###日期: 2025年06日10日 修改日期: 2025年07月30日 2025年09月19日



依非米替片(1)说明书

警示语: 治疗后乙型肝炎急性恶化

在共成染乙型肝炎病毒(HRV)和人类免疫缺陷病毒(HIV-1),并且已停用 依非米替片(T)的两种成份、即拉米夫定或富马酸替诺福韦一吡呋酯的康 者中报告了乙型肝炎重度急性恶化。密切监测这些患者的肝功能,并在适当 时启动抗乙型肝炎治疗(见【注意事项】)。

|個由**4号||** | 通用名称: 依非米替片(I) | 英文名称: Efavirenz, Lamivudine and Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets(I) 汉语拼音: Yifeimiti Pian(I)

本品为复方制剂,其组份为:每片含依非韦伦 0.4g,拉米夫定 0.3g,富马酸替诺福韦二吡呋酯 0.3g。 <u>依非韦伦</u> 化学名称: (S)-6- 氯 -4-(环丙基乙炔基)-1,4- 二氢 -4-(三氟甲基)-2H-3,1- 氧氮杂萘 -2- 酮。



分子式:C14H9ClF3NO2 分子量:315.68

拉米夫定 化学名称:(-)-1-[(2R,5S)-2-(羟甲基)-1,3-氧硫杂环戊烷-5-基]胞嘧啶。 化学结构式:

分子式:CsH11N3O3S 公子景:220.26

カリ<u>ニュストル 富二酸替诺福韦二吡呋酯</u> 化学名称:9-(R)-2-([双](保内氧基羰基)氧基|甲氧基|氧膦基|甲氧基|丙基|腺嘌呤富马酸盐(1:1)

万丁里: 033.32 辅料: 微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、羟丙纤维素、十二烷基硫酸钠、黄氧化铁、乳糖一水合物、硬 脂酸镁和薄膜包衣预混剂(胃溶型,其成分包含:聚乙烯醇、二氧化钛、聚乙二醇 3350、滑石粉)。

本品为白色至类白色薄膜衣片、除去包衣后为双层片、一层显类白色至淡黄色、一层显白色至类白色。

[遠面禮] 作为完整治疗方案治疗成人和体重至少 35kg 儿童患者的 1 型人免疫缺陷病毒 (HIV-1) 感染。

每片含依非韦伦 0.4g,拉米夫定 0.3g,富马酸替诺福韦二吡呋酯 0.3g。

磷、估计的肌酐清除率、尿糖和尿蛋白(见"警示语"和【注意事项】)

疗期间监测肝功能(见"警示语"和【注意事项】)

使用於非來曾年(17相7之制和治疗劑自溫剂用力能以2 書不增 和社主要争以2。 成**人和(退候重至)35以患者的接利提** (京東米對片(1)为3种活性成份固定剂量复方制剂,每片含有称非常(EFV)0.48,拉米夫定(STC) (3)氣 和高马酸性海星一世來第10F0 (38。你非米替片(1)在1147。感染成人中的维持剂量为口服每日一次、每次一片。依非米替片(1)**应空腹膜用,最好在睡前服用**。睡前服用可以提高对神经系统症状的耐受

(贝) 管水出(北京地中北川北下北京の本海) **不特義用・環構書車者** 依非米替片(1)为一种固定剂量月方制剂,无法调整剂量,因此不建议离功能损害(肌肝消除率低于 50 mL/min) 或需要血液透析的线末期得病(ESRD)患者使用。(见[注意事項])

不推荐用于中庭至重度肝损伤患者 不推荐依非米替片(I)用于中度或重度肝损伤患者(Child-PughB级或C级),因为没有足够的数据用 R确定是否需要调整剂量。轻度肝损伤患者可接受依非米替片(I)的治疗,无需调整剂量。(见【注意事项】)

- 人型肝炎恶化(见"警示语"及【注意事项】)。乳酸酸中毒/重度肝肿大伴脂肪变性(见【注意事项】)。
- ·新发或加重的肾损害(见【注意事项】)。 ·精神症状(见【注意事项】)。 ·神经系统症状(见【注意事项】)。
- ・皮肤和全身过敏反应(见【注意事项】)。・肝脏毒性(见【注意事项】)。
- · 胰腺炎 (见【注意事项】) ・骨质流失和矿化效应(见【注意事项】)。 ・免疫重建综合征(见【注意事项】)。 ・胎肪再分布(见【注意事项】)。

临床试验经验

本所描述程 于临床研究是在不同条件下开展的,在一种药物临床试验中观察到的不良反应发生率无法直接与 药物临床试验中的发生率进行比较,并且可能无法反映在临床实践中观察到的发生率。

依非韦伦、拉米夫定和富马酸替诺福韦二吡呋酯

未经治疗的HIV-1感染成年受试者临床试验 在研究903中,600例未经抗逆转录病毒药物治疗的受试者接受TDF(N=299)或司他夫定(d4T) =301) 与3TC和EFV联合治疗 144 周,观察到的最常见不良反应是轻度至中度胃肠道事件和头晕。 轻度不良反应 (1级) 在两组中堂贝日发生家相似, 包括斗量, 腹泻和恶心 表 1 总结了任何治疗组发生率≥5%、治疗中出现的不良反应(2~4级)

表 1 研究 903 (0~144 周) 的任一治疗组中≥5%的患者报告的选定不良反应 =(2~4 级) (0~144 周)

	TDF + 3TC + EFV	d4T + 3TC + EFV
	N = 299	N=301
支疹事件b	18%	12%
头痛	14%	17%
冬 痛	13%	12%
复泻	11%	13%
中郁	11%	10%
背痛	9%	8%
弘	8%	9%
交热	8%	7%
[痛	7%	12%
三 力	6%	7%
:虑	6%	6%
吐	5%	9%
:眠	5%	8%
节痛	5%	7%
市炎	5%	5%
5化不良	4%	5%
大学	3%	6%
1.痛	3%	5%
治肪营养不良 [°]	1%	8%
引围神经病变 d	1%	5%

- 不良反应的频率基于所有治疗期间的不良事件,无论其与研究药物的关系如何。
 皮疹事件包括皮疹、痛痒、斑丘疹、荨麻疹、水疱疹和脓疱疹。

ENCORE 1 研究-不良反应

ENLONE 1 创办一个KRXXIII 在双直 L KX,对照研究中, 630例未经治疗的受试者接受了EFV400mg (N=321) 或EFV600mg (N=309) 联合固定剂量的退血他深 (FTC) / TIOF连续治疗4周,最常见的不良反应是轻度至中度胃肠溢重件、头兔,异 香梦境和皮肤。接受妄告治疗(SMEFV400mg 的影响患者中报音之外的选定于重程度为中

表 2 直至第 48 周. 在 ENCORE 1 研究的任一治疗组中报告率≥2%的洗定不良反应 (2~4 级)

	EFV 400mg+ FTC/TDF	EFV 600 mg+ FTC/TDF
	N=321	N = 309
皮疹事件り	9%	13%
头晕	6%	9%
失眠	3%	4%
异常梦境	2%	2%
头痛	1%	3%
腹泻	2%	3%
呕吐	1%	2%
发热	2%	1%
上呼吸道感染	3%	1%
鼻咽炎	3%	2%
带状疱疹	3%	1%
胃肠炎	2%	2%

- 不良反应的频率基于所有治疗期间的不良事件。无论其与研究药物的关系如何。皮疹事件包括过敏性皮炎、药物过敏、全身性瘙痒、嗜酸细胞性脓包性毛囊炎、皮疹、红斑
- 性发疹、全身性皮疹、斑状皮疹、斑丘疹、麻疹样皮疹、丘疹样皮疹、皮疹瘙痒、疱疹和荨麻疹

实验室检查结果异常 表3总结了试验903中观察到的实验室异常(3~4级)列表。除了空腹胆固醇和空腹甘油三酯升高 在d41组(40%和9%)与TDF组(分别为19%和1%)相比更常见,本研究中观察到的实验室异常在 F 治疗组和 daT 治疗组由的发生频率相似

百分组和 U41 / 201 组中的及主列中间的 表 3 研究 903 (0-144 周) 中随机分配到依非韦伦、拉米夫定和富马酸替诺福韦二吡呋

	TDF+3TC+ EFV	d4T + 3TC + EFV
	N=299	N=301
任何≥3 级的实验室异常	36%	42%
空腹胆固醇 (> 240 mg/dL)	19%	40%
肌酸激酶 (男: >990 U/L; 女: >845 U/L)	12%	12%
血清淀粉酶 (> 175 U/L)	9%	8%
谷草转氨酶 (男: >180U/L; 女: >170 U/L)	5%	7%
谷丙转氨酶 (男: >215 U/L; 女: >170 U/L)	4%	5%
血尿 (>100 RBC/HPF)	7%	7%
中性粒细胞数 (750/mm³)	3%	1%
空腹甘油三酯 (> 750 mg/dL)	1%	9%

表 4 列出了 ENCORE 1 研究中 3 级和 4 级实验室异常的总结。

表 4 48 周内各治疗组中 > 2%的受试者发生的 3~4 级实验室异常

实验室参数	EFV 400 mg + FTC + TDF	EFV 600 mg + FTC + TDF
	N = 321	N = 309
谷丙转氨酶	5%	3%
谷草转氨酶	2%	2%
总胆红素	0.3%	3%
胆固醇	2%	5%
中性粒细胞	2%	3%
血磷	2%	3%

对于接受过抗逆转录病毒核苷类药物的儿科受试者,曾在其接受 3TC 单药或联合其他抗逆转录病毒药 23.3.3.3.3.4.3.10にイベルバロサス日大い700リルイズ III 右, 百仕具接交 約庁中观察到胰腺炎, 其中一些病例具有致死性(见【注意事项】)。 骨密度的変化

房面接收支化 存在研究 9.0 B HIV-1 感染成人受试者中,接受 TDF-3TC+EFV (2.2%±3.9) 的受试者第144 周时腰椎 BMD 租比基线的平均降低百分比显著高于接受 d4T+3TC+EFV (±10%±4.6) 的受试者的百分比。截部MD 可变化在两个均衡组之间相似 (TDF 组为 2.8%±5.5, d4T 组为2.4%±4.5)。周组中的 BMD 储纸大多发生 在试验的前 24~48 周,并且降低现象持续到第 144周。28%的 TDF 治疗受试者与 21%的 d4T 治疗受试

者脊柱BMD降低至少5%,或髋部BMD降低7%。TDF组4例受试者和d4T组6例受试者报告了临床相关的骨折(手指刷脚趾徐外)。此外,与d4T组组比、TDF组骨代加维比依标(血清骨持异性碱性磷膜燥、血清骨钙落、血清流碱和RMJ加速)是单键为,血清甲环条 減性磷酸酶外,这些变化数值保持在正常范围内(见【注意事项】)。

上市面接觸 在租港后使用依非米替片(1)(EFV,3TC和TDF)的每个组份时发现了以下不良反应。由于这些反应是 由未知样本量的人群自愿报告的、因此并不是是能够可靠他估计其频率或确立与的确最露的因果关系。根 据反应发生的严重性、频率或与 FFV,3TC和TDF的潜在因果实版,例入下列事件:

依非书记 全身性:过敏反应、乏力、体脂的再分配/累积(见【注意事项】)。 *中枢和周围神经系统:* 协调功能失调, 脑质, 共济失调, 小脑协调和平衡障碍, 惊厥, 触觉减退、感觉异常、

内分泌:男性乳腺发育。 胃肠道:便秘、吸收不良。

肝胆系统:肝酶升高、肝衰竭、肝炎。

代谢和营养:高胆固醇血症、高甘油三酯血症。 肌肉骨骼:关节痛、肌痛、肌病。

精神疾病:攻击性反应、激动、妄想、情绪不稳、躁狂症、神经症、偏执、精神病、自杀、紧张症。 精种疾病,从山丘区区、岛山、安然、南部小杨、珠红亚、种红症、扁环、精种和 呼吸系统:呼吸困难。 皮肤和附层器官:多形件红斑、光过敏性皮炎、Stevens-Johnson 综合征。

