

達滋克膜衣錠

DELSTRIGO® (doravirine, lamivudine, and tenofovir disoproxil fumarate) Tablet

衛部藥輸字第 027739 號
本藥須由醫師處方使用
uspi-mk1439a-t-1910r002
CCDS-RCN000013688-TWN-20200914
S-CCDS-MK1439A-T-062020

1. 適應症與用途

DELSTRIGO 為一完整治療配方，適用於治療下列感染第一型人類免疫缺乏病毒(HIV-1)的成年病人：

1.1 未接受過抗反轉錄病毒療法。

1.2 正穩定接受抗反轉錄病毒療法、已達病毒學抑制狀態(HIV-1 RNA < 50 copies/mL)、未有治療失敗病史，且不具已知與 DELSTRIGO 中任一各別成分抗藥性相關的突變。

2. 劑量與用法

2.1 開始使用DELSTRIGO治療時與治療期間應進行的檢驗

在開始使用DELSTRIGO治療之前或開始治療時，應檢測病人是否患有HBV感染症[參見警語及注意事項(5.1)]。

所有病人在開始使用DELSTRIGO治療之前或開始治療時，以及使用DELSTRIGO治療期間，都應依臨床上適合的時程評估血清肌酸酐、估計肌酸酐廓清率、尿糖及尿蛋白。對慢性腎病病人，也應評估血磷[參見警語及注意事項(5.2)]。

2.2 建議劑量

DELSTRIGO是一種含有100毫克doravirine (DOR)、300毫克lamivudine (3TC)與300毫克TDF的固定劑量複方產品。DELSTRIGO的成人建議劑量為每日一次隨食物或不隨食物口服一錠[參見臨床藥理學(12.3)]。

2.3 腎功能不全

由於DELSTRIGO是一種固定劑量複方錠劑，lamivudine與TDF的劑量無法調整，因此，DELSTRIGO不建議用於估計肌酸酐廓清率低於50毫升/分鐘的病人[參見警語及注意事項(5.2)與特定族群之使用(8.6)]。

2.4 與Rifabutin併用時的劑量調整方式

如果要將DELSTRIGO與rifabutin併用，在與rifabutin併用期間，應每日一次服用一錠DELSTRIGO，並於服用DELSTRIGO約12小時後，再服用一錠doravirine 100毫克(PIFELTRO) [參見藥物交互作用(7.2)與臨床藥理學(12.3)]。

3. 劑型與含量

DELSTRIGO膜衣錠為黃色的橢圓形錠劑，一面刻有公司標誌與「776」字樣，另一面空白。每錠含有100毫克doravirine、300毫克lamivudine及300毫克tenofovir disoproxil fumarate (相當於245毫克tenofovir disoproxil)。

4. 禁忌

DELSTRIGO不可與屬於強效細胞色素P450 (CYP)3A酵素誘導劑的藥物併用，因為可能會導致doravirine的血中濃度明顯降低，這可能會降低DELSTRIGO的有效性[參見警語及注意事項(5.3)、藥物交互作用(7.2)與臨床藥理學(12.3)]。這些藥物包括但不侷限於下列藥物：

- 抗癲癇藥物carbamazepine、oxcarbazepine、phenobarbital、phenytoin
- 雄性素接受體抑制劑enzalutamide
- 抗分枝桿菌藥物rifampin、rifapentine
- 細胞毒性藥物mitotane
- 聖約翰草 (Hypericum perforatum)

DELSTRIGO 禁用於先前曾對 lamivudine 產生過敏反應的病人。

5. 警語及注意事項

5.1 合併感染 HIV-1 與 HBV 的病人可能會發生 B 型肝炎嚴重急性惡化

對所有感染 HIV-1 的病人，在開始進行抗反轉錄病毒治療之前，都應先檢測是否感染 HBV。

在合併感染 HIV-1 與 HBV 並停用含有 lamivudine 及/或 TDF 之藥物的病人中，曾有發生 B 型肝炎嚴重急性惡化(如肝臟代償失調與肝臟衰竭)的報告。對合併感染 HIV-1 與 HBV 的病人並停用 DELSTRIGO 的病人可能發生 B 型肝炎嚴重急性惡化(如肝臟代償失調與肝臟衰竭)，應予以嚴密監視，並且在停止使用 DELSTRIGO 治療之後應進行臨床與實驗室追蹤至少數個月。在適當的情況下，可能須進行抗 B 型肝炎治療，尤其是患有晚期肝病或肝硬化的病人，因為治療後肝炎惡化可能會導致肝臟代償失調與肝臟衰竭。

5.2 新發生的腎功能不全或腎功能不全惡化

曾有在使用 TDF (DELSTRIGO 的成分之一)時發生腎功能不全的報告，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。

DELSTRIGO 應避免與具有腎毒性的藥物(如高劑量或多重的非類固醇抗發炎藥[NSAIDs])同時使用或於相近時間內使用[參見藥物交互作用(7.1)]。在有發生腎功能障礙之危險因子且於使用 TDF 治療後病情穩定的 HIV 感染病人中，曾有在開始使用高劑量或多重的 NSAIDs 之後發生急性腎衰竭的病例報告。有些病人必須住院並接受腎臟替代療法。對有發生腎功能障礙之風險的病人，如果需要，應考慮使用 NSAIDs 的替代藥物。

對有風險的病人，如果出現持續不退或不斷惡化的骨骼疼痛、四肢疼痛、骨折及/或肌肉疼痛或身體虛弱的現象，可能是發生近端腎小管病變的表現，並應立即進行腎功能評估。

所有病人在開始使用 DELSTRIGO 治療之前或開始治療時，以及使用 DELSTRIGO 治療期間，都應依臨床上適合的時程評估血清肌酸酐、估計肌酸酐廓清率、尿糖及尿蛋白。對慢性腎病病人，也應評估血磷。如果病人發生具臨床意義的腎功能降低或出現 Fanconi 氏症候群的跡象，則應停用 DELSTRIGO。

DELSTRIGO 中的 lamivudine 與 TDF 成分主要都是透過腎臟排泄。如果估計肌酸酐廓清率低於 50 毫升/分

鐘，則應停用 DELSTRIGO，因為使用固定劑量複方錠劑無法進行必要的 lamivudine 與 TDF 投藥間隔調整 [參見特定族群之使用(8.6)]。

5.3 因藥物交互作用而發生不良反應或喪失病毒學療效反應的風險

將 DELSTRIGO 與某些其他藥物併用可能會引發已知或可能具有意義的藥物交互作用，其中有些可能會導致 [參見劑量與用法(2.4)、禁忌(4)及藥物交互作用(7.2)]：

- DELSTRIGO 的療效喪失，並可能引發抗藥性。
- 因 DELSTRIGO 的某一成分暴露量升高而發生可能具臨床意義的不良反應。

這些可能發生及已知的重大藥物交互作用的預防或處置步驟，包括給藥建議，請參見表 6。在使用 DELSTRIGO 治療之前與治療期間都應考慮發生藥物交互作用的可能性，在使用 DELSTRIGO 治療期間應針對併用藥物進行評估，並應監視是否發生不良反應。

5.4 骨質流失與礦化作用不足

骨質密度

在針對感染 HIV-1 之成人所進行的臨床試驗中，和對照組相比，TDF (DELSTRIGO 的成分之一)組中的骨質密度(BMD)降低幅度及骨代謝生化指標升高幅度略為較大，這表示骨轉換率有升高的現象。在接受 TDF 治療的受試者中，血清副甲狀腺素濃度及 1,25 維生素 D 濃度也有較高的現象。

目前並不確知與 TDF 相關之 BMD 變化及生化指標變化對長期骨骼健康及未來骨折風險的影響。對感染 HIV-1 且有病理性骨折病史或帶有其他骨質疏鬆症或骨質流失之危險因子的成人病人，應考慮進行 BMD 評估。雖然尚未研究過補充鈣和維生素 D 的影響，但這些補充可能對所有病人都有助益。如果懷疑發生骨骼異常，應進行適當的會診。

礦化作用不足

曾有在使用 TDF 時發生與近端腎小管病變相關之軟骨病的病例報告，其表現為骨骼疼痛或四肢疼痛，並可能引起骨折 [參見不良反應(6.2)]。在發生近端腎小管病變的病例中也曾有發生關節痛及肌肉疼痛或身體虛弱的報告。對有發生腎功能障礙之風險且於接受含有 TDF 成分之藥物治療期間出現持續不退或不斷惡化之骨骼或肌肉症狀的病人，應考慮可能是發生近端腎小管病變導致的續發性低磷酸鹽血症及軟骨病 [參見警語及注意事項(5.2)]。

5.5 免疫重建症候群

在接受合併式抗反轉錄病毒治療的病人中，曾有發生免疫重建症候群的報告。在開始進行合併式抗反轉錄病毒治療期間，免疫系統有反應的病人可能會因無症狀或殘留的伺機性感染(如鳥型分枝桿菌感染、巨細胞病毒感染、肺囊蟲肺炎(PCP)或結核病)而出現發炎反應，並可能需要進一步的評估與治療。

在免疫重建的情況下，也曾有發生自體免疫疾病(如 Graves 氏症、多發性肌炎、Guillain-Barré 症候群與自體免疫性肝炎)的報告；不過，開始發生的時間較為多變，並可能會在開始治療許多個月之後才發生。

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：

- 合併感染 HIV-1 與 HBV 的病人可能會發生 B 型肝炎嚴重急性惡化 [參見警語及注意事項(5.1)]
- 新發生或更加惡化的腎功能受損 [參見警語及注意事項(5.2)]
- 骨質流失與礦化作用不足 [參見警語及注意事項(5.4)]

- 免疫重建症候群[參見警語及注意事項(5.5)]

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。

無任何抗反轉錄病毒治療紀錄之成人的不良反應

DELSTRIGO的安全性評估乃是以兩項第3期、隨機分組、跨國、多中心、雙盲、活性藥物對照試驗的96週資料為基礎。共有747位受試者接受單方doravirine合併做為背景療法之其他抗反轉錄病毒藥物(n=383)或接受固定劑量之DELSTRIGO (n=364)的治療，且共有747位受試者被隨機分配到對照組。

在DRIVE-AHEAD試驗(計劃書021)中，有728位成人受試者接受DELSTRIGO (n=364)或EFV/FTC/TDF每日一次(n=364)的治療。到第96週時，有3%的DELSTRIGO組受試者與7%的EFV/FTC/TDF組受試者因發生不良事件而停用研究藥物。

