

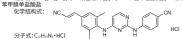
利匹韦林片说明书

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 英文名称: Rilpivirine Tablets 汉语拼音:Lipiweilin Pian

主要成份:盐酸利匹韦林 化学名称:4-[[4-[[4-[(E)-2-氰基乙烯基]-2,6-二甲基苯基]氨基]-2-嘧啶基]氨基]



分子量:402.88

有到 有料:乳糖、交联羧甲基纤维素钠、聚维酮、聚山梨酯 20、微晶纤维素胶态二氧化 硅共处理物、硬脂酸镁、薄膜包衣预混剂(含乳糖)。

本品为薄膜衣片,除去包衣后显白色。

[活应症] 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

 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≥50 拷贝/mL)。

25mg(以利匹韦林计) 【用法用量】

本品在 12 岁及以上且体重≥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】【药代动力学】)。

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, 共旬括1368名成在 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。本品 组和依非主伦组中患者暴露的中位时间分别为1043和1041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(不考虑严重程度的区别)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

表 1。成年 HIV-1 感染的抗逆转录编案初治受试者在治疗过程中发生率> 2% 日中度以

系统器官分类,首选术器,%	III 羽试验 TMC278-C209 和 TMC278-C215 的汇		
	本品+BR 人数-686	依非市伦 +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%	

77 已报告的不良药物反应为情绪低落、抑郁症、恶劣心境、重性抑郁、情绪改变、消极想法

在III期临床试验TMC278-C209和TMC278-C215的48周至96周.以及IIIb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 II b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

小贝(<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) 日发生家<206的药物不自反应按不同系统界官分类列举加下 这些不自事件句 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、腹部不活 肝阳疾病:阳囊炎,阳石症:

代谢和营养疾病:食欲减退;

神经系统疾病:嗜睡; 特纳疟疾:睡眠暗碍 住走

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 21 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 級) 的改变 (96 周分析)					
实验室参数异常	DAIDS (教得性免疫缺陷综合	Ⅲ期試验 TMC278-C209 和 TMC278 C215 的汇单条件			

实验室参数异常 (%)	DAIDS(获得性免疫缺陷综合 征料)	Ⅲ期试验 TMC278-C209 和 TMC278-C215 的汇总数据		
	毒性花园	本品+BR 人物-686	依非容伦+BI 人物-682	
生化				
肌酐升高				
1 20	>1.1~<1.3×ULN	6%	1%	
2 級	>1.3~<1.8×ULN	1%	1%	
3 55	>1.8~<3.4×ULN	<1%	0	
4 28	>3.4×ULN	0	<1%	
AST 升高				
1 20	>1.25~<2.5×ULN	16%	19%	
2 銀	>2.5~<5.0×ULN	4%	7%	
3 部	>5.0~<10.0×ULN	2%	2%	
4 28	>10.0×ULN	1%	1%	
ALT升高				
1 28	≥1.25~≤2.5×ULN	18%	20%	
2 級	>2.5~<5.0×ULN	5%	7%	
3 銀	>5.0~≤10.0×ULN	1%	2%	
4 2%	>10.0×ULN	1%	1%	
总胆红素升高				
1 20	>1.1~<1.5×ULN	5%	<1%	
2 級	>1.5~<2.5×ULN	3%	1%	
3 銀	>2.5~<5.0×ULN	1%	<1%	
4 級	>5.0×ULN	0	0	
总胆固醇升高(空 腹)				
1.28	5.18~6.19mmol/L200~239mg/dL	17%	31%	
2 銀	6.20~7.77mmol/L240~300mg/dL	7%	19%	
3 18	>7.77mmol/L	<1%	3%	
J 100	>300mg/dL			
LDL 胆固醇升高(空 腹)				
1級	3.37~4.12mmol/L	14%	26%	
	130~159mg/dL			
2 級	4.13~4.90mmol/L	5%	13%	
	160-190mg/dL			
3 級	>4.91mmol/L	1%	5%	
甘油三酯升高(空腹	>191mg/dL		1	
日和二胎开向(主B 2級	5.65~8.48mmol/L	2%	2%	
4 DK	5.65~8.48mmol/L 500~750mg/dL	276	276	
3 22	8.49~13.56mmol/L	1%	3%	
J 1/4	751~1.200mg/dL	.70	370	
4 22	>13.56mmol/L	0	1%	
* NO.	>1.200mg/dL	J	170	

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) μg/dL, 依非韦伦组为-0.02

与依非主伦组18/561(3.2%)相比, 木品组其线时250山水保肾上腺皮质激素 (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 μg/dL)。上述 250μg ACTH刺激试验结果异常的受试者中, 木品组和依非主伦组由公别有14例和9例受过老第96周时的过验结果导觉 首的来 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 D.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 能正堂的受试者相似。故不老虎这些变化与临床有关日子受试者因而清明酐升高 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

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。

		*	基+BR		使幸市他+BR			
	人業	**	91	月	人業	***	90	月
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)
总担固醇 (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

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 HIV1. 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。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(不考虑严重程度的区 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

上市后经验

[彗星]

