofovir暴露量分別要比人類在每日建議劑量下所達到的tenofovir暴露量高出54 倍（大鼠）與85 倍（兔子）。由於tenofovir alafenamide會快速轉化成tenofovir，且對大鼠和鼩鼠投予tenofovir alafenamide後所達到的tenofovir暴露量較投予TDF（另一種tenofovir前驅藥）時低，因此僅曾以TDF進行過一項大鼠出生前/後發育研究。持續投予最高達600 毫克/公斤/日的劑量至哺乳期：在懷孕第7 天【及哺乳第20 天】時，在較人類於VEMLIDY之每日建議劑量下所達到之暴露量高出約12[18]倍的tenofovir暴露量下，在子代中並未發現任何不良影響。

8.2 授乳

風險摘要

目前並不確知VEMLIDY及其代謝物是否會出現於人類的乳汁中、影響乳汁生成作用或對餵哺母乳的嬰兒造成影響。投予TDF之後，tenofovir已證實會出現於哺乳之大鼠及恆河猴的乳汁中【**參見試驗資料**】。目前並不確知tenofovir alafenamide是否會出現於動物的乳汁中。應一併考慮餵哺母乳對於發育與健康之效益、母親對VEMLIDY的臨床需求，以及VEMLIDY或母親的基礎疾病對餵哺母乳之嬰兒的任何可能不良影響。

試驗資料

動物試驗資料

大鼠與猴子的研究顯示，tenofovir會分泌進入乳汁。口服投予TDF（最高達600 毫克/公斤/日）之後，tenofovir會分泌進入哺乳大鼠的乳汁中，在哺乳第11 天時，投予最高劑量之動物乳汁濃度最高約為血漿濃度中位數的24％【**參見試驗資料 (8.1)**】。皮下注射單劑（30 毫克/公斤）tenofovir之後，tenofovir會分泌進入哺乳猴子的乳汁中，濃度最高約為血漿濃度的4％，所達到的暴露量（AUC）約為血漿暴露量的20％。

8.3 兒童之使用

VEMLIDY用於18歲以下之兒童病人的安全性及有效性尚未確立。

8.4 老年人之使用

VEMLIDY的臨床試驗並未收納足夠的65歲（含）以上的受試者，因此無法確認其治療反應是否不同於較年輕的受試者。

8.5 腎功能不全

對輕度、中度或重度腎功能不全的病人，或長期血液透析的末期腎病（估計肌酸酐廓清率低於15 毫升／分鐘）病人，並不須調整VEMLIDY的劑量。血液透析治療當日，待血液透析治療完成後再投與VEMLIDY【**參見用法用量 (2.3)**】。

在一個開放性的臨床試驗中，55 位感染HIV-1且長期接受受血液透析治療的末期腎病（以Cockcroft-Gault法估計肌酸酐廓清率低於15 毫升／分鐘）成年受試者接受elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide 150/150/200/10 mg的治療，以研究tenofovir alafenamide的藥動學特性及安全性。此複方中10 mg tenofovir alafenamide的暴露量相當於tenofovir alafenamide 25 mg單方【**參見臨床藥理學 (11.3)**】。試驗中，受試者的安全性表現與預期的一致。VEMLIDY不建議使用於未接受長期血液透析的末期腎病（以Cockcroft-Gault法估計肌酸酐廓清率低於15 毫升／分鐘）病人，因為VEMLIDY對此族群病人的安全性尚未建立【**參見用法用量 (2.3)、臨床藥理學 (11.3)**】。

8.6 肝功能不全

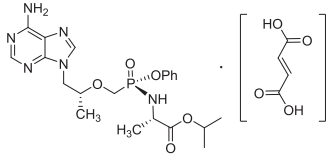
對輕度肝功能不全（Child-Pugh A）的病人，並不須調整VEMLIDY的劑量。VEMLIDY用於失代償性肝硬化病人的安全性與療效尚未確立；因此，VEMLIDY不建議用於失代償性（Child-Pugh B或C）肝功能不全的病人【**參見劑量與用法 (2.4)與臨床藥理學 (11.3)**】。

9 過量

如果用藥過量，應監視病人是否出現毒性反應的跡象。VEMLIDY使用過量時的處置方式為一般的支持性措施，包括監測生命徵象與觀察病人的臨床狀態。血液透析可有效移除tenofovir，萃取係數約為54％。