在DRIVE-AHEAD試驗的任一治療組中有高於或等於5%之受試者通報的不良反應如表1所示。

表1：在DRIVE-AHEAD試驗的無任何抗反轉錄病毒治療紀錄的成人受試者中，任一治療組有≥5%[†]之受試者通報的不良反應* (所有等級) (第96週)

| | DELSTRIGO 每日一次 N=364 | EFV/FTC/TDF 每日一次 N=364 |
|-----------------|-------------------------------------|---------------------------------------|
| 暈眩 | 7% | 32% |
| 噁心 | 5% | 7% |
| 做夢異常 | 5% | 10% |
| 頭痛 | 4% | 5% |
| 失眠 | 4% | 5% |
| 腹瀉 | 4% | 6% |
| 嗜睡 | 3% | 7% |
| 皮疹 [‡] | 2% | 12% |

*不良事件的發生頻率係以被研究人員歸因於試驗藥物的所有不良事件為基礎。
[†]在使用DELSTRIGO治療的受試者中，並無任何第2級(含)以上(中度或重度)之不良反應的發生率≥2%。
[‡]皮疹：包括皮疹、紅疹、全身性皮疹、斑疹、斑丘疹、丘疹、癢疹。

大部份(66%)與DELSTRIGO相關之不良反應的嚴重度都屬於第1級(輕度)。

神經精神不良事件

在DRIVE-AHEAD試驗方面，於第48週前發生神經精神不良事件之受試者的分析如表2所示。在DELSTRIGO組與EFV/FTC/TDF組中，通報發生一次(含)以上之神經精神不良事件的受試者比例分別為24%與57%。

和使用EFV/FTC/TDF治療的受試者相比較，使用DELSTRIGO治療之受試者於第48週前通報發生暈眩、睡眠障礙與干擾及知覺改變這三個預設類別之神經精神不良事件的比例在統計學上明顯較低。

表2：DRIVE-AHEAD – 發生神經精神不良事件*之受試者的分析(第48週)

| | DELSTRIGO 每日一次 N=364 | EFV/FTC/TDF 每日一次 N=364 | 治療差異 (DELSTRIGO - EFV/FTC/TDF) 估計值(95% CI)[†] |
|----------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|---|
| 睡眠障礙與干擾 [‡] | 12% | 26% | -13.5 (-19.1, -7.9) |

| | | | |
|--|----|-----|----------------------|
| 暈眩 | 9% | 37% | -28.3 (-34.0, -22.5) |
| 知覺改變 [§] | 4% | 8% | -3.8 (-7.6, -0.3) |
| *所有導因及所有等級的事件都納入分析。 | | | |
| †95% Cis的計算係採用Miettinen-Nurminen法。預設要進行統計檢定的類別為暈眩(p <0.001)、睡眠障礙與干擾(p <0.001)、以及知覺改變(p=0.033)。 | | | |
| ‡採用MedDRA選用術語的預設定義，包括：做夢異常、睡眠短淺、入睡困難、失眠、夢魘、睡眠疾患、夢遊。 | | | |
| §採用MedDRA選用術語的預設定義，包括：意識狀態改變、無精打采、嗜睡、暈厥。 | | | |

在DELSTRIGO組與EFV/FTC/TDF組中，分別有4%及7%的受試者通報發生憂鬱與自殺/自殘這項預設類別的神經精神不良事件。

在DRIVE-AHEAD試驗中，經過48週的治療之後，通報發生神經精神不良事件的受試者大部份都是通報輕至中度的事件(DELSTRIGO組與EFV/FTC/TDF組中的比例分別為97% [83/86]與96% [198/207])，且大部份受試者都是在最初4週治療期間通報發生這些事件(DELSTRIGO組為72% [62/86]，EFV/FTC/TDF組為86% [177/207])。

在DELSTRIGO組與EFV/FTC/TDF組中，分別有1% (2/364)及1% (5/364)的受試者因發生神經精神不良事件而停止治療。在第4週時，DELSTRIGO組通報發生神經精神不良事件的受試者比例為17% (62/364)，EFV/FTC/TDF組則為49% (177/364)。到第48週時，DELSTRIGO組中的神經精神不良事件盛行率為12% (44/364)，EFV/FTC/TDF組則為22% (81/364)。到第96週時，DELSTRIGO組中的神經精神不良事件盛行率為13% (47/364)，EFV/FTC/TDF組則為23% (82/364)。

實驗室檢驗異常

在DRIVE-AHEAD試驗中，使用DELSTRIGO或EFV/FTC/TDF治療之受試者發生特定實驗室檢驗異常(亦即較基礎期惡化)的比例如表3所示。

表3：在DRIVE-AHEAD試驗中，無任何抗反轉錄病毒治療紀錄的成人受試者所通報的特定實驗室檢驗異常(第96週)

| 實驗室參數選用術語(單位)/範圍 | DELSTRIGO 每日一次 N=364 | EFV/FTC/TDF 每日一次 N=364 |
|------------------------------------|----------------------------|------------------------------|
| 血液化學 | | |
| 總膽紅素 | | |
| 1.1 - <1.6 x ULN | 5% | 0% |
| 1.6 - <2.6 x ULN | 2% | 0% |
| ≥2.6 x ULN | 1% | <1% |
| 肌酸酐(mg/dL) | | |
| >1.3 - 1.8 x ULN 或較基礎期升高>0.3 mg/dL | 3% | 2% |
| >1.8 x ULN 或較基礎期升高≥1.5 x | 3% | 2% |
| 天冬胺酸轉胺酶(IU/L) | | |
| 2.5 - <5.0 x ULN | 3% | 3% |
| ≥5.0 x ULN | 1% | 4% |
| 丙胺酸轉胺酶(IU/L) | | |
| 2.5 - <5.0 x ULN | 4% | 4% |
| ≥5.0 x ULN | 1% | 3% |
| 鹼性磷酸酶(IU/L) | | |
| 2.5 - <5.0 x ULN | <1% | 1% |
| ≥5.0 x ULN | 0% | <1% |
| 脂肪酶 | | |
| 1.5 - <3.0 x ULN | 6% | 4% |
| ≥3.0 x ULN | 2% | 3% |

| | | |
|---|-----|-----|
| 肌酸激酶(IU/L) | | |
| 6.0 - <10.0 x ULN | 3% | 3% |
| ≥10.0 x ULN | 4% | 6% |
| 膽固醇，空腹(mg/dL) | | |
| ≥300 mg/dL | 1% | <1% |
| LDL 膽固醇，空腹(mg/dL) | | |
| ≥190 mg/dL | <1% | 2% |
| 三酸甘油酯，空腹(mg/dL) | | |
| >500 mg/dL | 1% | 3% |
| 每位受試者在每個參數的最高毒性等級只被計算一次。對於每個實驗室參數，僅納入具基礎值及至少一個治療中檢測值的受試者。 | | |
| ULN=正常範圍上限 | | |

血脂相較於基礎期的變化

在DRIVE-AHEAD試驗中，第48週時的LDL膽固醇、非HDL膽固醇、總膽固醇、三酸甘油酯及HDL膽固醇和基礎期相比較的變化如表4所示。第96週相較基礎期的變化與第48週相較基礎期的變化相似。

LDL與非HDL方面的比較是預先指定的，結果摘列於表4。其差異都具有統計意義，這表示DELSTRIGO在這兩個參數方面的表現都較為優越。這些發現的臨床效益尚未獲得證實。

表4：在DRIVE-AHEAD試驗的無任何抗反轉錄病毒治療紀錄的成人受試者中，空腹血脂值和基礎期相比較的平均變化(第48週)

| 實驗室參數選用術語 | DELSTRIGO 每日一次 N=320 | | EFV/FTC/TDF 每日一次 N=307 | | 差異估計值 (DELSTRIGO - EFV/FTC/TDF) 差異(95% CI) |
|-------------------|----------------------------|-------|------------------------------|------|---|
| | 基礎期 | 變化 | 基礎期 | 變化 | |
| LDL 膽固醇(mg/dL)* | 91.7 | -2.1 | 91.3 | 8.3 | -10.2 (-13.8, -6.7) |
| 非 HDL 膽固醇(mg/dL)* | 114.7 | -4.1 | 115.3 | 12.7 | -16.9 (-20.8, -13.0) |
| 總膽固醇(mg/dL)† | 156.8 | -2.2 | 156.8 | 21.1 | - |
| 三酸甘油酯(mg/dL)† | 118.7 | -12.0 | 122.6 | 21.6 | - |
| HDL 膽固醇(mg/dL)† | 42.1 | 1.8 | 41.6 | 8.4 | - |

基礎期時已在使用降血脂藥物的受試者都被排除於這些分析之外(DELSTRIGO組n=15，EFV/FTC/TDF組n=10)。
對在基礎期後開始使用降血脂藥物的受試者，則是採用將其最後空腹治療中檢測值(在開始使用該藥物之前)向前歸納的結果(DELSTRIGO組n=3，EFV/FTC/TDF組n=8)。
*治療差異之預設假設檢定的P值皆為<0.0001。
†並非預設要進行統計檢定的項目。

已達到病毒學抑制效果之成人的不良反應

DELSTRIGO 用於已達到病毒學抑制效果之成人的安全性乃是以 DRIVE-SHIFT 試驗(計劃書 024)中的 670 位受試者的 48 週資料為依據，這是一項隨機分配、跨國、多中心、開放性試驗，在這項試驗中，達到病毒學抑制效果之受試者的治療從包含兩種 NRTIs 合併一種以 ritonavir 或 cobicistat 加強作用之蛋白酶抑制劑(PI)、或以 cobicistat 加強作用之 elvitegravir、或一種非核苷反轉錄酶抑制劑(NNRTI)的基礎期療法轉換成 DELSTRIGO。整體而言，在達到病毒學抑制效果之受試者中的安全性概況和在無任何抗反轉錄病毒治療史之受試者中的安全性概況類似。

實驗室檢驗異常

血清 ALT 與 AST 升高：在 DRIVE-SHIFT 試驗中，立即轉換組在使用 DELSTRIGO 治療的 48 週期間分別有 22%及 16%的受試者出現 ALT 與 AST 升高超過 1.25 倍 ULN 的現象。就這些 ALT 與 AST 升高的現象而言，相對於轉換藥物的時間點，並未發現不良反應開始發生的時間有任何明顯的模式。在使用 DELSTRIGO 治療

