

核准日期：2009年03月31日 修改日期：2014年08月29日
修改日期：2009年03月25日 修改日期：2016年05月06日
修改日期：2010年03月25日 修改日期：2016年12月13日
修改日期：2010年06月04日 修改日期：2017年09月14日
修改日期：2010年08月12日 修改日期：2019年02月27日
修改日期：2011年1月05日 修改日期：2019年08月06日
修改日期：2012年07月19日 修改日期：2020年09月09日
修改日期：2013年01月28日 修改日期：2021年04月23日
修改日期：2013年03月14日 修改日期：2021年09月08日
修改日期：2013年10月09日 修改日期：2024年01月08日
修改日期：2013年12月27日

MK0518-CHN-112020-000027003

拉替拉韦钾片说明书

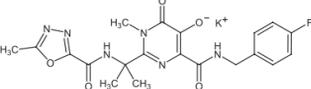
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称：拉替拉韦钾片
商品名称：艾生特（ISENTRRESS）
英文名称：Raltegravir Potassium Tablets
汉语拼音：Laitelwei Jia Pian

【成份】

本品主要成份为拉替拉韦钾。
化学名称：*N*-[1-(4-氟苯基)甲基]-1,6-二氢-5-羟基-1-甲基-2-[1-甲基-1-[[[5-(甲基-1,3,4-噁二-2-基)糠基]氨基]乙氧基]-6-氧代-4-噁呢甲酰基]钾盐。
化学结构式：



分子式：C₂₀H₂₀FKNO₅
分子量：482.51

【性状】

本品为粉红色薄膜衣片，除去包衣后显白色或类白色。

【适应症】

本品适用于与其它抗反转录病毒药物联合使用，用于治疗免疫缺陷病毒（HIV-1）感染。
本品的适应症确立是基于对三个双盲临床对照研究48周时的血浆HIV-1 RNA水平进行的分析。这些研究中的两个是接受至少三种抗反转录病毒抑制剂治疗（非核苷类反转录酶抑制剂、核苷类反转录酶抑制剂、蛋白酶抑制剂）并符合病毒学进展的成年患者中进行的，另一个是在既往未接受治疗的患者中进行的。
本品与其他活性药物联合使用时产生治疗应答的可能性更大。（见【临床试验】）
在儿童患者中尚无本品的安全性和有效性数据。

【规格】

每片含拉替拉韦钾 434.4mg，相当于拉替拉韦 400mg（游离高）。

【用法用量】

成人 用于治疗HIV-1感染者时，口服本品 400 mg，每日两次，餐前或餐后服用均可。本品应与其他抗反转录病毒药物联合使用。
如果体重大于25公斤：口服本品 400 mg，每日两次。
如果不能吞咽药片，可以考虑本品的咀嚼片剂型。
因为艾生特不同剂型之间生物等效，不能用艾生特咀嚼片或干混悬剂替代400mg片剂。需参见咀嚼片和干混悬剂说明书。

【不良反应】

成人

曾接受过治疗的患者出现的不良事件

对于曾接受过治疗的患者，本品的安全性评价是基于来自随机临床试验中安全性数据的汇总分析，临床试验P018和P019 报告了462名患者服用本品推荐剂量400 mg，每日两次合并优化背景疗法（OBT）治疗，与对照组237名接受安慰剂联合OBT联合治疗的患者进行比较。在双盲治疗期内，服用本品400 mg，每日两次组的总随访期间OBT患者中，而服用安慰剂患者中，发生不良事件。在临床试验P018和P019的汇总显示：服用本品400 mg，每日两次+OBT组患者（平均随访118.7周）和服用安慰剂+OBT对照组（平均随访71.0周）患者，不考虑不良事件严重程度或因果关系，最常出现的（任一组中>10%）临床不良事件及其发生率分别为：腹泻26.6%和24.9%、恶心13.6%和16.0%、头痛12.1%和13.5%、鼻咽炎14.3%和8.9%、疲劳12.1%和5.9%、上呼吸道感染15.8%和10.1%、支气管炎12.1%和6.8%、发热9.7%和13.9%、呕吐8.9%和11.0%。汇总分析显示，本品+OBT治疗组因不良事件中治疗的患者（临床和实验室）比例为4.5%，安慰剂+OBT组为5.5%。

