2023年11日23日



恩曲他滨替诺福韦片说明书

2024年03月26日 请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警告:治疗停药后乙型肝炎严重急性恶化;在尚未诊断但已经早期 HIV-1 感染的患者中使用恩曲他滨替诺福韦 片作为 HIV-1 暴露前预防给药导致的病毒耐药风险

• 已有报告指出,感染 HBV 且停用恩曲他滨替诺福韦片的个体出现了乙型肝炎(HBV)严重急性恶化。对于感染 HBV 且停用恩曲他滚替诺福韦片的个体,应当严密监测肝功能,包括至少持续数月的临床和实验室随访。如果条件 适当,可以准许患者抗乙肝病毒治疗(参见【注意事项】)。

 使用恩曲他滨替诺福韦片进行 HIV-1 暴露前预防时,只能处方给确认 HIV 感染状态呈阴性的人群(在开始治疗前确认阴性以及使用期间至少每3个月重复一次确认阴性)。在尚未诊断出,但已经急性 HIV-1 感染的患者中使 用了恩曲他溶替诺福韦片进行 HIV-1 暴露前预防后, 检测出了 HIV-1 耐药性空变, 如果出现急性 HIV-1 感染的体 征或症状,不得使用恩曲他滨替诺福韦片进行 HIV-1 暴露前预防,除非已确认其感染状态为阴性(参见【注意事

通田夕称·因曲他宗恭诺福主片

英文名称: Emtricitabine and Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets

汉语拼音:Engutabin Tinuofuwei Pian

本品为复方制剂。每片含 200mg 恩曲他滨和 300mg 富马酸替诺福韦二吡呋酯。

为白色薄膜衣片,除去包衣后显白色或类白色。

【活应症】

恩曲他演替诺福韦适用于与其他抗反转录病毒药物联用,治疗成人和 12 岁(含)以上儿童的 HIV-1 感染。

HIV-1 暴露前预防 (P/EP) 恩曲他波替诺福韦适用于同时结合安全的性行为措施,对于成人和青少年(体重至少在35 kg 以上)进行暴露前预防

(PrEP),降低通过高风险性行为获得 HIV-1 感染的风险。开始使用恩曲他演替诺福韦片进行 HIV-1 暴露前预防之前,使用人群的 HIV-1 检测结果必须呈阴性 (参见【用法用量】和【注意事项】)

考虑使用恩曲他演替诺福韦片进行 HIV-1 暴露前预防时, 有助于识别有风险个体的因素可能包括:

- 有已知咸染HIV。1的任侣。或
- 有已和歌朱可叹10月日,36
 在患病率高的区域或通过社交网络进行性行为以及存在 HIV-1 感染的附加风险因素,例如:
- 未一直使用安全套或不使用安全套
- 诊断有性传播感染
- 以商品(如金钱、食物、住所或毒品)为目的的性交易
- 使用违禁药或有酒精依赖
- ●伴侣HIV-1状态未知且有上述任一因素

每片含 200mg 恩曲他滨和 300mg 富马酸替诺福韦二吡呋酯 (相当于 245mg 替诺福韦二吡呋酯)

100/10/2013 开始使用周曲他演奏诺福主片治疗 HIV-1 感染之前或开始进行 HIV-1 暴露前預防之前需进行的检测 开始使用恩曲他滨替诺福韦片之前需检测个体乙肝病毒感染情况(参见【注意事项】)。

开始使用恩曲他滨替诺福韦片之前或使用期间,按照适当的临床计划表,需评估所有个体的血清肌酐、肌酐清除率 估计值、尿糖和尿蛋白。有慢性肾脏疾病个体还需评估血清磷(参见【注意事项】)。

使用恩曲他演替诺福韦片进行 HIV-1 暴露前预防需进行 HIV-1 筛选 开始使用恩曲他演替诺福韦片进行 HIV-1 暴露前预防之前,使用恩曲他演替诺福韦片期间(至少每3个月一次),以 及在诊断出任何其他性传播疾病(STI)时,需对所有个体全部进行 HIV-1 感染的筛选(参见【适应症】、【禁忌】和【注

如果怀疑近期(<1个月)暴露于 HIV-1 或存在与急性 HIV-1 感染一致的临床症状,请立即确认 HIV-1 感染状态,使用 经国家药品监督管理局批准的检测方法作为诊断急性或原发 HIV-1 感染的辅助手段(参见【注意事项】、【特殊人群】

用于治疗成人和儿童(年龄12岁及以上,体重至少为35kg)HIV-1感染的推荐剂量

用于成人和青少年(体重至少在 35 kg 以上) HIV-1 暴露前预防的推荐剂量

在未感染 HIV-1 的成人和青少年(体重至少为 35kg)中,恩曲他滨替诺福韦片的暴露前预防剂量为每日口服一次, 每次一片(每片含200mg 恩曲他滨和300mg 富马酸替诺福韦二吡呋酯),随食物或不随食物服用均可。

肾功能损害个体中的剂量调整

HIV-1 感染的治疗 表1 列出了肾功能损害患者的给药间期调整。轻度肾功能损害(肌酐清除率 50-80mL/min)的 HIV-1 感染患者无需 调整剂量。在中度肾功能损害(肌酐清除率 30-49mL/min)患者中,尚未对给药间期调整建议的安全性和疗效进行 临床评价、因此存这些患者中应当密切监测对治疗的临床反应和肾功能(参见注意事项)。 对于肾功能损害的儿童患者,没有提供建议剂量的可用数据。

表 1 对肌酐清除率发生改变的 HIV-1 感染成人患者的给药间期调整

	肌酐清除率(mL/分钟) ^a						
	≥50	30-49	<30 (包括需要血液透析的患者)				
推荐给药间期	每 24 小时	每 48 小时	不应服用恩曲他滨替诺福韦片				

a. 使用理想 (瘦) 体重计算。

对于估计肌酐清除率低于 60 mL/min 的未感染 HIV-1 的人群,不推荐使用恩曲他演替诺福韦片进行 HIV-1 暴露前 预防(参见【注意事项】) 如果使用恩曲他演替诺福韦片进行 HIV-1 暴露前预防期间观察到未感染人群的肌酐清除率估计值降低,则评估潜

在原因、重新评估继续用药的潜在风险和获益(参见【注意事项】)。

临床试验经验

個// 4.3.5.3.8 因为临床试验是在各种不同条件下进行的,在某种药物的临床试验中所观察到的不良反应发生率不能直接与另一种药物临床试验中的发生率进行比较,且可能无法反映出实际观察到的发生率。

临床试验中 HIV-1 感染受试者的不良反应

成人受试者的临床试验经验

パスタスター・300mm は13000mm は13000mm 在研究 934 中,511 名未经抗反转录病毒治疗的受试者接受依非韦伦 (EFV) 联合恩曲他滨+富马酸替诺福韦二吡呋 融(N=257)或齐多丰宝(A7T)/拉米丰宝(3TC)(N=254)治疗 144 用, 层常见的不良反应(发生率大于或等于 10% 所有分级)为腹泻、恶心、疲劳、头痛、头晕、抑郁、失眠、异常梦魇和皮疹。在任一治疗组大于或等于5%受试者中发生 的治疗中出现的不良反应(2至4级)的发生率见表 2。 皮肤变色,表现为色素沉着过度,发生于 3%的使用恩曲他滚+富马酸替诺福韦二吡呋酯的患者中,通常为轻度和无

症状的。该机制和临床显著性尚不清楚。

表 2 研究 934 中任一治疗组发生率>5%的洗定不良反应 3(2-4 级)(0-144 周)

	FTC+TDF+EFV ^b	AZT/3TC+EFV
	N=57	N=254
- 疲労 物部 悪心 腹泻 大學 大學 大學 大学 大学 大学 大学 大学 大学 大学 大学 大学 大学	9% 9% 9% 9% 8% 8% 8% 7% 6% 5% 5% 2%	8% 7% 7% 5% 5% 5% 4% 9% 5% 7% 3% 5%

a 不良反应发生率基于所有治疗中出现的不良事件。无论其是否与研究药物相关。

. 该试验的第 96 到 144 周,接受恩曲他滨+富马酸替诺福韦二吡呋酯合并依非韦伦的受试者改为接受恩曲他滨替

皮疹事件包括皮疹、剥落性皮疹、全身性皮疹、斑疹、斑丘疹、痒疹和水泡疹。

实验室异常:此项试验中观察到的实验室异常与其他使用恩曲他滨和/或富马酸替诺福韦二吡呋酯开展的试验中观 察到的结果基本一致(表 3)。

表 3 研究 934 由任一治疗组发生率≥1%受试者的重大立验室异堂(0-144 周)

