

核准日期：2009 年 05 月 31 日

修改日期：2009 年 10 月 19 日

2011 年 06 月 01 日

2013 年 06 月 25 日

2014 年 02 月 21 日

2014 年 09 月 18 日

2014 年 10 月 14 日

依曲韦林片说明书

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：依曲韦林片

商品名称：英特莱（INTELENCE）

英文名称：Etravirine Tablets

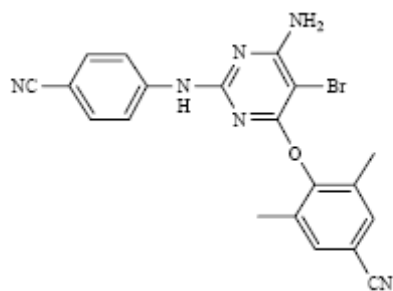
汉语拼音：Yiquweilin Pian

【成份】

主要成份：依曲韦林

化学名称：4-[[6-氨基-5-溴-2-[(4-氰基苯基)氨基]-4-吡啶基]氧]-3,5-二甲基苯腈

化学结构式：



分子式：C₂₀H₁₅BrN₆O

分子量：435.28

【性状】

本品为白色至类白色椭圆形片。

【适应症】

本品与其它抗逆转录病毒药物联合使用，适用于治疗有抗逆转录病毒治疗经历的 I 型人免疫缺陷病毒（HIV-1）感染成人患者。要求患者存在有病毒复制的证据，并有证据表明对某种非核苷类逆转录酶抑制剂（NNRTI）和其它抗逆转录病毒的药物有耐药性。

该适应症是根据 2 项随机、双盲、安慰剂对照 III 期临床试验的第 48 周结果分析得出的。2 项试验均由既往已接受治疗并且对非核苷类逆转录酶抑制剂（NNRTI）耐药（筛选期出现和/或病历中记录）以及对蛋白酶抑制剂（PI）耐药的患者参加，在背景治疗（BR）基础上增加本品。

使用本品时应考虑以下方面：患者的治疗史以及耐药试验可指导本品治疗。在接受 NNRTI 疗法后病毒学失败的患者中，不建议仅联合使用本品加核苷类或核苷酸类逆转录酶抑制剂。不推荐本品用于儿童、青少年及初次接受抗病毒治疗的成人患者。

【规格】

100mg

【用法用量】

本品必须与其它抗逆转录病毒药物联合使用。

成人：本品的推荐剂量为 200 mg（2 片），口服，一日二次，餐后服用（见【药代动力学】部分）。应该向患者说明使用液体例如水将药物整片吞服。不能整片吞服的患者可以将片剂放置在一玻璃杯的水中分散。应指导患者进行以下操作：

- 将片剂置于 5ml（1 茶匙）水中，或至少足以没过药物
- 充分搅拌至水呈乳白色
- 若需要，可加入更多的水或橙汁、牛奶（患者不应一开始就将片剂置于橙汁或牛奶中）
- 立即服下
- 用水、橙汁或牛奶冲洗玻璃杯几次，且将每次的冲洗液全部服下，确保患者服用的剂量完整。

应避免使用温水（>40℃）或碳酸饮料。

儿童（小于 12 岁）和青少年（12 至 17 岁）：不建议在儿童和青少年中使用。

老年人：本品在老年人群中的信息有限。

肝功能受损：在轻度或中度肝功能受损患者（Child-Pugh 评分 A 或 B）中，不需要对本品进行剂量调整。尚未在重度肝功能受损患者（Child-Pugh 评分 C）中对本品的药代动力学进行研究。

肾功能受损：在肾功能受损患者中，不需要对本品进行剂量调整。

如果患者漏服本品，并且与常规服药时间相距 6 小时以内，则必须尽快在餐后服用本品，之后在预定时间接受下一次本品治疗。如果患者漏服本品，并且与常规服药时间相距 6 小时以上，则不得补服本品，仅需按照既定的给药方案进行治疗。

【不良反应】

来自临床试验的药物不良反应

根据 1203 名参加 III 期安慰剂对照临床试验 DUET-1 和 DUET-2 的既往已接受抗逆转录病毒药物治疗的 HIV-1 感染的成人患者中的所有数据，对本品的安全性进行评估，其中有 599 名患者接受依曲韦林（200 mg，一日二次）治疗（见【临床试验】部分）。在这些临床试验中，依曲韦林治疗组和安慰剂组患者的中位暴露时间分别为 52.3 和 51.0 周。

程度至少为 2 级的最常见的药物不良反应（ADR）（ $\geq 5\%$ ）为皮疹（依曲韦林治疗组 10.0%和安慰剂治疗组 3.5%）、腹泻（依曲韦林治疗组 7.0%和安慰剂治疗组 11.3%）、高甘油三酯血症（依曲韦林治疗组 6.3%和安慰剂组 4.3%）和恶心（依曲韦林治疗组 5.2%和安慰剂组 4.8%）（见下表）。

在使用本品治疗期间，大部分药物不良反应为 1 级至 2 级。在本品治疗组和安慰剂治疗组中，分别有 22.2%和 17.2%的患者报告 3 级或 4 级药物不良反应。其中最常见的 3 级或 4 级药物不良反应包括高甘油三酯血症（本品组和安慰剂组分别为 4.2%和 2.3%）、高胆固醇血症（本品组和安慰剂组分别为 2.2%和 2.3%）、肾功能衰竭（依曲韦林组和安慰剂组分别为 2.0%和 1.2%）和贫血（依曲韦林组和安慰剂组分别为 1.7%和 1.3%）。在本品治疗组中发生率大于或等于 2%的治疗中出现的临床实验室异常（3 级或 4 级）可见表格“治疗中出现的实验室异常”。其它所有 3 级和/或 4 级药物不良反应在本品治疗组中的发生率小于 1.5%。在本品治疗组和安慰剂治疗组中，分别有 5.2%和 2.6%的患者因药物不良反应停止治疗。导致患者停止治疗的最常见的药物不良反应为皮疹（治疗组和安慰剂组分别为 2.2%和 0%）。

研究期间，皮疹多为轻度至中度，通常为斑疹至斑丘疹或红斑疹，多数皮疹出现在治疗第 2 周，而在治疗第 4 周后很少出现。多数皮疹为自限性，患者在继续接受治疗的情况下，通常在 1 至 2 周内恢复正常（见【注意事项】部分）。在 DUET 临床试验的治疗组中，女性患者的皮疹发生率高于男性患者[9/60 (15.0%) 的女性和 51/539 (9.5%)的男性报告了 ≥ 2 级的皮疹；3/60 (5.0%)的女性和 10/539 (1.9%)的男性报告了皮疹导致的

停药]（见【注意事项】部分）。与没有 NNRTI-相关性皮疹病史的患者相比，曾经有过 NNRTI-相关性皮疹病史的患者使用本品出现相关皮疹的危险性似乎并没有增加。

表 1 总结了中度或中度以上（≥2 级）并且在本品治疗组中发生率≥1%的药物不良反应。根据系统器官分类（SOC）和频率列出药物不良反应。被视为药物不良反应的实验室异常列于表 2（见发生率≥2%的治疗中出现的 3 级至 4 级实验室异常）。