的 48 週期間，有 1% 之受試者的 ALT 或 AST 升高幅度超過 5 倍 ULN。這些 ALT 與 AST 升高的現象通常都沒有症狀，且並未伴隨出現膽紅素升高的現象。

相較之下，延後轉換組在使用其基礎療法治療的 24 週期間分別有 4% 及 4% 的受試者出現 ALT 與 AST 升高超過 1.25 倍 ULN 的現象。

血脂相較於基礎期的變化

於基礎期接受以 ritonavir 加強作用之蛋白酶抑制劑(PI)為基礎的療法之受試者，第 24 週時 LDL 膽固醇、非 HDL 膽固醇、總膽固醇、三酸甘油酯及 HDL 膽固醇和基礎期相比較的變化如表 5 所示。兩治療組間 LDL-C 與非 HDL-C 自基礎期變化量之比較是預先設定的，比較的結果顯示，於研究第 1 天立即轉換成 DELSTRIGO，該兩項參數減少的程度大於繼續使用以 ritonavir 加強作用之蛋白酶抑制劑(PI)為基礎的療法，且達統計上顯著差異。這些發現的臨床效益尚未獲得證實。

表 5：在 DRIVE-SHIFT 試驗於基礎期接受以 ritonavir 加強作用的蛋白酶抑制劑(PI)為基礎的療法且達到病毒學抑制效果的成人受試者中，

空腹血脂值自基礎期的平均變化量(第 24 週)

| 實驗室參數選用術語 | DELSTRIGO (第 0-24 週) 每日一次 N=244 | | PI+ritonavir (第 0-24 週) 每日一次 N=124 | | 差異估計值 |
|-------------------|--|-------|---|------|----------------------|
| | 基礎期 | 變化 | 基礎期 | 變化 | 差異(95% CI) |
| LDL 膽固醇(mg/dL)* | 108.7 | -16.3 | 110.5 | -2.6 | -14.5 (-18.9, -10.1) |
| 非 HDL 膽固醇(mg/dL)* | 138.6 | -24.8 | 138.8 | -2.1 | -22.8 (-27.9, -17.7) |
| 總膽固醇(mg/dL)† | 188.5 | -26.1 | 187.4 | -0.2 | - |
| 三酸甘油酯(mg/dL)† | 153.1 | -44.4 | 151.4 | -0.4 | - |
| HDL 膽固醇(mg/dL)† | 50.0 | -1.3 | 48.5 | 1.9 | - |

基礎期時已在使用降血脂藥物的受試者都被排除於這些分析之外(DELSTRIGO組n=26，PI+ritonavir組n=13)。
對在基礎期後開始使用降血脂藥物的受試者，則是採用將其最後空腹治療中檢測值(在開始使用該藥物之前)向前歸納的結果(DELSTRIGO組n=4，PI+ritonavir組n=2)。
*治療差異之預設假設檢定的P值皆為<0.0001。
†並非預設要進行假設檢定的項目。

6.2 上市後的使用經驗

在接受含 lamivudine 或 TDF 之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。由於上市後的反應都是由不確定大小的族群主動通報而得，因此不太可能確實估算出其發生頻率或確立其與藥物暴露的因果關係。

Lamivudine：

全身：身體脂肪重新分佈/蓄積

內分泌與代謝：高血糖

一般：虛弱

血液與淋巴：貧血(包括在治療期間惡化的純紅血球再生不良與嚴重貧血)

肝臟與胰臟：乳酸中毒與肝臟脂肪變性、治療後 B 型肝炎惡化

過敏：過敏性反應、蕁麻疹

肌肉骨骼：肌肉無力、CPK 升高、橫紋肌溶解

皮膚：脫髮、搔癢

TDF：

免疫系統疾患：過敏反應，包括血管性水腫

代謝與營養疾患：乳酸中毒、低血鉀、低磷酸鹽血症

呼吸道、胸腔與縱膈疾患：呼吸困難

胃腸道疾患：胰臟炎、澱粉酶升高、腹痛

肝膽疾患：肝臟脂肪變性、肝炎、肝臟酵素升高(AST、ALT、 γ -GT最為常見)

皮膚與皮下組織疾患：皮疹

肌肉骨骼與結締組織疾患：橫紋肌溶解、軟骨病(其表現為骨骼疼痛，並可能引起骨折)、肌肉無力、肌肉病變

腎臟與泌尿道疾患：急性腎衰竭、腎衰竭、急性腎小管壞死、Fanconi氏症候群、近端腎小管病變、間質性腎炎(包括急性病例)、腎因性尿崩症、腎功能不全、肌酸酐升高、蛋白尿、多尿

全身性疾患與投藥部位症狀：無力

列於上述身體系統項目下的下列不良反應可能是近端腎小管病變所造成的結果：橫紋肌溶解、軟骨病、低血鉀、肌肉無力、肌肉病變、低磷酸鹽血症。

7. 藥物交互作用

7.1 與其他抗反轉錄病毒藥物併用

由於 DELSTRIGO 是一種完整的 HIV-1 感染症治療配方，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。在此並未提供與其他抗反轉錄病毒藥物間可能發生之藥物-藥物交互作用方面的資訊。

7.2 其他藥物對 DELSTRIGO 的影響

將 DELSTRIGO 和 CYP3A 誘導劑併用會導致 doravirine 的血中濃度降低，從而降低 DELSTRIGO 療效[參見禁忌(4)、警語及注意事項(5.3)及臨床藥理學(12.3)]。

將 DELSTRIGO 和 CYP3A 抑制劑併用可能會導致 doravirine 的血中濃度升高。

DELSTRIGO組成成分之重要藥物交互作用如表6所示。所列出的藥物交互作用乃是以使用DELSTRIGO或DELSTRIGO之個別成分所進行的研究為依據。

表 6: DELSTRIGO 的藥物交互作用*

| 併用藥物類別: 藥物名稱 | 對濃度的影響 | 臨床意見 |
|----------------------------|--------------|--------------------|
| 雄性素接受體(Androgen Receptors) | | |
| enzalutamide | ↓ doravirine | 禁止與enzalutamide併用。 |

| | | |
|--|--------------|--|
| | | 建議經過至少 4 週的停藥期之後再開始使用 DELSTRIGO。 |
| 抗癲癇藥物 (Anticonvulsants) | | |
| carbamazepine oxcarbazepine phenobarbital phenytoin | ↓ doravirine | 禁止與這些抗癲癇藥物併用。 建議經過至少4週的停藥期之後再開始使用DELSTRIGO。 |
| 抗分枝桿菌藥物(Antimycobacterials) | | |
| rifampin† rifapentine | ↓ doravirine | 禁止與rifampin或rifapentine併用。 建議經過至少4週的停藥期之後再開始使用DELSTRIGO。 |
| rifabutin† | ↓ doravirine | 如果要將 DELSTRIGO 與 rifabutin 併用，須於服用 DELSTRIGO 後約 12 小時，再服用一錠 doravirine (PIFELTRO)[參見劑量與用法(2.4)]。 |
| 細胞毒性藥物(Cytotoxic Agents) | | |
| mitotane | ↓ doravirine | 禁止與mitotane併用。 建議經過至少4週的停藥期之後再開始使用DELSTRIGO。 |
| C 型肝炎抗病毒藥物(Hepatitis C Antiviral Agents) | | |
| ledipasvir/sofosbuvir sofosbuvir/velpatasvir | ↑ tenofovir | 應監視與TDF相關的不良反應。 |
| 草藥製劑(Herbal Products) | | |
| 聖約翰草(St. John's wort) | ↓ doravirine | 禁止與聖約翰草併用。 建議經過至少4週的停藥期之後再開始使用DELSTRIGO。 |
| 其他藥物 | | |
| sorbitol | ↓ lamivudine | 將單劑量的lamivudine與sorbitol併用後，會導致lamivudine的暴露量出現具與sorbitol劑量相關性的降低現象。如果可能，避免將含sorbitol的藥物和含lamivudine的藥物併用。 |
| ↑ = 升高， ↓ = 降低 *此表並未列出所有資訊 †表示曾在臨床研究中評估過 doravirine 與此藥物間的交互作用。 其他於本表所列的藥物-藥物交互作用，皆為依據已知的代謝與排除途徑預測而得。 | | |

將DELSTRIGO與會降低腎功能或競爭腎小管主動分泌作用的藥物併用時，可能會升高lamivudine、tenofovir及/或其他透過腎臟排除之藥物的血中濃度。一些透過腎小管主動分泌作用排出體外的藥物包括但不侷限於acyclovir、cidofovir、ganciclovir、valacyclovir、valganciclovir、aminoglycosides (如gentamicin)及高劑量或多重NSAIDs [參見警語及注意事項(5.2)與臨床藥理學(12.3)]。

與下列藥物併用時，並未發現doravirine的濃度有任何具臨床意義的變化：TDF、lamivudine、elbasvir與grazoprevir、ledipasvir與sofosbuvir、ritonavir、ketoconazole、含氫氧化鋁/氫氧化鎂/simethicone的制酸劑、pantoprazole或methadone [參見臨床藥理學(12.3)]。

與tacrolimus或entecavir併用時，並未發現tenofovir的濃度有任何具臨床意義的變化[參見臨床藥理學(12.3)]。

7.3 DELSTRIGO 對其他藥物的影響

與doravirine併用時，並未發現下列藥物的濃度有任何具臨床意義的變化：lamivudine、TDF、elbasvir與grazoprevir、ledipasvir與sofosbuvir、atorvastatin、一種含有ethinyl estradiol與levonorgestrel的口服避孕藥、metformin、methadone或midazolam。

在針對健康受試者所進行的研究中，TDF 與下列藥物之間並未發現任何具臨床意義的藥物交互作用：entecavir、methadone、口服避孕藥、sofosbuvir 或 tacrolimus。

Lamivudine 並不會明顯透過 CYP 酵素的作用進行代謝，也不會抑制或誘導此酵素系統的作用；因此，不太可能會因這些途徑而發生具臨床意義的藥物交互作用[參見臨床藥理學(12.3)]。

8. 特定族群之使用

8.1 懷孕

孕婦曝藥登錄中心

為了監視曾於懷孕期間暴露於DELSTRIGO之婦女的懷孕結果，目前已設立了一個全球性孕婦曝藥登錄中心(詳見www.APRRegistry.com)。歡迎健康照護人員透過電子信箱SM_APR@INCRResearch.com或傳真+1-910-256-0637登錄病人。