10 性狀說明

VEMLIDY為含有tenofovir alafenamide成分的口服錠劑。Tenofovir alafenamide是一種B型肝炎病毒（HBV）核苷類似物反轉錄酶抑制劑，在體內會轉化成tenofovir，這是一種5'-單磷酸腺苷的開環碳酸核苷（核苷酸）類似物。每顆錠劑含有25 毫克tenofovir alafenamide（相當於28 毫克tenofovir alafenamide fumarate）。本錠劑含有下列非活性成分：交聯羧甲基纖維素鈉、單水乳糖、硬脂酸鎂、以及微晶纖維素。本錠劑還有膜衣，膜衣中含有下列成分：黃色氧化鐵、聚乙二醇、聚乙烯醇、滑石粉、以及二氧化鈦。Tenofovir alafenamide fumarate藥物成分的化學名為L-alanine, N-[(S)-[(1*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-yl)-1-methylethoxy]methyl]phenoxyphosphinyl]-, 1-methylethyl ester, (2*E*)-1-butenedioate (2:1)。其實驗式為C₂₁H₂₈O₈N₆P·½ (C₄H₄O₄)，分子量為534.50。其結構式如下：



Tenofovir alafenamide fumarate為白色至灰白色或黃褐色的粉末，在20°C之下的水中溶解度為4.7 毫克／毫升。

11 臨床藥理學

11.1 作用機制

Tenofovir alafenamide是一種可對抗B型肝炎病毒的抗病毒藥物【**參見微生物學 (11.4)**】。

11.2 藥效學

心臟電氣生理學

在一項針對48 位健康受試者所進行的完整QT/QTc研究中，tenofovir alafenamide在建議劑量下或在相當於建議劑量之5 倍都不會影響QT/QTc節段，也不會延長PR 節段。

11.3 藥物動力學

VEMLIDY的藥物動力學特性如表5 所示。經多重劑量給藥後，Tenofovir alafenamide及其代謝物tenofovir的PK參

高脂食物的影響（相對於空腹）： AUC_{last} 比值^a	1.65 (1.51, 1.81)
分佈	
人類血漿蛋白結合率（%）	80%
蛋白質結合率數據來源	體外試驗
血液－血漿比值	1.0
代謝	
代謝 ^b	CES1（肝細胞） 組織蛋白酶A（PBMCS） CYP3A（極少）
排除	
主要排除途徑	代謝（> 80% 口服劑量）
t _{1/2} (h) ^c	0.51
排入尿液的劑量比例（%） ^d	< 1
排入糞便的劑量比例（%） ^d	31.7

CES1= 羧酸酯酶 1；PBMCS= 周邊血液單核細胞。

^a. 此數值系表示 AUC_{last}【進食/空腹】的幾何平均比率與（90% 信賴區間）。高脂食物= ~800 大卡，50% 脂肪。

^b. 體內研究顯示，TAF 會在細胞內水解成 tenofovir（主要代謝物），然後經磷酸化作用形成活性代謝物 tenofovir diphosphate。體外研究顯示，TAF 會被肝細胞中的 CES1 及 PBMCS 與巨噬細胞中的組織蛋白酶A代謝成 tenofovir。

^c. t_{1/2} 值係表示終端血漿半衰期中位數。

^d. 質量平衡研究所採用的劑量：TAF 25 毫克（授予單劑 [¹⁴C] TAF）。

表 6 慢性 B 型肝炎成人病人口服多重劑量後，Tenofovir Alafenamide 及其代謝物 Tenofovir 的 PK 參數

參數平均值（CV%）	Tenofovir Alafenamide ^a	Tenofovir ^a
C _{max} （微克/毫升）	0.27 (63.3)	0.03 (24.6)
AUC _{tau} （微克・小時/毫升）	0.27 (47.8)	0.40 (35.2)
C _{trough} （微克/毫升）	NA	0.01 (39.6)

CV= 變異係數；NA= 不適用

^a. 源自研究 108 與研究 110 的密集 PK 分析；N= 8。

特殊族群
老年病人、種族及性別

Tenofovir alafenamide 或 tenofovir 的藥物動力學皆未因種族或性別而出現任何具臨床關聯性的差異。在 65 歲（含）以上之受試者中所獲得的有限資料顯示，tenofovir alafenamide 或 tenofovir 的藥物動力學並無任何具臨床關聯性的差異【*參見特殊族群之使用（8.4）*】。

