

宜昇瑞[®] 膜衣錠 400 毫克
ISENTRESS[®] Film Coated Tablets 400 mg
(raltegravir)

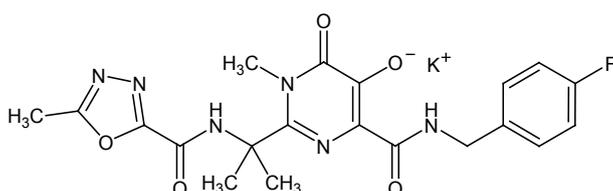
衛署藥輸字第 024988 號

說明

ISENTRESS 400毫克為粉紅色、橢圓形、一面有"227"的膜衣錠劑。

ISENTRESS含有 raltegravir potassium，是一種人類免疫缺乏病毒(HIV-1)嵌合酶抑制劑。raltegravir potassium的化學名稱是 *N*-[(4-Fluorophenyl)methyl]-1,6-dihydro-5-hydroxy-1-methyl-2-[1-methyl-1-[(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)carbonyl]amino]ethyl]-6-oxo-4-pyrimidinecarboxamide monopotassium salt。

分子式為 $C_{20}H_{20}FKN_6O_5$ 、分子量為482.51、結構式如下：



Raltegravir potassium 是一白色至灰色粉末。可溶於水，微溶於methanol、極微溶於ethanol和acetonitrile，不溶於isopropanol。

每顆ISENTRESS膜衣錠中含有434.4毫克的 raltegravir potassium(鹽化物)，相當於400毫克的 raltegravir(游離態酚基化合物)，與下列非活性成分：microcrystalline cellulose、lactose monohydrate、calcium phosphate dibasic anhydrous、hypromellose、poloxamer (含0.01% butylated hydroxytoluene當作抗氧化劑)、sodium stearyl fumarate, magnesium stearate。另外，膜衣含有下列非活性成分: polyvinyl alcohol、titanium dioxide、polyethylene glycol 3350、talc、red iron oxide和black iron oxide。

治療類別

ISENTRESS (raltegravir) 是一種抑制DNA轉移的人類免疫缺乏病毒(HIV-1)嵌合酶抑制劑。

臨床藥理學

作用機制

Raltegravir 可抑制 HIV-1 嵌合酶的催化活性，此嵌合酶是由 HIV-1 所編碼，為病毒複製必需的酵素。抑制嵌合酶可防阻感染早期時 HIV-1 基因共價插入或嵌入宿主細胞基因的作用。嵌合失敗的 HIV-1 基因無法生成新感染性病毒顆粒，因此，抑制嵌合作用可遏阻病毒感染更加擴大。Raltegravir 並不會明顯抑制人類的磷酸轉移酶，包括 DNA 聚合酶 α 、 β 及 γ 。

藥物動力學

吸收

在空腹狀態下，raltegravir 可快速為身體所吸收，其 T_{max} 約為投藥後 3 小時。在 100 毫克至 1600 毫克的劑量範圍內，raltegravir 的 AUC 與 C_{max} 會隨劑量成比例升高。在 100 至 800 毫克的劑量範圍內，raltegravir 的 C_{12hr} 會隨劑量成比例升高，而在 100 至 1600 毫克的劑量範圍內，則會以略低於劑量比例的模式升高。在每日投藥兩次的情況下，約可在投藥的最初 2 天內即迅速達到藥物動力學穩定狀態。其 AUC 與 C_{max} 極少或完全不會出現蓄積的現象，而 C_{12hr} 平均蓄積比率的範圍約 1.2 到 1.6。Raltegravir 的絕對生體可用率目前尚未確立。

在使用每日兩次 400 毫克之單一療法治療的患者中，就 raltegravir 的曝藥量表現而言， AUC_{0-12hr} 的幾何平均值為 14.3 $\mu M \cdot hr$ ， C_{12hr} 則為 142 nM。

在 raltegravir 的藥物動力學的研究觀察到相當的變異性。在研究計劃 018 與 019 觀察到 C_{12hr} ，個體間變異程度(inter-subject variability)之變異係數(CV)是 212%和個體內變異程度(intra-subject variability)之變異係數(CV)是 122%。

食物對口服吸收的影響

投予 ISENTRESS 時可不考慮食物的因素。在針對 HIV 感染患者所進行的主要安全性與療效研究中，投予 raltegravir 時不考慮食物的因素。針對健康受試者，評估攝食低、中、高脂飲食對 raltegravir 穩定狀態藥物動力學的影響。攝食中脂飲食後投予多劑量的 raltegravir，相較於空腹時，其 AUC 升高 13%，對於 raltegravir AUC 並未產生有臨床意義的影響。先攝食中脂飲食後再投予 raltegravir，相較於空腹，raltegravir 之 C_{12hr} 為 66%較高與 C_{max} 為 5%較高。在攝食高脂飲食後，再投予 raltegravir，其 AUC 與 C_{max} 升高 2 倍，和 C_{12hr} 升高 4.1 倍左右。在攝食低脂飲食後，再投予 raltegravir，其 AUC 與 C_{max} 分別降低 46%和 52%； C_{12hr} 基本尚未改變。相較於空腹，食物會增加藥物動力學的變異性。

分佈

在 2 至 10 μM 的濃度範圍內，raltegravir 與人類血漿蛋白結合的比例約為 83%。

Raltegravir 可迅速通過大鼠的胎盤，但穿透進入大腦的含量則未達到可檢出的程度。

在二項 HIV-1 感染患者接受 raltegravir 400 毫克，每日二次治療的試驗中，raltegravir 很容易於腦脊液中被偵測到。在第一項試驗中(n=18)，腦脊液的中位數濃度為相對應血漿濃度的 5.8% (範圍在 1 至 53.5%)。在第二項試驗中(n=16)，腦脊液的中位數濃度為相對應血漿濃度的 3% (範圍在 1 至 61%)。在血漿中，這些中位數比率約為 3 至 6 倍低於 raltegravir 的游離部分。

代謝與排除

Raltegravir 的表面終端半衰期約為 9 小時，其 AUC 主要來自於半衰期較短(~1 小時)的 α 期(α -phase)。口服投予經放射標識的 raltegravir 之後，分別有 51%及 32%左右的劑量會排入糞便和尿液。一如在臨床前動物試驗中所觀察到的現象，在糞便中僅檢出 raltegravir 成分，其中大部份可能是源自排入膽汁之 raltegravir-glucuronide 的水解產物。在尿液中可檢出兩種成分，即 raltegravir 與 raltegravir-glucuronide，分別約相當於 9%與 23%的劑量。在體循環中主要成分為 raltegravir，約佔總放射活性的 70%；血漿中的其餘放射活性則是來自 raltegravir-glucuronide。利用異構物選擇性化學抑制劑與 cDNA 表現型(cDNA-expressed) UDP-葡萄糖醛酸基轉移酶(UGT)所進行的研究顯示，UGT1A1 乃是形成 raltegravir-glucuronide 之過程中的主要作用酵素。從這些資料來看，raltegravir 在人體內的主要廓清機轉應為 UGT1A1 所媒介的葡萄糖醛酸化作用。

特殊族群

性別

研究人員曾針對年輕健康的成人男性和女性進行過一項探討 raltegravir 藥物動力學的研究。此外，有一項針對 103 位健康受試者與 28 位 HIV 患者以空腹投藥之方式接受 raltegravir 單一療法治療之藥物動力學數據進行綜合分析的研究，也曾評估過性別的影響。結果並未發現任何可歸因於性別且具臨床重要性的藥物動力學差異。並不須調整劑量。

年齡

在綜合分析研究，曾評估過年齡(18 歲及以上)對 raltegravir 之藥物動力學的影響。年齡對 raltegravir 的藥物動力學表現並無任何臨床上有意義的影響。並不須調整劑量。

小兒

在 HIV 感染之兒童及青少年的建議劑量(參見用法用量)下，所觀察到的藥物動力學特性相似於成人接受 400 毫克，每日二次的結果。下表顯示 400 毫克錠劑(在 6 至 18 歲)之藥物動力學參數。

依據用法用量投藥後之 Raltegravir 藥物動力學參數(IMPAACT P1066)

體重	劑量	用法	人數*	幾何平均數(%CV) [†] AUC _{0-12hr} ($\mu\text{M}\cdot\text{hr}$)	幾何平均數(%CV) [†] C _{12hr} (nM)
≥ 25 公斤	400 毫克 膜衣錠劑	400 毫克，每日二次	18	14.1 (121%)	233 (157%)

* 在最終建議劑量下有顯著藥物動力學(PK)結果之病患人數。
† 幾何變異係數

Raltegravir 400 毫克錠劑在 6 歲以下小兒病患的藥物動力學目前尚未確立。

種族

在綜合分析研究中曾評估過種族對 raltegravir 藥物動力學的影響。種族對 raltegravir 的藥物動力學表現並無任何臨床上有意義的影響。並不須調整劑量。

身體質量指數 (BMI)

在綜合分析研究中曾評估過身體質量指數(BMI)對 raltegravir 藥物動力學的影響。身體質量指數(BMI)對 raltegravir 的藥物動力學表現並無任何臨床上有意義的影響。此外，在群體藥物動力學分析研究中，並未說明體重對 raltegravir 的藥物動力學表現有任何臨床上有意義的影響。並不須調整劑量。

肝功能不全

Raltegravir 的排除主要是透過肝臟中的葡萄糖醛酸化作用。曾經針對有中度肝功能不全的患者進行探討 raltegravir 藥物動力學的研究。此外，在綜合藥物動力學分析研究中，也曾針對併有肝功能不全的患者進行評估。在中度肝功能不全患者與健康受試者之間，並無任何臨床上重要的藥物動力學差異。對併有輕至中度肝功能不全的患者，並不須調整劑量。目前尚未研究過嚴重肝功能不全對 raltegravir 藥物動力學表現的影響。

腎功能不全

未改變的原形藥物經由腎臟廓清乃是其次要排除途徑。曾針對併有嚴重腎功能不全的成人患者進行探討 raltegravir 藥物動力學的研究。此外，在綜合藥物動力學分析研究中也曾針對併有腎功能不全的患者進行評估。在嚴重腎功能不全患者與健康受試者之間，並無任何臨床上重要的藥物動力學差異。並不須調整劑量。由於目前並不確知ISENRESS可能經由透析排除的程度，因此應避免在洗腎前投藥。

UGT1A1 的多型性 (UGT1A1 Polymorphism)

在一項針對30位攜有*28/*28基因型之成人受試者與27位攜有野生型基因型 (wild-type genotype) 之成人受試者所進行的比較研究中，AUC幾何平均值的比率(90% CI)為1.41 (0.96, 2.09)，C_{12hr}幾何平均值的比率為1.91(1.43, 2.55)。對因基因型多型性而降低UGT1A1活性的病患，不需考慮調整劑量。