風險摘要

抗反轉錄病毒孕婦登錄中心Antiretroviral Pregnancy Registry(APR)中的前瞻性孕婦資料尚不足以適當評估發生出生缺陷及流產的風險。目前尚未評估過於懷孕期間使用doravirine的影響；不過，曾針對通報至APR的有限婦女評估於懷孕期間使用lamivudine與TDF的影響。現有的APR資料顯示，lamivudine與TDF的整體重大出生缺陷風險和大都會亞特蘭大先天缺陷研究計劃(MACDP)之美國參考人口中的重大出生缺陷背景發生率(2.7%)並無任何差異[參見試驗資料]。APR中並無流產發生率方面的報告。在美國的一般人口中，經臨床確認之懷孕人口中的流產估計背景發生率為15-20%。APR的方法學限制包括採用MACDP做為外部比較族群。MACDP族群並不具疾病特異性，係針對有限地理區域中的個體與嬰兒進行評估，且未包含妊娠週數少於20週的出生結果。

在動物生殖試驗中，對懷孕的兔子於器官發生期間口服投予全身暴露量(AUC)與建議臨床劑量相當的lamivudine會導致胚胎死亡；不過，對懷孕的大鼠於器官發生期間口服投予血中濃度(C_{max})相當於建議臨床劑量之35倍的lamivudine之後，並未發現任何不良發育影響。

分開投予doravirine與TDF時，在相當於DELSTRIGO之人類建議劑量(RHD)所達到之暴露量的 ≥ 8 倍(doravirine)與 ≥ 14 倍(TDF)的劑量/暴露量下，並未發現任何不良發育影響(參見試驗資料)。

試驗資料

人體試驗資料

Lamivudine：APR共接獲超過12,000例可能暴露於含lamivudine療法且有追蹤資料的前瞻性報告；有超過5,400例報告是在第一孕期，超過5,500例報告是在第二孕期，超過1,800例報告是在第三孕期暴露於藥物。在5,008例暴露於含lamivudine療法(第一孕期暴露)的活產兒中有151例發生出生缺陷(3.0%，95% CI：2.6%至3.5%)；在7,356例暴露於含lamivudine療法(第二/三孕期暴露)的活產兒中有210例發生出生缺陷(2.9%，95% CI：2.5%至3.3%)。在美國參考人口的孕婦中，出生缺陷的背景發生率為2.7%。Lamivudine與在APR中所觀察到的整體出生缺陷之間並無任何關聯性。

TDF：APR共接獲超過5,500例可能暴露於含tenofovir disoproxil療法且有追蹤資料的前瞻性報告；有超過3,900例報告是在第一孕期，超過1,000例報告是在第二孕期，超過500例報告是在第三孕期暴露於藥物。在3,535例暴露於含TDF療法(第一孕期暴露)的活產兒中有82例發生出生缺陷(2.3%，95% CI：1.9%至2.9%)；在1,570例暴露於含TDF療法(第二/三孕期暴露)的活產兒中有35例發生出生缺陷(2.2%，95% CI：1.6%至3.1%)。在美國參考人口的孕婦中，出生缺陷的背景發生率為2.7%。Tenofovir與在APR中所觀察到的整體出生缺陷之間並無任何關聯性。

動物試驗資料

Doravirine：曾對懷孕的兔子(於懷孕第7至20天投予最高達300毫克/公斤/日的劑量)與大鼠(於懷孕第6至20天，以及另外於懷孕第6天至哺乳/產後第20天投予最高達450毫克/公斤/日的劑量)口服投予doravirine。在約相當於人類在RHD劑量下所達到之暴露量(AUC)的9倍(大鼠)及8倍(兔子)的暴露量下，並未發現任何明顯的胚胎-胎兒(大鼠和兔子)或出生前後(大鼠)發育方面的毒性作用。在胚胎-胎兒研究中，doravirine會通過胎盤轉移至胎兒體內，在懷孕第20天時所觀察到的胎兒血中濃度最高可達母體濃度的40% (兔子)與52% (大鼠)。

Lamivudine：曾對懷孕的大鼠(90、600及4,000毫克/公斤/日)及兔子(90、300及1,000毫克/公斤/日與15、40及90毫克/公斤/日)於器官發生期間(懷孕第7至16天[大鼠]與懷孕第8至20天[兔子])口服投予lamivudine。在大鼠和兔子中，在所達到之血中濃度(C_{max})較人類於建議每日劑量下所達到之暴露量高出約35倍的劑量下，並未發現任何因lamivudine而發生胎兒畸形的證據。在兔子的試驗中，在和人類所達到之暴露量(AUC)相當的全身暴露量下，曾發現早期胚胎死亡的證據，但在大鼠的試驗中，在較人類於建議每日劑量下所達到之暴露量高出35倍的血中濃度(C_{max})下，並無任何跡象顯示有這種影響。對懷孕大鼠所進行的研究顯示，lamivudine會通過胎盤轉移至胎兒體內。在以大鼠進行的生育力/出生前後發育研究中，曾口服投予180、900及4,000毫克/公斤/日之劑量的lamivudine (從交配前至出生後第20天)。在這項研究中，子代的發育，包括生育力與生殖能力，並未因母體投予lamivudine而受到影響。

TDF：曾對大鼠和兔子進行生殖研究，以體表面積為比較基礎，所使用的劑量分別高達人類劑量的 14 倍與 19 倍，結果並未發現任何顯示會對胎兒造成傷害的證據。

8.2 授乳母親

風險摘要

美國疾病控制預防中心建議，感染HIV-1的母親不要為她們的嬰兒哺乳，以避免可能傳染HIV-1的風險。

根據已發表的有限資料，lamivudine與tenofovir都會出現於人類的乳汁中。目前並不確知doravirine是否會出現於人類乳汁，但doravirine會出現於授乳大鼠的乳汁中(參見試驗資料)。目前並不確知DELSTRIGO或DELSTRIGO的組成成分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。由於餵哺母乳的嬰兒可能會(1)被母親傳染HIV (HIV陰性的嬰兒)，(2)出現病毒抗藥性(HIV陽性的嬰兒)，(3)發生嚴重的不良反應，因此應囑咐母親在接受DELSTRIGO治療期間不要餵哺母乳。

試驗資料

Doravirine：於懷孕第 6 天至授乳第 14 天口服給藥(450 毫克/公斤/日)之後，Doravirine 會排入授乳大鼠的乳汁中，於授乳第 14 天給藥後 2 小時所觀察到的乳汁濃度約為母體血漿濃度的 1.5 倍。

8.4 兒童之使用

DELSTRIGO 用於 18 歲以下之兒童病人的安全性與療效尚未確立。

8.5 老年人之使用

Doravirine、lamivudine 或 TDF 的臨床試驗並未收錄足夠的 65 歲(含)以上的受試者，因此無法確認其療效反應是否不同於較年輕的受試者。一般而言，由於老年人較常併有肝、腎或心臟功能衰退的問題及其他疾病，或是同時接受其他藥物的治療，因此，對老年病人投予 DELSTRIGO 時應特別謹慎[參見臨床藥理學(12.3)]。

8.6 腎功能不全

由於 DELSTRIGO 是一種固定劑量複方錠劑，且 lamivudine 與 TDF (兩者皆為 DELSTRIGO 的組成成分)的劑量無法改變，因此，估計肌酸酐廓清率低於 50 毫升/分鐘的病人不建議使用 DELSTRIGO [參見警語及注意事項(5.2)與臨床藥理學(12.3)]。

8.7 肝功能不全

輕度(Child-Pugh A 級)或中度(Child-Pugh B 級)肝功能不全病人無須調整 DELSTRIGO 的劑量。目前尚未針對重度肝功能不全(Child-Pugh C 級)的病人進行過 DELSTRIGO 研究[參見臨床藥理學(12.3)]。

10. 過量

目前並無任何關於病人使用 DELSTRIGO 過量方面的資料，也沒有任何已知的特別針對 DELSTRIGO 使用過量的治療方式。如果用藥過量，應對病人進行監視，並視需要施以標準的支持性治療。

Doravirine：對 doravirine 使用過量，目前並無任何已知的特定治療方式。

Lamivudine：由於(4小時)血液透析、連續性可攜帶式腹膜透析與全自動腹膜透析都只能移除極微量的 lamivudine，因此，目前並不確知連續性血液透析在 lamivudine 過量事件中是否可提供臨床效益。

TDF：透過血液透析可有效移除 TDF，萃取係數約為 54%。投予單劑 300 毫克的 TDF 之後，4 小時血液透析約可移除 10% 的 tenofovir 投予劑量。

11. 性狀說明

DELSTRIGO 為含有 doravirine，lamivudine 及 TDF 成分的複方口服膜衣錠。

Doravirine 是一種 HIV-1 非核苷反轉錄酶抑制劑(NNRTI)。

Lamivudine 為 cytidine 之雙脫氧類似物的(-)鏡像異構物，並且是一種 HIV-1 核苷類似物反轉錄酶抑制劑。

TDF (tenofovir 的前驅藥)乃是 tenofovir 之雙異丙氧羰基酯(bis-isopropoxycarbonyloxymethyl ester)衍生物的延胡索酸鹽。TDF 在體內會轉化成 tenofovir，這是一種腺苷 5'-單磷酸的開環核苷磷酸(核苷酸)類似物。Tenofovir 是一種 HIV-1 反轉錄酶抑制劑。

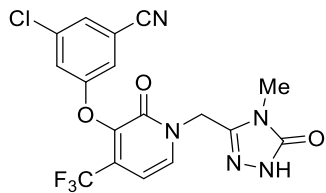
每顆錠劑含有 100 毫克 doravirine、300 毫克 lamivudine 及 300 毫克 TDF (相當於 245 毫克 tenofovir disoproxil) 等活性成分。本錠劑並含有下列非活性成分：colloidal silicon dioxide、croscarmellose sodium、hypromellose acetate succinate、magnesium stearate、microcrystalline cellulose 以及 sodium stearyl fumarate。本錠劑覆有膜衣，膜衣中含有下列非活性成分：hypromellose, iron oxide yellow, lactose monohydrate, titanium dioxide、以及 triacetin。本膜衣錠並使用 carnauba wax 拋光。

Doravirine

Doravirine 的化學名為 3-chloro-5-[[1-[(4,5-dihydro-4-methyl-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]-1,2-dihydro-2-oxo-4-(trifluoromethyl)-3-pyridinyl]oxy]benzotrile.