表 1：依曲韦林治疗成年患者中报告的≥1%中度或者中度以上（≥2 级）的 ADRs

DUET-1 和 DUET-2 临床试验		
系统器官分类（SOC） 药物不良反应	本品+BR N=599	安慰剂+BR N=604
心脏疾病		
心肌梗死	1.3%	0.3%
血液和淋巴系统疾病		
贫血	4.0%	3.8%
血小板减少症	1.3%	1.5%
神经系统疾病		
周围神经病	3.8%	2.0%
头痛	3.0%	4.5%
胃肠道疾病		
腹泻	7.0%	11.3%
恶心	5.2%	4.8%
腹痛	3.5%	3.1%
呕吐	2.8%	2.8%
胃食管返流性疾病	1.8%	1.0%
肠胃气胀	1.5%	1.0%
胃炎	1.5%	1.0%
肾脏和泌尿系统疾病		
肾功能衰竭	2.7%	2.0%
皮肤和皮下组织疾病		
皮疹	10.0%	3.5%
脂肪堆积	1.0%	0.3%
盗汗	1.0%	1.0%
代谢和营养性疾病		
高甘油三酯血症	6.3%	4.3%
高胆固醇血症	4.3%	3.6%
高脂血症	2.5%	1.3%
高血糖症	1.5%	0.7%
糖尿病	1.3%	0.2%
血管疾病		
高血压	3.2%	2.5%
全身性疾病和给药部位疾病		

乏力	3.5%	4.6%
精神疾病		
失眠	2.7%	2.8%
焦虑	1.7%	2.6%

在接受本品治疗的患者中，发生率小于 1%的中度或中度以上（≥2 级）治疗中出现的药物不良反应包括：

- 心脏疾病：心绞痛、心房颤动
- 神经系统疾病：感觉异常、嗜睡、惊厥、感觉减退、晕厥、失忆、注意障碍、睡眠过度、震颤
- 眼部疾病：视物模糊
- 耳和迷路疾病：眩晕
- 呼吸系统、胸部和纵膈疾病：运动性呼吸困难、支气管痉挛
- 胃肠道疾病：腹胀、胰腺炎、便秘、口干、呕血、干呕、口炎
- 皮肤和皮下组织疾病：痒疹、多汗、皮肤干燥、面部肿胀
- 代谢和营养性疾病：食欲减退、血脂异常
- 全身性疾病和给药部位疾病：反应迟钝
- 免疫系统疾病：药物过敏、免疫重建炎性综合征
- 肝胆疾病：肝肿大、细胞溶解性肝炎、肝脂肪变性、肝炎
- 生殖系统和乳房疾病：男性乳腺发育
- 精神疾病：睡眠障碍、梦境异常、意识模糊状态、定向力障碍、神经紧张不安、梦魇

在其它临床试验中出现的，至少为中度的其它药物不良反应包括获得性脂肪营养不良、血管神经性水肿、多形性红斑和出血性卒中，这些不良反应每种的发生率不超过 0.5%。在依曲韦林的临床试验过程中，报告的 Stevens-Johnson 综合征较为罕见(<0.1%)，中毒性表皮坏死松解十分罕见 (<0.01%)。

实验室异常

在治疗组中发生率≥2%的，被视为药物不良反应的治疗中出现的临床实验室异常（3 级或 4 级）可见下表。

表 2：发生率≥2%的治疗中出现的 3 级至 4 级实验室异常

合并后的 DUET-1 和 DUET-2 临床试验			
实验室参数	DAIDS 毒性范围	本品 + BR	安慰剂+BR

标准术语, n (%)		N=599	N=604
一般生化检查			
胰淀粉酶		53 (8.9)	57 (9.4)
3 级	> 2-5 x ULN	44 (7.4)	51 (8.4)
4 级	> 5 x ULN	9 (1.5)	6 (1.0)
肌酐		12 (2.0)	10 (1.7)
3 级	> 1.9-3.4 x ULN	12 (2.0)	9 (1.5)
4 级	> 3.4 x ULN	0 (0)	1 (0.2)
脂肪酶		20 (3.4)	16 (2.6)
3 级	> 3-5 x ULN	12 (2.0)	13 (2.2)
4 级	> 5 x ULN	8 (1.3)	3 (0.5)
一般血液学			
白细胞计数		12 (2.0)	26 (4.3)
3 级	1000-1499/mm ³	6 (1.0)	22 (3.6)
4 级	< 1000/mm ³	6 (1.0)	4 (0.7)
血细胞分类计数			
中性粒细胞		30 (5.1)	45 (7.5)
3 级	500-749/mm ³	21 (3.5)	26 (4.3)
4 级	< 500/mm ³	9 (1.5)	19 (3.1)
脂质和葡萄糖			
总胆固醇		48 (8.1)	32 (5.3)
3 级	> 7.77 mmol/l > 300 mg/dl	48 (8.1)	32 (5.3)
低密度脂蛋白		42 (7.2)	39 (6.6)
3 级	> 4.9 mmol/l > 190 mg/dl	42 (7.2)	39 (6.6)
甘油三酯		55 (9.2)	35 (5.8)
3 级	8.49-13.56 mmol/l 751 - 1200 mg/dl	34 (5.7)	24 (4.0)
4 级	> 13.56 mmol/l > 1200 mg/dl	21 (3.5)	11 (1.8)
血糖水平升高		21 (3.5)	14 (2.3)
3 级	13.89-27.75mmol/l 251-500 mg/dl	21 (3.5)	13 (2.2)
4 级	> 27.75 mmol/l > 500 mg/dl	0 (0)	1 (0.2)
肝功能参数			
丙氨酸转氨酶		22 (3.7)	12 (2.0)
3 级	5.1-10 x ULN	16 (2.7)	10 (1.7)
4 级	> 10 x ULN	6 (1.0)	2 (0.3)
天冬氨酸转氨酶		19 (3.2)	12 (2.0)
3 级	5.1-10 x ULN	16 (2.7)	10 (1.7)
4 级	> 10 x ULN	3 (0.5)	2 (0.3)
ULN=正常上限			

脂肪营养不良

在 HIV 感染患者中，抗逆转录病毒联合治疗可导致身体脂肪重新分布（脂肪营养不良），包括四肢和面部皮下脂肪丢失、腹腔内和内脏脂肪增加、乳腺增生以及颈背部脂肪蓄积（水牛背）。

免疫重建炎性综合征

在开始抗逆转录病毒联合治疗时存在重度免疫缺陷的HIV感染患者中，可能对无症状或残留的机会致病菌产生炎症反应（免疫重建炎性综合征）。在免疫重建炎性综合征的情况下亦有报告诸如毒性弥漫性甲状腺肿的自身免疫性疾病（见【**注意事项**】部分）。

关于特殊人群的附加信息

乙肝和/或丙肝病毒共感染患者

在 DUET-1 和 DUET-2 临床试验的合并后分析中，在乙肝和/或丙肝病毒共感染患者中（n=139），72 名本品治疗组和 67 名安慰剂治疗组患者中分别有 9.7% 和 6.0% 的患者出现 3 级或 4 级 AST 水平升高，分别有 11.1% 和 7.5% 的患者出现 3 级或 4 级 ALT 水平升高。在乙肝和/或丙肝病毒共感染患者中，分别有 1.4% 使用本品的治疗组患者和 3.0% 的安慰剂治疗组患者因肝脏或胆道系统疾病停止研究药物治疗。使用本品时必须对慢性肝炎患者进行标准的临床监测。

依曲韦林上市后观察到的药物不良反应

免疫系统疾病

报告了包括嗜酸性粒细胞增多及全身症状的药物性皮炎（DRESS）在内的超敏反应，特征为皮疹、原发性病症和罕见器官功能障碍，包括肝功能衰竭（见【**注意事项**】部分）。