藥物藥效學

微生物學

在已感染細胞株HIV-1變種H9IIIB的人類T-淋巴細胞培養，加入31±20 nM濃度的Raltegravir可以抑制95%(IC₉₅)病毒蔓延(相較於尚未治療的病毒感染細胞)。另外，在受不同原生臨床分離株，包括來自5個非B亞型(5 non-B subtypes)的分離株，和對反轉錄酶抑制劑及蛋白酶抑制劑有抗藥性的分離株，感染的分裂原激活人類週邊血液單核性球細胞培養中，加入6至50 nM濃度的raltegravir可以抑制95%病毒蔓延。在一個單週期感染檢測(single-cycle infection assay)中，raltegravir之IC₅₀值範圍由5至12 nM，顯示抑制了23愛滋病毒分離株代表5個非B亞型和5個基因重組型病毒(5 circulating recombinant forms)。在CEMx174 細胞實驗中(IC₉₅ = 6nM)，raltegravir也可抑制一種HIV-2分離株的複製。在已感染HIV-1的H9111B變種之人類T-淋巴細胞，raltegravir合併類核苷反轉錄酶抑制劑(zidovudine, zalcitabine, stavudine, abacavir, tenofovir, didanosine, or lamivudine); 非核苷類反轉錄酶抑制劑(efavirenz, nevirapine, or delavirdine); 蛋白酶抑制劑(indinavir, saquinavir, ritonavir, amprenavir, lopinavir, nelfinavir, or atazanavir); 或進入抑制劑 enfuvirtide培養時，可觀察到加成性至協同性的抗反轉錄病毒活性作用。

抗藥性

Raltegravir的抗藥性(不論發生在體外試驗或以raltegravir治療的病人)來自於HIV-1嵌合酶基因序列的突變，通常包括Q148(變成H、K或R)或N155(變成H)位置的胺基酸取代，加上一個或多個額外突變(例如：L74M/R, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, H183P, Y226D/F/H, S230R 和 D232N)。在Y143C/H/R上的胺基酸取代是造成raltegravir抗藥性的另一途徑。

突變造成 raltegravir的抗藥性也會造成嵌合酶移轉抑制劑elvitegravir的抗藥性。相較於elvitegravir，在胺基酸143 位置發生突變會造成 raltegravir 較高的抗藥性。並且，相較於raltegravir，E92Q的突變會造成elvitegravir較高的抗藥性。當病毒攜有一個在胺基酸148位置的突變，加上一個或多個其他 raltegravir 抗藥性突變，可能會產生臨床上顯著dolutegravir的抗藥性。

心臟電生理學

在一項隨機安慰劑對照的交叉研究中，31位健康受試者投與單一更高劑量的1600 毫克raltegravir與安慰劑。對QTc interval並無影響。此時raltegravir的最高血漿濃度大約是給予400毫克的最高血漿濃度的4倍高。

非臨床毒理

致癌性、致突變性、不孕症

在raltegravir老鼠的致癌性研究中，並無出現任何致癌可能性。在最高劑量，母鼠400 mg/kg/day和公鼠250 mg/kg/day時，全身性曝藥量是1.8倍(母鼠)或1.2倍(公鼠)，大於400 毫克每日兩次人類劑量時的AUC(54 $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$)。給予母鼠raltegravir 600 mg/kg/day 持續104星期，觀察到與治療相關的鼻子/鼻咽部鱗狀細胞癌。這些腫瘤可能是因給藥期間，藥物在鼻子/鼻咽部黏膜局部沉積和/或吸入所引起局部刺激和炎症的結果。給予老鼠150 mg/kg/day(公鼠)和50 mg/kg/day(母鼠)的劑量時，並無觀察到鼻子/鼻咽部的腫瘤，且其全身性曝藥量是1.7倍(公鼠)至1.4倍(母鼠)，大於400 毫克每日兩次人類劑量時的AUC(54 $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$)。

在體外微生物基因突變(Ames)試驗、體外細胞培養的DNA斷裂核酸鹼析試驗、和體外及體內染色體結構異常分析中，並未觀察到遺傳毒性或致突變性的證據。

在使用劑量高達600 mg/kg/day，曝藥量比人類在建議劑量下所達到的曝藥量高出三倍以上，不影響雄、雌鼠的生育力。

臨床研究

臨床研究概述

ISENTRRESS的持久的療效證據係根據二個為期96週並針對有抗反轉錄病毒藥物治療經驗之成人HIV-1感染患者，所進行的隨機、雙盲、安慰劑對照試驗，即BENCHMRK 1與BENCHMRK 2(研究計劃018與019)和一個隨機、雙盲、活性對照試驗，即STARTMARK(P021)的240週的數據分析結果。

有治療經驗的患者

BENCHMRK 1 與 BENCHMRK 2 為第 III 期臨床試驗，針對 16 歲(含)以上且已證實對於三類的抗反轉錄病毒治療藥物(NRTIs、NNRTIs、PIs)中至少一種藥物具有抗藥性的 HIV 感染患者，比較 ISENTRESS 400 毫克，每天二次(b.i.d.) 與理想背景療法(optimized background therapy；OBT)合併使用及單獨使用 OBT 時之安全性與療效。隨機分組時的病患分層標準為對 PI 類藥物具抗藥性的程度(1PI 及>1PI)以及使用 enfuvirtide 做為 OBT 用藥的情形。在隨機分組之前，由試驗主持人依據基因型/表現型抗藥性試驗的結果與先前抗反轉錄病毒藥物(ART)的治療史來選擇 OBT 用藥。

表 1 所示為 ISENTRESS 400 毫克每日兩次治療組與安慰劑組之患者的人口統計學特性。

表 1：基本特性

	ISENTRRESS 400毫克 每天二次 + OBT (N = 462)	安慰劑 + OBT (N = 237)
BENCHMRK 1與2研究的整合分析		
性別 n (%)		
男性	405 (87.7)	210 (88.6)
女性	57 (12.3)	27 (11.4)
種族 n (%)		
白人	301 (65.2)	173 (73.0)
黑人	65 (14.1)	26 (11.0)
亞洲人	16 (3.5)	6 (2.5)
西班牙人	53 (11.5)	19 (8.0)
其它	27 (5.8)	13 (5.5)
年齡(歲)		
中位數(最小值, 最大值)	45.0 (16至74)	45.0 (17至70)
CD4細胞計數		
中位數(最小值, 最大值), cells/mm ³	119 (1至792)	123 (0至759)
≤50 cells/mm ³ , n (%)	146 (31.6)	78 (32.9)
>50且≤200 cells/mm ³ , n (%)	173 (37.4)	85 (35.9)
血漿HIV RNA		
中位數(最小值, 最大值), log ₁₀ copies/mL	4.8 (2.3至5.9)	4.7 (2.3至5.9)
>100,000 copies/mL, n (%)	165 (35.7)	78 (32.9)

AIDS病史 n (%)		
有	427 (92.4)	215 (90.7)
先前的ART使用情形，中位數(第一個四分位數、第三個四分位數)		
使用ART的年數	10.1 (7.3至12.1)	10.2 (7.9至12.4)
使用過的ART藥物數量	12.0 (9至15)	12.0 (9至14)
合併感染肝炎 [†] n (%)		
無B型或C型肝炎	385 (83.3)	200 (84.4)
僅B型肝炎	36 (7.8)	7 (3.0)
僅C型肝炎	37 (8.0)	28 (11.8)
合併感染B型與C型肝炎	4 (0.9)	2 (0.8)
病患分層 n (%)		
使用enfuvirtide做為OBT用藥	175 (37.9)	89 (37.6)
對≥2種PI類藥物具有抗藥性	447 (96.8)	226 (95.4)
[†] B型肝炎表面抗原陽性或C型肝炎抗體陽性		

表 2 所示為授予 ISENTRESS 400 毫克每天二次治療組與對照組的患者在基礎期之理想背景療法特性比較。

表 2：基礎期的理想背景療法特性

	ISENTRESS 400毫克 每天二次 + OBT (N = 462)	安慰劑 + OBT (N = 237)
BENCHMRK 1與2研究的整合分析		
OBT中的ART藥物數目		
中位數(最小值, 最大值)	4.0 (1至7)	4.0 (2至7)
OBT中的活性PI類藥物數目(以表現型抗藥性試驗的結果為基礎) [†]		
0	165 (35.7)	96 (40.5)
1(含)以上	278 (60.2)	137 (57.8)
表現型敏感性分數(PSS) [‡]		
0	67 (14.5)	43 (18.1)
1	144(31.2)	71 (30.0)
2	142 (30.7)	66 (27.8)
3(含)以上	85 (18.4)	48 (20.3)
基因型敏感性分數(GSS) [‡]		
0	116 (25.1)	65 (27.4)
1	177 (38.3)	95 (40.1)
2	111 (24.0)	49 (20.7)
3(含)以上	51 (11.0)	23 (9.7)
[†] 無darunavir使用經驗之患者，在OBT中所使用的darunavir係視為一種具有活性的PI。		
[‡] 表現型敏感性分數(PSS)與基因型敏感性分數(GSS)的定義為表現型與基因型抗藥性試驗的結果，顯示患者的分離病毒株分別對其呈現表現型敏感性與基因型敏感性之口服ART藥物的總數。在GSS與PSS中，無enfuvirtide使用經驗之患者在OBT中所使用的enfuvirtide皆視為一種具有活性的OBT用藥。同樣地，無darunavir使用經驗之患者在OBT中所使用的darunavir也是視為一種具有活性的OBT用藥。		

在 BENCHMRK 1 與 2 研究的整合分析中，699 位受試者經隨機分組並接受 ISENTRESS 建議劑量 400 毫克每日兩次或與對照組，完成 48 週及 96 週的試驗治療結果如表 3 所示。

Table 3: 各治療組 48 週及 96 週的治療結果

隨機分組研究 研究計畫018及019	48週的治療結果		96週的治療結果	
	ISENTRESS 400毫克 每天二次 (N=462) n (%)	安慰劑 (N=237) n (%)	ISENTRESS 400毫克 每天二次 (N=462) n (%)	安慰劑 (N=237) n (%)

HIV RNA 低於400 copies/mL* 的患者	332 (72.3)	88 (37.1)	283 (61.5)	67 (28.3)
HIV RNA 低於50 copies/mL* 的患者	285 (62.1)	78 (32.9)	262 (57.0)	62 (26.2)
HIV RNA 降低大於1 Log ₁₀ 或 HIV RNA低於400 copies/mL* 的患者	348 (75.8)	94 (39.7)	294 (63.9)	69 (29.1)
相對於基礎值之平均HIV RNA 的變化(Log ₁₀ copies/mL)*	-1.71	-0.78	-1.51	-0.60
相對基礎值之平均CD4細胞計數變化 (cells/mm ³)*	109.4	44.6	123.4	48.9
病毒治療失敗(確認) [†]	105 (22.7)	134 (56.5)	150 (32.5)	148 (62.4)
無療效反應	12 (2.6)	72 (30.4)	12 (2.6)	72 (30.4)
出現反彈現象	93 (20.1)	62 (26.2)	138 (29.9)	76 (32.1)
死亡 [‡]	10 (2.2)	6 (2.5)	13 (2.8)	6 (2.5)
被判定為AIDS定義狀況的患者(ADC) [‡]	17 (3.7)	11 (4.6)	18 (3.9)	11 (4.6)
因臨床不良經驗而停藥者 [‡]	10 (2.2)	7 (3.0)	16 (3.5)	10 (4.2)
因實驗室不良經驗而停藥者 [‡]	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
因其他原因而停藥者 [§]	11 (2.4)	4 (1.7)	38 (8.2)	19 (8.0)