其分子式為 $C_{17}H_{11}ClF_3N_5O_3$ ，分子量為 425.75。

其結構式如下：



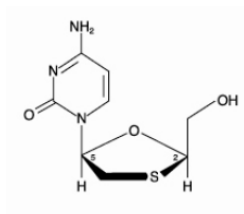
Doravirine 幾不溶於水。

Lamivudine

Lamivudine 的化學名為 (-)-1-[(2R,5S)-2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]-cytosine.

其分子式為 $C_8H_{11}N_3O_3S$ ，分子量為 229.26。

其結構式如下：



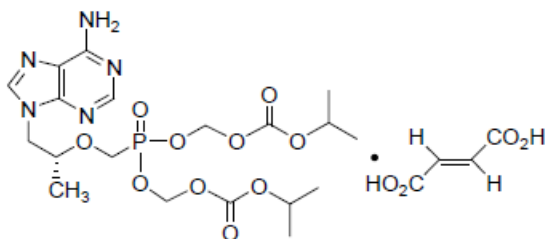
Lamivudine 可溶於水。

TDF

TDF 的化學名為 9-[(R)-2-[[bis[[[(isopropoxycarbonyl)oxy]methoxy] phosphinyl]- methoxy]propyl]adenine fumarate (1:1).

其分子式為 $C_{19}H_{30}N_5O_{10} P \cdot C_4H_4O_4$ ，分子量為 635.52。

其結構式如下：



TDF 微溶於水。

12. 臨床藥理學

12.1 作用機轉

DELSTRIGO 是一種由 doravirine、lamivudine 與 TDF 等抗病毒藥物所組成的固定劑量複方製劑[參見微生物學(12.4)]。

12.2 藥效學

在一項針對無任何抗反轉錄病毒治療紀錄之HIV-1感染病人進行評估的第2期試驗中，在DELSTRIGO之doravirine (與FTC/TDF合併)建議劑量的0.25至2倍的劑量範圍內，並未發現doravirine的療效有暴露量-反應關係。

心臟電氣生理學

在 1200 毫克的 doravirine 劑量下，亦即所達到之尖峰濃度約為投予 DELSTRIGO 中之 doravirine 的建議劑量後所達到之尖峰濃度的 4 倍的劑量下，doravirine 並不會使 QT 間期延長至具臨床關聯性的程度。

12.3 藥物動力學

於健康受試者單次投與一錠DELSTRIGO錠劑所達到的doravirine、lamivudine及tenofovir的暴露量和投與doravirine錠劑(100毫克)加lamivudine錠劑(300毫克)加TDF錠劑(300毫克)時相當。Doravirine在健康受試者與感染HIV-1受試者的藥物動力學表現相似。DELSTRIGO之組成成分的藥物動力學特性如表7所示。

表 7：DELSTRIGO 之組成成分的藥物動力學特性

| 參數 | Doravirine | Lamivudine | Tenofovir |
|-----------------------------------|-------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 一般 | | | |
| <i>穩定狀態暴露量*</i> | | | |
| AUC ₀₋₂₄ (mcg•h/mL) | 16.1 (29) [†] | 8.87 ± 1.83 [‡] | 2.29 ± 0.69 [§] |
| C _{max} (mcg/mL) | 0.962 (19) [†] | 2.04 ± 0.54 [‡] | 0.30 ± 0.09 [§] |
| C ₂₄ (mcg/mL) | 0.396 (63) [†] | NA | NA |
| 吸收 | | | |
| 絕對生體可用率 | 64% | 86% | 25% |
| T _{max} (小時) | 2 | NA | 1 |
| <i>食物的影響[¶]</i> | | | |
| AUC 比率 | 1.10 (1.01, 1.20) | 0.93 (0.84, 1.03) | 1.27 (1.17, 1.37) |
| C _{max} 比率 | 0.95 (0.80, 1.12) | 0.81 (0.65, 1.01) | 0.88 (0.74, 1.04) |
| C ₂₄ 比率 | 1.26 (1.13, 1.41) | NA | NA |
| 分佈 | | | |
| V _{dss} [#] | 60.5 L | 1.3 L/kg | 1.3 L/kg |
| 血漿蛋白結合率 | 76% | < 36% | < 0.7% |
| 排除 | | | |
| t _{1/2} (小時) | 15 | 5-7 | 17 |
| CL/F (毫升/分鐘)* | 106 (35.2) | 398.5 ± 69.1 | 1,043.7 ± 115.4 |
| CL _{renal} (毫升/分鐘)* | 9.3 (18.6) | 199.7 ± 56.9 | 243.5 ± 33.3 |
| <i>代謝</i> | | | |
| 主要途徑 | CYP3A | 少量 | 無 CYP 代謝 |
| <i>排泄</i> | | | |
| 主要排除途徑 | 代謝 | 腎絲球體過濾 作用與腎小管 主動分泌作用 | 腎絲球體過濾 作用與腎小管 主動分泌作用 |
| 尿液(未改變的原型) | 6% | 71% | 70-80% |
| 膽汁/糞便(未改變的原型) | 少量 | NA | NA |

*以幾何平均值(%CV：幾何變異係數)或平均值±SD表示。

†感染HIV-1的受試者每日投與一次doravirine 100毫克。

*對60位健康受試者連續7天投與lamivudine 300毫克每日一次。

§對感染HIV-1的受試者於空腹狀態下投與單劑300毫克的TDF。

†PK參數的幾何平均比率[高脂食物/空腹]與(90%信賴區間)。高脂食物約為1000大卡，50%脂肪。食物的影響並不具臨床關聯性。

*依據IV投與方式計算。

縮寫字：NA=無資料；AUC=時間濃度曲線下面積；C_{max}=最高濃度；C₂₄=第24小時的濃度；T_{max}=達到C_{max}的時間；V_{dss}=穩定狀態下的分佈體積；t_{1/2}=排除半衰期；CL/F=廓清率；CL_{renal}=腎臟廓清率

特定族群

某些DELSTRIGO組成成分的藥物動力學表現並不會因年齡≥65歲(doravirine)、性別(doravirine、lamivudine、TDF)及種族/族群(doravirine、lamivudine)而出現具臨床意義的差異。目前並不確知年齡(≥65歲)對lamivudine、TDF之藥物動力學的影響，以及種族對TDF之藥物動力學的影響。目前也不確知doravirine在<18歲病人的藥物動力學表現。

腎功能不全的病人

Doravirine：輕度至重度腎功能不全(以Cockcroft-Gault公式估算，肌酸酐廓清率(CL_{cr})>15毫升/分鐘)的受試者中，並未發現doravirine的藥物動力學有任何具臨床意義的差異。目前尚未針對末期腎病病人或接受透析治療的病人進行過doravirine的研究。

Lamivudine：隨著腎功能降低(CL_{cr} 111至<10毫升/分鐘)，lamivudine的AUC_{inf}、C_{max}及半衰期會升高，CL/F也會降低至具臨床意義的程度。

TDF：在CL_{cr}<50毫升/分鐘或患有末期腎病的受試者中，tenofovir的C_{max}與AUC會出現具臨床意義的升高現象[參見警語及注意事項(5.2)與特定族群之使用(8.6)]。

肝功能不全的病人

Doravirine：和肝功能正常的受試者相比較，中度肝功能不全(Child-Pugh B級)受試者中的doravirine藥物動力學並無任何具臨床意義的差異。目前尚未針對重度肝功能不全(Child-Pugh C級)的病人進行過doravirine的研究。

Lamivudine：隨著肝功能的降低，並未觀察到Lamivudine的藥物動力學出現具臨床意義的差異。Lamivudine用於失代償性肝病(decompensated liver disease)病人的安全性與療效尚未確立。

TDF：在任何程度的肝功能不全病人與健康受試者之間，並未觀察到tenofovir的藥物動力學有任何具臨床意義的差異。

藥物交互作用研究

DELSTRIGO是一種完整的HIV-1感染症治療配方，因此並不建議與其他的HIV-1抗反轉錄病毒藥物併用。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。

在此論及的藥物交互作用試驗乃是個別使用doravirine、lamivudine及/或TDF單一藥物所進行的試驗；目前尚未以doravirine、lamivudine與TDF合併使用的方式進行過任何藥物交互作用試驗。在doravirine、lamivudine與TDF之間並未發現任何具臨床關聯性的藥物交互作用。

Doravirine：Doravirine主要是透過CYP3A酵素進行代謝，因此，會誘導或抑制CYP3A酵素的藥物可能會影響doravirine的清除。將doravirine和會誘導CYP3A作用的藥物併用可能會導致doravirine的血中濃度降低。將doravirine和會抑制CYP3A作用的藥物併用可能會導致doravirine的血中濃度升高。

Doravirine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。在體外試驗中，doravirine並不會抑制主要藥物代謝酵素的作用，包括CYPs 1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、3A4與UGT1A1，也不太可能是CYP1A2、2B6或3A4的誘導劑。根據體外試驗結果，doravirine不太可能是OATP1B1、OATP1B3、P糖蛋白、BSEP、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1及MATE2K的抑制劑。曾針對doravirine與其他可能會併用或常用於做為藥物動力學交互作用探測劑的藥物進行藥物交互作用研究。與其他藥物併用對doravirine之暴露量(C_{max}、AUC及C₂₄)的影響摘列於表8。這些研究都是投與單劑doravirine 100毫克的劑量，除非另外註明。

表8：藥物交互作用：在使用併用藥物的情況下，Doravirine的藥物動力學參數值變化

| 併用藥物 | 併用藥物的劑量 | N | Doravirine 合併/未合併併用藥物時之藥物動力學 幾何平均值的比值(90% CI)(無任何影響=1.00) | | |
|------------------------------------|------------|----|--|-------------------|-------------------|
| | | | AUC* | C _{max} | C ₂₄ |
| Azole 類抗黴菌藥物 | | | | | |
| ketoconazole† | 400 毫克 QD | 10 | 3.06 (2.85, 3.29) | 1.25 (1.05, 1.49) | 2.75 (2.54, 2.98) |
| 抗分枝桿菌藥物(Antimycobacterials) | | | | | |
| rifampin | 600 毫克 QD | 10 | 0.12 (0.10, 0.15) | 0.43 (0.35, 0.52) | 0.03 (0.02, 0.04) |
| rifabutin | 300 毫克 QD | 12 | 0.50 (0.45, 0.55) | 0.99 (0.85, 1.15) | 0.32 (0.28, 0.35) |
| HIV 抗病毒藥物 | | | | | |
| ritonavir†‡ | 100 毫克 BID | 8 | 3.54 (3.04, 4.11) | 1.31 (1.17, 1.46) | 2.91 (2.33, 3.62) |
| efavirenz | 600 毫克 QD§ | 17 | 0.38 (0.33, 0.45) | 0.65 (0.58, 0.73) | 0.15 (0.10, 0.23) |
| | 600 毫克 QD¶ | 17 | 0.68 (0.58, 0.80) | 0.86 (0.77, 0.97) | 0.50 (0.39, 0.64) |

