

核准日期: 2012 年 12 月 31 日

修改日期: 2014 年 06 月 19 日

2015 年 11 月 12 日

2015 年 11 月 24 日

2016 年 05 月 31 日

2016 年 08 月 24 日

2016 年 09 月 20 日

2016 年 12 月 13 日

2017 年 07 月 21 日

2017 年 12 月 14 日

2019 年 11 月 19 日

2020 年 07 月 01 日

2022 年 04 月 29 日

利匹韦林片说明书

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: 利匹韦林片

商品名称: 恩临®

英文名称: Rilpivirine Tablets

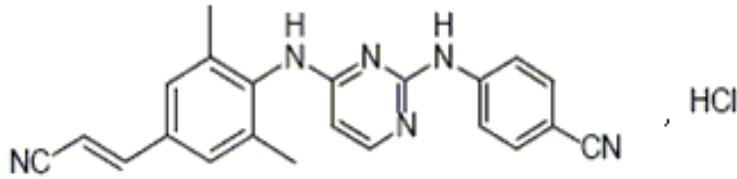
汉语拼音: Lipiweilin Pian

【成份】

主要成份: 盐酸利匹韦林

化学名称: 4-[[4-[[4-(E)-2-氰基乙烯]-2, 6- 二甲基苯基]氨基]-2-嘧啶基]氨基]苯甲腈单
盐酸盐

化学结构式:



分子式: $C_{22}H_{18}N_6 \cdot HCl$

分子量: 402.88(366.42+36.46)

辅料: 乳糖、交联羧甲纤维素钠、硅化微晶纤维素、硬脂酸镁、聚维酮 K30、聚山梨酯 20、白色包衣粉

【性状】

本品为白色至类白色薄膜衣片，除去包衣后显白色。

【适应症】

本品与其他抗逆转录病毒药物联合使用，适用于治疗开始时血浆 1 型人类免疫缺陷病毒核糖核酸 (HIV-1 RNA) 低于或等于 100,000 拷贝/mL 的 1 型人类免疫缺陷病毒 (HIV-1) 感染的 12 岁及以上且体重至少为 35 kg 的初治患者。

用药局限性:

- 与在开始治疗时 HIV-1 RNA 低于或等于 100,000 拷贝/mL 的受试者相比，高于 100,000 拷贝/mL 的受试者在接受本品治疗时发生了更多的病毒学失败 (HIV-1 RNA \geq 50 拷贝/mL)。

【规格】

25mg (以利匹韦林计)

【用法用量】

推荐剂量

本品在 12 岁及以上且体重 \geq 35kg 的患者中的推荐剂量是 25mg，每日 1 次，每次 1 片，随餐口服 (参见【儿童用药】和【药代动力学】)。

对于妊娠前已接受稳定的本品治疗且达到病毒学抑制（HIV-1 RNA 小于 50 拷贝/mL）的妊娠患者，推荐剂量为每日 1 次，每次 1 片（25 mg），随餐口服。妊娠期间观察到较低的利匹韦林暴露，因此应密切监测病毒载量（参见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

与利福布汀联用时的推荐剂量

对于与利福布汀合用的患者，应将本品剂量提高至每日 1 次，每次 50mg（两片，25mg/片），随餐服用。停止合用后，应将本品剂量降低至每日 1 次，每次 25mg，随餐服用（参见【药物相互作用】和【药代动力学】）。

【不良反应】

临床试验证据

因为临床试验是在极多样化的条件下进行的，故某一药物在其临床试验中观察到的不良反应发生率不能与另一药物在其临床试验中的发生率直接进行比较，而且临床试验中的不良反应发生率可能无法反映临床实践中的发生率。

临床试验证据：成人患者

安全性评估是基于对 III 期临床对照研究 TMC278-C209(ECHO)和 TMC278-C215(THRIVE) 的为期 96 周的汇总数据分析得出，共包括 1368 名成年 HIV-1 感染的抗逆转录病毒初治患者，其中有 686 名接受本品（25mg 每日 1 次）治疗（参见【临床试验】）。本品组和依非韦伦组中患者暴露的中位时间分别为 104.3 和 104.1 周。药物不良反应大多出现在治疗的前 48 周。由于药物不良反应而导致终止使用本品或依非韦伦治疗的受试者所占比例（不考虑严重程度区别）分别为 2% 和 4%。最常见的导致治疗终止的药物不良反应为精神疾病：本品组和依非韦伦组分别有 10 例（1%）和 11 例（2%）受试者出现。因皮疹导致终止治疗：本品组 1 例（0.1%）而依非韦伦组为 10 例（1.5%）。

常见的药物不良反应

表 1 列举了成年受试者中报告的至少中等强度（≥2 级）且发生率≥2% 的药物不良反应。表 2 包含了在治疗过程中出现的被视为药物不良反应的实验室检查结果异常。

表 1：成年 HIV-1 感染的抗逆转录病毒初治受试者在治疗过程中发生率≥2% 且中度以上强度*（2~4 级）的药物不良反应（96 周分析）

系统器官分类, 首选术语, %	III 期试验 TMC278-C209 和 TMC278-C215 的汇总数据	
	本品+BR 人数=686	依非韦伦+BR 人数=682
胃肠道系统疾病		
恶心	1%	3%
腹痛	2%	2%
呕吐	1%	2%
全身性疾病及给药部位反应		
疲乏	2%	2%
神经系统疾病		
头痛	3%	4%
头晕	1%	7%
精神疾病		
抑郁类障碍 ⁺	5%	4%
失眠	3%	4%
做梦异常	2%	4%
皮肤与皮下组织类疾病		
皮疹	3%	11%
BR=背景治疗方案 *强度的定义如下: 中度 (明显不适且干扰日常活动); 重度 (丧失工作能力或无法进行日常活动) ⁺ 已报告的不良反应为情绪低落、抑郁症、恶劣心境、重性抑郁、情绪改变、消极想法、自杀企图和自杀观念		

在III期临床试验 TMC278-C209 和 TMC278-C215 的 48 周至 96 周, 以及 IIb 期临床试验 TMC278-C204 的截至 240 周的成年受试者中未发现新的药物不良反应。TMC278-C204 的 IIb 期临床试验的不良事件发生率与为期 96 周的III期临床试验相似。

少见 (<2%) 的药物不良反应

未接受过抗逆转录病毒治疗受试者接受本品治疗出现的至少中等强度 (≥2 级) 且发生率<2% 的药物不良反应按不同系统器官分类列举如下。这些不良事件包括那些研究者评估认为可能具有潜在因果关系以及被考虑为严重的或有 1 例以上使用本品治疗受试者报告的药物不良反应。

胃肠道疾病: 腹泻、腹部不适;

肝胆疾病: 胆囊炎、胆石症;

代谢和营养疾病: 食欲减退;

神经系统疾病: 嗜睡;

精神疾病: 睡眠障碍、焦虑;

肾和泌尿系统疾病：膜性肾小球肾炎、系膜增生型肾小球肾炎、肾结石。

在初治受试者中出现的实验室检查结果异常

表 2 显示的是在 III 期临床试验中，受试者在使用本品或依非韦伦治疗时被视为严重药物不良反应的临床实验室检查异常结果（1~4 级）的比例。

表 2：成年 HIV-1 感染的抗逆转录病毒初治受试者在治疗过程中出现的实验室参数（1~4 级）的改变（96 周分析）

实验室参数异常 (%)	DAIDS（获得性免疫缺陷综合征） 毒性范围	III 期试验 TMC278-C209 和 TMC278-C215 的汇总数据	
		本品+BR 人数=686	依非韦伦+BR 人数=682
生化			
肌酐升高			
1 级	$\geq 1.1 \sim \leq 1.3 \times \text{ULN}$	6%	1%
2 级	$> 1.3 \sim \leq 1.8 \times \text{ULN}$	1%	1%
3 级	$> 1.8 \sim \leq 3.4 \times \text{ULN}$	<1%	0
4 级	$> 3.4 \times \text{ULN}$	0	<1%
AST 升高			
1 级	$\geq 1.25 \sim \leq 2.5 \times \text{ULN}$	16%	19%
2 级	$> 2.5 \sim \leq 5.0 \times \text{ULN}$	4%	7%
3 级	$> 5.0 \sim \leq 10.0 \times \text{ULN}$	2%	2%
4 级	$> 10.0 \times \text{ULN}$	1%	1%
ALT 升高			
1 级	$\geq 1.25 \sim \leq 2.5 \times \text{ULN}$	18%	20%
2 级	$> 2.5 \sim \leq 5.0 \times \text{ULN}$	5%	7%
3 级	$> 5.0 \sim \leq 10.0 \times \text{ULN}$	1%	2%
4 级	$> 10.0 \times \text{ULN}$	1%	1%
总胆红素升高			
1 级	$\geq 1.1 \sim \leq 1.5 \times \text{ULN}$	5%	<1%
2 级	$> 1.5 \sim \leq 2.5 \times \text{ULN}$	3%	1%
3 级	$> 2.5 \sim \leq 5.0 \times \text{ULN}$	1%	<1%
4 级	$> 5.0 \times \text{ULN}$	0	0
总胆固醇升高（空腹）			
1 级	5.18~6.19mmol/L/200~239mg/dL	17%	31%
2 级	6.20~7.77mmol/L/240~300mg/dL	7%	19%
3 级	$> 7.77 \text{mmol/L}$ $> 300 \text{mg/dL}$	<1%	3%
LDL 胆固醇升高（空腹）			

