

新特滋膜衣錠 150 毫克/300 毫克
CELSENTRI film-coated tablets 150mg/300mg

150 毫克 衛署藥輸字第 024927 號
300 毫克 衛署藥輸字第 024928 號

警語：肝毒性

在使用 CELSENTRI 時曾有發生肝毒性的副作用報告。在發生肝毒性之前可能會先出現嚴重皮疹或全身性過敏反應的跡象(如發燒、嗜伊紅性白血球增多或 IgE 升高)。對使用 CELSENTRI 之後出現肝炎或過敏反應之徵兆或症狀的病人，應立即進行評估[參見警語及注意事項(5.1)]。

1 適應症

CELSENTRI 與其他抗反轉錄病毒藥物併用，適用於對第一線抗反轉錄病毒藥物無法耐受或治療失敗，且只具 CCR5 趨性之 HIV-1 感染之成人病人。

說明：

此適應症的依據為兩項 CELSENTRI 對照性研究於具治療經驗之受試者，以及一項研究於無治療經驗之受試者，其血中 HIV-1 RNA 含量分析結果。這兩項於具治療經驗之受試者的研究都是曾經使用過三類抗反轉錄病毒藥物(NRTI、NNRTI、PI，或 enfuvirtide)治療的臨床晚期成人病人，儘管持續接受抗反轉錄病毒藥物，HIV-1 仍出現複製跡象。

在開始使用 CELSENTRI 治療時應考慮下列幾點：

- 只具 CCR5 趨性之 HIV-1 感染的成人病人應使用 CELSENTRI。
- 必須以高度敏感的趨性分析來執行趨性試驗，趨性試驗已證實能夠鑑別適合使用 CELSENTRI 的病人。已存在低程度 CXCR4 或雙重/混合趨性之 HIV-1 感染但篩選時趨性試驗未檢出，與 CELSENTRI 病毒學治療失敗相關[參見微生物學(12.4)、臨床研究(14.3)]。
- 對感染具雙重/混合趨性或具 CXCR4 趨性之 HIV-1 的病人，並不建議使用 CELSENTRI，因為在針對此病人群所進行的第 2 期研究中並未證實其療效。
- CELSENTRI 在小兒病人中的安全性與療效尚未確立。
- 於無治療經驗的受試者中，相較於以 efavirenz 治療，比較多以 CELSENTRI 治療的受試者經歷病毒學治療失敗和對 lamivudine 產生抗藥性[參見微生物學(12.4)、臨床研究(14.3)]。

2 用法用量

2.1 正常腎功能病人建議劑量

因為藥物交互作用的緣故，CELSENTRI 的建議劑量須視併用之藥物而定[參見表 1]。CELSENTRI 可空腹服用，亦可與食物併服。CELSENTRI 必須與其它抗反轉錄病毒藥物合併使用。

建議的劑量調整方式如表 1 所示[參見藥物交互作用(7.1)]。

表 1 建議給藥方式

併用藥物	CELSENTRI 的劑量
強力的 CYP3A4 抑制劑(併用或未併用強力的 CYP3A4 誘導劑)，包括： <ul style="list-style-type: none"> • 蛋白酶抑制劑(tipranavir/ritonavir 除外) • delavirdine • elvitegravir/ritonavir • ketoconazole、itraconazole、clarithromycin • 其它強力的 CYP3A 抑制劑(如 nefazodone、telithromycin) • boceprevir 	150 毫克每天兩次
其它併用藥物，包括 tipranavir/ritonavir、nevirapine、raltegravir、所有的 NRTIs、以及 enfuvirtide	300 毫克每天兩次
強力的 CYP3A 誘導劑(未併用強力的 CYP3A 抑制劑)，包括： <ul style="list-style-type: none"> • efavirenz • rifampin • etravirine • carbamazepine、phenobarbital 及 phenytoin 	600 毫克每天兩次

2.2 腎功能損害病人建議劑量

依據腎功能和併用的藥物提供建議的劑量調整方式如表 2 所示。

表 2 依腎功能 建議給藥方式

併用藥物*	依腎功能之 CELSENTRI 劑量				
	正常	輕度	中度	重度	末期腎疾病 (ESRD)
	(CrCl > 80 mL/min)	(CrCl > 50 and ≤ 80 mL/min)	(CrCl ≥ 30 and ≤ 50 mL/min)	(CrCl < 30 mL/min)	On Regular Hemodialysis
強力的 CYP3A 抑制劑 (併用或未併)	150 毫克 每天兩次	150 毫克 每天兩次	150 毫克 每天兩次	不建議	不建議

用 CYP3A inducer)*					
其他併用藥物*	300 毫克 每天兩次	300 毫克 每天兩次	300 毫克 每天兩次	300 毫克 每天兩次 ⁺	300 毫克 每天兩次 ⁺
強力的 CYP3A 誘導劑(無併用強力的 CYP3A 抑制劑)*	600 毫克 每天兩次	600 毫克 每天兩次	600 毫克 每天兩次	不建議	不建議

*併用藥物參見表 1。

⁺若有任何姿勢性低血壓症狀，CELSENTRI 劑量應該調降至 150 毫克每天兩次[參見禁忌(4)和警語及注意事項(5.3)]。

3 劑型與含量

- 150毫克藍色橢圓形膜衣錠，一面刻有「MVC 150」字樣，另一面無。
- 300毫克藍色橢圓形膜衣錠，一面刻有「MVC 300」字樣，另一面無。

4 禁忌

CELSENTRI 禁用於重度腎功能損害或末期腎疾病(ESRD)(CrCl < 30 mL/min)且併用強力 CYP3A 抑制劑或誘導劑之病人。[參見警語及注意事項(5.3)]

5 警語及注意事項

5.1 肝毒性

在臨床試驗和上市後研究中，有發生CELSENTRI所引發之肝毒性並出現包含致死過敏特徵的病例報告。報告中也有出現與肝毒性有關的嚴重皮疹或系統性過敏反應包括發燒伴隨藥物相關皮疹、嗜伊紅性白血球增加、IgE上升或其他系統症狀[參見警語與注意事項(5.2)]。這些事件大概發生在療程開始後一個月左右。在這些肝毒性案例中，有些人並沒有產生過敏症狀或過去並無肝臟疾病。

在開始使用CELSENTRI治療及治療期間必要的時間點，應執行包括ALT、AST與膽紅素的實驗室檢驗。若病人出現皮疹、肝炎的徵兆或症狀或過敏性反應，應進行肝功能實驗室檢驗。病人如果出現肝炎的徵兆或症狀，或肝臟轉胺酶升高並同時出現皮疹或其它全身性症狀，即應考慮停用CELSENTRI。

目前尚未曾特別針對併有重大肝病的病人進行過探討CELSENTRI之安全性與療效的研究。對原先即併有肝功能不全問題或合併感染病毒性B型或C型肝炎的病人，投予CELSENTRI時，額外的監控也許是合理的。

5.2 嚴重皮膚和過敏反應

服用 CELSENTRI 的病人曾有報導發生嚴重、可能危及生命的皮膚和過敏反應，多數案例為與這些反應相關的藥物併用。案例包括史蒂文生強森症候群(SJS)、毒性表皮溶解症(TEN)、及伴隨嗜伊紅性白血球增加與全身性症狀的藥物皮疹(DRESS)

[參見不良反應(6.2)]。這些案例依特徵分類包括皮疹、體質的發現和有時是器官功能障礙包含肝衰竭。若發生嚴重皮膚或過敏反應的徵候或症狀(包含但不限於嚴重皮疹或皮疹伴隨發燒、萎靡不振、肌肉或關節疼痛、水泡、口腔病變、結膜炎、臉部水腫、嘴唇腫脹、嗜伊紅性白血球增加)，應立即停用 CELSENTRI 和其他可疑藥物。在皮疹發生後延遲停止 CELSENTRI 或其他可疑藥物的治療可能導致危及生命的反應。應監測和適當開始治療包括肝轉氨酶的臨床狀況。

5.3 心血管事件

在第3期研究有治療經驗受試者期間，曾有11位(1.3%)使用CELSENTRI的受試者發生心血管事件，包括心肌局部缺血及(或)心肌梗塞[總曝藥時間為609個病人年數(patient-years)(其中300個病人年數為每天服用一次CELSENTRI，另309個病人年數則為每天服用兩次)]，在使用安慰劑的受試者中則無人發生此類事件(總曝藥時間為111個病人年數)。這些受試者通常在使用CELSENTRI之前即已併有心臟病或心臟危險因子，目前CELSENTRI與這些事件的相關性仍不明確。

在無治療經驗的成人受試者之第2 b /3 期研究中，有3位(0.8%)使用 CELSENTRI 的受試者發生缺血性心臟疾病相關事件，使用 efavirenz 的受試者中則有5位(1.4%)發生此類事件[總曝藥時間分別為 CELSENTRI 506 個病人年數(patient-years)和 efavirenz 508 個病人年數(patient-years)]。

對健康志願者投予高於建議劑量的 CELSENTRI 時，症狀性姿勢性低血壓的發生頻率有較安慰劑組高的現象。然而，在第3期研究中對感染 HIV-1 成人病人投予建議劑量的 CELSENTRI 時，姿勢性低血壓的發生率和安慰劑組相當(約 0.5%)。

對有心血管共病症、有姿勢性低血壓風險因子、或併用已知會降低血壓之藥物的病人，姿勢性低血壓可能會誘發增加心血管不良反應的風險，額外的監控也許是合理的。

腎功能損害病人之姿勢性低血壓

因為增加 maraviroc 的曝藥，姿勢性低血壓的風險上升可能發生在重度腎功能不足或末期腎疾病(ESRD)病人。CELSENTRI 使用於重度腎功能不足或末期腎疾病(ESRD)病人，只有在未併用強力的 CYP3A 抑制劑或誘導劑之情況下。然而，這些病人使用 CELSENTRI 應該只考慮在無其他替代性治療可選擇時。若重度腎損害或末期腎疾病(ESRD)成人病人使用 300 毫克每天兩次有任何姿勢性低血壓症狀，劑量應調降至 150 毫克每天兩次。