*處理缺失數據的方法:對於二進位終點(比例), 未完成研究者=失敗(NC=F); 對於相對於基礎值之log₁₀ HIV RNA及CD4細胞計數變化, 以觀察到治療失敗方法(Observed Failure, OF)設定為病人因缺乏療效而停止分配適當治療的基礎值變化情況。

[†]病毒治療失敗:定義為在第16週未能達成HIV RNA 降低大於1 Log₁₀ 或 HIV RNA低於400 copies/mL*的無療效患者; 或出現病毒反彈, 定義為(a)在初期病毒反應為HIV RNA <400 copies/mL而之後HIV RNA 高於400 copies/mL(連續兩次測量值間至少相距一星期)或(b)相較於最低值, HIV RNA增加大於1.0 log₁₀(連續兩次測量值間至少相距一星期)。

[‡]48週治療結果包含至少48週結果。96週治療結果包含高於96週結果。

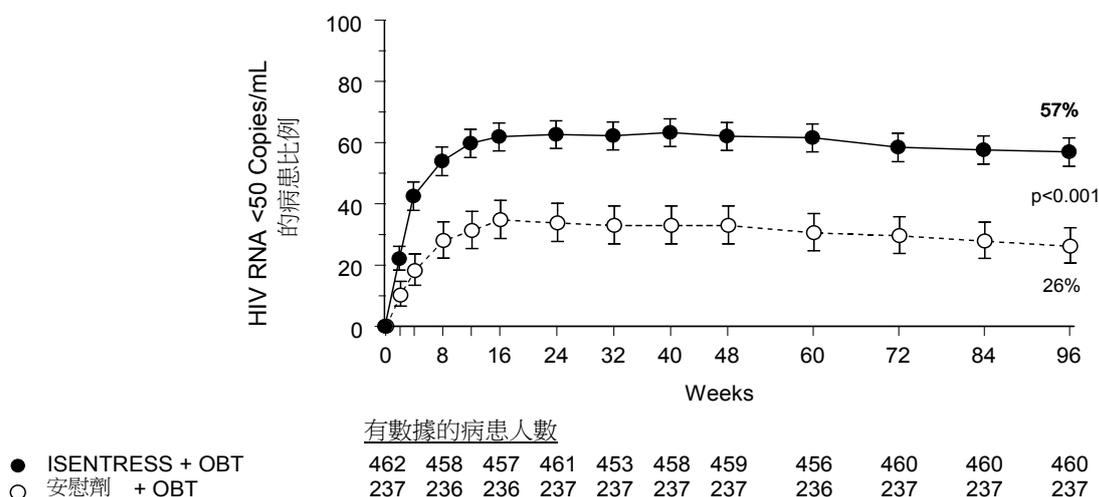
[§]其中包括失去追蹤、受試者撤銷同意、受試者未按時服藥、違反計劃書規定及其他原因。

備註: ISENTRESS及安慰劑採用理想背景療法(OBT)方式給藥。

N = 各治療組的病患數。

當未完成研究者=治療失敗(NC=F), 各評估時間點中達到 HIV RNA<50 copies/mL 之效果的病患比例(95%信賴區間)如圖 1 所示。

圖 1
各評估時間點中達到 HIV RNA <50 Copies/mL 之效果的病患比例(95%信賴區間)
(未完成研究者=治療失敗 NC=F)



第 96 週時, 依基礎基因型與表現型敏感性分數分列的病毒學治療反應如表 4 所示。

表 4: 第 96 週時依基礎基因型/表現型敏感性分數的基礎值分列的病毒學治療反應[†]

BENCHMRK 1與2研究的整合分析	ISENTRESS 400毫克 每天二次 + OBT (N=462)			安慰劑 + OBT (N=237)		
	n	第96週時之 HIV RNA <400 copies/mL	第96週時之 HIV RNA <50 copies/mL	n	第96週時之 HIV RNA <400 copies/mL	第96週時之 HIV RNA <50 copies/mL

		的病患比例 (%)	的病患比例 (%)		的病患比例 (%)	的病患比例 (%)
表現型敏感性分數(PSS)[†]						
0	63	51	48	43	5	5
1	131	69	65	68	26	24
2	134	74	69	60	37	35
3(含)以上	74	62	54	40	53	48
基因型敏感性分數(GSS)[‡]						
0	111	46	41	64	5	5
1	160	76	72	89	31	28
2	102	75	70	41	61	61
3(含)以上	45	62	53	21	48	38
[†] 採用觀察到治療失敗 (Observed Failure) 方法						
[‡] 表現型敏感性分數(PSS)與基因型敏感性分數(GSS)的定義為表現型與基因型抗藥性試驗的結果，顯示患者的分離病毒株分別對其呈現表現型敏感性與基因型敏感性之口服 ART 藥物的總數。在 GSS 與 PSS 中，無 enfuvirtide 使用經驗之患者在 OBT 中所使用的 enfuvirtide 皆視為一種具有活性的 OBT 用藥。同樣地，無 darunavir 使用經驗之患者在 OBT 中所使用的 darunavir 也是視為一種具有活性的 OBT 用藥。						

無治療經驗的患者

STARTMRK 為第 III 臨床研究，評估 HIV RNA > 5000 copies/mL 無治療經驗的 HIV 感染病患，其使用 ISENTRESS 400 毫克每天二次加上 emtricitabine(+)tenofovir disoproxil fumarate 與 efavirenz 加上 emtricitabine(+) tenofovir disoproxil fumarate 治療之安全性與抗病毒活性。依篩選 HIV RNA 量(≤50,000 copies/mL; 和 >50,000 copies/mL)和肝炎指標進行隨機分組。

表 5 所示為 ISENTRESS 400 毫克每天二次治療組與 efavirenz 組之病患的人口統計學特性。

表 5：病患基本特性

	ISENTRESS 400 毫克 b.i.d. (N = 281)	Efavirenz 600 毫克 q.h.s. (N = 282)	合計 (N = 563)
性別 n (%)			
男性	227 (80.8)	231 (81.9)	458 (81.3)
女性	54 (19.2)	51 (18.1)	105 (18.7)
種族 n (%)			
白人	116 (41.3)	123 (43.6)	239 (42.5)
黑人	33 (11.7)	23 (8.2)	56 (9.9)
亞洲人	36 (12.8)	32 (11.3)	68 (12.1)
西班牙人	60 (21.4)	67 (23.8)	127 (22.6)
美國原住民	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
多裔美人	35 (12.5)	36 (12.8)	71 (12.6)
地區 n (%)			
拉丁美洲	99 (35.2)	97 (34.4)	196 (34.8)
東南亞	34 (12.1)	29 (10.3)	63 (11.2)
北美洲	82 (29.2)	90 (31.9)	172 (30.6)
歐洲 / 澳大利亞	66 (23.5)	66 (23.4)	132 (23.4)
年齡 (歲)			
18-64 n (%)	279 (99.3)	278 (98.6)	557 (98.9)
≥65 n (%)	2 (0.7)	4 (1.4)	6 (1.1)
平均值 (標準差)	37.6 (9.0)	36.9 (10.0)	37.2 (9.5)
中位數 (最小值、最大值)	37.0 (19至67)	36.0 (19至71)	37.0 (19至71)
CD4 細胞計數(cells/microL)			
N [†]	281	281	562
平均值 (標準差)	218.9 (124.2)	217.4 (133.6)	218.1 (128.8)
中位數 (最小值、最大值)	212.0 (1至620)	204.0 (4至807)	207.5 (1至807)
血中 HIV RNA (log₁₀ copies/mL)			
N [†]	281	282	563
平均值 (標準差)	5.0 (0.6)	5.0 (0.6)	5.0 (0.6)
中位數 (最小值、最大值)	5.1 (2.6至5.9)	5.0 (3.6至5.9)	5.0 (2.6至5.9)
血中 HIV RNA (copies/mL)			
N [†]	281	282	563

幾何平均數	103,205	106,215	104,702
中位數 (最小值、最大值)	114,000 (400 至 750,000)	104,000 (4,410 至 750,000)	110,000 (400 至 750,000)
AIDS病史 n (%)			
有	52 (18.5)	59 (20.9)	111 (19.7)
病患分層 n (%)			
篩選 HIV RNA≤50,000	75 (26.7)	80 (28.4)	155 (27.5)
B型或C型肝炎陽性 [‡]	18 (6.4)	16 (5.7)	34 (6.0)
病毒亞型 n (%)			
分支B(Clade B)	219 (77.9)	230 (81.6)	449 (79.8)
非分支B (Non-Clade B) [§]	59 (21.0)	47 (16.7)	106 (18.8)
缺失數據	3 (1.1)	5 (1.8)	8 (1.4)
基礎值血中 HIV RNA[†] n (%)			
≤50,000 copies/mL	79 (28.1)	84 (29.8)	163 (29.0)
> 50,000 copies/mL	202 (71.9)	198 (70.2)	400 (71.0)
≤100,000 copies/mL	127 (45.2)	139 (49.3)	266 (47.2)
>100,000 copies/mL	154 (54.8)	143 (50.7)	297 (52.8)
基礎值 CD4 細胞計數 n (%)			
≤50 cells/mm ³	27 (9.6)	31 (11.0)	58 (10.3)
>50 cells/mm ³ 且 ≤200 cells/mm ³	104 (37.0)	105 (37.2)	209 (37.1)
>200 cells/mm ³	150 (53.4)	145 (51.4)	295 (52.4)
缺失數據	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
[†] 排除無結果之病患。			
[‡] 以B型肝炎表面抗原證據 或定量聚合酶連鎖反應 (PCR)之HCV RNA證據檢測C型肝炎病毒			
[§] Non-Clade B Subtypes (病患數): Clade A (4), A/C (1), A/G (2), A1(1), AE (29), AG (12), BF (6), C (37), D (2), F (2), F1 (5), G (2), Complex (3)			
備註: ISENTRESS 及 efavirenz 治療組併服 emtricitabine (+) tenofovir disoproxil fumarate .			
N = 每一治療組的病患數目			
n (%) = 每一個子分類的病患數目 (%)			

在240週的分析結果中，依據病毒學及免疫學療效，顯示ISENTRESS治療組的結果優於efavirenz治療組。在STARTMARK研究中，完成48和240週治療的結果如表6所示。