1 级	3.37~4.12mmol/L 130~159mg/dL	14%	26%
2 级	4.13~4.90mmol/L 160~190mg/dL	5%	13%
3 级	>4.91mmol/L >191mg/dL	1%	5%
甘油三酯升高（空腹）			
2 级	5.65~8.48mmol/L 500~750mg/dL	2%	2%
3 级	8.49~13.56mmol/L 751~1,200mg/dL	1%	3%
4 级	>13.56mmol/L >1,200mg/dL	0	1%
BR=背景治疗方案；ULN=正常上限 备注：根据 ITT 受试者人数计算得到的百分比			

肾上腺功能

在汇总的III期临床试验数据中，第 96 周时，本品组中的皮质醇总体平均变化值相较于基线的总体平均变化为-0.69（-1.12； 0.27） $\mu\text{g/dL}$ ，依非韦伦组为-0.02（-0.48； 0.44） $\mu\text{g/dL}$ 。

与依非韦伦组 18/561（3.2%）相比，本品组基线时 250 μg 促肾上腺皮质激素（ACTH）刺激试验结果正常的受试者中，43/588（7.3%）在试验期间出现结果异常（皮质醇水平峰值< 18.1 $\mu\text{g/dL}$ ）。上述 250 μg ACTH 刺激试验结果异常的受试者中，本品组和依非韦伦组中分别有 14 例和 9 例受试者第 96 周时的试验结果异常。总的来说，未出现与肾上腺功能不全相关的严重不良事件、死亡或治疗终止。本品组中 250 μg ACTH 刺激试验的结果异常率较高，其临床意义尚不明确。

血清肌酐

在汇总的III期试验数据中，在96周的本品治疗期间观察到血清肌酐升高，且大多出现在前4周，治疗96周后观察到的平均变化为0.1mg/dL（范围：-0.3mg/dL至0.6mg/dL）。参加试验有轻度或中度肾损伤的受试者，血清肌酐的升高程度与肾功能正常的受试者相似。故不考虑这些变化与临床有关且无受试者因血清肌酐升高而终止治疗。血清肌酐升高与使用背景治疗方案的核苷类反转录酶抑制剂（N(t)RTI）无关。

血脂

表 3 显示的是总胆固醇、LDL-胆固醇、HDL-胆固醇和甘油三酯较基线的变化，尚未证明这些观察结果的临床获益。

表 3: 脂质值，较基线的平均变化*

	III期试验 TMC278-C209 和 TMC278-C215 的 96 周分析汇总数据							
	本品+BR				依非韦伦+BR			
	人数	基线	96 周		人数	基线	96 周	
平均值 (95% CI)	平均值 (mg/dL)	平均值 (mg/dL)	平均改变 ⁺ (mg/dL)		平均值 (mg/dL)	平均值 (mg/dL)	平均改变 ⁺ (mg/dL)	
总胆固醇 (空腹)	546	161	166	5	507	160	187	28
HDL 胆固醇 (空腹)	545	41	46	4	505	40	51	11
LDL 胆固醇 (空腹)	543	96	98	1	503	95	109	14
甘油三酯 (空腹)	546	122	116	-6	507	130	141	11

BR=背景治疗方案
*治疗期间使用降脂药的受试者已被剔除
⁺与基线相比的改变是指持续在组中、同时具有基线和第 96 周数值的患者改变的平均值

合并感染乙型肝炎病毒和/或丙型肝炎病毒的受试者

接受本品治疗且合并感染了乙型或丙型肝炎病毒的受试者，肝酶升高的发生率高于无合并肝炎病毒感染的受试者。这一观察结果与依非韦伦组类似。合并感染的受试者利匹韦林药代动力学暴露量与无合并感染的受试者相似。

临床试验证据：儿科患者

基于一项单臂、开放性、II 期临床试验 TMC278-C213 的第 48 周分析进行安全性评估，试验中 36 例 12 - < 18 岁、体重 ≥ 32 kg 且未接受过抗逆转录病毒治疗的 HIV-1 感染患者接受本品 (25 mg 每日 1 次) 与其他抗逆转录病毒药物联合治疗 (参见【临床试验】)。中位暴露持续

时间为 63.5 周。无患者因药物不良反应终止治疗。与在成人患者中观察到的不良反应相比，未发现新的药物不良反应。

19 例儿科受试者报告药物不良反应（52.8%），多数药物不良反应为 1 级或 2 级，其中至少有 2 例受试者报告最常见的药物不良反应（不考虑严重程度区别）包括头痛（19.4%）、抑郁（19.4%）、嗜睡（13.9%）、恶心（11.1%）、头晕（8.3%）、腹痛（8.3%）、呕吐（5.6%）和皮疹（5.6%）。

观察到的实验室检查结果异常与成人相似。

肾上腺功能

在试验 TMC278-C213 中，第 48 周时基底皮质醇总体平均值较基线变化显示，该指标增加 1.59（0.24，2.93） $\mu\text{g}/\text{dL}$ 。

30 例基线时 250 μg ACTH 刺激试验结果正常的受试者中，6 例（20%）受试者在试验期间出现结果异常（皮质醇水平峰值 < 18.1 $\mu\text{g}/\text{dL}$ ），其中 3 例受试者第 48 周时的试验结果异常。总体而言，未出现可明确归因于肾上腺功能不全的严重不良事件、死亡或治疗终止。250 μg ACTH 刺激试验结果异常的临床意义尚不明确。

上市后经验

上市后阶段，在接受含利匹韦林治疗方案的患者中发现了不良反应。由于这些反应来自一组人数未知的群体的自发报告，因此不一定能够可靠估算其发生率或者确定其与药物暴露之间的因果关系。

肾和泌尿生殖系统疾病：肾病综合征；

皮肤及皮下组织类疾病：重症皮肤反应和超敏反应，包括药物反应伴嗜酸性粒细胞增多症和全身性症状（DRESS）。

【禁忌】

本品不应与表 4 所列药物同时使用，这主要是因为这些药物对 CYP3A 酶有诱导作用或导致胃液的 pH 升高，从而可能显著减低利匹韦林的血浆浓度并可能导致病毒学应答失败和可能产生对本品或对非核苷类反转录酶抑制剂(NNRTIs)的耐药性（参见【药物相互作用】和【药理学毒理】）：

表 4 禁止与本品同时使用的药物

药物类别	各类别禁忌药物	临床评论
抗惊厥药	卡马西平 奥卡西平 苯巴比妥 苯妥英	由于 CYP3A 酶诱导，利匹韦林血浆浓度可能显著降低，从而可能导致病毒学应答消失。
抗分枝杆菌药	利福平 利福喷汀	
糖皮质激素（全身性）	地塞米松（多于一剂）	
草药	圣约翰草（贯叶连翘）	
质子泵抑制剂	例如埃索美拉唑 兰索拉唑 奥美拉唑 泮托拉唑 雷贝拉唑	由于胃液 pH 升高，可能导致利匹韦林血浆浓度显著降低，从而可能导致病毒学应答消失。

【注意事项】

对心电图的影响

一项包含了 60 名健康成年受试者的随机、安慰剂和阳性对照（莫西沙星 400mg 每天 1 次）交叉研究，通过超过 24 小时的 13 次心电图检查评估了推荐剂量（25mg 每天 1 次）的本品稳态时对 QTcF 间期的影响。QTcF 间期经安慰剂基线校正后时间匹配的最大平均值（95% 可信上限）差异为 2.0（5.0）毫秒（低于具有临床意义的阈值）。

健康成人使用本品 75mg 每天 1 次和 300mg 每天 1 次（分别为本品推荐剂量的 3 倍和 12 倍）的过程中，QTcF 间期经安慰剂基线校正后时间匹配的最大平均值（95% 可信上限）分别为 10.7（15.3）和 23.3（28.4）毫秒。稳态给予本品 75mg 每天 1 次和 300mg 每天 1 次，使得平均稳态 C_{max} 较推荐剂量 25mg 每天 1 次者的平均 C_{max} 分别约高 2.6 倍和 6.7 倍。

与已知的能导致尖端扭转型室性心动过速的药物同时使用时，应考虑使用本品的替代药物。

皮肤反应和超敏反应

上市后经验有接受含利匹韦林的治疗方案后出现重症皮肤反应和超敏反应的报告，包括出现药物反应伴嗜酸性粒细胞增多症和全身性症状（DRESS）的病例。部分皮肤反应伴有全身症状（例如发热），其他皮肤反应则与器官功能障碍有关，包括肝脏血清生化指标升高。在 III 期临床试验中，有 3% 接受本品治疗的受试者报告出现严重程度 ≥ 2 级的与治疗相关的皮疹。未见严重程度为 4 级的皮疹报告。总体来说，大部分皮疹的严重程度为 1 级或 2 级，且出现在治疗开始的 4~6 周（参见【不良反应】）。

如出现重症皮肤反应或超敏反应的症状或体征，包括但不限于重症皮疹或皮疹伴发热、水疱、累及粘膜、结膜炎、面部水肿、血管性水肿、肝炎或嗜酸性粒细胞增多，需立即停止本品治疗。监测包括实验室参数在内的临床状况，同时给予适当的治疗。

抑郁性疾病

有报告使用本品治疗的患者可能会出现与抑郁性疾病有关的不良反应(情绪低落、抑郁症、恶劣心境、重性抑郁、情绪改变、消极想法、自杀企图和自杀观念)。出现严重抑郁症状的患者应立即求医以评估该症状与本品有关的可能性。若有关，则应权衡继续治疗的风险和受益。