殊感官:视觉异常, 且鸣。 拉米夫定 全身性:体脂的再分配/累积(见【注意事项】)。

内分泌与代谢: 高血糖。

全身: 无力, 血液和淋巴系统: 贫血(包括治疗期间发生的纯红细胞再生障碍性贫血和重度贫血)。 所投和胰腺: 乳酸酸中毒和肝脂肪变性、治疗后乙型肝炎恶化见"警示语"和注意事项])。

配和顶板:无战战中每45万亩100克15、20万 超敏:速发过敏反应、荨麻疹。 *肌肉骨骼:*肌肉无力、CPK 升高、横纹肌溶解。

及水、瓶头、烟样。 **富马酸替福韦二吡呋酯** 免疫系统异常:过敏反应,包括血管性水肿。 代谢和菩养障碍:乳酸酸中毒、低钾血症、低磷血症。 呼吸系统, 胸部和纵隔异常:呼吸困难

宁敬永乐、闽亚和纳州年中,宁敬四年 青弱系统疾师,接腰炎、淀粉腾升高、腹痛。 高致及沙原系统疾师;高功能升全。急性高功能衰竭、高衰竭、急性高小管坏死,范可尼综合征,近端高 |皆病变、间层性骨炎(包括急性病例)、肾弱性原脉,肾功能不全,肌酐升高、蛋白尿、多尿(见(注意事项))。 肝胆疾病:肝脂肪变性、肝炎、肝酶升高(最常见的是 AST、ALT、 yGT)

皮肤和皮产组织异常;皮疹 肌肉骨骼和结缔组织疾病;横纹肌溶解、骨软化(表现为骨痛,可能导致骨折)、肌无力、肌病。

全身性疾病及给药部位各种反应: 泛力 上述身体系统标题下列出的以下不良反应可能由近端肾小管病变引起: 横纹肌溶解、骨软化、低钾血

此前对依非米替片(I)中任何组份过敏的患者(例如Stevens-Johnson综合征、多形性红斑或中毒 性皮疹(见【注意事项】)。 - 与艾尔巴韦和格拉瑞韦同时给药(见【注意事项】和【药物相互作用】)。

[注音車項]

HIV-1 和 HBV 共感染患者的乙型肝炎重度急性恶化 治疗后肝炎恶化

湖方值計文學校 在开始抗定時衰病毒治疗之前,应对所有HIV-1患者进行慢性乙型肝炎病毒(HBV)检测(见【用法用量】。 专止的HBV治疗(包括5174 IDF)可能之乙星肝炎重度急性衰化相关。对伊用依非米替片()的HBB等是非 或在伊伯·迪汀克至少数月期间通过临床和实验室的通过指带的温速。适当时应重新为始无之服产效剂方。

今拉米夫定产品之间的重要差异 高社ポ**スと「か」と呼び展を避** ・ 体事・格肖(1)所含相同活性成份(3TC)的剂量高于EPIVIR-HBV[®]片。EPIVIR-HBV是力慢性乙型肝炎 を事者形式的。EPIVIR-HBV申3TC的处方和剂量不适用于HIV-1和HBV共感染患者。尚不确定3TC用于治疗 HIV-1和 HBV 共感染的慢性乙型肝炎患者的安全性和有效性。

如果将各全PMVR-HBV, TDF 或含丙酚替诺福韦(TAF)的产品用于未被识别或未经治疗的HW-1感染患者的慢性乙型肝炎,由于低于治疗剂量和不适当的单药治疗,可能会导致 HW-1 迅速耐药。

者的硬化之型针炎,由于此为部外重和个型的甲的物外,则能会等或例外。让途前的。 **鬼島酸中海旗度肝护外代理的数性** 用核苷类似物(和其核抗逆转录病事)治疗后有发生乳酸性酸中毒和重度肝肿大伴脂肪变性,甚至死亡 的病例报告,女性和肥押可能是接受抗逆转录病毒核苷类似物治疗患者发生乳酸性酸中毒和重度肝肿大伴 脂肪变性的风险因素。如果有临床或尖沟室检查检集提示其发生了乳酸酸中毒均增退的所指毒性(同能的

(数隔不明显/16周別/IF/入和周別支任/时,应首F/成用。 药物间相互作用引起的不良反应或病毒学应答消失的风险

93朝99相41年第188974長及歷鐵壽季空舊滿後的风险 開時使用在來港替片()和其他的物可能导致已知。滿在重要的药物间相互作用,其中一些可能导致 (瓜(基尼)和(药物相互作用)): -失去依律来接付()的治疗效果并可能产生粉疹。 -增加台并用药的需量可能导致有低床意义的不良反应。 有关预防或管理这些可能和已到的重要药物间相互作用的步骤。包括给药建议,请参见表5。在依非米 替片()治疗之前和治疗期间考虑药物间相互作用的可能性;在依非米替片(1)治疗期间检查合并用药; 并溢别与合并用药和其外有反应。

益测与合并用药相关的不良反应。 新发或加重的肾功能损害 新來如佩里的背別經接會 TDF 發作來替片(1)的或份之一,主要由得駐消除。在 TDF 的使用期间报告了解摄害,包括急性得 萎竭和迈可尼综合证(第小管接伤件重度低無血症(见[不良反应])。 建议任于始後未被對(1)例才定制以及游門期)。在临床条件允许时,评估所有患者的血清肌酐、估

建议在开始依非米替片(I 计肌酐清除率、尿糖和尿蛋白。 遊島与依非米對片(1)同时或立斯使用肾毒低药物(例如、高剂量或多种非由年环次的(MSAID)(以 信物相互作用),在使用TD下油产期间是定的有限的未不及例检测度的(MSA)建名中、形绘用高剂量 或多种、MSAID 之后,有角铝急性衰衰竭的病例。一些患者需要住院治疗和肾脏替代治疗。对于有肾功能不 全风险的患者。如果需要,应考虑使用(MSAID)的替代方案。 持续或患化的情感、胶体系属、骨折和(测别)的痛吸无力可能是近端肾小管病变的表现。有此类表现时

应该对有肾功不全风险的患者进行肾功能评估。

1000的金档按2点"1700)来干场后17.2.1+0、3379店总报来发入附加7米干场后17.2.1+1,按2克17.30次的 架的患者中特定严重精神事件的频率(不考虑因果关系)分别为产量即邻(2.4.4%。0.5%)。1.9.8.2.1 (0.7%。0.3%)。其数命性自杀未遂(0.5%。0)、现去行为(0.4%。0.5%)。反应性自执(0.4%。0.3%),超胜压 应(0.2%。0.3%)。将一项 EV 600 mg 的研究数据中,与上述报告相似的精神症状定总为一组进行一项多 因素分析的。EV2所与这些运定的精神症状的发生率指加格关,其他与这些精神症状的发生率指加格关系 (36数人)间915(FV-00) 可公主运在93种中延605以工中。1864年,其间20分配,1955年中国20分配,1955年中国20分配,1955年中国20分配,1955年中国20分配,1955年中国20分配,1955年中国20分配,1955年中国20分配,1956年中国20分配,1956年中国20分配,1956年中国20分配。1956年中国20分配,1956年中国20分配。1956年中国20分配,1956年中国20分配。1956年中国20分配,1956年

FP 600 mg(N = 300) 方線的基本研集例的《安正七》的原本的,特別等集件的频率(不多达易文字) 分别分:异常梦境(8,7%、11.3%)、失眠(6,2%,6.5%)、遗憾(3.1%,3.9%)、抑郁(3.1%,1.6%)、梦魇 (1.9%,2.6%)、連照障碍(2.2%,1.3%)和焦虑(1.2%,1.3%)。 上市后报春中偶有自杀、变现,精神病样行为的病例。但尚无法基于报告佛定其与EPV使用之间的相关

性(见【不良反应】)。上市后报告中还报告了紧张症病例,这可能与依非韦伦暴露增加有关,发生严重精神病学不良事件的患者应立即就医,以评估症状与 EFV 使用相关的可能性,如果是,则确定继续治疗的风险是否

中选择的编码。 在刘翔训练中,接受 EFV(依非米普片(1)的成份之一)的患者中有 53%(531/1008)报告了中枢神经 系统铁(任何级别,不考虑因果关系),而在接受对照方案的患者中分5%(55635)。这些症状包括包不 限于头晕(1008)患者中约3.1%)、失眠(16.3%)、注意门受损(8.3%)、啮磨(7.0%),异常罗维(6.2%)和

幻觉 (1.2%)。这些症状在 2.0%的患者中是重度,并且 2.1%的患者因此终止治疗。这些症状通常在治疗的第一天或第三天开始,并且一般在治疗第二周~第4周后消耗。367 4周后,接受各 EFV方案治疗患者时一重程度至少为中肢的神经系统症状的发生来力 5%-9%,对照组患者中的比例为 3%-5%。告现患者这些常见症状可能会随 中度的伸近赤統症从的及主率为 5%59%,对原组患者中的6例为 3%~5%。吉和患者这些常见症从可能云胞 持续治疗而改善,并且无法预测随后发生的不常见的精神病症状(见【注意事项】)。睡前给药可以改善这些神经 系统症状的耐受性(贝【用法用量】)。

hat ASN的变性 USUH A/H 题 II 。 在 ENCORE I 前交中,第 48 周时,40%接受 EFV 400 mg 治疗的患者和 48%接受 EFV 600 mg 治疗的患者报 中枢神经系统异常。最常见的症状(5 10%)是头晕(27 9kx 3.5%)和头痛(11 9kx 5.11%)。 辽发性神经感性、起抵升光头通知颜病(28 以西差。夏以梗概、精神运动腹、精神病、谵妄),可能会在开始依

非韦伦治疗数月至数年后发生。尽管依非韦伦日剂量为 600 mg, 但仍导致依非韦伦水平升高的 CYP2B6 遗传多态性患者曾发生过某些迟发性神经毒性事件。应立即对表现出严重神经学体征和症状等不良经验的患者进行评价, 依非韦伦用药相关的可能性,以及是否需要停用依非米替片(1)。

皮肤和全身讨敏反应

度的机量等过程的低 在临床对照试验中,接受 600 mg EFV 治疗的患者中有 26% (266/1008) 出现新的皮疹,而对照组的患者中为 17% (11/633)。在接受EFV治疗的患者中,与水尾、湿性层限离流滞练相关的皮疹发生率为0.3% (9/1008)。在所有 研究和扩大用的量分中,接受EFV治疗的患者中4级医疗(例及,多形性红斑, Steven-Shohosnish各位) 数发生率为 0.1%。皮疹瘤物为程度至中度斑丘疹,发生在开始 EFV 治疗(成人中皮疹发生的中位时间为 11.7 后的前 2 周内,并且在大多数继续使用 EFV 治疗的患者中,皮疹在 1 个月内消退(中位时间为 16 天)。临床试验中皮疹导致的停药

1.7%(17/1000)。 田内弥而山斯治疗的患者 涌受可以看新开始 FD/治疗 对于共和与水病 盼屋 粘膜恶要或发热右至的看在

因股龄而中断战打的基名。通常以是断片别 EVY 近灯、对土出场与水焦、民隔、杨熙全第级双桥自关时程度 反映的患者。应得和EVL、适当的时间能够到"成果皮质菌即可以各种管定并加速皮肤消耗。对于两位处生命 的皮肤反应的患者(例如Stevens-Johnson综合位),应考虑器代出疗(见【禁忌】。 在 ENCORE L部分中,英华园外,33%接受 EVY600mg的患者和19%接受 EVY 400mg 的患者发生不同类型 的皮疹 似皮疹、丘疹、斑丘新斑皮疹瘙痒)。33%接受 EVY600mg的患者和19%接受 EVY 400mg 的患者及后不可能 经皮疹。ENCORE I 研究中,接受 EVY600mg 的影影和接受 EVY400mg 的患者因及两种能上治疗的比率分别为