肌肉骨骼及结缔组织疾病

横纹肌溶解。

【禁忌】

对本品或本品辅料过敏者禁用。

【注意事项】

必须告知患者，目前的抗逆转录病毒治疗不能治愈 HIV，并且不能预防 HIV 通过血液或性接触向他人传播。仍然需要做好适当的预防措施。

重度皮肤和超敏反应

警告：使用依曲韦林可能出现重度甚至危及生命和致死的皮肤反应；Stevens-Johnson 综合征和中毒性表皮坏死松解罕见（< 0.1%）。也报告了包括嗜酸性粒细胞增多及全身

症状的药物性皮炎（DRESS）在内的超敏反应，特征为皮疹、原发性病症和罕见器官功能障碍，包括肝功能衰竭。

如果出现重度皮肤反应或者超敏反应的体征或症状时（包括，但是不限于重度皮疹或者伴随发烧、全身不适、疲乏、肌肉或者关节痛、水疱、口腔溃疡、结膜炎、肝炎、嗜酸性粒细胞增多症的皮疹），应立即停用依曲韦林。应监控临床状态，包括监测肝功能，并进行适当的治疗。发生重度皮疹后，若延迟停用依曲韦林，可能引起危及生命的反应。

皮疹

已经报告了使用依曲韦林出现皮疹。皮疹多为轻度至中度，多数皮疹出现在治疗第2周，而在治疗第4周后很少出现。多数皮疹为自限性，通常在持续治疗的1至2周内恢复正常。女性中皮疹的发生率更高（见【不良反应】部分）。

有合并症的患者

肝脏疾病

在轻度或中度肝功能受损患者中（Child-Pugh A 或 B），不需要对本品进行剂量调整。尚未在重度肝功能受损患者中对本品的药代动力学进行研究（Child-Pugh C）（见【用法用量】和【药代动力学】部分）。

肾脏疾病

由于依曲韦林的肾清除率可忽略不计（ $< 1.2\%$ ），因此在肾功能受损患者中不会出现本品的机体总清除率下降。在肾功能受损患者中尚无特殊的注意事项或剂量调整。由于依曲韦林与血浆蛋白高度结合，因此不能通过血液透析或腹膜透析被显著清除（见【用法用量】和【药代动力学】部分）。

脂肪重新分布

在 HIV 感染患者中，抗逆转录病毒联合治疗（CART）可导致身体脂肪重新分布（脂肪营养不良）。这些事件的远期影响未知。尚未完全了解其作用机制。研究者推测，内脏脂肪过多症与蛋白酶抑制剂相关，而脂肪萎缩与核苷类逆转录酶抑制剂（NRTIs）相关。个体因素，例如老年以及药物相关因素，例如长期抗逆转录病毒治疗和相关的代谢紊乱可增加脂肪营养不良的风险。

临床检查必须包括对脂肪重新分布的体征进行评估。

免疫重建炎性综合征

在开始抗逆转录病毒联合治疗时存在重度免疫缺陷的HIV感染患者中，可能对无症状或残留的机会致病菌产生炎症反应，并导致严重的临床疾病，或导致症状加重。这类反应通常在开始抗逆转录病毒联合治疗后前几周或前几个月内出现。相关的例子包括巨细胞病毒性视网膜炎、全身和/或局部分支杆菌感染以及金罗维氏肺孢子虫性肺炎。必要时，必须对任何炎症症状进行评估并采取治疗。亦有报告在免疫重建中发生了诸如毒性弥漫性甲状腺肿的自身免疫性疾病；然而其发生的时间更加多变，可在治疗开始数月后发生（见【不良反应】部分）。

与其他药品的相互作用

见【药物相互作用】。

请置于儿童不易拿到处。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

孕妇

研究者尚未在孕妇中对依曲韦林进行适当和充分对照的临床研究。在动物研究中，没有证据证明依曲韦林存在发育毒性或对生殖功能和生育力有影响（见【药理毒理】部分）。

只有当患者的潜在收益超过潜在风险时，才可在妊娠期接受本品的治疗。

哺乳期

依曲韦林是否经人类乳汁排泄尚且未知。由于乳儿存在 HIV 感染以及不良事件的风险，因此接受本品治疗的母亲不得哺乳。

生育能力

尚无依曲韦林影响人生育能力的试验数据。依曲韦林治疗对鼠的交配和生育能力无任何影响（见【药理毒理】部分）。

【儿童用药】

儿童（小于 12 岁）和青少年（12 至 17 岁）：不建议在儿童和青少年中使用本品。本品对该患者人群的安全性和有效性的数据有限。

【老年用药】

本品在老年人群中的信息有限。不能确认他们用药后的效应是否不同于更年轻的受试者。据目前的临床数据，还没有发现老人和年轻的受试者之间在疗效上有何差别。总之，因为老年人肝、肾或者心脏功能下降，同时合并疾病或者合并其他药物治疗的几率较高，对于老年患者的剂量选择应当加以留意。

在 III 期临床试验中，共有 6 名年龄在 65 岁或以上的患者和 53 名年龄在 56~64 岁的患者接受了本品治疗。在年龄大于 55 岁的患者中，不良事件的类型和发生率与年轻患者相似（见【用法用量】和【药代动力学】部分）。

【药物相互作用】

影响依曲韦林暴露水平的药品

依曲韦林通过细胞色素 P450 (CYP) 3A4、CYP2C9 和 CYP2C19 进行代谢，之后通过二磷酸尿苷葡萄糖醛酸基转移酶 (UDPGT) 进行葡萄糖苷酸化。可诱导 CYP3A4、CYP2C9 或 CYP2C19 的药品可增加依曲韦林的清除作用，从而降低依曲韦林的血浆浓度。如果联合使用本品和可抑制 CYP3A4、CYP2C9 或 CYP2C19 的药品，则会降低依曲韦林的清除作用，并增加依曲韦林的血浆浓度。

受依曲韦林影响的药品

依曲韦林是 CYP3A4 的弱诱导剂。联合使用本品与主要经 CYP3A4 代谢的药品可导致此类药品的血浆浓度下降，从而降低或缩短它们的治疗效果。依曲韦林是 CYP2C9 和 CYP2C19 的弱抑制剂。依曲韦林还是 P-糖蛋白的弱抑制剂，但不是其底物。联合使用本品与主要经 CYP2C9 或 CYP2C19 代谢或经 P-糖蛋白转运的药品可导致此类药品的血浆浓度升高，从而增加或延长它们的治疗效果或不良事件。

依曲韦林与抗逆转录病毒药物和非抗逆转录病毒药物之间已知和理论的药物相互作用列于表 3。

相互作用表*

依曲韦林与联合使用的药品之间的相互作用列于表 3（“↑”表示升高，“↓”表示下降，“↔”表示无变化，“ND”表示未进行，“q.d.”表示每日一次，“q.a.m.”表示每日早晨一次和“b.i.d.”表示一日二次）。

表 3：药物相互作用- 依曲韦林与抗逆转录病毒药物联合使用

联合使用的药品	联合使用的药品剂量	接受评估的药品	AUC	C _{min}
非核苷类逆转录酶抑制剂 (NNRTIs)				
NNRTIs (例如, 依法韦仑、奈韦拉平、地拉韦啉、利匹韦林)	不建议本品和其它非核苷类逆转录酶抑制剂联合使用。			
核苷类或核苷酸类逆转录酶抑制剂 (NRTIs/N[t]RTIs)				
去羟肌苷	400mg q.d.	去羟肌苷 依曲韦林	↔ ↔	ND ↔