与药物相关的不良事件

下表所列的临床不良事件是研究者认为严重程度呈中至重度，且与本品或安慰剂单用或本品或安慰剂合用OBT相关；表1列出了两个治疗组中的≥2%的曾接受过治疗的成人患者出现的与药物相关的中至重度临床不良事件。

表1：具有药物相关的中至重度不良事件的患者百分比
在曾接受过治疗的成人患者中的发生率≥2%者**

系统器官类别，首选术语，%	随机研究P018和P019	
	本品 400 mg 每日两次 +OBT N=462 平均随访 (周)	安慰剂 +OBT N=237 平均随访 (周)
胃肠道疾病		
腹泻	1.5%	2.1%
神经系统疾病		
头痛	2.2%	0.4%
* 包括至少可能、很可能或非常可能与药物相关的不良事件		
** N=各治疗组的患者总数		
本品+OBT治疗组曾接受过治疗的患者（n=462），按照系统器官分类，发生率不到2%的与药物相关的临床不良事件临床不良事件如下： (常见：≥1/100，<1/10；罕见：≥1/1,000，<1/10,000)		
心脏疾病		
罕见：室性早搏		
肝部和胆道疾病		
罕见：肝炎、胆管炎		
眼部疾病		
罕见：视力缺损		
呼吸道疾病		
常见：感冒、恶心、流涕、上呼吸道感染、咳嗽、呕吐、便秘、颈部不适、消化不良、胃胀气、胃炎、胃食管反流病，口干燥、呛气		
全身性不适和给药部位异常		
常见：衰弱、疲乏		
罕见：发热、寒战、面部浮肿、外周性水肿		
肝部疾病		
罕见：肝炎		
免疫系统疾病		
罕见：药物过敏		
感染和寄生虫感染		
罕见：念珠菌病、生殖器疱疹、胃肠炎		
系统检查异常		
罕见：体重增加、体重减轻		
代谢和营养障碍		
罕见：糖尿病、脂代谢紊乱、食欲增加、食欲减退		
肌肉骨骼和结缔组织疾病		
罕见：关节痛、肌肉痛、背痛、骨骼肌疼痛、骨质疏松症、多关节炎		
神经系统疾病		
罕见：头晕、外周神经病、感觉异常、嗜睡、紧张性头痛、震颤		
精神障碍		
罕见：妄想、失眠、焦虑		
肾脏和泌尿系统疾病		
罕见：肾炎、肾结石、夜尿症、肾衰、肾小管间质性肾炎（TIN）		
生殖系统和乳腺疾病		
罕见：男子女性型乳房		
过敏、过敏和过敏反应		
罕见：皮疹		
皮肤和皮下组织疾病		
罕见：获得性脂肪营养不良、皮疹、多汗症、痤疮性皮炎、红斑、脂肪肥大、溢汗、斑疹、斑丘疹、瘙痒症、皮疹干燥症、痒疹、皮下脂肪萎缩、痛痒症		
皮肤手术		
临床试验报告了下列与药物相关的临床严重不良事件：胃炎、肝炎、肾衰、生殖器疱疹、意外药物过量。		

本品+OBT治疗组曾接受过治疗的患者（n=462），按照系统器官分类，发生率不到2%的与药物相关的临床不良事件临床不良事件如下：
(常见：≥1/100，<1/10；罕见：≥1/1,000，<1/10,000)

