

Janssen 

信澤力[®] 膜衣錠

Symtuza[®] Film-Coated Tablets

(Darunavir 800 mg, cobicistat 150 mg, emtricitabine
200 mg, tenofovir alafenamide 10 mg)

衛部藥輸字第 027613 號
本藥須由醫師處方使用



警語：治療後B型肝炎急性惡化

在合併感染HIV-1與HBV並停用含有emtricitabine及/或tenofovir disoproxil fumarate (TDF)之產品的病人中，曾有發生B型肝炎 (HBV)嚴重急性惡化的報告，此現象也可能在停用SYMTUZA[®]時發生。對合併感染HIV-1與HBV並停用SYMTUZA[®]的病人，應密切監測肝功能，並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[參見警語及注意事項 (5.1)]。

1 適應症與用途

SYMTUZA[®]為一個完整治療配方，適用於治療下列感染人類免疫不全病毒第1型（HIV-1）的成人病人以及體重至少40公斤的兒童病人：

- 先前無任何抗反轉錄病毒藥物治療紀錄，或
- 使用穩定抗反轉錄病毒療法治療至少6個月、已達病毒學抑制效果（HIV-1 RNA低於50 copies/mL）、且未帶有任何已知的darunavir或tenofovir抗藥性相關取代反應。

2 用法用量

2.1 開始使用SYMTUZA[®]前應先進行的檢驗

在開始SYMTUZA[®]治療之前或開始治療時，應先檢驗病人是否患有B

型肝炎病毒（HBV）感染症[參見警語及注意事項（5.1）]。

建議所有病人在開始SYMTUZA[®]治療之前或開始治療時，以及使用SYMTUZA[®]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（5.6）]。

2.2 建議劑量

SYMTUZA[®]是一種含有800毫克darunavir（DRV）、150毫克cobicistat（COBI）、200毫克emtricitabine（FTC）及10毫克tenofovir alafenamide（TAF）的四合一固定劑量複方產品。SYMTUZA[®]的成人以及體重至少40公斤的兒童病人建議劑量為每日一次隨餐服用一錠。對無法吞嚥整顆錠劑的病人，可使用切藥器將SYMTUZA[®]切成兩半，切開後應立即服用完整的劑量[參見臨床藥理學（11.3）]。

2.3 不建議用於重度腎功能不全的病人

SYMTUZA[®]不建議用於肌酸酐廓清率低於30毫升/分鐘的病人[參見特殊族群之使用 (8.6)]。

2.4 不建議用於重度肝功能不全的病人

SYMTUZA[®]不建議用於重度肝功能不全 (Child-Pugh C級) 的病人[參見特殊族群之使用 (8.7)]。

2.5 不建議於懷孕期間使用

SYMTUZA[®]不建議於懷孕期間使用，因為darunavir與cobicistat的暴露量在第二與第三孕期明顯較低[參見特殊族群之使用 (8.1) 及臨床藥理學 (11.3)]。

對懷孕的病人，不可開始使用SYMTUZA[®]。對在使用SYMTUZA[®]治

療期間懷孕的病人，建議改用其他替代療法治療。

3 劑型與含量

每顆SYMTUZA[®]錠劑含有相當於800毫克darunavir的darunavir ethanolate、150毫克cobicistat、200毫克emtricitabine (FTC) 及相當於10毫克tenofovir alafenamide (TAF) 的tenofovir alafenamide fumarate。黃色至黃褐色之膠囊形膜衣錠的一面刻有“8121”，另一面刻有“JG”。

4 禁忌

SYMTUZA[®]禁止與下列藥物併用，因為可能會發生嚴重及/或危及生命的事件或療效喪失[參見藥物交互作用 (7.5)]。

- α 1-腎上腺受體拮抗劑：alfuzosin
- 抗HIV藥物：lopinavir/ritonavir
- 抗心律不整藥物：amiodarone、quinidine
- 抗凝血劑/血小板凝集抑制劑：ticagrelor、dabigatran
- 抗痙攣藥物：carbamazepine、phenobarbital、phenytoin
- 止吐藥物：domperidone
- 抗痛風藥物：colchicine用於腎功能及/或肝功能不全的病人
- 抗分枝桿菌藥物：rifampin
- 抗精神病藥物：lurasidone、pimozide、quetiapine、sertindole
- 心臟疾病藥物：dronedarone、ivabradine、ranolazine
- 麥角衍生物，如dihydroergotamine、ergometrine、ergotamine、methylergonovine

- 胃腸蠕動藥物：cisapride
- 草藥製劑：聖約翰草（貫葉連翹*Hypericum perforatum*）
- C型肝炎直接作用性抗病毒劑：elbasvir/grazoprevir
- 血脂調節劑：lomitapide、lovastatin、simvastatin
- 類鴉片拮抗劑：naloxegol
- PDE-5抑制劑：avanafil、用於治療肺動脈高壓的sildenafil
- 鎮靜劑/安眠藥：口服給予的midazolam、triazolam
- 治療早發性射精：Dapoxetine

5 警語及注意事項

5.1 合併感染HIV-1與HBV的病人之B型肝炎嚴重急性惡化

對感染HIV-1的病人，在開始抗反轉錄病毒治療之前，應先檢驗是否有慢性B型肝炎病毒感染[參見用法用量 (2.1)]。

在合併感染HIV-1與HBV並停用含emtricitabine及/或tenofovir disoproxil fumarate之產品的病人中，曾有發生B型肝炎嚴重急性惡化（如肝臟代償不全與肝臟衰竭）的報告，此現象也可能在停用SYMTUZA[®]時發生。對合併感染HIV-1與HBV並停用SYMTUZA[®]的病人，在停止治療後應密切監測並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，尤其是患有後期肝臟疾病或肝硬化的病人，因為治療後肝炎惡化可能會導致肝臟代償不全與肝臟衰竭。

5.2 肝毒性

在darunavir (SYMTUZA®的成分之一)的臨床試驗中，曾有發生藥物誘發性肝炎（如急性肝炎、細胞溶解性肝炎）的報告。原先即有肝功能不全（包括慢性活動性B型或C型肝炎）的病人，有較高的風險會發生肝功能異常（包括嚴重肝臟不良反應）。

在darunavir的上市後經驗中，曾有發生肝臟損傷的病例報告，包括一些死亡病例。這些病例通常都是發生於併用多種藥物、患有合併症（包括合併感染B型或C型肝炎）及/或發生免疫重建症候群的後期HIV-1疾病病人。其與使用darunavir治療間的因果關係尚未確立。

在臨床狀況適合的情況下，開始SYMTUZA®治療前應先進行適當的實驗室檢驗，病人在治療期間亦應定期監測。對患有慢性肝炎、肝硬化的病人，或治療前即發生轉胺酶升高的病人，應考慮加強監測AST/

ALT，特別是在SYMTUZA[®]治療的最初幾個月期間。

如果出現新發生或惡化的肝功能不全（包括具臨床意義的肝臟酵素升高及/或相關症狀，如疲倦、厭食、噁心、黃疸、尿液暗沉、肝臟觸痛、肝腫大），即應立即考慮中斷或停用SYMTUZA[®]。

5.3 嚴重皮膚反應

接受darunavir（SYMTUZA[®]的成分之一）治療的病人可能會發生嚴重的皮膚反應。這些反應包括伴有發燒及/或轉胺酶升高的狀況。在臨床試驗中，將darunavir與cobicistat併用時，曾有發生Stevens-Johnson症候群的報告，發生率為0.1%。在darunavir的上市後經驗中，曾有發生毒性表皮壞死溶解症、藥疹合併嗜伊紅性白血球增多與全身性症狀（DRESS）、以及急性廣泛性發疹性膿皰症的報告。如果出現嚴重皮膚反應的徵兆或症狀，應立即停用SYMTUZA[®]。這些症狀包括但

不限於嚴重皮疹或伴有發燒、全身不適、疲倦、肌肉或關節疼痛、水泡、口腔病變、結膜炎、肝炎及/或嗜伊紅性白血球增多的皮疹。

在AMBER試驗中，有15%先前無任何抗反轉錄病毒藥物治療紀錄並於試驗期間使用SYMTUZA[®]治療的受試者發生皮疹事件（任何導因及任何等級）[參見不良反應（6.1）]。皮疹事件皆為輕至中度的反應，通常發生於最初4週治療期間，並且在持續給藥後消退。在使用SYMTUZA[®]治療的受試者中，因發生皮疹而停藥的比例為2%。

5.4 因藥物交互作用而發生嚴重不良反應或喪失病毒學療效反應的風險
將SYMTUZA[®]與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[參見禁忌（4）及藥物交互作用（7）]：

- SYMTUZA®的療效喪失，並可能引發抗藥性。
- 因併用藥物的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4。在SYMTUZA®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SYMTUZA®治療期間，應針對併用藥物進行評估；並應監測併用藥物相關的不良反應[參見禁忌(4)與藥物交互作用(7)]。

當併用其他藥物時，SYMTUZA®（含有以cobicistat增強之darunavir）可能會引發不同於darunavir與ritonavir合併投予所觀察到或預期的藥物交互作用。藥物交互作用的發生機制複雜或不明，無法由darunavir與ritonavir合併投予的藥物交互作用來推測SYMTUZA®的某些交互作用[參見藥物交互作用(7)與臨床藥理學(11.3)]。

5.5 免疫重建症候群

在接受合併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，並可能會在開始進行抗反轉錄病毒治療數個月之後才發生。

5.6 新發生或惡化的腎功能不全

在動物毒理學研究與人體試驗都曾有在使用tenofovir前驅藥時發生腎功能不全的報告，包括急性腎衰竭與Fanconi氏症候群（腎小管受損合併重度低血磷）的案例。在SYMTUZA[®]的臨床試驗達第48週時，SYMTUZA[®]組皆無任何發生近端腎小管病變（PRT，包括Fanconi氏症候群）的報告。不建議SYMTUZA[®]用於肌酸酐廓清率低於30 mL/min的病人。

使用tenofovir前驅藥治療且腎功能不全的病人，以及使用腎毒性藥物（包括非類固醇抗發炎藥）治療的病人，發生腎臟相關不良反應的風險都會升高。

建議所有病人在開始使用SYMTUZA[®]之前或開始治療時，以及使用SYMTUZA[®]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Fanconi氏症候群，則應停用SYMTUZA[®]。

Cobicistat (SYMTUZA[®]的成分之一) 會抑制腎小管的肌酸酐分泌作用，從而導致血清肌酸酐升高，但不會影響腎絲球體的過濾作用。在判讀開始使用SYMTUZA[®]之病人的估計肌酸酐廓清率變化時，應考慮到這種作用，尤其是患有須監測估計肌酸酐廓清率之疾病或正在使用須監測估計肌酸酐廓清率之藥物的病人。這種升高現象通常在開始治療後的2週內出現，且停藥之後便會逆轉。若病人的血清肌酸酐確定升高0.4 mg/dL以上，應密切監測腎臟安全性。

5.7 磺胺過敏

Darunavir含有一個磺胺基團。對已知對磺胺過敏的病人，在開始使用

SYMTUZA[®]之後應進行監測。在darunavir與ritonavir合併投予的臨床研究中，顯示有或沒有磺胺過敏病史的受試者中皮疹的發生率與嚴重度皆相似。

5.8 乳酸中毒/嚴重肝腫大合併脂肪變性

在單獨使用核苷類似物，包括emtricitabine（SYMTUZA[®]的成分之一）與TDF（另一種tenofovir前驅藥），或與其他抗反轉錄病毒藥物併用時，曾有發生乳酸中毒與嚴重肝腫大合併脂肪變性（包括死亡案例）的報告。如果臨床或實驗室的檢查結果顯示病人發生乳酸中毒或明顯的肝毒性反應（可能包括肝腫大與脂肪變性，即使轉胺酶未明顯升高），則應暫停SYMTUZA[®]治療。

5.9 糖尿病/高血糖

在針對接受蛋白酶抑制劑（PI）治療的HIV感染病人進行上市後監視

期間，曾有新發生糖尿病、既有之糖尿病惡化以及高血糖的報告。有些病人必須開始使用或調整胰島素或口服降血糖藥物的劑量來治療這些事件。其中有些病例曾發生糖尿病性酮酸中毒。在停止使用PI治療的病人中，有部份病例的高血糖現象仍持續存在。由於這些都是在臨床實務中由病人主動通報的事件，因此無法估計其發生率，且HIV PI治療與這些事件之間的因果關係也尚未確立。

5.10 脂肪重新分佈

在接受抗反轉錄病毒藥物治療的病人中曾發現身體脂肪重新分佈/蓄積的現象，包括中央型肥胖、頸背脂肪擴大（水牛肩）、周邊消瘦、臉部消瘦、乳房腫大、以及“類似庫辛氏症候群的外觀”。目前並不確知這些事件的發生機制與長期影響。其因果關係也尚未確立。

5.11 血友病

在使用HIV蛋白酶抑制劑（PIs）治療的A型及B型血友病病人中，曾有出血現象增多的報告，包括自發性皮膚血腫和關節積血。其中有部份病人曾額外使用第八因子治療。在這些報告病例中，有超過半數仍繼續使用HIV PIs治療，或是在停止PIs治療後又重新開始使用。使用PI治療與這些事件之間的因果關係尚未確立。

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[參見警語及注意事項（5.1）]
- 肝毒性[參見警語及注意事項（5.2）]
- 嚴重皮膚反應[參見警語及注意事項（5.3）]

- 免疫重建症候群[參見警語及注意事項 (5.5)]
- 新發生或惡化的腎功能不全[參見警語及注意事項 (5.6)]
- 乳酸中毒/嚴重肝腫大合併脂肪變性[參見警語及注意事項 (5.8)]

6.1 臨床試驗經驗

由於臨床試驗在差異極大的條件下執行，在一種藥物臨床試驗中觀察到的不良反應發生率不可直接和另一種藥物臨床試驗中的發生率進行比較，也可能無法反映實際所觀察到的發生率。

成人臨床試驗

先前無任何抗反轉錄病毒藥物治療紀錄之成人的不良反應

SYMTUZA[®]在感染HIV-1且先前無任何抗反轉錄病毒藥物治療紀錄之成人中的安全性概況是以AMBER試驗（一項隨機、雙盲、活性藥物

對照試驗)的48週資料為依據，共有362位受試者接受SYMTUZA®每日一次，及363位受試者接受PREZCOBIX®(darunavir和cobicistat的固定劑量複方製劑)合併emtricitabine和tenofovir disoproxil fumarate (FTC/TDF)的固定劑量複方製劑。