	患者可联合使用本品和去羟肌苷，不需要进行剂量调整。由于去羟肌苷在空腹状态下服用，因此应在服用本品（餐后服药）前 1 小时或后 2 小时服用去羟肌苷。			
富马酸替诺福韦	300mg q.d.	替诺福韦 依曲韦林	↔ ↓19%	↑ 19% ↓ 18%
	患者可联合使用本品和富马酸替诺福韦，不需要进行剂量调整。			
其它核苷类逆转录酶抑制剂	由于其它核苷类逆转录酶抑制剂（例如阿巴卡韦、恩曲他滨、拉米夫定、司他夫定和齐多夫定）主要通过肾脏途径清除，因此这些药品与本品之间不会发生药物相互作用。			
HIV 蛋白酶抑制剂（PIs）—无追加治疗（即没有与小剂量利托那韦联合使用）				
阿扎那韦，无追加治疗	400mg q.d.	阿扎那韦 依曲韦林	↓ 17% ↑ 50%	↓ 47% ↓ 58%
	不建议患者联合使用无追加治疗的阿扎那韦和依曲韦林。			
利托那韦	联合使用本品与足量的利托那韦（600mg，一日二次）可导致依曲韦林的血浆浓度显著下降。它可导致本品的治疗效果丧失。不建议患者联合使用足量的利托那韦（600mg，一日二次）和本品。			
奈非那韦	联合使用依曲韦林和奈非那韦可增加奈非那韦的血浆浓度。			
福沙那韦，无追加治疗	联合使用依曲韦林和无追加治疗的福沙那韦可导致安泼那韦的血浆浓度增加。			
其它无追加治疗的蛋白酶抑制剂	不建议患者联合使用依曲韦林和其它无追加治疗的蛋白酶抑制剂（包括茚地那韦和沙奎那韦）。			
HIV 蛋白酶抑制剂（PIs）—有追加治疗（小剂量利托那韦）				
替拉那韦/利托那韦	500/200mg b.i.d.	替拉那韦 依曲韦林	↑ 18% ↓ 76%	↑ 24% ↓ 82%
	不建议患者联合使用替拉那韦/利托那韦和本品。			
福沙那韦/利托那韦	700/100mg b.i.d.	安泼那韦 依曲韦林	↑ 69% ↔	↑ 77% ↔
	与本品联合使用时，需要对安泼那韦和福沙那韦/利托那韦进行剂量调整。			
阿扎那韦/利托那韦	300/100mg q.d.	阿扎那韦 依曲韦林	↓14% ↑30%	↓38% ↑26%
	患者可联合使用本品和阿扎那韦/利托那韦，不需要进行剂量调整。			
达芦那韦/利托那韦	600/100mg b.i.d.	达芦那韦 依曲韦林	↔ ↓ 37%	↔ ↓ 49%
	患者可联合使用本品和达芦那韦/利托那韦，不需要进行剂量调整。			
洛匹那韦/利托那韦（软胶囊）	400/100mg b.i.d.	洛匹那韦 依曲韦林	↓ 20% ↑ 17%	↓ 8% ↑ 23%
	患者可联合使用本品和洛匹那韦/利托那韦（软胶囊），不需要进行剂量调整。			
洛匹那韦/利托那韦（熔融挤压片）	400/100mg b.i.d.	洛匹那韦 依曲韦林	↔ ↓ 35%	↓ 20% ↓ 45%

	患者可联合使用依曲韦林和洛匹那韦/利托那韦（熔融挤压片），不需要进行剂量调整。			
沙奎那韦/利托那韦 （软胶囊）	1000/100mg b.i.d.	沙奎那韦 依曲韦林	↔ ↓33%	↓20% ↓29%
	患者可联合使用本品和沙奎那韦/利托那韦，不需要进行剂量调整。			
有追加治疗的二联 HIV 蛋白酶抑制剂				
洛匹那韦/沙奎那韦/ 利托那韦	400/800-1000/ 100mg b.i.d.	洛匹那韦	↓18%	↓24%
		沙奎那韦 依曲韦林	↓13% ↔	↓13% ↔
患者可联合使用本品和洛匹那韦/沙奎那韦/利托那韦，不需要进行剂量调整。				
CCR5 拮抗剂				
马拉韦罗	300mg b.i.d.	马拉韦罗	↓53%	↓39%
		依曲韦林	↔	↔
依曲韦林与马拉韦罗合用可能引起马拉韦罗血浆浓度显著降低。当在无强效 CYP3A 抑制剂时（例如，一种辅助的 PI）依曲韦林与马拉韦罗合用，马拉韦罗的推荐剂量为 600 mg b.i.d.。不需要对依曲韦林进行剂量调整。				
马拉韦罗/达芦那韦/ 利托那韦	150/600/100mg b.i.d.	马拉韦罗	↑3.1 倍*	↑5.3 倍*
		依曲韦林	↔	↔
当存在强效 CYP3A 抑制剂时（例如，一种辅助的 PI），依曲韦林与马拉韦罗合用，推荐剂量参考马拉韦罗适用的处方信息，依曲韦林视为 CYP3A 诱导剂（例如依法韦仑）。不需要对依曲韦林进行剂量调整。 * 与马拉韦罗 150mg b.i.d.相比				
融合酶抑制剂				
恩夫韦肽	90mg b.i.d.	恩夫韦肽	ND	ND
		依曲韦林*	↔	↔
恩夫韦肽不会与本品发生相互作用。 *根据群体药代动力学分析				
整合酶链转移抑制剂				
Dolutegravir	50 mg q.d.	dolutegravir	↓71%	↓88%
		依曲韦林	↔	↔
Dolutegravir/达芦那韦/ 利托那韦	50mg q.d.+600 /100mg b.i.d.	dolutegravir	↓25%	↓37%
		依曲韦林	↔	↔
Dolutegravir/洛匹那韦/ 利托那韦	50mg q.d.+400 /100 mg b.i.d.	dolutegravir	↔	↑28%
		依曲韦林	↔	↔
依曲韦林显著降低dolutegravir的血浆浓度。 采用与依曲韦林药代动力学历史数据的交叉研究比较， dolutegravir似乎并不影响依曲韦林的药代动力学。 依曲韦林对 dolutegravir 血浆浓度的影响可通过与达芦那韦/利托那韦或洛匹那韦/利托那韦联合给药减轻，预期与阿扎那韦/利托那韦联合用药也可减轻这种影响。只在与阿扎那韦/利托那韦、达芦那韦/利托那韦或洛匹那韦/利托那韦联合给药时，dolutegravir 才能				