お記念は 在上市后报告中,接受 EFV 治疗的患者报告了肝炎病例,包括暴发性肝炎进展为肝衰竭而需要移植或最终致 死。报告中包括患有基础肝病的患者(包括共感染乙型肝炎或丙型肝炎)以及不存在原有肝病或其他确定风险因素

的患者。 不推吞 FFV(依非米替片(I)的成份之一)用于中度或重度肝损伤患者。建议对接受EFV 的轻度肝损伤患者进 行密切监测(见【不良反应】和【用法用量】)。 建议对所有患者在治疗前和治疗期间监测肝酶(见【用法用量】)。对于血清转氨酶持续升高至正常范围上限五

倍以上的事者,老座终止其依非米禁片(1)治疗 态句,写应终正真似非不自用(17治疗。 血清转氨酶升高伴有肝炎或肝功能失代偿的临床体征或症状,则终止依非米替片(1)治疗

以于有抗逆转录病毒核苷暴露中 聴腹炎病中或诱发胰腺炎的其他重更风险因素的川科事者, 応情田 RTC(依 非米替片(1)的成份之一)。如果出现提示胰腺炎的临床体征、症状或实验室异常,应立即停止依非米替片(1)治 庁(□【不良反应】)。

在接受 EFV 的患者中观察到惊厥,通常是存在已知癫痫发作病史的患者(见【临床试验】)。有癫痫发作病史的 患者应慎用。合并接受主要经肝脏代谢的抗惊厥药物的患者,如苯妥英和苯巴比妥,可能需要定期监测血浆水平 见【药物相互作用】)。

血脂升高

青密度 (BMD) 音密度 (BMD) さールリ:感染成人的临床试验中,TDF与 BMD 降低程度略大和骨代謝的生化标记增加有关,表明与对照药相 比、骨转换增加、投受TDF的受试者中、血清中状旁腺激素水平和 1,25维生素 り 水平也较高 (见【不良反应】)。

他骨质疏松症或骨质流失风险的成人和儿童患者进行 BMD 评估。如果怀疑有骨异常,应进行适当的咨询。

存在或恶化的肾功能不全患者,应考虑继发于近端肾小管病变的低磷血症和骨软化(见【注意事项】)

在接受联合抗逆转录病毒治疗-包括 EFV、3TC 和 TDF 的 HIV 感染患者中,已报告了免疫重建综合征。在联合

而,发生时间变异性较大,可在开始治疗后多个月发生。 在HVIS中 在HVIS中 新音脂肪增生(水牛背),外周萎缩。面部消瘦,乳房增大和库成外观。目前尚不清楚这些事件的机制和长期结果。尚

QTC 间期延长 接受 EFV 治疗期间观察到 QTc 间期延长(见【药物相互作用】和【药理毒理】)。与具有已知尖端扭转型室性心 n联合给药或在有尖端扭转型室性心动过速高风险患者中给药时,考虑含 EFV 产品的替代药物。 【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠期 *风险概要*

有显示其母亲在奸娠前 3 个月暴露干含 EFV 的治疗方案后,婴儿发生神经管缺陷的回顾性病例报告 有显示其母來在妊娠前。个月樓裏子會上Y的治疗方乘品。吳儿发生晚些嘗我們的回除疾病例接后。 尽管自未像还接前一个月日午鄉馬子梅吃替那起之间的因果失為,但在除中进行多人用剂量排稅剂量 的研究中观察到了相似的時間。此外,当剂量低于維养临床消费于人体暴暴量的 10 倍时,在大量中发生了胎仔和 胚胎毒性。由于在神经管缺陷的最大规则。日V不包在任新简十个月份用。各时低度少较加入的各种形式 上,是其国孕妇抗逆转衰两毒药物需量登记(Aniectovial Peganacy Regity, APO)的胸瞰性妊娠或起不足 以充分评估出生线和或流产的风险、根据就变达 APO 解剖性,

9元が「中国社主統領域が、1934年(1936年)、ビエッ教文は下午に対している。 有数据显示、予度国政等性子大星政策を MACDP)的美国参考人群中之776的主要出生基協背景率相比、EVF 和 3TC 的主要出生栽協风給并无差异、来自 ARP 的现有数据也要用、妊娠初期最富于TDF 后(21%)的重大出生栽培总体风险和 MACDP 中美国参考人群的 重大出生栽培品保育景率(27%)相比未见升高(20人体数据部分)。

当使用的剂量产生与推荐的临床剂量相似的人体暴露量时,3TC 在兔中产生胚胎毒性。动物研究发现与人类

有回顾性上市后报告,发现与神经管缺陷一致,包括脑膜脊髓膨出,均发生在妊娠前三个月暴露于含EFV治疗

有回映性上市后报告。表現与神经首共制一致、已活频解片膨胀如、少久工化工期的一 / 17年9年 / 17年 斜裂和羊膜带,已知与无眼症相关。

12.ベヘルに 根据 APR 的前瞻性报告(超过11000暴露量),在妊娠期间暴露于 3TC 的活产数据(包括在妊娠初期暴露于 3TC 超过 4,300 例),5 MACDP 美国参考人群中2.7%的背景归生就相幸相比,3TC 的由主就相总核风形无差异。 孕早期屡暴于含 3TC 治疗方案的出生缺陷发生率为 3.1% (59% 0.12.6% ~ 3.6%),妊娠中期后期暴露于含 3TC 治疗方案的出生缺陷发生率为 28.6% (3.5%)。 在南非进行的2项临床试验中,对妊娠妇女进行了3TC药代动力学研究。这些试验评估了 16 名妊娠 36 周的妇女 使用 150 mg3TC每日2次与齐多夫定联合用药的药代动力学。10名奸娠 38 周的妇女使用 150 mg 3TC 每日 2 次与齐多夫定联合用药的药代动力学,10名妊娠38周的妇女使用300mg3TC每日2次而不使用其他抗逆转泉商毒药物的药代动力学。这些试验的计或形理全体能提升效准息。 身体、新生儿和奶血消样本中的3TC浓度大体相似。在一部分受试者中,羊水标本是在自然破膜后采集

的,证实拉米夫定可通过人类的胎盘。基于分娩时获得的有限数据,羊水中的 3TC 中位浓度(范围)是配对母体

加州(成55) 3.3 (14.2 ° 2.50) (a) (III-0)。 *富马森皆自居市工场大路*: 基于 APR 前衛性抢击中有关妊娠期最露于含 TDF 治疗方案的活产数据(包括 3,342 例妊娠早期暴露病例 和/475附近無中阴/后期暴露病例,TDF组重大出生缺陷及体风危机MACDP中英国参考人群 2,7%的出生缺陷背景发生率相比未见升危。妊娠早期患于含 TDF 治疗方案的重大出生缺陷发生率为 2,3% (55% C1:1.8% ~ 2.8%),妊娠中阴/后期最高于含 TDF 治疗方案的重大出生缺陷发生率为 2,1% (55% C1:1.4% ~ 3.0%)。 20分词,这种中的控制的编码了省(TP 2077)完全50年以上联构及生产的文字1760至为以上下被"SUSVI"。 对来自APP 的微性报告中妊娠期暴露于TD 后的总体重大性联陷和美国重大出生转陷有美型大手进行了比较。APP 的方法产局限性包括使用 MACDP 作为外部对照组。使用外部对照的局限性包括方法学和人群是,以及基础规模等数的混形影响。

《随访 12 个月;妊娠后期暴露干富马酸替诺福韦二吡呋酯的婴儿未见有临床意义的药物相关安全性发现。

u 空制和预防中心建议感染 HIV-1 的母亲不应母乳喂养婴儿, 以避免出生后感染 HIV-1 的风险。

V可以进入人类乳汁中。尚无关于EFV对母乳喂养婴儿的影响,或者EFV对产乳量影响的相关信息。 24. 本文を 3TC 可分泌到人类乳汁中。20 例接受 3TC 300 mg 毎日两次单药治疗的母亲中采集到的母乳样本(是依非

米替片(I)中剂量的2倍)中可检测到3TC。尚无关于3TC对母乳喂养婴儿的影响,或者3TC对产乳量影响的 : 10 念。 **富马酸替诺福韦二吡呋酯**

于已发表数据,替诺福韦存在于人乳汁中(见数据部分)。尚不清楚替诺福韦是否对产乳量或对母乳喂

升契儿有影响。 由于(1) HIV 作權(在 HIV 阴性婴儿中),(2) 发生病毒新药(在 HIV 阳性婴儿中),以及(3) 母乳喂养婴儿具 有与成人组似的的不良反应等可能性,指导母亲如果接受依非米替片(1) 治疗则不要母乳喂养。 数据: 第马龄替店福市二吡呋酯:在50 例末感染 HIV,在产后 1~24 周(中位数 13 周) 接受含替诺福韦 治疗方案的哺乳那妇女斤服的研究中,母亲治疗了天后太多数婴儿血浆中未恰屈替诺福韦。母亲或婴儿未发 **會齡女性**新里性

由于潜在的致畸作用,接受依非米替片(1)的女性应避免妊娠(见【注意事项】和【孕妇及哺乳期妇女用

好機试验 性应在开始依非米替片(I)治疗前接受妊娠检测。

音龄女性在接受依非米替片(I)治疗期间以及因FFV的长半衰期而终止依非米替片(I)治疗后的12周内

178941 日基于使用单一成份(依非韦伦、拉米夫定和富马酸替诺福韦二吡呋酯)的研究确定了依非米替片(I)作 定剂量制剂在 HIV-1 感染儿童患者(体重至少 35 kg) 中的安全性和有效性。

依非米替片(1)的临床研究未包括足够数量的 65 岁及以上受试者,因此无法确定他们的反应是否与年轻受试者不同。一般而言,在老年患者中应慎用3TC,该年龄段患者中肝功能,肾功能或心功能减退和伴随疾病 序的概率较大。

不推荐使用其他抗逆转录病毒药物

I)是一种治疗HIV-1感染的完整方案,因此,不应联用其他抗逆转录病毒药物治疗HIV-1感染。 延长OT的药物 ·OTc 间期的药物之间可能药效学相互作用的信息有限。使用 EFV 期间观察到QTc 间期延长 (见

l專理】)。与具有已知尖端扭转型室性心动过速风险的药物联合给药时,考虑 EFV 的替代药物。 起們構切能的時間 曾結婚韦主要经循推消除(见【時代助力学】)。EFV/3TC/TDF 和通过肾小管主动分泌消除的药物联用可能 导致各值毒性更经循推消除(见【特代助力学】)。EFV/3TC/TDF 和通过肾小管主动分泌消除的药物联用可能 导致各点偏平机成合并用的浓度升高。一些实例包括他不很于同语活电、语多福电、更皆洛电、伐普洛电、机 等等等。有影響的使用的形式

已确定和其他潜在有意义的相互作用

等可是实政首结解书和起了而。 大概<mark>素试验和医证明</mark> 点。 大概未在测的例时也结果,指带着进去行性较高的方法输出大种素等逐渐定的闭性结果。

可试验表明EFV诱导CYP3A和CYP2B6。与EFV联合给药时,作为CYP3A或CYP2B6底物的其他化合物的血 浆浓度可能降低。 ACMS-INLEFILM 議等C/PAACE性的药物 例如苯巴比妥、利福平、利福布汀 预明会增加EFV的清除率,导致后者血浆浓度降低。 统使用依非米替片(1)进行药物间相互作用研究。然而,已使用依非米替片(1)(EFV、3TC和TDF) 的各价级过行了药物间相互作用研究