5.4 免疫重建症候群

在合併使用抗反轉錄病毒藥物(包括 maraviroc)治療的病人中曾有發生免疫重建症候群的報告。在合併使用抗反轉錄病毒藥物治療初期，免疫系統有反應的病人可能會對不活躍或殘留的伺機性感染原，諸如鳥型結核菌(*Mycobacterium avium*)、巨細胞病毒(*cytomegalovirus*)、肺囊蟲肺炎(*Pneumocystis jirovecii pneumonia* [舊名：PCP])、結核菌(*tuberculosis*)，或是單純皰疹或帶狀皰疹再度活化等)產生嚴重的發炎反應，此時可能需要進一步的評估與治療。

在免疫重建時，曾有報告發生自體免疫疾病，如葛瑞夫茲氏症(Graves' disease)、多發性肌炎(polymyositis)和格林-巴利症候群(Guillain-Barré syndrome)；然而發生的時間不固定，也可能在開始治療後數個月才發生。

5.5 發生感染的潛在風險

CELSENTRI會對某些免疫細胞上的CCR5輔助接受體產生拮抗的作用，因此可能會增加發生感染的風險。在CELSENTRI的有治療經驗成人受試者第3期研究期間，各治療組中所發生之各類感染或定義為AIDS之C類感染的整體發生率與嚴重度大致相當。雖然CELSENTRI治療組中有些上呼吸道感染的發生率要高於安慰劑組(分別為23%與13%)，但接受CELSENTRI治療之受試者中的肺炎發生率則要比安慰劑組低(2%與5%)。在依曝藥時間校正過後，CELSENTRI治療組中的皰疹病毒感染發生率(每100個病人年數11例)也有較安慰劑組(每100個病人年數8例)高的現象。

在無治療經驗成人受試者之第2 b /3期研究中，AIDS之C類事件的發生率依曝藥時間校正過後，每100個病人曝藥年數CELSENTRI治療組為1.8例，相較於efavirenz治療組為2.4例。

病人在接受 CELSENTRI 治療期間應嚴密監視是否出現感染的跡象。

5.6 發生惡性腫瘤的潛在風險

雖然在使用CELSENTRI期間並未發現惡性腫瘤病例增加的現象，但從作用機制來看，本品可能會影響免疫監視功能，從而升高發生惡性腫瘤的風險。

有治療經驗成人受試者之研究中，對於惡性腫瘤依曝藥時間校正的發生率，每100個病人曝藥年數 CELSENTRI 治療組為 4.6，相較於安慰劑組為 9.3。在無治療經驗成人受試者之研究中，依曝藥時間校正後分別為每100個病人曝藥年數 CELSENTRI 治療組為 1.0，efavirenz 治療組為 2.4。

必須進行長期的追蹤才能更加完整地評估這項風險。

6 不良反應

下列不良反應在本仿單的其它段落中有詳細的說明：

- 肝毒性[參見加框警語、警語及注意事項(5.1)]
- 嚴重皮膚和過敏反應[參見加框警語、警語及注意事項(5.2)]
- 心血管事件[參見警語及注意事項(5.3)]

6.1 臨床試驗經驗

由於臨床試驗的進行條件有很大的差異，在一種藥物之臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率並不能直接和另一種藥物之臨床試驗中的發生率進行比較，可能也無法反映實務中所見的發生率。

在成人受試者中的不良反應

有治療經驗受試者之研究

CELSENTRI的安全性資料主要是以840位在兩項第3期試驗期間曾接受至少一劑CELSENTRI治療的HIV-1感染病人為依據。其中共有426位受試者是接受每天投藥兩次的給藥方式。

治療期間出現之不良事件的評估依據為源自兩項針對感染CCR5趨性HIV-1之受試者所進行之研究(A4001027及A4001028)的綜合數據。在這兩項研究的受試者中，maraviroc的中位治療時間為48週，CELSENTRI每天兩次治療組中的總曝藥時間為309個病人年數，而使用標準背景治療(OBT)之安慰劑治療組則為111個病人年數。受試對象中有89%為男性，有84%為白人，平均年齡為46歲(年齡範圍為17-75歲)。受試者都採用相當於每天一次或兩次maraviroc 300毫克的劑量。

在CELSENTRI每天兩次治療組中，最為常見且發生率高於安慰劑組的不良事件(不考慮導因)為上呼吸道感染、咳嗽、發燒、皮疹及暈眩。在這兩項研究中，接受CELSENTRI每天兩次+最佳背景療法(OBT)治療的受試者因發生不良事件而停藥的比率為5%，在接受安慰劑+OBT治療的受試者中亦為5%。大部份通報的不良事件嚴重度都被判定為輕至中度。以下所陳述的數據乃是CELSENTRI每天兩次治療組中的不良事件發生情形。

在CELSENTRI每天兩次治療組與安慰劑組中，通報發生感染之受試者的總數分別為233例(55%)與84例(40%)。針對CELSENTRI組的曝藥時間較安慰劑組長的情形進行修正之後，這些事件在CELSENTRI每天兩次治療組與安慰劑組中的曝藥時間修正後發生頻率(每100個受試者年數中的發生率)皆為133例。

在CELSENTRI組與安慰劑組中皆有8%的受試者發生暈眩或姿勢性暈眩；其中有2位使用CELSENTRI的受試者(0.5%)永久性地停用CELSENTRI(其中一位是因暈厥，另一位則是因姿勢性低血壓)，並有1位使用安慰劑的受試者(0.5%)因發生暈眩症狀而永久性地停止治療。

根據A4001027與A4001028的資料，於治療期間出現的不良事件(不考慮導因)如表3所示。此表僅列出在使用CELSENTRI治療之受試者中發生率較高且 $\geq 2\%$ 的特定事件；在安慰劑組中之發生率相同或較高的事件並未列於其中。

表 3

於治療期間出現特定不良事件(所有導因)的病人比例

(在研究 A4001027 與 A4001028 (綜合分析，48 週)使用 CELSENTRI 治療者中之發生率 $\geq 2\%$ 且高於安慰劑組的事件)

	CELSENTRI 每天兩次*	曝藥時間修正後發生率 (每 100 個 病人年數) PYE=309**	安慰劑	曝藥時間修正後發生率 (每 100 個 病人年數) PYE=111**
	N=426 (%)		N=209 (%)	
眼睛疾患				

	CELSENTRI 每天兩次*	曝藥時間修正後發生率 (每 100 個病人年數) PYE=309**	安慰劑	曝藥時間修正後發生率 (每 100 個病人年數) PYE=111**
結膜炎	2	3	1	3
眼睛感染、發炎及出現相關的表徵	2	3	1	2
胃腸道疾患				
便秘	6	9	3	6
全身性症狀與投藥部位反應				
發燒	13	20	9	17
疼痛與不適	4	5	3	5
感染與寄生蟲侵染				
上呼吸道感染	23	37	13	27
皰疹感染	8	11	4	8
鼻竇炎	7	10	3	6
支氣管炎	7	9	5	9
毛囊炎	4	5	2	4
尖形濕疣	2	3	1	3
流行性感冒	2	3	0.5	1
中耳炎	2	3	0.5	1
代謝與營養疾患				
食慾失調	8	11	7	13
肌肉骨骼與結締組織疾患				
關節相關徵兆與症狀	7	10	3	5
肌肉疼痛	3	4	0.5	1
良性、惡性及未指明之腫瘤				
良性皮膚贅瘤	3	4	1	3
神經系統疾患				
暈眩/姿勢性暈眩	9	13	8	17
皮膚感覺異常及感覺遲鈍	5	7	3	6
知覺異常	4	6	1	3
意識混亂	4	5	3	6
周邊神經病變	4	5	3	6
精神疾患				
入睡障礙及睡眠維持障礙	8	11	5	10
憂鬱症	4	6	3	5
焦慮症狀	4	5	3	7

	CELSENTRI 每天兩次*	曝藥時間修正後發生率 (每 100 個病人年數) PYE=309**	安慰劑	曝藥時間修正後發生率 (每 100 個病人年數) PYE=111**
腎臟及泌尿系統疾患				
膀胱與尿道症狀	5	7	1	3
尿道相關徵兆與症狀	3	4	1	3
呼吸、胸腔與縱膈疾患				
咳嗽與相關症狀	14	21	5	10
上呼吸道相關徵兆與症狀	6	9	3	6
鼻充血與發炎	4	6	3	5
呼吸異常	4	5	2	5
副鼻窦疾患	3	4	0.5	1
皮膚與皮下組織疾患				
皮疹	11	16	5	11
泌離腺與外分泌腺疾患	5	7	4	7.5
搔癢	4	5	2	4
脂肪分佈異常	3	5	0.5	1
紅斑	2	3	1	2
血管疾患				
血管性高血壓性疾患	3	4	2	4

*相當於300毫克的劑量

** PYE =曝藥病人年數

實驗室檢驗異常

表 4 所示為在接受 CELSENTRI 治療之病人中發生率 $\geq 2\%$ 的於治療期間出現的第 3-4 級實驗室檢驗異常

表 4

實驗室檢驗值的最大變化(不考慮基礎值)

在研究A4001027與A4001028 (綜合分析, 48週)中發生率 $\geq 2\%$ 的第3-4級檢驗異常(ACTG標準)

實驗室參數 建議術語	變化限度	CELSENTRI 每天兩次+OBT N =421* %	安慰劑+OBT N =207* %
天冬胺酸轉胺酶(AST)	>5.0 倍 ULN	4.8	2.9
丙胺酸轉胺酶(ALT)	>5.0 倍 ULN	2.6	3.4
總膽紅素	>2.5 倍 ULN	5.5	5.3
澱粉酶	>2.0 倍 ULN	5.7	5.8
脂解酶	>2.0 倍 ULN	4.9	6.3
絕對嗜中性白血球計數	<750/mm ³	4.3	2.4

ULN=正常值上限

*百分比的計算係以各項實驗室參數的總評估病人數為基礎

無治療經驗受試者之研究

治療期間出現之不良事件

研究 A4001026 為一雙盲、對照性研究，721 位無治療經驗受試者接受 CELSENTRI 300 毫克每日兩次(N=360)或 efavirenz 600 毫克每日一次(N=361)，分別與 zidovudine/lamivudine (Combivir)併用 96 週，根據其資料，不考慮導因於治療期間出現的不良事件如表 5 所示。此表僅列出在使用 CELSENTRI 治療之受試者中發生率較高且≥2%的特定事件；在 efavirenz 組中之發生率相同或較高的事件並未列於其中。