	与本品联合使用。			
Elvitegravir/利托那韦	150/100mg q.d.	Elvitegravir	↔	ND
		利托那韦	↔	ND
		依曲韦林	↔	ND
患者可联合使用依曲韦林和 Elvitegravir/利托那韦，不需要进行剂量调整。				
拉替拉韦	400mg b.i.d.	拉替拉韦	↓ 10%	↓ 34%
		依曲韦林	↔	↔
患者可联合使用本品和拉替拉韦，不需要进行剂量调整。				
药物相互作用-依曲韦林与非抗逆转录病毒药物联合使用				
联合使用的药品	联合使用的药品剂量	接受评估的药品	AUC	C_{min}
抗心律失常药物				
地高辛	0.5mg 单剂量	地高辛	↑ 18%	ND
		依曲韦林	↔	↔
患者可联合使用依曲韦林和地高辛，不需要进行剂量调整。当依曲韦林和地高辛合用时，推荐监控地高辛水平。				
胺碘酮 苄普地尔 丙吡胺 氟卡尼 利多卡因(全身用药) 美西律 普罗帕酮 奎尼丁	联合使用上述抗心律失常药物和本品时，前者的血浆浓度可能下降。如果患者需要联合使用本品和抗心律失常药物，建议谨慎，并监测抗心律失常药物的治疗浓度。			
抗凝剂				
华法林	联合使用华法林和本品时，华法林浓度可能受到影响。联合使用华法林和本品时，建议监测国际标准化比值（INR）。			
抗惊厥药物				
卡马西平 苯巴比妥 苯妥英	卡马西平、苯巴比妥和苯妥英是 CYP450 酶的诱导剂。患者不得联合使用本品与卡马西平、苯巴比妥或苯妥英，否则会导致依曲韦林的血浆浓度显著下降。从而导致本品的治疗效果丧失。			
抗真菌药				
氟康唑	200mg q.a.m.	氟康唑	↔	↔
		依曲韦林	↑ 86%	↑ 109%
III 期临床试验中合用氟康唑和依曲韦林或者安慰剂的患者中，不良事件的发生率相似。患者可联合使用依曲韦林和氟康唑，不需要进行剂量调整。				
伏立康唑	200mg b.i.d.	伏立康唑	↑ 14%	↑ 23%
		依曲韦林	↑ 36%	↑ 52%
患者可联合使用依曲韦林和伏立康唑，不需要进行剂量调整。				
伊曲康唑 酮康唑 泊沙康唑	泊沙康唑是强效的 CYP3A 抑制剂，可能增加依曲韦林的血浆浓度。伊曲康唑和酮康唑是 CYP3A 的强效抑制剂和底物。联合使用伊曲康唑或酮康唑以及依曲韦林可增加依曲韦林的血浆浓度。同时，依曲韦林可能			

	降低伊曲康唑或酮康唑的血浆浓度。可以联合使用依曲韦林和这些抗真菌药，不需要进行剂量调整。			
抗感染药物				
阿奇霉素	由于阿奇霉素通过肾脏途径清除，因此阿奇霉素与本品之间不会发生药物相互作用。			
克拉霉素	500mg b.i.d.	克拉霉素	↓ 39%	↓ 53%
		14-羟基-克拉霉素	↑ 21%	↔
		依曲韦林	↑ 42%	↑ 46%
依曲韦林可降低克拉霉素的暴露水平；然而联合使用依曲韦林和克拉霉素时，其活性代谢产物 14-羟基-克拉霉素的浓度增加。由于 14-羟基-克拉霉素对鸟型分支杆菌复合体（MAC）的活性降低，因此药物对于病原体的总体活性发生变化；因此在治疗鸟型分支杆菌复合体时，必须考虑使用克拉霉素的备选方案，例如阿奇霉素。				
抗疟药物				
蒿甲醚/本芴醇	80/480mg，分别 在第 0、8、24、 36、48、60 小时 服用	蒿甲醚	↓ 38%	↓ 18%
		双氢青蒿素	↓ 15%	↓ 17%
		本芴醇	↓ 13%	↔
		依曲韦林	↔	↔
不需要针对依曲韦林进行剂量调整。由于尚不清楚蒿甲醚或者其活性代谢产物双氢青蒿素暴露量的降低是否会导致抗疟作用的降低，因此依曲韦林与蒿甲醚/本芴醇合用时，需要谨慎。				
抗分支杆菌药物				
利福平 利福喷丁	利福平和利福喷丁是强效的 CYP450 酶诱导剂。患者不得联合使用本品与利福平或利福喷丁，否则可导致依曲韦林的血浆浓度显著下降。从而导致本品的治疗效果丧失。			
利福布丁	300mg q.d.	利福布丁	↓ 17%	↓ 24%
		25-O-脱乙酰利 福布丁	↓ 17%	↓ 22%
		依曲韦林	↓ 37%	↓ 35%
如果依曲韦林不与辅助蛋白酶抑制剂合用时，那么患者可联合使用依曲韦林和利福布丁，不需要进行剂量调整。如果依曲韦林与辅助的达芦那韦、洛匹那韦或者沙奎那韦合用时，那么患者应该谨慎与利福布丁合用，因为可能显著性降低依曲韦林的暴露。当依曲韦林与利福布丁和辅助蛋白酶抑制剂合用时，根据方案中辅助蛋白酶抑制剂成分的处方信息来确定利福布丁的推荐剂量。				
苯二氮草类药物				
地西洋	联合使用本品和地西洋可增加地西洋的血浆浓度。			
肾上腺皮质激素				
地塞米松(全身用药)	全身使用的地塞米松可诱导 CYP3A4，并降低依曲韦林的血浆浓度。从而导致本品的治疗效果丧失。必须慎用全身地塞米松或考虑使用备选疗法，尤其在长期使用时。			
含雌激素的避孕药				
炔雌醇	0.035mg q.d.	炔雌醇	↑ 22%	↔
炔诺酮	1mg q.d.	炔诺酮	↔	↓ 22%

		依曲韦林	↔	↔
患者可联合使用本品和含雌激素和/或黄体酮的避孕药，不需要进行剂量调整。				
直接抗丙型肝炎病毒 (HCV) 药物				
Boceprevir	800 mg t.i.d.	boceprevir	↑ 10%	↓ 12%
		依曲韦林	↓ 23%	↓ 29%
本品和 boceprevir 联合用药时，无需调整剂量。 如果本品与 boceprevir 和其他一种潜在降低依曲韦林血浆浓度的药物联合用药时，应谨慎。建议密切监测 HIV 和 HCV 的病毒学应答。请参阅相关药物的产品信息。				
利巴韦林	由于利巴韦林通过肾脏途径清除，因此利巴韦林与依曲韦林之间不会发生药物相互作用。			
特拉匹韦	750mg q8h	特拉匹韦	↓ 16%	↓ 25%
		依曲韦林	↔	↔
患者可联合使用依曲韦林和特拉匹韦，不需要进行剂量调整。				
草药制品				
圣约翰草 (贯叶连翘)	患者不得联合使用本品与含圣约翰草的制品，否则会导致依曲韦林的血浆浓度显著下降。从而导致本品的治疗效果丧失。			
HMG Co-A 还原酶抑制剂				
阿托伐他汀	40mg q.d.	阿托伐他汀	↓ 37%	ND
		2-羟基-阿托伐他汀	↑ 27%	ND
依曲韦林 ↔ ↔				
联合使用阿托伐他汀和本品时，必须对阿托伐他汀进行个体化剂量调整。				
氟伐他汀 洛伐他汀 匹伐他汀 普伐他汀 罗苏伐他汀 辛伐他汀	普伐他汀与本品之间不会发生药物相互作用。 洛伐他汀、罗苏伐他汀和辛伐他汀是 CYP3A4 的底物，联合使用本品与这些 HMG Co-A 还原酶抑制剂可导致后者的血浆浓度降低。氟伐他汀、罗苏伐他汀通过 CYP2C9 代谢，匹伐他汀也经 CYP2C9 代谢，但程度较小，联合使用本品与这些 HMG Co-A 还原酶抑制剂可导致后者的血浆浓度升高。因此，需要对这些 HMG Co-A 还原酶抑制剂进行剂量调整。			
H₂受体拮抗剂				
雷尼替丁	150mg b.i.d.	依曲韦林	↓ 14%	ND
患者可联合使用本品和H ₂ 受体拮抗剂，不需要进行剂量调整。				
免疫抑制剂				
环孢霉素 A 西罗莫司 他克莫司	联合使用本品和全身免疫抑制剂时必须慎重，因为环孢霉素 A、西罗莫司或他克莫司的血浆浓度可能受本品的影响。			
麻醉性镇痛剂				
美沙酮	个体剂量从 60 至 130 mg/日	R (-) 美沙酮	↔	↔
		S (+) 美沙酮	↔	↔
依曲韦林 ↔ ↔				
在联合使用本品和美沙酮期间或治疗后，根据患者的临床状况，不需要对美沙酮的剂量进行调整。				