腎功能不全的病人

在一個第一階段開放性臨床試驗中，評估 tenofovir alafenamide 與 tenofovir 在重度腎功能不全及腎功能正常之受試者中的全身暴露量（AUC_{inf}）（參見表 7）。在一開放性試驗中，對 HIV-1 病毒已受抑制且長期接受血液透析治療的末期腎病受試者投與 elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide 150/150/200/10 mg，評估 tenofovir alafenamide 及 tenofovir 的 AUC（參見表 7）【*參見特殊族群之使用（8.5）*】。

表 7 Tenofovir Alafenamide 及其代謝物 Tenofovir 對腎功能不全及腎功能正常受試者的藥動學比較

	AUC（微克・小時/毫升）平均值（CV%）		
	≥90 毫升/分鐘 25 毫克 TAF（N=13） ^c	15–29 毫升/分鐘 25 毫克 TAF（N=14） ^c	< 15 毫升/分鐘 10 毫克 TAF ^c
Tenofovir alafenamide	0.27 (49.2) ^o	0.51 (47.3) ^o	0.23 (53.2) ^f
Tenofovir	0.34 (27.2) ^o	2.07 (47.1) ^o	8.72 (39.4) ^{a,h}

^a. 以 Cockcroft-Gault 方法估計

^b. TAF 25 毫克的暴露量 = elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide 中 TAF 10 毫克的暴露量

^c. 對嚴重腎功能不全及健康受試者投與 TAF 25 毫克單次劑量後的藥動學評估

^d. 對 HIV-1 感染病人連續 3 日投與 elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide 後，於血液透析前的藥動學評估

^e. AUC_{inf}

^f. AUC_{last}

^g. AUC_{tau}

^h. N=10

肝功能不全的病人

在輕度肝功能不全的受試者中，tenofovir alafenamide 與 tenofovir 的全身暴露量分別會比肝功能正常的受試者低 7.5% 與 11%。

合併感染 HIV 及/或 C 型肝炎病毒

目前尚未充分評估過 tenofovir alafenamide 在合併感染 HIV 及/或 C 型肝炎病毒之病人中的藥物動力學表現。

藥物交互作用研究

【*參見藥物交互作用（7）*】

併用藥物對 tenofovir alafenamide 之暴露量的影響如表 8 所示。Tenofovir alafenamide 對併用藥物之暴露量的影響如表 9 所示【*關於臨床建議方面的資訊，請參見藥物交互作用（7）*】。在此並未提供與 HIV 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 emtricitabine/tenofovir alafenamide 之仿單中關於與 HIV 抗反轉錄病毒藥物間之交互作用的說明）。

 表 8 藥物交互作用：在使用併用藥物的情況下，Tenofovir Alafenamide 之藥物動力學參數的變化^a

併用藥物	併用藥物的劑量（毫克）	Tenofovir Alafenamide（毫克）	N	TAF 之藥物動力學參數的幾何平均比率（90% CI） ^b ：無任何影響= 1.00		
				C _{max}	AUC	C _{min}
Carbamazepine	300 每日兩次	25 每日一次 ^c	26	0.43 (0.36, 0.51)	0.45 (0.40, 0.51)	NC
Cobicistat ^d	150 每日一次	8 每日一次	12	2.83 (2.20, 3.65)	2.65 (2.29, 3.07)	NC
Ledipasvir/ Sofosbuvir	90/400 每日一次	25 每日一次 ^o	42	1.03 (0.94, 1.14)	1.32 (1.25, 1.40)	NC
Sertraline	50 單劑	10 每日一次 ^f	19	1.00 (0.86, 1.16)	0.96 (0.89, 1.03)	NC
Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Voxilaprevir	400/100/100+100 voxilaprevir ^g 每日一次	25 每日一次 ^o	30	1.32 (1.17, 1.48)	1.52 (1.43, 1.61)	NC