;份进行了约物间相互作用明元 表 5 总结了与 EFV 的药物间相互作用(药代动力学数据见表 6 和表 7)。 此表包含潜在显著的相互作用,但不包含所有作用。

表 5 与 EFV 之间已确定和其他潜在显著的药物间相互作用: 根据药物间相互作用研究或预测的相互作用推荐的剂量或方案变化

合并用药分类:	效应	临床建议
药品名称		
沈凝剂 :	↑或↓华法林	如有必要,监测 INR 并调整华法林剂
华法林		量-
沈惊厥药:	↓卡马西平 *	数据不足,无法推荐 EFV 的剂量。应
卡马西平	↓ EFV*	使用替代抗惊厥药治疗。
苯妥英	↓抗惊厥	定期监测抗惊厥药的血浆水平,因为
苯巴比妥	↓EFV	可能降低抗惊厥药和/或 EFV 的血浆
		水平。
亢抑郁药 :		
安非他酮	↓安非他酮*	安非他酮剂量增加应以临床反应情况
		为指导。安非他酮剂量不应超过推荐
		的最大剂量。
舍曲林	↓舍曲林*	舍曲林剂量增加应以临床反应情况为
		指导。
九真菌药:		
伊曲康唑	↓伊曲康唑*	考虑替代抗真菌治疗, 因为无法针对
	↓羟基伊曲康唑*	伊曲康唑或酮康唑推荐剂量。
酮康唑	↓酮康唑	
		除非获益大于风险,否则避免同时使
泊沙康唑	↓泊沙康唑 *	用。
沈感染: 克拉霉素	↓克拉霉素 *	考虑大环内酯类抗生素的替代药物,
元15.母素	↑14-OH 代谢物*	因为存在 QT 间期延长的风险。

利福布汀* 将利福布汀的日剂量增加 50%。在3 福布汀每周2或3次的给药方案中 老虎将利福布汀的剂量增加一倍。 利福平 与利福平群用治疗体重 50 kg 或以 的患者时,将 EFV 的总日剂量增加3 合并用药分类 故且女会 抗疟疾药 E 虚音田醇 / 木茄醇的基种基物 F 范甲醚/太芴醛 双领青燕麦* 为存在 OT 间期延长的风险(见【注意 | 木芯碗* 事項1)。 地尔磁点的剂量调整应以临床反应 地尔硫卓 desacetyl diltiazem 指导(见地尔硫卓的完整处方信息) FFV 联合给药时,可能需要调整钙 通道阻断剂的剂量,并目应以临床反 其他 (例如, 非洛地 平、尼卡地平、硝苯地 」 钙通道阻断剂 应情况为指导(见钙通道阻断剂的完 整处方信息) HMG-CoA 还原脂抑制 阿托伐他汀 ESTALE AND AN OTHER 阿托伐他汀、普伐他汀和辛伐他汀的 普伐他汀 | 善伐他汀* 血浆浓度降低。请参阅 HMG-CoA 闭 空伐他汀 | 辛伐仲汀* 原酶抑制剂的完整处方信息,以获得 有关个体化剂量的指导。 丙型肝炎抗病毒药物 不推荐与 Boceprevir 合用。 サ尔巴韦 FFV 不得与艾尔巴韦/格拉瑞韦合用 サ尔巴韦/格拉瑙韦 (见【禁忌】),因为它可能导致对支 」格拉瑞韦 区书/格拉瑞书的病毒学应答消失 不推荐与 EFV 合用,因为它可能导到 哌仑他韦/格卡瑞韦的治疗效果降低。 |格卡瑞丰 不推荐与 Simeprevir 合用。 维帕他书/索磷布书 1维帕他书 不推荐 FFV 与索磁布书/ 维帕他书会 用,因为它可能导致索磷布书/维帕 他书的治疗无效。 维帕他书/索磁布书/ 不推荐EFV与索磷布韦/ 维帕他韦/6 西瑞韦合用,因为它可能导致索磷布 书/维帕他书/伏西瑞书的治疗无效。 来油派书/索磁布书 监测与 TDF 相关的不良反应。 **企**并用薪分类。 临床建议 药品名称 乙型肝炎抗病毒药物 不推荐与阿德福书酯合用。 **徽家类避孕药**: 物 除激素避孕药外,还应使用可靠的屏 口服炔雌醇/ 依托孕烯植入剂 |依托孕婦 除激表避孕药外, 还应使用可靠的压 隐避孕方法。预期会降低依托孕烯的 暴露量。上市后报告显示暴露于 FFV 的患者使用依托孕烯避孕失败。 环孢素 仲立草司 西 | 免疫抑制剂 可能需要对免疫抑制剂讲行剂量调 罗草司以及其他经 整。在开始或停止 FFV 治疗时,建设

加美沙酮的剂量以缓解戒断症状。 此表未纳入所有情况 与药物之间的相互作用。预测了所有其他药物间相互作用 没有临床显著相互作用的药物

抑制有机阳离子转运蛋白的药物 神が初めば島大社会は日が対 3TC(徳本井橋片(1)的成と一)主要通过活性有机阳离子分泌经尿液消除。应考虑与其他药物合用 时相互作用的可能性、特別是当它们的主要消除途径是通过有机阳离子转运系统的活性肾分泌时(例如甲 電子院)。炎骨子ナラ高清除机即类似于 3TC 的具体的物的相互作用数据。

密切监测免疫抑制剂浓度至少 2 周 (直至达到稳定浓度)。 监测美沙酮戒断症状,并在需要时均

与以下药物合用时调整剂量:氢氧化铝/镁抗酸剂、阿奇霉素、西替利嗪、法

药物间相互作用评估

CYP3A 代谢的药物

疾事形於 体內就這呈示EPV可诱导肝酶,从而增加由CYP3A和CYP2B6代謝的一些药物的生物转化。体外研究 表明。EPV 在观测的血浆浓度范围内即制CVP 同工酶 2C9、2C19 和 3A4、K值 (85~17,kM)。在体外研究中, EPV 不即制CYP2L,并且仅在运用无临上达到的效应时即制(P2D2A和CYP1A2(K 6月 82~16,kM)。 EPV 与主题由 2C9、2C19 和 3A 同工船代谢的药物联用司导数联合用药的血浆浓度改变。诱导 CYP3A 活性 的药物预测度增加 EPV的清除率,要处血浆发度降低。

· 使用 FFV 和其他可能的联合用药或通常用作药代动力学相互作用探针的药物进行药物间相互作用研 究。联用 EFV 对 Cmax、AUC 和 Cmin 的影响总结于亲 6 (EFV 对其他药物的影响) 和表 7 (其他药物对 EFV 的 影响 中。有关临床推荐的信息见【药物相互作用】。