5 型磷酸二酯酶 (PDE-5) 抑制剂				
西地那非 伐地那非 他达拉非	50 mg 单剂量	西地那非 N- 去 甲 基 西 地 那非	↓ 57% ↓ 41%	ND ND
联合使用 PDE-5 抑制剂和本品时，需要对 PDE-5 抑制剂进行剂量调整，从而获得所需的临床效果。				
血小板聚集抑制剂				
氯吡格雷	当氯吡格雷与本品联合使用时，前者活化成其活性代谢产物的能力降低。因此应考虑氯吡格雷的备选药物。			
质子泵抑制剂				
奥美拉唑	40mg q.d.	依曲韦林	↑ 41%	ND
患者可联合使用本品和质子泵抑制剂，不需要进行剂量调整。				
选择性 5 羟色胺再摄取抑制剂 (SSRIs)				
帕罗西汀	20mg q.d.	帕罗西汀 依曲韦林	↔ ↔	↓ 13% ↔
患者可联合使用本品和帕罗西汀，不需要进行剂量调整。				
*在药物相互作用研究中，使用了本品的不同制剂和/或剂量，其暴露水平相似，因此，一种制剂的药物相互作用性质也适用于其它制剂。				

【药物过量】

没有针对过量使用依曲韦林的特异性解毒药。依曲韦林药物过量的人体经验有限。对过量使用依曲韦林的治疗包括一般的支持性措施，包括监测生命体征和观察患者的临床状况。如果有相关指征，可通过催吐或洗胃法清除未被吸收的活性成份。也可使用活性炭清除未被吸收的活性成份。由于依曲韦林与血浆蛋白高度结合，因此透析不可能显著清除活性成份。

【临床试验】

既往已接受治疗的患者

依曲韦林的临床疗效来源于两个进行中的随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床试验即 TMC125-C206 和 TMC125-C216 (DUET-1 和 DUET-2) 中 48 周数据的分析结果。这两个试验在设计上相同，下面是两个试验数据汇集后的分析结果。

合格的受试者是有过治疗经历的 HIV-1-感染的患者，血浆 HIV-1RNA > 5000 拷贝/mL，同时至少有 8 周稳定的抗逆转录病毒用药背景且受试者通过筛检或通过先前的基因型分析有 1 个或者多个 NNRTI 耐药相关突变，而且在筛检时具有 3 个或者更多主要 PI 突变，如下：D30N、V32I、L33F、M46I/L、I47A/V、G48V、I50L/V、V82A/F/L/S/T、I84V、N88S 或者 L90M。随机化是通过在 BR 中有目的地使用恩夫韦肽 (ENF)，先前使用达芦那韦/利托那韦 (DRV/rtv)，以及筛检病毒载量实现。分析中包含了 612 名参

加 DUET-1 临床试验的患者以及 591 名参加 DUET-2 临床试验的患者，这些患者完成了为期 48 周的治疗，或提前停药。

在研究第 48 周，对接受依曲韦林（200 mg，一日二次）加背景治疗和安慰剂加背景治疗的患者的病毒学应答率进行评估和比较。背景治疗包括达芦那韦/利托那韦 600/100 mg，一日二次以及至少 2 种研究者选择的其它抗逆转录病毒药物（核苷类或核苷酸类逆转录酶抑制剂加或不加恩夫韦肽）。在依曲韦林治疗组和安慰剂治疗组中，分别有 45.6% 和 46.9% 的患者在背景抗逆转录病毒治疗中使用恩夫韦肽。

在依曲韦林治疗组中，25.5% 的患者首次使用恩夫韦肽（从头开始），而安慰剂组为 26.5%。在依曲韦林治疗组和安慰剂治疗组中，分别有 20.0% 和 20.4% 的患者为再次使用恩夫韦肽。病毒学应答定义为已确证的病毒载量不可检出（< 50 HIV-1 RNA 拷贝/mL）。

表 4 显示了合并后的 DUET-1 和 DUET-2 临床试验中，依曲韦林治疗组和安慰剂治疗组患者在研究第 48 周的有效性结果。

表 4: DUET-1 和 DUET-2 临床试验的合并后数据

基线特征			
血浆 HIV-1 RNA 水平的中位值	4.8 log ₁₀ 拷贝/mL		
CD4 细胞计数的中位值	99 x 10 ⁶ 细胞/l		
结果	依曲韦林 + BR N = 599	安慰剂+ BR N = 604	治疗组差异 (95%置信区间)
已确证的病毒载量不可检出 (< 50 HIV-1 RNA拷贝/mL) ¹ n (%)	363 (60.6%)	240 (39.7%)	20.9% (15.3%; 26.4%) ⁴
< 400 HIV-1 RNA拷贝/mL ¹ n (%)	428 (71.5%)	286 (47.4%)	24.1% (18.7%; 29.5%) ⁴
HIV-1 RNA log ₁₀ 相对基线水平的平均下降值 (log ₁₀ 拷贝/mL) ²	-2.25	-1.49	-0.64 (-0.82; -0.46) ³
CD4 细胞计数相对基线水平的平均增加值 (x 10 ⁶ /l) ²	98.2	72.9	24.4 (10.4; 38.5) ³
任何 AIDS 疾病和/或死亡 n (%)	35 (5.8%)	59 (9.8%)	-3.9% (-6.9; -0.9) ⁵
1 根据 TLOVR 算法进行定义。			
2 未完成研究者定义为治疗失败 (NC = F)：对于提前停止研究药物治疗的患者，停药后的所有时间点的变化值等于 0。			
3 根据包含分层因子的协方差分析 (ANCOVA) 模型中的最小二乘法平均值计算治疗组差异。对于 HIV-1 RNA 水平的平均下降，P 值< 0.0001；对于 CD4 细胞计数的平均变化，P 值= 0.0060。			
4 应答率差异的置信区间；根据包含分层因子的对数回归模型，P 值< 0.0001。			

5 应答率差异的置信区间; P 值=0.0408。

由于治疗组和恩夫韦肽之间存在显著的交互作用,因此在 2 个恩夫韦肽分层(再次使用或未使用恩夫韦肽的患者与从头开始使用恩夫韦肽的患者)中进行主要分析。临床试验 DUET-1 和 DUET-2 第 48 周的合并分析的结果证实,不管是否为从头开始使用恩夫韦肽,依曲韦林组优于安慰剂组。在再次使用或未使用恩夫韦肽的患者人群中 < 50 HIV-1 RNA 拷贝/mL 的患者比例,依曲韦林组为 57.0%,安慰剂组为 33.0%(差异 24.0%, $p < 0.0001$)。在从头开始使用恩夫韦肽的患者中,依曲韦林组中 71.2% 的患者达到 < 50 HIV-1 RNA,相比安慰剂组为 58.5% 的患者(差异 12.7%, $p=0.0199$)。

第 48 周时,与安慰剂组相比(59 例患者,9.8%),依曲韦林组中(35 例患者,5.8%)达到临床终点(AIDS 确定的疾病或者死亡)的患者数量显著少一些。

患者报告的结果

在合并后的 DUET 临床试验中,治疗第 48 周时,依曲韦林治疗组患者的 FAHI 调查问卷的身体健康分量表相对基线水平获得了统计学显著的改善(人类免疫缺陷病毒感染的评价)。在依曲韦林治疗组中,改善程度显著大于安慰剂治疗组患者。对于功能和整体健康分量表,未发现统计学差异。