NC= 未計算

^a. 所有交互作用研究的進行對象皆為健康受試者。

^b. 所有的無影響範圍皆為 70%-143%。

^c. 研究所使用的藥物為 emtricitabine/tenofovir alafenamide。

^d. 一種具代表性的 P 糖蛋白抑制劑。

^e. 研究所使用的藥物為 emtricitabine/rilpivirine/tenofovir alafenamide。

^f. 研究所使用的藥物為 elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide。

^g. 研究所使用的藥物再增加 voxilaprevir 100 毫克，使 voxilaprevir 暴露量達 HCV 感染病人的預期量。

 表 9 藥物交互作用：使用 Tenofovir Alafenamide 時，併用藥物之藥物動力學參數的變化^a

併用藥物	併用藥物的劑量（毫克）	Tenofovir Alafenamide（毫克）	N	併用藥物之藥物動力學參數的幾何平均比率（90% CI） ^b ：無任何影響= 1.00		
				C _{max}	AUC	C _{min}
Ledipasvir	90 ledipasvir/ 400 sofosbuvir 每日一次	25 每日一次 ^d	41	1.01 (0.97, 1.05)	1.02 (0.97, 1.06)	1.02 (0.98, 1.07)
Sofosbuvir				0.96 (0.89, 1.04)	1.05 (1.01, 1.09)	NC
GS-331007 ^e				1.08 (1.05, 1.11)	1.08 (1.06, 1.10)	1.10 (1.07, 1.12)

	2.5 單劑，口服	25 每日一次	18	1.02 (0.92, 1.13)	1.13 (1.04, 1.23)	NC
Midazolam ^o	1 單劑，IV			0.99 (0.89, 1.11)	1.08 (1.04, 1.14)	NC
Norelgestromin	Norgestimate 0.180/0.215/0.250 每日一次（ethinyl estradiol 0.025 每日一次	25 每日一次 ^f	29	1.17 (1.07, 1.26)	1.12 (1.07, 1.17)	1.16 (1.08, 1.24)
Norgestrel				1.10 (1.02, 1.18)	1.09 (1.01, 1.18)	1.11 (1.03, 1.20)
Ethinyl estradiol				1.22 (1.15, 1.29)	1.11 (1.07, 1.16)	1.02 (0.93, 1.12)
Sertraline	50 單劑	10 每日一次 ^g	19	1.14 (0.94, 1.38)	0.93 (0.77, 1.13)	NC
Sofosbuvir	400 每日一次	25 每日一次 ^h	30	0.95 (0.86, 1.05)	1.01 (0.97, 1.06)	NC
GS-331007 ^e				1.02 (0.98, 1.06)	1.04 (1.01, 1.06)	NC
Velpatasvir	100 每日一次			1.05 (0.96, 1.16)	1.01 (0.94, 1.07)	1.01 (0.95, 1.09)
Voxilaprevir	100+100 ⁱ 每日一次			0.96 (0.84, 1.11)	0.94 (0.84, 1.05)	1.02 (0.92, 1.12)

NC= 未計算

^a. 所有交互作用研究的進行對象皆為健康受試者。

^b. 所有的無影響範圍皆為 70%-143%。

^c. Sofosbuvir 的主要循環核苷代謝物。

^d. 研究所使用的藥物為 emtricitabine/rilpivirine/tenofovir alafenamide。

^e. 一種敏感的 CYP3A4 受質。

^f. 研究所使用的藥物為 emtricitabine/tenofovir alafenamide。

^g. 研究所使用的藥物為 elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide。

^h. 研究所使用的藥物為 emtricitabine/rilpivirine/tenofovir alafenamide。

ⁱ. 研究所使用的藥物再增加 voxilaprevir 100 毫克，使 voxilaprevir 暴露量達 HCV 感染病人的預期量。

11.4 微生物學

作用機制

Tenofovir alafenamide 為 tenofovir 的氨基磷酸酯前驅藥（2’-去氧腺苷單磷酸類似物）。Tenofovir alafenamide 是一種親脂且可滲透細胞之化合物，會透過被動擴散作用及肝臟吸收運輸蛋白 OATP1B1 與 OATP1B3 的作用進入初級肝細胞。然後 tenofovir alafenamide 會被轉化成 tenofovir，主要是透過初級肝細胞中之羧酸酯酶 1（CES1）的水解作用。細胞內的 tenofovir 隨後會再經細胞激酶的磷酸化作用形成具藥理活性的代謝物 tenofovir diphosphate。Tenofovir diphosphate 會透過 HBV 反轉錄酶的作用嵌入病毒 DNA，導致 DNA 鏈終止，從而抑制 HBV 的複製作用。Tenofovir diphosphate 是一種弱效的哺乳動物 DNA 聚合酶（包括粒線體 DNA 聚合酶 γ）抑制劑，且在細胞培養試驗中並無任何證據顯示其具有粒線體毒性。