在一项针对成人受试者的III期临床试验(人数 = 1368)中，截至 96 周，使用本品(人数= 686)和依非韦伦(人数 = 682)后抑郁性疾病的发生率(不管因果关系，严重程度)分别为 9% 和 8%。大多数事件的严重程度为轻度或中度。本品组和依非韦伦组的 3 级和 4 级抑郁性疾病的发生率(不管因果关系)都是 1%。本品组或依非韦伦组的因抑郁性疾病而终止治疗的发生率为 1%。报告指出每组有 4 例受试者出现自杀意念，而本品组有 2 例受试者出现自杀企图。

在一项针对 12 至 18 岁的儿科受试者的 II 期临床试验(人数=36)中，截至 48 周，接受本品的受试者抑郁性疾病的发生率(不管因果关系，严重程度)为 19.4% (7/36)。大多数事件的严重程度为轻度或中度。3 级和 4 级抑郁性疾病的发生率(不管因果关系)为 5.6% (2/36)。无受试者因抑郁性疾病而终止治疗。报告指出 1 例受试者出现自杀企图和自杀意念。

肝毒性

接受含利匹韦林治疗方案的患者中曾报告过肝脏不良事件。有基础乙型或丙型肝炎或者治疗之前转氨酶明显升高的患者使用本品后出现转氨酶升高或恶化的风险较高。接受含利匹韦林治疗方案但不存在原有肝病或其他明确风险因素的成人患者中曾报告过肝毒性病例。对于有基础肝病(例如乙型或丙型肝炎)的患者或者治疗开始之前转氨酶明显升高的患者，建议在本品治疗开始之前进行适当的实验室检查，并且在治疗期间进行肝毒性监测。对于不存在原有肝功能障碍或其他风险因素的患者，也应考虑进行肝酶监测。

药物相互作用导致的不良反应风险或病毒学应答消失

本品与其他药物同时使用可能导致潜在的显著药物相互作用，其中一些药物相互作用可能导致：

- 本品治疗效果的丧失和可能产生耐药性。

在健康受试者中，75 mg 每日 1 次和 300 mg 每日 1 次（本品推荐剂量的 3 倍和 12 倍）给药显示心电图的 QTc 间期延长。与已知有尖端扭转型室性心动过速风险的药物同时使用时，应考虑使用本品的替代药物。

有关这些可能和已知的重要药物相互作用的预防或管理（包括剂量建议），请参见表 5。本品治疗前和治疗期间，应考虑是否存在药物相互作用，并在本品治疗期间审查合并用药情况。

脂肪重新分布

接受抗逆转录病毒治疗的患者有可能会身体脂肪的重新分布/堆积，包括向心性肥胖、颈背部脂肪蓄积（水牛背）、周围型消瘦、颜面部消瘦、乳房胀大和“类库欣面容”。这些事件的发生机制及远期结果目前尚未明确。体脂分布异常与本品应用是否存在因果关系亦未明确。

免疫重建综合征

接受抗逆转录病毒治疗、联合用药中包括本品的患者有发生免疫重建综合征的报告。在初始抗逆转录病毒联合用药治疗期间，患者的免疫系统可能会对无症状或残留的机会致病菌产生炎症反应（例如鸟型分枝杆菌复合感染、巨细胞病毒感染、肺孢子菌肺炎和肺结核），从而可能需要进一步评估和治疗。

有报告指出免疫重建情况下也可发生自身免疫疾病（例如毒性弥漫性甲状腺肿、多肌炎、格林-巴利综合征和自身免疫性肝炎），但发病时间存在较大差异，可能发生于治疗开始的数月之后。

肾功能损伤

轻度或中度肾损伤患者无需调整剂量。但是，在重度肾损伤或终末期肾病的患者中，由于继发于肾功能不全的药物吸收、分布和代谢的改变，可能会导致利匹韦林的血浆浓度升高，应谨慎使用利匹韦林并增加对不良效应的监测。由于利匹韦林与血浆蛋白高度结合，因此很可能无法通过血液透析或腹膜透析显著清除。

肝功能损伤

轻度（Child-Pugh 评分 A 级）或中度（Child-Pugh 评分 B 级）的肝损伤患者无需调整本品剂量。目前尚未在重度肝损伤（Child-Pugh 评分 C 级）患者中进行有关本品的研究。

请置于儿童不易拿到处。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠期用药

在动物生殖研究中，利匹韦林经口给药后未观察到不良发育结果（见“数据”章节）。在器官形成期间，大鼠和家兔的利匹韦林全身暴露量（AUC）分别为利匹韦林推荐日剂量下人体中暴露量的 15 倍和 70 倍。在大鼠围产期发育研究中，母体全身暴露（AUC）约为利匹韦林推荐日剂量下暴露量的 63 倍。

临床注意事项

妊娠期和产后的剂量调整

基于 HIV-1 感染的孕妇使用利匹韦林治疗方案完成的临床试验（直至产后期）得到的经验，对于怀孕前已经使用稳定的本品治疗方案且达到病毒学抑制（HIV-1 RNA 低于 50 拷贝/mL）的孕妇，无需调整剂量。推荐剂量为每次 1 片（25mg），每日 1 次，餐后口服。妊娠期间观察到较低的利匹韦林暴露，因此应密切监测病毒载量（参见【药代动力学】）。

数据

人类数据

基于对妊娠暴露登记（APR）的前瞻性报告，即妊娠期间 390 例暴露于利匹韦林（包括妊娠早期暴露 247 人）的孕妇均安全生产，利匹韦林的总体出生缺陷风险与美国 MACDP 参考人群的背景出生缺陷率 2.7% 之间无显著差异。在妊娠早期和妊娠中期/晚期暴露于含利匹韦林的治疗方案后，活产婴儿的出生缺陷发生率分别为 1.2%（95%CI: 0.3%-3.5%）和 1.4%（95%CI: 0.2% 至 5.0%）。

在一项针对 19 例 HIV-1 感染孕妇进行的临床试验中，对妊娠中期和后期及产后女性进行了本品联用背景方案的评估。每位女性在入组时均正在接受基于利匹韦林的治疗方案。12 例受试者完成了直至产后期（分娩后 6-12 周）的试验，6 例受试者的妊娠结局缺失。妊娠期间利匹韦林总暴露量（C_{0h} 和 AUC）约比产后（6-12 周）低 30-40%。妊娠中期、妊娠晚期和产后，利匹韦林的蛋白结合率相似（>99%）。1 例受试者因疑似胎膜早破，在妊娠 25 周时自发终止妊娠后立即终止了试验。在基线时达到病毒学抑制（<50 拷贝/mL）的 12 例受试者中，10 例受试者（83.3%）在妊娠晚期访视时保持病毒学应答，9 例受试者（75%）在产后 6-12 周访视时保持病毒学应答。2 例退出研究的受试者（1 例受试者不依从研究药物治疗，1 例受试者撤回知情同意书）在妊娠晚期访视时缺失病毒学结局。在 10 名已有艾滋病毒检测结果的婴儿（由 10 名艾滋

病毒感染孕妇所生)中,在分娩时和产后 16 周的检测结果均为 HIV-1 阴性。全部 10 名婴儿接受了齐多夫定的抗逆转录病毒预防性治疗。妊娠期和产后,利匹韦林耐受性良好。在感染 HIV-1 的成年受试者中,与利匹韦林的已知安全性特征相比,无新的安全性发现。

动物数据

在器官形成期(分别为大鼠妊娠第 6 天至第 17 天和家兔妊娠第 6 天至第 19 天),对妊娠大鼠(40、120 或 400 mg/kg/天)和家兔(5、10 或 20 mg/kg/天)进行了利匹韦林经口给药。在大鼠和家兔的胚胎-胎仔毒性研究中,当利匹韦林暴露量为推荐剂量 25 mg 每日一次给药时的人体暴露量的 15 倍(大鼠)和 70 倍(家兔)时,未观察到显著的毒理学效应。在一项围产期发育研究中,大鼠接受利匹韦林最高 400 mg/kg/天的剂量给药直至哺乳期后,未在子代大鼠中观察到与药物直接相关的显著不良反应。

哺乳期用药

建议感染 HIV 的母亲不应母乳喂养婴儿以避免出生后 HIV 的传播风险。没有关于人乳中存在利匹韦林药物对哺乳婴儿的影响或对乳汁生成影响的数据。大鼠乳汁中存在利匹韦林(见“数据”章节)。由于存在(1) HIV 传播(在 HIV 阴性婴儿中),(2)产生病毒抗性(在 HIV 阳性婴儿中)和(3)在哺乳婴儿时产生不良反应的可能性,母亲如果正在接受本品,则不应进行母乳喂养。

数据

动物数据

尚未在动物中进行直接评估利匹韦林分泌至乳汁的研究;但是,在接受授乳期大鼠的乳汁的幼仔的血浆中,发现了利匹韦林(剂量最高为 400 mg/kg/天)。

【儿童用药】

在一项单臂、开放性、II 期临床试验中评价了本品的安全性、疗效和药代动力学,该试验入组了 36 例 12 - < 18 岁、体重 \geq 32 kg 且未接受过抗逆转录病毒治疗的 HIV-1 感染儿科受试者(参见【用法用量】、【不良反应】、【药代动力学】和【临床试验】)。

目前尚未明确本品在 12 岁以下或体重小于 35 kg 的儿童患者中的安全性和有效性。

【老年用药】

本品的临床研究未包括足够数量的 65 岁及以上的受试者，不能确认他们使用本品后的效应是否较年轻受试者有所不同。一般来说，老年患者的肾和肝功能降低，合并其他疾病或合并其他药物治疗的可能性更大，故应谨慎使用本品并密切监测。