表 6: 各治療組經過 48 週及 240 週治療的結果*

隨機分組 研究計畫 021	48週治療結果			240週治療結果		
	ISENTRESS 400毫克 每天二次 (N=281) n (%)	Efavirenz 600毫克 每日睡前 (N=282) n (%)	差異 (ISENTRESS – Efavirenz) (CI [†])	ISENTRESS 400 毫克 每天二次 (N=281) n (%)	Efavirenz 600毫克 每日睡前 (N=282) n (%)	差異 (ISENTRESS – Efavirenz) (CI [†])
HIV RNA低於50 copies/mL的 患者* [†]	241 (86.1)	230 (81.9)	4.2% (-1.9, 10.3)	198 (71.0)	171 (61.3)	9.5% (1.7, 17.3)
HIV RNA低於400 copies/mL的 患者* [†]	252 (90.0)	241 (85.8)	4.1% (-1.3, 9.7)	206 (73.8)	181 (64.9)	8.8% (1.2, 16.4)
相對於基礎值之平均CD4細 胞計數變化(cells/mm ³) [†]	189.1	163.3	25.8 (4.4, 47.2)	373.7	311.6	62.1 (21.9, 102.2)
病毒治療失敗(確認) [‡] (<50) 無療效反應 出現反彈現象	27 (9.6) 10 (3.6) 17 (6.0)	39 (13.8) 24 (8.5) 15 (5.3)		55 (19.6) 10 (3.6) 45 (16.0)	59 (20.9) 24 (8.5) 35 (12.4)	
死亡	2 (0.7)	0 (0.0)		5 (1.8)	5 (1.8)	
因臨床不良經驗而停藥者	8 (2.8)	17 (6.0)		14 (5.0)	25 (8.9)	
因實驗室不良經驗而停藥者	0 (0.0)	1 (0.4)		0 (0.0)	3 (1.1)	
因其他原因而停藥者 [§]	12 (4.3)	15 (5.3)		51 (18.1)	60 (21.3)	

* 當治療差異百分比的95%信賴區間下限高於-12百分點，可推論ISENTRESS的治療非劣於efavirenz的治療。當下限值超過0時，可進一步推論ISENTRESS的治療優於efavirenz的治療。

[†] 處理缺失值的方法:對於二進位終點(比例)，未完成研究者=失敗(NC=F)；對於相對於基礎值之CD4細胞計數變化，以觀察到治療失敗方法(OF)設定為病人因缺乏療效而停止分配適當治療的基礎值變化情況。

[‡] 病毒治療失敗:定義為對於(1)過早終止治療試驗的病患而停藥時HIV RNA>50 copies/mL或(2)病患在24週時之HIV RNA值>50 copies/mL;或病患在初期病毒反應為HIV RNA<50 copies/mL而之後HIV RNA>50 copies/mL(兩次連續測量值之間至少相距一星期)並產生病毒反彈現象之無療效反應。

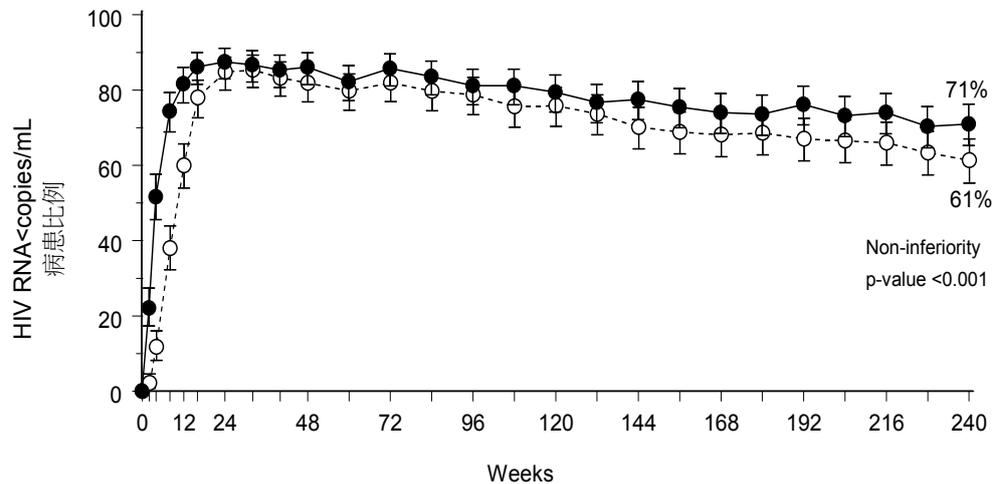
[§] 其中包括失去追蹤、受試者撤銷同意、受試者未按時服藥、違反計劃書規定及其他原因。

備註: ISENTRESS及 Efavirenz治療組皆與 TRUVADA™併用。

n (%) = 各治療組的病患數(百分比)。

圖 2 顯示治療組於各評估時間點中達到血漿 HIV RNA <50 copies/mL 之效果的病患比例。使用 ISENTRESS 的病患比接受 EFV 的病患，更早達到抑制病毒(HIV RNA <50 copies/mL)。經過 240 週的治療，達到血漿 HIV RNA <50 copies/mL(NC=F 方法)之效果，在接受 ISENTRESS 400 毫克 b.i.d. 治療組有 71%，對照組有 61%。

圖 2
各評估時間點中達到 HIV RNA <50 copies/mL 之效果的病患比例(95%信賴區間)
(未完成研究者=治療失敗 NC=F)



有數據的病患人數

● ISENTRESS 400 mg b.i.d.	281	278	279	280	281	281	277	280	281	281	277	279
○ Efavirenz 600 mg q.h.s.	282	282	282	281	282	282	281	281	282	282	282	279

在無治療經驗的患者，合併反轉錄病毒藥物治療的 STARTMRK 研究中，以人口統計學及基礎值預後因素來看，證明 ISENTRESS 加上 emtricitabine(+)tenofovir disoproxil fumarate 與 efavirenz 加上 emtricitabine(+)tenofovir disoproxil fumarate 治療，有一致的病毒學及免疫學療效；包括：基礎值血漿 HIV RNA 值 >100,000 copies/mL，基礎值 CD4 細胞計數 ≤50 cells/mm³，人口統計學族群(包括年齡，性別，地區及種族)，病毒性肝炎合併感染狀況(B 型肝炎及/或 C 型肝炎)及病毒亞型(以非 B 型當作 B 型的比較族群)。

分別在 HIV 亞型 B (89.6%，155/173) 和非 B (87.0%，40/46) 患者都觀察到一致的 ISENTRESS 療效，在 240 週時(OF 方法)達到 HIV RNA <50 copies/mL。

經過 240 週的治療，ISENTRESS 少量增加總膽固醇、高密度脂蛋白膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇、三酸甘油酯及非高密度脂蛋白膽固醇，顯示對血脂影響不大。接受 efavirenz 治療組，其總膽固醇、高密度脂蛋白膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇、三酸甘油酯及非高密度脂蛋白膽固醇相對於基礎值顯著有較高的改變。(參見實驗室檢驗發現，血脂值相對於基礎值)

小兒科病患

年齡 2 至 18 歲

IMPAACT P1066 是一項第 I/II 期、開放、多中心的臨床試驗，用於評估 raltegravir 在 HIV 感染兒童之藥物動力學特性、安全性、耐受性及有效性。這項試驗共納入 126 位有治療經驗且年齡為 2 至 18 歲的小兒及青少年病患。病患依據年齡分層，青少年優先納入而後依次為年幼兒童。病患分別投與 400 毫克錠劑(6 至 18 歲)或咀嚼錠劑(2 至小於 12 歲)。Raltegravir 於最適宜的環境管控下給藥。

起始劑量研究階段包含密集性的藥物動力學評估。劑量的選擇則依據能達成相似於成人中所觀察到 raltegravir 的血漿曝露量及谷濃度，並且可接受的短期安全性來決定。劑量選擇後，其他的病患被納入用於長期的安全性、耐受性及有效性評估。在 126 位病患中，有 96 位病患依據 ISENTRESS 的建議劑量投藥(參見用法用量)。

這 96 位病患的中位數年齡為 13 歲(範圍 2 至 18 歲)，其中有 51% 女性，34%白種人及 59%黑種人。在基礎值時，平均 HIV-1 RNA 血漿濃度為 4.3 log₁₀ copies/mL，中位數 CD4 細胞計數為 481 cells/mm³ (範圍:0-2361)及中位數 CD4% 為 23.3% (範圍:0-44)。整體而言，有 8%的病患在基礎值之 HIV-1 RNA 血漿濃度>100,000 copies/mL 且 59%的病患屬於疾病管制署之 HIV 臨床分級類別 B 或 C。大部分的病患先前至少已服用過一項非核苷逆轉錄酶抑制劑(NNRTI)(78%)或是一項蛋白酶抑制劑(PI)(83%)。

有 93 位(97%)年齡 2 至 18 歲的病患完成了 24 週的治療(3 名病患因未能按時服藥而終止試驗)。在第 24 週時，有 72%的病患達成 HIV RNA 濃度自基礎值降低至≥1 log₁₀ 或<400 copies/mL; 54%病患之 HIV RNA 濃度<50 copies/mL。自基礎值至 24 週之平均 CD4 細胞計數(百分比)增加值為 119 cells/mm³ (3.8%)。

有 72 位(95%)年齡 6 至 18 歲的病患完成了 48 週的治療(4 名病患因未能按時服藥而終止試驗)。在第 48 週時，有 77%的病患達成 HIV RNA 濃度自基礎值降低至≥1 log₁₀ 或<400 copies/mL; 56%病患之 HIV RNA 濃度<50 copies/mL。自基礎值至 48 週之平均 CD4 細胞計數(百分比)增加值為 155 cells/mm³ (4.7%)。

年齡 4 週至小於 2 歲

IMPAACT P1066 也收納了年齡 4 週至小於 2 歲曾接受過抗反轉錄病毒藥物治療之 HIV 感染嬰幼兒，無論是作為預防母嬰傳播(PMTCT)和/或當作抗反轉錄病毒合併療法來治療 HIV 感染。Raltegravir 以顆粒懸浮液且考慮食物影響於最適宜的環境管控下給藥。

這 26 位病患的中位數年齡為 28 週(範圍 4 至 100 週)，其中有 35%女性，85%黑種人及 8%白種人。在基礎值時，平均 HIV-1 RNA 血漿濃度為 5.7 log₁₀ copies/mL (範圍:3.1-7)，中位數 CD4 細胞計數為 1400 cells/mm³ (範圍:131-3648)及中位數 CD4% 為 18.6% (範圍:3.3-39.3)。整體而言，有 69%的病患在基礎值之 HIV-1 RNA 血漿濃度>100,000 copies/mL，且 23%的病患屬於疾病管制署之 HIV 臨床分級類別 B 或 C。在這 26 位病患中，有 21 位先前已接受過 1 或 2 種抗反轉錄病毒藥物治療 (nevirapine/zidovudine) 及 5 位先前已接受 3 或 4 種抗反轉錄病毒藥物治療(皆為基於 lopinavir/ritonavir 的治療)。