因發生不良事件(不考慮嚴重程度)而停用SYMTUZA®或PREZCOBIX+FTC/TDF治療的受試者比例為2%。

在AMBER試驗中，最常通報(發生於至少2%受試者)的不良反應(不考慮嚴重度)如表1所示。在AMBER試驗中，最常通報且嚴重度至少為第2級的實驗室檢驗異常如表2所示。接受SYMTUZA®治療之病人與接受PREZCOBIX和FTC/TDF之病人的血脂參數相較於基礎值的變化如表3所示。

接受SYMTUZA®治療之病人最常發生嚴重度為第一級及第二級之不良

20

反應。接受SYMTUZA®治療之病人僅一件嚴重度為第三級不良反應通報，且無嚴重度為第四級不良反應通報。

表1：在AMBER試驗中，有≥2%感染HIV-1且先前無任何抗反轉錄病毒藥物治療紀錄之成人通報的不良反應（48週分析）

	SYMTUZA (N=362)		PREZCOBIX+FTC/TDF (N=363)	
	所有等級	至少第2級	所有等級	至少第2級
腹瀉	9%	2%	11%	2%
皮疹 ^a	8%	4%	7%	5%
噁心	6%	1%	10%	3%

疲倦	4%	1%	4%	1%
頭痛	3%	1%	2%	1%
腹部不適	2%	-	4%	<1%
脹氣	2%	<1%	1%	-

^a 包括經過整合的通報術語：皮膚炎、過敏性皮膚炎、紅斑、光敏感反應、皮疹、泛發性皮疹、斑疹、斑丘疹、麻疹樣皮疹、癢疹、毒性皮膚疹、蕁麻疹

已達病毒學抑制效果之成人中的不良反應

SYMTUZA[®]在感染HIV-1且已達病毒學抑制效果之成人中的安全性概況是以EMERALD試驗（一項隨機、開放性、活性藥物對照試驗）中之1,141位受試者的48週資料為依據，其中有763位穩定使用由作

22

用增強之蛋白酶抑制劑[darunavir每日一次或atazanavir（兩者皆以ritonavir或cobicistat增強作用），或lopinavir加cobicistat]合併FTC/TDF所組成之抗反轉錄病毒療法的受試者轉換成SYMTUZA[®]，並有378位受試者繼續使用作用增強的蛋白酶抑制劑合併FTC/TDF的療法治療。整體而言，SYMTUZA[®]在這項研究之受試者中的安全性概況和在先前無任何抗反轉錄病毒藥物治療紀錄之受試者中相似。因發生不良事件（不考慮嚴重程度）而停用SYMTUZA[®]治療的受試者比例為1%。

較少見的不良反應

下列不良反應在先前無任何抗反轉錄病毒藥物治療紀錄或已達病毒學抑制效果並接受SYMTUZA[®]治療之成人受試者中的發生率低於2%，或是源自個別成分PREZISTA（darunavir）之處方資訊中所論及的研究。

胃腸道疾患：消化不良、胰臟炎（急性）、嘔吐

皮膚與皮下組織疾患：血管性水腫、搔癢、Stevens-Johnson症候群

代謝與營養疾患：厭食、糖尿病、脂質營養不良症(lipodystrophy)

生殖系統與乳房疾患：男性女乳症

肌肉骨骼與結締組織疾患：肌痛、骨壞死

精神疾患：異常做夢(abnormal dreams)

免疫系統疾患：（藥物）過敏、免疫重建發炎症候群

肝膽疾患：急性肝炎

實驗室檢驗異常

表2：在AMBER試驗中，有 $\geq 2\%$ 先前無任何抗反轉錄病毒藥物治療紀錄之成人通報的實驗室檢驗異常（第2-4級）（48週分析）

實驗室參數 等級	範圍	SYMTUZA® N=362	PREZCOBIX+FTC/ TDF N=363
肌酸酐			
第2級	>1.3至1.8倍ULN	4%	14%
第4級	≥ 3.5 倍ULN	<1%	0

三酸甘油酯			
第2級	301-500 mg/dL	7%	4%
第3級	501-1,000 mg/dL	1%	1%
第4級	> 1,000 mg/dL	<1%	<1%
總膽固醇			
第2級	240-<300 mg/dL	17%	4%
第3級	≥ 300 mg/dL	2%	1%
低密度脂蛋白膽固醇			
第2級	160-189 mg/dL	9%	4%

第3級	≥190 mg/dL	5%	1%
血糖升高			
第2級	126-250 mg/dL	6%	6%
第3級	251-500 mg/dL	<1%	0

在AMBER試驗中，有2%先前無任何抗反轉錄病毒藥物治療紀錄並接受SYMTUZA[®]治療的成人受試者發生ALT及/或AST升高（第2-4級合併）（48週分析）。結果和接受PREZCOBIX+FTC/TDF治療的受試者相當。

表3：在AMBER試驗中，先前無任何抗反轉錄病毒藥物治療紀錄之成人所通報的血脂值相較於基礎值的平均變化（48週分析）^a

	SYMTUZA [®] N=362		PREZCOBIX+FTC/TDF N=363	
	基礎期	第48週	基礎期	第48週
平均值 ^a	mg/dL	變化	mg/dL	變化
N ^b	N=304 ^c		N=290	
總膽固醇	168	+30	164	+11
HDL膽固醇	45	+6	44	+2
LDL膽固醇	100	+19	98	+5

三酸甘油酯	117	+34	112	+21
總膽固醇-HDL比值	4.1	0.2	4.0	0.1

- ^a 相較於基礎值的變化是指有基礎值及第48週檢測值之受試者本身相較於基礎值之變化的平均值，或是於基礎期後開始使用降血脂藥物之前的最後檢測值向前推估的結果。
- ^b N值對應於具有配對值及在篩檢時/基礎期未使用降血脂藥物的受試者數量。在篩檢時/基礎期使用降血脂藥物的受試者都被排除於分析之外(362位SYMTUZA[®]組中有6位，363位PREZCOBIX+FTC/TDF組中有8位)。於基礎期後開始使用降血脂藥物的受試者則採用其最後空腹治療中檢測值(開始使用該藥物之前)向前推估(SYMTUZA[®]組有6位，PREZCOBIX+FTC/TDF組中有2位)。
- ^c 有1位受試者沒有第48週的LDL膽固醇檢測結果(n=303)。

在SYMTUZA[®]組與PREZCOBIX+FTC/TDF組中，於治療期間開始使用任何降血脂藥物的受試者比例分別為1.7%（n=6）與0.6%（n=2）。

腎功能實驗室檢驗

在AMBER試驗中，該試驗招募725位先前無任何抗反轉錄病毒藥物治療紀錄且基礎期eGFR (estimated glomerular filtration rate)中位數為119毫升/分鐘（SYMTUZA[®]）及118毫升/分鐘（PREZCOBIX+FTC/TDF）的成人受試者。從基礎期到第48週，SYMTUZA[®]組的血清肌酸酐平均值（SD）升高了0.05（0.10）mg/dL，PREZCOBIX+FTC/TDF組則升高了0.09（0.11）mg/dL。基礎期的血清肌酸酐中位數為0.90 mg/dL（SYMTUZA[®]）與0.89 mg/dL（PREZCOBIX+FTC/TDF），第48週時則為0.95 mg/dL（SYMTUZA[®]）與0.97 mg/dL

(PREZCOBIX+FTC/TDF)。血清肌酸酐升高的現象係發生於治療的第2週，之後便維持穩定狀態。基礎期的尿蛋白-肌酸酐比值 (UPCR) 中位數為47 mg/g (SYMTUZA[®]) 與51 mg/g (PREZCOBIX+FTC/TDF)，第48週時則為30 mg/g (SYMTUZA[®]) 與34 mg/g (PREZCOBIX+FTC/TDF)。

在EMERALD試驗中，共有1,141位使用含HIV蛋白酶抑制劑與TDF之療法治療後已達病毒學抑制效果且基礎期eGFR中位數為104毫升/分鐘 (SYMTUZA[®]) 及103毫升/分鐘 (boosted PI+FTC/TDF) 的成人受試者，這些受試者經隨機分組之後，一組繼續使用其原本的療法治療，另一組則轉換成SYMTUZA[®]，到第48週時，繼續使用基礎期療法治療之病人與轉換成SYMTUZA[®]之病人的血清肌酸酐平均值都和基礎值相當。基礎期的血清肌酸酐平均值 (SD) 為0.98 (0.18)

mg/dL (SYMTUZA[®]) 與0.98 (0.19) mg/dL (bPI+FTC/TDF) ，第48週時則為0.99 (0.18) mg/dL (SYMTUZA[®]) 與0.99 (0.21) mg/dL (bPI+FTC/TDF) 。基礎期的血清肌酸酐中位數為0.97 mg/dL (SYMTUZA[®]) 與0.98 mg/dL (bPI+FTC/TDF) ，第48週時則為1.0 mg/dL (SYMTUZA[®]) 與0.97 mg/dL (bPI+FTC/TDF) 。基礎期的UPCR中位數為62 mg/g (SYMTUZA[®]) 與63 mg/g (bPI+FTC/TDF) ，第48週時則為37 mg/g (SYMTUZA[®]) 與53 mg/g (bPI+FTC/TDF) 。

骨質密度

AMBER

利用雙能量X光吸收儀 (DXA) 評估SYMTUZA[®]對基礎期至第48週之骨質密度 (BMD) 變化的影響，並與PREZCOBIX+FTC/TDF比

較。就腰椎而言，SYMTUZA[®]組的基礎期至第48週的BMD平均變化百分比為-0.7%，PREZCOBIX+FTC/TDF組為-2.4%，就全體骨而言則分別為0.2%與-2.7%。有16%的SYMTUZA[®]組受試者及22%的PREZCOBIX+FTC/TDF組受試者出現腰椎BMD降低5%（含）以上的現象。有2%的SYMTUZA[®]組受試者及15%的PREZCOBIX+FTC/TDF組受試者出現股骨頸BMD降低7%（含）以上的現象。目前並不確知這些BMD變化的長期臨床意義。

EMERALD

在EMERALD試驗中，使用作用增強之蛋白酶抑制劑（bPI）與TDF治療的受試者於隨機分組後繼續使用以TDF為基礎的療法治療，或轉換成SYMTUZA[®]；利用雙能量X光吸收儀（DXA）評估基礎期至第48週的BMD變化。就腰椎而言，SYMTUZA[®]組的基礎期至第48

週的BMD平均變化百分比為1.5%，作用增強之蛋白酶抑制劑+FTC/TDF組為-0.6%，就全髖骨而言則分別為1.5%與-0.3%。有2%的SYMTUZA[®]組受試者及9%的作用增強之蛋白酶抑制劑+FTC/TDF組受試者出現腰椎BMD降低5%（含）以上的現象。無任何SYMTUZA[®]組受試者但有2%的作用增強之蛋白酶抑制劑+FTC/TDF組受試者出現股骨頸BMD降低7%（含）以上的現象。目前並不確知這些BMD變化的長期臨床意義。

兒童病人臨床試驗

體重至少40公斤之兒童病人中的不良反應

目前尚未針對兒童病人進行過SYMTUZA[®]臨床試驗。不過，曾使用darunavir合併cobicistat與其他抗反轉錄病毒藥物的臨床試驗GS-US-216-0128（已達病毒學抑制效果，N=7體重大於或等於40公斤），

以及使用含有cobicistat、emtricitabine與tenofovir alafenamide之固定劑量複方製劑合併elvitegravir的臨床試驗GS-US-292-0106 (未曾接受治療，N=50體重大於或等於35公斤)來評估SYMTUZA[®]之組成成分在12至小於18歲之兒童受試者中的安全性。在針對這些兒童受試者所進行之研究的安全性分析中，和成人受試者的SYMTUZA[®]已知安全性概況相比較，並未發現任何新的安全性顧慮[參見臨床研究(13.3)]。

6.2 上市後使用經驗

在接受含darunavir療法治療之病人的上市後使用經驗中曾發現下列額外的不良反應可能發生在服用SYMTUZA[®]的病人。由於這些反應乃是由不特定大小的族群主動通報而得，因此並不一定能確實估算其發生頻率或確立其與使用藥物間的因果關係。

代謝與營養疾患：

身體脂肪重新分佈

肌肉骨骼與結締組織疾患：

橫紋肌溶解(與併用HMG-CoA還原酶抑制劑相關)

皮膚與皮下組織疾患：

毒性表皮壞死溶解症、急性廣泛性發疹性膿皰症、藥疹合併嗜伊紅性白血球增多與全身性症狀[參見警語及注意事項 (5.3)]。

7 藥物交互作用

目前尚未使用SYMTUZA[®]進行過任何藥物交互作用試驗。根據在以SYMTUZA[®]之個別成分(亦即darunavir (合併低劑量的ritonavir)、

cobicistat、emtricitabine或tenofovir alafenamide)所進行的研究中曾發現的交互作用，可以推斷使用SYMTUZA[®]時可能會發生的交互作用。

Darunavir與cobicistat

Darunavir是一種CYP3A抑制劑、弱效的CYP2D6抑制劑、以及P-gp抑制劑。Cobicistat是一種機制性CYP3A抑制劑、以及弱效的CYP2D6抑制劑。Cobicistat會抑制p-醣蛋白(P-gp)、BCRP、MATE1、OATP1B1及OATP1B3等運輸蛋白。將cobicistat與屬於這些運輸蛋白之作用受質的藥物併用可能會導致這些併用藥物的血中濃度升高。Cobicistat預期並不會抑制CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9或CYP2C19的作用。Cobicistat預期並不會誘導CYP1A2、CYP3A4、CYP2C9、CYP2C19、UGT1A1或P-gp (MDR1)的作用。

將SYMTUZA[®]與主要透過CYP3A代謝的藥物併用可能會導致這些藥物的全身暴露量升高，這可能會增強或延長其治療作用與不良反應。因此，SYMTUZA[®]不可與高度依賴CYP3A廓清的藥物及全身暴露量升高會引發嚴重及/或危及生命之事件(治療指數狹窄)的藥物併用[參見禁忌(4)或下表]。