【药物相互作用】

利匹韦林主要经细胞色素 P450(CYP)3A 代谢。因此，具有诱导或抑制 CYP3A 作用的药物可能影响利匹韦林的清除。本品和诱导 CYP3A 的药物同时使用可能导致利匹韦林血浆浓度下降，并使得病毒学应答失败和产生对利匹韦林或对 NNRTIs 类的耐药。本品和抑制 CYP3A 药物同时使用可能导致利匹韦林血浆浓度升高。本品与升高胃液 pH 的药物同时使用可能导致利匹韦林血浆浓度下降，并使得病毒学应答失败和产生对利匹韦林或对 NNRTIs 类的耐药。

本品按剂量 25mg 每天 1 次使用时，一般不会对经 CYP 酶代谢的药物产生临床相关性影响。

表 5 显示了已确定的和其他可能发生的药物相互作用，有可能需要调整本品和/或同时使用药物的剂量或方案。表 5 中还包括建议不要与本品同时使用的药物。

表 5：已确定的和其他可能发生的药物相互作用：依据药物相互作用研究结果或预测的相互作用对给药剂量或方案的调整建议（参见【药代动力学】部分）

合并药物的类别： 药物名称	对利匹韦林或合并药物浓度的影响	临床评论
抗酸药： 抗酸药（如氢氧化铝或镁、碳酸钙）	↔利匹韦林（在服用利匹韦林前至少 2 小时或服用利匹韦林后至少 4 小时才能服用抗酸药） ↓利匹韦林（同时服用）	本品与抗酸药同时使用时应警惕合并用药可能会导致利匹韦林的血浆浓度显著降低（升高胃液 pH）。只能在服用本品前至少 2 小时或服用后至少 4 小时，才可服用抗酸药。
抗惊厥药： 卡马西平 奥卡西平 苯巴比妥 苯妥英	↓利匹韦林	禁止与本品同时使用（参见【禁忌】）。
抗分枝杆菌药： 利福平 利福喷汀	↓利匹韦林	禁止与本品同时使用（参见【禁忌】）。

抗分枝杆菌药: 利福布汀*	↓ 利匹韦林	本品与利福布汀同时使用可能会导致利匹韦林的血浆浓度降低（抑制 CYP3A 酶）。本品与利福布汀合用期间，应将本品剂量从每日一次，每次 25mg 提高至每日一次，每次 50mg。停止合用后，应将本品剂量降低至每日一次，每次 25mg。
唑类抗真菌药: 氟康唑 伊曲康唑 酮康唑*† 泊沙康唑 伏立康唑	↑ 利匹韦林 ↓ 酮康唑	本品与唑类抗真菌药同时使用可能会导致利匹韦林的血浆浓度升高（抑制 CYP3A 酶）。本品与唑类抗真菌药合用时无需调整剂量。唑类抗真菌药与本品合用时，应对突破性真菌感染进行临床监控。
糖皮质激素（全身性）: 地塞米松（多于一剂）	↓ 利匹韦林	禁止与本品同时使用（参见【禁忌】）。
H2 受体拮抗剂: 西咪替丁 法莫替丁*† 尼扎替丁 雷尼替丁	↔ 利匹韦林（在服用利匹韦林前 12 小时或服用利匹韦林后 4 小时服用法莫替丁） ↓ 利匹韦林（在服用利匹韦林前 2 小时服用法莫替丁）	本品与 H2 受体拮抗剂同时使用时应警惕合并用药可能会导致利匹韦林的血浆浓度显著降低（胃液 pH 升高）。只有在服用本品前至少 12 小时或服用后至少 4 小时，才可服用 H2 受体拮抗剂。
草药: 圣约翰草（贯叶连翘）	↓ 利匹韦林	禁止与本品同时使用（参见【禁忌】）。
HIV-抗病毒药：核苷类反转录酶抑制剂（NRTIs）		
去羟肌苷*†	↔ 利匹韦林 ↔ 去羟肌苷	本品与去羟肌苷合用时无需调整剂量。可在服用本品（随餐服用）至少前 2 小时或至少 4 小时后空腹口服去羟肌苷。
HIV-抗病毒药：非核苷类反转录酶抑制剂（NNRTIs）		
NNRTI（地拉韦定） 其他 NNRTIs（依非韦伦、依曲韦林、奈韦拉平）	↑ 利匹韦林 ↔ 地拉韦定 ↓ 利匹韦林 ↔ 其他 NNRTIs	建议不要将利匹韦林与地拉韦定或其他 NNRTIs 同时使用。
HIV 抗病毒药：蛋白酶抑制剂（PIs）—增效后（即，同时使用低剂量利托那韦）或未增效（即，未同时使用低剂量利托那韦）		
达芦那韦/利托那韦*†	↑ 利匹韦林 ↔ 增效后的达芦那韦	本品与达芦那韦/利托那韦同时使用可能会导致利匹韦林的血浆浓度升高（抑制 CYP3A

		酶)。本品与达芦那韦/利托那韦合用时无需调整剂量。
洛匹那韦/利托那韦**†	↑ 利匹韦林 ↔ 增效后的洛匹那韦	本品与洛匹那韦/利托那韦同时使用可能会导致利匹韦林的血浆浓度升高（抑制 CYP3A 酶）。本品与洛匹那韦/利托那韦合用时无需调整剂量。
其他增效后的 PIs（阿扎那韦/利托那韦、呋山那韦/利托那韦、沙奎那韦/利托那韦、替拉那韦/利托那韦）	↑ 利匹韦林 ↔ 增效后的 PI	本品与增效后的 PIs 同时使用可能会导致利匹韦林的血浆浓度升高（抑制 CYP3A 酶）。本品预期不会影响同时使用的 PIs 的血浆浓度。
未增效的 PIs（阿扎那韦、呋山那韦、茚地那韦、奈非那韦）	↑ 利匹韦林 ↔ 未增效的 PI	本品与未增效的 PIs 同时使用可能会导致利匹韦林的血浆浓度升高（抑制 CYP3A 酶）。本品预期不会影响同时使用的 PIs 的血浆浓度。
大环内酯类抗生素： 克拉霉素 红霉素 泰利霉素	↑ 利匹韦林 ↔ 克拉霉素 ↔ 红霉素 ↔ 泰利霉素	本品与克拉霉素、红霉素和泰利霉素同时使用可能会导致利匹韦林的血浆浓度升高（抑制 CYP3A 酶）。若可能的话，应考虑使用替代药物，如阿奇霉素。
麻醉镇痛药： 美沙酮*	↓ R (-) 美沙酮 ↓ S (+) 美沙酮	美沙酮与本品初始同时使用无需调整剂量。但建议临床监控美沙酮的维持治疗，以利于某些患者可能的药物剂量调整。
质子泵抑制剂： 例如埃索美拉唑 兰索拉唑 奥美拉唑 泮托拉唑 雷贝拉唑	↓ 利匹韦林	禁止与本品同时使用（参见【禁忌】）。
<p>↑ = 增加， ↓ = 减低， ↔ = 无变化。</p> <p>*一项临床研究中评价的本品和其他药物之间的相互作用。陈列的所有其他药物相互作用则为预测结果。</p> <p>†该相互作用研究中使用了超过本品推荐剂量的用量以评估同时使用药物可能产生的最大效应。此给药建议适用于本品的推荐剂量 25mg，每天 1 次。</p>		

除表 5 中所包含的药物外，在临床研究中还评估了本品和下列药物间的相互作用并且在合用时无需调整任一药物的剂量（参见【药代动力学】部分）：对乙酰氨基酚、阿托伐他汀、氯

唑沙宗、乙炔雌二醇、炔诺酮、拉替拉韦、西地那非、西咪匹韦和富马酸替诺福韦二吡呋酯。利匹韦林未对地高辛或二甲双胍的药代动力学产生具有临床意义的影响。本品与马拉韦罗、利巴韦林或 NRTIs 阿巴卡韦、恩曲他滨、拉米夫定、司他夫定和齐多夫定同时使用时未观测到具有临床相关性的药物相互作用。

致 QT 间期延长药物

目前有关利匹韦林与导致心电图 QTc 间期延长的药物是否具有相互作用的资料有限。在一项健康受试者的研究中，给药方案为 75 mg 每天 1 次和 300 mg 每天一次（本品建议剂量的 3 倍和 12 倍）时曾出现受试者心电图 QTc 间期延长（参见【注意事项】部分）。本品与已知能导致尖端扭转型室性心动过速的药物同时使用时，应考虑使用本品的替代药物。

【药物过量】

目前尚无特异性解毒药可用于治疗本品过量。有关人过量使用本品的经验有限。过量使用本品的治疗包括一般支持性措施[监视生命体征和 ECG（QT 间期）]及观察患者的临床状况。由于利匹韦林与血浆蛋白高度结合，因此透析很可能无法显著清除这些活性成分。