	FTC+TDF+EFV ^a	AZT/3TC+EFV
	N=257	N=254
所有 ≥3 级的实验室异常	30%	26%
空腹胆固醇 (>240mg/dL)	22%	24%
肌酸激酶		
(男性: >990U/L)	9%	7%
(女性: >845U/L)		
血清淀粉酶 (>175U/L)	8%	4%
碱性磷酸酶 (>550U/L)	1%	0%
AST		
(男性:>180U/L)	3%	3%
(女性:>170U/L)		
ALT		
(男性: >215U/L)	2%	3%
(女性:>170U/L)		
血红蛋白 (<8.0mg/dL)	0%	4%
高血糖症 (>250mg/dL)	2%	1%
血尿(>75 RBC/HPF)	3%	2%
糖尿 (≥3+)	<1%	1%
嗜中性细胞(<750/mm³)	3%	5%
芝腹甘油三酯 (>750mg/dL)	4%	2%

a. 该试验的第 96 到 144 周,接受思曲他溶+富马酸替诺福书二吡呋酯合并依非韦伦的受

试者改为接受思曲他演替诸福市片合并依非市伦 12 岁(含)以上儿童受试者中进行的临床试验

恩曲他演:在较大的两项开放标签、无对照的儿童临床试验(N=116)中,除了在成人中所报告的不良反应外,在接受恩曲他演治疗的儿童(3月龄至小于18岁)受试者中,分别观察到7%和32%的受试者出现贫血和色素沉着过度。 富马酸替诺福韦二吡呋酯:在一项对12岁以上,18岁以下的受试者进行的儿童临床试验中(研究321),在接受富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗的儿童管试者中所观察到的不良反应和成人临床试验结果相似(参见[注意事项])。 研究 321 中(12 至 18 岁以下),富马酸替诺福韦二吡呋酯组第 48 周的平均 BMD 增加率低于安慰剂组。6 名富马酸 替诺福韦二吡呋酯治疗受试者。1 名安默剂组受试者第 48 周时出现显著的(大于 4%) 腰椎 BMD 损失。富马酸替诺 二吡呋酯治疗 96 周的 28 名受试者中,腰椎和全身 BMD Z 评分分别较基线改变-0.341 和-0.458。这项试验显示 骨骼生长(身高)未受到影响。

临床试验中未感染的受试者使用恩曲他滨替诺福韦片进行 HIV-1 暴露前预防的不良反应

成人受试者临床试验 基于两项随机、安慰剂对照临床试验 (iPrEx、伴侣暴露前预防) (2,830 名未感染 HIV-1 的成人使用恩曲他滨替诺福 事片每日一次进行 HIV1 暴露前预防),使用恩曲他演替诺福韦片进行 HIV1 暴露前预防的安全性特征 FIIV 感染受试者临床试验中观察到的安全性特征相似。受试者中位随访时间分别为 71 周和 87 周。表 4 列出了 IPFEX 试验任 治疗组≥2%受试者发生的洗定不良事件(发生率大干安慰剂组).

表 4 iPrEx 试验中任一治疗组≥2%受试者报告的发生率大于安慰剂组的选定不良事件(所有分级)

	思曲他演替诺福书片 (N=1251)	安慰剂 (N=1248)
头痛	7%	6%
腹痛	4%	2%
体重减轻	3%	2%

在伴侣暴露前预防试验中,恩曲他滨替诺福韦片组不良事件发生率通常小于安慰剂组或与安慰剂组相同。 实验室检测异常:表 5 列出了 iPrcx 试验和伴侣暴露前预防试验中观察到的 2-4 级实验室检测异常。伴侣暴露前预 防试验中含富马酸替诺福韦二吡呋酯组有 6 名受试者因血清肌酐升高停止试验。安慰利组没有受试者停止试验。 iPrfx 试验中恩曲他演替诺福韦片组一名受试者因血清削酐升高停止试验,另一名受试者因血清磷水平低停止试验。在iPrfx 试验和伴侣暴露前预防试验中,使用恩曲他演替诺福韦片受试者的 2·3 级蛋白尿(2·4+)和/或糖尿

表 5 iPrEx 试验和伴侣暴露前预防试验中的实验室检测异常(每名受试者报告的最高毒性等级)

	iPrE	(试验	伴侣暴露前预防试验		
2-4 级 a	恩曲他滨替 诺福书片 (N=1251)	安慰剂 (N=1248)	思曲他滨替 诺福韦片 (N=1579)	安慰剂 (N=1584)	
肌酐 (>1.4×ULN)	<1%	<1%	<1%	<1%	
磷 (<2.0mg/dL)	10%	8%	9%	9%	
AST (>2.6 ×ULN)	5%	5%	<1%	<1%	
ALT (>2.6 ×ULN)	7%	7%	<1%	<1%	
血红蛋白(<9.4mg/dL)	1%	2%	2%	2%	
中性粒细胞(<750/mm3)	<1%	<1%	5%	3%	

a 按 DAIDS 标准分级。

青心年受试者的临床试验

骨矿物质密度变化:在未感染 HIV-1 受试者的临床试验中,观察到 BMD 下降。iPrEx试验中的亚组研究显示 (503 名 受试者)与安慰剂组相比,思曲他演替诺福韦片组的全髋关节、脊柱、股骨颈和转子部位 BMD 较基线平均变化范围 为-0.4%至-1.0%。停止治疗后恢复至基线水平。治疗期间,13%的思曲他演替诺福韦片组受试者。6%的安慰剂组受 折发生率相似(分别为 0.8%和 0.6%);这项试验未进行 BMD 评估(参见【临床研究】)

午一项单臂、开放标签临床试验(ATN 113)中,67 名未感染 HIV-1 的青少年(15 至18 岁, 男男性行为者)每日一次使 用恩曲他演替诺福韦片进行 HIV-I 暴露前預防, B曲他演替诺福韦片的安全性特征与成人中观察到的结果相似。思曲他演替诺福韦片暴露的中位持续时间为 47周(参见【特殊人群】)。

ATN 113 试验中, 自基线至第 48 周中位 BMD 增幅为: 腰椎+2.58%, 全身+0.72%。第24 周时, 1 名受试者出现显著的 (≥4%) 全身 BMD 损失。第48 周时, 腰椎和全身 BMD 7 评分较基线的中价变化分别为 0 0 和-0 2。第24 周或第48 周时,3 名受试者的腰椎或全身 BMDZ 评分较基线有下降 (从> -2 变为≤ -2)。但是,这些数据可能与至第 48 周时恩 曲 他 密 赫 诺 福 主 片 的 依 从 性 较 任 相 关 .

在富卫融替诺福丰二叶叶醋萨排后的使用过程由发现了下列不良反应,在周曲他演获排后的使用过程由没有发现 额外的不良反应。由于上市后反应是自发报告,其来源的人群大小未知,所以无法可靠估计其发生频率或建立其与 药物暴露之间的因果关系。

免疫系统疾病 过敏反应,包括血管性水肿

代谢和营养疾病

乳酸性酸中毒、低钾血症、低磷血症 呼吸 胸部和纵隔疾病

冒肠道疾病

胰腺炎、淀粉酶增加和腹痛

脂肪肝、肝炎、肝酶升高(最常见的 AST、ALT、GGT) 皮肤和皮下组织疾病

肌肉骨骼和结缔组织症病

横纹肌溶解症、骨软化症(表现为骨痛,可能造成骨折)、肌无力、肌病

肾和治尿疾病 急性肾衰、肾衰、急性肾小管坏死、Fanconi綜合征、近端肾小管病变、间质性肾炎(包括急性病例)、肾性尿崩症、肾 全身性疾病和给药部位疾病

以下不良反应(巴在上述身体系统标题下列出),可能由近端肾小管病变引起:横纹肌溶解症、骨软化症、低钾血症、 肌无力、肌病、低磷血症。

[禁忌] 在 HIV-1 状态未知或阳性的人群中禁止使用恩曲他滨替诺福韦片进行 HIV-1 暴露前预防(参见【注意事项】)。 「注音車面】

1. HBV 感染个体中乙型肝炎的重度急性恶化

开始使用恩曲他滨替诺福韦片之前或开始使用时,应检测所有个体的慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染情况(参见【用

停用恩曲他演替诺福韦片的 HBV 感染个体报告了乙型肝炎的重度急性恶化(例如,肝功能失代偿和肝功能衰竭)。 停用恩曲他演替诺福韦片的 HBV 感染个体,应在停止治疗后接受至少数月的临床和实验室随访以进行密切监测。 苔适用,可能需要抗乙肝治疗,尤其是在晚期肝病或肝硬化个体中,因为治疗后肝炎恶化可能导致肝功能失代偿和 肝功能衰竭。未感染 HBV 的人群应进行疫苗接种。