表 6 依非韦伦对联合用药的血浆 Cmax、AUC 和 Cmin 的影响 Cmax

800 mg tid 600 mg qd NA

x 6 ₹ x 16 ₹

Simeprevir						
Simeprevii	150 mg qd	600 mg qd	23	Į51%	↓71%	↓91%
	x 14 天	x 14 天		(↓46-↓56%)	(↓67-↓74%)	(↓88-↓92%)
迪派韦/索	90/400 mg	600 mg qd	15	↓34	↓34	↓34
布书d	qd x 14 天	x 14 天		(↓25-↓41)	(↓25-↓41)	(↓24-↓43)
迪派书 磷布书				↔		NA
S-331007°				↔		↔
磷布书 「	400 mg qd	600 mg qd	16	119	-	NA
164-10 11	单剂量	x 14 天	10	(↓40-↑10)		1174
S-331007°	-1-712.ML	****		123	⊥16	NA
551007				(16-130)	(↓24-↓8)	
磷布韦/维	400/100	600 mg qd	14			
他书。	mg qd x 14	x 14 天				
	天			†38	++	NA
索磷布书				(†14-†67)		
S-331007°	i			↓14		↔
				(↓20-↓7)		
帕他书	1			↓47	Į53	↓57
				(↓57-↓36)	(↓61-↓43)	(↓64-↓48)
奇霉素	600 mg 单	400 mg qd	14	†22%	↔	NA
	剂量	x7天		(4-42%)		
拉霉素	500 mg	400 mg qd	11	↓26%	139%	↓53%
	q12h x 7	x7天		(15-35%)	(30-46%)	(42-63%)
	天					
I-OH 代谢				†49%	†34%	†26%
1				(32-69%)	(18-53%)	(9-45%)
康唑	200 mg x 7	400 mg qd	10	↔	↔	↔
	天	x7天				
曲康唑	200 mg	600 mg qd	18	↓37%	↓39%	↓44%
All the all the	q12h x 28	x 14 天		(20- 51%)	(21-53%)	(27- 58%) 143%
基-伊曲康	天			(12-52%)	(14-55%)	(18-60%)
: 沙康唑	400 mg	400 1	11	(12- 52%) 145%	(14-55%) 150%	(18-60%) NA
129原性	400 mg (口服混	400 mg qd x 10 和 20	11	(34-53%)	(40-57%)	NA
	悬液) bid	天 10 和 20		(34-33%)	(40-3/76)	
	×10 天和	^				
	20 天					
福布汀	300 mg qd	600 mg qd	9	132%	138%	145%
i liet size t a	x 14 天	x 14 天		(15-46%)	(28-47%)	(31-56%)
立康唑	400 mg po	400 mg qd	NA	161% ^a	177%°	NA
	q12h x 1	x 9 天				
	天,然后					
	200 mg po					
	q12h x 8					
	天					
	300 mg po	300 mg qd	NA	↓36% ^b	↓55% ^b	NA
	q12h, 2~	x 7 天		(21-49%)	(45-62%)	
	7天					
	400 mg po					
		300 mg qd	NA	†23% ^b	†7% ^b	NA
	q12h, 2~	300 mg qd x7天	NA	†23% ^b (↓1-†53%)	†7% ^b (↓23-†13%)	NA
	q12h, 2~ 7天	300 mg qd x 7 天	NA			NA
		300 mg qd x7天	NA			NA
甲醚/本芴		x 7 天 600 mg qd	NA 12			NA
	7天	x7天		(\$1-\(\phi\)53%)	(↓23=†13%)	
甲醚	7天 蒿甲醚 20 mg/ 本芴 醇 120 mg	x 7 天 600 mg qd		(\$1-\(\frac{1}{53\%}\))	(\$\frac{123-\dagger13\%}{151\%}	NA
甲醚 氢青蒿素	7天 萬甲醚 20 mg/ 本芴 醇 120 mg 片(3 天内	x 7 天 600 mg qd		(\$1-\(\phi\)53%)	(\$\frac{123-\dagger13%}{151%}	NA NA
甲醚	7天 萬甲醚 20 mg/ 本芴 醇 120 mg 片(3天内 服用 64-	x 7 天 600 mg qd		(\$1-\(\frac{1}{53\%}\))	(\$\(\perp 23-\pm13\)%)	NA
甲醚 氢青蒿素 汤醇	7天 高甲醚 20 mg/ 本芴 醇 120 mg 片(3 天内 服用 64- 片剂量)	x 7 天 600 mg qd x 26 天	12	(↓1-↑53%) ↓21% ↓38% ↔	(123-†13%) 151% 146% 121%	NA NA NA
甲醚 氢青蒿素	7天 蒿甲醚 20 mg/ 本芴 醇 120 mg 片(3 天内 服用 64- 片剂量) 10 mg qd x	x 7 天 600 mg qd x 26 天		(↓1-↑53%) ↓21% ↓38% ↔ ↓14%	(123*†13%) 151% 146% 121% 143%	NA NA NA 169%
甲醛 氢青蒿素 汤醇 托伐他汀	7天 高甲醚 20 mg/ 本芴 醇 120 mg 片(3 天内 服用 64- 片剂量)	x 7 天 600 mg qd x 26 天	12	(↓1-↑53%) ↓21% ↓38% ↔ ↓14% (1-26%)	(123*†13%) 151% 146% 121% 143% (34-50%)	NA NA NA 169% (49-81%)
甲醛 氢青蒿素 汤醇 托伐他汀	7天 蒿甲醚 20 mg/ 本芴 醇 120 mg 片(3 天内 服用 64- 片剂量) 10 mg qd x	x 7 天 600 mg qd x 26 天	12	(11-753%) 121% 138% ++ 114% (1-26%) 115%	(123-†13%) 151% 146% 121% 143% (34-50%) 132%	NA NA NA 169% (49-81%)
甲醛 氢青蒿素 汤醇 托伐他汀	7天 高甲醛 20 mg/ 本 芴 醇 120 mg 片 (3 天内 服 用 64- 片 剂量) 10 mg qd x 4 天	x 7 天 600 mg qd x 26 天 600 mg qd x 15 天	12	(11-↑53%) 121% 138% ++ 114% (1-26%) 115% (2-26%)	(123-†13%) 151% 146% 121% 143% (34-50%) 132% (21-41%)	NA NA NA 169% (49-81%) 148% (23-64%)
甲醚 氢青蒿素 汤醇	7天 荔甲醚 20 mg/ 本芴 醇 120 mg 片 (3 天内 服 用 64- 片 利量) 10 mg qd x 4 天	x 7 天 600 mg qd x 26 天 600 mg qd x 15 天 600 mg qd x 15 天	12	(↓1-↑53%) ↓21% ↓38% ↔ ↓14% (1-26%) ↓15% (2-26%) ↓32% (159-↓12%)	(123-†13%) 151% 146% 121% 143% (34-50%) 132%	NA NA NA 169% (49-81%)
甲醛 氢青蒿素 汤醇 托伐他汀	7天 荔甲醚 20 mg/ 本芴 醇 120 mg 片 (3 天内 服 用 64- 片 利量) 10 mg qd x 4 天	x 7 天 600 mg qd x 26 天 600 mg qd x 15 天 600 mg qd x 15 天	12	(↓1-↑53%) ↓21% ↓38% ↔ ↓14% (1-26%) ↓15% (2-26%) ↓32% (159-↓12%)	(123-†13%) 151% 146% 121% (34-50%) (34-50%) (21-41%) 144% (26-57%) 168%	NA NA NA 169% (49-81%) 148% (23-64%) 119% (0-35%)
(里) (型) (型) (型) (型) (型) (型) (型) (型) (型) (型	7天 蒿甲醚 20 mg/ 本芴 醇 120 mg 片(3 天内 服用 64- 片剂量) 10 mg qd x 4 天	x 7 天 600 mg qd x 26 天 600 mg qd x 15 天 600 mg qd	14	(11-753%) 121% 138% ++ 114% (1-26%) 115% (2-26%) 115% (2-32% (159-112%) 172%	(23-713%) 151% 146% 121% (34-50%) 132% (21-4%) (26-57%) 168%	NA NA NA 169% (49-81%) 148% (0-35%) 119% (0-35%)
(甲醛 氢青蒿素	7天 荔甲醚 20 mg/ 本芴 醇 120 mg 片 (3 天内 服 用 64- 片 利量) 10 mg qd x 4 天	x 7 天 600 mg qd x 26 天 600 mg qd x 15 天 600 mg qd x 15 天	14	(11-753%) 121% 138% ++ 114% (1-26%) 115% (2-26%) 132% (63-12%) 172% (63.79%) 168%	(23-†13%) 151% 146% 121% (34-50%) (32-6) (21-41%) 148% (26-57%) 168% (62-77%)	NA NA NA 169% (49-81%) 148% (23-64%) 119% (0-35%)
(甲醛 氢青蒿素 芴醇 「托伐他汀 、活性(包括 谢物) (伐他汀 (伐他汀 (伐他汀 (石括(包括))	7天 高甲醚 20 mg/ 本芴 醇 120 mg 房 (3 天內 服用 64- 片剂量) 10 mg qd x 4天 40 mg qd x 4天	x7天 600 mg qd x 26 天 600 mg qd x 15 天 600 mg qd x 15 天 600 mg qd x 15 天	12	(11-753%) 121% 138% +	[51%] [46%] [21%] [46%] (34-50%) [32%] (21-41%) [445%] (26-73%) [68%] (62-73%)	NA NA NA 169% (49-81%) 148% (22-64%) 119% (0-35%) 145% (20-62%) NA°
(甲醛 氢青蒿素 芴醇 「托伐他汀 、活性(包括 谢物) (伐他汀 (伐他汀 (伐他汀 (石括(包括))	7天 荔甲醚 20 mg/ 本芴 醇 120 mg/ 片(3 天内 服用 64- 片利量) 10 mg qd x 4天 40 mg qd x 4天 200 mg qd x	x 7 天 600 mg qd x 26 天 600 mg qd x 15 天	14	(11-753%) 121% 138% ++ (1-26%) 115% (2-26%) 125% (59-)12% (65-79%) 168% (55-8%) 120%	(23-†13%) 151% 146% 121% 143% (34-50%) 132% (21-41%) 165% (62-73%) 160% (52-68%) 127%	NA NA NA 169% (49-81%) 148% (23-64%) 119% (0-35%) 145% NA*
(甲醛 (氢青蒿素 芴醇 托伐他汀 (我他汀 (我他汀 (我他汀 (我他汀 (我他汀 (我他汀 (我他汀 (我也 (我也 (我也 (我也) (也) (我也) (也) (也) (也) (也) (也) (也) (也) (7天 高甲醛 20 mg/ 本芴 醇 120 mg 片 (3 天内 服用 64- 片利量) 10 mg qd x 4天 40 mg qd x 4天 40 mg qd x 4天	x7天 600 mg qd x 26 天 600 mg qd x 15 天 600 mg qd x 15 天 600 mg qd x 15 天	12	(11-753%) 121% 138% +	[51%] [46%] [21%] [46%] (34-50%) [32%] (21-41%) [445%] (26-73%) [68%] (62-73%)	NA NA NA 169% (49-81%) 148% (22-64%) 119% (0-35%) 145% (20-62%) NA°
(甲醛 經青蒿素 芴醇 (托伐他汀 活谢物) (伐他汀 (伐他汀 (八百五十) (以西河平 (如西平)	7天 荔甲醚 20 mg/ 本芴 醇 120 mg/ 片(3 天内 服用 64- 片利量) 10 mg qd x 4天 40 mg qd x 4天 200 mg qd x	x 7 天 600 mg qd x 26 天 600 mg qd x 15 天	12	(11-753%) 121% 138% ++ (1-26%) 115% (2-26%) 125% (59-)12% (65-79%) 168% (55-8%) 120%	(23-†13%) 151% 146% 121% 143% (34-50%) 132% (21-41%) 165% (62-73%) 160% (52-68%) 127%	NA NA NA NA 169% (49-81%) 148% (23-64%) (0-35%) 145% (20-62%) NA*
(里) (型) (型) (型) (型) (型) (型) (型) (型) (型) (型	7天 荔甲醚 20 mg/ 本 3	x 7 天 600 mg qd x 26 天 600 mg qd x 15 天	12	(11-753%) 121% 138% ++ (1-26%) 115% (2-26%) 125% (59-)12% (65-79%) 168% (55-8%) 120%	(23-†13%) 151% 146% 121% 143% (34-50%) 132% (21-41%) 165% (62-73%) 160% (52-68%) 127%	NA NA NA 169% (49-81%) 148% (23-68%) (0-35%) 145% (20-62%) NA* 135% (24-44%)
(甲醛 經青蒿素 芴醇 (托伐他汀 活谢物) (伐他汀 (伐他汀 (八百五十) (以西河平 (如西平)	7天 霧甲醛 20 mg/ 本 55 醇 120 mg/ 片 (3 天内 展用 64- 片 利量) 10 mg qd x 4天 40 mg qd x 4天 40 mg qd x 4天 200 mg pd x 3 天, 200 mg bid x 3 天, 25 5 天, 25 5 天, 25 6 下, 25 6 下, 25 7 下, 25 7 下, 25 7 下, 25 7 下, 25 8 下, 25	x 7 天 600 mg qd x 26 天 600 mg qd x 15 天	12	(11-753%) 121% 138% ++ (1-26%) 115% (2-26%) 125% (59-)12% (65-79%) 168% (55-8%) 120%	(23-†13%) 151% 146% 121% 143% (34-50%) 132% (21-41%) 165% (62-73%) 160% (52-68%) 127%	NA NA NA 169% (49-81%) 148% (23-68%) (0-35%) 145% (20-62%) NA* 135% (24-44%)
(甲甲醛 级青嵩素 多醇 并优他汀 活性(包括 份伦汀 代伦汀 代伦汀 高性(包括) 份为 (包括)	7天 蕊甲醛 20 mg/ 本 5 mg/ 120 mg/ 本 5 mg/ 120 mg/ 片 (3 天内 胚月 64- 片剂量) 10 mg qd x 4 天 40 mg qd x 4 天 200 mg pd/ x 3 天, 200 mg bid x 3 天, 然后 400 mg qd	x 7 天 600 mg qd x 26 天 600 mg qd x 15 天	12	(11-†55%) 121% 138% + 144% (1-26%) 135% (52-26%) 172% (63-79%) 165% (55-12%) 120% + 124%	(23-†13%) 151% 146% 121% 143% (34-50%) 132% (21-41%) 165% (62-73%) 160% (52-68%) 127%	NA NA NA 169% (49-81%) 148% (23-68%) (0-35%) 145% (20-62%) NA* 135% (24-44%)
(甲醛 經青蒿素 芴醇 (托伐他汀 活谢物) (伐他汀 (伐他汀 (八百五十) (以西河平 (如西平)	7天	x 7 天 600 mg qd x 26 天 600 mg qd x 15 天 600 mg qd x 15 天 600 mg qd x 15 天 600 mg qd x 14 天 600 mg qd x 14 天	12 14 13 14	(11-†55%) 121% 138%	(123-113%) 151% 146% 121% (34-50%) 132% (21-41%) 166% (62-73%) 160% (52-68%) 127% (20-33%)	NA NA NA NA 169% (49-81%) 148% (23-64%) 119% (2-52%) 145% (2-62%) NA* 135% (24-44%) 113% (130-17%)
(甲甲醛 级青嵩素 多醇 并优他汀 活性(包括 份伦汀 代伦汀 代伦汀 高性(包括) 份为 (包括)	7天	x 7 天 600 mg qd x 26 天 600 mg qd x 15 天 600 mg qd x 15 天 600 mg qd x 15 天 600 mg qd x 14 天 600 mg qd x 14 天	12 14 13 14	(11-†55%) 121% 138% 114% (1-20%) (2-20%) 122% (2-20%) 122% (3-29%) 125% (3-29%) 120% (15-24%) (18-30%)	[23-113%] [51% [440% [21% [443% (34-50%) [32% (21-41%) [443% (36-57%) [460% (22-37%) [460% (22-37%) [460% (22-37%) [460% (20-33%) [460% (20-33%) [460% (20-33%) [460% (20-33%) [460% (20-33%) [460% (20-33%) [460% (20-33%)	NA NA NA NA NA 1699-8156) 14876 (23-6876) 14576 (20-6256) 14576 (20-6256) NA 11376 (130-1776) NA
《 中華 中華 東 聖 聖 新 新 新 代 他 行 代 他 行 代 他 行 代 他 行 代 他 行 、 活 性 代 也 行 、 活 性 代 也 行 、 活 性 代 也 行 、 活 性 も し 行 、 に 、 は 、 も 、 は 、 も 、 は 、 も 、 は 、 も 、 は 、 も も も も も も も も も も も も も	7天 露甲醚 20 mg/ 本 芴 醇 120 mg / 在 芴 醇 120 mg / 上 (3 天 內 / 長 / 長 / 上)	x 7 天 600 mg qd x 26 天 600 mg qd x 15 天 600 mg qd x 14 天	12 14 13 14 12	(11-†55%) 121% 138%	(23-113%) 151% 146% 121% (43% (34-50%) 132% (21-41%) 168% (68% (62-68%) (52-68% (52-68%) (60%) 127% (30-33%)	NA NA NA NA NA NA NA 16996 (49-815%) 148% (23-64%) 11996 (0-55%) NA* 135% (20-62%) NA* 135% (24-44%) (24-49%) NA NA