心脏疾病

罕见：室性早搏

肝部和胆道疾病

罕见：肝炎、胆管炎

眼部疾病

罕见：视力缺损

呼吸道疾病

常见：感冒、恶心、流涕、上呼吸道感染、咳嗽、呕吐、便秘、颈部不适、消化不良、胃胀气、胃炎、胃食管反流病，口干燥、呛气

全身性不适和给药部位异常

常见：衰弱、疲乏

罕见：发热、寒战、面部浮肿、外周性水肿

肝部疾病

罕见：肝炎

免疫系统疾病

罕见：药物过敏

感染和寄生虫感染

罕见：念珠菌病、生殖器疱疹、胃肠炎

系统检查异常

罕见：体重增加、体重减轻

代谢和营养障碍

罕见：糖尿病、脂代谢紊乱、食欲增加、食欲减退

肌肉骨骼和结缔组织疾病

罕见：关节痛、肌肉痛、背痛、骨骼肌疼痛、骨质疏松症、多关节炎

神经系统疾病

罕见：头晕、外周神经病、感觉异常、嗜睡、紧张性头痛、震颤

精神障碍

罕见：妄想、失眠、焦虑

肾脏和泌尿系统疾病

罕见：肾炎、肾结石、夜尿症、肾衰、肾小管间质性肾炎（TIN）

生殖系统和乳腺疾病

罕见：男子女性型乳房

过敏、过敏和过敏反应

罕见：皮疹

皮肤和皮下组织疾病

罕见：获得性脂肪营养不良、皮疹、多汗症、痤疮性皮炎、红斑、脂肪肥大、溢汗、斑疹、斑丘疹、瘙痒症、皮疹干燥症、痒疹、皮下脂肪萎缩、痛痒症

皮肤手术

临床试验报告了下列与药物相关的临床严重不良事件：胃炎、肝炎、肾衰、生殖器疱疹、意外药物过量。

既往未接受治疗患者的不良事件

基于在既往未接受治疗患者中开展的、随机、双盲、活性对照试验（试验方案021）（STARTMRK），对本品进行了如下安全性评估。在该试验中，采用的为本品 400 mg每日两次与固定剂量的恩曲他滨200 mg（+）替诺福韦二吡呋酯245 mg的联合治疗（N=281），并与依非韦仑（EFV）600 mg就寝时给药+恩曲他滨（+）替诺福韦二吡呋酯的联合给药（N=282）进行了比较。在双盲治疗中，本品400 mg每日两次+恩曲他滨（+）替诺福韦二吡呋酯患者的总随访时间为1104患者-年，在依非韦仑600 mg 就寝时给药+恩曲他滨（+）替诺福韦二吡呋酯组，总随访时间为1036患者-年。

根据 P 值（分别为0.325 和 <0.001），在接受本品患者组，发生的临床不良事件患者百分比及发生药物相关不良事件的患者百分比（%）均低于接受非韦仑的患者组。在双盲试验的本品+恩曲他滨（+）替诺福韦二吡呋酯组，因不良事件而中止（临床和实验室）治疗率为5.0%，在依非韦仑+恩曲他滨（+）替诺福韦二吡呋酯组，因不良事件中止治疗率为10.0%。

在本品 400 mg 每日两次给药+恩曲他滨（+）替诺福韦二吡呋酯的患者组及对照组依非韦仑 600 mg 就寝时给药+恩曲他滨（+）替诺福韦二吡呋酯的患者组中发生的所有严重程度并且无论因果关系如何的、最常报告临床不良事件（在任意一组中的发生率≥10%）显示在下面的表中。

表2：在任一治疗组中的既往未接受治疗患者中具有最重报告（>10%）的不良事件*（所有“严重程度”也不考虑因果关系如何）的患者百分比

系统器官类别，不良事件	随机试验P021	
	本品 400 mg b.i.d. + 恩曲他滨（+）替诺福韦二吡呋酯 (n=281)†	依非韦仑 600 mg q.h.s. + 恩曲他滨（+）替诺福韦二吡呋酯 (n=282)†
胃肠道异常		
腹泻	25.6	27.0
恶心	16.7	14.5
呕吐	8.2	10.6
全身不适和给药部位异常		
乏力	9.3	13.5
发热	15.7	13.8
感染与传染病		
鼻咽炎	11.7	13.5
鼻咽炎	26.7	22.3
上呼吸道感染	21.4	20.2
肌肉骨骼及结缔组织疾病		
关节痛	8.5	11.7
背痛	12.1	9.9
神经系统异常		
头痛	16.4	38.3
头痛	26.0	28.4
精神异常		
梦游症	8.2	13.1
焦虑	8.9	11.0
抑郁	10.3	11.7
失眠	15.7	14.9
呼吸、胸部和纵膈异常		
咳嗽	16.7	12.1
皮肤和皮下组织异常		
皮疹	7.8	13.8
* 严重程度定义如下：轻度（意识障碍或症状的存在，但容易耐受）；中度（不严重程度足以干扰日常活动）；重度（没有能力工作或不能执行日常活动）。		
† n=每个治疗组中的患者总数。		