2. 使用恩曲他演替诺福韦片进行 HIV-1 暴露前预防是降低 HIV-1 感染风险和减少发生HIV-1 耐药风险的综合管理 使用恩曲他演替诺福韦片进行 HIV-1 暴露前预防以降低 HIV-1 感染的风险,是综合预防策略的一部分,综合策略中还包括其他预防措施包括坚持每日给药和倡导更安全的性行为,包括安全套的使用,以降低性传播感染疾病的 (STI) 风险。从开始恩曲他滨替诺福韦片进行 HIV-1 暴露前预防到最大程度预防 HIV-1 感染的时间未知。 HIV-1 感染的风险包括行为学、生物学或流行病学因素,包括但不限于无安全套性行为、过去或现在的 STI、自我认

定的 HIV 风险, 有未知 HIV-1 病毒血症状态的性伴侣, 或在高流行地区或群体中进行性行为 建议个体使用其他预防措施(例如,坚持正确使用安全套、了解伴侣的HIV-1状态、包括病毒学抑制状态以及定期检 促使HIV-1传播的其他性传播疾病(STIs))。告知未感染者要减少有风险的性行为,并支持其减少有风险的性行

公司在确认 HIV 呈阴性的人群中使用恩曲他演替诺福韦片降低 HIV-1 感染风险。在未发现 HIV-1 感染的且仅使用恩 曲他演替诺福韦片的人群中,可能出现 HIV-1 耐药突变,因为单独使用恩曲他演替诺福韦片并非完整的 HIV-1 池泞 方案(参见【药理毒理】);因此,在确认个体为 HIV-1 阴性之前应当谨慎开始或继续恩曲他滨替诺福韦片治疗,使药 物暴露最小化。

一些 HIV-1 检测方法仅可检测抗 HIV 抗体,但在急性感染期可能无法诊断出 HIV-1。在开始使用恩曲他滨替诺 福韦片进行 HIV-1 暴露前预防之前,对血清反应呈阴性者要询问近期(最近一个月内)发生的潜在暴露事件(例如, 无安全套性行为或与未知 HIV-1 状态或未知病毒血症状态的伴侣发生性行为时安全套破损,或最近的 STI),并评 估当前或近期是否在在与急性 HIV.1 咸染一致的体征或症状 (例如, 发执, 病手, 肌痛, 皮疹)

• 如果怀疑近期(<1 个月)有 HIV-1 暴露,且存在与急性 HIV-1 感染一致的临床症状,则使用国家药品监督管理局 批准的 HIV.1 威染检测方法。

在使用恩曲他演替诺福韦片进行 HIV-1 暴露前预防时,应至少每 3 个月重复一次 HIV-1 检测,且在诊断出任何其他

 如果 HIV-1 检测结果表明可能存在 HIV-1 感染,或者潜在暴露事件后出现了与急性 HIV-1 感染一致的症状,则 将 HIV-1 暴露前预防方案转换为 HIV 治疗方案,直至使用国家药品监督管理局批准的检验方法确认急性或原发 HIV.1 成边状态为阳性。 建议 HIV-1 未感染者严格遵守每日一次恩曲他滨替诺福韦片方案。在恩曲他滨替诺福韦片用于 HIV-1 暴露前预防

的临床试验中,而药浓度检测结果已证明,恩曲他途替诺福韦片隆低 HIV-1 感染风险的有效性与依从性密切相关。 些个体,例如青少年,可能会受益于更频繁的访视和支持依从性的建议(参见【特殊人群】、【药理毒理】和【临床研 3. 新出现的或更严重的肾功能损害

思曲他演和替诺福韦主要通过肾脏排泄。使用富马酸替诺福韦二吡呋酯(恩曲他演/富马酸替诺福韦二吡呋酯的组分)时,曾有其引起肾功能损害的报告,包括出现急性肾衰竭和Fanconi综合征(肾小管损伤伴严重的低磷血症)的 病例(参见【不良反应】)。 在开始使用恩曲他演替诺福韦片之前和使用期间,根据适当的临床计划表,评估所有个体的血清肌酐、肌酐清除率

见【药物相互作用】)。在富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗中表现稳定且具有肾功能障碍风险的 HIV 感染患者中,已报 告开始高剂量或多种 NSAID 治疗后出现急性肾衰竭的病例。一些患者需要住院并接受肾脏替代治疗。如果患者有 肾功能障碍风险,必要时,应考虑 NSAID 的替代品

骨痛、四肢疼痛、骨折和/或肌肉疼痛或肌无力持续出现或加重可能是近端肾小管病变的临床表现,应建议有肾功能 损害风险的个体接受肾功能评估。

建议对所有估计肌酐清除率为 30-49mL/min 的患者调整恩曲他滨替诺福韦片的给药间隔,并密切监测肾功能(参 见【用法用量】)。在按照此剂量指导接受思曲他派替诺福韦片治疗的肾功能损害患者中,目前还没有可用的安全性或疗效数据,所以应当对思曲他演替诺福韦片治疗的潜在获益和肾毒性的潜在风险进行评估。对估计肌酐清除率低 F 30mL/min 或需血液透析的患者,不建议服用恩曲他滨替诺福韦片。

对于肌酐清除率估计值低于 60mL/min 的未感染者,不建议使用恩曲他滨替诺福韦片进行 HIV-1 暴露前预防。如果 对了加耐润标单估计值低了 66m2/mm 87未包头看,个建议使用忘曲他风音店偏电角还可可收了 50m2 聚酸前须则。如果 使用恩曲他滨替诺福韦片进行 HIV-1 暴露前预防期间观察到肌酐清除率估计值降低,则评估潜在原因并重新评估 继续用药的潜在风险和获益(参见【用法用量】)。

4. 免疫重建炎性综合征

* プルス 全産 スロット ロード という こうしょ アイス (1995年) 1. アンス 全産 スロット (1995年) 1. アンス 全産 アンス (1995年) 1. アンス (19 合征。在抗反转受病毒联合治疗的初期,免疫系统应答的患者有可能对顽固性或残余的机会性感染(例如鸟结核分 枝杆菌感染、巨细胞病毒、耶氏肺孢子菌肺炎 (PCP) 或结核) 产生炎症性应答,对此有必要更进一步评价和治疗 此外,曾有在免疫重建的过程中发生自身免疫失调(例如格雷夫斯病,多肌炎和格林-巴利综合征和自身免疫性肝炎)的报告,然而,发病的时间更多样化,也可能在开始治疗后数个月内发生。

5. 骨丢失和骨矿化问题

在针对 HIV-1 感染成人的临床试验和针对 HIV-1 未感染者的临床试验中,富马酸替诺福韦二吡呋酯 (恩曲他滨替诺 福韦片的组分) 与骨矿物质密度 (BMD) 降幅略有增加以及骨代腺生化标记物增加相关,表示相对于对照组骨转换 有所增加(参见【不良反应】)。此外,接受富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗的受试者中血清甲状旁腺激素水平和1,25

在川童和書小任祭讨老由讲行了评任宣马融粹诺福事工业时能的临床讨验。在正觉情况下、川童事者的 RMD 汛凍 でパニポーランチを見らずだけ、Frica 与版目を指摘されている。 升高。年齢为2岁至不満18岁的 HV-1 原染受试者中的骨效应与在成人受试者中观察到的骨效应相似,显示的 換増加。相对于对照组,接受富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗的 HV-1 感染儿童受试者的全身 BMD 増加量较小。在年 12 岁至不满 18 岁的慢性乙型肝炎感染青少年受试者中观察到了类似趋势。在所有儿童试验中,骨骼生长(身 高)显示不受影响。

富马酸替诺福韦二吡呋酯相关的 BMD 和生化标记物变化对长期骨健康和未来骨折风险的影响尚不清楚。在有病 理性母析或有母质疏松或母流失风险的其他风险因素的成人和儿童患者中,应考虑进行 BMD 评估。尽管没有对补 充钙和维生素 D 的作用进行研究,但补充可能对所有患者都有益。如果怀疑有骨异常,应当进行适当的会诊。

27 7537757 曾报告出现与使用富马酸替诺福韦二吡呋酯有关的骨软化症(与近端肾小管病变有关,表现为骨痛或四肢疼痛,可 国版目出版。 「张导致骨折)病例(参见【不良反应】)。近端肾小管病变病例中已接关节痛和肌肉疼痛或肌无力。对于存在肾功能 障碍风险且接受含富马酸替诺福韦二吡呋酯产品治疗期间骨或肌肉症状持续出现或加重的患者,应考虑继发于近 端肾小管病变的低磷血症和骨软化症(参见【注意事项】)。

6. 乳酸性酸中毒 / 重度肝肿大伴脂肪变性

用核苷类似物时(包括恩曲他滨和富马酸替诺福韦二吡呋酯、恩曲他滨替诺福韦片单用或与其他抗反转录病毒药 物群会使用),只据告了到酸性酸中毒和重度肝脏大伴脂肪变性(句括数硬性症例)的症例。如果任何个体的临床或 实验室检测结果提示乳酸性酸中毒或明显肝毒性(可能包括肝肿大和脂肪变性,即使转氨酶没有显著升高),则应当 新停風曲他淀替诺福韦片治疗