基线基因型/表现型和病毒治疗结果分析

在 DUET-1 和 DUET-2 临床试验中,如果基线存在以下 3 种或更多的突变: V90I、A98G、L100I、K101E、K101P、V106I、V179D、V179F、Y181C、Y181I、Y181V、G190A 和 G190S(依曲韦林 RAMs),则对依曲韦林治疗的病毒学应答下降(见表 5)。在存在其它非核苷类逆转录酶抑制剂耐药相关的突变时,发生这些个别突变。V179F 始终伴随 Y181C。

表 5: 在合并后的 DUET 临床研究的不包括非 VF 人群中,不同基线依曲韦林耐药相关的突变数下第 48 周时 HIV-1 RNA 水平小于 50 拷贝/mL 的患者比例

依曲韦林 RAMs 数	再次使用或未使用恩夫韦肽的患者	
	依曲韦林 + BR %; (n/N)	安慰剂+ BR %; (n/N)
0	74.1% (117/158)	42.7% (61/143)
1	61.3% (73/119)	38.6% (59/153)
2	64.1% (41/64)	26.2% (16/61)
≥3	38.3% (23/60)	28.2% (11/39)

n=观察的病人数; N=病人总数
分析的全部病人均是由于病毒学失败而退出研究的病人(排除了非病毒学失败病人)。

在 DUET-1 和 DUET-2 临床试验中, K103N 是基线时最常见的非核苷类逆转录酶抑制剂耐药相关的突变, 但研究发现它不是对依曲韦林耐药的相关突变。在依曲韦林治疗组中这种突变不会影响治疗反应。

患者的基线依曲韦林表型(敏感性相对参考水平的变化)是病毒学结果的预测因子。表 6 显示了不同基线依曲韦林表型下的应答率。这些基线表型组以 DUET-1 和 DUET-2 临床试验中选择的患者人群为依据, 并不代表依曲韦林的临床敏感性分界点。在既往已接受治疗的患者中, 这些数据可为临床医师提供信息, 从而根据治疗前对依曲韦林的敏感性评估病毒学应答的可能性。

表 6: 不同基线依曲韦林表型时对依曲韦林的应答: 合并后的 DUET 研究-不包括非病毒学失败人群-“再次使用或未使用恩夫韦肽的”患者

基线依曲韦林表型 (变化倍数范围)	研究第 48 周的病毒载量相对基线水平的平均变化 (标准误差)		第 48 周时 HIV-1 RNA 水平小于 50 拷贝 /mL 的患者比例% (n/N)	
	依曲韦林 + BR N=400	安慰剂 + BR N=391	依曲韦林 + BR N=400 %; n/N	安慰剂 + BR N=391 %; n/N
全部范围	-2.37 (1.31)	-1.38 (1.49)	63%; 253/400	37%; 145/391
0-≤3	-2.58 (1.16)	-1.47 (1.46)	70%; 188/267	43%; 112/262
>3-≤13	-2.20 (1.39)	-1.33 (1.57)	53%; 39/74	29%; 22/77
>13	-1.64 (1.51)	-1.04 (1.46)	44%; 26/59	21%; 11/52
n=观察的病人数; N=病人总数 分析的全部病人均是由于病毒学失败而退出研究的病人 (排除了非病毒学失败病人)				

【药理毒理】

药理作用

药物治疗学分组和 ATC 编码

药物治疗学分组: NNRTI (非核苷类逆转录酶抑制剂), ATC 编码: 尚未指定。

作用机制

依曲韦林是一类 I 型人免疫缺陷病毒 (HIV-1) 的非核苷类逆转录酶抑制剂。依曲韦林能够直接结合逆转录酶 (RT), 并导致酶催化位点断裂, 从而阻断 RNA 依赖性和 DNA 依赖性 DNA 聚合酶活性。依曲韦林至少能通过 2 种不同的空间构象模式与逆转录酶发生结合。在特定的一种结合模式中, 依曲韦林具有的扭转挠性可适应逆转录酶不同的构象型, 而依曲韦林的致密性可确保它在与逆转录酶结合后再进行显著的复位和再定向 (翻译和旋转)。依曲韦林不会抑制人类 DNA 聚合酶 α 、 β 和 γ 的活性。

体外抗病毒活性

对急性感染实验室病毒株或临床分离的野生型HIV-1的T细胞系、人外周血单核细胞以及人单核细胞/巨噬细胞进行研究发现，依曲韦林具有很好的抗病毒活性，其中位EC₅₀值波动在0.9至5.5 nM之间（相当于0.4至2.4 ng/mL）。

体外研究证明，依曲韦林对于一系列M组HIV-1（亚型A、B、C、D、E、F、G）以及O组主要病毒株具有抗病毒活性，EC₅₀值为0.7至21.7 nM。这些EC₅₀值低于50%细胞毒性浓度（15至>100 μM）。

存在人血清时，依曲韦林对于HIV-1的EC₅₀值增加，中位系数为5.8。

依曲韦林与任何接受研究的抗逆转录病毒药物不存在拮抗作用。依曲韦林与蛋白酶抑制剂安泼那韦、阿扎那韦、达芦那韦、茚地那韦、洛匹那韦、奈非那韦、利托那韦、替拉那韦和沙奎那韦；核苷类或核苷酸类逆转录酶抑制剂扎西他滨、去羟肌苷、司他夫定、阿巴卡韦和替诺福韦；非核苷类逆转录酶抑制剂依法韦仑、地拉夫定和奈韦拉平；融合抑制剂恩夫韦肽联合使用时，具有累加的抗病毒活性。依曲韦林与核苷类逆转录酶抑制剂恩曲他滨、拉米夫定和齐多夫定联合使用时，具有累加和协同的抗病毒活性。

耐药性

在65株HIV-1病毒中，均发生逆转录酶位点上一个氨基酸置换导致的非核苷类逆转录酶抑制剂耐药突变，包括最常见的K103N和Y181C，而依曲韦林对其中的56个病毒株有强大的抗病毒活性。对细胞系研究发现，对依曲韦林耐药性最高的氨基酸置换发生在Y181I（EC₅₀值倍数增为13倍）和Y181V（EC₅₀值增为17倍）。在细胞系中，依曲韦林对于24株多处发生氨基酸置换而导致核苷类或核苷酸类逆转录酶抑制剂和/或蛋白酶抑制剂耐药的HIV-1病毒株的抗病毒活性与野生型HIV-1相似。

在高和低病毒接种物中，从不同来源和亚型的野生型HIV-1以及对非核苷类逆转录酶抑制剂耐药的HIV-1中体外选择对依曲韦林耐药的病毒株。在高病毒接种物中，在依曲韦林浓度为40 nM或200 nM时，野生型HIV-1产生耐药病毒株出现延迟或未能产生耐药病毒株。在携带非核苷类逆转录酶抑制剂耐药的单突变K103N和Y181C的HIV-1病毒株中，观察结果相同。不考虑试验设计和原始HIV-1病毒株，病毒对依曲韦林产生耐药通常需要逆转录酶位点发生多重突变，其中以下突变最为常见：L100I、E138K、E138G、V179I、Y181C和M230I。

在III期临床试验DUET-1和DUET-2中，在依曲韦林治疗后病毒学失败的患者中最常见的突变发生在V179F、V179I、Y181C和Y181I，它们通常发生在其它多重非核苷类逆转录酶抑制剂耐药的突变（RAM）背景下。在所有HIV-1感染患者参加的