在這 26 位接受治療的病患中，有 22 位及 21 位分別被納入 24 週及 48 週的療效分析。所有 26 位接受治療的病患皆被納入安全性分析。

在第 24 週時，有 91%的病患達成 HIV RNA 濃度自基礎值降低至≥1 log₁₀ 或<400 copies/mL; 43%病患之 HIV RNA 濃度<50 copies/mL。自基礎值至 24 週之平均 CD4 細胞計數(百分比)增加值為 500 cells/mm³ (7.5%)。

在第 48 週時，有 85%的病患達成 HIV RNA 濃度自基礎值降低至≥1 log₁₀ 或<400 copies/mL; 53%病患之 HIV RNA 濃度<50 copies/mL。自基礎值至 48 週之平均 CD4 細胞計數(百分比)增加值為 492 cells/mm³ (7.8%)。

適應症

ISENRESS與抗反轉錄病毒藥物併用，適用於愛滋病毒HIV-1感染患者。

用法用量

ISENRESS可與食物併服或不與食物併服。ISENRESS應與其它抗反轉錄病毒藥物合併使用。用於治療 HIV-1感染患者時，建議劑量如下：

成人: 口服投予400毫克，每日兩次。

兒童和青少年:

- 6歲(含)以上(至少體重25公斤):口服投予400毫克，每日兩次。

禁忌症

ISENRESS 禁用於對本品之任何成分過敏的患者。

特殊警語與注意事項

嚴重皮膚及高過敏性反應

曾有報告說明，嚴重、可能危及生命和致命性皮膚反應會發生，這些病患同時服用 ISENRESS 及其他與這些反應相關藥物。這些案例包含史蒂芬強森症候群(Stevens-Johnson syndrome)及毒性表皮溶解症。過敏性反應同時也曾被報告，特徵為發疹、全身性表現(constitutional findings)和有時候器官功

能的障礙，包括肝衰竭。當嚴重皮膚反應的徵兆和症狀發生時(包括，但不限於嚴重發疹或發燒伴隨的發疹，全身不適等、疲勞、肌肉或關節痛、起水泡、口腔病變、結膜炎、面部水腫、肝炎、嗜伊紅性白血球過多症、血管性水腫)，應立即停止 ISENTRESS 和其他可疑藥物的治療。臨床狀態包括應監控肝轉氨酶及進行適當的治療。在嚴重發疹後，若延遲停止 ISENTRESS 和其他可疑藥物的治療將導致危及生命的反應。

藥物交互作用

ISENTRESS 與鋁和鎂制酸劑併用時，會造成 raltegravir 血漿濃度降低。不建議 ISENTRESS 和含鋁及/或鎂的制酸劑併用投藥。(參見 **藥物交互作用**)。

ISENTRESS 與尿苷二磷酸-葡萄糖醛酸基轉移酶(Uridine diphosphate glucuronosyltransferase, UGT) 1A1 的強力誘導劑(例如: rifampin)併用時，會降低 raltegravir 血漿濃度，對 raltegravir 療效影響未知，應小心使用(參見 **藥物交互作用**)。目前無資料支持 18 歲以下的病患同時併服 ISENTRESS 和 rifampin。

免疫重建症候群

在治療初期，對抗反轉錄病毒治療產生反應的患者，可能會因不活躍或殘留的伺機性感染(如鳥型分枝桿菌、巨細胞病毒、肺囊蟲肺炎(Pneumocystis jiroveci 肺炎)與結核病、或帶狀疱疹病毒再活化)而出現發炎反應，可能需要進一步的評估與治療。

自身免疫性疾病(例如: 葛雷芙氏症 Graves' disease)也曾有報告為免疫重建症候群，然而，發病的時間是多變的，這些事件可能在開始治療多個月後才發生。

肝功能異常

有既存的肝功能異常的病人，包括慢性肝炎，在使用抗反轉錄病毒合併治療時，發生肝功能異常頻率較高，應依照標準程序監視。若病人出現肝疾病加重，應考慮中止或停止治療。

慢性B型或C型肝炎的病人使用抗反轉錄病毒合併治療發生嚴重潛在致命的肝不良事件增加。

懷孕

在懷孕期間，ISENTRESS 應只使用在證明對胎兒潛在好處大於潛在危險時。目前在孕婦並無任何適當且控制良好的研究。另外，未曾在懷孕婦女病患進行過藥物動力學研究。

抗反轉錄病毒妊娠登錄

為了監測暴露於 ISENTRESS 的懷孕患者結果，建立了一個全球性抗反轉錄病毒妊娠登錄的機制(Antiretroviral Pregnancy Registry)。鼓勵醫生藉由電子信箱 SM_APR@INCRResearch.com 或經由傳真+1-910-256-0637 (在美國和加拿大，致電 1-800-258-4263)登錄患者。

風險摘要

現有的APR資料顯示，raltegravir的整體重大出生缺陷發生率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%。目前並不確知本品之適用族群發生重大出生缺陷與流產的背景風險。APR的方法學限制包括採用MACDP做為外部對照組。MACDP中的族群並不具疾病專一性，係針對有限地理區域中的婦女和嬰兒進行評估，且未包含妊娠週數<20週的出生結果[參見試驗資料]。

在以大鼠和兔子所進行的動物生殖研究中，於器官發生期間口服投予raltegravir之後，在暴露量約相當於人類最高建議劑量(MRHD) 1200毫克所達到之暴露量的4倍的劑量下，並未發現任何顯示發生不良發育影響的證據[參見試驗資料]。

試驗資料

人體試驗資料

根據涵蓋超過400個在懷孕期間暴露於raltegravir且產下活產兒之病例(包括超過200個在第一孕期暴露於藥物的病例)的APR前瞻性報告，raltegravir的整體出生缺陷風險和MACDP之美國參考人口中的出生缺陷背景發生率(2.7%)並無差異。在第一孕期暴露於含raltegravir藥物的活產兒中，出生缺陷的盛行率為2.8% (95% CI: 1.1%至5.8%)，在第二與第三孕期暴露於含raltegravir藥物的活產兒中則為3.4% (95% CI: 1.5%至6.6%)。

動物試驗資料

在一項綜合胚胎/胎兒與出生前/後發育研究中，曾對大鼠於懷孕第6至20天或從懷孕第6天至哺乳第20天口服投予100、300、600毫克/公斤/日之劑量的raltegravir。在最高試驗劑量下並未發現任何出生前/後發育影響。胚胎-胎兒的影響僅限於600毫克/公斤/日組中的贅生肋骨發生率升高。600毫克/公斤/日所達到的全身暴露量(AUC)要比1200毫克之MRHD所達到的暴露量高出約3倍。

曾對懷孕的兔子於懷孕第7至20天期間口服投予100、500或1000毫克/公斤/日之劑量的raltegravir。在1000毫克/公斤/日的最高劑量下，並未發現任何胚胎/胎兒影響。1000毫克/公斤/日所達到的全身暴露量(AUC)要比1200毫克之MRHD所達到的暴露量高出約4倍。在這兩種動物中，raltegravir都證實會通過胎盤，在懷孕第20天時，在大鼠中所觀察到的胎兒血中濃度要比母體血中濃度高出約1.5至2.5倍，兔子中的胎兒血中濃度約為母體濃度的2%。

授乳母親

在使用ISENTRESS治療期間，不建議餵哺母乳。此外也建議，感染HIV的母親不要餵哺母乳，避免增加胎兒出生後HIV傳染的風險。

目前並不清楚raltegravir是否會排入人類的乳汁中。不過，raltegravir會排入授乳大鼠的乳汁。大鼠的研究顯示，在600 mg/kg/day的母體劑量下，乳汁中的平均藥物濃度要比母體血漿濃度高出3倍左右。

小兒之使用

在一個開放、多中心的臨床試驗IMPAACT1066中，ISENTRESS(400毫克錠劑及其他配方)被用於評估其在年齡4週至18歲的HIV-1感染嬰兒、兒童和青少年的安全性，耐受性，藥物動力學特性及有效性(參見臨床藥理學、特殊族群和臨床研究)。對於400毫克錠劑投予6歲及6歲以上兒童之建議劑量，請參見用法用量。在年齡4週以下之小兒病患的安全性及有效性尚未獲得確定。

老年人之使用

由於ISENTRESS的臨床研究並未收錄足夠的65歲(含)以上的患者，因此並無法確認其治療反應是否不同於較年輕的病患。不過，在其它已發表的臨床經驗中並未發現老年病患與較年輕的病患之間有療效反應方面的差異。一般而言，為老年病患選擇劑量時都應謹慎從事，因為他們較常併有肝功能、腎功能、或心臟功能減弱的問題，也較常併有其它疾病或合併使用其它藥物療法。

藥物交互作用

體外試驗顯示，raltegravir並不是細胞色素P450(CYP)酵素的作用受質，也不會抑制(IC₅₀>100 μM)CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6或CYP3A的作用。此外，體外試驗也顯示，raltegravir並不會誘導CYP3A4的作用。一項midazolam藥物交互作用研究顯示，raltegravir對midazolam(一種敏感的CYP3A4受質)的藥物動力學表現並不會產生有意義的影響，因此，raltegravir在體內不太可能會改變透過CYP3A4代謝之藥物的藥物動力學表現。

同樣地，raltegravir並非試驗中所採用之UDP-葡萄糖醛酸基轉移酶(UGTs)(UGT1A1, UGT2B7)的抑制劑(IC₅₀>50 μM)，而且，raltegravir也不會抑制由P糖蛋白所媒介的轉運作用。根據這些資料，一般並不認為ISENTRESS會影響本身為這些酵素或P糖蛋白之受質的藥物(如蛋白酶抑制劑、NNRTIs、methadone、類鴉片止痛劑、statins、azole類抗黴菌劑、質子幫浦抑制劑、以及抗勃起功能障礙藥物)的藥物動力學表現。

體內及體外研究的結果顯示，raltegravir主要是透過一種由UGT1A1所媒介的葡萄糖醛酸化路徑進行代謝，繼而排出體外。

將ISENTRESS和具有強力UGT1A1誘導作用的藥物，例如rifampin(為一種多種藥物代謝酵素的誘導劑)併用會降低ISENTRESS的血中濃度。ISENTRESS與rifampin或其他強力UGT1A1誘導劑併用時，應小心使用(參見注意事項)。其它強力藥物代謝酵素的誘導劑，例如phenytoin和phenobarbital，對UGT1A1的影響尚不清楚。使用其它誘導作用較弱的藥物(如efavirenz、nevirapine、rifabutin、glucocorticoid、St. John's wort、pioglitazone)時，可依ISENTRESS的建議劑量使用。

將ISENTRESS和已知為強力UGT1A1抑制劑的藥物(如atazanavir)併用，可能會升高ISENTRESS的血中濃度。不過，升高的程度並不大，而且和這些抑制劑併用的療法在臨床研究中的耐受性表現相當良好，因此並不須調整劑量。