7. 药物相互作用导致不良反应的风险

恩曲他演替诺福韦片与其他药物联用可能导致已知的或显著的药物相互作用,其中一些可能因伴随用药更大暴露 引起具有临床意义的不良反应(参见【药物相互作用】)。

可应表有 個本意文的不良反应(多处)的物程工作用分。 有关预防或管理这些可能的和已知的显著药物相互作用的措施(包括给药建议),请参见表 4。在恩曲他演替诺福韦 片治疗前和治疗期间要考虑到药物相互作用的可能性,在恩曲他演替诺福韦片治疗期间要评估伴随药物,监测与

【孕妇及哺乳期妇女用药】

<u>N险总结</u> 观察性研究中妊娠期间使用恩曲他演替诺福韦片数据显示,重大出生缺陷的风险没有显著差异。APR 的现有数据 显示,与美国亚特兰大主要城市先天性缺陷计划(MACDP)参考人群中2.7%的重大先天缺陷背景发生率相比,思曲他演(FTC)(2.3%)或富马酸替诺福韦二吡呋酯(TDF)(2.1%)早期妊娠暴露后总体重大出生缺陷风险没有增加(参 D.【药理毒理】)。APR中未报告单一药物所致流产率。在美国一般人群中,临床确认妊娠发生流产的背景风险估计

午动物牛殖研究中未观察到不良发育影响。分别以恩曲他淀替诺福韦片推荐日剂量的≥60 倍(恩曲他淀).≥14 倍 (富马酸替诺福韦二吡呋酯)和2.7倍(替诺福韦)剂量/暴露量单独给予恩曲他演替诺福韦片组分(参见【药理毒

临床考虑

生有 HIV-1 感染风险女性中,应考虑预防 HIV 感染的方法,包括妊娠期间继续或开始使用恩曲他滨替诺福韦片进行 HIV-1 暴霞前预防。

数据

人体数据 用于HIV-1暴露前预防的恩曲他滨和富马酸替诺福韦二吡呋酯:在报告的前瞻性观察研究中(报告至APR),78名 妊娠期间暴露于恩曲他演替诺福韦片的 HIV 血清阴性女性,产下无重大畸形的活产儿。除1例外,其余均为早期妊娠暴露,中位暴露持续时间为10.5周。与接受其他抗反转录病毒药物治疗的 HIV-1 感染女性相比,使用恩曲他演替

原泰路、PT山東線所採門IPJ 以30周。可以交流可以及47年70月以7年78年7月17日、17日、日本田田県市 括福韦片进行114、暴露前別的女性中没有新的安全性结果。 母血他定。基于 APP 的前瞻性报告,这些报告包括下下活产11的妊娠期间最累于含思由他定方案(包括早期妊娠暴 露超过3,300例、中期/後期妊娠暴露起过1,300例,活产11上要出生缺陷的患病率如下:早期妊娠和中期/晚期 妊娠暴露于各思曲他充方案分割为2.6%(55% C1: 2.1% 至3.2%)和2.3%(55% C1: 1.6% 至3.3%)。

富马酸替诺福韦二吡呋酯: 基于 APR 的前瞻性报告,这些报告包括产下活产儿的妊娠期间暴露于含富马酸替诺福 韦二吡呋酯方案 (包括早期奸娠暴露超过 4,000 例,中期 / 晚期奸娠暴露超过 1,700 例),活产儿主要出生缺陷的患 病率如下:早期妊娠和中期 / 晚期妊娠暴露于含富马酸替诺福韦二吡呋酯方案分别为 2.4% (95% CI: 2.0% 至

2.9%)和 2.4% (95% CI: 1.7% 至 3.2%)。 APR 的方法学限制包括使用 MACDP 作为外部对照组。MACDP 人群不是疾病特定人群,评估了有限地理区域的妇 女和婴儿,没有包括妊娠 < 20 周的出生结局。

此外,已发表的关于恩曲他滨和替诺福韦妊娠暴露的观察性研究未显示重大畸形风险增加。

977000056 *周曲他定:*在器官形成期(分别为妊娠第 6 天至第 15 天、第 7 天至第 19 天),妊娠小鼠(0、250、500 或 1,000 mg/kg/天)和兔(0、100、300或1,000 mg/kg/天)经口给予恩曲他滨。在恩曲他滨胚胎-胎仔毒性研究中,当小鼠和兔的暴露量(AUC)分别约为推荐人体日剂量暴露的60倍和120倍时,未观察到显著毒理学效应。在小鼠产前/ 产后发育研究中经口给予思由他滨利是高达 1,000mg/kg/ 天;每日暴露量(AUC)约为推荐人体日利量下暴露的 60 倍从出生前(子宫中)至性成熟期间每日暴露的后代中没有观察到与药物直接相关的显著不良效应。

富马酸替诺福韦二吡呋酯:在器官形成期(分别为妊娠第7天至第17天、第6天至第18天),妊娠大鼠(0.50.150或450mg/kg/天)和泉(0.30.100或300mg/kg/天)经口经予常马酸替诺福韦二吡呋酯。在常马酸替诺福韦二吡 呋酯胚胎 - 胎仔毒性研究中,当大鼠和兔的剂量分别高达人体剂量 14 倍和 19 倍(基于体表面积比较)时,未观察到 显著毒理学效应。在大鼠产前 / 产后发育研究中经口给予富马酸替诺福韦二吡呋酯剂量高达 600mg/kg/ 天直至哺 .期;替诺福韦暴露量约为恩曲他滨替诺福韦片推荐人体日剂量暴露的 2.7 倍时,后代中没有观察到不良效应。

根据已公布数据,显示恩曲他滨和替诺福韦存在于人乳汁中(参见【药理毒理】)。尚不清楚恩曲他滨替诺福韦片组分 是否影响产奶量或是否对母乳喂养婴儿产生影响。 HIV.1 咸染的治疗

/71//-1 / 2005年57/1777 -美国疾病控制和预防中心建议 HIV-1 感染母亲不应以母乳喂养婴儿,以避免产后 HIV-1 传播风险。

由于可能存在以下情况: (1) HIV 传播 (HIV 阴性婴儿中); (2) 出现病毒耐药性 (HIV 阳性婴儿中); (3) 母乳喂养婴儿的不良反应与成人中观察到的不良反应相似,应当要求母亲在使用恩曲他演替诺福韦片治疗 HIV-1 时不要进行

HIV-1 暴霞前预防

E未感染 HIV 的女性中,应考虑母乳喂养在发育和健康方面的受益与母亲对使用恩曲他演替诺福韦片进行 HIV-1 暴露前预防的临床需要,并结合以下因素进行者虚,图曲他定数法福韦片对母型哪差川會的任何潜在不自影响。依 从性不佳和后续母婴传播导致的 HIV-1 感染风险。如果怀疑发生急性 HIV-1 感染,由于存在 HIV-1 传播给婴儿的风 险,母亲不应进行母乳喂养。

哺乳女性研究中,经过7天治疗,大多数婴儿血浆中未检测到替诺福韦,但检测到恩曲他滨。这些婴儿的平均恩曲他 滨血浆浓度低于 HIV 感染婴儿(最大 3 个月)使用恩曲他滨治疗剂量(3mg/kg/天)时观察到的恩曲他滨 C...... 的196。未发生严重不良事件。2 名婴儿(496) 出现轻度腹泻不良事件。随后恢复。

HIV-1 感染的治疗

只能对年龄在 12 岁(含)以上、体重大于或等于 35kg 且可以吞咽整片药物的 HIV-1 感染儿童患者使用恩曲他演替

诺福韦片。由于恩曲他滨替诺福韦片为固定剂量复方片剂,因此无法对体重更低的患者调整其剂量(参见【注意事项】、【不良反应】、【药代动力学】)。恩曲他滨替诺福韦片(每片含 200mg 恩曲他滨和 300mg 富马酸替诺福韦二吡呋 酯) 未获批用于 12 岁以下或体重低于 35kg 的儿童患者。

······ 有风险的青少年(体重至少 35kg)使用恩曲他演替诺福韦片进行 HIV-1 暴露前预防的安全性和有效性具有以下数据的支持:成人使用恩曲他演替诺福韦片进行 HIV-1 暴露前预防的夯分、良好对照研究的数据、既往试验中 HIV-1 感染成人和儿童受试者使用恩曲他滨和富马酸替诺福韦二吡呋酯单药治疗的安全性和药代动力学研究附加数据