【临床试验】

治疗初治成人受试者

本品的疗效证据是基于对两项在成年抗逆转录病毒初治受试者中开展的随机、双盲、活性对照的 III 期试验 TMC278-C209(ECHO)和 TMC278-C215(THRIVE) 的 48 周和 96 周数据分析得出。HIV-1 感染的抗逆转录病毒初治受试者在纳入 III 期试验时检测了血浆的 HIV-1 RNA \geq 5000 拷贝/mL，并筛选了 N(t)RTI 的易感性以及检查了是否缺乏特异性的 NNRTI 耐药性相关置换（RASs）。除了背景治疗方案（BR）外，这些 III 期试验设计均相同。在 TMC278-C209 试验中，将 BR 固定为 N(t)RTIs，富马酸替诺福韦二吡呋酯加恩曲他滨。在 TMC278-C215 试验中，BR 由研究者选择的两种 N(t)RTIs 组成：富马酸替诺福韦二吡呋酯加恩曲他滨或齐多夫定加拉米夫定或阿巴卡韦加拉米夫定。这两项试验，均依据筛选时的病毒载量进行随机分层。TMC278-C215 试验也同时按 N(t)RTI BR 进行了随机分层。

TMC278-C209 和 TMC278-C215 试验的汇总分析发现，本品组和依非韦伦组间的人口统计学和基线特征均衡。表 6 显示了本品和依非韦伦组中受试者的部分人口统计学和基线疾病特征。

表 6: TMC278-C209 和 TMC278-C215 试验中成年 HIV-1 感染的抗逆转录病毒初治受试者的人口统计学和基线疾病特征（汇总分析）

	TMC278-C209 和 TMC278-C215 试验的汇总数据	
	本品+BR 人数=686	依非韦伦+BR 人数=682
人口统计学特征		
中位年龄，岁（范围）	36（18~78）	36（19~69）
性别		
男性	76%	76%
女性	24%	24%
种族		
白人	61%	60%
黑人/非洲裔美国人	24%	23%
亚裔	11%	14%
其他	2%	2%
根据当地法规不允许询问的种族	1%	1%
基线疾病特征		
中位基线血浆 HIV-1 RNA 水平（范围），log ₁₀ 拷贝/mL	5.0（2~7）	5.0（3~7）
基线病毒载量在下列范围内的受试者比例：		
≤100,000	54%	48%
>100,000 至≤500,000	36%	40%
>500,000	10%	12%
中位基线 CD4+细胞计数（范围），细胞/mm ³	249（1~888）	260（1~1137）
合并感染乙型/丙型肝炎的受试者比例	7%	10%
使用下列背景治疗方案的受试者比例：		
富马酸替诺福韦二吡呋酯加恩曲他滨	80%	80%
齐多夫定加拉米夫定	15%	15%
阿巴卡韦加拉米夫定	5%	5%
BR=背景治疗方案		

表 7 显示了使用本品 25mg 每天 1 次治疗的受试者第 96 周汇总分析的疗效结果。第 96 周时，本品组的病毒学失败发生率高于依非韦伦组。由病毒学失败和不良事件导致的中止治疗大多发生于前 48 周治疗期间。不论治疗开始时的 HIV-1 RNA 如何，CD4+细胞计数低于 200 细胞/mm³ 的 EDURANT 治疗受试者的病毒学失败多于 CD4+细胞计数高于或等于 200 细胞/mm³ 的 EDURANT 治疗受试者。

表 7: TMC278-C209 和 TMC278-C215 随机治疗研究（汇总数据）第 96 周的病毒学结果

	本品+BR 人数=686	依非韦伦+BR 人数=682
HIV-1RNA<50 拷贝/mL*	76%	77%
HIV-1RNA≥50 拷贝/mL[†]	16%	10%
第 96 周时间窗内无病毒学数据 理由		
因不良事件或死亡中止研究‡	4%	8%
因其他理由中止研究且末次 HIV-1RNA 结果<50 拷贝/mL (或丢失) [§]	4%	5%
时间窗内丢失数据但仍继续研究	<1%	<1%
HIV-1RNA<50 拷贝/mL 按基线 HIV-1 RNA (拷贝 /mL) 分层		
≤100,000	82%	78%
>100,000	70%	75%
HIV-1RNA≥50 拷贝/mL 按基线 HIV-1 RNA (拷贝 /mL) 分层		
≤100,000	9%	8%
>100,000	24%	11%
HIV-1RNA<50 拷贝/mL 按基线 CD4+细胞计数 (细胞 /mm³) 分层		
<200	68%	74%
≥200	81%	77%
HIV-1RNA≥50 拷贝/mL 按基线 CD4+细胞计数 (细胞 /mm³) 分层		
<200	27%	10%
≥200	10%	9%
BR=背景治疗方案		
*CI=预测的反应率差别 (95%CI) 是-0.2 (-4.7; 4.3) (第 96 周)。		
[†] 包括了在第 96 周时间窗内病毒载量≥50 拷贝/mL, 由于疗效欠佳或无效而早期中止治疗, 因不良事件、死亡、疗效欠佳或无效以外的其他原因而中止治疗且中止治疗时病毒载量≥50 拷贝/mL, 以及违反试验方案更换背景治疗药物的受试者。		
[‡] 包括了因不良事件或死亡而中止治疗的受试者, 结果导致了第 96 周时间窗内治疗相关的病毒学数据缺失。		

§ 包括了因不良事件、死亡、疗效欠佳或无效以外的其他原因而中止治疗的受试者，如收回知情同意、失访等。

备注：基于第 96 周（90-103 周）时间窗内末次检查的病毒载量数据进行分析。

TMC278-C209 和 TMC278-C215 试验经过 96 周治疗后的汇总分析发现，本品治疗受试者平均 CD4+细胞计数从基线增加至 228 细胞/mm³，而依非韦伦治疗受试者为 219 细胞/mm³。

TMC278-C204 研究是一项针对成年 HIV-1 感染的抗逆转录病毒初治受试者的随机、活性对照、II b 期试验。该研究由两部分组成：第一部分为初始的 96 周，是部分设盲的剂量摸索[本品剂量设盲]；之后是第二部分，长期、开放性研究。96 周后，最初随机化接受本品 3 个剂量之一的受试者全部转为服用本品 25mg 每天 1 次。在两部分研究中，对照组中的受试者接受依非韦伦 600mg 每天 1 次加一种 BR 治疗。BR 由研究者选择的两种 N(t)RTIs 组成：齐多夫定加拉米夫定或富马酸替诺福韦二吡呋酯加恩曲他滨。

TMC278-C204 研究纳入了 368 名成年 HIV-1-感染的初治受试者，这些受试者的血浆 HIV-1 RNA \geq 5000 拷贝/mL，并且在之前接受过 \leq 2 周的一种 N(t)RTI 或蛋白酶抑制剂治疗，但既往未接受过 NNRTIs 治疗，经筛选认为对 N(t)RTI 易感且无特异性 NNRTI 耐药性相关置换(RASs)。

96 周时，接受本品 25mg 治疗的受试者（人数 = 93）与接受依非韦伦治疗的受试者（人数 = 89）HIV-1 RNA $<$ 50 拷贝/mL 的比例分别为 76%和 71%。接受本品 25 mg 治疗的受试者 CD4+计数从基线平均增加至 146 细胞/mm³，接受依非韦伦治疗的受试者则升高至 160 细胞/mm³。

240 周时，与对照组受试者的 57%（51/89）相比，最初接受本品 25mg 每天 1 次的受试者达到 HIV-1 RNA $<$ 50 拷贝/mL 的比例为 60%（56/93）。

治疗初治儿科受试者（12 - < 18 岁）

在针对 12 - < 18 岁、体重 \geq 32 kg 且未接受过抗逆转录病毒治疗的 HIV-1 感染儿科患者进行的一项单臂、开放性、II 期临床试验 TMC278-C213 中，评价了本品（25 mg 每日一次）与含 2 种 NRTI 的研究者选定背景治疗方案（BR）联用时的药代动力学、安全性、耐受性和疗效。试验入组了 36 例受试者，完成至少 48 周治疗。这 36 例受试者的中位年龄为 14.5 岁（范围：12-17 岁），其中女性占 55.6%，88.9%为黑人，11.1%为亚洲人。

在疗效分析中，大多数受试者（75%；28/36）的基线 HIV RNA $<$ 100,000 拷贝/mL。上述 28 例受试者基线时的中位血浆 HIV-1 RNA 为 44,250 拷贝/mL（范围：2,060-92,600 拷贝/mL），中位 CD4+细胞计数为 445.5 细胞/mm³（范围：123-983 细胞/mm³）。

第 48 周时，基线 HIV RNA \leq 100,000 拷贝/mL 和 $>$ 100,000 拷贝/mL 的受试者中分别有 79% (22/28)和 50% (4/8)达到 HIV-1 RNA $<$ 50 拷贝/mL。基线病毒载量 \leq 100,000 拷贝/mL 和 $>$ 100,000 拷贝/mL 的受试者中分别有 21.4% (6/28) 和 37.5% (3/8) 发生病毒学失败。第 48 周时，CD4+ 细胞计数相对于基线的平均增幅为 201.2 细胞/ mm^3 。

【药理毒理】

药理作用

作用机制

利匹韦林是一种特异性作用于 1 型人类免疫缺陷病毒 (HIV-1)的二芳基嘧啶非核苷类反转录酶抑制剂(NNRTI)，并通过非竞争性抑制 HIV-1 反转录酶(RT)而抑制 HIV-1 的复制。利匹韦林不抑制人类细胞 DNA 聚合酶 α , β 和 γ 。

抗病毒活性

在急性感染的 T 细胞系中，利匹韦林显示出对实验室培养的野生型 HIV-1 病毒株具有抗病毒活性，其对 HIV-1_{1MB} 的中位 EC₅₀ 值为 0.73nM (0.27ng/mL)。对细胞培养的 HIV-2 病毒株，利匹韦林显示的抗病毒活性有限，其中位 EC₅₀ 值为 5220nM (范围：2510 至 10830nM) (920 至 3970ng/mL)。