Desacetyl				164%	175%	162%
diltiazem				(57-69%)	(59-84%)	(44-75%)
N-monodes-	i			128%	137%	137%
methyl				(7-44%)	(17-52%)	(17-52%)
diltiazem						
炔雌醇/	0.035	600 mg qd				
Norgestimate	mg/0.25	x 14 天				
炔雌醇	mg x 14		21	+		↔
Norgestimate	天		21	↓46%	164%	↓82%
				(39-52%)	(62-67%)	(79-85%)
左炔诺孕酮	1		6	↓80%	↓83%	↓86%
				(77-83%)	(79-87%)	(80-90%)
劳拉西泮	2 mg 单剂	600 mg qd	12	↓16%	↔	NA
	量	x 10 天		(2-32%)		
美沙酮	稳定	600 mg qd	11	↓45%	↓52%	NA
	每日维持	x 14-21 天		(25-59%)	(33-66%)	
	35 ~ 100					
	mg					
安非他酮	150 mg 单	600 mg qd	13	↓34%	↓55%	NA
	剂量(缓	x 14 天		(21-47%)	(48-62%)	
羟基安非他	释)			†50%	↔	NA
酮				(20-80%)		
帕罗西汀	20 mg qd x	600 mg qd	16	+		↔
	14 天	x 14 天				
舍曲林	50 mg qd x	600 mg qd	13	↓ 29%	↓ 39%	↓ 46%
	14 天	x 14 天		(15-40%)	(27-50%)	(31-58%)

- ↑表示增加;↓表示减少;↔表示无变化或平均增加或减少<10%。 ◦未获得 90% CL
- ト 相対于伏立康唑稳态给药(400 mg, 持续 1 天, 然后 200 mg po, po q12h × 2 天)。 ·由于数据不足,未获得。 ·ATRIPLA®与 HARVONI®联合给药研究。 ·索磷布韦的主要循环核苷代谢物。

- ATRIPLA与 SOVAL DI®联合给药进行的研究
- 8使用ATRIPLA®与EPCLUSA®联合给药进行的研究。 NA=未获得。

表 7 联合用药对依非韦伦血浆 Cmax、AUC 和 Cmin 的影响

		受試		依非中	伦 (平均%)	E化)
联合给药的 药物	剂量	依非韦伦 剂量	人数	C _{max} (90%CI)	AUC (90%CI)	C _{min} (90%CI)
Boceprevir	800 mg tid x	600 mg qd x	NA	†11%	†20%	NA
	6天	16 天		(2-20%)	(15-26%)	
Simeprevir	150 mg qd x	600 mg qd x	23	↔	↓10%	↓13%
	14 天	14 天			(5-15%)	(7-19%)
阿奇霉素	600 mg 单剂 量	400 mg qd x 7 天	14	++	++	++
克拉霉素	500 mg q12h	400 mg qd x	12	†11%	↔	↔
	x7 天	7天		(3-19%)		
氣康唑	200 mg x 7	400 mg qd x	10		†16%	†22%
	天	7天			(6-26%)	(5-41%)
伊曲康唑	200 mg	600 mg qd x	16	↔		↔
	ql2hxl4 天	28 天				
利福布汀	300 mg qd x	600 mg qd x	11		↔	↓12%
	14 天	14 天				(124-†1%)
利福平	600 mg x 7	600 mg qd x	12	120%	126%	132%
	天	7天		(11-28%)	(15-36%)	(15-46%)
伏立康唑	400 mg po	400 mg	NA	138%	144%	NA.
p c	q12h × 1	qdx9		100.0	1	
	天,然后	天				
	200 mg po	^				
	q12h×8天					
	300 mg po	300 mg qd x	NA	↓14%b	↔b	NA
	q12h ×	7天		(7-21%)		
	2~7天					
	400 mg po	300 mg qd x	NA	↔ b	† 17% b	NA
	q12h × 2~7	7天			(6-29%)	
	天					
高甲醚/	萬甲醚 20	600 mg qd x	12		↓17%	NA
本芴醇	mg/本芴醇	26 天				
	120 mg 片剂					
	(3 天内服 用 64-片剂					
	量)					
阿托伐他汀	10 mg qd x 4	600 mg qd x	14			
PHILINEN	天	15 天	14			-
普伐他汀	40 mg qd x 4 天	600 mg qd x 15 天	11	+		
辛伐他汀	40 mg qd x 4	600 mg qd x	14	↓12%	++	↓12%
	天	15 天	1	(\$28-\$8%)		(\$25-†3%)
氢氧化铝	30 mL 单剂	400 mg	17			NA
400 mg、氮	量	单次剂量				
氧化铁 400			1			
mg,加二甲						
基硅油 40			1			
205 年 (四 年0 mg			1			
-	l	l				

卡马西平	200 mg qd ×	600 mg qd x	14	↓21%	↓36%	147%
	3天,200mg	35 天		(15- 26%)	(32-40%)	(41-539
	bid×3天,					
	然后 400 mg					
	qd×15 天					
西替利嗪	10 mg 单剂	600 mg qd x	11	↔	↔	↔
	盤	10 天				
地尔硫卓	240 mg x 14	600 mg qd x	12	†16%	†11%	†13%
	天	28 天		(6-26%)	(5-18%)	(1-26%
法莫替丁	40 mg 单剂	400 mg 单剂	17	↔	↔	↔
	量	量				
帕罗西汀	20 mg qd x	600 mg qd x	12	↔	↔	↔
	14 天	14 天				
舍曲林	50 mg qd x	600 mg qd x	13	†11%	↔	↔
	14 天	14 天		(6-16%)		

- ↑表示增加;↓表示减少;↔表示没有变化或平均增加或减少<10%。
- b 相对于依非韦伦稳态给药(600 mg 每日一次,连续 9 天)。 NA=未获得。

3TC 对其它药物的药代动力学的影响

31、对無已時間的時代取7字的影響。 基于体外研究結果、治疗的物態最大平的3TC预计不会影响作为以下转运蛋白底物药物的药代动力 学:有机阴离子转运蛋白多肽BIJ3(0ATPBIJ3)。乳腺瘤的药蛋白(BCRP)、P糖蛋白(P_SR)、多药和毒素 衍压蛋白 1 (MATEL)、MATE-X,有机阻离子转运蛋白 1 (OCTI)、OCT 或 OCT3。

其它药物对 3TC 的药代动力学的影响

在体外,3TC是MAFE1、MATE2-K和OCT2的底物。甲氧苄啶(这些药物转运蛋白的抑制剂)已显示出增加3TC血浆浓度的特性。认为这种相互作用不具有临床意义,因为不需要对3TC进行剂量调整。 3TC是P.gn和BCRP的底物:然而,老虎到它的绝对生物利用度(87%),这些转运蛋白不太可能在3TCf 吸收中发挥重要作用。因此,与作为这些外排转运蛋白抑制剂的药物联合给药不太可能影响3TC的分布和

19 例健康男性受试者的试验中,3TC 和干扰素 α之间没有显著的药代动力学相互作用。

体外数据表明利巴韦林可减少3TC、司他夫定和齐多夫定的磷酸化。然而、利巴韦林和3TC (n=18)、司 ・ アイダムを分列に下が引張する。 他夫定 (n=10) 或齐多夫定 (n=6) 联用作为 HIV-1/HCV 共感染受试者多药治疗方案的一部分时, 没有观察到 药代动力学 (例如, 血浆浓度或细胞内三磷酸化活性代谢物浓度) 或药效学 (例如, HIV-1/HCV 病毒学抑制的 山梨酸(辅料)

★時代報刊 在一项开放性、随机序列、4 阶段、交叉试验中,同时给予 16 例健康成人受试者 3TC 和山梨醇溶液。每 例受试者接受300mg3Tc口服溶液单次单独给药,或者接受其与单剂量3.2g,10.2g或13.4g山梨糖醇的混

70, AOC (80) [年]]。 1476、3270 在 3670 ; Chiax [年]]。 2670、3270 在 3570。 **甲氧苄啶/磺胺甲噁唑** 在一项单中心,开放性、随机、交叉试验中、对14例HIV-1阳性受试者联合给予3TC和TMP/SMX。交叉设 变。关于较高剂量的TMP/SMX (例如用于治疗 PCP 的剂量) 对 3TC 药代动力学的影响,尚无任何信息。 富马酸替诺福韦二吡呋酯

在显著高于体内观测浓度(~300倍)的浓度下,替诺福韦不抑制体外CYP3A4、CYP2D6、CYP2C9或 CYP2E1.然而,观察到CYP1A底的说的小幅(6%)包有统计学意义的降低。体外实验和替诺福韦的已知消 除途径表期,TDF与其它药物发生CYP介导的相互作用的可能性偏低。 表象总结了联合给药的药物对替诺福韦药代动力学的作用。在替诺福韦和利巴韦林之间没有观察到有临床意义的药物间相互作用。

联合给药的药物	联合用药的 利量	N	普诺福书	新代动力学参数 (90%CI)	的变化%。
	(mg)		Cmax	AUC	Cmin
来迪派韦/索磷布韦 cf	90/400 毎 日一次	24	†47 (†37—†58)	†35 (†29—†42)	†47 (†38†57)
来迪派书/索磷布书 <8	n一次 x10 天	23	†64 (†54†74)	†50 (†42†59)	†59 (†49†70)
来迪派韦/索磷布韦。	90/400 毎 日一次 x 14 天	15	↑79 (↑56−↑104)	†98 (†77—†123)	†163 (†132—†197
索磷布韦/维帕他韦 h	400/100 每 日一次	24	†44 (†33†55)	†40 (†34†46)	†84 (†76†92)
索磷布书/维帕他书:	400/100 毎 日一次	30	↑46 (↑39−↑54)	↑40 (↑34−↑45)	†70 (†61†79)
索磷布书/维帕他书/伏 西瑞书;	400/100/100 + 伏西瑞韦 * 100 毎日 一次	29	†48 (†36†61)	†39 (†32-†46)	†47 (†38†56)
索磷布书 4	400 个单剂 量	16	†25 (†8†45)	++	
他克莫司	0.05 mg/kg 毎日两次 x 7 天	21	†13 (†1-†27)	++	↔

- · 受试者接受富马酸替诺福韦二吡呋酯 300 mg 每日一次。
- 增加=1;減少=1;无影响=→;NC=未计算 「用依非韦伦/恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯联合来迪派韦/索磷布韦开展的研究。
- 用依非韦伦/恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯联合索磷布韦开展的研究。
- 。与来迪派韦/索磷布韦联合给药所得数据。交错给药(间隔 12 小时)得到的结果相似。 以 dtazanavir/利托那韦+思曲他滨/替诺福韦 DF 给药时的暴露为基准进行比较。
- "以。ducalitatii"(中记的中华也如此识》(自由语句 Df apily可以需要人处走过订比较。 8以这产部电片批解中枢色地设备指袖 Te 的 fabrio对隐藏为是进行比较。 "用 COMPLERA 联合 EPCLUSA 开展的研究",与 EPCLUSA 联用时也导致替连端干暴露升 高,程度与通过ATRIPLA、STRBILO*(艾维雷·古,老时旁的长了(Te)下入,TRUVADA+ atazanavi/H托那市,或 TRUVADA+ 达产那市/科托那市方案给予 TDF 时相似。
- 以拉替拉韦+FTC/TDF 方案给药。
- 以允首和书卡FIC/TDF/JR46P6。 以达芦郡韦州托郡韦卡FIC/TDF 给药后的暴露量为基准进行比较。 在 HCV 感染患者中开展的研究。额外给予伏西瑞韦 100 mg,使伏西瑞韦暴露量达到预期