ISENTRESS與含有二價金屬陽離子的制酸劑併用可能因螯合作用會降低raltegravir的吸收，造成raltegravir的血漿濃度降低。在ISENTRESS給藥後6小時內，投與鋁和鎂的制酸劑會顯著降低raltegravir的血漿濃度。因此，不建議ISENTRESS併用含鋁和/或鎂的制酸劑。併用ISENTRESS與碳酸鈣制酸劑會

降低raltegravir的血漿濃度，然而，這種交互作用不被視為具有臨床上意義。因此，當ISENRESS併用含碳酸鈣的制酸劑時，不須調整劑量。

根據在較高pH值時，ISENRESS溶解度增加，ISENRESS和已知會增加胃中pH值的藥物(如omeprazole)併用，可能會升高ISENRESS的血中濃度。在P018及P019研究中，觀察到受試者接受ISENRESS且併用proton pump inhibitions或H2 antagonists，相較於未併用proton pump inhibitions或H2 antagonists，其安全性資料相似。依據這些資料，proton pump inhibitions或H2 antagonists可以和ISENRESS併用，而不須調整劑量。

Raltegravir 對其它藥物之藥物動力學表現的影響

藥物交互作用研究顯示，raltegravir 並不會對下列藥物的藥物動力學表現造成臨床上有意義的影響：賀爾蒙避孕藥、methadone、tenofovir、midazolam、lamivudine、etravirine、darunavir/ritonavir 與boceprevir。一項多重劑量藥物交互作用研究顯示，與 raltegravir 併用時，ethinyl estradiol 與 norelgestromin 的曲線下面積(AUC)及最低濃度分別為單獨使用 raltegravir 時所獲得之數值的 98%與 114%。一項多重劑量藥物交互作用研究顯示，與 raltegravir 併用時，tenofovir 的曲線下面積(AUC)及最低濃度分別為單獨使用 tenofovir disoproxil fumarate 時所獲得之數值的 90%與 87%。另一項藥物交互作用研究顯示，合併使用時的 midazolam AUC 為單獨使用 midazolam 時所獲得之數值的 92%。在一項第 II 期臨床研究中，病患併用 raltegravir 治療組與併用 efavirenz 治療組相比較，其 lamivudine 藥物動力學相似。

其它藥物對 Raltegravir 之藥物動力學表現的影響

藥物交互作用研究顯示，atazanavir、efavirenz、ritonavir、tenofovir及tipranavir/ritonavir都不會對raltegravir的藥物動力學表現造成臨床上有意義的影響。Rifampin 為一種強力的藥物代謝酵素誘導劑，會降低raltegravir的最低濃度。使用兩倍劑量的raltegravir並不能克服rifampin降低raltegravir最低濃度的影響。雖然尚未證明最低濃度與療效之關聯性，因為raltegravir和rifampin併用時，raltegravir的最低濃度可能介於臨床經驗的底線，當ISENRESS和rifampin併用時應小心使用。在健康受試者，ISENRESS和omeprazole併用時，會增加raltegravir的血中濃度。因為胃中PH值增加的情形對於HIV感染患者之raltegravir吸收的影響並不清楚，只有在不可避免時，才使用ISENRESS和會增加胃中PH值的藥物(例如：proton pump inhibitions 和 H2 antagonists)。

一項鋁和鎂制酸劑顯著降低了raltegravir 的血漿濃度。不建議ISENRESS和含鋁及/或鎂的制酸劑併用投藥。

所有的交互作用研究是在成年人中進行的。藥物交互作用的進一步說明如表7所示。

表 7：其它藥物對 Raltegravir 藥物動力學表現的影響(成人)

合併藥物	合併藥物的劑量/用法	Raltegravir 的劑量/用法	併用/未併用藥物時之 Raltegravir 藥物動力學參數的比率(90%信賴區間)；無任何影響 = 1.00			
			n	C _{max}	AUC	C _{min}
鋁和氧化鎂制酸劑	20 毫升單劑量，隨同 raltegravir 投藥	400 毫克，每日兩次	25	0.56 (0.42, 0.73)	0.51 (0.40, 0.65)	0.37 (0.29, 0.48)
	20 毫升單劑量，raltegravir 治療前 2 小時投藥		23	0.49 (0.33, 0.71)	0.49 (0.35, 0.67)	0.44 (0.34, 0.55)
	20 毫升單劑量，raltegravir 治療後 2 小時投藥		23	0.78 (0.53, 1.13)	0.70 (0.50, 0.96)	0.43 (0.34, 0.55)
	20 毫升單劑量，raltegravir 治療前 6 小時投藥		16	0.90 (0.58, 1.40)	0.87 (0.64, 1.18)	0.50 (0.39, 0.65)
	20 毫升單劑量，raltegravir 治療後 6 小時投藥		16	0.90 (0.58, 1.41)	0.89 (0.64, 1.22)	0.51 (0.40, 0.64)

atazanavir	每日 400 毫克	單劑量 100 毫克	10	1.53 (1.11, 2.12)	1.72 (1.47, 2.02)	1.95 (1.30, 2.92)
atazanavir/ritonavir	每日 300 毫克/100 毫克	400 毫克，每日 兩次	10	1.24 (0.87, 1.77)	1.41 (1.12, 1.78)	1.77 (1.39, 2.25)
boceprevir	800 毫克，每日 三次	單劑量 400 毫克	22	1.11 (0.91, 1.36)	1.04 (0.88, 1.22)	0.75 (0.45, 1.23)
碳酸鈣制酸劑	單劑量 3000 毫克	400 毫克，每日 兩次	24	0.48 (0.36, 0.63)	0.45 (0.35, 0.57)	0.68 (0.53, 0.87)
darunavir /ritonavir	每日兩次 600 毫克/100 毫克	400 毫克，每日 兩次	6	0.67 (0.33, 1.37)	0.71 (0.38, 1.33)	1.38 (0.16, 12.12)
efavirenz	每日 600 毫克	單劑量 400 毫克	9	0.64 (0.41, 0.98)	0.64 (0.52, 0.80)	0.79 (0.49, 1.28)
etravirine	200 毫克，每日 兩次	400 毫克，每日 兩次	19	0.89 (0.68, 1.15)	0.90 (0.68, 1.18)	0.66 (0.34, 1.26)
Omeprazole	每日 20 毫克	單劑量 400 毫克	14 (10 for AUC)	4.15 (2.82, 6.10)	3.12 (2.13, 4.56)	1.46 (1.10, 1.93)
rifampin	每日 600 毫克	單劑量 400 毫克	9	0.62 (0.37, 1.04)	0.60 (0.39, 0.91)	0.39 (0.30, 0.51)
rifampin	每日 600 毫克	800 毫克，每日 兩次	14	1.62* (1.12, 2.33)	1.27* (0.94, 1.71)	0.47* (0.36, 0.61)
ritonavir	每日兩次 100 毫克	單劑量 400 毫克	10	0.76 (0.55, 1.04)	0.84 (0.70, 1.01)	0.99 (0.70, 1.40)
tenofovir	每日 300 毫克	400 毫克，每日 兩次	9	1.64 (1.16, 2.32)	1.49 (1.15, 1.94)	1.03 (0.73, 1.45)
tipranavir/ritonavir	每日兩次 500 毫克/200 毫克	400 毫克，每日 兩次	15 (14 for C _{min})	0.82 (0.46, 1.46)	0.76 (0.49, 1.19)	0.45 (0.31, 0.66)
* 與每日兩次單獨服用單劑量 400 毫克比較						

副作用

有治療經驗之患者中的不良經驗

ISENTRESS 使用在有治療經驗之患者中的安全性評估係依據已發表之隨機分組臨床研究 P018 及 P019 的整合安全性數據，這些研究共針對 462 位患者使用 ISENTRESS 建議劑量 400 毫克，每日兩次，合併理想背景療法(OBT)治療，並和 237 位使用安慰劑合併 OBT 治療的患者進行比較。在雙盲治療期間，ISENTRESS 400 毫克 b.i.d.治療組中的總追蹤數 1051 個病患年數，安慰劑組則為 322 個病患年數。

就 P018 及 P019 研究之整合分析中的 ISENTRESS 400 毫克每日兩次+OBT(平均後續追蹤 118.7 週)與安慰劑+OBT(平均後續追蹤 71.0 週)的患者而言，最常見的不良臨床經驗報告(在任一研究組中的發生率 >10%)，所有嚴重程度，且不考慮導因分別為：腹瀉為 26.6%與 24.9%、噁心為 13.6%與 16.0%、頭痛為 12.1%與 13.5%、鼻咽炎為 14.3%與 8.9%、疲勞為 12.1%與 5.9%、上呼吸道感染為 15.8%與 10.1%、支氣管炎為 12.1%與 6.8%、發燒為 9.7%與 13.9%、嘔吐為 8.9%與 11.0%。在這項整合分析中，接受 ISENTRESS+OBT 治療的患者因不良經驗(臨床上及實驗室中)而中斷治療的比例為 4.5%，在接受安慰劑+OBT 治療的患者中則為 5.5%。

藥物相關不良經驗

下列是被研究人員認定為中至重度與只使用 ISENTRESS 或安慰劑治療，或合併 OBT 治療有因果關係的臨床不良經驗：任一治療組中，有治療經驗之成人患者其發生率≥2%的中至重度藥物相關臨床不良經驗如表 8 所示。

表 8：任一治療組**中，有治療經驗成人病患發生中至重度藥物相關*不良經驗且發生率≥2%的病患比例

系統器官類別， 建議名稱，%	隨機分組研究 P018 與 P019	
	ISENTRESS 400 毫克 b.i.d. + OBT N = 462	安慰劑 + OBT N = 237

	平均後續追蹤(週) 118.7%	平均後續追蹤(週) 71.0%
胃腸道疾患		
腹瀉	1.5	2.1
神經系統疾患		
頭痛	2.2	0.4
* 包括至少可能、疑似或極可能與藥物相關的不良經驗		
**N=各治療組中的病患總數		

在接受ISENTRRESS+OBT治療之有治療經驗患者(n=462)中的發生率低於2%的中至重度藥物相關臨床不良經驗依系統器官類別分列如下。

[常見($\geq 1/100$ ， $< 1/10$)，不常見($\geq 1/1,000$ ， $< 1/100$)]