利匹韦林也显示出对 M 组 HIV-1 (亚型 A、B、C、D、F、G、H) 的主要分离株具有广谱的抗病毒活性，其 EC₅₀ 值范围为 0.07 至 1.01nM (0.03 至 0.37ng/mL)，而对 O 组的主要分离株活性较低，其 EC₅₀ 值范围为 2.88 至 8.45nM (1.06 至 3.10ng/mL)。

利匹韦林与以下药物联合使用时不会拮抗其抗病毒活性：NNRTIs：依非韦伦、依曲韦林或奈韦拉平；N(t)RTIs：阿巴卡韦、去羟肌苷、恩曲他滨、拉米夫定、司他夫定、替诺福韦或齐多夫定；PIs：氨普那韦、阿扎那韦、达芦那韦、茚地那韦、洛匹那韦、奈非那韦、利托那韦、沙奎那韦或替拉那韦；融合抑制剂：恩夫韦肽；CCR5 共同受体拮抗剂马拉韦罗，或整合酶链转移抑制剂拉替拉韦。

耐药

在不同来源和亚型的野生型 HIV-1 以及 NNRTI 耐药的 HIV-1 的细胞培养物中选择利匹韦林-耐药病毒株。当显现或具有利匹韦林表型易感性降低时的最常见氨基酸置换通常包括：L100I，

K101E, V106I 和 A, V108I, E138K 和 G、Q、R, V179F 和 I, Y181C 和 I, V189I, G190E, H221Y, F227C, M230I 和 L。

初治成人受试者

在对 C209 和 C215 的为期 96 周的 III 期研究的耐药性数据进行的汇总分析中，利匹韦林组受试者的病毒较依非韦伦组更易出现耐药性，并且取决于基线病毒载量。在对耐药性数据进行的汇总分析后，利匹韦林组中 58% (57/98) 的符合耐药性分析标准的受试者（耐药性分析受试者）的病毒对利匹韦林存在基因型和/或表型耐药，与之相比依非韦伦组中该比例为 45% (25/56)。此外，利匹韦林组中 52% (51/98) 的耐药性分析受试者的病毒对于背景治疗药物（恩曲他滨、拉米夫定、替诺福韦、阿巴卡韦或齐多夫定）存在基因型和/或表型耐药，与之相比依非韦伦组中该比例为 23% (13/56)。

对受试者的病毒进行的利匹韦林耐药性分析中出现的 NNRTI 相关性置换，包括 V90I、K101E/P/T、E138K/A/Q/G、V179I/L、Y181C/I、V189I、H221Y、F227C/L 和 M230L，这些与利匹韦林表型变化倍数范围相关，可达 2.6~621 倍。E138K 置换在利匹韦林治疗期间最常出现，通常与 M184I 置换联合出现。与依非韦伦耐药性分析受试者相比，恩曲他滨和拉米夫定耐药性相关置换 M184I 或 V 以及 NRTI 耐药性相关置换（K65R/N、A62V、D67N/G、K70E、Y115F、T215S/T 或 K219E/R）更常出现于利匹韦林耐药性分析受试者（见表 8）。

在对受试者的病毒进行的耐药性分析中，与基线病毒载量 >100,000 拷贝/mL 的受试者相比，NNRTI 和 NRTI 耐药相关性置换较少出现于基线病毒载量 ≤100,000 拷贝/mL 的受试者：NNRTI 耐药相关性置换分别为 74% (40/54) 和 26% (14/54)，NRTI 耐药相关性置换分别为 78% (39/50) 和 22% (11/50)。在恩曲他滨/拉米夫定和替诺福韦耐药相关性置换方面也观察到上述差异：M184I/V 分别为 77% (36/47) 和 23% (11/47)，K65R/N 分别为 100% (8/8) 和 0% (0/8)。此外，在对受试者的病毒进行的耐药性分析中，与基线 CD4+ 细胞计数 <200 细胞/mm³ 的受试者相比，NNRTI 和 NRTI 耐药相关性置换较少出现于基线 CD4+ 细胞计数 ≥200 细胞/mm³ 的受试者：NNRTI 耐药相关性置换分别为 63% (34/54) 和 37% (20/54)，NRTI 耐药相关性置换分别为 72% (36/50) 和 28% (14/50)。

表 8：III 期 TMC278-C209 和 TMC278-C215 试验的第 96 周汇总数据中常出现的反转录酶置换的耐药性分析受试者^a的比例

	C209 和 C215 人数=1368	
	利匹韦林 + BR	EFV 对照 + BR

	人数=686	人数=682
符合耐药性分析标准的受试者	15% (98/652)	9% (56/604)
有可用于评价的基线后耐药性数据的受试者	87	43
出现的 NNRTI 相关性置换 ^b		
任何	62% (54/87)	53% (23/43)
V90I	13% (11/87)	2% (1/43)
K101E/P/T/Q	20% (17/87)	9% (4/43)
K103N	1% (1/87)	40% (17/43)
E138K/A/Q/G	40% (35/87)	2% (1/43)
E138K+M184I ^c	25% (22/87)	0
V179I/L/D	6% (5/87)	7% (3/43)
Y181C/I/S	10% (9/87)	2% (1/43)
V189I	8% (7/87)	2% (1/43)
H221Y	9% (8/87)	0
出现的 NRTI 相关性置换 ^d		
任何	57% (50/87)	30% (13/43)
M184I/V	54% (47/87)	26% (11/43)
K65R/N	9% (8/87)	5% (2/43)
A62V, D67N/G, K70E, Y115F, T215S/T 或 K219E/R ^e	21% (18/87)	2% (1/43)
BR=背景治疗方案 a 符合耐药性分析标准的受试者。 b V90、L100、K101、K103、V106、V108、E138、V179、Y181、Y188、V189、G190、H221、P225、F227 或 M230 c 这一联合出现的 NNRTI 和 NRTI 相关性置换是 E138K 的一个子集。 d A62V、K65R/N、D67N/G、K70E、L74I、V75I、Y115F、M184I/V、L210F、T215S/T、K219E/R e 除了主要置换 M184V/I 或 K65R/N 之外还发生了这些置换；利匹韦林耐药性分析受试者中包括 A62V (n=3)、D67N/G (n=3)、K70E (n=4)、Y115F (n=2)、T215S/T (n=1)、K219E/R (n=8) 在内的置换。		

交叉耐药

NNRTI 定点突变株病毒

在使用 NNRTIs 的患者中曾观察到存在交叉耐药。单个 NNRTI 相关性 K101P、Y181I 和 Y181V 位点的置换会使利匹韦林易感性分别降低 52 倍、15 倍和 12 倍。与单独 E138K 的置换相比 (2.8 倍)，E138K 和 M184I 的联合置换可明显降低利匹韦林的易感性 (6.7 倍)。K103N 的置换本身不会降低利匹韦林的易感性，但同时存在 K103N 和 L100I 会导致利匹韦林的易感性

降低 7 倍。同时存在 2 或 3 个 NNRTI 耐药相关性置换位点的突变株（所占比例分别为 38% 和 66%）可使利匹韦林的易感性降低（倍数变化范围为 3.7~554）。

初治 HIV-1 感染成人受试者

鉴于全部已有的细胞培养和临床资料，基线时存在下列任一氨基酸置换的，很可能会降低利匹韦林的抗病毒活性：K101E、K101P、E138A、E138G、E138K、E138R、E138Q、V179L、Y181C、Y181I、Y181V、H221Y、F227C、M230I 或 M230L。

病毒学失败和发生利匹韦林耐药后很可能对依非韦伦、依曲韦林和/或奈韦拉平产生交叉耐药性。在 TMC278-C209 和 TMC278-C215 的 III 期为期 96 周的临床试验的汇总分析中，有基线后耐药性数据的 87 例利匹韦林耐药性分析受试者中，50 例（57%）受试者的病毒的利匹韦林易感性降低（变化 \geq 2.5 倍）。其中 86%（n= 43/50）对依非韦伦耐药（变化 \geq 3.3 倍），90%（n= 45/50）对依曲韦林耐药（变化 \geq 3.2 倍），62%（n= 31/50）对奈韦拉平耐药（变化 \geq 6 倍）。依非韦伦组的 21 例依非韦伦耐药性分析受试者中，3（14%）例的病毒对依曲韦林和利匹韦林耐药，95%（n= 20/21）对奈韦拉平耐药。与依非韦伦治疗失败的受试者相比，本品治疗后发生病毒学失败的受试者的病毒出现了更多的 NNRTI 耐药相关性置换，致使对 NNRTI 类出现了更多地交叉耐药，对所有 NNRTIs 出现交叉耐药的可能性也较高。

毒理研究

遗传毒性

在含有和不含有代谢激活系统的体外 Ames 回复突变试验和体外小鼠淋巴瘤致染色体断裂试验中，利匹韦林的试验结果为阴性。在小鼠体内微核试验中，利匹韦林没有诱导染色体损伤。

生殖毒性

在大鼠中进行的一项研究显示，当利匹韦林剂量最高至 400mg/kg/天出现母体毒性时，未显示对交配或生育力产生影响。该剂量下的暴露量高于人体推荐剂量（25mg 每天 1 次）下暴露量的近 40 倍。