將SYMTUZA[®]與經CYP3A代謝後會產生活性代謝物的藥物併用可能會導致這些活性代謝物的血中濃度降低，並可能導致其治療效果喪失。這些交互作用在以下的交互作用表中會有詳細的說明。

Darunavir與cobicistat會透過CYP3A代謝。會誘導CYP3A活性的藥物預期會升高darunavir與cobicistat的廓清率，導致darunavir與cobicistat的血中濃度降低(如efavirenz、carbamazepine、phenytoin、phenobarbital、rifampicin、rifapentine、rifabutin、聖約

翰草) [參見禁忌(4)或下表]。

將SYMTUZA[®]與其他會抑制CYP3A的藥物併用可能會降低darunavir與cobicistat的廓清率，並可能導致darunavir與cobicistat血中濃度升高(如azole類抗黴菌劑，如clotrimazole)。這些交互作用在以下的交互作用表中會有詳細的說明。

不同於ritonavir，cobicistat並非CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19或UGT1A1的誘導劑。如果要從ritonavir (做為藥理增強劑)轉換成這種使用cobicistat的療法，在使用SYMTUZA[®]治療的最初2週期間應小心，尤其是在使用ritonavir期間有任何併用藥物的劑量已經調增或調整過的情況下。

Emtricitabine

體外試驗與臨床藥物動力學藥物-藥物交互作用研究顯示，emtricitabine與其他藥物發生CYP媒介性交互作用的可能性是低的。

體外試驗顯示，emtricitabine並不會抑制非特異性UGT受質的葡萄糖醛酸化反應。將emtricitabine與透過腎小管主動分泌作用排除的藥物併用可能會升高emtricitabine及/或併用藥物的濃度。會降低腎功能的藥物可能會升高emtricitabine的濃度。

Tenofovir alafenamide

Tenofovir alafenamide會透過P-醣蛋白(P-gp)與乳癌抗性蛋白(BCRP)運輸。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。會誘導P-gp活性的藥物(如rifampicin、

rifabutin、carbamazepine、phenobarbital)預期會降低tenofovir alafenamide的吸收，導致tenofovir alafenamide的血中濃度下降，這可能會造成tenofovir alafenamide的療效減弱及出現抗藥性。將tenofovir alafenamide與其他會抑制P-gp的藥物(如cobicistat、ritonavir、ciclosporin)併用預期會提高tenofovir alafenamide的吸收及血中濃度。目前並不確知將tenofovir alafenamide與xanthine類氧化酶抑制劑(如febuxostat)併用是否會升高tenofovir的全身暴露量。

體外試驗顯示，tenofovir alafenamide並非CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19或CYP2D6的抑制劑。其在體內並非CYP3A4的抑制劑。體外試驗顯示，tenofovir alafenamide是OATP1B1與OATP1B3的作用受質。Tenofovir alafenamide在體內的分佈可能會受到OATP1B1及OATP1B3之活性的影響。

交互作用表

SYMTUZA[®]與可能併用之藥物間的預期交互作用列於下表，這些交互作用乃是以個別使用或合併使用SYMTUZA[®]之組成成分所進行的研究為依據，或是可能發生的潛在藥物交互作用。

以SYMTUZA[®]之組成成分所進行的交互作用試驗都是僅針對成人進行的試驗。

Darunavir的交互作用概況須視是否使用ritonavir或cobicistat做為藥物動力學增強劑而定；因此，將darunavir與併用藥物合併使用時，可能會有不同的建議。更進一步的資訊請參閱darunavir的處方資訊。

下表所列之藥物間交互作用並不全面，因此，應參考與SYMTUZA[®]個別併用藥物的仿單以了解代謝路徑、交互作用途徑、潛在風險及併用應採取行動之相關資訊。

表：SYMTUZA[®]之個別成分與其他藥物間的交互作用

與其他藥物併用時的交互作用及給藥建議		
藥物，依治療領域分列	交互作用	併用相關建議
α 腎上腺受體拮抗劑		
Alfuzozin	根據理論考量，DRV/COBI預期會升高alfuzozin的濃度。 (CYP3A4抑制作用)	禁止將SYMTUZA [®] 與alfuzozin併用[參見禁忌(4)]。

麻醉劑		
Alfentanil	根據理論考量，DRV/COBI預期會升高alfentanil的血中濃度。	與SYMTUZA [®] 併用時可能須降低alfentanil的劑量，並須監視呼吸抑制作用延長或延遲的風險。
制酸劑		
氫氧化鋁/氫氧化鎂 碳酸鈣	根據理論考量，預期並不會發生任何機制性交互作用。	SYMTUZA [®] 可與制酸劑併用，且不須調整劑量。

心臟疾病/抗心律不整藥物		
Disopyramide Flecainide Mexiletine Propafenone Lidocaine (全身作用性) Amiodarone Dronedarone Ivabradine Quinidine Ranolazine	根據理論考量，DRV/COBI預期會升高這些抗心律不整藥物的血中濃度。 (CYP3A抑制作用)	與SYMTUZA®併用時應謹慎，如果可能，建議監測這些抗心律不整藥物的治療濃度 禁止將amiodarone、dronedarone、ivabradine、quinidine或ranolazine與SYMTUZA®併用[參見禁忌(4)]。

Digoxin	根據理論考量，DRV/COBI預期會升高digoxin的血中濃度。 (P-醣蛋白抑制作用)	對正在使用SYMTUZA [®] 治療的病人，建議開始時應給予最低可能劑量的digoxin。應謹慎逐步調整digoxin的劑量，以達到期望的臨床效果，並同時評估病人的整體臨床狀態。
---------	--	---

抗生素		
Clarithromycin	<p>根據理論考量，clarithromycin預期會升高darunavir及/或cobicistat的血中濃度。 (CYP3A抑制作用)</p> <p>與DRV/COBI併用時，clarithromycin的濃度可能會升高。 (CYP3A 抑制作用)</p>	<p>將clarithromycin與SYMTUZA[®]併用時應謹慎。</p> <p>對腎功能不全的病人，應參考clarithromycin之產品特性摘要中的建議劑量。</p>

抗凝血劑/血小板凝集抑制劑		
Apixaban Edoxaban Rivaroxaban	根據理論考量，將DRV/COBI與這些抗凝血劑併用可能會升高抗凝血劑的濃度因而導致增加出血的風險。 (CYP3A及/或P-醣蛋白抑制作用)	不建議將SYMTUZA [®] 與這些抗凝血劑併用。
Dabigatran Ticagrelor	根據理論考量，將DRV/COBI與dabigatran或ticagrelor併用可能會升高此抗凝血劑的濃度。 (CYP3A及/或P-醣蛋白抑制作用)	禁止將SYMTUZA [®] 與dabigatran或ticagrelor併用[參見禁忌(4)]。

Clopidogrel	<p>根據理論考量，DRV/COBI與clopidogrel併用預期會降低clopidogrel活性代謝物的血中濃度，這可能會降低clopidogrel抗血小板活性的作用。</p>	<p>不建議將SYMTUZA[®]與clopidogrel併用。</p> <p>建議使用其他不受CYP抑制作用或誘導作用影響的抗血小板藥物(如prasugrel)。</p>
Warfarin	<p>根據理論考量，DRV/COBI可能會改變warfarin的血中濃度。</p>	<p>將warfarin與SYMTUZA[®]併用時，建議監測國際標準凝血時間比值(INR)。</p>

抗痙攣藥物		
Carbamazepine Phenobarbital Phenytoin	根據理論考量，這些抗痙攣藥物預期會降低darunavir及/或cobicistat及/或tenofovir alafenamide的血中濃度。(CYP3A及/或P-gp誘導作用)	禁止將SYMTUZA®與這些抗痙攣藥物併用/參見禁忌(4)。
Oxcarbazepine		不建議將SYMTUZA®與oxcarbazepine併用。應考慮改用替代的抗痙攣藥物。

Clonazepam	根據理論考量，SYMTUZA®預期會升高clonazepam的濃度。 (CYP3A抑制作用)	將 S Y M T U Z A ® 與 clonazepam併用時，建議進行臨床監測。
抗憂鬱劑		
草藥補充劑 聖約翰草	根據理論考量，聖約翰草預期會降低darunavir及/或cobicistat及/或tenofovir alafenamide的血中濃度。 (CYP3A及/或P-gp誘導作用)	禁止將聖約翰草與SYMTUZA®併用[參見禁忌(4)]。

Paroxetine Sertraline	根據理論考量，DRV/COBI預期會升高這些抗憂鬱劑的血中濃度。 (CYP2D6及/或CYP3A抑制作用) 不過，先前使用以ritonavir增強作用之darunavir的資料顯示，這些抗憂鬱劑的血中濃度有降低的現象(發生機制不明)；後者可能對ritonavir具有特異性。	如果要將這些抗憂鬱劑與SYMTUZA [®] 併用，建議進行臨床監測，並可能須調整抗憂鬱劑的劑量。
--------------------------	---	--

Amitriptyline Desipramine Imipramine Nortriptyline Trazodone	根據理論考量，DRV/COBI預期會升高這些抗憂鬱劑的血中濃度。 (CYP2D6及/或CYP3A抑制作用)	
抗糖尿病藥物		
Metformin	根據理論考量，DRV/COBI預期會升高metformin的血中濃度。 (MATE1抑制作用)	對正在使用SYMTUZA [®] 治療的病人，建議小心監測，並調整metformin的劑量。

止吐藥物		
Domperidone	根據理論考量，DRV/COBI預期會升高domperidone的血中濃度。	禁止將Domperidone與SYMTUZA®併用[參見禁忌(4)]。
抗黴菌劑		
Clotrimazole Fluconazole Itraconazole Isavuconazole Posaconazole	根據理論考量，DRV/COBI預期會升高這些抗黴菌劑的血中濃度，且darunavir、cobicistat及/或tenofovir alafenamide的血中濃度可能也會因抗黴菌劑而升高。 (CYP3A及/或P-gp抑制作用)	應謹慎使用，並建議進行臨床監測。 建議針對voriconazole、posaconazole或itraconazole進行治療藥物監測。

Voriconazole	與 DRV / COBI 併用時，voriconazole 的濃度可能會升高或降低。	必須併用時，itraconazole 的每日劑量不可超過200毫克。 Voriconazole 不可與 SYMTUZA® 併用，除非風險/效益比的評估結果顯示可使用 voriconazole。
--------------	--	---

抗痛風藥物		
Colchicine	根據理論考量，DRV/COBI預期會升高colchicine的血中濃度。 (CYP3A及/或P-醣蛋白抑制作用)	對腎功能或肝功能正常的病人，如果必須使用SYMTUZA [®] 治療，建議降低colchicine的劑量或中斷colchicine的治療。 對腎功能或肝功能不全的病人，禁止併用colchicine與SYMTUZA [®] [參見禁忌(4)]。

抗瘧藥		
Artemether/ Lumefantrine	根據理論考量，DRV/COBI預期會升高lumefantrine的血中濃度。 (CYP3A抑制作用)	S Y M T U Z A [®] 可與artemether/lumefantrine併用，且不須調整劑量；不過，由於lumefantrine的暴露量會升高，併用時應謹慎。

抗分枝桿菌藥物		
Rifampicin	根據理論考量，rifampicin預期會降低darunavir及/或cobicistat及/或tenofovir alafenamide的血中濃度。 (CYP3A及/或P-gp誘導作用)	禁止將rifampicin與SYMTUZA [®] 併用[參見禁忌(4)]。

Rifabutin Rifapentine	根據理論考量，這些抗分枝桿菌藥物預期會降低darunavir及/或cobicistat及/或tenofovir alafenamide的血中濃度。 (CYP3A及/或P-gp誘導作用)	不建議將SYMTUZA [®] 與rifabutin及rifapentine併用。如果必須併用，rifabutin的建議劑量為150毫克每週3次，於設定的日子給藥(如星期一、三、五)。應加強監視是否發生rifabutin相關不良反應，包括嗜中性白血球減少與葡萄膜炎，因為rifabutin的暴露量預期會升高。
--------------------------	---	---

目前尚未進行過進一步降低rifabutin之劑量的研究。應注意的是，150毫克每週2次的劑量可能無法達到理想的rifabutin暴露量，因此會引發出現rifabutin抗藥性的風險及導致治療失敗。應考慮遵循對HIV感染病人進行適當結核病治療的官方指引。

此建議並不同於使用以ritonavir增強作用之darunavir時的建議。進一步的詳細資訊請參閱darunavir的產品特性摘要。

抗腫瘤藥物		
Dasatinib Nilotinib Vinblastine Vincristine	根據理論考量，DRV/COBI預期會升高這些抗腫瘤藥物的血中濃度。 (CYP3A抑制作用)	與SYMTUZA [®] 併用時，這些藥物的濃度可能會升高，通常與這些藥物相關的不良事件也可能會因而增加。 將這些抗腫瘤藥物與SYMTUZA [®] 併用時應謹慎。
Everolimus Irinotecan		不建議將everolimus或irinotecan與SYMTUZA [®] 併用。

抗精神病藥物		
Perphenazine Risperidone Thioridazine	根據理論考量，DRV/COBI預期會升高這些抗精神病藥物的血中濃度。 (CYP3A、CYP2D6及/或P-gp抑制作用)	將 SYMTUZA [®] 與 perphenazine、risperidone 或 thioridazine 併用時，建議進行臨床監測。就這些抗精神病藥物而言，與 SYMTUZA [®] 併用時，應考慮降低抗精神病藥物的劑量。

Lurasidone Pimozide Quetiapine Sertindole		禁止將lurasidone、pimozide、quetiapine或sertindole與SYMTUZA [®] 併用[參見禁忌(4)]。
β 阻斷劑		
Carvedilol Metoprolol Timolol	根據理論考量，DRV/COBI預期會升高這些β阻斷劑的血中濃度。 (CYP2D6抑制作用)	將SYMTUZA [®] 與β阻斷劑併用時，建議進行臨床監測，並應考慮使用較低劑量的β阻斷劑。