(参见【用法用量】、【不良反应】和【药理毒理】)。 在一项单臂、开放标签临床试验(ATN 113)中评估了安全性、依从性和耐药性,研究中 67 名未感染 HIV-1、有男男性 行为、有感染风险的男性青少年使用恩曲他演替诺福韦片进行 HIV-1 暴露前预防,每日一次,受试者平均年龄为 17岁(范围: 15 至 18 岁); 46% 为西班牙裔,52% 为黑人,37% 为高加索人。ATN 113 中恩曲他演替诺福韦片的安全 性特征与成人 HIV-1 暴露前预防试验中观察到的安全性特征相似(参见【不良反应】)。 在 ATN 113 试验中,3 名受试者发生 HIV-1 血濟转化。于血斑检验中的二磷酸替诺福韦 (TFV-DP) 水平表明这些受试

者的依从性差。从3名血清转化受试者中分离病毒,未检测到与替诺福韦或恩曲他滨相关的 HIV-1 耐药性突变 (参

见【药理毒理】)。 第 12 周后,当受试者从每月一次访视变为每季度一次访视时,研究药物依从性(通过干血斑检验中的 TFV-DP 水平

尚未确定恩曲他滨替诺福韦片对体重低于 35 kg 的儿童患者 HIV-1 暴露前预防的安全性和有效性。

图曲他演和富马酸替诺福韦二吡呋酯的临床试验没有入选足够数量的年满65岁或以上的受试者,无法判定他们的 应答是否与较年轻的受试者应答有所不同。

影响肾功能的药物

恩曲他滨和替诺福韦主要通过肾小球过滤和肾小管主动清除结合的方式经肾脏清除(参见【药代动力学】)。未观察 公园记录行目后通用于支递运用。 到因肾清除竞争产生的药物相互作用;但是,思由他演替诺福韦片与通过肾小管主动清除的药物合用,能够使思由他演、替诺福韦和 / 或合并药物的浓度升高。此类药物包括但不限于阿昔洛韦、阿德福韦鼠、西多福韦、更昔洛韦、伐 昔洛韦、缬更昔洛韦、氨基糖苷类(如庆大霉素)以及高剂量或多种 NSAID (参见【注意事项】)。能够降低肾功能的药 物也有可能增加風曲他滨和/或替诺福韦的血清浓度。

已确定的和有意义的相互作用

表 6 列出了已确定的或有临床意义的药物相互作用列表。所述药物相互作用是基于使用恩曲他演替诺福韦片、恩曲 他演替诺福韦片组分 (恩曲他演和富马酸替诺福韦二吡呋酯) 作为单药和 / 或联合用药开展的研究,或者是恩曲他 淀替诺福韦片给药时预期可能出现的药物相互作用(参见【药代动力学】)

表 6 已确定的和有意义的。药物相互作用:可基于药物相互作用试验的建议剂量或方案改变

件随药物类别: 药物名称	对浓度的 影响。	敬床评价
NRTI: 去羟肌苷°	↑去羟肌苷	以于使用圆曲检测 / 第马模容得出一地实施和大势取官的患免。 使严密监测与太影似非似的不良反应。在他是大场取自机分不良 反应的患中,停用去形肌干 故容冰度的头形出市 明强去形肌干 从天但反应。包括熊康泉和特定,在伊国省与腾节福干二地 块脂和头形肌干 400mg/天的患者中,观察到 01年细胞计量抑制, 块脂和头形肌干 400mg/天的患者中,观察到 01年细胞计量抑制, 去羟肌芹剂量碱它 250mg/ 体纸长干 60kg 成人肌儿患患者中,高关 去羟肌芹剂量碱管建设的相关聚集。综合治的,可它就找不下或 传清液解除(小于 400 干卡, 208 脂肪)使用思曲检察替诺福韦片和 太羟肌芹剂
HIV-1 蛋白酶抑制剂: 阿扎那市。 洛匹那市/利托那市。 阿扎那市/利托那市。 阿扎那市/利托那市。 达芦那市/利托那市。	↓阿扎那韦 ↑替诺福韦	与思曲他派替诺福市片合用时,应同时给予例扎那市 300mg 和利托 那市 100mg。 对于思曲他派替诺福书片合用经匹那市 / 利托那市、利托那市增强 阿扎那市级利托那市和强达产那市培者,监测第3侧营诸湖市二唯 埃翰相关不良反应。在出版第3侧营诺福市二唯块翰相关不良反应 的患者中。伊阳曼他读替诺斯市
中脏毒物类别 游物化等 丙型肝炎抗病毒药。 家磷布韦/维帕他韦/ 家磷布韦/维帕他韦/ 大 高瑞韦· 北 迪城韦/索磷布韦·	沙球度的 影响 b ↑替诺福市	學家們勢 对于思由他派替诺福十升合用素傳布中/維帕他市或素傳布市/維 朝他市/代國瑞學著作、經濟等學習所通一或學問點不同之 是一個的經濟學者,經濟等學習所通一或學問點不同之 是一個的經濟學學可以 是一個的經濟學學可以 是一個的經濟學學可以 是一個的經濟學學可以 是一個的經濟學學可以 是一個的經濟學學可以 是一個的經濟學學可以 是一個的經濟學學可以 是一個的經濟學學可以 是一個的經濟學學可以 是一個的經濟學學可以 是一個的經濟學學可以 是一個的經濟學學可以 是一個的經濟學學可以 是一個的經濟學學可以 是一個的經濟學學可以 是一個的學學學學可以 是一個的學學學學學學學學學學學學學學學學學學學 是一個的學學學學學學學學學學學學學學學學學學學學學學學學學學學學學學學學學學學學

a 此表并未包含全部信息。 b ↑=升高, ↓=下降。 c 表示开展了药物间相互作用试验。

597019-3117701110 与单独用药相比,恩曲他滨和替诺福韦的稳态药代动力学未受合并用药的影响。

体外研究及临床药代动力学药物相互作用试验表明,恩曲他滨和替诺福韦与其他药品之间存在 CYP 介导的相互作

富马酸替诺福韦二吡呋酯是P-糖蛋白 (P-gp) 和乳腺癌耐药蛋白 (BCRP) 转运体的底物。当富马酸替诺福韦二吡呋酯 与这些转运体抑制剂合用时,可能观察到吸收增加。未观察到思曲他滨与泛普洛韦、茚地那韦、司他夫定、富马酸替诺福韦二吡呋酯及齐多夫定之间存在有临床意义的药物相互作用(表7和表8)。同样,在健康受试者中进行的试验 中,未观察到富马酸替诺福韦二吡呋酯与依非韦伦、美沙酮、奈非那韦、口服避孕药、利巴韦林或索磷布韦之间存在 有临床意义的药物相互作用。(表9和表10)。

表 7 药物相互作用:存在合用药物时,恩曲他滨的药代动力学参数变化。

合用貨物	合用药物剂量 (mg)	夏曲他與剂量 、		原向他演药代功力 出 (90%可		
				Cmax	AUC	Cmin
富马酸替诺福 韦二吡呋酯	300, 毎日1次 ×7天	200, 毎日1次 ×7天	17	0	410	↑20 (↑12 至↑29)
齐多夫定	300, 每日2次 ×7天	200, 毎日1次 ×7天	27	0	⇔	0
茚地那韦	800×1	200×1	12	0	610	NA
泛昔洛韦	500×1	200×1	12	0	610	NA
司他夫定	40×1	200×1	6	⇔	410	NA

a. 所有药物相互作用的试验均在健康志愿者中开展。 b. ↑=升高;⇔=无影响;NA=不适用。

表 8 药物相互作用:存在恩曲他演时,合用药物的药代动力学参数变化。

合用商物	合用药物剂量		N	合用貨物的	90%可 作区间	变化百分比。)
	(mg)	(mg)		Cmax	AUC	Cmin
富马酸替诺福 韦二吡呋酯	300, 毎日1次 ×7天	200, 毎日1次 ×7天	17	619	60	00