細胞培養試驗中的抗病毒活性

曾在使用 HepG2 細胞的暫時性轉染分析（transient transfection assay）中評估 tenofovir alafenamide 對由臨床分離且基因型 A-H 之 HBV 病毒株的抗病毒活性。Tenofovir alafenamide 的 EC₅₀（50% 有效濃度）值為 34.7 至 134.4 nM，整體平均 EC₅₀ 值為 86.6 nM。在 HepG2 細胞中的 CC₅₀（50% 細胞毒性濃度）值超過 44,400 nM。在以 tenofovir 與 HBV 核苷反轉錄酶抑制劑 entecavir、lamivudine 及 telbivudine 所進行的細胞培養合併抗病毒活性研究中，並未發現任何拮抗作用。

臨床試驗中的抗藥性

在臨床試驗 108 與 110 中，曾針對先前未曾接受治療或曾經接受治療，並接受 VEMLDIY 治療之受試者進行一項整合分析，並針對下述情況的受試者進行治療前與治療中的 HBV 分離病毒株的成對基因型抗藥性分析：受試者在 48 週期間曾經歷病毒突破（在達到 HBV DNA 低於 69 IU/mL 的效果之後，連續 2 次回診的 HBV DNA 檢測值高於或等於 69 IU/mL [400 copies/mL]，或 HBV DNA 較最低點升高的幅度達 1.0·log₁₀（含）以上），或受試者在第 24 週或之後提前終止治療時，HBV DNA 檢測值高於或等於 69 IU/mL。在部份分離病毒株中（5/20）曾觀察到於治療期間出現的 HBV 反轉錄酶功能區氨基酸取代反應，且都是發生於多形性位置；不過，並無任何特定取代反應的發生頻率足以顯示其與 VEMLDIY 抗藥性有關。

交叉抗藥性

曾在使用 HepG2 細胞的暫時性轉染分析中評估 tenofovir alafenamide 對一系列帶有 HBV 核苷反轉錄酶抑制劑抗藥性相關取代反應之分離病毒株的抗病毒活性。在帶有與 lamivudine 抗藥性相關之 rtM204V/I（± rtL180M ± rtV173L）取代反應，以及帶有與 entecavir 抗藥性相關之 rtL180M 與 rtM204V 取代反應之外還帶有 rtT184G、rtS202G 或 rtM250V 取代反應的 HBV 分離病毒株中，對 tenofovir alafenamide 的敏感性會呈現小於 2 倍的降低現象（在分析內變異範圍之內）。在帶有與 adefovir 抗藥性相關之 rtA181T、rtA181V 或 rtN236T 單一取代反應的 HBV 分離病毒株中，EC₅₀ 值的變化也小於 2 倍；不過，在帶有 rtA181V 加 rtN236T 雙重取代反應的 HBV 分離病毒株中，對 tenofovir alafenamide 的敏感性則有降低的現象（3.7 倍）。目前並不確定這些取代反應的臨床相關性。

12 非臨床毒理學

12.1 致癌性、致突變性、生育力損害

由於 tenofovir alafenamide 會快速轉化成 tenofovir，且和授予 tenofovir disoproxil fumarate 相比較，對大鼠和鼯鼠授予 tenofovir alafenamide 後所達到的 tenofovir 暴露量較低，因此僅曾針對 tenofovir disoproxil fumarate 進行致毒性研究。曾以鼯鼠和大鼠進行 tenofovir disoproxil fumarate 的長期口服致癌性研究，研究劑量所達到的暴露量約相當於人類在 tenofovir disoproxil fumarate 之慢性 B 型肝炎治療劑量（300 毫克）下所達到的暴露量的 10 倍（鼯鼠）和 4 倍（大鼠）。這些研究中的 tenofovir 暴露量約為人類在授予 VEMLDIY 治療後所達到之 tenofovir 暴露量的 151 倍（鼯鼠）和 50 倍（大鼠）。在母鼯鼠中，在 tenofovir 暴露量約為對人類授予 VEMLDIY 後所觀察到之暴露量的 151 倍的高劑量下，肝臟腺瘤有增加的現象。就大鼠而言，這項研究的致癌性相關結果為陰性。在細菌回復突變試驗（Ames 試驗）、鼯鼠淋巴瘤分析或大鼠微核分析中，tenofovir alafenamide 皆未顯現基因毒性。對公大鼠在交配前 28 天期間授予劑量相當於人類劑量之 155 倍（以體表面積為比較基礎）的 tenofovir alafenamide，並對母大鼠於交配前 14 天至懷孕第 7 天期間授予 tenofovir alafenamide 之後發現，對生育力、交配能力或早期胚胎發育皆無任何影響。