表 5

於治療期間出現特定不良事件(所有導因)的病人比例

(在研究 A4001026 (96 週)中使用 CELSENTRI 治療者中之發生率≥2%且高於 efavirenz 組的事件)

NEC: not elsewhere classified

	CELSENTRI + Zidovudine/Lamivudine 300 毫克每天兩次	Efavirenz + Zidovudine/Lamivudine 600 毫克每天一次
	N=360 (%)	N=361 (%)
血液和淋巴系統疾患		
貧血 NEC	8	5
嗜中性白血球減少症	4	3
耳朵和內耳迷路疾患		
耳朵疾患 NEC	3	2
胃腸道疾患		
胃腸氣脹、鼓脹和膨脹	10	7
胃腸道肌肉張力缺乏和運動機能減弱 NEC	9	5
胃腸道徵兆與症狀 NEC	3	2
全身性症狀與投藥部位反應		
身體溫度感知	3	1
感染與寄生蟲侵染		
上呼吸道感染	32	30
支氣管炎	13	9
皰疹感染	7	6
細菌感染 NEC	6	3
帶狀疱疹/水痘	5	4
癬感染	4	3
下呼吸道和肺感染	3	2
奈瑟氏菌(Neisseria)感染	3	0
病毒感染 NEC	3	2

	CESENTRI + Zidovudine/Lamivudine 300 毫克每天兩次	Efavirenz + Zidovudine/Lamivudine 600 毫克每天一次
肌肉骨骼與結締組織疾患		
關節相關徵兆與症狀	6	5
神經系統疾患		
皮膚感覺異常及感覺遲鈍	4	3
記憶喪失(不包括失智症)	3	1
腎臟及泌尿系統疾患		
膀胱與尿道症狀	4	3
生殖系統和乳房疾患		
勃起和射精狀況和疾患	3	2
呼吸、胸腔與縱膈疾患		
上呼吸道相關徵兆與症狀	9	5
皮膚與皮下組織疾患		
指甲和指甲床狀況(不包括感染與寄生蟲侵染)	6	2
脂肪分佈異常	4	3
瘡瘡	3	2
掉髮	2	1

實驗室檢驗異常

表 6

實驗室檢驗值的最大變化(不考慮基礎值)
發生率≥2%的第3-4級檢驗異常(ACTG標準)

研究 A4001026 (96 週)

實驗室參數 建議術語	變化限度	CESENTRI 300 毫克每天兩次 + Zidovudine/Lamivudine N =353*	Efavirenz 600 毫克每天一次 + Zidovudine/Lamivudine N =350*
		%	%
天冬胺酸轉胺酶(AST)	>5.0x ULN	4.0	4.0
丙胺酸轉胺酶(ALT)	>5.0x ULN	3.9	4.0
肌酸激酶(CK)	>10.0x ULN	3.9	4.8
澱粉酶	>2.0x ULN	4.3	6.0
絕對嗜中性白血球計數	<750/mm ³	5.7	4.9
血紅素	<7.0 g/dL	2.9	2.3

ULN=正常值上限

* N 為實驗室檢驗異常的總評估病人數

百分比的計算係以各項實驗室參數的總評估病人數為基礎。若同一受試者在該治療組中同一實驗室檢驗異常發生次數高於一次，只計算最嚴重的檢驗異常。

臨床研究較不常見的不良事件

下列不良事件曾發生於<2%的使用CELSENTRI或在類似比較藥物治療的病人。在此列出這些事件乃因為它們的嚴重性，以及在使用CELSENTRI治療之病人中的發生率有升高的現象亦或本身就是源自作用機制的潛在風險。若為可歸因於病人之基礎HIV-1感染的事件則未列出。

血液與淋巴系統：骨髓抑制與再生不良性貧血

心臟疾患：不穩定型心絞痛、急性心臟衰竭、冠狀動脈疾病、冠狀動脈阻塞、心肌梗塞、心肌局部缺血

肝膽疾患：肝硬化、肝衰竭、膽汁鬱滯性黃疸、肝門靜脈血栓、黃疸

感染與寄生蟲侵染：心內膜炎、感染性肌炎、病毒性腦膜炎、肺炎、螺旋體感染、敗血性休克、梭狀芽孢桿菌腸炎、腦膜炎

肌肉骨骼與結締組織疾患：肌炎、骨壞死、橫紋肌溶解、血中CK值升高

良性、惡性及未指明之腫瘤(包括囊腫與息肉)：腹部癌、肛門癌、基底細胞癌、鮑恩氏病(原位鱗狀細胞癌)、膽管癌、瀰漫性大型B細胞淋巴瘤、淋巴瘤、肝轉移、食道癌、鼻咽癌、鱗狀細胞癌、皮膚鱗狀細胞癌、舌贅瘤(惡性期未指明)、T細胞型與無細胞型退行性大細胞淋巴瘤、惡性膽管腫瘤、惡性及未指明的內分泌腫瘤

神經系統疾患：腦血管意外、痙攣與癲癇、顫抖(不包括先天性疾患)、臉部麻痺、偏盲、意識喪失、視覺範圍缺陷

6.2 上市後經驗

下列不良事件為 CELSENTRI 核准使用後期間所確立。因為這些反應是由不確定人數的族群主動性通報，無法可靠的評估發生頻率或建立與使用 CELSENTRI 之因果關係。

皮膚與皮下組織疾患

史蒂文生強森症候群，伴隨嗜伊紅性白血球增加與全身症狀的藥物反應，毒性表皮溶解症

7 藥物交互作用

7.1 併用藥物對 Maraviroc 之藥物動力學表現的影響

Maraviroc 是由 CYP3A4 代謝，且也是 P-gp、OATP1B1 和 MRP2 的一種受質，因此，CYP3A4 及 P-gp 的抑制劑和誘導劑和 OATP1B1 及 MRP2 的抑制劑可能會使 maraviroc 藥物動力學表現發生改變。所以，將 maraviroc 和此類藥物併用時可能必須調整劑量[參見用法用量(2)]。

Maraviroc並不建議和聖約翰草(貫葉連翹)或含有聖約翰草的產品合併使用。一般認為，將maraviroc和聖約翰草併用會使maraviroc的濃度大幅降低，這可能會導致血中maraviroc含量未臻理想，繼而造成病毒學反應喪失，並可能引發maraviroc抗藥性。

其它的藥物交互作用相關資訊請參見臨床藥理學(12.3)。

8 特殊族群之使用

8.1 懷孕

風險總結

從APR(抗反轉錄病毒藥物孕婦登錄中心)和案例報告中有限的資料裡，無法得知在懷孕期間服用CELSENTRI的藥物相關生育缺陷和流產的風險。在動物生殖試驗中，服用maraviroc並無觀察到不良發育結果的證據。在大鼠和兔子的器官新生期間，分別投予20倍及5倍人類建議劑量(300毫克每日兩次)系統暴露量(AUC)的劑量。在大鼠產前和產後的發育試驗中，投予母大鼠14倍人類建議劑量(300毫克每日兩次)的系統暴露量(AUC)的劑量。(參見資料)

目前尚不知該族群的主要生育缺陷和流產的背景風險估計值，所有懷孕者都有生育缺陷、流產和其他不良反應的背景風險。在美國的一般族群中，主要生育缺陷和流產的背景風險估計值在臨床上認定的孕婦上大概分別是2%-4%和15%-20%。

資料

動物資料

在口服投予maraviroc於懷孕第6到17日的大鼠(最高達每日每公斤1000毫克)和於懷孕第7到19日的兔子(最高達75毫克每日每公斤)身上，並無觀察到分別20倍和5倍於人類每日建議劑量暴露量(AUC)的劑量下，對胚胎-胎兒發展產生不良反應。在大鼠生產前後的發育試驗中，口服投予每日每公斤達1000毫克的maraviroc於懷孕第6天至產後第20天，子代的發育包括生育力和生殖能力，並未因母體投予約14倍人類每日建議劑量暴露量(AUC)的maraviroc而受到影響。

8.2 授乳

風險總結

美國疾病控制預防中心(CDC)建議，在美國感染HIV-1的母親不要為嬰兒餵哺母乳，以避免產後傳染HIV-1感染的危險。目前對於maraviroc是否會進入人類乳汁、對授乳嬰兒的影響或對乳汁生成的影響均無資料。maraviroc會進入授乳大鼠的乳汁(詳見資料)。由於餵哺母乳的嬰兒可能會發生 1)HIV傳染(在HIV陰性的嬰兒) 2)病毒抗藥性的形成(在HIV陽性的嬰兒) 3)嚴重不良反應(與成人類似)。因此，指示正在服用CELSENTRI的母親不要餵哺母乳。

資料

口服投予單一劑量(每公斤100毫克)的maraviroc於授乳第12天之大鼠，於服藥1小時後，maraviroc和相關代謝物在授乳大鼠的乳汁中達到最高濃度，大約為母體血漿濃度的2.5倍。

8.4 兒童之使用

Maraviroc 在<18 歲之病人中的藥物動力學表現、安全性及療效目前尚未確立。因此，maraviroc 不可用於這個病人群。

8.5 老年人之使用

由於臨床研究中所收錄的65歲(含)以上的受試者並不夠多，因此無法確認其治療反應是否不同於較年輕的受試者。一般而言，對老年病人投予CELSENTRI時都應謹慎，也要考慮老年人較常併有肝腎功能減退、合併症以及使用其它藥物治療的情形。

8.6 腎功能損害

對腎功能損害成人病人($\text{CrCl} \leq 80 \text{ mL/min}$)之CELSENTRI建議劑量是依據對不同程度腎功能損害和健康成人受試者執行之一個藥物動力學研究結果。目前尚無maraviroc用於腎功能損害的小兒族群研究。輕度至中度腎功能損害之小兒族群的特定劑量尚無足夠資料可建議(參見特殊族群之使用 8.4)。CELSENTRI禁用於嚴重腎功能損害或接受定期洗腎且服用強力CYP3A抑制劑之末期腎疾病(ESRD)之小兒族群(參見禁忌症 4)。