CI=信賴區間(confidence interval)；QD=每日一次(once daily)
 *投與單劑藥物時採用AUC_{inf}，每日投藥一次時採用AUC₀₋₂₄。
 †Doravirine的藥物動力學數值變化並不具臨床關聯性。
 ‡投與單劑doravirine 50毫克(核准建議劑量的0.5倍)。
 §停止efavirenz治療並開始使用doravirine 100毫克QD後的第1天。
 ¶停止 efavirenz 治療並開始使用 doravirine 100 毫克 QD 的第 14 天。

根據以doravirine進行的藥物交互作用研究，將doravirine與下列藥物合併投與之後，並未發現任何具臨床意義的藥物交互作用：dolutegravir、TDF、lamivudine、elbasvir與grazoprevir、ledipasvir與sofosbuvir、ketoconazole、ritonavir、含氫氧化鋁/氫氧化鎂/simethicone的制酸劑、pantoprazole、atorvastatin、含 ethinyl estradiol與levonorgestrel的口服避孕藥、metformin、methadone、以及midazolam。

Lamivudine：

Trimethoprim/Sulfamethoxazole：將TMP/SMX與lamivudine合併投與會導致lamivudine的AUC_∞升高43%±23% (平均值±SD)、lamivudine的口服清除率降低29%±13%、以及lamivudine的腎臟廓清率降低30%±36%。TMP與SMX的藥物動力學特性並不會因與lamivudine併用而有所改變。

Sorbitol (賦形劑)：將lamivudine與單劑3.2克、10.2克或13.4克的sorbitol合併投與會導致lamivudine的AUC_∞降低14%、32%與36%，以及C_{max}降低28%、52%與55% (與劑量具相關性)。

TDF：

與tacrolimus或entecavir合併投與時，tenofovir的暴露量並無具臨床意義的變化。

與tenofovir合併投與時，下列藥物的暴露量並無任何具臨床意義的變化：tacrolimus、entecavir、methadone或ethinyl estradiol/norgestimate。

12.4 微生物學

作用機轉

Doravirine: Doravirine 是一種可對抗 HIV-1 的 pyridinone 類非核苷反轉錄酶抑制劑，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 的複製作用。Doravirine 對重組野生型 HIV-1

RT 之 RNA 依賴性 DNA 聚合酶的 IC₅₀ 值為 12.2±2.0 nM (n=3)。Doravirine 並不會抑制人類的細胞 DNA 聚合酶 α、β 及粒線體 DNA 聚合酶 γ。

Lamivudine：Lamivudine 是一種合成的核苷類似物。Lamivudine 在細胞內會被磷酸化，形成具有活性的 5'-triphosphate 代謝物，即 lamivudine triphosphate (3TC-TP)。3TC-TP 的主要作用模式為使 DNA 鏈在與此核苷類似物結合之後終止，從而抑制 RT 的作用。Lamivudine triphosphate (3TC-TP) 是哺乳動物之 DNA 聚合酶 α、β 與粒線體 DNA 聚合酶 γ 的弱效抑制劑。

TDF：TDF 是腺苷單磷酸的開環核苷磷酸二酯類似物。TDF 必須先經過二酯水解作用轉化成 tenofovir，再經細胞酵素的磷酸化作用形成 tenofovir diphosphate。Tenofovir diphosphate 會與天然受質去氧腺苷 5'-三磷酸競爭並與 DNA 結合，然後會導致 DNA 鏈終止，從而抑制 HIV-1 RT 的活性。Tenofovir diphosphate 是哺乳動物之 DNA 聚合酶 α、β 及粒線體 DNA 聚合酶 γ 的弱效抑制劑。

細胞培養試驗中的抗病毒活性

Doravirine：在 100% 正常人類血清(NHS)中使用 MT4-GFP 報告細胞進行試驗時，doravirine 對野生型 HIV-1 實驗室病毒株的 EC₅₀ 值為 12.0±4.4 nM，對 HIV-1 subtype B 原始分離病毒株 (n=118) 的 EC₅₀ 中位數值為 4.1 nM (範圍：1.0 nM-16.0 nM)。Doravirine 可對廣泛的原始 HIV-1 分離病毒株(A、A1、AE、AG、B、BF、C、D、G、H) 產生抗病毒活性，EC₅₀ 值的範圍為 1.2 nM 至 10.0 nM。與 lamivudine 及 TDF 併用時，doravirine 的抗病毒活性並不會受到拮抗。

Lamivudine：曾利用標準敏感性分析在一些細胞系(包括單核球與周邊血液單核球(PBMCs))中評估 lamivudine 對 HIV-1 的抗病毒活性。EC₅₀ 值為 3 至 15,000 nM (1,000 nM=230 ng/毫升)。Lamivudine 對 HIV-1 亞型 A-G 及 O 群病毒(除了亞型 B n=2 之外，其餘亞型 n=3) 的中位 EC₅₀ 值分別為 60 nM (範圍：20 至 70 nM)、35 nM (範圍：30 至 40 nM)、30 nM (範圍：20 至 90 nM)、20 nM (範圍：3 至 40 nM)、30 nM (範圍：1 至 60 nM)、30 nM (範圍：20 至 70 nM)、30 nM (範圍：3 至 70 nM) 及 30 nM (範圍：20 至 90 nM)。在 MT-4 細胞中，用於治療慢性 HCV 感染症的 ribavirin (50,000 nM) 會使 lamivudine 的抗 HIV-1 活性降低 3.5 倍。

TDF：曾在 T 類淋巴瘤細胞系、初級單核球/巨噬細胞及周邊血液淋巴細胞中評估 tenofovir 對 HIV-1 實驗室及臨床分離病毒株的抗病毒活性。Tenofovir 的 EC₅₀ 值為 40-8,500 nM。Tenofovir 在細胞培養試驗中呈現出可對抗 HIV-1 亞型 A、B、C、D、E、F、G 和 O 的抗病毒活性(EC₅₀ 值為 500-2,200 nM)。

抗藥性

細胞培養試驗

Doravirine：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 具抗藥性的 HIV-1 開始，篩選出對 doravirine 具抗藥性的病毒株。曾觀察到的發生於 RT 的突現性胺基酸取代反應包括：V106A、V106I、V106M、V108I、H221Y、F227C、F227I、F227L、F227V、M230I、L234I、P236L、以及 Y318F。V106A、V106M、V108I、H221Y、F227C、M230I、P236L 及 Y318F 取代反應會使病毒對 doravirine 的敏感性降低 3.4 倍至 70 倍。Y318F 與 V106A、V106M、V108I 及 F227C 合併出現時，病毒對 doravirine 之敏感性降低的幅度會比單獨出現 Y318F 時更大，這種情況會使病毒對 doravirine 的敏感性降低 10 倍。

Lamivudine：曾在細胞培養試驗中及使用 lamivudine 治療的受試者中篩選出對 lamivudine 具抗藥性的 HIV-1 突變病毒株。基因型分析顯示，M184I 或 V 取代反應會引發 lamivudine 抗藥性。

TDF：曾以 tenofovir 篩選出 HIV-1 RT 發生 K65R 取代反應的 HIV-1 分離病毒株，其對 tenofovir 的敏感性會降低 2-4 倍。此外，也曾以 tenofovir 篩選出 HIV-1 RT 發生 K70E 取代反應的病毒株，此取代反應會使病毒對 abacavir、emtricitabine、lamivudine 及 tenofovir 的敏感性出現低程度的降低現象。

臨床試驗

針對無接受抗反轉錄病毒藥物治療紀錄之成人受試者的臨床試驗結果

Doravirine: 在 DRIVE-AHEAD 試驗的 doravirine 治療組中(n=364)，到第 96 週時，被納入抗藥性分析子群(病毒學治療失敗時或提早停止試驗時的 HIV-1 RNA 高於 400 copies/mL 且有基礎期後抗藥性樣本的受試者)的 24 位受試者有 10 位(42%)顯示發生突現性 doravirine 抗藥性相關取代反應。發生於 RT 的突現性 doravirine 相關抗藥性取代反應包括下列其中一種或多種取代反應：V90V/G、A98G、V106A、V106I、V106M/T、V108I、E138G、Y188L、H221Y、P225H、P225L、P225P/S、F227C、F227C/R、Y318Y/F、以及 Y318Y/S。在這 10 位發生突現性 doravirine 抗藥性相關取代反應的受試者中有 6 位呈現 doravirine 表現型抗藥性，其 doravirine 敏感性都降低了超過 100 倍(範圍：>103 至>211)。其他 3 位病毒學治療失敗的受試者僅帶有發生 NNRTI 抗藥性取代反應的胺基酸混合體，所呈現的 doravirine 表現型倍數變化都低於 2 倍。

在 DRIVE-AHEAD 試驗的 EFV/FTC/TDF 治療組中(n=364)，到第 96 週時，被納入抗藥性分析子群的 25 位受試者中有 15 位(60%)顯示發生突現性 efavirenz 抗藥性相關取代反應。

Lamivudine 與 TDF: 在一項針對未曾使用抗反轉錄病毒藥物並接受 doravirine、lamivudine 及 TDF 治療之受試者所進行的整合分析中，曾針對確定病毒學治療失敗時或提早停用研究藥物時之 HIV-1 RNA 高於 400 copies/mL 之所有受試者的血中 HIV-1 分離病毒株進行基因型分析。有 8 位接受 DOR/3TC/TDF 治療 96 週的可評估受試者出現基因型抗藥性。所發生的突現性抗藥性相關取代反應為 RT M41L (n=1)、A62A/V (n=1)、K65R (n=2)、T69T/A (n=1)、V75V/I (n=1)與 M184V/I (n=5)。相較之下，在 DRIVE-AHEAD 試驗中有 5 位接受 EFV/FTC/TDF 治療的可評估受試者對 emtricitabine 或 tenofovir 產生基因型抗藥性；所發生的突現性抗藥性相關取代反應為 RT K65R (n=1)、D67G/K70E (n=1)、L74V/V75M/V118I (n=1)、M184I or V (n=5)與 K219K/E (n=1)。