中枢神经系统（CNS）事件

在既往未接受治疗患者中（P021），根据具有1个或多个中枢神经系统（CNS）症状（描述见下面）的患者比例进行评估。本品+恩曲他滨（+）替诺福韦二吡呋酯的CNS不良事件显著高于依非韦仑+恩曲他滨（+）替诺福韦二吡呋酯组。在第四周、第48周和第96周，累积事件的值分别为p<0.001、<0.001和<0.001。在第8周时，在接受本品的治疗组，具有1件或多件CNS症状的患者百分比为20.3%，在接受依非韦仑的治疗组为52.1%；在第40周时，分别为26.3%和58.5%；在第96周时，分别为28.8%和60.6%。这些CNS不良事件包括：头晕、失眠、注意力受损、嗜睡、抑郁、梦魇、意识混乱、幻觉、视听、成功自杀和强制性抑郁。

药物相关不良事件

下面列出的临床不良反应事件是，研究者认为与本品或依非韦仑使用有关，或与恩曲他滨（+）替诺福韦二吡呋酯的联合治疗有关的、中度反应。
在表3中，报告的任何治疗组中的既往未接受治疗患者中发生率≥2%的中、重度药物相关临床不良反应。

表3：具有中、重度药物相关不良事件（在任一治疗组中的既往未接受治疗患者中发生率≥2%的事件*）的患者百分比

系统器官类别，首选术语	随机试验P021	
	本品 400 mg b.i.d. + 恩曲他滨（+）替诺福韦二吡呋酯 N=281	依非韦仑 600 mg q.h.s. + 恩曲他滨（+）替诺福韦二吡呋酯 N=282
胃肠道异常		
腹泻	1.1	2.8
恶心	2.8	3.5
全身不适和给药部位异常		
乏力	1.8	2.8
神经系统异常		
头痛	1.8	6.4
头痛	3.9	5.0
精神异常		
失眠	3.6	3.9
皮肤和皮下组织异常		
皮疹	0.0	2.8
斑丘疹	0.0	2.5
* 包括至少可能、很可能或可能与药物相关的不良事件		
** n=每个治疗组中的患者总数		

对于接受本品+恩曲他滨（+）替诺福韦二吡呋酯治疗的既往未治疗患者（n=281），将他们的发生率<2%的药物相关的临床不良事件按照系统器官类别列在了下面。
(常见：≥1/100，<1/10；罕见：≥1/1,000，<1/10,000)

血液和淋巴系统异常

罕见：淋巴结肿大、中性粒细胞减少、减少淋巴瘤结病

耳和听觉障碍

罕见：耳鸣、眩晕

胃肠道异常

常见：腹痛、腹痛

罕见：呕吐、上腹痛、消化不良、糜烂性十二指肠炎、胃食管反流病、腹胀

全身不适和给药部位异常

常见：乏力、虚弱

罕见：下肢肿胀

肝部疾病

罕见：酒精性肝炎

免疫系统异常

罕见：念珠菌感染综合征

感染与传染病

罕见：带状疱疹、胃肠炎、毛囊炎、淋病结直肠

代谢和营养障碍

罕见：食欲减退、血糖葡萄糖过多、体脂异常

肌肉骨骼和结缔组织异常

罕见：肌腱炎、肌痛、肌肉痉挛、颈部疼痛

神经系统异常

常见：头晕

罕见：睡眠过度、嗜睡、记忆损害、失语、注意障碍、震颤

精神障碍

罕见：梦游症、梦魇、抑郁

罕见：焦虑、精神障碍、意识混乱状态、抑郁、严重抑郁、自杀倾向、自杀倾向

肾脏和泌尿系统异常

常见：肾结石

生殖系统和乳腺异常

罕见：勃起功能障碍

皮肤和皮下组织异常

罕见：痤疮、脱发、皮肤损害、脂肪营养不良

严重事件

在临床试验P021中接受本品+恩曲他滨（+）替诺福韦二吡呋酯治疗的既往未接受治疗患者中，报告了下列药物相关严重不良事件：贫血、恶心、免疫重建综合征、精神障碍、自杀倾向、抑郁。

选择的不良事件

在接受过本品加OBT治疗和安慰剂加OBT治疗的患者中观察到临床事件，其中数例为原有癌症复发。癌症的具体类型和研究中服用本品和服用对照药物而发生癌症的风险是类似的。

在接受过治疗的患者中，与本品联合使用达利非韦或单独使用达利非韦相比，接受本品+darunavir的治疗组较易发生皮疹。但是，被认为与药物有关的皮疹发生率三组是相似的。这些皮疹严重程度比较轻并且可以缓解，不会限制治疗；没有由于皮疹而终止治疗的事件。在接受未接受治疗患者中，与依非韦仑+恩曲他滨+替诺福韦二吡呋酯相比，本品+恩曲他滨+替诺福韦二吡呋酯组较少发生皮疹。