Maraviroc的藥物動力學在輕至中度腎功能損害成人受試者是與正常腎功能受試者相似的[參見臨床藥理學(12.3)]。於第3期臨床研究，有限的輕至中度腎功能損害成人受試者(分別為 $n=131$ 和 $n=12$)與正常腎功能受試者接受相同的CELSENTRI劑量。這些受試者與正常腎功能受試者並無明顯不同的不良事件數據。

若無併用強力的CYP3A抑制劑或誘導劑之重度腎功能損害或末期腎疾病(ESRD)成人病人，使用CELSENTRI 300毫克每天兩次時發生任何姿態性低血壓症狀，劑量應調降至150毫克每天兩次。沒有對於重度腎功能損害或末期腎疾病(ESRD)病人併用強力的CYP3A抑制劑或誘導劑之研究。因此，CELSENTRI禁用於此類病人亦無CELSENTRI的建議劑量，[參見用法用量(2.2)、禁忌(4)、警語及注意事項(5.3)、臨床藥理學(12.3)]。

8.7 肝功能損害

由於maraviroc主要係經由肝臟代謝，因此，對併有肝功能損害的病人投予本品，maraviroc的濃度可能會升高。當CELSENTRI 150毫克併用強力的CYP3A抑制劑，相較300毫克無併用強力的CYP3A抑制劑，前者之maraviroc濃度較高。因此，中度腎功能損害接受CELSENTRI 150毫克併用強力的CYP3A抑制劑的病人應該密切監控maraviroc相關的不良事件。目前尚未曾針對併有嚴重肝功能損害的病人進行過maraviroc的研究[參見警語及注意事項(5.1)，臨床藥理學(12.3)]。

10. 過量

在臨床研究中曾使用過的最高單一劑量為1200毫克。具劑量限制性的不良反應為在600毫克之劑量下出現的姿勢性低血壓。雖然使用CYP3A誘導劑但未併用CYP3A抑制劑之病人的CESENTRI建議劑量為600毫克每天兩次，但因代謝作用增強的緣故，此劑量仍為適當的劑量。

在狗與猴子的研究中發現，當血中濃度分別為人類在每天兩次300毫克等效劑量之預期曝藥量下所達到之預期血中濃度的6倍與12倍時，QT間期有延長的現象。不過，在針對有治療經驗之HIV病人使用建議劑量之maraviroc治療的研究中，或是在一項特別針對maraviroc延長QT間期之可能性進行評估的藥物動力學研究中，皆未發現任何明顯的QT間期延長現象[參見臨床藥理學(12.2)]。

Maraviroc過量時並沒有特定的解毒劑。過量時的處置方式應為一般性的支持療法，包括使病人保持仰臥，並仔細評估病人的生命徵象、血壓及心電圖。

可採用投予活性炭的方式來幫助排除尚未吸收的藥物。在試驗中，利用血液透析來移除maraviroc在併有ESRD之病人上只有極小的幫助。

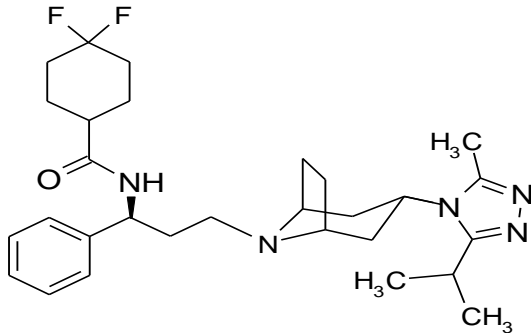
11. 產品說明

CESENTRI (maraviroc)是一種可阻斷人類CCR5與HIV-1 gp120間之交互作用的選擇性、緩慢可逆性、小分子拮抗劑。阻斷此交互作用可遏阻具CCR5趨性的HIV-1進入細胞。

CESENTRI為口服膜衣錠，內含150或300毫克的maraviroc和下列非活性成分：微晶纖維素、磷酸氫鈣(無水)、甘醇酸澱粉鈉及硬脂酸鎂。膜衣[Opadry II Blue (85G20583)]中含有FD & C藍色2號鋁麗基、大豆卵磷脂、聚乙二醇(macrogol 3350)、聚乙烯醇、滑石及二氧化鈦。

Maraviroc的化學式為4,4-difluoro-*N*-{(1*S*)-3-[*exo*-3-(3-isopropyl-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-4-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-phenylpropyl}cyclohexanecarboxamide。

其分子式為C₂₉H₄₁F₂N₅O，結構式則為：



Maraviroc為白色至灰白色的粉末，其分子量為513.67。在生理pH範圍(pH 1.0至7.5)內極易溶解。

12. 臨床藥理學

12.1 作用機制

Maraviroc 是一種 HIV-1 抗病毒藥物 [參見微生物學(12.4)]。

12.2 藥效學

有治療經驗受試者之曝藥量療效反應關係

研究人員曾針對研究 A4001027 與 A4001028 中的 973 位有併用不同最佳化背景療法的有治療經驗的 HIV-1 感染病人評估 maraviroc、模擬血中谷值濃度 (C_{min}) (每位病人在最多 7 次的回診中共採集 1-9 次血液樣本) 與病毒學治療反應間的關聯性。結果發現, C_{min} 、基礎病毒量、基礎 $CD4^+$ 細胞計數及整體敏感性分數 (OSS) 乃是病毒學治療成功 (virologic success) (定義為第 24 週時的病毒量 <400 copies/mL) 的重要預測因子。表 7 所示為 150 毫克每天兩次治療組與 300 毫克每天兩次治療組中在各個 C_{min} 四分位數範圍內達到病毒學治療成功效果的受試者比例 (%)。

表 7 在各個 C_{min} 四分位數範圍內 (Q1-Q4) 達到病毒學治療成功效果的有治療經驗受試者

	150 毫克 BID (併用 CYP3A 抑制劑)			300 毫克 BID (未併用 CYP3A 抑制劑)		
	n	C_{min} 中位數	病毒學治療成功受試者比例 (%)	n	C_{min} 中位數	病毒學治療成功受試者比例 (%)
安慰劑	160	-	30.6	35	-	28.6
Q1	78	33	52.6	22	13	50.0
Q2	77	87	63.6	22	29	68.2
Q3	78	166	78.2	22	46	63.6
Q4	78	279	74.4	22	97	68.2

無治療經驗成人受試者之曝藥量療效反應關係

針對研究 A4001026 中的 294 位接受 maraviroc 300 毫克每天兩次併用 zidovudine/lamivudine 的無治療經驗的 HIV-1 感染病人, 評估 maraviroc、模擬血中谷值濃度 (C_{min}) (每位病人在最多 8 次的回診中共採集 1-12 次血液樣本) 與病毒學治療反應間的關聯性。表 8 所示為 300 毫克每天兩次治療組在各個 C_{min} 四分位數範圍內第 48 週達到病毒學治療成功效果 <50 copies/mL 的受試者比例 (%)。

表 8 在各個 C_{min} 四分位數範圍內 (Q1-Q4) 達到病毒學治療成功效果的無治療經驗受試者

300 毫克每天兩次			
	n	C_{min} 中位數	病毒學治療成功受試者比例 (%)
Q1	75	23	57.3
Q2	72	39	72.2
Q3	73	56	74.0
Q4	74	81	83.8

在 Q1 範圍內的 75 位受試者中, 18 位 (24%) 有至少一次無測得 maraviroc 濃度, Q3 範圍和 Q4 範圍內分別為 73 位受試者中 1 位與 74 位受試者中 1 位。

對心電圖的影響

一項安慰劑對照性、隨機、交叉研究曾針對健康的男性及女性志願者評估三種單一口服劑量之 maraviroc 和 moxifloxacin 對 QT 間期的影響。投予 100、300 及 900 毫克的 maraviroc 之後, QTc 相對於基礎值的安慰劑修正後平均最大增加幅度 (upper 1-sided

95% CI)分別為-2 (0)、-1 (1)和1 (3)毫秒，而moxifloxacin 400毫克組則為13 (15)毫秒。各組中皆無任何受試者的QTc相對於基礎值的增加幅度達到≥60毫秒的程度。也沒有任何受試者出現間期超過可能具臨床關聯性之閾值(500毫秒)的現象。

12.3 藥物動力學

表9 Maraviroc於成人的藥物動力學參數平均值

	Maraviroc劑量	N	AUC ₁₂ (ng.h/mL)	C _{max} (ng/mL)	C _{min} (ng/mL)
健康志願者(第1期研究)	300 毫克每天兩次	64	2908	888	43.1
無症狀的HIV病人(第2a期研究)	300 毫克每天兩次	8	2550	618	33.6
有治療經驗的HIV受試者(第3期研究)*	300 毫克每天兩次	94	1513	266	37.2
	150 毫克每天兩次 (+CYP3A 抑制劑)	375	2463	332	101
無治療經驗的HIV受試者(第2b/3期研究)*	300 毫克每天兩次	344	1865	287	60

*估計曝藥量較其它研究低，可能是因為少數的抽樣、食物影響、病人順從性及併用藥物的緣故。

吸收

對未受感染的志願者單次口服投予 1-1200 毫克的劑量之後，可於 0.5-4 小時後達到 maraviroc 的尖峰血中濃度。在此劑量範圍內，口服 maraviroc 的藥物動力學表現並未與劑量成比例。

100毫克劑量的絕對生體可用率為23%，300毫克的預估生體可用率則為33%。Maraviroc乃是排出轉運體P糖蛋白的受質。

食物對口服吸收的影響

在健康成人受試者中，將 300 毫克錠劑和高脂早餐併服會使 maraviroc 的 C_{max} 和 AUC 降低 33%。在錠劑劑型的研究中發現，在較高劑量時會減少食物效應。在探討 maraviroc 之療效/抗病毒活性與安全性的成人研究中並無飲食限制[參見臨床研究(14)]。

分佈

Maraviroc 會與人類的血漿蛋白結合(約 76%)，並且對白蛋白和α1 酸性糖蛋白具有中度的親和力。Maraviroc 的分佈體積約為 194 公升。

排除

代謝

人體研究和利用人類肝臟微粒體及表現酵素所進行的體外研究顯示，maraviroc 主要是透過細胞色素 P450 系統的作用代謝成基本上不具抗 HIV-1 活性的代謝物。體外研究顯示，CYP3A4 乃是 maraviroc 的主要代謝酵素。體外研究也顯示，多形性酵素 CYP2C9、CYP2D6 和 CYP2C19 並不會明顯促進 maraviroc 的代謝。