心臟疾患

不常見：心室性期外收縮

耳朵及內耳疾患

常見：眩暈

眼睛疾患

不常見：視覺受損

胃腸道疾患

常見：腹瀉、噁心

不常見：腹痛、腹脹、上腹疼痛、嘔吐、便秘、腹部不適、消化不良、胃脹氣、胃炎、胃食道逆流、口乾、打嗝

全身性疾患與投藥部位症狀

常見：無力、疲倦

不常見：發燒、寒顫、臉水腫、周邊水腫

肝膽疾患

不常見：肝炎

免疫系統疾患

不常見：藥物過敏

感染與寄生蟲感染

不常見：單純疱疹、生殖器疱疹、胃腸炎

調查研究

不常見：體重增加、體重降低

代謝和營養疾患

不常見：糖尿病、血脂異常食慾增加、食慾變差

肌肉骨骼及結締組織疾患

不常見：關節痛、肌痛、背痛、肌肉骨骼疼痛、骨質疏鬆症、多關節炎

神經系統疾患

不常見：暈眩、周邊神經病變、感覺異常、嗜睡、緊張性頭痛、震顫

精神疾患

不常見：憂鬱、失眠、焦慮

腎臟及泌尿系統疾患

不常見：腎炎、腎結石、夜尿症、腎臟間質小管腎炎

生殖系統及乳房疾患

不常見：男性女乳症

呼吸道、胸腔及縱膈疾患

不常見：鼻出血

皮膚及皮下組織疾患

不常見：後天性全身脂肪失養症、癢、多汗、痤瘡樣皮膚炎、紅斑、脂肪增生、盜汗、斑疹、斑狀

丘疹、搔癢性皮炎、乾皮症、癢疹、脂肪萎縮、搔癢症

嚴重事件

下列為見於臨床研究的嚴重藥物臨床相關不良經驗：胃炎、肝炎、腎衰竭、生殖器疱疹、意外過量。

無治療經驗之患者中的不良經驗

下列 ISENTRESS 使用在無治療經驗之患者中的安全性評估，係依據針對無治療經驗病患的隨機雙盲活性對照之臨床研究，P021(STARTMRK)使用 ISENTRESS 400 毫克，每日兩次，合併 emtricitabine 200 毫克(+) tenofovir disoproxil fumarate 245 毫克 (N=281) 與 睡前使用 efavirenz (EFV) 600 毫克合併 emtricitabine (+) tenofovir disoproxil fumarate (N=282)治療進行比較。在雙盲治療期間， ISENTRESS 400 毫克 b.i.d.合併 emtricitabine 200 毫克(+) tenofovir 245 毫克治療組中的總追蹤數為 1104 個病患年數，睡前使用 efavirenz disoproxil fumarate (EFV) 600 毫克合併 emtricitabine (+) tenofovir disoproxil fumarate 治療組則為 1036 個病患年數。

依據 nominal p-values (分別為 0.325 及 <0.001)，使用 ISENTRESS 治療組的不良經驗和藥物臨床相關不良經驗的病患數(%)比使用 efavirenz 治療組少。在此研究中，接受 ISENTRESS + emtricitabine + tenofovir disoproxil fumarate 治療的病患，因為不良經驗而中斷治療的比例為 5.0%，在接受 efavirenz + emtricitabine + tenofovir disoproxil fumarate 治療的患者為 10.0%。

使用 ISENTRESS 400 毫克，每日兩次，合併 emtricitabine(+)tenofovir disoproxil fumarate，與對照組，睡前使用 efavirenz 600 毫克合併 emtricitabine (+) tenofovir disoproxil fumarate，不論強度及因果關係，最常見的臨床不良經驗(任一組均>10%)如表 9 所示。

表 9：任一治療組中，無治療經驗成人病患發生(>10%)所有強度*及不論因果關係的不良經驗

系統器官類別、不良經驗	隨機分組臨床研究 P021	
	ISENTRESS 400 毫克 b.i.d. + Emtricitabine (+) Tenofovir disoproxil fumarate (n = 281)† %	Efavirenz 600 毫克 q.h.s. + Emtricitabine (+) Tenofovir disoproxil fumarate (n = 282)† %
胃腸道疾患		
腹瀉	25.6	27.0
噁心	16.7	14.5
嘔吐	8.2	10.6
全身性疾患與投藥部位症狀		
疲倦	9.3	13.5
發燒	15.7	13.8
感染與寄生蟲感染		
流行性感冒	11.7	13.5
鼻咽炎	26.7	22.3
上呼吸道感染	21.4	20.2
肌肉骨骼及結締組織組織疾病		
關節痛	8.5	11.7
背痛	12.1	9.9
神經系統疾患		
暈眩	16.4	38.3
頭痛	26.0	28.4
精神疾患		
異常做夢	8.2	13.1
焦慮	8.9	11.0
沮喪	10.3	11.7
失眠	15.7	14.9
呼吸道、胸腔及縱膈疾患		
咳嗽	16.7	12.1
皮膚及皮下組織疾患		
紅斑	7.8	13.8

*強度的定義如下：輕度(有察覺的跡象或症狀，但容易忍受)；中度(不適足以干擾到日常生活)；重度(嚴重至無法正常工作或活動)。

† n=每一治療組病患的總數。

中樞神經系統事件

在無治療經驗病患(P021)中樞神經系統不良經驗處理中，有一個或更多中樞神經系統症狀的病患比例(描述如下)，接受 ISENTRESS + emtricitabine(+)-tenofovir disoproxil fumarate 治療組相對比接受 efavirenz + emtricitabine(+)-tenofovir disoproxil fumarate 治療組發生頻率有意義的少，分別經過 8 週、48 週及 96 週累計事件為 p <0.001, <0.001 與 <0.001。有一個或更多中樞神經系統症狀的病患比例，第 8 週接受 ISENTRESS 治療組為 20.3%相較於接受 efavirenz 治療組為 52.1%，第 48 週為 26.3%相較於 58.5%，第 96 週為 28.8%相較於 60.6%。在這分析中，中樞神經系統不良經驗為暈眩、失眠、身心障礙過度集中、嗜睡、沮喪、作惡夢、混亂的狀態、自殺意念、神經系統疾患、精神疾患、異常做夢、自殺意圖、急性精神病、精神錯亂、意識憂鬱程度、幻覺、幻聽、自殺死亡及憂鬱症。

藥物相關不良經驗

下列是研究人員認為中度至重度且與 ISENTRESS 或 efavirenz 單獨使用或與 emtricitabine (+) tenofovir disoproxil fumarate 併用有相關的臨床不良反應。

任一治療組中，無治療經驗成人患者發生率≥2%的中度至重度藥物相關臨床不良反應如表 10 所示。

表 10：任一治療組中，無治療經驗成人病患發生中度至重度藥物相關*臨床不良反應且發生率≥2%**

系統器官名稱、建議名稱	隨機分組研究 P021	
	ISENTRESS 400 毫克 b.i.d. + Emtricitabine (+) Tenofovir disoproxil fumarate N = 281 %	Efavirenz 600 毫克 q.h.s. + Emtricitabine (+) Tenofovir disoproxil fumarate N = 282 %
胃腸道疾患		
腹瀉	1.1	2.8
噁心	2.8	3.5
全身性疾患與投藥部位症狀		
疲倦	1.8	2.8
神經系統疾患		
暈眩	1.8	6.4
頭痛	3.9	5.0
精神疾患		
失眠	3.6	3.9
皮膚及皮下組織疾患		
紅斑	0.0	2.8
斑性丘狀發疹	0.0	2.5
* 包括至少可能、疑似或極可能與藥物相關的不良經驗		
**N=各治療組中的病患總數		

在接受 ISENTRESS+emtricitabine(+)-tenofovir disoproxil fumarate 治療之無治療經驗患者(n=281)中的發生率低於 2% 的中至重度藥物臨床相關不良經驗依系統器官類別分列如下。

[常見(≥1/100, <1/10)，不常見(≥1/1,000, <1/100)]

血液及淋巴系統疾患

不常見：淋巴結疼痛、嗜中性白血球減少、貧血、淋巴腺瘤

耳朵及內耳疾患

常見：耳鳴、眩暈

胃腸道疾患

常見：腹瀉、腹痛

不常見：嘔吐、上腹疼痛、消化不良、糜爛性十二指腸炎、胃食道逆流、腹部腫大

全身性疾患與投藥部位症狀

常見：疲倦、無力

不常見：下頷骨腫塊

肝膽疾患

不常見；酒精性肝炎

免疫系統疾患

不常見；免疫重建症候群

感染與寄生蟲感染

不常見；單純疱疹、胃腸炎、毛囊炎、淋巴節腫脹

代謝和營養疾患

不常見；食慾變小、高膽固醇血症、體脂失調

肌肉骨骼及結締組織疾患

不常見；關節炎、頸痛

神經系統疾患

常見；暈眩

不常見；嗜睡症、昏昏欲睡、記憶力減退

精神疾患

常見；異常做夢、作惡夢、沮喪

不常見；焦慮、精神疾患、混亂狀態、憂鬱症

腎臟及泌尿系統疾患

常見；腎結石

生殖系統及乳房疾患

不常見；勃起功能障礙

皮膚及皮下組織疾患

不常見；瘡瘡、禿頭、皮膚病灶、脂肪萎縮

嚴重事件

下列為見於臨床研究 P021，接受 ISENTRESS+emtricitabine(+)tenofovir disoproxil fumarate 治療之無治療經驗患者嚴重藥物相關不良經驗：貧血、精神疾患、免疫重建症候群、自殺意圖、沮喪。

選擇性觀察的不良經驗 (成人)

在開始使用 ISENTRESS 或安慰劑治療的有治療經驗的患者中，兩者皆併用 OBT，和開始使用 ISENTRESS 或 efavirenz 治療的無治療經驗的患者中，兩者皆併用 emtricitabine(+)tenofovir disoproxil fumarate，曾觀察到癌症病例，其中有一些是復發病例；某些特定癌症的類型與發生率在高免疫缺乏之人口(許多病例的 CD4+ 計數都低於 50 cells/mm³，且大部份在先前已診斷罹患 AIDS)是可預期的。在這些研究中，接受 ISENTRESS 治療或對照組，其產生癌症的危險性是類似的。

在接受 ISENTRESS 治療的患者中，觀察到第 2 至 4 級血清肌酸激酶(creatinine kinase)實驗室檢驗異常現象(見表 11)。曾有肌病(myopathy)和橫紋肌溶解症(rhabdomyolysis)的報告。如病患正在併用已知會導致這些情況的藥物，應小心有增加肌病和橫紋肌溶解症的風險。

有治療經驗的病患，接受 ISENTRESS 併用 darunavir 治療組相較於接受 ISENTRESS 未併用 darunavir 或接受 darunavir 未併用 ISENTRESS 治療組，較常發生紅斑。然而，紅斑與藥物相關的發生率在這三個治療組是類似的。這些紅斑為輕度至中度且不限治療法；沒有因紅斑而中止治療。在無治療經驗病患接受 ISENTRESS 相較於接受 efavirenz 治療，兩者皆併用 emtricitabine(+)tenofovir disoproxil fumarate，較不常發生紅斑。