12.2 動物毒理學及/或藥理學

對狗授予 tenofovir alafenamide 之後，曾觀察到後葡萄膜有細微至輕度的單核球浸潤現象，且投藥 3 個月及 9 個月後的嚴重程度大致相當；經過 3 個月的恢復期之後有復原的跡象。就眼睛毒性而言，NOAEL（**無明顯不良反應劑量**）在狗體內所達到的全身暴露量為人類在 VEMLDIY 之每日建議劑量下所達到之暴露量的 5 倍（tenofovir alafenamide）及 14 倍（tenofovir）。

13 臨床研究

13.1 針對患有慢性 B 型肝炎病毒感染症與代償性肝病之成人病人所進行的臨床試驗
VEMLDIY 用於治療患有慢性 B 型肝炎病毒感染症合併代償性肝病之成人病人的療效與安全性乃是以 2 項隨機、雙盲、活性藥物對照研究（研究 108 [N=425] 與研究 110 [N=873]）的 48 週資料為依據。在這兩項研究中，除了研究藥物之外，病人都不允許接受其他核苷類藥物、核苷酸類藥物或干擾素的治療。Vemlidy 的安全性資料也來自於研究 108 及研究 110 於 96 -120 週持續雙盲試驗的病人，部分資料則來自於研究 108 及研究 110 於 96 -120 週進入開放性試驗階段的病人（361 人繼續使用 Vemlidy；180 人在 96 週時從 tenofovir disoproxil fumarate 改為 Vemlidy）。

在研究 108 中，HBeAg 陰性、患有代償性肝病（無任何發生腹水、肝性腦病變、靜脈曲張出血的跡象，INR < 1.5 × ULN，總膽紅素 < 2.5 × ULN，且白蛋白 > 3.0 mg/dL）、且未曾接受治療與曾經接受治療的受試者依 2:1 的比例隨機分組之後，分別使用 VEMLDIY 25 毫克（N=285）每日一次或 tenofovir disoproxil fumarate 300 毫克（N=140）每日一次治療 48 週。平均年齡為 46 歲，有 61% 為男性，72% 為亞洲人，25% 為白人、2% 為黑人、並有 1% 為其他種族。分別有 24%、38% 及 31% 的受試者帶有 HBV 基因型 B、C 和 D。有 21% 曾經接受治療【先前曾使用口服抗病毒藥物治療，包括 entecavir（N=41）、lamivudine（N=42）、tenofovir disoproxil fumarate（N=21）或其他（N=18）】。治療前的平均血漿 HBV DNA 為 5.8 log₁₀ IU/mL，平均血清 ALT 為 94 U/L，並有 9% 的受試者有肝硬化病史。

在研究 110 中，HBeAg 陽性、患有代償性肝病、且未曾接受治療與曾經接受治療的受試者依 2:1 的比例隨機分組之後，分別使用 VEMLDIY 25 毫克（N=581）每日一次或 tenofovir disoproxil fumarate 300 毫克（N=292）每日一次治療 48 週。平均年齡為 38 歲，有 64% 為男性，82% 為亞洲人，17% 為白人，並有 1% 為黑人或其他種族。分別有 17%、52% 及 23% 的受試者帶有 HBV 基因型 B、C 和 D。有 26% 曾經接受治療【先前曾使用口服抗病毒藥物治療，包括 adefovir（N=42）、entecavir（N=117）、lamivudine（N=84）、telbivudine（N=25）、tenofovir disoproxil fumarate（N=70）或其他（N=17）】。治療前的平均血漿 HBV DNA 為 7.6 log₁₀ IU/mL，平均血清 ALT 為 120 U/L，並有 7% 的受試者有肝硬化病史。在這兩項研究中，隨機分組時皆依據先前的治療史（未曾使用或曾經使用核苷類藥物）及基礎期 HBV DNA（在研究 108 中為 < 7、≥ 7 至 < 8、及 ≥ 8 log₁₀ IU/mL；在研究 110 中為 < 8 及 ≥ 8 log₁₀ IU/mL）進行分層。這兩項試驗的療效終點指標皆為第 48 週時之血漿 HBV DNA 含量低於 29 IU/mL 的受試者比例。其他的療效終點指標包括達到 ALT 正常化、HBsAg 消失與血清轉化、以及 HBeAg 消失與血清轉化（研究 110）之效果的受試者比例。