鈣離子通道阻斷劑		
Amlodipine Diltiazem Felodipine Nicardipine Nifedipine Verapamil	根據理論考量，DRV/COBI預期會升高這些鈣離子通道阻斷劑的血中濃度。 (CYP3A抑制作用)	將這些藥物與SYMTUZA [®] 併用時，建議針對治療效果與不良反應進行臨床監測。

皮質類固醇

Budesonide
Fluticasone

根據理論考量，DRV/COBI預期會升高這些皮質類固醇的血中濃度。
(CYP3A抑制作用)

不建議將SYMTUZA[®]與budesonide或fluticasone併用，除非治療的潛在效益超越發生全身性皮質類固醇副作用的風險。

Prednisone		與SYMTUZA [®] 併用可能會升高發生全身性皮質類固醇影響的風險，包括庫欣氏症候群與腎上腺抑制。將SYMTUZA [®] 與皮質類固醇併用時，建議進行臨床監測。
Dexamethasone (全身作用性)	根據理論考量，(全身性) dexamethasone 預期會降低 darunavir 及/或 cobicistat 的血中濃度。 (CYP3A誘導作用)	將全身作用性 dexamethasone 與 SYMTUZA [®] 併用時應謹慎。

內皮素受體拮抗劑

Bosentan	根據理論考量，bosentan預期會降低darunavir及/或cobicistat的血中濃度。 (CYP3A誘導作用) SYMTUZA [®] 預期會升高bosentan的血中濃度。 (CYP3A抑制作用)	不建議將SYMTUZA [®] 與bosentan併用。
----------	--	---------------------------------------

麥角衍生物		
如 Dihydroergotamine Ergometrine Ergotamine Methylergonovine	根據理論考量，DRV/COBI可能會升高麥角衍生物的暴露量。	禁止將SYMTUZA®與麥角衍生物併用[參見禁忌(4)]。
胃腸蠕動藥物		
Cisapride	根據理論考量，SYMTUZA®可能會升高cisapride的暴露量。 (CYP3A抑制作用)	禁止將SYMTUZA®與cisapride併用，因為可能會發生嚴重及/或危及生命的反應，如心律不整[參見禁忌(4)]。

C型肝炎病毒(HCV)直接作用性抗病毒劑		
NS3-4A抑制劑		
Glecaprevir/ pibrentasvir	根據理論考量，DRV/COBI可能會升高glecaprevir及pibrentasvir的暴露量。 (P-gp, BCRP 及/或 OATP1B1/3 抑制作用)	不建議將SYMTUZA [®] 與glecaprevir/pibrentasvir併用。
Elbasvir/grazoprevir	根據理論考量，SYMTUZA [®] 可能會升高grazoprevir的暴露量。 (OATP1B 及CYP3A抑制作用)	禁止將SYMTUZA [®] 與Elbasvir/grazoprevir併用，因為可能會增加丙胺酸轉胺酶(ALT)升高的風險(參見禁忌(4))。

Daclatasvir Ledipasvir Sofosbuvir	根據理論考量，預期並不會發生任何具臨床關聯性的交互作用。	SYM TUZA [®] 可與sofosbuvir、sofosbuvir/ledipasvir或daclatasvir併用，且不須調整劑量。
草藥製劑		
聖約翰草(貫葉連翹)	根據理論考量，聖約翰草可能會明顯降低DRV/COBI (CYP3A4誘導作用)與TAF的暴露量。(P-gp誘導作用)	禁止將SYM TUZA [®] 與這些藥物併用[參見禁忌(4)]。

HMG CoA還原酶抑制劑

Atorvastatin	Atorvastatin (10毫克每日一次) :	將HMG-CoA還原酶抑制劑與SYMTUZA [®] 併用可能會升高此類降血脂藥物的血中濃度，這可能會引發不良反應，如肌肉病變。
Fluvastatin	atorvastatin AUC ↑ 290%	
Pitavastatin	atorvastatin C _{max} ↑ 319%	
Pravastatin	atorvastatin C _{min} ND	
Rosuvastatin		

<p>Lovastatin Simvastatin</p>	<p>Rosuvastatin (10毫克每日一次)： rosuvastatin AUC ↑ 93% rosuvastatin C_{max} ↑ 277% rosuvastatin C_{min} ND</p> <p>根據理論考量，DRV/COBI預期會升高fluvastatin、pitavastatin、pravastatin、lovastatin及simvastatin的血中濃度。 (CYP3A抑制作用及/或運輸)</p>	<p>想要將HMG-CoA還原酶抑制劑與SYMTUZA[®]併用時，建議從最低劑量開始，然後逐步向上調整至達到期望的臨床效果，並同時監測安全性。</p> <p>禁止將SYMTUZA[®]與lovastatin及simvastatin併用[參見禁忌(4)]。</p>
-----------------------------------	--	--

其他血脂調節劑		
Lomitapide	根據理論考量，當合併使用時，SYMTUZA [®] 預期會升高lomitapide的暴露量。 (CYP3A抑制作用)	禁止併用[參見禁忌(4)]。
H₂受體拮抗劑		
Cimetidine Famotidine Nizatidine Ranitidine	根據理論考量，預期並不會發生任何機制性交互作用。	SYMTUZA [®] 可與H ₂ 受體拮抗劑併用，且不須調整劑量。

免疫抑制劑		
Ciclosporin Sirolimus Tacrolimus	根據理論考量，DRV/COBI預期會升高這些免疫抑制劑的血中濃度。 (CYP3A抑制作用) 與ciclosporin併用預期會升高tenofovir alafenamide的血中濃度。 (P-gp抑制作用)	與SYMTUZA [®] 併用時，一定要針對免疫抑制劑進行治療藥物監測。
Everolimus		不建議將everolimus與SYMTUZA [®] 併用。

吸入性 β 作用劑		
Salmeterol	根據理論考量，DRV/COBI預期會升高salmeterol的血中濃度。 (CYP3A抑制作用)	不建議將salmeterol與SYMTUZA [®] 併用。併用可能會導致發生與salmeterol相關之心血管事件的風險升高，包括QT間期延長、心悸及竇性心搏過速。

麻醉性鎮痛劑/治療鴉片依賴性		
Buprenorphine/ naloxone	根據理論考量，DRV/COBI可能會升高buprenorphine及/或norbuprenorphine的血中濃度。	與SYMTUZA®併用時，可能不須調整buprenorphine的劑量，但建議進行仔細的臨床監測，觀察是否出現鴉片中毒的徵兆。

Methadone	<p>根據理論考量，DRV/COBI可能會升高methadone的血中濃度。</p> <p>使用以ritonavir增強作用的darunavir時發現，methadone的血中濃度有小幅降低的現象。進一步的詳細資訊請參閱darunavir的產品特性摘要。</p>	<p>開始與SYMTUZA[®]併用時，預期並不須調整methadone的劑量。建議進行臨床監視，因為有些病人的維持治療可能須進行調整。</p>
Fentanyl Oxycodone Tramadol	<p>根據理論考量，DRV/COBI可能會升高這些鎮痛劑的血中濃度。(CYP2D6及/或CYP3A抑制作用)</p>	<p>將SYMTUZA[®]與這些鎮痛劑併用時，建議進行臨床監視。</p>

以雌激素為基礎的避孕藥

Drospirenone/
Ethinylestradiol (3毫
克/0.02毫克每日一
次)

drospirenone AUC ↑ 58%
drospirenone C_{max} ↑ 15%
drospirenone C_{min} ND

將以雌激素為基礎的避孕藥與SYMTUZA[®]併用時，建議採取替代或額外的避孕措施。對使用雌激素進行荷爾蒙補充療法的病人，應進行臨床監測，觀察是否出現雌激素不足的徵兆。

Ethinyl estradiol	ethinylestradiol AUC ↓ 30% ethinylestradiol C _{max} ↓ 14% ethinylestradiol C _{min} ND	將 SYMTUZA [®] 與含有 drosiprenone 的產品併用時，建議進行臨床監測，因為可能會發生高血鉀症。
Norethindrone	根據理論考量，DRV/COBI 可能會改變 norethindrone 的血中濃度。	

類鴉片拮抗劑		
Naloxegol	根據理論考量，DRV/COBI預期會升高naloxegol的血中濃度。	禁止將naloxegol與SYMTUZA [®] 併用，因為可能會導致鴉片類藥物戒斷症狀[參見禁忌(4)]。

磷酸二酯酶第5型(PDE-5)抑制劑

用於治療勃起功能障礙

Sildenafil

Tadalafil

Vardenafil

根據理論考量，DRV/COBI預期會升高這些PDE-5抑制劑的血中濃度。
(CYP3A抑制作用)

將用以治療勃起功能障礙的PDE-5抑制劑與SYMTUZA[®]併用時應謹慎。如果要將SYMTUZA[®]與sildenafil、vardenafil或tadalafil併用，建議48小時內的sildenafil單次劑量不可超過25毫克，72小時內的vardenafil單次劑量不可超過2.5毫克，或72小時內的tadalafil單次劑量不可超過10毫克。

Avanafil		禁止將avanafil與SYMTUZA [®] 併用[參見禁忌(4)]。
用於治療肺動脈高壓 Sildenafil Tadalafil	根據理論考量，DRV/COBI預期會升高這些PDE-5抑制劑的血中濃度。 (CYP3A抑制作用)	與SYMTUZA [®] 併用時，用於治療肺動脈高壓之sildenafil的安全而有效的劑量尚未確立。發生sildenafil相關不良事件(包括視覺障礙、低血壓、勃起時間延長及暈厥)的可能性有升高的現象。因此，禁止將SYMTUZA [®] 與用於

治療肺動脈高壓的
sildenafil併用[參見禁忌
(4)]。

不建議將用於治療肺
動脈高壓的tadalafil與
SYM TUZA[®]併用。

質子幫浦抑制劑		
Dexlansoprazole Esomeprazole Lansoprazole Omeprazole Pantoprazole Rabeprazole	根據理論考量，預期並不會發生任何機制性交互作用。	SYMTUZA [®] 可與質子幫浦抑制劑併用，且不須調整劑量。

鎮靜劑/安眠藥		
Buspirone Clorazepate Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (注射用) Zolpidem	根據理論考量，DRV/COBI預期會升高這些鎮靜劑/安眠藥的血中濃度。 (CYP3A抑制作用)	將SYMTUZA [®] 與這些鎮靜劑/安眠藥併用時，建議進行臨床監測，並應考慮使用較低劑量的鎮靜劑/安眠藥。 將SYMTUZA [®] 與注射用的midazolam併用時應謹慎。

如果要將SYMTUZA[®]與注射用的midazolam併用，應在加護病房或類似的場所進行，確保嚴密的臨床監測與適當的醫療控制，以防發生呼吸抑制及/或鎮靜作用延長的現象。應考慮調整midazolam的劑量，尤其是要投予超過單劑midazolam的時候。

Midazolam (口服用) Triazolam		禁止將口服用的midazolam或triazolam與SYMTUZA [®] 併用[參見禁忌(4)]。
治療早發性射精		
Dapoxetine	根據理論考量，DRV/COBI預期會升高dapoxetine的血中濃度。	禁止將dapoxetine與SYMTUZA [®] 併用[參見禁忌(4)]。

泌尿道藥物		
Fesoterodine Solifenacin	根據理論考量，DRV/COBI預期會升高fesoterodine之活性代謝物及solifenacin的血中濃度。	謹慎使用。監控fesoterodine或solifenacin的不良反應，可能必須減低fesoterodine或solifenacin劑量。

8 特殊族群之使用

8.1 懷孕

在第二與第三孕期使用darunavir/cobicistat 800/150毫克治療已證實會導致darunavir暴露量低下， C_{min} 會降低約90% [參見臨床藥理學(11.3)]。Cobicistat的濃度會降低，因此可能無法產生足夠的增強作

用。Darunavir的暴露量明顯降低可能會導致病毒學治療失敗，以及母親將HIV傳染給子女的風險升高。因此，懷孕期間不可開始使用SYMTUZA[®]治療，在使用SYMTUZA[®]治療期間懷孕的婦女應轉換成其他的替代療法[參見用法用量(2.5)]。

目前並無任何適當且控制良好的對孕婦單獨使用或合併使用darunavir、cobicistat、emtricitabine或tenofovir alafenamide治療的試驗。動物研究並未發現任何直接的懷孕、胚胎/胎兒發育、生產或出生後發育方面的有害影響[參見非臨床毒理學(12)]。

8.2 授乳

Emtricitabine會分泌進入人類的乳汁。目前並不確知darunavir、cobicistat或tenofovir alafenamide是否會分泌進入人類的乳汁。動物研究顯示，darunavir、cobicistat及tenofovir會分泌進入乳汁。

由於餵哺母乳的嬰兒可能會被傳染HIV，也可能會發生不良反應，因此應囑咐母親在接受SYMTUZA[®]治療期間不要餵哺母乳。

8.3 生育力

目前並無任何darunavir、cobicistat、emtricitabine或tenofovir alafenamide對生育力之影響方面的人類試驗資料。在動物試驗中對交配能力或生育力之影響請[參見非臨床毒理學(12)]。

8.4 兒童之使用

使用SYMTUZA[®]治療感染HIV-1且體重至少40公斤之兒童病人的安全性及有效性已透過使用SYMTUZA[®]之組成成分所進行的研究獲得確立。針對成人病人使用SYMTUZA[®]進行充分且嚴格控制的研究，以及針對12歲至小於18歲且感染HIV-1之兒童受試者評估SYMTUZA[®]之組成成分的研究(試驗GS-US-216-0128以及GS-US-292-0106)提供了

更多的藥物動力學，安全性和病毒學數據，這些證據都支持對此族群使用SYMTUZA® [參見不良反應(6.1)、臨床藥理學(11.3)以及臨床研究(13.3)]。

SYMTUZA®用於體重少於40公斤之兒童病人的安全性及有效性尚未確立。Darunavir (SYMTUZA®的成分之一)並不建議用於3歲以下的兒童病人，因為在投予darunavir的幼鼠中曾觀察到發生毒性反應及死亡的案例。

幼年動物毒性試驗資料

Darunavir：一項對大鼠直接投予darunavir (最高達1000毫克/公斤)的幼年毒性研究顯示，在相當於人類暴露量之0.1至1.0倍的血中暴露量下，出生後第5天便會開始出現死亡案例。在一項4週大鼠毒理學研究中，當於出生後第23天(相當於人類的2至3歲)開始投藥時，在相當於