齐多夫定	300, 毎日2次 ×7天	200, 毎日1次 ×7天	27	†17 (†0 至 †38)	†13 (†5 至†20)	619
茚地那韦	800×1	200×1	12	60	60	NA
泛昔洛韦	500×1	200×1	12	□ □	0	NA
可他夫定	40×1	200×1	6	610	60	NA

a 所有药物相互作用的试验均在健康志愿者中开展。 h ↑=升高;⇔=无影响;NA=不适用

表 9 药物相互作用:存在合用药物时,替诺福韦的药代动力学参数变化。

合用药物	合用商物剂量	N	曹诺福中药	代功力学多数的 (90%可信区间)	变化百分比 。
	(mg)		Cmax	AUC	Cmin
阿扎那书。	400 毎日一次 ×14 天	33	↑14 (↑8 至↑20)	↑24 (↑21至↑28)	↑22 (↑15 至↑30)
阿扎那韦/ 利托那韦。	300/100 毎日一次	12	↑34 (↑20至↑51)	↑37 (↑30至↑45)	↑29 (↑21 至↑36)
达芦那书/ 利托那书 d	300/100 每日两次	12	↑24 (↑8 至↑42)	↑22 (↑10至↑35)	↑37 (↑19至↑57)
茚地那市	800 毎日三次 ×7 天	13	↑14 (↓3 至↑33)	⇔	↔
来迪派韦/ 索磷布韦 «f	90/400	24	↑47 (↑37 至↑58)	†35 (†29至†42)	↑47 (↑38 至↑57)
来迪派韦/ 索磷布韦 *8	毎日 1 次x10 天	23	↑64 (↑54 至↑74)	↑50 (↑42至↑59)	↑59 (↑49 至↑70)
来迪派韦/ 索磷布韦	90/400 毎日 1 次x 14 天	15	↑79 (↑56 至↑104)	↑98 (↑77 至↑123)	↑163 (↑132 至↑197
来迪派韦/ 索磷布韦·	90/400 毎日 1 次x 10 天	14	†32 (†25 至†39)	↑40 (↑31至↑50)	↑91 (↑74 至↑110)
来迪派韦/ 索磷布韦;	90/400 毎日一次 ×10 天	29	↑61 (↑51 至↑72)	↑65 (↑59至↑71)	↑115 (↑105 至↑126
洛匹那韦/ 利托那韦	400/100 毎日两次 ×14 天	24	⇔	↑32 (↑25至↑38)	↑51 (↑37 至↑66)
沙奎那韦/ 利托那韦	1000/100 毎日 两次x14 天	35	⇔	⊕	↑23 (↑16 至↑30)
索磷布书 k	400 单剂量	16	†25 (†8 至†45)	⇔	0
索磷布韦/ 维帕他韦1	400/100 毎日一次	24	↑44 (↑33 至↑55)	↑40 (↑34至↑46)	↑84 (↑76 至↑92)
宏磷布韦/ 维帕他韦=	400/100 毎日一次	30	↑46 (↑39 至↑54)	↑40 (↑34至↑45)	↑70 (↑61 至↑79)
合用商物	合用貨物利量 (mg)	N	曹请福中药	代助力学参数的 (90%可信区间)	
			Cmax	AUC	Cmin
索磷布韦/ 维帕他韦/伏 西瑞韦。	400/100/100+伏西 瑞韦 ⁰ 100 毎日一 次	29	↑48 (↑36 至↑61)	↑39 (↑32 至↑46)	↑47 (↑38 至↑56)
他克莫司	0.05mg/kg 毎日两次x7 天	21	↑13 (↑1 至↑27)	⇔	↔
替拉那韦/	500/100 每日两次	22	↓23 (↓32 至↓13)	↓2 (↓9至↑5)	↑7 (↓2 至↑17)
利托那书P	750/200 毎日两次 (23 剂)	20	↓38 (↓46 至↓29)	↑2 (↓6至↑10)	↑14 (↑1 至↑27)

- a 受过者接受富马酸替诺福韦二吡呋酯 300mg 每日一次。
- 5.升高=↑;降低=↓;无影响=⇔。
- こ 阿北 那主 外方信息
- d. 达芦那韦处方信息
- e. 数据来自同时给药来迪派韦/索磷布韦。错开给药(间隔 12 小时) 得到类似结果。 f. 以阿扎那韦/利托那韦+恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯给药条件下基于暴露量的比较。
- . 以达芦那韦 / 利托那韦 + 恩曲他滨 / 富马酸替诺福韦二吡呋酯给药条件下基于暴露量的比较。
- 对依非韦伦/图曲他注/富马酸替诺福韦二吡呋酯与来油派韦/索礎布韦联合用药进行的研究。
- 对恩曲他滨 / 利匹韦林 / 富马酸替诺福韦二吡呋酯与来迪派韦 / 索磷布韦联合用药进行的研究 对恩曲他流/富马酸替诺福韦一叶味酯+多替拉韦与来迪派韦/索薩布韦联合用药进行的研究
- 对利匹韦林 / 恩曲他滨 / 富马酸替诺福韦二吡呋酯与索磷布韦联合用药进行的研究 | 对利匹主林 / 图曲他说 / 富马酸替诺福主一吡啶酯与索德布主 / 维帕他主联合用药进行的研究: 当富马酸替诺
- 福二吡呋酯以依非韦伦/恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯、艾维雷韦/考比司他/恩曲他滨/富马酸替诺福韦 二吡呋酯、 恩曲他流替诺福韦片 + 阿扎那韦 / 利托那韦或恩曲他流替诺福韦片 + 达芦那韦 / 利托那韦形式给药时 与索磷布韦 / 维帕他韦联合给药产生的替诺福韦暴露量增幅相当。
- m. 以拉替拉韦 + 恩曲他滨 / 富马酸替诺福韦二吡呋酯形式给药。 n. 以达芦那韦 + 利托那韦 + 恩曲他滨 / 富马酸替诺福韦二吡呋酯形式给药时基于暴露量的比较。
- . 额外使用伏西瑞韦 100mg 开展研究,以达到 HCV 感染患者中的预期伏西瑞韦暴露量。 n 赫拉那主外方信息
- 使用恩曲他滨替诺福韦片时未见对下列合用药物药代动力学参数的影响。阿巴卡韦、去羟肌苷(分散片)、恩曲他滨、 因 赫士主和拉米丰定

表 10 药物和互作用 左左转进福丰时, 会用药物的药代动力学参数变化

合用药物	合用药物剂量	N	合用商物商	变化百分比	
	(mg)		Cmax	AUC	Cmin
阿巴卡韦	300, 1次	8	↑12 (↓1 至↑26)	⇔	NA
阿扎那书り	400, 毎日1次 ×14天	34	↓21 (↓27至↓14)	↓25 (↓30 至↓19)	↓40 (↓48至↓32)
阿扎那市り	阿扎那韦/利托那韦 300/100, 每日 1 次 ×42 天	10	↓28 (↓50 至↑5)	↓25° (↓42 至↓3)	↓23° (↓46 至↑10)
达芦那书d	达芦那韦/利托那韦 300/100,每日1次	12	↑16 (↓6至↑42)	↑21 (↓5 至↑54)	↑24 (↓10至↑69)
去羟肌苷。	250,1次,与富马 酸替诺福韦二吡呋酯 和清淡食物 「同时服 用	33	↓20 ⁸ (↓32 至↓7)	⊕#	NA
思曲他滨	200, 毎日1次 ×7天	17	⇔	⇔	↑20 (↑12至↑29)
茚地那书	800, 毎日3次 ×7天	12	↓11 (↓30至↑12)	⇔	⇔
思替卡韦	1,毎日1次 ×10天	28	⇔	†13 (†11 至†15)	⇔

拉米夫定	150, 毎日2次 ×7天	15	↓24 (↓34 至↓12)	⇔	⇔
沙奎那书	沙奎那韦/利托那韦	32	†22 (†6至†41)	↑29 ^h (↑12 至↑48)	↑47 ^h (↑23 至↑76)
利托那书	毎日2次×14天	32	₽	⇔	↑23 (↑3 至↑46)
他克莫司	0.05mg/kg, 毎日 2 次 ×7 天	21	⇔	⇔	⇔
	替拉那韦/利托那 韦,500/100 毎日 2 次	22	↓17 (↓26 至↓6)	↓18 (↓25 至↓9)	↓21 (↓30 至↓10)
替拉那书;	替拉那书/利托那 书,750/200 毎日 2 次 (23 剂)	20	↓11 (↓16 至↓4)	↓9 (↓15至↓3)	↓12 (↓22 至 0)

a 升高 =↑; 降低 =↓; 无影响 =⇔; NA= 不适用。

b 阿扎那韦处方信息

c 在 HIV 感染受试者中,将富马酸替诺福韦二吡呋酯加入阿扎那韦 300mg+ 利托那韦 100mg,结果显示阿扎那韦 的 AUC 和 Cm 值分别比阿扎那韦 400mg 单用时所观测值高 2.3 倍和 4 倍 d 达芦那韦处方信息。

e 去羟基苷处方信息,受试者接受去羟肌苷肠溶胶囊。去羟肌苷 250 mg 肠溶胶囊与富马酸替诺福韦二吡呋酯联合 给药时的去羟肌苷全身暴露量与空腹状态下单用 400 mg 肠溶胶囊观察到的暴露量相似。