已達到病毒學抑制效果之成人的臨床試驗結果

在 DRIVE-SHIFT 臨床試驗中[參見臨床研究 14.2]，有 6 位立即轉換組(n=447)的受試者和 2 位延後轉換組(n=209)的受試者符合計劃書所定義的病毒學治療失敗標準(確定 HIV-1 RNA \geq 50 copies/mL)。立即轉換組中的 6 位病毒學治療失敗受試者有 2 位有抗藥性資料，但這 2 位受試者在使用 DELSTRIGO 治療期間皆未出現可檢出的基因型或表現型 doravirine、lamivudine 或 tenofovir 抗藥性。延後轉換組中的 2 位病毒學治療失敗受試者有 1 位有抗藥性資料，這位受試者在使用其基礎療法治療期間出現 RT M184M/I 取代反應，並對 emtricitabine 及 lamivudine 產生表現型抗藥性。

交叉抗藥性

在對 doravirine 具抗藥性的 HIV-1 變種病毒與 lamivudine/emtricitabine 或 tenofovir 之間，或在對 lamivudine 或 tenofovir 具抗藥性的變種病毒與 doravirine 之間，並未發現任何明顯的交叉抗藥性。

Doravirine:

曾在 NNRTIs 之間觀察到交叉抗藥性。於治療期間出現的 doravirine 抗藥性相關取代反應會使病毒對 efavirenz、etravirine、nevirapine 及 rilpivirine 產生交叉抗藥性。在 6 位病毒學治療失敗並出現 doravirine 表現型抗藥性的受試者中，根據 Monogram PhenoSense 分析的結果，全部都對 efavirenz 與 nevirapine 具有表現型抗藥性，有 4 位對 rilpivirine 具有表現型抗藥性，並有 3 位對 etravirine 具有抗藥性。在 DRIVE-AHEAD 臨床試驗 11 位對 efavirenz 產生表現型抗藥性的病毒學治療失敗受試者中，有 2 位(18%)出現 doravirine 敏感性降低(18 及 36 倍)的現象。

於治療期間出現的 doravirine 抗藥性相關取代反應 Y318F 並未導致病毒對 efavirenz、etravirine 或 rilpivirine 的敏感性降低。

曾針對 1 組帶有 NNRTI 抗藥性相關取代反應的 96 株不同臨床分離病毒株評估對 doravirine 的敏感性。僅帶有 Y188L 取代反應或合併帶有 K103N 或 V106I、帶有 V106A 合併 G190A 與 F227L、或帶有 E138K 合併 Y181C 與 M230L 的臨床分離病毒株，對 doravirine 的敏感性會降低超過 100 倍。

Lamivudine：曾在 NRTIs 類藥物中觀察到交叉抗藥性。M184I/V lamivudine 抗藥性相關取代反應會使病毒對 abacavir、didanosine 及 emtricitabine 產生抗藥性。對帶有 K65R 取代反應的病毒，lamivudine 的敏感性也會降低。

TDF：曾在 NRTIs 類藥物中觀察到交叉抗藥性。以 tenofovir 篩選出來的 HIV-1 RT K65R 取代反應也會在某些感染 HIV-1 並使用 abacavir 或 didanosine 治療的病人中篩選出來。帶有 K65R 取代反應的 HIV-1 分離病毒株對 emtricitabine 及 lamivudine 的敏感性也會降低。因此，在病毒帶有 K65R 取代反應的病人中，可能會在這些 NRTIs 之間出現交叉抗藥性。臨床上以 TDF 篩選出來的 K70E 取代反應會使病毒對 abacavir、didanosine、emtricitabine、lamivudine 及 tenofovir 的敏感性降低。在 HIV-1 平均帶有 3 種 zidovudine 抗藥性相關取代反應(M41L、D67N、K70R、L210W、T215Y/F 或 K219Q/E/N)的病人中 (N=20)，所取得的 HIV-1 分離病毒株對 tenofovir 的敏感性降低了 3.1 倍。病毒帶有 RT L74V 取代反應但未帶有 zidovudine 抗藥性相關取代反應的受試者(N=8)對 TDF 的療效反應有降低的現象。病毒之 HIV-1 RT 帶有 Y115F 取代反應(N=3)、Q151M 取代反應(N=2)或 T69 插入反應(N=4)之病人的相關資料極為有限，但在臨床試驗中，這些病人的療效反應都有降低的現象。

13. 非臨床毒理學

13.1 致癌性、致突變性、生育力損害

致癌性

Doravirine：在以小鼠和大鼠進行的長期口服致癌性研究中，在分別高達人類於RHD劑量下所達到之暴露量的6倍和7倍的暴露量下，doravirine並不具致癌性。僅見於授予高劑量之母大鼠的甲狀腺濾泡旁細胞腺瘤與癌症的發生率雖具統計意義，但仍在歷史對照組中所觀察到的範圍之內。

Lamivudine：在以小鼠和大鼠進行的lamivudine長期致癌性研究中，在高達人類於RHD劑量下所達到之暴露量的10倍(小鼠)和58倍(大鼠)的暴露量下，並未發現任何顯示具有致癌性的證據。

TDF：曾以小鼠和大鼠進行TDF長期口服致癌性研究，所採用之劑量的暴露量最高約相當於人類在RHD劑量下所達到之暴露量的16倍(小鼠)和5倍(大鼠)。在授予高劑量的母小鼠中，在相當於人類暴露量之16倍的暴露量下，肝臟腺瘤有增加的現象。在大鼠的試驗中，在高達人類於RHD劑量下所達到之暴露量的5倍的暴露量下，並無任何致癌性方面的發現。

致突變性

Doravirine：Doravirine在一系列的體外或活體分析中都未顯現基因毒性，包括細菌致突變性分析、利用中國倉鼠卵巢細胞所進行的染色體變異分析、以及活體大鼠微核分析。

Lamivudine：Lamivudine在一項L5178Y小鼠淋巴瘤分析中曾出現致突變性，在一項利用培養之人類淋巴球所進行的細胞遺傳分析中曾出現染色體誘裂性。Lamivudine在一項細菌致突變性分析、一項體外細胞變形分析、一項大鼠微核試驗、一項大鼠骨髓細胞遺傳分析及一項以大鼠肝臟所進行的非排定DNA合成分析中皆未顯現致突變性。在大鼠的試驗中，在最高達2,000毫克/公斤的口服劑量下(所達到的血中濃度相當於人類在HIV-1感染症建議劑量下所達到之血中濃度的35至45倍)，並無任何證據顯示lamivudine具有體內基因毒性。

TDF：TDF在體外小鼠淋巴瘤分析中曾出現致突變性，但在體外細菌致突變性試驗(Ames試驗)中則呈陰性反應。在一項活體小鼠微核分析中，對公小鼠投予TDF時的結果呈陰性反應。

生育力損害

Doravirine：對大鼠投予 doravirine 之後，在最高試驗劑量下，對生育力、交配能力或早期胚胎發育並無任何影響。所達到的 doravirine 全身暴露量(AUC)約為人類在 RHD 劑量下所達到之暴露量的 7 倍。

Lamivudine：在一項生殖能力研究中，曾對大鼠投予劑量最高達4,000毫克/公斤/日的lamivudine，所達到的血中濃度相當於人類血中濃度的47至70倍，結果並未發現任何顯示生育力受損的證據，對仔鼠斷奶前的存活、生長與發育也無任何影響。

TDF：曾對公大鼠於交配前連續 28 天投予劑量相當於 RHD 劑量之 10 倍(以體表面積為比較基礎)的 TDF，以及對母大鼠於交配前 15 天開始投藥至懷孕第 7 天，結果對生育力、交配能力或早期胚胎發育皆無任何影響。不過，母大鼠的發情週期有改變的現象。

14. 臨床研究

14.1 針對無接受抗反轉錄病毒藥物治療紀錄之成人的臨床試驗結果

DELSTRIGO的療效乃是以一項針對感染HIV-1且無任何抗反轉錄病毒治療紀錄之受試者(n=728)所進行的隨機、多中心、雙盲、活性藥物對照性第3期試驗(DRIVE-AHEAD, NCT02403674)的96週資料分析結果為依據。

受試者於隨機分組後分別接受至少 1 劑 DELSTRIGO 或 EFV 600 毫克/FTC 200 毫克/TDF 300 毫克每日一次的治療。在基礎期時，受試者的中位年齡為 31 歲，有 15%為女性，52%為非白人，有 3%合併感染 B 型或 C 型肝炎，14%有 AIDS 病史，有 21%的 HIV-1 RNA 高於 100,000 copies/mL，並有 88%的 CD4+ T 細胞計數高於 200 cells/mm³；兩個治療組的這些特性都大致相同。DRIVE-AHEAD 試驗的第 96 週結果如表 9 所示。

DELSTRIGO 組與 EFV/FTC/TDF 組的平均 CD4+ T 細胞計數分別較基礎期升高 238 與 223 cells/mm³。

表9：DRIVE-AHEAD試驗中無任何抗反轉錄病毒治療紀錄之HIV-1成人受試者的第96週病毒學治療結果

| 結果 | DELSTRIGO 每日一次 N=364 | EFV/FTC/TDF 每日一次 N=364 |
|--|----------------------------|------------------------------|
| HIV-1 RNA <50 copies/mL | 77% | 74% |
| 治療差異(95% CI)* | 3.8% (-2.4%, 10.0%) | |
| HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL† | 15% | 12% |
| 無第 96 週範圍內的病毒學資料 | 7% | 14% |
| 因發生 AE 或死亡而停止試驗‡ | 3% | 8% |
| 因其他原因而停止試驗§ | 4% | 5% |
| 繼續參與試驗，但無此時間範圍內的資料 | 1% | 1% |
| 第 96 週時的 HIV-1 RNA <50 copies/mL 的受試者比例(%), 依基礎期特性與人口統計學特性分列 | | |
| 性別 | | |
| 男性 | 78% (N = 305) | 73% (N = 311) |
| 女性 | 75% (N = 59) | 75% (N = 53) |
| 種族 | | |
| 白人 | 80% (N = 176) | 74% (N = 170) |
| 非白人 | 76% (N = 188) | 74% (N = 194) |
| 族群¶ | | |
| 西班牙人或拉丁美洲人 | 81% (N = 126) | 77% (N = 119) |
| 非西班牙人或拉丁美洲人 | 76% (N = 238) | 72% (N = 239) |
| 基礎期 HIV-1 RNA (copies/mL) | | |
| ≤100,000 copies/mL | 80% (N = 291) | 77% (N = 282) |
| >100,000 copies/mL | 67% (N = 73) | 62% (N = 82) |
| CD4+ T 細胞計數(cells/mm ³) | | |
| ≤200 cells/mm ³ | 59% (N = 44) | 70% (N = 46) |
| >200 cells/mm ³ | 80% (N = 320) | 74% (N = 318) |
| 病毒亞型¶ | | |
| 亞型 B | 80% (N = 232) | 72% (N = 253) |
| 非亞型 B | 73% (N = 130) | 77% (N = 111) |
| *治療差異之95% CIs的計算係採用依分層修正的Mantel-Haenszel法。 | | |
| †包括因療效不彰或療效喪失而於第96週之前停用研究藥物或停止試驗的受試者，以及第96週範圍內的HIV-1 RNA等於或高於50 copies/mL的受試者。 | | |
| ‡包括因發生不良事件(AE)或死亡而停止試驗並因而導致無第96週範圍內的病毒學資料的受試者。 | | |
| §其他原因包括：無法追蹤、未遵醫囑使用研究藥物、醫師的決定、懷孕、偏離計劃書要求、篩檢失敗、受試者退出試驗。 | | |
| ¶不包含族群或病毒亞型未知的受試者。 | | |