單次口服投予300毫克的^[14C]-maraviroc之後，主要的循環中成分為maraviroc (約佔42%的藥物相關放射活性)。人體中最主要的循環中代謝產物是一種經N位脫烷作用

後所形成的二級胺(約佔22%的放射活性)。這種極性代謝產物並不具任何明顯的藥理活性。其它的代謝產物皆為單氧化作用後的產物，且僅佔一小部份的血中藥物相關放射活性。

排泄

對健康受試者口服投藥至達到穩定狀態之後的maraviroc終端半衰期為14-18小時。研究人員曾利用300毫克以¹⁴C標識的maraviroc進行一項質量平衡/排泄研究。在168小時期間，經由尿液回收的放射標識物約佔20%，經由糞便回收者約佔76%。出現於尿液(平均為總劑量的8%)和糞便(平均為總劑量的25%)中的主要成分皆為maraviroc。其餘則是以代謝產物的形式排出。

特殊族群

肝功能損害病人

Maraviroc 主要係經由肝臟代謝與排除。有一項研究曾針對併有輕度(Child-Pugh Class A, n=8)、中度(Child-Pugh Class B, n=8)肝功能損害的受試者及健康受試者(n=8)比較投予單劑 300 毫克之劑量後的藥物動力學表現。結果顯示，相較於肝功能正常的受試者，併有輕度肝功能損害之受試者的平均 C_{max} 與 AUC 分別要高出 11% 與 25%，在併有中度肝功能損害的受試者中則分別要高出 32% 與 46%。這些變化並不一定需要調整劑量。但由於將 CELSENTRI 150 毫克與強力的 CYP3A 抑制劑合併投予時所達到的 maraviroc 濃度要比投予 300 毫克但未併用 CYP3A 抑制劑時還高，因此，對併有中度肝功能損害又同時使用 CELSENTRI 150 毫克及強力的 CYP3A 抑制劑治療的病人，應予以嚴密監視，以防發生 maraviroc 相關不良事件。目前尚未研究過 maraviroc 在併有嚴重肝功能損害之受試者中的藥物動力學表現[參見警語及注意事項(5.1)]。

腎功能損害病人

有一項研究曾針對具有重度腎功能損害(CrCl <30 mL/min, n=6)、末期腎疾病(ESRD)(n=6)的成人受試者及健康受試者(n=6)比較投予單劑300毫克CELSENTRI單一劑量後的藥物動力學表現。結果顯示，相較於腎功能正常的受試者，併有重度腎功能損害之受試者的平均C_{max}與AUC_{inf}分別要高出2.4倍與3.2倍，在併有末期腎疾病的受試者中則分別要高出1.7倍與2.0倍。對併有末期腎疾病的受試者而言，血液透析對maraviroc清除與曝藥有極小的影響。觀察併有重度腎功能損害和末期腎疾病的受試者，其曝藥量落於健康正常腎功能志願者先前的CELSENTRI 300毫克單一劑量研究範圍內。然而，於此研究中，正常腎功能受試者maraviroc曝藥量比先前的研究低了百分之五十。依據此研究之結果，接受CELSENTRI未併用強力的CYP3A抑制劑或誘導劑的腎功能損害病人建議不需要調整劑量。不過，若重度腎功能損害或末期腎疾病(ESRD)病人，使用CELSENTRI 300毫克每天兩次時發生任何姿態性低血壓症狀，劑量應調降至150毫克每天兩次[參見用法用量(2.2)、警語及注意事項(5.3)]。

另外，有一項研究針對輕度腎功能損害(CrCl >50 mL/min和≤80 mL/min, n=6)、中度腎功能損害(CrCl ≥30 mL/min和≤50 mL/min, n=6)的受試者及腎功能正常健康受

試者(n=6)比較多次投予CELSENTRI併用 saquinavir/ritonavir 1000/100毫克每天兩次(併用強力的CYP3A抑制劑)連續7天後的藥物動力學表現。受試者接受150毫克CELSENTRI不同給藥頻率(健康志願者-每12小時；輕度腎功能損害-每24小時；中度腎功能損害-每48小時)。相較於健康志願者(每12小時給藥)，併有輕度腎功能損害之受試者(每24小時給藥)的平均AUC_{tau}、C_{max}與C_{min}分別要高出50%、高出20%與低於43%，併有中度腎功能損害之受試者(每48小時給藥)的平均AUC_{tau}、C_{max}與C_{min}分別要高出16%、低於29%與低於85%。依據此研究之結果，輕度或中度腎功能損害病人建議不需要調整劑量[參見用法用量(2.2)]。

老年病人

尚未完全評估老年族群(65歲以上)的maraviroc藥物動力學。根據maraviroc群體藥物動力學分析，在65歲以下的族群，年紀並無臨床相關的效應(參見特殊族群之使用8.5)。

種族和性別

依照群體藥物動力學和兩個針對種族的臨床CYP3A5基因型分析顯示，對於種族或性別，無劑量調整建議。

藥物交互作用研究

併用藥物對Maraviroc之藥物動力學表現的影響

Maraviroc乃是CYP3A4和P-gp的作用受質，因此，這些酵素/轉運體的抑制劑和誘導劑可能會使其藥物動力學表現發生改變。CYP3A4/P-gp的抑制劑，如ketoconazole、boceprevir、lopinavir/ritonavir、ritonavir、darunavir/ritonavir、saquinavir/ritonavir及atazanavir ±ritonavir，都會升高maraviroc的C_{max}和AUC [參見表10]。CYP3A4和/或P-gp誘導劑，如rifampin、etravirine與efavirenz，則會降低maraviroc的C_{max}和AUC [參見表10]。儘管沒有研究，預期強力CYP3A4和/或P-gp誘導劑如carbamazepine、phenobarbital和phenytoin會降低maraviroc的濃度。依照體外試驗結果，maraviroc也是OATP1B1和MRP2的受質，因此這些轉運體的抑制劑可能會影響其藥物動力學。

Tipranavir/ritonavir (CYP3A抑制劑/P-gp誘導劑的淨作用)並不會影響maraviroc的穩定狀態藥物動力學表現[參見表10]。Co-trimoxazole與tenofovir並不會影響maraviroc的穩定狀態藥物動力學表現。

表10：併用藥物對Maraviroc之藥物動力學表現的影響

併用藥物和劑量	N	Maraviroc 劑量	使用/未使用併用藥物時之 maraviroc 藥物動力學 參數的比率(90% CI) (無任何影響=1.00)		
			C _{min}	AUC _{tau}	C _{max}
CYP3A 及(或) P-gp 的抑制劑					
Ketoconazole 400毫克QD	12	100毫克BID	3.75 (3.01, 4.69)	5.00 (3.98, 6.29)	3.38 (2.38, 4.78)
Ritonavir 100毫克BID	8	100毫克BID	4.55 (3.37, 6.13)	2.61 (1.92, 3.56)	1.28 (0.79, 2.09)

併用藥物和劑量	N	Maraviroc 劑量	使用/未使用併用藥物時之 maraviroc 藥物動力學 參數的比率(90% CI) (無任何影響=1.00)		
Saquinavir (軟膠囊) /ritonavir 1000 毫克/100 毫克 BID	11	100 毫克 BID	11.3 (8.96, 14.1)	9.77 (7.87, 12.14)	4.78 (3.41, 6.71)
Lopinavir/ritonavir 400毫克/100毫克BID	11	300 毫克 BID	9.24 (7.98, 10.7)	3.95 (3.43, 4.56)	1.97 (1.66, 2.34)
Atazanavir 400毫克QD	12	300 毫克 BID	4.19 (3.65, 4.80)	3.57 (3.30, 3.87)	2.09 (1.72, 2.55)
Atazanavir/ritonavir 300毫克/100毫克QD	12	300 毫克 BID	6.67 (5.78, 7.70)	4.88 (4.40, 5.41)	2.67 (2.32, 3.08)
Darunavir/ritonavir 600 毫克/100 毫克 BID	12	150 毫克 BID	8.00 (6.35, 10.1)	4.05 (2.94, 5.59)	2.29 (1.46, 3.59)
Boceprevir 800 毫克 TID	14	150 毫克 BID	2.78 (2.40, 3.23)	3.02 (2.53, 3.59)	3.33 (2.54, 4.36)
Elvitegravir/ritonavir 150 毫克/100 毫克 QD	11	150 毫克 BID	4.23 (3.47, 5.16)	2.86 (2.33, 3.51)	2.15 (1.71, 2.69)
CYP3A 及(或) P-gp 的誘導劑					
Efavirenz 600毫克QD	12	100毫克BID	0.55 (0.43, 0.72)	0.552 (0.492, 0.620)	0.486 (0.377, 0.626)
Efavirenz 600毫克QD	12	200毫克BID (+efavirenz): 100毫克BID (單獨)	1.09 (0.89, 1.35)	1.15 (0.98, 1.35)	1.16 (0.87, 1.55)
Rifampicin 600毫克QD	12	100毫克BID	0.22 (0.17, 0.28)	0.368 (0.328, 0.413)	0.335 (0.260, 0.431)
Rifampicin 600毫克QD	12	200毫克BID (+rifampicin): 100毫克BID (單獨)	0.66 (0.54, 0.82)	1.04 (0.89, 1.22)	0.97 (0.72, 1.29)
Etravirine 200 毫克BID	14	300毫克BID	0.609 (0.53, 0.71)	0.468 (0.38, 0.58)	0.400 (0.28, 0.57)
Nevirapine* 200毫克BID (+lamivudine 150毫克BID、 tenofovir 300毫克QD)	8	300毫克SD	-	1.01 (0.65, 1.55)	1.54 (0.94, 2.51)
CYP3A 及(或) P-gp 的抑制劑與誘導劑					
Lopinavir/ritonavir+efavirenz 400毫克/100毫克BID+600毫 克QD	11	300毫克BID	6.29 (4.72, 8.39)	2.53 (2.24, 2.87)	1.25 (1.01, 1.55)