っち空間状态下去契則苷(肠液)400mg 単田时相比。

因为预计不会出现临床相关的 AUC 和 C。增加,所以富马酸替诺福韦二吡呋酯与经利托那韦增强的沙奎那韦合 田时, 于雲调整剂量,

替拉那韦处方信息。 【药物过量】

如果发生服用过量,必须监测患者是否有中毒的证据,如有必要,应采用标准的支持性治疗方案。

恩曲他滨:恩曲他滨给药后 1.5 小时内开始进行为期 3 小时的血液透析,透析治疗约能清除 30% 的恩曲他滨剂量 (血液流渠: 400mL/min; 透析液流速: 600mL/min)。恩曲他滨是否可通过胸膜透析清除尚不清楚。 *富马酸替诺福韦二吡呋酯*: 替诺福韦能够被血液透析有效清除,萃取系数大约为 54%。富马酸替诺福韦二吡呋酯

药理作用

本品为抗病毒药恩曲他滨和富马酸替诺福韦二吡呋酯的固定剂量复方制剂。

300mg单次给药后,一次4小时的血液透析大约能清除替诺福韦给药剂量的10%

思曲他演: 恩曲他演是一种合成的胞嘧啶核苷类似物,经细胞酶磷酸化后生成 5'- 三磷酸恩曲他演。5'- 三磷酸恩曲 他滨通过与天然底物 5'- 三磷酸脱氧胞苷竞争并且整合到新合成的病毒 DNA 中使链终止,从而抑制 HIV-1 反转录 活性。5'- 三磷酸恩曲他滨对哺乳动物 DNA 聚合酶 α、β、ε 和线粒体 DNA 聚合酶 γ 的抑制活性弱。

富马酸替诺福韦二吡呋酯: 富马酸替诺福韦二吡呋酯是一磷酸腺苷的非环状核苷磷酸化二酯类似物。富马酸替诺 量**治設管性権や上収行** 臨時、経対政管 活幅や上収大規模と 1944政府 日 1947年 1947年 1944 政府 日 1947年 19 酸替诺福韦对哺乳动物 DNA 聚合酶 α、β 和线粒体 DNA 聚合酶 γ 的抑制活性弱。

思曲他演和富马酸替诺福韦二吡呋酯:通过细胞培养评估恩曲他演和替诺福韦联合抗病毒活性,结果显示恩曲他 流和替诺福韦具有协同抗病毒效应。 **恩曲他演**:在类淋巴母细胞系、MAGI-CCR5 细胞系和外周血单核细胞中评估了恩曲他流对实验室和临床分离的

HIV-1 病毒株的抗病毒活性。恩曲他滨的 ECso 值在 0.0013~0.64μM (0.0003~0.158μg/mL) 之间。在恩曲他滨与核苷 反转录酶抑制剂 (阿巴卡韦, 拉米夫定, 司他夫定, 扎两他途, 齐多夫定), 非核苷反转录酶抑制剂 (地拉韦定, 依非韦 伦、奈韦拉平)、蛋白酶抑制剂(安普那韦、奈非那韦、利托那韦、沙奎那韦)联合用药的试验中,显示有相加至协同作 用。恩曲他演在细胞培养中显示出对 HIV-1 亚型 A、B、C、D、E、F和 G 的抗病毒活性 (EC。 值在 0.007~0.075μM 之间),并显示对 HIV-2 有毒株特异性的活性 (EC» 值在 0.007~1.5μM 之间)

這<u>多時營诺福主二戰快騰</u>:在类淋巴母细胞系、原代单核细胞/巨噬细胞和外周血淋巴细胞中评估了替诺福韦对实验室和临床分离的 HIV-1 病毒株的抗病毒活性。替诺福韦的 EC。值在 0.04-8.5 LIM 之间。在替诺福韦与核苷反转 录酶抑制剂(阿巴卡韦、去羟肌苷、拉米夫定、司他夫定、扎西他滨、齐多夫定)、非反转录酶抑制剂(地拉韦定、依非韦伦、奈韦拉平)和蛋白酶抑制剂(安普那韦、茚地那韦、奈非那韦、利托那韦和沙奎那韦)联合用药的试验中,显示有相 加至协同作品。在細胞培养中替诺福韦显示出対 HIV-1 亚型 A、B、C、D、E、F、G) 0.5~2.2µM 之间),并显示对 HIV-2 有毒株特异性的活性 (EC。 値在 1.6~5.5µM 之间)。

思当他演和常马酸替诺福韦二吡呋酯:在细胞培养中筛选出了对恩曲他演及替诺福韦联合用药敏感性下降的 <u>& 画の成代最 与版目 指面 ウーツ 次配</u> ・ 任知即2月 デールルロープ が 志田にみ 次音 に 指面 ママ こ ドロリ IIV-1 分 高病毒株, 対 这 些病毒株的 基因型 分析 显示,病毒 反 转录 飾し 現了 NISAV/1 和 / 或 K65 R 氨基酸 替代。此外,替 活福 事 徹 加 了 IIV-1 反 转录 飾り K70 E 取代,导致 其 対替 法福 事 敏 恋性 降 低。

项初次接受治疗的受试者中开展的临床试验 (934 号研究) 中,对从所有证实抗病毒治疗失败的受试者中分离 的 HIV-1 病毒株进行了耐药性分析。这些受过者在 144 周或提前终止用药时 HIV-1 RNA 大于 400 接贝 /ml。与依非 韦伦相关的耐药性变异发生率最高,且该变异在各治疗组之间的发生率相近。在恩曲他滨+富马酸替诺福韦二吡呋 酯治疗组分离的 19 例分析样本中观察到 2 例出现 M 1844 氨基酸替代,而齐多夫定 / 拉米夫定治疗组分离的 29 例 分析样本中观察到 10 例,该氨基酸替代与恩曲他滨和拉米夫定耐药性相关。934 号研究的 144 周过程中,对受试 者进行标准基因型分析,未检测到 HIV-1 病毒株中产生 K65R 或 K70E 置换。 **思曲他演**: 通过细胞培养和在人体内筛选到了对恩曲他演产生耐药性的 HIV-1 病毒株。对这些病毒株的基因型分

析显示其对恩曲他滨敏感性降低与 HIV-1 反转录酶基因上 184 位点的密码子发生碱基置换有关,该置换导致甲硫 氨酸被缬氨酸或异亮氨酸 (M184V/I) 替代

富马酸替诺福韦二吡呋酯:通过细胞培养分离到了对替诺福韦敏感性降低的 HIV-1 病毒株。这些病毒株的反转录 條出刊 K65R 署施, 日对赫诺福主的敏咸性下降 2 至 4 倍。

在初次接受治疗的受试者中,富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗组在 144 周的治疗过程中,有 8/47 (17%) 出现 K65R 置 換; 其中7例发生在治疗的前48周、1例发生在第96周。在以往接受过富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗的受试者中, 14/304(5%)在96周之内治疗失败,其病毒株对替诺福韦的敏感性下降超过1.4倍(中位值2.7倍)。对产生耐药性 的病毒株进行基因型分析,显示有 HIV-1 反转录酶基因置换,导致 K65R 氨基酸替代

XX的时間 整軸性和和富马酸替诺福韦二吡呋酯:目前已确认有些核苷反转录酶抑制剂 (NRTI) 之间会产生交叉耐药性。从细胞培养中肺速出弱曲他滨和替诺福韦合用后发生 MB4V/和 / 或 KGS 置與海森株。此类变异病毒株在特诺福韦与拉米夫定或恩曲论滨联合用药。以及替诺福韦与同巴卡韦。去羟别苷联合用药治疗失败的患者分离的病毒株中也有发现。因此,又又耐药性可在疾带含一个或两个此类。值例,基因交受病毒的患者产失败的。

图画他演: 图曲他演削药病毒株 (MISAVI) 对拉米夫定和扎西他演产生交叉耐药性,但其在细胞培养中对去轻肌苷、同他失定、替诺福韦、齐多夫定、非核苷反转录酶抑制剂(地址市定、依非韦伦、奈韦拉平)仍保持敏感性,接受阿 B卡韦、去羟肌苷、替诺福韦和扎西他滨治疗的患者中分离出的含有 K65R 置换的 HIV-1 病毒株,其对恩曲他滨抑 制作用的敏感性降低。对齐多夫定和司他夫定(M411, D67N, K70R, L210W, T215V/F, K2190/F 置換)和夫羟肌苷 (L74V 置换) 敏感性降低的 HIV-1 病毒仍保持对恩曲他演的敏感性。含有与非核苷反转录酶抑制剂耐药性相关的 K103N 署換的 HIV。1 病毒株对因曲他溶仍钠成。

富马酸替诺福韦二吡呋酯: 由替诺福韦筛选出的 HIV-1 RT 中的 K65R 替代,在一些接受阿巴卡韦或去羟肌苷治疗 的 HIV-1 感染患者中也被筛选出来。含有 K65R 和 K70E 取代的 HIV-1 分离病毒株对恩曲他滚和拉米夫定的敏感性 下降。因此,在携有 K65R 或 K70E 取代的患者中可能发生对这些 NRTI 的交叉耐药。从 20 例受试者中分离出的平 均带有3种与齐多夫定相关的反转录解多基酸置换 (M4LL、D67N, K70R, L210W, 7215V/F 或 K2190/E/N) 的 HIV-I 病毒株对替诺福韦的敏感性下降了3.1倍。产生 L74V 置换但无齐多夫定耐药性相关置换的受试者 (N=8) 对富马酸 替诺福韦二吡呋酯的疗效反应降低。有限资料显示,含有 Y115F 置换 (N = 3)、Q151M 置换 (N=2) 或 T69 插入 (N=4) 的患者疗效反应均降低。