人類血中暴露量之2倍的血中暴露量下(併用ritonavir)，並未發現任何死亡案例。

8.5 老年人之使用

SYMTUZA[®]用於65歲(含)以上之病人的資料相當有限，但由於老年人較常併有肝功能衰退的問題及其他疾病，或是同時接受其他治療，因此應特別謹慎[參見臨床藥理學(11.3)]。

8.6 腎功能不全

SYMTUZA[®]並不建議用於重度腎功能不全（肌酸酐廓清率低於30毫升/分鐘）的病人。對肌酸酐廓清率高於或等於30毫升/分鐘的病人，並不須調整SYMTUZA[®]的劑量[參見臨床藥理學（11.3）]。

Cobicistat已證實會降低肌酸酐廓清率，但不會影響實際的腎絲球體功能。目前並無將須視腎功能不全程度調整劑量的藥物與SYMTUZA[®]

併用時的給藥建議[參見警語及注意事項 (5.6)]。

8.7 肝功能不全

對輕度 (Child Pugh A級) 或中度 (Child Pugh B級) 肝功能不全的病人，並不須調整SYMTUZA®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SYMTUZA®的研究，在對此族群使用SYMTUZA®的組成成分方面，目前也只有相當有限的資料。因此，SYMTUZA®並不建議用於重度肝功能不全的病人[參見臨床藥理學 (11.3)]。

9 過量

SYMTUZA®急性使用過量的人類經驗相當有限。SYMTUZA®過量並無特定的解毒劑。SYMTUZA®使用過量時的處置方式主要為一般的支持

性措施，包括監視生命徵象及觀察病人的臨床狀況。

由於darunavir與cobicistat都會與血漿蛋白高度結合，因此，血液透析或腹膜透析都不太可能將其明顯移除。若於投予emtricitabine後1.5小時內開始進行血液透析治療，在3小時透析期間約可移除30%的emtricitabine劑量（血液流速為400毫升/分鐘，透析液流速為600毫升/分鐘）。血液透析可有效移除tenofovir，萃取係數約為54%。目前並不確知emtricitabine或tenofovir是否可透過腹膜透析移除。

10 性狀說明

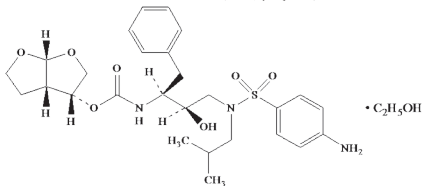
SYMTUZA[®]（darunavir、cobicistat、emtricitabine及tenofovir alafenamide）是一種固定劑量複方錠劑。

- Darunavir是一種HIV-1蛋白酶抑制劑。

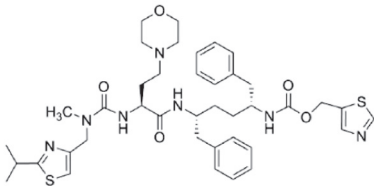
- Cobicistat乃是細胞色素P450 (CYP) 3A家族之CYP酵素的機制性抑制劑。
- Emtricitabine屬於合成的cytidine核苷類似物，是一種HIV核苷類似物反轉錄酶抑制劑（HIV NRTI）。
- Tenofovir alafenamide是一種HIV NRTI，在體內會轉化成tenofovir，tenofovir屬於5'-腺苷單磷酸的開環核苷磷酸鹽（核苷酸）類似物。

SYMTUZA[®]錠劑係供口服使用。每錠含有相當於800毫克darunavir的darunavir ethanolate、150毫克cobicistat、200毫克emtricitabine及11.2毫克tenofovir alafenamide fumarate（相當於10毫克tenofovir alafenamide）。本錠劑含有下列非活性成分：膠態二氧化矽、交聯羧甲基纖維素鈉、硬脂酸鎂、以及微晶纖維素。本錠劑覆有一層膜衣，膜衣的成分包括聚乙二醇、聚乙烯醇（局部水解）、滑石粉、二氧化鈦、以及黃色氧化鐵。

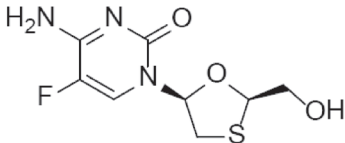
Darunavir : Darunavir (darunavir ethanolate) 的化學名如下 : [(1*S*,2*R*)-3-[[[4-aminophenyl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)propyl]-carbamic acid (3*R*,3*aS*,6*aR*)-hexahydrofuro[2,3-*b*]furan-3-yl ester monoethanolate 。 其分子式為 $C_{27}H_{37}N_3O_7S \cdot C_2H_5OH$, 分子量為 593.73 。 Darunavir ethanolate 的結構式如下 :



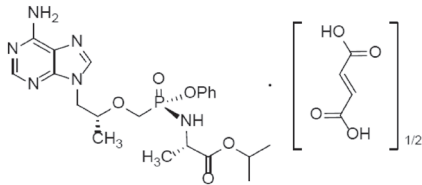
Cobicistat : Cobicistat係吸附於二氧化矽之上。Cobicistat的化學名為1,3-thiazol-5-ylmethyl[(2*R*,5*R*)-5-{{(2*S*)-2-[(methyl{[2-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl} carbamoyl)amino]-4-(morpholin-4yl)butanoyl] amino}-1,6-diphenylhexan-2-yl]carbamate。其分子式為 $C_{40}H_{53}N_7O_5S_2$ ，分子量為776.02。其結構式如下：



Emtricitabine：Emtricitabine的化學名為4-amino-5-fluoro-1-(2*R*-hydroxymethyl-[1,3]-oxathiolan-5*S*-yl)-(1*H*)-pyrimidin-2-one。Emtricitabine是一種帶有硫基之cytidine類似物的(-)鏡像異構物，與其他cytidine類似物不同之處在於第5位置上接有一個氟取代基。Emtricitabine的分子式為C₈H₁₀FN₃O₃S，分子量為247.24。其結構式如下：



Tenofovir alafenamide : Tenofovir alafenamide fumarate 藥物成分的化學名為 L-alanine, N-[(S)-[[[(1R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-1-methylethoxy]methyl]phenoxyphosphinyl]-, 1-methylethyl ester, (2E)-2-butenedioate (2:1)。Tenofovir alafenamide fumarate 的分子式為 $C_{21}H_{29}O_5N_6P \cdot \frac{1}{2}(C_4H_4O_4)$ ，分子量為 534.50。其結構式如下：



11 臨床藥理學

11.1 作用機制

SYMTUZA[®]是一種由darunavir（加CYP3A抑制劑cobicistat）、emtricitabine及tenofovir alafenamide等抗反轉錄病毒藥物所組成的固定劑量複方製劑[參見微生物學(11.4)]。

11.2 藥效學

心臟電氣生理學

曾以darunavir、cobicistat及tenofovir alafenamide進行完整QT試驗。目前尚未評估過emtricitabine或複合療法SYMTUZA[®]對QT間期的影響。

Darunavir：一項針對40位健康受試者所進行的完整QT/QTc研究顯示，約相當於建議darunavir劑量之2倍的darunavir劑量（與100毫克ritonavir合併投予）並不會影響QT/QTc間期。

Cobicistat：一項針對48位健康受試者所進行的完整QT/QTc試驗顯示，單劑250毫克與400毫克的cobicistat（分別約為SYMTUZA[®]中之劑量的1.67倍與2.67倍）並不會影響QT/QTc間期。接受cobicistat治療的受試者有PR間期延長的現象。以基礎值修正後，250毫克cobicistat組的PR期間和安慰劑組相比較的最大平均（95%信賴區間上限）差異為9.5（12.1）毫秒，400毫克cobicistat組則為20.2（22.8）毫秒。由於SYMTUZA[®]固定劑量複方錠劑中所使用的150毫克cobicistat劑量低於這項完整QT試驗中所評估的最低劑量，因此，使用SYMTUZA[®]治療不太可能會引發具臨床關聯性的PR延長現象。

Tenofovir alafenamide：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在建議劑量下或約相當於建議劑量之5倍的劑量下都不會影響QT/QTc間期，也不會延長PR間期。

對血清肌酸酐的影響

一項針對腎功能正常 ($eGFR_{CG} \geq 80$ 毫升/分鐘, $N=12$) 與輕至中度腎功能不全 ($eGFR_{CG}$ 50-79 毫升/分鐘, $N=18$) 之受試者所進行的試驗曾探討cobicistat對血清肌酸酐的影響。在腎功能正常 (-9.9 ± 13.1 毫升/分鐘) 與輕至中度腎功能不全的受試者 (-11.9 ± 7.0 毫升/分鐘) 中, 使用cobicistat 150毫克治療7天之後, 以Cockcroft-Gault法計算而得的估計腎絲球體過濾率 ($eGFR_{CG}$) 都有具統計意義的較基礎值降低的現象。停用cobicistat 7天之後, 在腎功能正常或輕至中度腎功能不全的受試者中, $eGFR_{CG}$ 和基礎值相比較的結果皆無任何具統計意義的變化。在腎功能正常與輕至中度腎功能不全的受試者中, 使用cobicistat 治療之後, 以探測藥物iohexol之廓清率做為判定依據的實際腎絲球體過濾率和基礎值相比較的結果皆未有所改變, 這表示cobicistat會抑制

腎小管的肌酸酐分泌作用（其表現為eGFR_{CG}降低），但不會影響實際的腎絲球體過濾率。

11.3 藥物動力學

SYMTUZA[®]之所有組成成分的生體可用率都和合併投予個別配方的darunavir 800毫克、cobicistat 150毫克及emtricitabine/tenofovir alafenamide 200/10毫克時相當；對健康受試者於進食狀態下投予單劑藥物後的生物相等性已經確立(N=96)。

吸收

單獨投予單劑600毫克之darunavir的絕對生體可用率約為37%，在併用100毫克每日兩次之ritonavir的情況下則會升高至約82%。Emtricitabine 200毫克膠囊的絕對生體可用率為93%。

對健康受試者口服投予SYMTUZA[®]之後，所有成分都會快速吸收進入體內。Darunavir、cobicistat、emtricitabine與tenofovir alafenamide分別會在投藥後4.00、4.00、2.00及1.50小時達到最高血中濃度。將錠劑切開吞服時，和整顆錠劑吞服相比較，SYMTUZA[®]之組成成分的生體可用率並不會受到影響。

和進食狀態相比較，在空腹狀態下投予SYMTUZA[®]之後，darunavir與cobicistat的暴露量分別會降低30-45%與16-29%。就emtricitabine而言，空腹狀態下的C_{max}會高出1.26倍，進食狀態與空腹狀態下的AUC則大致相當。就tenofovir alafenamide而言，空腹狀態下的C_{max}會高出1.82倍，而空腹狀態下的AUC則要比進食狀態低20%乃至大致相當。SYMTUZA[®]錠劑應隨食物服用。食物的種類並不會影響SYMTUZA[®]的暴露量。

分佈

Darunavir

Darunavir的血漿蛋白結合率約為95%。Darunavir主要是與血漿 α_1 酸性糖蛋白結合。

單獨靜脈注射darunavir之後的分佈體積為 88.1 ± 59.0 升(平均值 \pm SD)，在併用100毫克每日兩次之ritonavir的情況下則會升高至 131 ± 49.9 升(平均值 \pm SD)。

Cobicistat

Cobicistat的人類血漿蛋白結合率為97%至98%，且平均血漿/血液藥物濃度比約為2。

Emtricitabine

體外試驗顯示，emtricitabine的人類血漿蛋白結合率為 $<4\%$ ，且在0.02-106

200微克/毫升的範圍內不受濃度的影響。在尖峰血中濃度下，平均血漿/血液藥物濃度比約為1.0，平均精液/血漿藥物濃度比約為4.0。

Tenofovir alafenamide

體外試驗顯示，tenofovir的人類血漿蛋白結合率為<0.7%，且在0.01-25微克/毫升的範圍內不受濃度的影響。離體試驗顯示，在臨床研究期間所收集的樣本中，tenofovir alafenamide的人類血漿蛋白結合率約為80%。

生物轉化

Darunavir

以人類肝臟微粒體(HLMs)所進行的體外試驗顯示，darunavir主要會進行氧化代謝。Darunavir會透過肝臟CYP系統進行廣泛的代謝，且幾乎

都是經由同功酵素CYP3A4的作用代謝。一項針對健康志願者所進行的¹⁴C]-darunavir試驗顯示，投予單劑400/100毫克的darunavir/ritonavir之後，血中的放射活性大部份都源自原形的活性成分。在人體內已發現至少3種darunavir的氧化代謝物；這些代謝物所呈現的對抗野生型HIV的活性都要比darunavir的活性低至少10倍。

Cobicistat

Cobicistat會透過CYP3A (大部份)及CYP2D6 (少量)所媒介的氧化作用進行代謝，並且不會進行葡萄糖醛酸化作用。口服投予¹⁴C]-cobicistat之後，血中的循環放射活性有99%為未改變的cobicistat。在尿液與糞便中可觀察到少量的代謝物，這些代謝物並不會增進cobicistat的CYP3A抑制活性。

Emtricitabine

體外試驗顯示，emtricitabine並非人類CYP酵素的抑制劑。投予 $[^{14}\text{C}]$ -emtricitabine之後，在尿液(約86%)與糞便中(約14%)可完全回收emtricitabine的劑量。有13%的劑量是以3種推定代謝物的形式在尿液中回收。Emtricitabine的生物轉化作用包括硫醇基團氧化，形成3'-sulfoxide非鏡像異構物(約9%的劑量)，以及與葡萄糖醛酸結合，形成2'-O-glucuronide(約4%的劑量)。並未檢出任何其他代謝物。

Tenofovir alafenamide

在人體內，代謝是tenofovir alafenamide的主要排除途徑，佔口服劑量的>80%。體外試驗顯示，tenofovir alafenamide會被PBMCs (Peripheral blood mononuclear cells, 包括淋巴球與其他HIV目標細胞)與巨噬細胞中的組織蛋白酶A及肝細胞中的羧酸酯酶1代謝成tenofovir (主要

代謝物)。體內研究顯示，tenofovir alafenamide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。