联合存在状况的患者

混合感染和既往病毒感染的患者

在临床试验中，允许纳入伴有慢性（非急性）活动性乙肝和/或丙肝病毒感染患者曾接受过治疗的（N=114/699或16%）和既往未接受治疗患者（N=34/563或6%），只要其基线肝功能指标没有超过正常上限的5倍。尽管在两个组的乙肝和/或丙肝病毒感染患者亚组中，AST和ALT的异常率稍高，但总的来说，本品的安全性在乙肝和/或丙肝病毒感染患者与非乙肝和/或丙肝病毒感染患者中基本一致。

儿童的不良反应

在IMPAACT P1066中研究了本品联合其它抗逆转录病毒药物治疗126名接受过抗逆转录病毒治疗的2-18岁儿童和青少年（详见【儿童用药】、【药理学】和【临床研究】）。126名患者中有96名接受了推荐剂量的本品。这96名儿童和青少年第24周的药物相关不良反应发生率、种类和严重程度与成人相当。
14名患者发生了药物相关的临床不良反应，包括3级精神运动功能活动过度、行为异常和失眠。1名患者发生了药物相关的2级过敏性皮疹。
1名患者发生了药物相关的严重实验室异常，4级AST和3级ALT。

4周-2岁

IMPAACT P1066研究中，在26例人免疫缺陷病毒感染者的4周-2岁婴幼儿人群中研究了艾生特与其它抗逆转录病毒药物联合应用。
在这26个婴幼儿中，截止第48周时的药物相关不良反应发生率、类型和严重程度与成年患者中观察到的相似。一个患者发生严重的3级药物相关变态反应性皮疹，导致治疗中止。

上市后经验

不考虑因果关系在上市后经验中已报告下列其他不良事件：

血液和淋巴系统障碍

血小板减少症

肝部疾病

急性肝衰竭和/或合并用药患者的肝功能衰竭（有或没有相关的过敏反应）

肌肉骨骼和结缔组织疾病

横纹肌溶解症

神经系统异常

小脑性共济失调

抑郁

抑郁（尤其是在原先存在精神疾病史的患者中），包括自杀观念和/或行为。

皮肤和皮下组织疾病

Stevens-Johnson综合征，伴有嗜酸性粒细胞增多和全身症状的药物性皮炎（DRESS）。

实验室检查结果

实验室异常

在临床试验P018和P019中接受本品400mg每日两次给药或接受安慰剂（均接受OBT）的患者中，有关具有选定的2级-4级实验室检查异常、并且与基线相比加重的患者百分比见表4。

表4：曾接受过治疗的患者报告的2至4级选定的实验室异常

实验室参数 首选术语 (单位)	范围	随机试验P018/P019	
		本品 400 mg 每日两次 +OBT (N=462)	安慰剂 +OBT (N=237)
血液学			
空腹（非随机）血糖 (mg/dL)			
2级	126 - 250	11.3%	7.5%
3级	251 - 500	2.9%	1.3%
4级	>500	0.0%	0.0%
血清总胆红素			
2级	1.6 - 2.5 x ULN	5.6%	3.0%
3级	2.6 - 5.0 x ULN	3.0%	2.5%
4级	>5.0 x ULN	0.9%	0.0%
血清天冬氨酸转氨酶			
2级	2.6 - 5.0 x ULN	9.5%	8.5%
3级	5.1 - 10.0 x ULN	4.3%	3.0%
4级	>10.0 x ULN	0.7%	1.3%
血清丙氨酸转氨酶			
2级	2.6 - 5.0 x ULN	10.8%	9.7%
3级	5.1 - 10.0 x ULN	4.8%	2.5%
4级	>10.0 x ULN	1.3%	1.7%
血清碱性磷酸酶			
2级	2.6 - 5.0 x ULN	2.2%	0.4%
3级	5.1 - 10.0 x ULN	0.4%	1.3%
4级	>10.0 x ULN	0.7%	0.4%
血清肌酐浓度			
2级	6.0 - 9.9 x ULN	2.6%	2.1%
3级	10.0 - 19.9 x ULN	4.1%	2.5%
4级	≥20.0 x ULN	3.0%</	