物及量) 如果发生药物过量,须监测患者的毒性指标,必要时进行标准支持疗法。 **依非韦伦:**一些意外服用 600mg 每日两次的患者报告了神经系统症状增加。一例患者经历了不自主的肌

~~~~ 对 FD/ 用药过量的治疗应负托斯测生命体征和测察需要的临床建设等一般支持性治疗措施 . 机可使用活物 炭清除未被吸收的药物。尚无依非韦伦用药过量的特效解毒剂。由于依非韦伦的蛋白结合率高,透析不太可能显

著去除血液中的药物。 他来失意: 油天已即的 3TC 过量的特效治疗。如果发生用药过量,应监测患者,并根据需要进行标准支持性 治疗。因为通过 (4小时) 血液更析、特殊事形、珠腹速透析和自动腹膜透析去除的 3TC 量极少,不满楚连续血液透 析因否会全 3TC 用药过量非中枢性成体系数。 富**马姆特定得韦**二甲块糖: 已採得的高于治疗剂量 TDF 300 mg 的临床经验有限。 替诺福韦可通过血液透析有效去除,提取系数约为 54%。单次服用 300mg 富马酸替诺福韦二吡呋酯后,4 小时血液透析大约清除了潜话福与药剂量的 10%。

## 下内突本白立計場道

## HIV-1 感染患者中的临床有效性 未经治疗的成人患者

下试验确定了 EFV 400 mg、3TC 300 mg 和 TDF 300 mg 治疗没有抗逆转录病毒治疗史的 HIV-1 感染

・试验 903, 评估了三联药物治疗方案的有效性, 包括 EFV 600 mg、3TC 300 mg 和 TDF 300 mg · ENCORE 1,评估了在一种三联药物治疗方案中的 400mg EFV 与另一种三联药物治疗方案中的 600 mg

报告了讨验 903 在 144 周内的数据,这是一项双盲,活性对图,多由心讨验,在 600 例抗逆转录病毒初治受 

## 表 9 随机治疗第 48 周和第 144 周的结果(研究 903)

| 结局                | 第                           | 48 周                       | 第 14                        | 14 周                          |
|-------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
|                   | EFV+3TC +<br>TDF<br>(N=299) | EFV + 3TC +<br>d4T (N=301) | EFV+3TC +<br>TDF<br>(N=299) | EFV + 3TC<br>+ d4T<br>(N=301) |
| 应答。               | 79%                         | 82%                        | 68%                         | 62%                           |
| 病毒学失败b            | 6%                          | 4%                         | 10%                         | 8%                            |
| 反弹                | 5%                          | 3%                         | 8%                          | 7%                            |
| 未抑制               | 0%                          | 1%                         | 0%                          | 0%                            |
| 添加了一种抗逆转录病<br>毒药物 | 1%                          | 1%                         | 2%                          | 1%                            |
| 死亡                | <1%                         | 1%                         | <1%                         | 2%                            |
| 因不良事件而终止          | 6%                          | 6%                         | 8%                          | 13%                           |
| 由于其他原因终止治疗。       | 8%                          | 7%                         | 14%                         | 15%                           |

- a 在 48 周和 144 周内, 受讨者达到并维持 HIV-1 RNA <400 conjec/ml
- 包括确定的病毒学反弹和未能在48周和144周内达到<400 copies/m 包括确定的病毒学反弹和未能在48周和144周内达到<400 copies/m 包括失抗。受试者退出、不依从、违反方案要求和其他原因。

、型店がより、支い者は低・个体外、近及力条要を利息性原因。 対于按網線接 HV-1 RNA(∞g×10,000 copies)に対 和 CD44細胞計数(c或≥200 个細胞/mm<sup>3</sup>分层的変 引力が存储在第 144周的血浆 HV-1 RNA 低于 400 copies/mi b情流光情傷、治疗 144周期间,TDF 组和 d4T 14分別育 G2×8h 55%的受试者达到升抽費 HV-1 RNA~50copies/mi.cD44細胞計数相比基础的平均增加

值为 TDF 组 263 个细胞/mm3 和 d4T组 283 个细胞/mm3。 億为 IDF 组 263 个细胞/mm<sup>+</sup>和 d41 组 283 个细胞/mm<sup>+</sup>。 在144周内, 1DF 组 11 份受达者和 d41 组 9 例受达者经历了新发的疾病预防与控制中心 (CDC) 的 C 级事件。 ENCORE 1 试验是一项路机,多国家临床研究,在630例抗选举导乘毒初治的成人受试者中比较了 FEV 400 啊 5 EFV 800 mg F在 50 在 15 Mg 18 是 FEV 400 mg FE C 120 Mg FE C 200 mg FE C 200

班牙裔, 13%为高加索人. 平均基核 CD4 细胞计数为 273 个细胞/mm' (范围: 38~679)。中位基线病毒载量为56,469 copie/mL (范 围是 162~10,000,000)。34%的党试者的基线病毒载量≥100,000 copie/mL。

|                                   | 第 48 周                            |                                     |  |  |
|-----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|--|--|
| 绪果 (<50 copies/mL)                | EFV 400 mg + FTC +<br>TDF (N=321) | EFV 600 mg + FTC +<br>TDF (N = 309) |  |  |
| 应答。<br>HIV-1 RNA < 50copies/mL    | 86%                               | 84%                                 |  |  |
| 病毒学失败 b<br>HIV-1 RNA >50copies/mL | 11%                               | 11%                                 |  |  |
| 反弹                                | 9%                                | 8%                                  |  |  |
| 未抑制                               | 2%                                | 3%                                  |  |  |
| 死亡                                | 1%                                | 1%                                  |  |  |
| 由于其他原因终止治疗。                       | 2%                                | 4%                                  |  |  |

四分字方等 40 国时计列 UIV 1 DNA-E0 copies/m

表 10 列出了直至 48 周的治疗结果。

- c 包括不良事件导致的终止治疗、失访、受试者退出、不依从、违反方案和其他原因。

对于按照基线 HIV·1 RNA (\*或≤100,000 copies/mL) 分层的人群,两个治疗组在第48周时血浆 HIV·1 RNA 玩于50copies/mL的情况相似。第48周时CD4+细胞计数相比基线的平均增加值为EFV400mg组183个细胞 mm3和 EFV 600 mg组 158 个细胞/mm3。在 48 周内,EFV 400 mg组 11 例受试者和 EFV 600 mg组 5 例受试者

本品为依非韦伦、拉米夫定和富马酸替诺福韦二吡呋酯组成的固定剂量复方制剂,具有抗HIV-1的抗病毒

## 作田却制

TF用UN 依非部份(EFV): EFV 是人免疫缺陷病毒-1型(HIV-1)的非核苷类逆转录酶抑制剂。EFV的活性主要通过非竞争性抑制 HIV-1 逆转录酶 (RT) 介导。依非韦伦对 HIV-2 IT 和人细胞 DNA 聚合酶 (A. S. Y. A. S. 无知制作用。 拉米夫定 (27 CT): 27 C是一种合成的核苷类似物,具有折 HIV-1 AI HBV 活性去孢酶肉,拉米类定凝磷酸化 为其活性 5'-三磷酸代谢物拉米夫定三磷酸盐 (3TC-TP)。3TC-TP 的主要作用机制是在掺入核苷酸类似物后通过

A 姓氏正光中的 FIV-1 KT。 富马酸替诺福韦二吡呋酯 (TDF): TDF 是腺苷一磷酸的一种无环核苷膦酸二酯类似物。TDF首先需要水解 - 国域日は南ヤール大幅(U)、IDF 正版日 「新版的」 ザルパミ目断線 一幅天向があいて 同意元語 テカリー 高 以转化分替法福韦,随后通过细胞酶磷酸化形成替诺福韦二磷酸盐 (TDF-DP) 元リテロア 通过与天然底物 税額胺苷 5′三磷酸盐竞争并在掺入 DNA 后通过 DNA链终止来抑制 HIV-1 RT 和 HBV RT 的活性。TDF-DP 是哺

乳动物 DNA 聚合酶 α、β 和线粒体DNA 聚合酶 ν 的弱抑制剂。

大桥每76年 表非韦伦:在淋巴母细胞系、外周血单核细胞(PBMC)和巨噬细胞/单核细胞培养中,对野生型实验室适应 毒株和临床分离株的复制抑制达到 90 至 95% (EC90 至 95) 的 EFV 浓度范围是1.7~25nM。EFV 对进化枝B和 大多数非进化枝 B 分离株 (亚型 A, AE, AG, C, D, F, G, J, N) 具有抗病毒活性,但对 Q 组病毒的抗病毒活性降低。 

V ペータ 福心 生物等 VI-5 原社 形況であり ニンパン 加入火ビボール ECS 地方 ガリブ 600 (Viet) 3.5 の情 (区間) 3.

Maction平面地呼い出す。近月では「NV 20米25V列口で外に2010的では水水とより式作りに「Actionは 3-15店 富马酸管路車下型水面に採出日毎週間条以作単紙部度に空極を開発列列風用径週間中、1年估了管店福 韦对実施室和临床分离 HV-1 的抗病毒活性、普诺福韦的 Eco信在 0.04 至8.5 μM 之间。普诺福韦在甘汐 HV-1 分校 A.B. C.D. E.F. G 和D 的短脚进界中显示比消毒者性 (Eco信在 0.02 至8.5 μM 之间。普诺福韦在甘汐 HV-1 活性 FCso 值范围为 1.6 至5.5 μM。

# ELSO 唱出問/J 1.6 至5.5µm。 **附药性** 依非韦伦: 在细胞培养中, 在药物存在下会迅速出现对 EFV 敏感性降低 (ECso 值增加> 380 倍) 的 HIV-1 分 惠株。这些病毒的基因型表征鉴定出逆转录酶中的单氮基酸突变 | 100 | 或V179D, 双氨基酸突变 | 100 | V108|

が、大小の一般の一般では、対して、収益がでは、101 に対し、101 に

你事形式:在中核目突近转或脚冲的时,(NNRI)]之间或除到交叉的时法。与基核相位、先前侧距另对 EVP 耐药的临床产品体在圆距指序中也对他比走足前等市拉甲来型耐力。在圆距指序中,具有 NNRI 前的相关突 变的地位夹定和/或条市拉甲制药临床病毒分离床(A9G6、L1001、K101E/P、K103N/S、V106A、V181X、V188X G190X、P25H、P22T1、或 M230J 对 EVP 的感觉性降低。在侧距接手件也别的核音类逆转奏删削部剂(NRT)前