大鼠和兔在妊娠和哺乳期间给予利匹韦林，未见明显的发育毒性，胚胎一胎仔未见毒性反应剂量(NOAEL)下的暴露量分别较成人推荐剂量的暴露量（25mg 每天 1 次）高 15 和 70 倍。

致癌性

在小鼠和大鼠最长 104 周经口给予利匹韦林（灌胃法）的致癌试验中，小鼠剂量为 20、60 和 160mg/kg/天，大鼠剂量为 40、200、500 和 1500mg/kg/天。大鼠试验中未见药物相关肿瘤的

发生。在雄性和雌性小鼠中可见肝细胞肿瘤，该发现可能是啮齿类特异性的。致癌性试验最低试验剂量下利匹韦林的全身暴露量（基于 AUC）分别是人体推荐剂量（25mg 每天 1 次）下暴露量的 21 倍（小鼠）和 3 倍（大鼠）。

【药代动力学】

成人的药代动力学

已经对成年健康受试者和成年 HIV-1 感染的抗逆转录病毒初治受试者评价了利匹韦林的药代动力学特性。利匹韦林的暴露量在 HIV-1 感染的受试者中通常低于健康受试者。

表 9: HIV-1 感染的抗逆转录病毒初治成人患者利匹韦林（25mg 每天一次）的群体药代动力学估算值（来自为期 96 周的 III 期试验汇总数据）

参数	利匹韦林 25mg 每天一次 人数=679
AUC _{24h} (ng*h/mL)	
均数±标准差	2235±851
中位数（范围）	2096（198~7307）
C _{0h} (ng/mL)	
均数±标准差	79±35
中位数（范围）	73（2~288）

吸收和生物利用度

口服给药后，利匹韦林一般在 4~5 小时内达到最大血浆浓度。目前本品的绝对生物利用度尚未知晓。

食物对口服吸收的影响

与进食正常热量（533 kcal）或高脂高热量（928 kcal）的膳食相比，空腹条件下服用本品时利匹韦林的暴露量约降低 40%。当本品仅与富含蛋白质的营养性饮品同时服用时，其暴露量比随餐服用时低 50%。

分布

体外试验显示，利匹韦林与血浆蛋白的结合率大约是 99.7%，主要与白蛋白结合。目前尚未在人体中对利匹韦林在血浆之外（如，脑脊液，生殖道分泌物）的分布进行评估。

代谢

体外试验显示，利匹韦林主要在细胞色素 P450(CYP)3A 系统的介导下进行氧化代谢。

清除

利匹韦林的终末清除半衰期大约是 50 小时。单剂量口服给予 ^{14}C -利匹韦林后，在粪便和尿液中可分别回收到平均 85% 和 6.1% 的放射性物质。在粪便中，未代谢的利匹韦林平均占给药剂量的 25%。在尿液中，只能检测到微量未代谢的利匹韦林 (< 剂量的 1%)。

特殊人群

妊娠和产后

在利匹韦林 25 mg 每日一次用药（抗逆转录病毒治疗方案的一部分）后，妊娠期（妊娠中期和晚期相似）的利匹韦林总暴露量（ C_{0h} 和 AUC_{24h} ）比产后低 30-40%（见表 10）。但是，妊娠期暴露量与 III 期临床试验获得的暴露量无显著差异。根据利匹韦林的暴露量-效应关系，认为该降低在达到病毒学抑制的患者中无临床相关性。在妊娠中期、妊娠晚期和产后，利匹韦林的蛋白结合率相似 (>99%)。

表 10: 作为抗逆转录病毒治疗方案的一部分，在妊娠中期、妊娠晚期和产后给药 RPV 25 mg q.d.后，总体 RPV 药代动力学结果

利匹韦林的总体药代动力学 (平均值 \pm SD, t_{max} : 中位值 [范围])	产后 (6-12 周) (n=11)	妊娠中期 (n=15)	妊娠晚期 (n=13)
C_{0h} , ng/mL	111 \pm 69.2	65.0 \pm 23.9	63.5 \pm 26.2
C_{min} , ng/mL	84.0 \pm 58.8	54.3 \pm 25.8	52.9 \pm 24.4
C_{max} , ng/mL	167 \pm 101	121 \pm 45.9	123 \pm 47.5
t_{max} , h	4.00 (2.03-25.08)	4.00 (1.00-9.00)	4.00 (2.00-24.93)
AUC_{24h} , ng.h/mL	2714 \pm 1535	1792 \pm 711	1762 \pm 662

儿科患者

12 - < 18 岁且未接受过抗逆转录病毒治疗的 HIV-1 感染儿科患者接受本品（25 mg 每日一次）治疗时，其利匹韦林药代动力学与未接受过抗逆转录病毒治疗的 HIV-1 感染成人患者接受本品（25 mg 每日一次）治疗时的结果相似。试验 C213 表明，体重（33~93 kg）未对儿科受试者中的利匹韦林药代动力学产生有临床意义的影响。

表 11: 12 - < 18 岁且未接受过抗逆转录病毒治疗的 HIV-1 感染儿科患者接受本品（25 mg 每日一次）治疗时的群体药代动力学估计值（来自为期 48 周的 II 期试验数据）

参数	利匹韦林 25 mg 每日一次 N=34

AUC _{24h} (ng•h/mL)	
平均值 ± 标准差	2424 ± 1024
中位值 (范围)	2269 (417-5166)
C _{0h} (ng/mL)	
平均值 ± 标准差	85 ± 40
中位值 (范围)	79 (7-202)

尚未确定利匹韦林在 12 岁以下或体重低于 35 kg 的儿童患者中药代动力学参数和给药的推荐剂量。

肝功能损伤

利匹韦林主要通过肝脏进行代谢和清除。在一项 8 例轻度肝损伤 (Child-Pugh 评分 A 级) 受试者与 8 例无肝损伤受试者对照, 8 例中度肝损伤 (Child-Pugh 评分 B 级) 受试者与 8 例无肝损伤受试者对照的研究中, 轻度肝损伤受试者多次给药后利匹韦林暴露量增高 47%, 中度肝损伤受试者增高 5%。轻度或中度肝损伤患者中无需调整剂量。目前尚未在重度肝损伤 (Child-Pugh 评分 C 级) 患者中进行有关本品的研究。

肾功能损伤

群体药代动力学分析显示, 轻度肾功能损伤的 HIV-1 感染受试者与肾功能正常的 HIV-1 感染受试者利匹韦林的暴露量相似。轻度肾损伤患者无需调整剂量。由于继发于肾功能不全的药物吸收、分布和代谢的改变, 可能会导致利匹韦林的血浆浓度升高, 但目前中度或重度肾损伤患者或晚期肾病患者的利匹韦林药代动力学资料有限或缺乏。利匹韦林对中度肾损伤的 HIV-1 感染受试者带来的潜在影响预期不具有临床相关性, 故这些患者无需调整剂量。重度肾损伤或终末期肾病的患者应谨慎使用利匹韦林并加强对不良反应的监控。由于利匹韦林与血浆蛋白高度结合, 因此很可能无法通过血液透析或腹膜透析得到显著清除。

性别、人种、乙型肝炎和/或丙型肝炎病毒合并感染

在不同性别、人种和乙型肝炎和/或丙型肝炎病毒合并感染患者之间, 未观察到利匹韦林药代动力学存在有临床意义的差异。

药物的相互作用

利匹韦林主要经细胞色素 P450(CYP)3A 代谢。因此，具有诱导或抑制 CYP3A 作用的药物可能影响利匹韦林的清除。本品和诱导 CYP3A 的药物同时使用可能导致利匹韦林血浆浓度下降，并使得病毒学应答失败和产生对利匹韦林或对 NNRTIs 类的耐药。本品和抑制 CYP3A 药物同时使用可能导致利匹韦林血浆浓度升高。本品与升高胃液 pH 的药物同时使用可能导致利匹韦林血浆浓度下降，并使得病毒学应答失败和产生对利匹韦林或对 NNRTIs 类的耐药。

本品按剂量 25 mg 每天 1 次使用时，可能并不会对经 CYP 酶代谢的药物产生临床相关性影响。

目前已完成了本品与可能同时使用的药物或为探讨药代动力学相互作用而常用作探针的其他药物的相互作用研究。表 12 中总结了与其他药物同时使用对利匹韦林的 C_{max} ，AUC 和 C_{min} 值的影响（其他药物对本品的影响）。表 13 中总结了与本品同时使用对其他药物的 C_{max} ，AUC 和 C_{min} 值的影响（本品对其他药物的影响）。相关临床建议信息见药物相互作用。

表 12: 药物相互作用：同时使用其他药物时利匹韦林显现的药代动力学参数

同时使用的药物	剂量/方案		人数	有/无同时使用其他药物的利匹韦林药代动力学参数的均值比 (90%CI)；无影响=1.00		
	同时使用的药物	利匹韦林		C_{max}	AUC	C_{min}
与蛋白酶抑制剂 (PIs) 同时使用						
达芦那韦/利托那韦	800/100mg q.d.	150mg q.d. ⁺	14	1.79 (1.56~2.06)	2.30 (1.98~2.67)	2.78 (2.39~3.24)
洛匹那韦/利托那韦(软胶囊)	400/100mg b.i.d.	150mg q.d. ⁺	15	1.29 (1.18~1.40)	1.52 (1.36~1.70)	1.74 (1.46~2.08)
与核苷类或核苷酸类反转录酶抑制剂 (NRTIs/N[t]RTIs) 同时使用						
去羟肌苷	400mg q.d. 在服用利匹韦林前 2 小时服用缓释胶囊	150mg q.d. ⁺	21	1.00 (0.90~1.10)	1.00 (0.95~1.06)	1.00 (0.92~1.09)
富马酸替诺福韦二吡呋酯	300mg q.d.	150mg q.d. ⁺	16	0.96 (0.81~1.13)	1.01 (0.87~1.18)	0.99 (0.83~1.16)
与 HIV 整合酶链转移抑制剂同时使用						
拉替拉韦	400 mg b.i.d.	25 mg q.d.	23	1.12 (1.04~1.20)	1.12 (1.05~1.19)	1.03 (0.96~1.12)
与其他抗病毒药同时使用						