14.2 已達到病毒學抑制效果之成人的臨床試驗結果

一項隨機分組的開放性試驗(DRIVE-SHIFT)曾針對已達到病毒學抑制效果的成人 HIV-1 感染病人評估從包含兩種 NRTIs 合併一種以 ritonavir 或 cobicistat 加強作用之 PI、或以 cobicistat 加強作用之 elvitegravir、或一種 NNRTI 的基礎期療法轉換成 DELSTRIGO 的療效。受試者在進入試驗之前必須已使用其基礎期療法治療至少 6 個月、達到病毒學抑制效果(HIV-1 RNA<50 copies/mL)、並且沒有任何病毒學治療失敗病史。受試者接受隨機分組之後，一組於基礎期轉換成 DELSTRIGO [n=447，立即轉換組(ISG)]，另一組則繼續使用其基礎期療法治療至第 24 週，然後再轉換成 DELSTRIGO [n=223，延後轉換組(DSG)]。

在基礎期時，受試者的中位年齡為 43 歲，有 16%為女性，24%為非白人，21%為西班牙人或拉丁美洲人，3%合併感染 B 型及/或 C 型肝炎病毒，17%有 AIDS 病史，96%的 CD4+T 細胞計數高於或等於 200 cells/mm³，70%正在接受含有 PI 加 ritonavir 之療法的治療，24%正在接受含有 NNRTI 之療法的治療，6%正在接受含有 elvitegravir 加 cobicistat 之療法的治療，1%正在接受含有 PI 加 cobicistat 之療法的治療，各治療組的這些特性都大致相同。

病毒學結果請見表 10。

表 10 :在 DRIVE-SHIFT 中，已達到 HIV-1 病毒學抑制效果並轉換成 DELSTRIGO 之受試者的病毒學治療結果

| 結果 | DELSTRIGO 每日一次ISG 第48週 N=447 | 基礎期療法 DSG 第24週 N=223 |
|---|---------------------------------------|-------------------------------|
| HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL* | 2% | 1% |
| ISG-DSG, 差異 (95% CI) †† | 0.7% (-1.3%, 2.6%) | |
| HIV-1 RNA <50 copies/mL | 91% | 95% |
| 在時間範圍內無病毒學資料 | 8% | 4% |
| 因發生AE或死亡而停止試驗§ | 3% | <1% |
| 因其他原因而停止試驗¶ | 4% | 4% |
| 繼續參與試驗，但無此時間範圍內的資料 | 0 | 0 |
| HIV-1 RNA <50 copies/mL 的受試者比例(%), 依基礎期特性與人口統計學特性分列 | | |
| 年齡 (年) | | |
| <50 | 90% (N = 320) | 95% (N = 157) |
| ≥50 | 94% (N = 127) | 94% (N = 66) |
| 性別 | | |
| 男性 | 91% (N = 372) | 94% (N = 194) |
| 女性 | 91% (N = 75) | 100% (N = 29) |
| 種族 | | |
| 白人 | 90% (N = 344) | 95% (N = 168) |
| 非白人 | 93% (N = 103) | 93% (N = 55) |
| 族群 | | |
| 西班牙人或拉丁美洲人 | 88% (N = 99) | 91% (N = 45) |
| 非西班牙人或拉丁美洲人 | 91% (N = 341) | 95% (N = 175) |

| | | |
|---|---------------|---------------|
| CD4+ T 細胞計數 (cells/mm³) | | |
| <200 cells/mm ³ | 85% (N = 13) | 75% (N = 4) |
| ≥200 cells/mm ³ | 91% (N = 426) | 95% (N = 216) |
| 基礎期療法 | | |
| PI 加 ritonavir 或 cobicistat | 90% (N=316) | 94% (N=156) |
| Elvitegravir 加 cobicistat 或 NNRTI | 93% (N=131) | 96% (N=67) |
| <p>*包括因療效不彰或療效喪失而於第48週(ISG)或第24週(DSG)之前停用研究藥物或停止試驗的受試者，以及第48週範圍內(ISG)和第24週範圍內(DSG)的HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL的受試者。</p> <p>†治療差異之95% CI的計算係採用依分層修正的Mantel-Haenszel法</p> <p>‡評估係採用不劣性臨界值(non-inferiority margin) 4%。</p> <p>§包括因發生不良事件(AE)或死亡而停止試驗並因而導致無指定時間範圍內之治療中病毒學資料的受試者。</p> <p>¶其他原因包括：無法追蹤、未遵醫囑使用研究藥物、醫師的決定、偏離計劃書要求、受試者退出試驗。</p> <p>#基礎期療法=以ritonavir或cobicistat加強作用的PI (即atazanavir、darunavir或lopinavir)、或以cobicistat加強作用的elvitegravir、或NNRTI (即efavirenz、nevirapine或rilpivirine)，皆合併授予兩種NRTIs。</p> | | |

16. 包裝規格/貯存與操作

每顆 DELSTRIGO 錠劑含有 100 毫克 doravirine，300 毫克 lamivudine 和 300 毫克 TDF(相等於 245 毫克 tenofovir disoproxil)，並為黃色的橢圓形膜衣錠，一面刻有公司標誌與「776」字樣，另一面空白。每瓶裝有 30 顆錠劑與矽膠乾燥劑，並以可防兒童開啟的瓶蓋密封。

請將 DELSTRIGO 置於原始藥瓶中保存。請保持藥瓶密封，以避免接觸濕氣。請勿移除乾燥劑。

請將 DELSTRIGO 存放於 30°C 以下的環境；允許短期接觸 15°C 至 30°C (59°F 至 86°F)的溫度[參見 USP 控制室溫的說明]。

17. 病人諮詢須知

合併感染HIV-1與HBV的病人可能會發生B型肝炎嚴重急性惡化

應告知病人，在合併感染 HBV 與 HIV-1 並停用 lamivudine 或 TDF 的病人中，曾有發生 B 型肝炎嚴重急性惡化的報告，因此，停用 DELSTRIGO 時也可能會發生這個問題[參見警語及注意事項(5.1)]。應囑咐病人，切勿在未先告知其健康照護人員的情況下停用 DELSTRIGO。

藥物交互作用

應告知病人，DELSTRIGO 可能會與某些其他藥物發生交互作用；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產品(包括聖約翰草)的情形告知其健康照護人員[參見禁忌(4)、警語及注意事項(5.3)與藥物交互作用(7)]。

對同時接受rifabutin治療的病人，應於服用DELSTRIGO約12小時後，再服用一錠doravirine (PIFELTRO) 100毫克[參見劑量與用法(2.4)]。

新發生或更加惡化的腎功能不全

應告知病人，曾有在使用TDF時發生腎功能不全的報告，包括發生急性腎衰竭與Fanconi氏症候群的病例。應囑咐病人，如果正在使用或最近曾使用腎毒性藥物(如高劑量或多種NSAIDs)，應避免使用DELSTRIGO [參見警語及注意事項(5.2)]。

骨質流失與礦化作用不足

應告知病人，曾在使用TDF (DELSTRIGO的成分之一)時觀察到骨質密度降低的現象。對有病理性骨折病史或有其他骨質疏鬆症或骨質流失之危險因子的病人，應考慮進行骨質密度(BMD)評估[參見警語及注意事項(5.4)]。

免疫重建症候群

應告知病人，有些晚期HIV感染症(AIDS)病人在開始進行抗HIV治療之後，可能會隨即因先前的感染而出現發炎的徵兆與症狀。一般認為這些症狀乃是身體的免疫反應改善，促使身體能夠對抗可能已經存在但無明顯症狀的感染所致。應囑咐病人，如果出現任何感染症狀，應立即告知其健康照護人員[參見警語及注意事項(5.5)]。

用藥指示

應囑咐病人依規律投藥時程每天隨食物或不隨食物服用DELSTRIGO。應囑咐病人切勿漏服或跳服藥物，因為可能會導致出現抗藥性。如果病人忘記服用DELSTRIGO，應指示病人立即服用漏服的劑量，除非已經快到服用下一劑藥物的時間。應囑咐病人不要一次服用2劑藥物，並應於平常排定的時間服用下一劑藥物。

孕婦登錄中心

應告知病人，為了監視暴露於DELSTRIGO之孕婦的胎兒結果，目前已設立了一個全球性抗反轉錄病毒藥物孕婦登錄中心[參見特定族群之使用(8.1)]。

授乳

應囑咐患有 HIV-1 感染症的母親不要餵哺母乳，因為 HIV-1 會通過乳汁傳染給嬰兒[參見特定族群之使用(8.2)]。

製造廠 (Spray Dried Intermediate) : Hovione FarmaCiencia SA

廠址 : Sete Casas, 2674-506 Loures, Portugal

製造廠: MSD International GmbH

廠址 : Ballydine, Kilsheelan Clonmel, Co. Tipperary, Ireland

分包裝廠 : PT. Merck Sharp Dohme Pharma Tbk.

廠址 : Jl. Raya, Pandaan KM 48, Pandaan, Pasuruan, Jawa Timur, Indonesia

藥商 : 美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司

地址 : 台北市信義路五段 106 號 12 樓