研究 108 與 110 的 48 週治療結果如表 10 和表 11 所示。

 表 10 研究 108 及 110：慢性 HBV 感染併代償性肝病受試者之第 48 週的 HBV DNA 療效參數^a

	研究 108（HBeAg 陰性）		研究 110（HBeAg 陽性）	
	VEMLIDY（N=285）	Tenofovir Disoproxil Fumarate（N=140）	VEMLIDY（N=581）	Tenofovir Disoproxil Fumarate（N=292）
HBV DNA < 29 IU/mL	94%	93%	64%	67%
治療差異 ^b	1.8%（95% CI = -3.6% 至 7.2%）		-3.6%（95% CI = -9.8% 至 2.6%）	
HBV DNA ≥ 29 IU/mL	2%	3%	31%	30%
基礎期 HBV DNA < 7 log ₁₀ IU/mL	96% (221/230)	92% (107/116)	N/A	N/A
≥ 7 log ₁₀ IU/mL	85% (47/55)	96% (23/24)		
基礎期 HBV DNA < 8 log ₁₀ IU/mL	N/A	N/A	82% (254/309)	82% (123/150)
≥ 8 log ₁₀ IU/mL			43% (117/272)	51% (72/142)
未曾使用核苷類藥物 ^c	94% (212/225)	93% (102/110)	68% (302/444)	70% (156/223)
曾經使用核苷類藥物	93% (56/60)	93% (28/30)	50% (69/137)	57% (39/69)
無第 48 週的病毒學資料 ^d	4%	4%	5%	3%

^a. 無資料（= 治療失敗）分析

^b. 依治療前的血漿 HBV DNA 等級及口服抗病毒藥物治療狀態的分層進行調整。

^c. 未曾接受治療的受試者係使用任何核苷或核苷酸類似物（包括 TDF 或 VEMLDIY）進行 < 12 週的口服抗病毒藥物治療。

^d. 包括因缺乏療效、發生不良事件或死亡而停藥，因發生 AE、死亡或缺乏或喪失療效以外之原因（如取消同意、無法追蹤等）而停藥，或無第 48 週期間之資料但仍繼續使用研究藥物的受試者。

在研究 108 中，第 48 週時，VEMLDIY 組中的肝硬化受試者達到 HBV DNA < 29 IU/mL 之效果的比例為 92%（22/24），TDF 組則為 93%（13/14）。在研究 110 中，VEMLDIY 組與 TDF 組的對應受試者比例分別為 63%（26/41）與 67%（16/24）。

 表 11 第 48 週的其他療效參數^a

	研究 108（HbeAg 陰性）		研究 110（HBeAg 陽性）	
	VEMLIDY（N=285）	Tenofovir Disoproxil Fumarate（N=140）	VEMLIDY（N=581）	Tenofovir Disoproxil Fumarate（N=292）
ALT				
ALT 正常化（中央實驗室） ^b	83%	75%	72%	67%
ALT 正常化（AASLD） ^c	50%	32%	45%	36%
血清學				
HBeAg 消失/血清轉化 ^d	N/A	N/A	14% / 10%	12% / 8%
HBsAg 消失/血清轉化	0/0	0/0	1% / 1%	< 1% / 0

N/A= 不適用

^a. 無資料（= 治療失敗）分析

^b. ALT 正常化分析的對象僅包括治療前的 ALT 高於中央實驗室範圍之正常值上限（ULN）（18 至 < 69 歲男性 > 43 U/L，≥ 69 歲男性 > 35 U/L；18 至 < 69 歲女性 > 34 U/L，≥ 69 歲女性 > 32 U/L）的受試者。

^c. ALT 正常化分析的對象僅包括治療前的 ALT 高於美國肝病研究協會