

成醫藥誌

Pharmacy Forum

發行人：楊 俊 佑
總編輯：葉 鳳 英
主 編：藥品諮詢組
地 址：台南市勝利路 138 號
電 話：(06)2353535 轉 2515
<http://www.ncku.edu.tw/~pharmacy/>
八十年十月創刊
新聞局出版事業登記證
局版台省誌字第1207號

藥物介紹：Rilpivirine

施玉芬

前言

Rilpivirine (Edurant[®]，中文商品名：恩臨膜衣錠)屬於第二代非核苷反轉錄酶抑制劑(non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors, NNRTIs)，可對 HIV-1 的反轉錄酶產生非競爭性抑制而阻止 HIV-1 的複製，適用於與其它抗反轉錄病毒藥物併用，治療先前未曾使用過抗病毒藥物治療之愛滋病毒感染且 HIV-1 RNA 病毒量 $\leq 100,000$ copies/mL 以及 $CD4^+ \geq 200$ cells/mm³ 之成人患者。

藥物動力學特性

Rilpivirine 的口服吸收會受食物影響，若空腹服用，C_{max} 及 AUC_{24h} 分別減少 43%及 46%；若僅搭配高蛋白流質，生體可用率也會減少 50%，因此建議與一般食物併服。

禁忌與藥物交互作用

Rilpivirine 不可與 CYP3A inducer 或會使胃中 pH 值升高的藥物併用，因會造成 rilpivirine 的血中濃度明顯降低導致療效降低並可能產生抗藥性，故 rilpivirine 與下列藥物禁忌併用：

1. 抗癲癇藥物：carbamazepine、oxcarbazepine、phenobarbital 及 phenytoin。

2. 抗分枝桿菌藥物：rifampin, rifapentine。
3. 質子幫浦抑制劑：例如 dexlansoprazole, esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole...等。

不良反應及注意事項

Rilpivirine 常見的副作用(>5-10%)主要為：

1. 血脂異常：總膽固醇升高 (7-17%)、LDL 增加 (5-14%)。
2. 肝功能異常：AST 升高 (5-18%)、ALT 升高 (4-16%)。
3. 中樞神經方面：憂鬱疾患 (4-9%)。

此外，在 phase I、II 的試驗中發現投予較高劑量的 rilpivirine 時 (75 mg、150 mg、300 mg)，可觀察到 QTc-interval 延長且與劑量成正比 (dose-dependent)，若與 CYP3A inhibitor (如：ketoconazole) 併用時，也可能增加 QTc-interval 延長的風險。

臨床療效

根據 ECHO 及 THRIVE 為期 96 週的 phase III 不劣性隨機對照試驗，比較 rilpivirine 和 efavirenz 分別與核苷反轉錄酶抑制劑骨架 (nucleoside reverse-transcriptase inhibitors, NRTIs：emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate、zidovudine/lamivudine 或 abacavir/

lamivudine) 固定組合的複方製劑併用，於 48 週時達到 HIV-1 RNA <50 copies/mL 之病毒反應 (virologic response)，rilpivirine 25 mg qd 與 efavirenz 600 mg qd 的療效相當 (84% vs. 82%, 95% CI -2.0~6.0)，且 rilpivirine 組有較佳的藥品安全性及耐受性。

值得注意的是，就抗藥性分析結果顯示，rilpivirine 對一般 NNRTI 因 K103N 突變而產生抗藥性時仍然有效，但 E138K 突變發生抗藥性時則會降低其敏感性，且可能與 NRTI 同時有交叉抗藥性(M184I/V)。此外，在高病毒量 (HIV-1 RNA >100,000 copies/mL) 及 CD4+ < 200 cells/mm³ 時，治療失敗率較高，因此不適用於此族群。

結論

本院現有三種 NNRTIs (如：rilpivirine、efavirenz 及 nevirapine)，相關比較詳見表一。Rilpivirine 屬於第二代 NNRTI，藥錠直徑較小 (約 0.64 公分)，可提高服藥順從性，其藥品吸收需仰賴胃酸，建議用法為 25 mg 一天一次隨餐服用，由於 rilpivirine 為 CYP3A substrate，禁忌與 CYP3A inducer 併用以免影響療效，若與 CYP3A inhibitor 併用則必須小心監測可能的毒性及副作用。

參考資料

1. Product information: EDURANT oral tablets, rilpivirine oral tablets. Janssen-Cilag S.p.A. Italy 2012.
2. DRUGDEX evaluations. MICROMEDEX[®] 2.0 Healthcare series.
3. Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B, et al. Rilpivirine versus efavirenz with two

background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naive adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011;378(9787): 229-37.

4. Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment - naive adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet* 2011;378(9787): 238-46.
5. Cohen CJ, Molina JM, Cahn P, et al. Efficacy and safety of rilpivirine (TMC278) versus efavirenz at 48 weeks in treatment-naive HIV-1-infected patients: pooled results from the phase 3 double-blind randomized ECHO and THRIVE Trials. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;60(1):33-42.
6. Crauwels HM, van Heeswijk RP, Buelens A, et al. Impact of food and different meal types on the pharmacokinetics of rilpivirine. *J Clin Pharmacol*. 2013;53(8):834-40.

表一、成大醫院 NNRTIs 藥品比較

學名	Rilpivirine	Efavirenz	Nevirapine*														
商品名	Edurant®	Stocrin®	Viramune®														
劑量規格	25 mg/tab	600 mg/tab	200 mg/tab														
藥品外觀																	
一般建議劑量	1# qd po with meal	1# qd po	1# qd po for the first 14 days then 1# bid.														
兒童建議劑量	NA	<table><tr><td>Weight, Wt (kg)</td><td>Dose (mg)</td></tr><tr><td>13-15</td><td>200</td></tr><tr><td>15 < Wt < 20</td><td>250</td></tr><tr><td>20 < Wt < 25</td><td>300</td></tr><tr><td>25 < Wt < 32.5</td><td>350</td></tr><tr><td>32.5 < Wt < 40</td><td>400</td></tr><tr><td>≥ 40</td><td>600</td></tr></table>	Weight, Wt (kg)	Dose (mg)	13-15	200	15 < Wt < 20	250	20 < Wt < 25	300	25 < Wt < 32.5	350	32.5 < Wt < 40	400	≥ 40	600	150 mg/m ² /dose once daily for first 14 days (Max.: 200 mg/d); increase dose to 150 mg/m ² /dose twice daily if no rash or untoward effects (Max.: 400 mg/d).
Weight, Wt (kg)	Dose (mg)																
13-15	200																
15 < Wt < 20	250																
20 < Wt < 25	300																
25 < Wt < 32.5	350																
32.5 < Wt < 40	400																
≥ 40	600																
腎功能調整劑量	輕-中度腎功能不全者不需調整劑量；嚴重者應謹慎使用。	NA	NA														
肝功能劑量調整	輕-中度肝功能不全者不需調整劑量；嚴重者應謹慎使用。	輕度肝功能不全不需調整劑量；中-重度肝功能不全小心使用。	嚴重肝功能不全或 AST、ALT 大於正常值上限五倍者禁用。														
藥物動力學																	
BA	NA (Increased 40% with a meal)	40-45%	93%														
T _{max}	Plasma, 4-5 hrs	3-5 hrs	4 hrs														
T _{1/2}	~50 hrs	Single dose: 52-76 hrs ; Multiple doses: 40-55 hrs	Single dose (SD): 45 hrs ; Multiple doses (MD): 25-30 hrs														
Vd	11.8 L/h	9.4 L/h	SD: 1.5 L/h ; MD: 3.3 L/h														
Protein binding	-	3.8 L/kg	1.2 L/kg														
代謝途徑	Hepatic, primary by CYP3A4	Hepatic, CYP3A4 and CYP2B6															
Excretion pathway (%)	Feces (85%), urine (~6%)	Feces (16-61%), urine (14-34%)	Urine (~81%), feces (~10%)														

<接續下頁表格>

學名	Rilpivirine	Efavirenz	Nevirapine
商品名	Edurant [®]	Stocrin [®]	Viramune [®]
懷孕分級	B	D	B
副作用	頭痛、失眠、紅疹、憂鬱、 肝指數異常。	神經系統症狀、皮疹、 暈眩、噁心、頭痛、疲倦。	皮疹、噁心、疲勞、 發燒、頭痛、嘔吐、 腹瀉、腹痛與肌痛、 肝功能異常。
健保價 (元)	276	93	83
每日花費 (元)	276	93	166
衛福部核准適應症	適用於與其它抗反轉錄病毒藥物併用，藉以治療先前未曾使用過抗病毒藥物治療之愛滋病毒(HIV-1)感染且病毒量 HIV-1 RNA $\leq 100,000$ copies/mL 之成人患者。	用於人體免疫缺乏病毒第一型(HIV-1)感染之成人、青少年和兒童的抗病毒合併療法。	與其他藥物併用，治療免疫缺陷逐漸惡化或嚴重 HIV-1 感染之成年病患。
FDA 核准適應症	In combination with other antiretroviral agents for the treatment of HIV-1 infection in treatment-naïve adult patients with HIV-1 RNA less than or equal to 100,000 copies/mL. [5/1/2014]	Indicated in combination with other antiretroviral agents for the treatment of HIV-1 infection in adults and in pediatric patients at least 3 months old and weighing at least 3.5 kg. [5/23/2014]	Indicated for combination antiretroviral treatment of HIV-1 infection in adults and in pediatric patients 15 days and older. [1/27/2014]

(*) 本院 nevirapine 另有 Viramune XR 400 mg/tab、Viramune oral suspension 10 mg/mL, 240 mL/btl (CDC 提供)等劑型。