併用藥物和劑量	N	Maraviroc 劑量	使用/未使用併用藥物時之 maraviroc 藥物動力學 參數的比率(90% CI) (無任何影響=1.00)		
Saquinavir(軟膠囊) /ritonavir+efavirenz 1000毫克/100毫克BID+600 毫克QD	11	100毫克BID	8.42 (6.46, 10.97)	5.00 (4.26, 5.87)	2.26 (1.64, 3.11)
Darunavir/ritonavir +etravirine 600毫克/100毫克BID+200毫 克BID	10	150毫克BID	5.27 (4.51, 6.15)	3.10 (2.57, 3.74)	1.77 (1.20, 2.60)
Fosamprenavir/ritonavir 700 毫克/100 毫克 BID	14	300毫克BID	4.74 (4.03, 5.57)	2.49 (2.19, 2.82)	1.52 (1.27, 1.82)
Fosamprenavir/ritonavir 1,400 毫克/100 毫克 QD	14	300毫克QD	1.80 (1.53, 2.13)	2.26 (1.99, 2.58)	1.45 (1.20, 1.74)
Tipranavir/ritonavir 500毫克/200毫克BID	12	150毫克BID	1.80 (1.55, 2.09)	1.02 (0.850, 1.23)	0.86 (0.61, 1.21)
其他					
Raltegravir 400毫克BID	17	300毫克BID	0.90 (0.85, 0.96)	0.86 (0.80, 0.92)	0.79 (0.67, 0.94)

***和歷史數據相比較的結果**

Maraviroc 對併用藥物之藥物動力學表現的影響

Maraviroc不太可能會抑制透過下列細胞色素P酵素(CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19及CYP3A)進行代謝之藥物的代謝作用或抑制OATP1B1的吸收或MRP2的排除，因為體外試驗顯示，在臨床相關濃度下，maraviroc並不會抑制這些酵素或轉運體的活性。體外試驗顯示，maraviroc並不會誘導CYP1A2。另外，體外試驗顯示在臨床相關的濃度下，maraviroc不會抑制也不是任何主要腎吸收抑制劑(OAT1, OAT3, OCT2, OCTN1和OCTN2)的受質。

體外試驗的結果顯示，maraviroc 會抑制腸道中的 P 糖蛋白。然而，maraviroc 不會顯著影響體內 digoxin 的藥動學資料，表示臨床上 maraviroc 可能不會顯著抑制或誘導 P 糖蛋白。

研究人員曾針對maraviroc和其它可能會合併使用或常用於作為藥物動力學交互作用測試劑的藥物進行藥物交互作用研究[參見表10]。

合併使用一天兩次fosamprenavir 700毫克/ritonavir 100毫克和maraviroc 300毫克會降低amprenavir 36%的C_{min}和 35%的AUC。

合併使用一天一次fosamprenavir 1400毫克/ritonavir 100毫克和maraviroc 300毫克會降低amprenavir 15%的 C_{min} 和 30%的AUC。當一天兩次CELESENTRI 150mg合併使用一天兩次或一天一次的fosamprenavir /ritonavir劑量，都不需要做劑量調整。當併用CELESENTRI時，Fosamprenavir和ritonavir應一起服用。

Maraviroc並不會顯著影響elvitegravir、boceprevir、zidovudine或lamivudine的藥物動力學表現。Maraviroc降低raltegravir的 C_{min} 與AUC分別為27%和37%，並無臨床性意義。Maraviroc對midazolam、口服避孕藥ethinylestradiol及levonorgestrel的藥物動力學表現都不會造成任何具臨床關聯性的影響，也不會影響尿中的 6β -hydroxycortisol/cortisol比值，這表示在體內並不會產生CYP3A誘導作用。體內研究顯示，在300毫克每天兩次或較低的劑量下，maraviroc並不會影響debrisoquine的代謝比率(MR)，此外，在體外試驗中也不會引發CYP2D6抑制作用，除非濃度 $>100\mu\text{M}$ 。不過，在600毫克每天一次的劑量下，debrisoquine MR會較基礎值升高234%，這表示在較高的劑量下可能會產生CYP2D6抑制作用。

12.4 微生物學

作用機制

Maraviroc是一種治療類別稱為CCR5輔助接受體拮抗劑的藥物。Maraviroc會選擇性地與出現於細胞膜上的人類化學激素接受體CCR5相結合，從而遏阻HIV-1 gp120與CCR5間的交互作用，具CCR5趨性的HIV-1必須經過這種交互作用才能進入細胞。但maraviroc並無法抑制具CXCR4趨性與具雙重趨性之HIV-1進入細胞的作用。

細胞培養試驗中的抗病毒活性

Maraviroc可抑制具CCR5趨性之實驗室病毒株與急性末梢血液白血球感染模型中之主要HIV-1分離株的複製作用。在細胞培養試驗中，maraviroc對HIV-1之M族分離株(亞型A-J與循環重組亞型AE)與O族分離株的平均 EC_{50} 值(50%有效的濃度)為0.1至4.5 nM (0.05至2.3 ng/mL)。

在細胞培養試驗中和其它抗反轉錄病毒藥物併用的結果顯示，將maraviroc與NNRTIs (delavirdine、efavirenz和nevirapine)、NRTIs (abacavir、didanosine、emtricitabine、lamivudine、stavudine、tenofovir、zalcitabine和zidovudine)或蛋白酶抑制劑(amprenavir、atazanavir、darunavir、indinavir、lopinavir、nelfinavir、ritonavir、saquinavir和tipranavir)合併使用並不會出現不相容的現象。Maraviroc和HIV-1 gp41融合抑制劑enfuvirtide併用不會產生拮抗的效果。Maraviroc並無法有效對抗具CXCR4趨性與具雙重趨性的病毒(EC_{50} 值 $>10\mu\text{M}$)。目前尚未評估過maraviroc對HIV-2的抗病毒活性。

細胞培養試驗中的抗藥性

在細胞培養試驗中，兩種具CCR5趨性的病毒(CC1/85與RU570)在連續傳代(serial passage)之後，曾篩選出對maraviroc之敏感性降低的HIV-1變異株。這些對maraviroc具抗藥性的病毒仍保有CCR5趨性，並且未發現任何由CCR5趨性病毒轉變成CXCR4利用型病毒的跡象。發生於HIV-1外鞘醣蛋白(gp160) V3環區之A316T

與I323V (HXB2編號)位置的兩個胺基酸殘基取代反應已證實乃是HIV-1分離株CC1/85形成maraviroc抗藥性表現型所必需的反應。在RU570分離株中，引發maraviroc抗藥性的則是發生於V3環區的3-胺基酸殘基ΔQAI (HXB2位置315-317)刪除反應。目前並不確知在細胞培養試驗篩選出來之maraviroc抗藥性病毒株中所發現的特定gp120取代現象和臨床maraviroc抗藥性間的關聯性。具maraviroc抗藥性之病毒的表現型特徵為濃度反應曲線顯示未能達到表現型藥物分析中的100%抑制效果，而非EC₅₀值升高。

細胞培養試驗中的交叉抗藥性

在細胞培養試驗中，maraviroc對具有NRTIs、NNRTIs、PIs及gp41融合抑制劑enfuvirtide抗藥性的HIV-1臨床分離株仍可產生抗病毒活性(EC₅₀值為0.7至8.9 nM [0.36至4.57 ng/mL])。在細胞培養試驗中出現的maraviroc抗藥性病毒對enfuvirtide與蛋白酶抑制劑saquinavir仍具感受性。

臨床抗藥性

使用maraviroc時出現病毒學治療失敗的結果可能是病毒對maraviroc具有基因型或表現型抗藥性所致，也可能是使用maraviroc治療前即已存在但未檢出的CXCR4利用型病毒過度生長所致(參見下文的趨性)，也可能是由於背景治療藥物的抗藥性(表11)或maraviroc低曝藥導致[參見臨床藥理學(12.2)]。

有抗反轉錄病毒藥物治療經驗之成人受試者(研究A4001027和A4001028)

曾在使用含maraviroc療法治療CCR5趨性病毒結果失敗的有治療經驗之受試者(n=58)的48週資料中發現22株對maraviroc之敏感性降低的病毒，其在表現型藥物分析中的特徵為濃度反應曲線顯示未能達到100%抑制的效果。此外，在這些治療失敗的受試者中，有2位受試者的CCR5趨性病毒maraviroc EC₅₀值在治療失敗時已達到增加≥3倍的程度。

針對其中15株病毒的gp120編碼區域進行序列分析的結果發現，它們都是在不同的V3環區發生獨特模式的多重胺基酸取代反應。有7位maraviroc敏感性降低的受試者是V3環區的胺基酸位置308或323(HXB2編號)發生變化。發生於gp120之V3環區外部的取代作用可能也會促使其對maraviroc的敏感性降低。

無抗反轉錄病毒藥物治療經驗之成人受試者(研究A4001026)

無治療經驗之受試者使用CELSENTRI，相較於使用efavirenz，有較多的病毒學治療失敗和對背景治療藥物較多的治療抗藥性(表11)。

表 11 無治療經驗研究 A4001026 對於只感染 CCR5 趨性病毒使用增強敏感度趨性分析篩檢，maraviroc 或 efavirenz 和背景藥物抗藥性之發展

	Maraviroc	Efavirenz
資料組全部人數 (As-Treated)	273	241
全部病毒學治療失敗 (As-Treated)	85(31%)	56 (23%)
以基礎線之後基因型和表現型資料評估病毒學治療失敗	73	43
• Lamivudine 抗藥性	39 (53%)	13 (30%)

• Zidovudine 抗藥性	2 (3%)	0
• Efavirenz 抗藥性	--	23 (53%)
• 對 maraviroc 之表現型抗藥性*	19 (26%)	

*包括 CXCR4 或雙重/混合趨性失敗之受試者，因為這些病毒對 maraviroc 無實際的感受性。

對無治療經驗之受試者的 96 週資料進行 as-treated 分析，32 位受試者在使用含 maraviroc 療法治療 CCR5 趨性病毒結果失敗，且在治療失敗時有趨性結果。這些治療失敗的受試者中有 7 位顯示有 maraviroc 表現型抗藥性，其定義為濃度反應曲線顯示未能達到 95% 抑制的效果。有 1 位受試者的 maraviroc EC₅₀ 值在治療失敗時已達到增加 ≥3 倍的程度。6 至 7 位受試者有執行外套膜 V3 環區的胺基酸序列的病毒株分析，V3 環區的胺基酸序列改變於每位受試者皆不一樣，即使是感染相同的病毒分化枝仍顯示對於 maraviroc 的抗藥性有多種不同的途徑。CCR5 趨性病毒治療失敗但未偵測到 maraviroc 敏感性轉變的受試者未評估具基因型抗藥性。使用含 maraviroc 療法治療 CCR5 趨性病毒結果失敗的 32 位受試者，其中 20 位 (63%) 對此療法的背景藥物 (lamivudine、zidovudine) 也具基因型和/或表現型抗藥性。