关于依曲韦林的临床试验中，以下突变最为常见：L100I、E138G、V179F、V179I、Y181C 和 H221Y。

交叉耐药性

在体外研究中，65 个含有非核苷类逆转录酶抑制剂耐药相关突变的 HIV-1 突变株中，3 个突变株对于依曲韦林和依法韦仑产生有限的交叉耐药。在其它突变株中，导致依曲韦林和依法韦仑敏感性降低的氨基酸位点各不相同。在 6171 种对地拉夫定、依法韦仑和/或奈韦拉平耐药的临床病毒株中，依曲韦林对于 83% 的病毒株的 EC₅₀ 值小于 10 nM。在依曲韦林疗法治疗后发生病毒学失败的患者中，不建议使用地拉夫定、依法韦仑或奈韦拉平治疗。

毒理研究

临床前安全性数据

研究者已在小鼠、大鼠、家兔和犬中对依曲韦林进行了动物毒理学研究。在小鼠中，依曲韦林的关键靶器官为肝脏和凝血系统。仅在雄性小鼠中观察到出血性心肌病，并且是维生素 K 途径介导的重度凝血障碍的继发表现。这一结果被认为与人类无相关性。在大鼠中，依曲韦林关键靶器官包括肝脏、甲状腺和凝血系统。依曲韦林在小鼠中的暴露水平与人体暴露水平相等，在大鼠中，依曲韦林的暴露水平低于推荐剂量下的临床暴露水平。在犬中，当暴露水平约为推荐剂量（200mg，一日二次）下人体暴露水平的 8 倍时，可出现肝脏和胆囊改变。

在大鼠中进行的研究中，当本品剂量为 500mg/kg/日，并且暴露水平等于临床推荐剂量下的人体暴露水平时，动物的交配或生育力不受影响。在大鼠（1000mg/kg）和家兔（375mg/kg）中，当依曲韦林的暴露水平等于临床推荐剂量下的人体暴露水平时，没有致畸性。在大鼠中进行的产前和产后发育评估中，剂量为 500mg/kg，并且暴露水平等于推荐临床剂量下人体暴露水平的依曲韦林对于幼仔在哺乳期或断乳后的发育没有影响。

小鼠和大鼠管饲给药达到 104 周评价了依曲韦林的致癌性。小鼠每日给药剂量为 50、200 和 400mg/kg 以及大鼠剂量达到 70、200 和 600mg/kg。依曲韦林在大鼠和雄性小鼠中无致癌性。雌性小鼠中观察到肝细胞腺瘤和癌的发生率增加。给予小鼠或者大鼠依曲韦林没有引起其他任何良性或者恶性肿瘤的发生率统计学上显著性增加。雌性小鼠中检测的肝细胞学发现认为是啮齿类动物特有的，与肝酶诱导相关，且与人类的相关性

有限。在检验的最高剂量时，依曲韦林的全身暴露（根据 AUC）是人类中推荐治疗剂量时（200mg，一日二次）检测结果的 0.6 倍（小鼠）和 0.2~0.7 倍（大鼠）。

在体外 Ames 回复突变分析、人淋巴细胞的体外染色体畸变分析以及小鼠淋巴瘤的体外染色体诱裂性分析中，无论是否存在代谢活化系统，依曲韦林的试验结果均为阴性。在小鼠的体内微核试验中，依曲韦林不会诱导染色体损伤。

【药代动力学】

研究者在健康成人受试者和既往已接受治疗的 HIV-1 感染的成人患者中对依曲韦林的药代动力学性质进行了评估。在 HIV-1 感染患者中，依曲韦林的暴露水平略低于健康受试者。

吸收

依曲韦林无静脉用制剂，因此，依曲韦林的绝对生物利用度未知。餐后口服依曲韦林后，通常在 4 小时内达到最大血浆浓度。在健康成人受试者中，依曲韦林的吸收作用不受口服雷尼替丁或奥美拉唑的影响，已知后两种药物均可增加胃 pH 值。

食物对于吸收的影响

摄入标准的正常热卡膳食（561kcal）或高脂高热卡膳食（1160kcal）后服用依曲韦林后的暴露水平相似。与摄入标准的正常热卡膳食后服药相比，在摄入标准的正常热卡膳食前服用（17%）、摄入新月形面包后服用（20%）或空腹状态下（51%）服用依曲韦林后的暴露水平下降。因此，为了达到最佳的暴露水平，必须在餐后服用依曲韦林。

分布

在体外，依曲韦林与血浆蛋白的结合率约为 99.9%，主要与白蛋白（99.6%）和 α 1-酸性糖蛋白（97.66%至 99.02%）结合。研究者尚未在人类中对依曲韦林在血浆之外的隔室（例如脑脊液、胃肠道分泌物）中的分布进行评估。

代谢

在人肝脏微粒体（HLM）中进行的体外试验表明，依曲韦林主要通过肝脏细胞色素 CYP450（CYP3A）系统进行氧化代谢，也通过 CYP2C 家族进行代谢，但程度较低，之后进行葡萄糖苷酸化。

清除

服用放射性标记的 ^{14}C -依曲韦林后，粪便和尿液中的剂量回收率分别为 93.7% 和 1.2%。在粪便中，依曲韦林的药物原型占 81.2%至 86.4%。尿液中未检出依曲韦林的药物原型。依曲韦林的终末清除半衰期约为 30 至 40 小时。

特殊人群

儿童和青少年

目前国际上已有依曲韦林在儿童和青少年（6岁至18岁）的药代动力学研究数据，正在进行依曲韦林在小于6岁儿童患者的药代动力学研究。

老年人

在HIV感染患者中的群体药代动力学分析表明，在接受评估的年龄范围（18至77岁）内，依曲韦林的药代动力学无显著差异。

性别

在男性和女性患者中，依曲韦林的药代动力学无显著差异。参加研究的女性人数有限。

人种

在HIV感染患者中进行的依曲韦林群体药代动力学分析表明，人种对于依曲韦林的暴露水平无明显影响。

肝功能受损

依曲韦林主要在肝脏中进行代谢和清除。在一项比较8名轻度肝功能受损患者（Child-Pugh评分A）与8名匹配对照以及8名中度肝功能受损患者（Child-Pugh评分B）与8名匹配对照的研究中，依曲韦林在轻度至中度肝功能受损患者中的多次给药，药代动力学分布不受影响。在轻度或中度肝功能受损患者中，不需要对剂量进行调整。尚未在重度肝功能受损患者（Child-Pugh评分C）中对依曲韦林进行研究。

乙肝和/或丙肝病毒共感染

DUET-1和DUET-2临床试验的群体药代动力学分析表明，在HIV-1与乙肝和/或丙肝病毒共感染的患者中，依曲韦林的清除率下降。根据安全性数据（见【不良反应】部分），没有必要在HIV-1与乙肝和/或丙肝病毒共感染的患者中对依曲韦林的剂量进行调整。

肾功能受损

人们尚未在肾功能不全患者中对依曲韦林的药代动力学进行研究。使用放射性标记物¹⁴C-依曲韦林的质量平衡研究的结果表明，尿液中排泄的放射性标记物剂量< 1.2%。尿液中没有检测到药物原型，因此肾功能受损对于依曲韦林清除作用的影响极小。由于依曲韦林与血浆蛋白高度结合，因此不可能通过血液透析或腹膜透析被显著清除（见【用法用量】和【注意事项】部分）。

【贮藏】

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。120 片/瓶/盒。

【有效期】

24 个月

【执行标准】

JX20080314

【进口药品注册证号】

H20140769

【生产企业】

企业名称：**Janssen-Cilag S.P.A.**

生产地址：**Via C. Janssen, Borgo S. Michele 04010 Latina, Italy**

国内联系方式

名称：西安杨森制药有限公司

地址：陕西省西安市万寿北路 34 号

邮政编码：710043

电话号码：400 888 9988

传真号码：（029）82576616