體外試驗顯示，tenofovir alafenamide並不會透過CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19或CYP2D6進行代謝。只有極少量的tenofovir alafenamide會透過CYP3A4代謝。與中效的CYP3A誘導劑探測藥物efavirenz併用時，tenofovir alafenamide的暴露量並未受到明顯的影響。投予tenofovir alafenamide之後，血中 $[^{14}\text{C}]$ 放射活性會呈現時間依賴性，在最初數小時中，tenofovir alafenamide是含量最多的成分，在後續期間則為尿酸。

排除

Darunavir

投予400/100毫克^[14C]-darunavir/ritonavir之後，在糞便與尿液中分別可檢出約79.5%與13.9%之投予劑量的^[14C]-darunavir。在糞便與尿液中，未改變的darunavir分別約佔投予劑量的41.2%與7.7%。

單獨投予darunavir (150毫克)及在合併投予低劑量(100毫克) ritonavir 之情況下的靜脈注射廓清率分別為32.8升/小時予5.9升/小時。投予SYMTUZA[®]之後，darunavir的終端血漿半衰期中位數為5.5小時。

Cobicistat

口服投予^[14C]-cobicistat之後，在尿液與糞便中分別可回收86%與8.2%的劑量。投予SYMTUZA[®]之後，cobicistat的終端血漿半衰期中位數為3.6小時。

Emtricitabine

Emtricitabine主要是經由腎臟排出體外，在尿液(約86%)與糞便中(約14%)可完全回收所投予的劑量。有13%的emtricitabine劑量是以三種代謝物的形式在尿液中回收。Emtricitabine的全身廓清率平均為307毫升/分鐘。口服投予SYMTUZA[®]之後，emtricitabine的終端排除半衰期中位數為17.2小時。

Tenofovir alafenamide

Tenofovir alafenamide主要是在代謝成tenofovir之後排出體外。投予SYMTUZA[®]之後，tenofovir alafenamide的終端排除半衰期中位數為0.3小時。Tenofovir會在腎臟經由腎絲球體過濾作用與腎小管主動分泌作用排出體外。Tenofovir的中位血漿半衰期約為32小時。透過腎臟排除完整的tenofovir alafenamide是一個次要的途徑，只有不到1%的劑量會

排入尿液。具藥理活性的代謝物tenofovir diphosphate在PBMCs中的半衰期為150-180小時。

特殊族群

體重至少40公斤之兒童病人

SYMTUZA[®]之不同組成成分的現有藥物動力學資料顯示，成人與體重至少40公斤的兒童受試者的暴露量並無任何具臨床關聯性的差異。

*Darunavir*與*cobicistat*：在體重至少40公斤12至小於18歲接受darunavir 800毫克合併cobicistat 150毫克(N=7)治療之兒童受試者中，兒童受試者darunavir的 C_{max} 幾何平均值與成人病人大致相當。相較於成人，兒童受試者darunavir的 AUC_{24h} 以及 C_{24h} 幾何平均值分別降低15%及32%，其幾何平均值比例分別為0.85 (90% CI: 0.64, 1.13)以及0.68 (90% CI: 0.30, 1.55)。一般並不認為此差異具有臨床意義。兒童受試者cobicistat

的AUC_{24h}、C_{max}以及C_{24h}幾何平均值與成人大致相當(表4)。

表 4：在感染HIV-1之成人及體重至少40公斤之兒童受試者中給藥Darunavir及Cobicistat後之Darunavir以及Cobicistat多劑量藥動參數^a

幾何平均值參數 (CV%)	Darunavir	Cobicistat
兒童受試者 ^a	N=7	N=7
AUC _{24h} (mcg.hr/mL)	77.22 (29.5)	8.33 (34.9)
C _{max} (mcg/mL)	7.32 (21.7)	1.10 (20.0)
C _{24h} (mcg/mL)	0.68 (91.6)	0.02 (123.9) ^b
成人 ^c	N=21	N=21

AUC _{24h} (mcg.hr/mL)	90.56 (45.3)	7.69 (43.9)
C _{max} (mcg/mL)	8.34 (33.3)	1.04 (35.3)
C _{24h} (mcg/mL)	1.00 (108.0)	0.02 (135.1) ^d

CV = 變異係數(Coefficient of Variation)；mcg = 微克

^a 根據試驗GS-US-216-0128之密集性藥動分析，其中HIV感染受試者每日一次給藥darunavir 800毫克以及cobicistat 150毫克合併2種NRTI類藥物

^b N=5；摘要統計中排除了未檢測到cobicistat C_{24h}濃度的兩名受試者的數據

^c 根據試驗GS-US-299-0102之密集性藥動分析，其中HIV感染受試者每日一次給藥SYM TUZA[®]

^d N=18

*Emtricitabine*與*tenofovir alafenamide*：在24位12至小於18歲並接受emtricitabine + TAF合併elvitegravir + cobicistat治療的兒童受試者中，emtricitabine的 C_{max} 以及 C_{24h} 幾何平均值與成人相當，其幾何平均值比例分別為1.10 (90% CI: 0.98, 1.23) 以及1.07 (90% CI: 0.88, 1.29) (表5)。相較於成人，在兒童受試者中emtricitabine的 AUC_{24h} 幾何平均值高21%，其幾何平均值比例1.21 (90% CI: 1.09, 1.34)。tenofovir alafenamide C_{max} 以及 AUC_{last} 幾何平均值較成人低29%以及23%，其幾何平均值比例分別為0.71 (90% CI: 0.50, 1.00)以及0.77 (90% CI: 0.59, 1.02) (表5)。一般並不認為此差異具有臨床意義。

**Table 5：在感染HIV-1成人及兒童受試者中隨食物服用Emtricitabine
以及Tenofovir Alafenamide後之多劑量藥動參數**

幾何平均值參數 (CV%)	Emtricitabine	Tenofovir alafenamide
兒童受試者 ^a	N=24	N=24
AUC _{24h} (mcg.hr/mL) ^b	14.0 (23.9)	0.16 (55.8)
C _{max} (mcg/mL)	2.2 (22.5)	0.14 (64.4)
C _{24h} (mcg/mL)	0.10 (38.9) ^c	NA
成人 ^d	N=19	N=19
AUC _{24h} (mcg.hr/mL) ^b	11.6 (16.6)	0.21 (47.3)

C_{max} (mcg/mL)	2.0 (20.2)	0.19 (64.6)
C_{24h} (mcg/mL)	0.09 (46.7)	NA

CV = 變異係數；mcg = 微克；NA = 不適用

^a 根據感染HIV-1未曾接受治療之兒童受試者試驗GS-US-292-0106之密集性藥動分析

^b tenofovir alafenamide之 AUC_{last}

^c N=23

^d 根據感染HIV-1曾經接受emtricitabine+tenofovir alafenamide以及elvitegravir+cobicistat治療之成人試驗GS-US-292-0102之密集性藥動分析

老年病人

Darunavir: 在接受darunavir與cobicistat、emtricitabine和tenofovir alafenamide合併投予的HIV感染者的藥物動力學分析中顯示，與65歲以上的病人相比，darunavir的藥物動力學在小於或等於65歲的病人中沒有顯著差異(N=25)。

*Cobicistat*和*Emtricitabine*: cobicistat和emtricitabine在老年人(65歲及以上)的藥物動力學尚未進行全面評估。

Tenofovir alafenamide: 在TAF合併 emtricitabine、elvitegravir和cobisistat的第二和第三期試驗中，HIV感染者的族群藥物動力學分析顯示，在75歲以下，年齡對TAF的暴露量沒有臨床相關的影響。

性別

群體藥物動力學分析顯示，在感染HIV-1的女性病人中，darunavir的暴

露量會略高於男性病人(16.8%)。此差異並不具臨床關聯性。就cobicistat、emtricitabine或tenofovir alafenamide而言，並未發現任何可歸因於性別的臨床相關藥物動力學差異。

腎功能不全

目前尚未針對腎功能不全的病人進行過SYMTUZA[®]的研究。但有SYMTUZA[®]之(個別)組成成分的藥物動力學資料。

Darunavir

以[¹⁴C]-darunavir/ritonavir所進行之質量平衡研究的結果顯示，有約7.7%之投予劑量的darunavir會以未改變的形式排入尿液。

雖然尚未針對腎功能不全的病人進行過darunavir的研究，但族群藥物動力學分析顯示，在中度腎功能不全的HIV感染病人中(eGFR_{CG}介於30-60毫升/分鐘之間，N=20)，darunavir的藥物動力學並未受到明顯的

影響[參見用法用量(2.3)及警語及注意事項(5)]。

Cobicistat

曾針對未感染HIV-1的重度腎功能不全($eGFR_{CG}$ 低於30毫升/分鐘)受試者進行評估cobicistat之藥物動力學的試驗。在重度腎功能不全的受試者與健康受試者之間，在cobicistat的藥物動力學方面並未發現任何有意義的差異，這也和cobicistat的低腎臟廓清率相符合。

Emtricitabine

在重度腎功能不全($eGFR_{CG}<30$ 毫升/分鐘)的病人中，emtricitabine的平均全身暴露量($33.7 \mu g \cdot h/mL$)要高於腎功能正常的受試者($11.8 \mu g \cdot h/mL$)。

Tenofovir alafenamide

在tenofovir alafenamide的研究中，在健康受試者與重度腎功能不

全($eGFR_{CG} > 15$ 但 < 30 毫升/分鐘)的病人之間，並未發現tenofovir alafenamide或tenofovir的藥物動力學有任何具臨床關聯性的差異。目前並無任何關於tenofovir alafenamide在 $eGFR_{CG} < 15$ 毫升/分鐘之病人中的藥物動力學表現方面的資料。

肝功能不全

目前尚未針對肝功能不全的病人進行過SYMTUZA[®]的研究。但有SYMTUZA[®]之(個別)組成成分的藥物動力學資料。

Darunavir

Darunavir主要是透過肝臟進行代謝與排除。一項以darunavir/ritonavir (600/100毫克)每日兩次所進行的多重劑量試驗顯示，在輕度(Child-Pugh A級，N=8)及中度(Child-Pugh B級，N=8)肝功能不全的受試者中，darunavir的總血中濃度和健康受試者大致相當。不過，未結合之

darunavir的濃度分別要高出55% (Child-Pugh A級)及100% (Child-Pugh B級)。目前並不確知這種升高現象的臨床關聯性。目前尚未研究過重度肝功能不全對darunavir之藥物動力學的影響[參見用法用量(2.4)、禁忌(4)及警語與注意事項(5)]。

Cobicistat

Cobicistat主要是透過肝臟進行代謝與排除。曾針對未感染HIV-1的中度肝功能不全(Child-Pugh B級)受試者進行評估cobicistat之藥物動力學的試驗。在中度肝功能不全的受試者與健康受試者之間，在cobicistat的藥物動力學方面並未發現任何具臨床關聯性的差異。目前尚未研究過重度肝功能不全(Child-Pugh C級)對cobicistat之藥物動力學的影響。

Emtricitabine

目前尚未針對肝功能不全的病人研究過emtricitabine的藥物動力學；不

過，由於emtricitabine並未明顯透過肝臟酵素的作用代謝，因此，肝功能不全的影響應該有限。

Tenofovir alafenamide

在輕度至中度肝功能不全的病人中，並未發現tenofovir的藥物動力學在肝功能不全的病人中會發生具臨床關聯性的變化。目前尚未研究過重度肝功能不全(Child-Pugh C級)對tenofovir alafenamide之藥物動力學的影響。

合併感染B型肝炎及/或C型肝炎病毒

由於臨床試驗中的藥物動力學資料不足，因此無法確認B型及/或C型肝炎病毒感染對darunavir、cobicistat、emtricitabine或tenofovir alafenamide之藥物動力學的影響[參見警語及注意事項(5)及不良反應(6)]。

懷孕及產後

在懷孕期間使用darunavir/cobicistat 800/150毫克每日一次治療會導致darunavir暴露量低下。在第二孕期接受darunavir/cobicistat治療的婦女中，整體darunavir的 C_{max} 、 AUC_{24h} 與 C_{min} 的個人檢測值分別要比產後低49%、56%及92%；在第三孕期接受治療的婦女中，整體darunavir的 C_{max} 、 AUC_{24h} 與 C_{min} 檢測值分別要比產後低37%、50%及89%。未結合的部份也有明顯降低的現象，包括 C_{min} 會降低90%左右。這些暴露量低下現象的主要導因是與懷孕相關的酵素誘導作用促使cobicistat的暴露量明顯降低所致(參見下文)。

於第二孕期、第三孕期及產後投予darunavir/cobicistat 800/150毫克每日一次做為抗反轉錄病毒療法的一部份之後，整體Darunavir的藥物動力學結果

整體darunavir的藥物動力學 (平均值±SD)	第二孕期 N=7	第三孕期 N=6	產後 (6-12週) N=6
C _{max} , ng/mL	4,340 ± 1,616	4,910 ± 970	7,918 ± 2,199
AUC _{24h} , ng.h/mL	47,293 ± 19,058	47,991 ± 9,879	99,613 ± 34,862
C _{min} , ng/mL	168 ± 149	184 ± 99	1,538 ± 1,344

cobicistat的暴露量在懷孕期間會較低，這可能會導致其對darunavir的增強作用不足。在第二孕期，cobicistat的C_{max}、AUC_{24h}與C_{min}分別要

比產後低50%、63%及83%。在第三孕期，cobicistat的 C_{max} 、 AUC_{24h} 與 C_{min} 分別要比產後低27%、49%及83%。

目前並無任何在懷孕期間使用emtricitabine與tenofovir alafenamide的藥物動力學資料。

11.4 微生物學

作用機制

Darunavir：Darunavir是一種HIV-1蛋白酶抑制劑。Darunavir會選擇性地抑制受病毒感染之細胞中錄有HIV-1基因譯碼之Gag-Pol聚合蛋白的分裂反應，從而遏阻成熟病毒顆粒的形成。

Cobicistat：Cobicistat是細胞色素CYP3A家族之CYPP450酵素的選擇性機制性抑制劑。Cobicistat對CYP3A所媒介之代謝作用的抑制作用可增進CYP3A受質的全身暴露量。