李珊研弈

恩曲他演 Ames 试验、小鼠淋巴瘤试验、小鼠微核试验结果为阴性。

剂量 (200mg/日) 的约 60 倍暴露量 (AUC),小鼠子代生育力正常。

致癌性:風曲他滨口服给药的长期致癌性试验中,小鼠给药剂量达 750 mg/kg/ 天(相当干治疗剂量 200 mg/ 天 下的人全身暴露量的 26 倍)或大鼠给药剂量达 600 mg/kg/ 天(相当于治疗剂量下的人全身暴露量的 31 倍)时 未发现与药物相关的肿瘤发生率升高。

生殖毒性:雄性大鼠于交配前28天开始给药,雌性大鼠于交配前15天开始给药直至妊娠第7天,富马酸替诺福 韦二吨庆酯给药剂量为相当于人用剂量的 10 倍(以体表面积计算),未见对生育力、交配能力或早期胚胎发育的影响,但是雌性大鼠的动情周期发生变化。胚胎 - 胎仔毒性试验中,大鼠、家兔分别给予人给药剂量的 14 倍、19 倍(根 据体表面积计算)时,未贝替诺福韦所教的生育力损害或胎仔毒性,

致癌性:富马酸替诺福韦二吡呋酯口服给药的长期致癌性试验中,暴露量最高约为人 HIV-1 感染治疗剂量的 16 倍 (小鼠)和5倍(大鼠)。雌性小鼠在16倍于人暴露量时,肝脏腺瘤的发生率升高。大鼠在最高达5倍人治疗剂量的 暴露量时,致癌性试结果为阴性。

毒理学试验中,大鼠、犬和猴给予高于或等于6倍人体暴露量(基于AUC)的替诺福韦和富马酸替诺福韦二吡呋酯, 发现引起骨毒性。猴的骨毒性诊断为骨软化症。猴中观察到的骨软化症在降低替诺福韦剂量或停用时是可逆的。大 鼠和犬中的骨毒性表现为骨矿物质密度减小。引起骨毒性的机制目前尚不清楚。

在四种动物中均观察到了肾脏毒性,在这些动物中可观察到不同程度的血清则酐、尿素氮、糖尿、蛋白尿、磷酸盐尿和/或钙尿的升高,以及血清磷酸盐的降低。这些毒性是在比人体暴露量高 2至 20 倍的暴露量(基于AUC)下观察 到的。肾脏异常(特別是磷酸盐尿)与骨毒性之间的关系尚不清楚。

【药代动力学】

恩曲他滨替诺福韦片:空腹服用一片恩曲他滨替诺福韦片与服用一个恩曲他滨胶囊(200mg)加一片富马酸替诺

福韦二吡呋酯 (300mg) 在健康受试者 (N=39) 中证明具有可比性。 *恩曲他*滨: 恩曲他滨的药代动力学特性总结在表 11 中。口服恩曲他滨后,恩曲他滨迅速被吸收,并在服药后 1 至 2 小时达到血药峰浓度。体外试验显示恩曲他演在 0.02 至 200μg/mL 的浓度范围内,与人血浆蛋白结合率小于 4% 并与浓度无关。服用放射性标记的恩曲他演后,约 86% 剂量通过尿液排出,13% 以代谢物形式排出。恩曲他演的代 谢物包括 3'-亚砜非对映异构体及葡萄糖醛酸结合物。恩曲他滨经肾小球过滤和肾小管主动吸收这两种方式结合

肾小球过滤和肾小管主动吸收这两种方式结合消除。单剂量口服富马酸替诺福韦二吡呋酯后,替诺福韦的最终消除

表 11 成人中恩曲他滨和替诺福韦的单剂量药代动力学参数。

	思曲他演	普洛福市
空腹口服生物利用度 b (%)	92 (83.1-106.4)	25 (NC-45.0)
血浆最终消除半衰期 b (小时)	10 (7.4-18.0)	17 (12.0-25.7)
C _{max} c (µg/mL)	1.8±0.72 ^d	0.30±0.09
AUC ^c (μg•hr/mL)	10.0±3.12d	2.29±0.69
CL/Fc (mL/min)	302±94	1043±115
CL _{ren} e (mL/min)	213+89	243+33

a. NC=未计算。b. 中位值 (范围) 。c. 平均值 (±标准差) 。d. 该数据为稳态条件下获取的数据。

食物对口服吸收的影响

展物91組織被3539%。 最無他混름指電影片可隨負物或单独服用。高脂肪饮食 (784kcal; 49g 脂肪) 或清淡饮食 (373kcal; 8g 脂肪) 后服用 思曲他混름指電影片,会會皆指電卡 Cma655途時时由大55k (575 小时5,5空腹服用粗比,高脂肪炭清淡饮食后豚 用品質性電影的 AUC 和 Cm. 平均增加58 359%和 15%。之前的安全性的对效研究,曾指高振均为在进校态下豚 用。不管恩曲他演替诺福韦片是随高脂肪或是清淡饮食服用,恩曲他演的全身暴露量(AUC 和 C==)均不受影响。

<u>种族</u> 恩曲他演:服用恩曲他演后,未发现与种族相关的药代动力学差异。 富马酸替诺福韦二吡呋酯片:除了高加索人以外,没有足够的种族和民族数据能够充分判断这些人群之间服用富马 留与吸音语信中二·0次回片: (京) 同加系八以片, 沒有 酸替诺福韦二吡呋酯后可能存在的药代动力学差异。

B由他這和富马酸替诺福韦一啡味醋:在男性和女性受试者中, 图曲他這和替诺福韦的药代动力学相似。

HIV.1 成熟的治疗·在 12 岁及[7]上川會受试老由 (体重大干或等于 35 kg), 夫莽得给药图曲他流棼诺福主片后棽诺 福韦和恩曲他演的药代动力学数据。这一人群中建议的恩曲他演替诺福韦片剂量是基于这一人群中推荐的恩曲他 流剂量和富马酸替诺福韦二吡呋酯剂量。

有关儿童中单个产品的药代动力学信息,请参阅恩曲他滨和富马酸替诺福韦二吡呋酯的处方信息。

对于 12 岁以下或体重低于 35kg (低于 77lb)的 HIV-1 感染儿童患者,不应使用恩曲他滨替诺福韦片。 HIV-1 暴露前预防:在未感染 HIV-1 青少年中 (体重 35 kg 及以上),未获得给药恩曲他滨替诺福韦片后替诺福韦和恩 曲他這的药代动力学数据。这一人群中使用恩曲他這替诺福韦片进行 HIV-1 暴露前预防的建议剂量是基于 ATN 113 试验的安全性和依从性数据(参见(特殊人群))以及使用富马酸替诺福韦二吡呋酯和恩曲他滨治疗 HIV 感染青

在肾功能受损受试者中,恩曲他滨和替诺福韦的药代动力学发生改变(参见【注意事项】)。在肌酐清除率小于 50mL/min的成人受试者中,恩曲他滨和替诺福韦的 Cmm和 AUC。∞均增加。对于肾功能受损的儿童患者,没有提供 肝功能受损患者 在中度到重度肝功能受损的非 HIV 感染受试者中,富马酸替诺福韦二吡呋酯 300mg 单次给药后,对替诺福韦的药

代动力学进行了研究。与肝功能无受损受试者比较、肝功能受损受试者的替诺福韦药代动力学无实质性改变。尚未 在肝功能受损受试者中开展恩曲他演替诺福韦片或恩曲他演的药代动力学研究。但是,由于恩曲他演并非主要通过 肝酶代謝,因此肝功能受损对其影响是有限的。

【包装】1、口服固体药用高密度聚乙烯瓶装(内加1袋口服固体药用高密度聚乙烯袋装干燥剂),30片 /瓶×1瓶/盒:

度聚乙烯袋装干燥剂;4片/板×2板/袋×1袋/盒。 【有效期】24个月 传真:0551-65228200

:http://www.bcpharm.com/ 【执行标准】YBH04762020 【生产企业】 【批准文号】国药准字H20203539 企业名称:安徽贝克生物制药有限公司

【药品上市许可持有人】 名称: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

東京下が230088 联系方式:0551-65229998

邮政编码:230088 联系方式:0551-65229998 传真:0551-65228200 网 址: http://www.bcpharm.com/

生产地址:合肥市高新技术开发区红枫路30号