趨性

對於有治療經驗和無治療經驗之受試者，開始治療前檢測出 CXCR4 利用型病毒與 maraviroc 的病毒學治療反應降低有關。

有抗反轉錄病毒藥物治療經驗之受試者 (A4001027 和 A4001028 試驗)

在大部份的 maraviroc 治療失敗病例中通常都可檢出在治療前之趨性分析中並未檢出的 CXCR4 利用型 (即具 CXCR4 趨性或具雙重/混合趨性) 病毒。在使用 maraviroc 治療失敗的受試者中，約有 55% 在治療失敗時檢出 CXCR4 利用型病毒，在安慰劑組的出現治療失敗現象的受試者中則只有 9% 檢出此類病毒。為探討治療期間出現之 CXCR4 利用型病毒的可能起源，研究人員曾針對取自 20 位於治療失敗時檢出 CXCR4 利用型病毒之代表性受試者 (16 位受試者來自 maraviroc 治療組，4 位受試者來自安慰劑組) 的病毒進行詳細的病毒株分析。從胺基酸序列差異及譜系學資料的分析結果來看，這些受試者中的 CXCR4 利用型病毒應係源自治療前即已存在但在趨性分析 (以人口為基礎的分析) 中並未檢出的少量 CXCR4 利用型病毒，而非 CCR5 趨性病毒因病毒內部發生突變而轉變成 CXCR4 利用型病毒 (輔助接受體轉換) 所致。

在開始治療前如果檢出 CXCR4 利用型病毒，maraviroc 的病毒學治療反應便會出現降低的現象。此外，在使用 maraviroc BID 治療 48 週結果失敗且檢出 CXCR4 利用型病毒的受試者中，CD4⁺ 細胞計數的中位升高幅度 (+41 cells/mm³) 要比治療失敗且檢出 CCR5 趨性病毒的受試者 (+162 cells/mm³) 小。在安慰劑組的治療失敗受試者中，CD4⁺ 細胞計數的中位升高幅度為 +7 cells/mm³。

無抗反轉錄病毒藥物治療經驗之受試者 (A4001026 試驗)

無抗反轉錄病毒藥物治療經驗受試者的一個 96 週研究，14% (12/85) 利用增強敏感度之趨性分析 (Trofile) 檢出具只有 CCR5 趨性病毒而以 maraviroc 治療失敗者，在治療失敗時有 CXCR4 利用型病毒感染。於一個 Phase 2a 單一治療研究，對 2 位以 maraviroc 治療 10 天後檢出有 CXCR4 利用型病毒之先前無抗反轉錄病毒藥物治療經驗受試者

進行詳細的病毒株分析。與有抗反轉錄病毒藥物治療經驗受試者詳細的病毒株分析一致，CXCR4利用型病毒應係源自治療前即已存在但並未檢出的CXCR4利用型病毒。以增強敏感度之趨性分析篩檢，與以原始的趨性分析相比較，前者降低了具CXCR4或雙重/混合趨性病毒造成的maraviroc病毒學治療的失敗數，由24降至12。全部除了1位(11/12)有CXCR4或雙重/混合趨性病毒而以maraviroc治療失敗者，在治療失敗時也對背景治療藥物lamivudine產生基因型和表現型抗藥性治療失敗。33%(4/12)受試者發展出zidovudine相關抗藥性取代作用。

基礎期有CCR5趨性病毒但maraviroc治療失敗檢出CXCR4利用型病毒者，其CD4⁺細胞計數的中位升高幅度+113 cells/mm³；治療失敗且檢出CCR5趨性病毒的受試者之升高幅度為+135 cells/mm³。efavirenz組治療失敗的受試者升高幅度為+95 cells/mm³。

13. 非臨床毒性學

13.1 致癌性、致突變性與生育力損害

致癌性

研究人員曾針對rasH2基因轉殖小鼠進行長期口服致癌性研究(6個月)，也曾針對大鼠進行長達96週(母大鼠)與104週(公大鼠)的口服致癌性研究。在投予1500 mg/kg/day之劑量的小鼠中，以及投予900 mg/kg/day之劑量的公大鼠與母大鼠中，均未發現任何與藥物相關的腫瘤發生率升高的現象。大鼠中的最高曝藥量約為人類在300毫克每天兩次的HIV-1感染治療劑量下所達到之曝藥量的11倍。

致突變性

在細菌回復突變試驗(以 *Salmonella* 及 *E. coli* 所進行的 Ames 試驗)、以人類淋巴球所進行的染色體變異試驗、以及大鼠骨髓微核試驗中，maraviroc 皆未出現基因毒性。

生育力損害

在較人類於 300 毫克每天兩次之建議劑量下所達到之曝藥量高出約 20 倍的曝藥量(AUC)下，maraviroc 並不會損害公大鼠或母大鼠的交配能力或生育力，也不會對服藥之公大鼠的精子造成任何影響。

14. 臨床研究

14.1 成人受試者的臨床試驗

CESENTRI之臨床療效與安全性的依據為三項於感染CCR5趨性HIV-1的成人受試者之研究的數據分析結果：A4001027及A4001028這兩項研究的對象為有抗反轉錄病毒藥物治療經驗的成人受試者。而A4001026研究的對象為無抗反轉錄病毒藥物治療經驗的成人受試者。另外並有一項針對感染雙重/混合趨性HIV-1且有抗反轉錄

病毒藥物治療經驗之成人受試者所進行的24週研究(A4001029)可做為這些研究的佐證。

針對感染 CCR5 趨性病毒且有治療經驗之受試者所進行的研究

研究A4001027與A4001028都是雙盲、隨機、安慰劑對照性多中心研究，且對象皆為感染CCR5趨性HIV-1的受試者。受試者必須曾經在四類抗反轉錄病毒藥物的三類中各使用過至少一種藥物[≥1種核苷反轉錄酶抑制劑(NRTI)、≥1種非核苷反轉錄酶抑制劑(NNRTI)、≥2種蛋白酶抑制劑(PI)、及(或) enfuvirtide]，並且在使用這些藥物治療至少6個月後，HIV-1 RNA仍超過5,000 copies/mL，或已證實在各類藥物中皆已對至少一種藥物產生抗藥性。所有的受試者都接受由3-6種抗反轉錄病毒藥物(低劑量ritonavir除外)所組成之最佳背景療法(OBT)的治療，這些藥物的選擇係以受試者先前的治療史以及基礎基因型和表現型病毒抗藥性評估的結果為依據。除了最佳背景療法之外，受試者以2:2:1的比例隨機分組後即分別另外接受maraviroc 300毫克每天一次、maraviroc 300毫克每天兩次、或安慰劑的治療。研究人員並依據背景療法來調整劑量，調整方式一如用法用量之表1中的說明。

在研究A4001027與A4001028的綜合分析中，各治療組的人口統計學特性與基礎特性大致相當(表12)。在1043位於篩檢時呈現CCR5趨性之分析結果的受試者中，有7.6%在4至6週之後的基礎診察中呈現出雙重/混合趨性的分析結果。這正說明了這個有治療經驗之族群中的CCR5趨性在改變抗反轉錄病毒療法或投予CCR5輔助接受體拮抗劑之前隨時間轉變成雙重/混合趨性的背景變化。

表 12

研究 A4001027 與 A4001028 中之受試者的人口統計學特性及基礎特性

	CELSENTRI BID N=426	安慰劑 N=209
年齡(歲) 平均值(範圍)	46.3 (21-73)	45.7 (29-72)
性別		
男性	382 (89.7%)	185 (88.5%)
女性	44 (10.3%)	24 (11.5%)
種族		
白人	363 (85.2%)	178 (85.2%)
黑人	51 (12.0%)	26 (12.4%)
其他種族	12 (2.8%)	5 (2.4%)
區域		
美國	276 (64.8%)	135 (64.6%)
非美國	150 (35.2%)	74 (35.4%)
先前曾使用Enfuvirtide的受試者	142 (33.3%)	62 (29.7)
以Enfuvirtide作為OBT部分的受試者	182 (42.7%)	91 (43.5%)
基礎血中 HIV-1 RNA (log ₁₀ copies/mL) 平均值(範圍)	4.85 (2.96-6.88)	4.86 (3.46-7.07)

篩檢時之病毒量 $\geq 100,000$ copies/mL 的受試者	179 (42.0%)	84 (40.2%)
基礎 CD4+細胞計數(cells/mm ³) 中位數(範圍)	167 (2-820)	171 (1-675)
基礎 CD4+細胞計數 ≤ 200 cells/mm ³ 的受試者	250 (58.7%)	118 (56.5%)
呈現下列整體敏感性分數(OSS) 的受試者： ^a		
0	57 (13.4%)	35 (16.7%)
1	136 (31.9%)	44 (21.1%)
2	104 (24.4%)	59 (28.2%)
≥ 3	125 (29.3%)	66 (31.6%)
檢出 enfuvirtide 抗藥性取代的受試者	90 (21.2%)	45 (21.5%)
下列抗藥性相關變種的中位數： ^b		
PI 取代	10	10
NNRTI 取代	1	1
NRTI 取代	6	6

^a OSS –依據基因型和表現型試驗所獲得的綜合資料，在 OBT 中的活性藥物總數。

^b 以 IAS 準則為評估依據的抗藥性取代¹

研究 A4001027 與 A4001028 之綜合分析的 48 週治療結果如表 13 所示。

表13

第48週的隨機分組治療結果

研究A4001027與A4001028

治療結果	CELSENTRI BID N=426	安慰劑 N=209	平均差異
自基礎期至第48週的 HIV-1 RNA 平均變化(log ₁₀ copies/mL)	-1.84	-0.78	-1.05
第48週時 < 400 copies/mL	239 (56%)	47 (22%)	34%
第48週時 < 50 copies/mL	194 (46%)	35 (17%)	29%
停藥			
臨床反應不足	97 (23%)	113 (54%)	
不良反應	19 (4%)	11 (5%)	
其它	27 (6%)	18 (9%)	