西咪匹韦	150 mg q.d.	25 mg q.d.	23	1.04 (0.95~1.13)	1.12 (1.05~1.19)	1.25 (1.16~1.35)
与抗逆转录病毒药之外的药物同时使用						
对乙酰氨基酚	500mg 单 次剂量	150mg q.d. ⁺	16	1.09 (1.01~1.18)	1.16 (1.10~1.22)	1.26 (1.16~1.38)
阿托伐他汀	40mg q.d.	150mg q.d. ⁺	16	0.91 (0.79~1.06)	0.90 (0.81~0.99)	0.90 (0.84~0.96)
氯唑沙宗	500mg 单 次剂量，在 服用利匹韦 林 2 小时后 服用	150mg q.d. ⁺	16	1.17 (1.08~1.27)	1.25 (1.16~1.35)	1.18 (1.09~1.28)
乙炔雌二醇/炔 诺酮	0.035mg q.d./1mg q.d.	25mg q.d.	15	<—>*	<—>*	<—>*
法莫替丁	40mg 单次 剂量，在服 用利匹韦林 前 12 小时 服用	150mg 单次剂量 ⁺	24	0.99 (0.84~1.16)	0.91 (0.78~1.07)	N.A.
法莫替丁	40mg 单次 剂量，在服 用利匹韦林 前 2 小时服 用	150mg 单次剂量 ⁺	23	0.15 (0.12~0.19)	0.24 (0.20~0.28)	N.A.
法莫替丁	40mg 单次 剂量，在服 用利匹韦林 前 4 小时服 用	150mg 单次剂量 ⁺	24	1.21 (1.06~1.39)	1.13 (1.01~1.27)	N.A.
酮康唑	400mg q.d.	150mg q.d. ⁺	15	1.30 (1.13~1.48)	1.49 (1.31~1.70)	1.76 (1.57~1.97)
美沙酮	60~100mg q.d. 个体化给药	25mg q.d.	12	<—>*	<—>*	<—>*
奥美拉唑	20mg q.d.	150mg q.d. ⁺	16	0.60 (0.48~0.73)	0.60 (0.51~0.71)	0.67 (0.58~0.78)
利福布汀	300 mg q.d.	25 mg q.d.	18	0.69 (0.62~0.76)	0.58 (0.52~0.65)	0.52 (0.46~0.59)
利福布汀	300 mg q.d.	50 mg q.d.	18	1.43 (1.30~1.56)	1.16 (1.06~1.26)	0.93 (0.85~1.01)

				(用于比较的参照组为 25 mg q.d.利匹韦林单独用药)		
利福平	600mg q.d.	150mg q.d. ⁺	16	0.31 (0.27~0.36)	0.20 (0.18~0.23)	0.11 (0.10~0.13)
西地那非	50mg 单次剂量	75mg q.d. ⁺	16	0.92 (0.85~0.99)	0.98 (0.92~1.05)	1.04 (0.98~1.09)

CI=可信区间, N.A.=未得到, <—>= 无变化, q.d.=每天一次, b.i.d.=每天 2 次
*基于历史对照比较得出
⁺此相互作用研究中使用了超过本品推荐剂量 (25mg 每天一次) 的用量以评估同时使用药物可能产生的最大效应。

表 13: 药物相互作用: 与本品同时使用的药物显现的药代动力学参数

同时使用的药物	剂量/方案		人数	有/无同时使用本品的药物药代动力学参数的均值比 (90%CI); 无影响=1.00		
	同时使用的药物	利匹韦林		C _{max}	AUC	C _{min}
与蛋白酶抑制剂 (PIs) 同时使用						
达芦那韦/利托那韦	800/100mg q.d.	150mg q.d. ⁺	15	0.90 (0.81~1.00)	0.89 (0.81~0.99)	0.89 (0.68~1.16)
洛匹那韦/利托那韦 (软胶囊)	400/100mg b.i.d.	150mg q.d. ⁺	15	0.96 (0.88~1.05)	0.99 (0.89~1.10)	0.89 (0.73~1.08)
与核苷类或核苷酸类反转录酶抑制剂 (NRTIs/N[t]RTIs) 同时使用						
去羟肌苷	400mg q.d. 在服用利匹韦林前 2 小时服用缓释胶囊	150mg q.d. ⁺	13	0.96 (0.80~1.14)	1.12 (0.99~1.27)	N.A.
富马酸替诺福韦二吡呋酯	300mg q.d.	150mg q.d. ⁺	16	1.19 (1.06~1.34)	1.23 (1.16~1.31)	1.24 (1.10~1.38)
与 HIV 整合酶链转移抑制剂同时使用						
拉替拉韦	400 mg b.i.d.	25 mg q.d.	23	1.10 (0.77~1.58)	1.09 (0.81~1.47)	1.27 (1.01~1.60)
与其他抗病毒药同时使用						
西咪匹韦	150 mg q.d.	25 mg q.d.	21	1.10 (0.97~1.26)	1.06 (0.94~1.19)	0.96 (0.83~1.11)
与抗逆转录病毒药之外的药物同时使用						
对乙酰氨基酚	500mg 单次剂量	150mg q.d. ⁺	16	0.97 (0.86~1.10)	0.91 (0.86~0.97)	N.A.

阿托伐他汀	40mg q.d.	150mg q.d. ⁺	16	1.35 (1.08~1.68)	1.04 (0.97~1.12)	0.85 (0.69~1.03)
2-羟基-阿托伐他汀			16	1.58 (1.33~1.87)	1.39 (1.29~1.50)	1.32 (1.10~1.58)
4-羟基-阿托伐他汀			16	1.28 (1.15~1.43)	1.23 (1.13~1.33)	N.A.
氯唑沙宗	500mg 单次剂量， 在服用利匹韦林 2 小时后服用	150mg q.d. ⁺	16	0.98 (0.85~1.13)	1.03 (0.95~1.13)	N.A.
地高辛	0.5mg 单次剂量	25mg q.d.	22	1.06 (0.97~1.17)	0.98 (0.93~1.04) #	N.A.
乙炔雌二醇炔诺酮	0.035mg q.d. 1mg q.d.	25mg q.d.	17 17	1.17 0.94 (1.06~1.30) (0.83~1.06)	1.14 0.89 (1.10~1.19) (0.84~0.94)	1.09 0.99 (1.03~1.16) (0.90~1.08)
酮康唑	400mg q.d.	150mg q.d. ⁺	14	0.85 (0.80~0.90)	0.76 (0.70~0.82)	0.34 (0.25~0.46)
R(-)美沙酮	60~100mg q.d.	25mg q.d.	13	0.86 (0.78~0.95)	0.84 (0.74~0.95)	0.78 (0.67~0.91)
S(+)-美沙酮	个体化给药		13	0.87 (0.78~0.97)	0.84 (0.74~0.96)	0.79 (0.67~0.92)
二甲双胍	850 mg 单次剂量	25 mg q.d.	20	1.02 (0.95-1.10)	0.97 (0.90-1.06) ^	N.A.
奥美拉唑	20mg q.d.	150mg q.d. ⁺	15	0.86 (0.68~1.09)	0.86 (0.76~0.97)	N.A.
利福平	600mg.q.d.	150mg q.d. ⁺	16	1.02 (0.93~1.12)	0.99 (0.92~1.07)	N.A.
25-去乙酰基利福平			16	1.00 (0.87~1.15)	0.91 (0.77~1.07)	N.A.
西地那非	50mg 单次剂量	75mg q.d. ⁺	16	0.93 (0.80~1.08)	0.97 (0.87~1.08)	N.A.
N-去甲基-西地那非			16	0.90 (0.80~1.02)	0.92 (0.85~0.99) #	N.A.
CI=可信区间, N.A.=未得到, q.d.=每天一次, b.i.d.=每天 2 次 ⁺ 此相互作用研究中使用了超过本品推荐剂量 (25mg 每天一次) 的用量以评估同时使用药物可能产生的最大效应 # AUC _(0-last) ^ N (有相关资料的受试者人数), AUC _(0-∞) =15						

【贮藏】

避光，不超过 30 °C 密闭保存。

【包装】

高密度聚乙烯塑料瓶装，配有儿童不易打开的瓶盖。30 片/瓶/盒。

【有效期】

36 个月

【执行标准】

进口药品注册标准 JX20120187

【药品批准文号】

国药准字 HJ20171075

【药品上市许可持有人】

名称: **Janssen-Cilag International N.V.**

注册地址: **Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium**

【生产企业】

企业名称: **Janssen-Cilag SpA**

生产地址: **Via C. Janssen, Borgo San Michele, 04100 Latina, Italy**

国内联系方式

名称: 西安杨森制药有限公司

地址: 陕西省西安市高新区草堂科技产业基地草堂四路 19 号

邮政编码: 710304

电话号码: 400 888 9988

传真号码: (029) 8257 6616

网址: <http://www.xian-janssen.com.cn>

*****END OF DOCUMENT*****