病患合併有其他情況

合併感染 B 型肝炎及(或) C 型肝炎病毒的患者

在第 III 期研究中，合併感染慢性(不包括急性)活動性 B 型肝炎及(或) C 型肝炎的有治療經驗患者(N=114/699 或 16%)及無治療經驗患者(N=34/563 或 6%)，只要肝功能檢驗基礎值未超過正常值上限的 5 倍，亦可收錄進入研究。雖然合併感染 B 型肝炎及(或) C 型肝炎之次研究組中出現 AST 及 ALT 異常現象的病患比例在兩個治療組中都有略為較高的現象，但一般而言，ISENTRESS 在合併感染 B 型肝炎及(或) C 型肝炎之患者中的安全性表現和未合併感染 B 型肝炎及(或) C 型肝炎的患者大致相當。

小兒科不良反應經驗

年齡 2 至 18 歲

在IMPAACT P1066試驗，ISENTRESS合併其他抗反轉錄病毒藥物，於126位年齡介於2歲至18歲有抗反轉錄病毒治療經驗的HIV-1感染的兒童和青少年中被研究(參見小兒科使用，臨床藥理學和臨床研究)。在這126位病患中，有96位病患依據ISENTRESS的建議劑量投藥。

在這96位兒童和青少年，經過24週觀察。一位病患出現藥物相關的第3級精神運動亢進，行為異常和失眠的臨床不良反應；一位病患出現了第2級嚴重藥物相關的過敏性皮炎。一位病患出現與藥物有關的實驗室檢驗值異常，第4級天門冬胺酸轉胺酶(AST)和第3級丙胺酸轉胺酶(ALT)，而這些被認為嚴重的不良反應。

年齡4週至小於2歲

在IMPAACT P1066試驗，ISENTRESS合併其他抗反轉錄病毒藥物，也同時於26位年齡介於4週至小於2歲HIV-1感染的嬰幼兒中被研究(參見小兒科使用，臨床藥理學和臨床研究)。

在這26位嬰幼兒，藥物相關之不良反應的頻率、類型及嚴重程度經過了長達48週的觀察。一位病患出現了第3級嚴重藥物相關的過敏性皮炎而導致治療終止。

上市後使用經驗

在不考慮與本品因果關係的上市後使用經驗中，曾報告下列增加的不良經驗：

血液及淋巴系統疾患

血小板減少症

肝膽疾患

肝衰竭(與高過敏性有關及無相關)發生於有肝臟疾病和/或伴隨藥物使用之病患

肌肉骨骼及結締組織疾患

橫紋肌溶解症

神經系統疾患

小腦運動失調症

精神病學異常

憂鬱(特別是在患者已存在有精神科疾病病史)，包括自殺意念和行為

皮膚及皮下組織疾患

史蒂芬強生症(Stevens-Johnson syndrome)，伴隨嗜伊紅白血球增高全身症狀之藥物疹(DRESS)。

實驗室檢驗發現

實驗室檢驗異常

在P018與P019研究中使用ISENTRESS 400毫克，每日兩次，或安慰劑(兩者皆併OBT)並出現特定第2至4級實驗室檢驗異常現象(表示較基礎期惡化)的有治療經驗的成人病患比例如表11所示。

表 11：見於有治療經驗之患者的特定第 2 至 4 級實驗室檢驗異常現象

實驗室參數 建議名稱 (Unit)	範圍	隨機分組研究 P005、P018 及 P019	
		ISENTRESS 400 毫克 b.i.d. + OBT (N = 462)	安慰劑 + OBT (N = 237)
血液化學			
空腹(非隨機採樣)血糖試驗 (mg/dL)			
第 2 級	126 – 250	11.3%	7.5%
第 3 級	251 – 500	2.9%	1.3%
第 4 級	>500	0.0%	0.0%
血清總膽紅素			
第 2 級	1.6 - 2.5 x ULN	5.6%	3.0%
第 3 級	2.6 - 5.0 x ULN	3.0%	2.5%
第 4 級	>5.0 x ULN	0.9%	0.0%
血清天門冬胺酸轉胺酶			
第 2 級	2.6 - 5.0 x ULN	9.5%	8.5%
第 3 級	5.1 - 10.0 x ULN	4.3%	3.0%
第 4 級	>10.0 x ULN	0.7%	1.3%
血清丙胺酸轉胺酶			
第 2 級	2.6 - 5.0 x ULN	10.8%	9.7%

第 3 級	5.1 - 10.0 x ULN	4.8%	2.5%
第 4 級	>10.0 x ULN	1.3%	1.7%
血清鹼性磷酸酶			
第 2 級	2.6 - 5.0 x ULN	2.2%	0.4%
第 3 級	5.1 - 10.0 x ULN	0.4%	1.3%
第 4 級	>10.0 x ULN	0.7%	0.4%
血清胰臟澱粉酶試驗			
第 2 級	1.6 - 2.0 x ULN	1.6%	1.1%
第 3 級	2.1 - 5.0 x ULN	4.3%	3%
第 4 級	>5.0 x ULN	0.2%	0.4%
血清脂肪分解酶試驗			
第 2 級	1.6 - 3.0 x ULN	4.1%	3.2%
第 3 級	3.1 - 5.0 x ULN	1.6%	0.7%
第 4 級	>5.0 x ULN	0.2%	0.0%
血清肌酸激酶			
第 2 級	6.0 - 9.9 x ULN	2.6%	2.1%
第 3 級	10.0 - 19.9 x ULN	4.1%	2.5%
第 4 級	≥20.0 x ULN	3.0%	1.3%
ULN = 正常值的上限			

在 P021 研究中，使用無治療經驗成人病患接受 ISENTRESS 400 毫克一天兩次或 efavirenz(兩者均併用 emtricitabine (+) tenofovir disoproxil fumarate)，並出現特定第 2 至 4 級實驗室檢驗異常現象(表示較基礎期惡化)的有治療經驗的成人病患比例如表 12 所示。

表 12：見於無治療經驗之患者的特定第 2 至 4 級實驗室檢驗異常現象

實驗室參數 建議名稱 (Unit)	範圍	隨機分組研究 P021	
		ISENTRESS 400 毫克 b.i.d. + Emtricitabine (+) Tenofovir disoproxil fumarate (N = 281)	Efavirenz 600 毫克 q.h.s. + Emtricitabine (+) Tenofovir disoproxil fumarate (N = 282)
血液化學			
空腹(非隨機採樣)血糖試驗 (mg/dL)			
第 2 級	126 - 250	6.6%	6.0%
第 3 級	251 - 500	1.8%	0.8%
第 4 級	>500	0.0%	0.0%
血清總膽紅素			
第 2 級	1.6 - 2.5 x ULN	4.6%	0.4%
第 3 級	2.6 - 5.0 x ULN	0.7%	0.0%
第 4 級	>5.0 x ULN	0.4%	0.0%
血清天門冬胺酸轉胺酶			
第 2 級	2.6 - 5.0 x ULN	7.5%	10.4%
第 3 級	5.1 - 10.0 x ULN	4.6%	2.9%
第 4 級	>10.0 x ULN	1.1%	0.4%
血清丙胺酸轉胺酶			
第 2 級	2.6 - 5.0 x ULN	11.0%	11.8%
第 3 級	5.1 - 10.0 x ULN	1.8%	2.2%
第 4 級	>10.0 x ULN	1.8%	0.7%
血清鹼性磷酸酶			
第 2 級	2.6 - 5.0 x ULN	1.1%	3.2%
第 3 級	5.1 - 10.0 x ULN	0.0%	0.7%
第 4 級	>10.0 x ULN	0.4%	0.4%
ULN = 正常值的上限			

血脂，相對於基礎值研究計劃 021，相對於基礎值空腹脂質的變化如表 13 所示。

表 13：研究計劃 021 中，在 240 週時的血脂值相對於基礎值的百分比變化(%)

實驗室參數 建議名稱 (Unit)	ISENTRESS 400 毫克 b.i.d. N =207		Efavirenz 600 毫克 q.h.s. N = 187	
		相對於基礎值的變化 第240 週		相對於基礎值的變化 第240 週
	基礎值 平均	平均變化 (95% 信賴區間) [†]	基礎值 平均	平均變化 (95%信賴區間) [†]
總膽固醇(mg/dL) [‡]	158.8	16.0 (11.5, 20.6)	157.1	44.0 (37.7, 50.4)
高密度脂蛋白膽固醇(mg/dL) [‡]	37.9	5.7 (4.3, 6.9)	38.4	12.6 (10.9, 14.4)
低密度脂蛋白膽固醇(mg/dL) [‡]	96.2	9.92 (6.1, 13.8)	92.5	25.4 (20.1, 30.7)
三酸甘油酯(mg/dL) [‡]	128.3	1.5 (-9.9, 13.0)	140.6	37.3 (14.3, 60.2)
總量: 高密度脂蛋白膽固醇比 率	4.4	-0.2 (-0.4, -0.1)	4.4	0.1 (-0.3, 0.2)
非高密度脂蛋白膽固醇 (mg/dL)	121.0	10.3 (6.13, 14.6)	118.7	31.4 (25.1, 37.7)

[†] 組間 95% 信賴區間CIs 是依據 t 分配。
[‡] 在第24週之空腹 (非隨機) 實驗室檢驗
 備註: ISENTRESS 和 efavirenz 皆與 emtricitabine (+) tenofovir disoproxil fumarate 併用。
 N = 每個治療組至少有一個血脂測量結果的總數。依據所有可用的數據分析。
 除了總量: 高密度脂蛋白膽固醇比率(p-value=0.192)以外, ISENTRESS 與 efavirenz 相比較 P ≤ 0.001。
 當缺失數據是因增加脂質 (例如: 採用救援治療) 時, 則使用 LOCF 方法 (The Last Obs. Carry Forward)。

過量

在使用過量的 ISENTRESS 進行治療方面，目前並無任何具體的資料可供參考。在第 I 期研究中曾針對高達 1600 毫克的單一劑量及 800 毫克每天二次的多重劑量進行探討，結果並未發現任何毒性。在第 II/III 期研究中曾偶爾使用每日 1800 毫克的劑量，結果未發現任何毒性。根據現有的資料，raltegravir 在高達 800 毫克每天二次的劑量下，以及併用會使 raltegravir 曝藥量升高 50-70% 的藥物 (如 tenofovir disoproxil fumarate 與 atazanavir) 時，仍具有相當良好的耐受性表現。Raltegravir 的治療劑量範圍相當廣泛，因此，因藥物過量而造成毒性的可能性有限。

萬一藥物過量時，採取標準的支持措施應該是合理的處置方式，例如，自胃腸道移除未吸收的物質、採取臨床監視措施 (包括心電圖監視)、以及在必要時開始進行支持性治療。目前並不確知 ISENTRESS 可能經由透析排除的程度。

貯存

請貯存於 30°C 以下。(保存期限日期標示於瓶身)

包裝

4~1000 錠塑膠瓶裝。

製造廠：MSD International GmbH

廠 址：Ballydine Kilsheelan, Clonmel, Co. Tipperary, Ireland

分包裝廠：Merck Sharp & Dohme B.V.

廠 址：Waarderweg 39, 2031 BN, Haarlem, The Netherlands

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