於治療期間出現CDC分級為C級之事件的受試者	22 (5%)	16 (8%)	
死亡(發生於研究期間或投予最後一劑藥物的28天之內者)	9 (2%) ^a	1 (0.5%)	

^a 1位受試者因為不足的反应，在停止雙盲的安慰劑後接受標示揭露的maraviroc治療時死亡。

經過48週的治療之後，在maraviroc每天兩次組與安慰劑組中，HIV-1 RNA <400 copies/mL的受試者比例分別為56%與22%。在接受maraviroc +OBT治療的受試者中，自基礎期至第48週的血中HIV-1 RNA平均變化分別為-1.84，在僅接受OBT治療的受試者中則為-0.78 log₁₀ copies/mL。接受maraviroc每天兩次+OBT治療之受試者中的CD4⁺細胞計數平均升高幅度為124 cells/mm³，要比接受安慰劑+ OBT治療的受試者(60 cells/mm³)大。

針對感染雙重/混合趨性病毒且有治療經驗之受試者所進行的研究

研究A4001029是一項針對感染雙重/混合輔助接受體趨性HIV-1之病人評估maraviroc之安全性與療效的探索性、隨機、雙盲、多中心試驗。其納入/排除標準與上述的研究A4001027及A4001028大致相同，受試者以1:1:1的比例隨機分組後分別接受CELSENTRI每天一次、CELSENTR每天兩次、或安慰劑的治療。在接受CELSENTRI治療的受試者中，發生感染或HIV-1病情惡化的風險並未出現升高的現象。在這些受試者中，和安慰劑相比較，使用CELSENTRI並未能使HIV-1 RNA出現明顯降低的現象，此外，在CD4計數方面並未發現任何不良的影響。

針對感染CCR5趨性病毒且無治療經驗之受試者所進行的研究

研究A4001026是一隨機、雙盲、多中心研究，對象為依原始的(Trofile)趨性分析分類具CCR5趨性HIV-1病毒感染的受試者。受試者必須血中HIV-1 RNA ≥ 2000 copies/mL，且不能有：1)曾經使用過任何抗反轉錄病毒藥物治療超過14天，2)活動性或近期的伺機性感染，或懷疑初發性HIV-1感染，或3)對zidovudine、lamivudine或efavirenz具表現型或基因型之抗藥性。受試者以1:1:1的比例隨機分組後即接受maraviroc 300毫克每天一次、maraviroc 300毫克每天兩次、或efavirenz 600毫克每天一次，分別與zidovudine/lamivudine併用的治療。CELSENTRI的療效與安全性是根據CELSENTRI每天二次與efavirenz之比較。於16週的預先計畫中間分析結果，每天一次maraviroc 300毫克之治療組未達到原先明定對於顯示non-inferiority之標準，而停止研究。

比較 Maraviroc 和 efavirenz 治療組的人口統計學特性與基礎特性(表 14)。受試者依篩檢 HIV-1 RNA 值和地理區域加以分層。二個治療組於基礎期之 CD4 細胞計數中位數和平均 HIV-1 RNA 值是相似的。

表 14

研究 A4001026 之受試者的人口統計學特性及基礎特性

	CELSENTRI 300mg BID	Efavirenz 600mg QD +
--	------------------------	-------------------------

	+ zidovudine/lamivudine N = 360	zidovudine/lamovudine N = 361
年齡(歲)		
平均值	36.7	37.4
範圍	20-69	18-77
女性 人數(百分比)	104(29)	102(28)
種族 人數(百分比)		
白人	204 (57)	198 (55)
黑人	123 (34)	133 (37)
亞洲人	6 (2)	5 (1)
其他	27(8)	25 (7)
CD4 細胞計數 (cells/ μ L)		
中位數(範圍)	241 (5-1422)	254 (8-1053)
HIV-1 RNA (log ₁₀ copies/mL)		
中位數(範圍)	4.9 (3-7)	4.9 (3-7)

研究 A4001026 的 96 週治療結果呈現於表 15。治療的結果為依據使用敏感性較高的趨性檢測對篩檢的樣本再次分析。於 48 週的分析後，取得了增強敏感度之 (Trofile)HIV 趨性分析。原始分析中具 CCR5 趨性者，有將近百分之十五的受試者偵測出有雙重/混合或 CXCR4 趨性的病毒。以增強敏感度之 (Trofile) 趨性分析篩檢，與以原始的 (Trofile) 趨性分析相比較，前者降低了具 CXCR4 或雙重/混合趨性病毒造成的 maraviroc 病毒學治療的失敗數，由 24 降至 12。

表 15
使用增強敏感性分析之第 96 週的研究結果(簡要說明)⁺

第 96 週結果*	CELSENTRI 300mg BID + zidovudine/lamivudine N = 311 n(%)	Efavirenz 600mg QD + zidovudine/lamovudine N = 303 n(%)
產生病毒學治療反應者: (HIV-1 RNA <400 copies/mL)	199(64)	195(64)
病毒學治療失敗:		
非持續的 HIV-1 RNA 抑制	39(13)	22(7)
從未抑制 HIV-1 RNA	9(3)	1(<1)
產生病毒學治療反應者: (HIV-1 RNA <50 copies/mL)	183(59)	190(63)
病毒學治療失敗:		
非持續的 HIV-1 RNA 抑制	43(14)	25(8)
從未抑制 HIV-1 RNA	21(7)	3(1)
停藥		
不良反應	19(6)	47(16)
死亡	2(1)	2(1)
其他 ¹	43(14)	36(12)

* 第 48 週結果: 產生病毒學治療反應者(<400): CELSENTRI 組 228/311(73%)，Efavirenz 組 219/303(72%)

產生病毒學治療反應者(<50): CELSENTRI 組 213/311(69%)，Efavirenz 組 207/303(68%)

+ 表 15 全部的受試者人數為使用敏感性較高的趨性檢測篩檢樣本再分析、具 CCR5 趨性病毒的受試者。此再分析重新分類表 14 中將近百分之十五的受試者有雙重/混合或 CXCR4 趨性病毒。受試者人數與表 14 不同，因為表 14 中反映出具 CCR5 趨性病毒的受試者人數乃依照原始的趨性檢測。

¹ 停藥的其他原因包括沒有繼續追蹤、退出研究、違反研究計畫書和其他。

CD4+細胞計數自基礎期增加於第 96 週之中位數，CELSENTRI 組為 184 cells/mm³，efavirenz 組為 155 cells/mm³。

15. 參考資料

¹IAS-USA Drug Resistance Mutations Figures

<http://www.iasusa.org/pub/topics/2006/issue3/125.pdf>

16. 包裝/儲存與處理

CELSENTRI 膜衣錠的包裝規格如下：

150 與 300 毫克錠劑為藍色的雙凸橢圓形膜衣錠，一面刻有「MVC 150」或「MVC 300」的字樣，另一面無。

150 毫克：4~1000 粒鋁箔盒裝(PVC/Aluminium); 兒童安全包裝(PVC/Aluminium/PET)。

300 毫克：2~1000 粒鋁箔盒裝 (PVC/Aluminium); 兒童安全包裝(PVC/Aluminium/PET)。

CELSENTRI 膜衣錠應貯存於 30°C 以下。

貯架期請參閱外盒。

本藥須由醫師處方使用。

17. 病人諮詢須知

肝毒性

告知病人曾發生服用 CELSENTRI 後有肝毒性包括危及生命之案例。因此，若病人有 B 型或 C 型肝炎或治療前有與肝相關之數值升高，告知醫生是很重要的。在使用 CELSENTRI 之後如果發生肝炎或過敏反應的徵兆或症狀，告知病人停用 CELSENTRI 並立即就醫評估。

建議病人在服用 CELSENTRI 之前，或若產生嚴重皮疹或肝臟發炎徵兆或在治療中有過敏反應時，檢測肝臟酵素和膽紅素數據 [參見警語及注意事項(5.1)、(5.2)]。

心血管事件

投予 CELSENTRI，對有心血管共病症、姿勢性低血壓病史或同時服用已知會降低血壓之藥物的病人投予 CELSENTRI，告知病人有可能增加心血管事件的風險。應告誡病人，在服用 CELSENTRI 期間若出現暈眩的現象，避免開車或操作機器 (參見注意事項與警語 5.3)。

藥物交互作用

建議病人告知醫師併用的HIV藥物，CELSENTRI的併用劑量依照其他的HIV治療藥物可能需要調整。建議病人不要併用CELSENTRI和聖約翰草 (St. John's wort)，因為可能會導致失去病毒反應和可能的CELSENTRI抗藥性 (參見用法用量2.2 和藥物交互作用 7.1)。

忘記服藥

告知病人依處方按時服用CELSENTRI (與食物併用或不併用皆可)和其他併用抗病毒藥物是重要的。告知病人避免忘記服藥因為會導致抗藥性的產生。指導病人假如他們忘記服藥，應於記起時盡速服藥。告知病人不能於下次服藥時間服用兩倍劑量或服用比處方量還多的劑量 (參見用法用量 2.2)

懷孕

告知病人在懷孕中服用CELSENTRI並無足夠的安全性資料。告知病人美國有抗反轉錄病毒藥物孕婦登錄中心在監測懷孕中服用CELSENTRI的婦女其生產的結果 (參見 特殊除群之使用 8.1)。

授乳

因為HIV-1能透過乳汁傳給嬰兒，指導有HIV-1感染之婦女不要哺餵母乳 (參見 特殊除群之使用 8.2)。

CELSENTRI和COMBIVIR是國外許可證持有者ViiV Healthcare group的藥品商標。TROFILE是Monogram BioSciences, Inc.的藥品商標，並不是ViiV Healthcare group的。該製造商並非ViiV Healthcare group的附屬公司也無支持ViiV Healthcare group的產品。

版本：USPI 201807 SEL:13PI (IPI07)

製造廠：Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

地 址：Betriebsstätte Freiburg Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg, Germany

藥 商：荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司

地 址：台北市忠孝西路一段 66 號 24 樓

Trade marks are owned by or licensed to the ViiV Healthcare group of companies.

©2019 ViiV Healthcare group of companies or its licensor.