药臨床分离株中,超过90%的菌株保留了对EFV的敏感性。 批米夫定:在 NRTI 之间观察到交叉解药性。对 3TC 解药的 HIV-1 分离株在细胞培养中表现出对去羟肌苷 (dd)交叉制剂。这类 MI84V 拉米夫定前衍性实货计划同巴卡韦和思曲他读也可产生前药性。

(GUI) 区头 即19.6 头 即1.6 小 加木火上的51世大史加57则已下中40地面进点地9广三的91年。 嘉马楼曾结集一里快载:任阳12 回波第19 文献的性,任安间已丰本或去好剧首治疗的一些 HIV-1 签余患者中,也陈进出了由曾指编毛线的 HIV-1 RT 中的 K65R 安变,具有K65R交变的HIV-1分离株也显示出 对最他也深和过来关定的感觉性情况因此,这些K8T12 间的交叉和前径可能发生后需着携带 K65R 突变的患 对起曲地流和UI木大正的概念性种性。因此,这些NNIL,即的父文教育时也可能及生任病毒病等 NOSK 突受的基 看中。由TDF 在临床上选择格好区 突受导致对同己干事。去羟肌苷、思曲他流 其北夫 定和替诺韦的威感性 降低。对于平均表达3种齐多夫定相关的HV-1RT氨基酸突变 (M41L、D67N、K70R、L210W、T215V/F或 (K199(F/N) 的患者 G-20),其 HV-1 分离核显示出对普普福韦的数感性能 3.1 倍。病毒表达 14VR(下变包 不表达齐多夫定制药性相关突变的受试者 (n=8) 对 TDF 的反应降低。对于病毒在 HIV-1 RT 中表达 Y11.5F 灾变 (n=3)、Q151M 突变 (n=2) 或T69插入 (n=4) 的患者,现有数据有限,所有这些患者在临床试验中的反应均降低。

施(本命)压 依非韦伦: 依非韦伦在一系列的体外和体内遗传毒性试验中结果为阴性。包括在鼠伤寒沙门菌和大肠埃希 菌中进行的 Ames 试验。在中国合鼠卵巢细胞中进行的哺乳动物突变试验。在人外周血淋巴细胞或中国合鼠卵

國中进行的 Ames 试验,在中国仓鼠即無细胞中进行的哺乳动物夹变试验,在人外周周淋巴细胞或中国仓鼠卵 無细胞中进行的产性在转变试验,以外间核内骨髓减验中具有数变性,在使用培养的人淋巴细胞进行的细胞遗 传学试验中具有衰硬上,就关末定在 Ames 试验, 体外胞胞核化试验, 太鼠微核试验, 太阳骨髓细胞遗传学试验 机大鼠肝细胞程序外DNA合成试验中均不且有数突变性,大鼠经口部予拉米天定 2000mg/kg(血药浓度为 HV 感染者临床排析制度—面对深度的 5~45倍1, 未则是别恋情者能— 富马糖甘语精干。世外指下了在体外小鼠淋巴瘤试验中上具有效突变性,在 Ames 试验中结果为阴性,在 "简本中的影性是不是不是,也将是不是一些事情。"

-项体内小鼠微核试验中,雄性小鼠给予 TDF 试验结果为阴性

**主粗毒性** 依非韦伦:依非韦伦对雌性或雄性大鼠的交配或生殖力未见影响,对雄性大鼠精子无影响。雌性大鼠给予 依非韦伦对其子代生殖功能无影响。雄性大鼠 NOAEL200mg/kg/ 天和雌性大鼠 NOAEL100mg/kg/ 天下的 AUC 约冬0.15 倍的人临床推荐剂量下的 AUC。 在食蟹猴、大鼠和兔中研究了 EFV 对胚胎胎仔发育的影响。妊娠食蟹猴在整个妊娠期间(妊娠第20~150

股仔出现腭裂,因仅有一个绘药剂量。 未获得未研究的未见不自反应剂量(NOAFI),未现在器官生成期(好编 量下 ALIC 的 0.1 倍。哺乳期第 10 天乳汁中的药物浓度约为母体而影浓度的 8.倍。妊娠免在器官生成期(妊娠

月和上海底/沙斗水边沟遮岭响。 高马楼龄结集市。迎快船:雄性大鼠交配前 28 天直至交配期间,雌性大鼠从交配前 15 天直至妊娠第 7 天,始予相当于人体消量 10 倍的 TDF (以传表颐形计),未见3生 育力,交配行为或早期胚胎发育的影响。然而, 域性大鼠的发情周期发生改变。在器官生成朋,发现大鼠经口给予 TDFS 0.15 约 和 45 的 mg/kg/ 天,处境免经口 给予TDF 30、100 和 300mg/kg/天(以格表面积计,剂量分别高达人推荐剂量下的 14 和 19 倍),均未见对胎仔的毒性。围产朋大鼠经口给予TDF高达 600mg/kg/天(以 AUC 计,约为人推荐临床剂量 AUC 的 2.7 倍),未 代的不良影响。 见对子代的不 **致癌性** 

本語に 依非韦伦: 在小韻和大韻中进行了依非韦伦长期致癌性研究。小韻给药剂量为25、75、150或300mg/kg/ 天,持续2年。雌性动物肝细胞腺瘤和癌和肺泡/细支气管腺瘤的发生率增加,高于背景数据。在雄性动物中末 见肿瘤发生率增加。在本试验中,惟性动物在所有剂量下都可见肿瘤、未确定 NOAFI。雄性动物 NOAFI 15 

拉米夫定: 在小腿和大腿经口给药长期致癌性过验中,拉米夫定暴露量分别为人推荐剂量下暴露量的 10 

可见肝腺瘤增加,大鼠在暴露量为人推荐剂量下暴露量的5倍时未见致癌性。

## 衣非韦伦: 当食蟹猴血浆依非韦伦的暴露量相当于人临床剂量下 AUC 的 4~13 倍时,给药组 20 只动物中 六·9/19/19/2017/5/17/5/5/5 富马酸替诺福韦——叶味醋:替诺福韦和富马酸替诺福韦——叶味酯在大腿,犬和猴中进行的毒理试验,暴露

量36倍A聚體量(以AUC 计)时可见骨者性。在使中,骨毒性被诊断性大脉、大切较大足10万量性的现象 最36倍A聚體量(以AUC 计)时可见骨者性。在使中,骨毒性被诊断为骨软化症,替诺福韦减量或停用后,骨软 化症呈现出可逆性。在大鼠和犬中,骨毒性表现为骨密度降低。骨毒性的机理尚不明确。 在4个动物种属中发现了肾毒性。以 AUC 计,这些动物的暴露量比人暴露量高 2~20 倍时,可见不同程度

的血清固形、房套瓶、糖尿、蛋白尿、磷酸盐尿、和/或钙尿增加以及血磷降低。肾功能异常,尤其是磷酸盐尿与骨毒性的关系尚不明确。 【药代动力学】

# 未评估食物对依非米替片(|)的影响。

依非韦伦 在 HIV-1 感染受试者中,血药浓度达峰时间约为  $3 \cong 5 h$ ,并且在  $6 \cong 10$  天内达到稳态血药浓度。EFV 与人 血球蛋白高度等の (1995年) 1997年 (1997年) 1997年 (1997 至 76 h, 多次给药后的终末半衰期为 40 至 55 h。

不ら的は今変現所 (\*260k) 6 例 HIV.1 歳込成人 中前 7 円服 3TC E 12 b 内 该利量的 5 206 + 1 406 (平均信 的以反式亚砜代谢物的形式经尿液排出。通过活性有机阳离子分泌,大多数3TC以原形药经尿液消除,非 空中观察到的平均消除半衰期(tuz)范围为5至7h,而清样本在给药后24h采集。

## 宣马酚替诺福丰一阶时能

**基地醫指揮等。"吐機** HIM I 國際支護者至國陳改高下韓之口服 300 mg 剂量的 TDF 后,在 1.0±0.4 h (平均值±SD) 达到最大 血清浓度、Cma 利AI (值分别为 296±50 ng/ml 和 2287±685 ng hn/ml。至應患者中来自 TDF的替福補申 D限生物利用度均为 2956。在校外 移居福韦马人加张复白的结合率 0.7%,并且在 0.00 至 25 mg/ml 克 山版生物利用度約7月20%。在1467分。曾体備中与人皿条集由日的省市等人1765分。 服内与液度走天。曾译福市静脉角度的5 70%全区086以原形的在尿液中回收。替诺福市通过常外域过滤和 活性溶小岩分泌两种过程消除。溶功能正常成人的解清除率为 243±33 mL/min (平均值±SD)。在口服单剂 豊后, 普诺福市的核未润除半衰期除匀 177/037。

## 依非韦伦和拉米夫定

学之间没有显著或临床相关的种族差异。 富马酸替诺福韦二吡呋酯

**秦马联宣传197—1975** 除高加索人外,人种和种族组别的人数不足以充分确定这些人群之间潜在的药代动力学差异。

EFV、3TC 和 TDF 的药代动力学之间没有显著或临床相关的性别差异。

## :您看 尚未在 65 岁以上的患者中研究 3TC 和 TDF 的药代动力学。 解损害患者 见【用法用量】。

依非韦伦

尚未在肾损害患者中研究 EFV 的药代动力学。 拉米夫定

#**ホスル** RTC 的药代动力学在肾损害受试者中有所改变(表 11)。

## 表 11 不同水平肾功能受试者单次口服 300 mg 3TC 后的药代动力学参数(平均值±SD)

|                           | 肌酐液                  | 肌酐清除率标准(受试者人数)          |                        |  |  |
|---------------------------|----------------------|-------------------------|------------------------|--|--|
| ∌散                        | > 60 mL/min<br>(n=6) | 10~30 mL/min<br>(n = 4) | < 10 mL/min (n<br>= 6) |  |  |
| 肌酐清除率 (mL/min)            | 111±14               | 28 ±8                   | 6±2                    |  |  |
| C <sub>max</sub> (mcg/mL) | 2.6 ±0.5             | 3.6 ±0.8                | 5.8± 1.2               |  |  |
| AUC∞ (mcg*h/mL)           | 11.0± 1.7            | 48.0 ±19                | 157 ±74                |  |  |
| Cl/F (mL/min)             | 464±76               | 114±34                  | 36±11                  |  |  |

## 富马酸替诺福韦二吡呋酯

**區与脫醫始福韦二吡环酯**TDF的药代动力学在肾损害受试者中有所改变(见【注意事项】)。在肌酐清除率低于50 mL/min 或需要透析的终未期肾病(ESRD)受试者中,替诺福韦的 Cmax 和 AUCo∞增加。

# 12 不同水平肾功能受试者单次口服 300 mg TDF 后替诺福韦的药代动力 学参数 (平均值生SD)

| 基线肌酐清除率<br>(mL/min)           | >80<br>(N=3)   | 50-80<br>(N=10) | 30-49<br>(N = 8) | 12-29<br>(N=11) |
|-------------------------------|----------------|-----------------|------------------|-----------------|
| C <sub>max</sub> (µg/mL)      | 0.34 ±0.03     | 0.33 ±0.06      | 0.37 ±0.16       | 0.60 ±0.19      |
| AUC <sub>0-∞</sub> (μg*hr/mL) | 2.18 ±0.26     | 3.06 ±0.93      | 6.01 ±2.50       | 15.98 ±7.22     |
| CL/F (mL/min)                 | 1043.7 ± 115.4 | 807.7±279.2     | 444.4±209.8      | 177.0 ±97.1     |
| CI (mI/min)                   | 243 5 +33 3    | 168 6 +27 5     | 100.6 +27.5      | 43.0+31.2       |

多剂量研究显示,与对照组相比,轻度肝损伤 (Child-Pugh A级) 对EFV的药代动力学无显著影响。没有足够数据用来确定中度或重度肝损伤 (Child-Pugh B级或 C级) 是否影响EFV的药代动力学。

な出来る場合では、 **位米夫定** 日終在肝功能受损的成人中确定了3TC的药代动力学特性。肝功能受损不改变药代动力学参数。尚未确定

# 生失代偿性肝病时 3TC 的安全性和有效性。

存住天代族世洲的3.1 的效至让我们构议。 富**马龄曾诺福于一种决理** 是经在具有中度至重度(Child-PughB至C)肝损伤的非HV感染受试者中研究了300mg单剂量 TDF拾药后 替诺福韦的的行动力学。与肝脏未受损的受试者相比,肝损免受试者中替诺福韦的药代动力学没有实质性效

## 【贮 藏】 遮光,密闭,不超过 30℃保存。

请将本品放在儿童不能接触的地方。 【包 装】口服固体药用高密度聚乙烯瓶包装(内加固体药用袋装分子筛干燥剂), 30片/斯/金。

【批准文号】国药准字H20254536 【上市许可持有人】

**エルチリカカ人** 、称:安徽贝克生物制药有限公司 注册地址:安徽省合肥市高新技术开发区红枫路30号

联系方式·0551\_65228230\_65229998

## 传真号码:0551-65228200 ttp://www.bcpharm.com

【生产企业】

企业名称:安徽贝克生物制药有限公司生产地址:合肥市高新技术开发区红枫路 30 号 电话号码:0551-65228230 65229998 传真号码:0551-65228230

₩ til-http://www.bcnbarm.com