Emtricitabine : Emtricitabine是一種合成的cytidine核苷類似物，他會被細胞酵素磷酸化，形成emtricitabine 5'-triphosphate。Emtricitabine 5'-triphosphate會和天然受質deoxycytidine 5'-triphosphate競爭，並會和新生的病毒DNA結合，從而抑制HIV-1反轉錄酶的活性，並導致DNA鏈終止。Emtricitabine 5'-triphosphate是一種哺乳類動物DNA聚合酶 α 、 β 、 ϵ 及粒線體DNA聚合酶 γ 的弱效抑制劑。

Tenofovir Alafenamide : TAF為tenofovir的氨基磷酸酯前驅藥（2'-去氧腺苷單磷酸類似物）。TAF的血漿暴露使其得以滲透進入細胞，然後，TAF在細胞內會透過組織蛋白酶A的水解作用轉化成tenofovir。Tenofovir隨後會再經細胞激酶的磷酸化作用形成活性代謝物tenofovir diphosphate。Tenofovir diphosphate會透過HIV反轉錄酶的作用嵌入病毒DNA，導致DNA鏈終止，從而抑制HIV-1的複製作用。Tenofovir

diphosphate是一種弱效的哺乳類動物DNA聚合酶（包括粒線體DNA聚合酶 γ ）抑制劑，在細胞培養試驗中，並無任何證據顯示具有粒線體毒性。

抗病毒活性

Darunavir：Darunavir對急性感染之T細胞譜系、人類PBMCs及人類單核白血球/巨噬細胞中之HIV-1的實驗室病毒株與臨床分離病毒株及HIV-2的實驗室病毒株都可產生對抗活性，且中位EC₅₀值的範圍為1.2至8.5 nM（0.7至5.0 ng/mL）。在細胞培養試驗中，darunavir可對廣泛的HIV-1 M群（A、B、C、D、E、F、G亞型）及O群主要分離病毒株產生抗病毒活性，且EC₅₀值的範圍為低於0.1至4.3 nM。Darunavir的EC₅₀值在有人類血清的環境中會升高，其中位升高係數為5.4。

Cobicistat：在細胞培養試驗中，cobicistat對HIV-1並不具任何可檢出

的抗病毒活性。

Emtricitabine：曾針對emtricitabine評估其在T類淋巴母細胞系、MAGI-CCR5細胞系及初級PBMCs中對HIV-1之實驗室病毒株及臨床分離病毒株的抗病毒活性。Emtricitabine之EC₅₀值的範圍為1.3-640 nM。細胞培養試驗顯示，emtricitabine可對HIV-1的A、B、C、D、E、F及G亞型產生抗病毒活性（EC₅₀值的範圍為7-75 nM），對HIV-2亦可產生具病毒株特異性的對抗活性（EC₅₀值的範圍為7-1,500 nM）。

Tenofovir Alafenamide：曾針對TAF評估其在類淋巴母細胞系、PBMCs、初級單核球/巨噬細胞及CD4+ T淋巴球中對HIV-1亞型B之實驗室病毒株及臨床分離病毒株的抗病毒活性。TAF之EC₅₀值的範圍為2.0至14.7 nM。細胞培養試驗顯示，TAF對所有的HIV-1分群（M、N及O）都可產生抗病毒活性，包括亞型A、B、C、D、E、F及G

(EC₅₀值的範圍為0.10至12.0 nM)，對HIV-2亦可產生具病毒株特異性的對抗活性（EC₅₀值的範圍為0.91至2.63 nM）。

在細胞培養複合藥物抗病毒活性分析中，darunavir、emtricitabine與tenofovir alafenamide的組合並不會產生拮抗性。此外，darunavir、emtricitabine與tenofovir alafenamide在和主要類別之已核准HIV抗病毒劑（PIs、NRTIs、NNRTIs及INSTIs）的一系列代表藥物併用時也不會產生拮抗性。已核准之HIV抗病毒劑的抗病毒活性並不會因cobicistat而受到拮抗。

抗藥性

細胞培養試驗

Darunavir：透過細胞培養曾篩選出對darunavir之敏感性降低的HIV-1病毒株，也曾在使用darunavir合併ritonavir治療的受試者中分離出這些

病毒株。在透過細胞培養自野生型HIV衍生而來的darunavir抗藥性病毒株中發現，其對darunavir的敏感性會降低21至88倍，且其蛋白酶會發生下列2到4種胺基酸取代反應：S37D、R41E/T、K55Q、H69Q、K70E、T74S、V77I或I85V。利用細胞培養自9株帶有多重PI抗藥性相關取代反應的HIV-1病毒株中篩選出具darunavir抗藥性的HIV-1病毒株之後，一共發現22種蛋白酶基因突變，其胺基酸取代位置的編碼分別為L10F、V11I、I13V、I15V、G16E、L23I、V32I、L33F、S37N、M46I、I47V、I50V、F53L、L63P、A71V、G73S、L76V、V82I、I84V、T91A/S及Q92R，其中以L10F、V32I、L33F、S37N、M46I、I47V、I50V、L63P、A71V和I84V的盛行率最高。這些具darunavir抗藥性的病毒株都發生了至少8種以上的蛋白酶取代反應，且其對darunavir的敏感性會降低50至641倍，最終EC₅₀值的範圍則為125 nM至3461 nM。

Emtricitabine：曾在細胞培養試驗及使用emtricitabine治療的受試者中篩選出對emtricitabine之敏感性降低的HIV-1分離病毒株。對emtricitabine的敏感性降低和HIV-1 RT發生M184V或I取代反應有關。

Tenofovir Alafenamide：曾在細胞培養試驗中篩選出對TAF之敏感性降低的HIV-1分離病毒株。以TAF篩選出來的HIV-1分離病毒株乃是在HIV-1 RT發生K65R取代反應，有時也會出現S68N或L429I取代反應。此外，也曾在HIV-1 RT中觀察到K70E取代反應。

臨床試驗

HIV-1蛋白酶中的darunavir抗藥性相關取代反應（V11I、V32I、L33F、I47V、I50V、I54L或M、T74P、L76V、I84V及L89V）乃是源自曾經接受抗反轉錄病毒藥物治療之病人（亦即所有曾經使用蛋白酶抑制劑治療的病人）的臨床試驗資料。在基礎期帶有國際AIDS學

會-USA (IAS-USA) 所界定的PI抗藥性取代反應會導致darunavir的病毒學療效反應降低。

在針對先前無任何抗反轉錄病毒藥物治療記錄之受試者所進行的AMBER臨床試驗中，SYMTUZA[®]組有7位受試者發生計劃書所定義的病毒學治療失敗，且於治療失敗時或之後的時間點測得HIV-1 RNA \geq 400 copies/mL，並且有基礎期後抗藥性資料。並無任何受試者檢出突然出現的darunavir抗藥性相關取代反應或其他主要的蛋白酶抑制劑抗藥性相關的取代反應，只有1位受試者帶有突然出現的M184M/I/V，此取代反應會使病毒對emtricitabine及lamivudine產生抗藥性。在PREZCOBIX+emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate對照組中，有2位受試者發生計劃書所定義的病毒學治療失敗，且有基礎期後抗藥性資料，但兩者皆未檢出突然出現的抗藥性。

在針對已達病毒學抑制效果並轉換成SYMTUZA[®]之受試者所進行的EMERALD臨床試驗中，有1位出現反彈現象的受試者及2位提早停止試驗的受試者帶有基礎期後抗藥性基因型。這些受試者皆未帶有darunavir、主要蛋白酶抑制劑、emtricitabine或tenofovir抗藥性相關的取代反應。在對照組中，有3位出現反彈現象的受試者有基礎期後基因型的資料，但未發現任何抗藥性相關的取代反應。

交叉抗藥性

Darunavir：曾在蛋白酶抑制劑（PIs）中觀察到交叉抗藥性。細胞培養試驗顯示，在3309株對amprenavir、atazanavir、indinavir、lopinavir、nelfinavir、ritonavir、saquinavir及/或tipranavir具抗藥性的臨床分離病毒株中，有90%的病毒株對darunavir的敏感性降低程度低於10倍，這表示對這些PIs具抗藥性的病毒對darunavir仍具有敏感性。在這些

具PI抗藥性的臨床分離病毒株中，有26%至96%的病毒株對其他PIs的敏感性降低程度低於10倍[nelfinavir (26%)、ritonavir (34%)、lopinavir (46%)、indinavir (57%)、atazanavir (59%)、saquinavir (64%)、amprenavir (70%)與tipranavir (96%)]。

Darunavir與核苷/核苷酸反轉錄酶抑制劑、非核苷反轉錄酶抑制劑、gp41融合抑制劑、CCR5協同接受體拮抗劑或嵌合酶鏈轉移抑制劑之間不太可能會出現交叉抗藥性，因為這些藥物對病毒產生作用的目標並不相同。

Emtricitabine：帶有M184V或I取代反應的emtricitabine抗藥性病毒會對lamivudine產生交叉抗藥性，但對didanosine、stavudine、tenofovir及zidovudine仍具有敏感性。

Tenofovir Alafenamide：Tenofovir抗藥性相關取代反應K65R與K70E會

使病毒對abacavir、didanosine、emtricitabine、lamivudine及tenofovir的敏感性降低。細胞培養試驗顯示，帶有多重thymidine類似物取代反應（M41L、D67N、K70R、L210W、T215F/Y、K219Q/E/N/R）的HIV-1或帶有T69S雙重嵌入突變或Q151M複合取代反應（包括K65R）的多重核苷抗藥性HIV-1對TAF的敏感性會降低。

12 非臨床毒理學

12.1 致癌性、致突變性、生育力損害

Darunavir：曾透過對小鼠和大鼠灌食投藥最長達104週的方式來評估darunavir的致癌性。小鼠的每日投藥劑量為150、450及1000毫克/公斤，大鼠的投藥劑量為50、150及500毫克/公斤。在這兩種物種的雄性與雌性試驗動物中都觀察到肝細胞腺瘤及肝細胞癌的發生率隨劑量

而升高的現象，在公大鼠中並觀察到甲狀腺濾泡細胞腺瘤發生率升高的現象。一般認為，在齧齒類動物中所觀察到的肝細胞相關影響和人類的關聯性極為有限。對大鼠重複投予darunavir會引發肝臟微粒體酵素誘導作用，並使甲狀腺激素排除作用升高，這會促使大鼠（但非人類）較容易發生甲狀腺腫瘤。在最高試驗劑量下，darunavir的全身暴露量（以AUC為依據）為人類依建議治療劑量使用SYMTUZA[®]中的darunavir時所達到之暴露量的0.5至0.6倍（小鼠）及0.9倍（大鼠）。在一系列的體外及活體分析中，包括細菌回復突變（Ames）分析、人類淋巴球染色體變異分析、以及小鼠活體微核試驗，darunavir皆未出現致突變性或基因毒性。

Cobicistat：在一項以小鼠進行的長期致癌性研究中，在最高達50毫克/公斤/日（公鼠）與100毫克/公斤/日（母鼠）的劑量下，並未發現與

藥物相關的腫瘤發生率升高現象。在這些劑量下，cobicistat的暴露量分別約為人類依每日治療劑量使用SYMTUZA[®]中的cobicistat時所達到之全身暴露量的8.6倍（公鼠）及20倍（母鼠）。在一項以大鼠進行的cobicistat長期致癌性研究中，在25與50毫克/公斤/日（公鼠）及30毫克/公斤/日（母鼠）的劑量下，甲狀腺濾泡細胞腺瘤及/或濾泡細胞癌的發生率有升高的現象。除了肝臟微粒體酵素誘導作用與甲狀腺激素失衡之外，一般認為濾泡細胞相關影響也具有鼠類特異性，並且和人類無關。在這項大鼠致癌性研究中，在最高試驗劑量下所達到的全身暴露量約為人類依每日治療劑量使用SYMTUZA[®]中的cobicistat時所達到之全身暴露量的2倍。在細菌回復突變試驗（Ames試驗）、小鼠淋巴瘤分析或大鼠微核分析中，cobicistat皆未出現基因毒性。

Emtricitabine：在emtricitabine的長期致癌性研究中，對小鼠投予最

高達750毫克/公斤/日的劑量（暴露量相當於人類依建議劑量使用 SYMTUZA[®]中的emtricitabine時所達到之全身暴露量的26倍），或對大鼠投予最高達600毫克/公斤/日的劑量（暴露量相當於人類在建議劑量下所達到之全身暴露量的31倍）之後，並未發現任何與藥物相關的腫瘤發生率升高現象。Emtricitabine在細菌回復突變試驗（Ames試驗）、小鼠淋巴瘤分析或小鼠微核分析中皆未出現基因毒性。在較人類於SYMTUZA[®]中之建議劑量（每日200毫克）下所達到之暴露量（AUC）高出約107倍（公大鼠）或88倍（公小鼠及母小鼠）的暴露量下，emtricitabine並不會影響生育力。在出生前（母體內）至性成熟期間的每日暴露量（AUC）較人類於每日200毫克之建議劑量下所達到之暴露量高出約88倍的小鼠中，生育力都呈正常狀態。

Tenofovir alafenamide：由於TAF會快速轉化成tenofovir，且對大鼠和

小鼠投予TAF後所達到的tenofovir暴露量要比投予TDF後所達到者低，因此僅曾使用TDF進行致癌性研究。曾以小鼠和大鼠進行TDF的長期口服致癌性研究，研究劑量所達到的暴露量最高約相當於人類在TDF之HIV-1感染症治療劑量（300毫克）下所達到之暴露量的10倍（小鼠）與4倍（大鼠）。這些研究中的tenofovir暴露量約為人類在投予TAF之每日建議劑量後所達到之tenofovir暴露量的167倍（小鼠）與55倍（大鼠）。在母小鼠中，在tenofovir暴露量約為人類暴露量之10倍（300毫克TDF）與167倍（10毫克TAF）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）、小鼠淋巴瘤分析或大鼠微核分析中，TAF皆未出現基因毒性。對公大鼠在交配前28天期間投予劑量相當於人類劑量之155倍（以體表面積為比較基礎）的TAF，以及對母大

鼠於交配前14天至懷孕第7天期間投予TAF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

對狗投予tenofovir alafenamide之後，曾觀察到後葡萄膜有細微至輕度的單核細胞浸潤現象，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逆轉的現象。在全身暴露量相當於人類在SYMTUSA[®]中之TAF的每日建議劑量下所達到之暴露量的3.5倍（TAF）及0.62倍（tenofovir）的狗中，並未發現任何眼睛毒性。

13 臨床研究

13.1 先前無任何抗反轉錄病毒藥物治療記錄之HIV-1感染病人的臨床試驗結果

第3期試驗TMC114FD2HTX3001 [NCT02431247, (AMBER)]係針對先前無任何抗反轉錄病毒藥物治療記錄的HIV-1感染病人評估SYMTUZA[®]的療效，在這項試驗中，受試者依1:1的比例隨機分組之後，每日一次接受SYMTUZA[®]的治療 (N=362)，或是接受PREZCOBIX和FTC/TDF的治療 (N=363)。受試者的中位年齡為34.0歲 (範圍：18-71歲)，88.3%為男性，83%為白人，11%為黑人，2%為亞洲人。基礎期血中HIV-1 RNA平均值為4.5 log₁₀ copies/mL (範圍：1.3-6.7)，有18%的基礎期病毒量≥100,000 copies/mL)。基礎期CD4+細胞計數中位數為453 cells/mm³ (範圍：38至1456 cells/mm³)。

治療48週後的病毒學治療結果如表6所示。

**表6：AMBER試驗中先前無任何抗反轉錄病毒藥物治療記錄之HIV-1
感染病人的第48週病毒學治療結果**

	SYMTUZA® N=362	PREZCOBIX+ FTC/TDF N=363
病毒學療效反應		
HIV-1 RNA <50 copies/mL	91%	88%
治療組間差異 ^a	2.7% (95% CI: -1.6%; 7.1%)	
病毒學治療失敗 ^b	4%	3%

第48週範圍 ^c 內無病毒學資料 原因	4%	8%
因發生不良事件或死亡而停用試驗 藥物	2%	4%
因其他原因而中斷試驗 ^d	1%	3%
無此時間範圍內的資料，但仍繼續 參與試驗	1%	1%

^a 根據依分層進行修正的MH檢定法，分層因子為HIV-1 RNA含量 (≤100,000或>100,000 copies/mL)與CD4+細胞計數(<200或≥200 cells/μL)。

^b 包括第48週範圍內的病毒檢測值≥50 copies/mL的受試者；因療效不彰

或喪失而提早中斷試驗的受試者；因不良事件（AE）、死亡或療效不彰或喪失以外之其他原因而中斷試驗，且中斷試驗時的病毒檢測值 ≥ 50 copies/mL的受試者。

^c 第295天 – 第378天

^d 其他原因包括取消同意、無法追蹤、以及未遵醫囑。

在SYMTUZA[®]組與PREZCOBIX+FTC/TDF組中，第48週時的CD4+細胞計數相較於基礎值的平均增加幅度分別為189與174 cells/mm³。

13.2 已達病毒學抑制效果並轉換成SYMTUZA[®]之HIV-1感染病人的臨床試驗結果

第3期試驗TMC114IFD3013 [NCT02269917，（EMERALD）]係針對已達病毒學抑制效果（HIV-1 RNA低於50 copies/mL）的HIV-1感染

病人評估SYMTUZA[®]的療效。受試者皆已達病毒學抑制效果至少2個月，且在進入試驗前一年期間，病毒量升高達50 HIV-1 RNA copies/mL以上的次數不超過一次。受試者原先都接受由作用增強之蛋白酶抑制劑（bPI）[darunavir每日一次或atazanavir（兩者皆以ritonavir或cobicistat增強作用），或lopinavir加ritonavir]合併emtricitabine與TDF所構成之穩定抗反轉錄病毒療法的治療（至少6個月）。受試者皆無任何使用darunavir治療失敗的病史，也未帶有任何已知或疑似的darunavir抗藥性相關取代反應。計劃書並未特別排除emtricitabine或tenofovir抗藥性相關取代反應。他們或是轉換成SYMTUZA[®]（N=763），或是繼續接受其原來之療法的治療（N=378）（依2：1的比例隨機分組）。受試者的中位年齡為46歲（範圍：19-78歲），82%為男性，75%為白人，21%為黑人，2%為亞洲人。基礎期CD4+細胞計數的中位數為628 cells/mm³（範圍：111-1921 cells/mm³）。整體

而言，有15% (N=169) 的受試者先前曾發生病毒學治療失敗。有5位受試者帶有已建檔的tenofovir抗藥性相關取代反應，並有53位受試者帶有已建檔的emtricitabine抗藥性相關取代反應，主要都是發生於反轉錄酶的M184位置。這些帶有emtricitabine抗藥性相關取代反應的受試者在第48週 (N=50) 或最後一次治療中病毒量檢測時 (N=3) 都測得HIV-1 RNA < 50 copies/mL。病毒學治療結果如表7所示。先前發生的病毒學治療失敗並未影響治療的結果。

表 7：EMERALD試驗中第48週病毒學治療結果

	SYMTUZA® N=763	bPI+F/TDF N=378
--	-------------------	--------------------

計劃書所定義的病毒學反彈^a累積至第48週

計劃書所定義的反彈率 (95% CI) ^b	2.5% (1.5; 3.9)	2.1% (0.9; 4.1)
比例差異	0.4 (95% CI: -1.5; 2.2)	
第48週FDA Snapshot 結果		
HIV-1 RNA <50 copies/mL	94.9%	93.7%
病毒學治療失敗 ^c	0.8%	0.5%
治療組間差異 ^d	0.3% (95% CI: -0.7%; 1.2%)	
第48週HIV-1 RNA ≥50 copies/mL	0.5%	0.5%
病毒學治療失敗 - 導致中斷試驗	0	0

病毒學治療失敗 - 因其他原因而中斷試驗及最後治療 HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL	0.3%	0
第48週範圍內無病毒學資料^e	4.3%	5.8%
原因		
因發生不良事件或死亡而中斷試驗	1.4%	1.1%
因其他原因而中斷試驗及最後治療 HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL	2.5%	4.2%
無此時間範圍內的資料，但仍繼續參與試驗	0.4%	0.5%

-
- ^a 連續2次HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL；或者，在中斷試驗時、或在第48週時，自基礎期(包含)起因任何原因(單一次)HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL。
- ^b Two-sided Exact Clopper-Pearson 95% CI
- ^c 包括第48週範圍內的病毒檢測值 ≥ 50 copies/mL的受試者；根據評估，因療效不彰或喪失而提早中斷試驗的受試者；因不良事件(AE)、死亡或療效不彰或喪失以外之其他原因而中斷試驗，且中斷試驗時的病毒檢測值 ≥ 50 copies/mL的受試者。
- ^d 根據MH檢定法，並依篩檢時的bPI (ATV合併rtv或COBI，DRV合併rtv或COBI，LPV合併rtv) 進行修正。
- ^e 第295天 – 第378天
-

在轉換成SYMTUZA[®]的受試者中，第48週時的CD4+細胞計數相較於基礎值的平均增加幅度為20 cells/mm³，在繼續使用其基礎期之PI+FTC/TDF治療的受試者中則為8 cells/mm³。

13.3 感染HIV-1之兒童受試者的臨床試驗結果

針對12至小於18歲且感染HIV-1之兒童受試者之開放性臨床試驗評估SYMTUZA[®]之組成成分的藥物動力學、安全性及抗病毒活性: GS-US-216-0128 (N=7) 與 GSUS-292-0106 (N=50)。

開放性第2/3期試驗GS-US-216-0128評估7位每日一次給藥darunavir 800 毫克及cobicistat 150毫克合併2 NRTIs之12至小於18歲、體重至少40公斤已達病毒學抑制效果的兒童受試者。受試者的年齡中位數(範圍)為15 (12-16)歲，受試者的體重中位數(範圍)為60 (45-78)公斤。所有病人的基礎期血中HIV-1 RNA皆為<50 copies/mL，基礎期CD4+細

胞計數的中位數(範圍)為1,117 (658-2,416) cells/mm³。在第48週受試者維持HIV-1 RNA < 50 copies/mL的比例為86%，CD4+細胞計數中位數相較於基礎期的變化為-342 cells/mm³ (範圍 -1,389 至 219 cells/mm³)。在第48週所有具有數據之6位受試者的CD4+細胞計數皆高於800 cells/mm³。

開放性第2/3期試驗GS-US-292-0106評估50位給藥cobicistat 150毫克、emtricitabine 200毫克加tenofovir alafenamide 10毫克之固定劑量複方錠劑合併elvitegravir 150毫克之12至小於18歲、體重至少35公斤、感染HIV-1且未曾接受治療的兒童受試者。受試者的年齡中位數(範圍)為15 (12-17)歲。在基礎期時，血中HIV-1 RNA的中位數(範圍)為4.7 (3.3-6.5) log₁₀ copies/mL，CD4+細胞計數的中位數(範圍)為456 (95-1,110) cells/mm³，並有22%之受試者的基礎期血中HIV-1 RNA > 100,000

copies/mL。在第48週受試者HIV-1 RNA<50 copies/mL的比例為92%，CD4+細胞計數中位數相較於基礎期增加220 cells/mm³。

SYMTUZA[®]用於體重少於40公斤之兒童病人尚未建立[參見兒童之使用(8.4)]。

14 包裝規格/貯存與操作

SYMTUZA[®] (darunavir、cobicistat、emtricitabine與tenofovir alafenamide) 錠劑為黃色至黃褐色的膠囊形膜衣錠，一面刻有「8121」字樣，另一面刻有「JG」字樣。

SYMTUZA[®]為30粒瓶裝(NDC 59676-800-30)，並附有一包矽膠乾燥劑及防兒童開啟的瓶蓋。

SYMTUZA[®]請置於遠離兒童視線與兒童不及之處。

貯存：

- 請存放於30° C以下。
- 請保持容器密封，並將乾燥劑留在瓶內，以避免濕氣。
- 僅可使用原始容器進行調劑。
- 在原始容器之外最多可以存放7天。

15 病人諮詢須知

使用指示

應囑咐病人依規律投藥時程每天隨食物服用SYMTUZA[®]，因為漏服劑量可能會導致出現抗藥性。應囑咐病人，不可在未經醫師指示的情況下改變SYMTUZA[®]的劑量或停止使用SYMTUZA[®]治療。對無法吞嚥

整顆錠劑的病人，可使用切藥器將SYMTUZA®切開，但切開後應立即吞服完整的劑量[參見用法用量 (2.2)]。

合併感染HBV的病人可能會發生治療後B型肝炎急性惡化

在合併感染HBV與HIV-1並停用含有emtricitabine及/或TDF成分之產品的病人中，曾有發生B型肝炎嚴重急性惡化的報告，因此，停用SYMTUZA®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SYMTUZA®。

肝毒性

應告知病人，使用SYMTUZA®治療可能會伴隨發生藥物誘發性肝炎（如急性肝炎、細胞溶解性肝炎）及肝臟損傷，包括一些死亡病例。應囑咐病人，如果出現意味肝臟發生問題的症狀或徵兆，應立即與其

健康照護人員連絡[參見警語及注意事項 (5.2)]。

嚴重皮膚反應

應告知病人，使用SYMTUZA[®]治療可能會伴隨發生輕至重度的皮膚反應，包括Stevens-Johnson症候群、藥疹合併嗜伊紅性白血球增多與全身性症狀、以及毒性表皮壞死溶解症。應囑咐病人，如果出現嚴重皮膚反應的徵兆或症狀，包括但不限於嚴重皮疹或伴有發燒、全身不適、疲倦、肌肉或關節疼痛、水泡、口腔損傷及/或結膜炎的皮疹，應立即與其健康照護人員連絡[參見警語及注意事項 (5.3)]。

懷孕

應囑咐病人，SYMTUZA[®]不建議於懷孕期間使用，如果他們在使用SYMTUZA[®]期間懷孕，應告知其健康照護人員 [參見特殊族群之使用 (8.1)]。

授乳

應囑咐患有HIV-1感染症的婦女不要餵哺母乳，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)]。

藥物交互作用

SYMTUZA[®]可能會與許多藥物發生交互作用；因此，應告知病人使用SYMTUZA[®]時可能發生的嚴重藥物交互作用，以及有些藥物禁止與SYMTUZA[®]併用，有些藥物可能須調整劑量。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(5.4)與藥物交互作用(7)]。

免疫重建症候群

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，

因為有些晚期HIV感染症（AIDS）病人在開始接受抗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[參見警語及注意事項（5.5）]。

腎功能損害

應囑咐病人，如果正在使用或最近曾使用腎毒性藥物，應避免同時使用SYMTUZA[®]。曾有在使用tenofovir前驅藥時發生腎功能損害的報告，包括發生急性腎衰竭的病例[參見警語及注意事項（5.6）]。

乳酸中毒與嚴重肝腫大

曾有在使用與SYMTUZA[®]類似之藥物治療時發生乳酸中毒及嚴重肝腫大合併脂肪肝（包含死亡病例）的報告。應囑咐病人，如果他們出現意味發生乳酸中毒或明顯肝毒性的臨床症狀，即應停用SYMTUZA[®] [參見警語及注意事項（5.8）]。

脂肪重新分佈

應告知病人，接受抗反轉錄病毒藥物（包括SYMTUZA®）治療的病人可能會發生身體脂肪重新分佈或蓄積的現象，目前並不確知這些現象的導因與長期健康影響[參見警語及注意事項 (5.10)]。

賦形劑

錠劑核心

Microcrystalline Cellulose

Croscarmellose Sodium

Magnesium Stearate

Colloidal silicon dioxide

膜衣

Opadry[®] II Yellow 85F120020

Compositions of Opadry[®] II Yellow 85F120020

Polyvinyl Alcohol – Part. Hydrolyzed^a

Polyethylene Glycol (Macrogol^b)

Titanium Dioxide

Talc

Yellow Ferric Oxide

^aAlso known as poly (vinyl alcohol)

^bAlso known as Macrogol 4000.

製造廠：Patheon Inc.

廠址：2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario, Canada L5N 7K9

包裝廠：Janssen-Cilag S.P.A.

廠址：Via C. Janssen 04100 Borgo S. Michele-Latina, Italy

藥商：嬌生股份有限公司

地址：台北市中山區民生東路三段2號10樓及11樓

電話：0800-211-688

版本：USPI Mar2020 & EU SmPC Sep 2020 & CCDS 26Aug2020_v2101

© Johnson & Johnson Taiwan Ltd. 2021

2101