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) µg/dL。

30例其线时 250ug ACTH 刺激试验结果正堂的受试老由, 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 μg/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

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)

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【药理毒理】) 表 4: 禁止与本品同时使用的薪物

各类别蒙昂药物 临床评论

抗惊厥药	東卡西平 苯巴比妥 苯妥英	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	利福平利福噴汀	
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 奥英拉唑	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

-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 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,OTcF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) 豪秋, 稳态给予本品75mg每天1次和 300mg每天1次,使得平均稳态C 较推荐剂量25mg每天1次者的平均C 分别约高

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

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级的皮疹损失。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

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

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由度。木品组和依非丰伦组的 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 || 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。

接受全利匹主林治疗方案的患者由曾报告讨肝脏不良事件。有其础乙型或丙 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 患者中曾报告讨肝毒性病例。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 的串者, 也应者申讲行肝極些测

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出现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 欣而容"。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 发生干治疗开始的数月之后

坚功能损伤

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,可能会导致利匹韦村 的血浆浓度升高, 应谨慎使用利匹丰林并增加对不良效应的监测。由于利匹丰林与 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

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

请置于儿童不易拿到处 【孕妇及哺乳期妇女用药】

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,大鼠和家兔的利匹丰林全身暴露量(AUC)分别为利匹丰林推 荐日剂量下人体中暴露量的 15 倍和 70 倍。在大鼠国产期发育研究中,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。

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, 于雲调整剂量, 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

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。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 抑財保持病毒学应答。9例受讨者(75%)在产后6-12周访抑財保持病毒学应答。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

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 主林经口给药。在大鼠和家免的胚胎。胎仔事性研究中、当利匹主林县露量为推荐剂 量25mg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400mg/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

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 干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) 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

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 400mg/kg/天)。

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≥ 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】和【药代动力学】)。

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

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。

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nH的药物同时使用可能导致利瓜丰林而浆浓度下降,并使得病毒学应答生 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

合并药物的类别: 药物名称	对利匹韦林或合并薪物浓度 的影响	临床评论
执聽前: 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 警惕合并用药可能会 匹韦林的血浆浓度显 (升高胃液 pH)。只能 本品能至少2小时或服 少4小时,才可服用却
执徐原药 卡马西平 奥卡西平 苯巴比妥 苯妥英	↓利匹书林	禁止与本品同时使用 【禁忌】)。
执分校杆菌药: 利福平 利福噴汀	↓利匹书林	禁止与本品同时使用 【禁忌】).
执分枝杆菌药。 利福布訂	1利匹书林	本品与利福布汀同时 能会导致利匹韦林的 度降低(抑制 CYP34 島与利福布汀合用期间 本品剂量从每日一次 25mg 提高至每日一次 50mg。停止合用后,应 剂量降低至每日一次 25mg。
唑类抗真菌药 。 氣康唑 伊曲康唑 酮酶沙康唑 付介立康唑	1利匹韦林 1酮康唑	本品与唑类抗真菌药 用可能会导致(抑制 解)。本品与唑类抗重 解)。本品与唑类剂量。 用时无害调整剂量。 增 随药与感染进行临床监 性真菌感染进行临床监
糖皮质激素 (金身性): 地塞米松 (多于一剂)	↓利匹书林	禁止与本品同时使用 【禁忌】)。

H2 受体拮抗剂:	↔利匹韦林(在服用利匹韦林	本品与 H2 受体拮抗剂同时包
西咪替丁	前 12 小时或服用利匹韦林后	用时应警惕合并用药可能会
法莫替丁* 1	4 小时服用法莫替丁)	导致利匹韦林的血浆浓度显
尼扎替丁	↓利匹书林 (在服用利匹书林	著降低(胃液 pH 升高)。只有
雷尼替丁	前2小时服用法莫替丁)	在服用本品前至少 12 小时回 服用后至少 4 小时, 才可服用
		服用后至少4小时, 月刊服用 H2 受体拮抗剂。
章務:	」利匹 书林	禁止与本品同时使用(参见
圣约翰草 (贯叶连辑)	* · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	【禁忌】。
HIV-抗病毒药: 核苷类反转录	游神制剂 (NRTIs)	
去羟肌苷**	↔利匹书林	本品与去羟肌苷合用时无常
	↔去羟肌苷	调整剂量。可在服用本品()
		餐服用)至少前2小时或至少
HIV-抗病毒药: 非被普美反转	Mathialia (NNDTL)	4 小时后空腹口服去羟肌苷。
NNRTI (地拉韦定)	↑利匹韦林	建议不要将利匹书林与地技
MAKE DIE DIE	→地拉韦定	书定或其他 NNRTIs 同时作
其他 NNRTIs (依非书伦、依	↓利匹书林	用。
曲书林、奈韦拉平)	↔其他 NNRTIs	
	(Pis)—增效后(即,同时使用信	(利量利托那市) 或未增效 (即
未同时使用低剂量利托那等)	↑利匹书林	本品与达芦那韦/利托那韦尼
VO 1- 201-201-201-201-201-201-201-201-201-201-	→ 州匹市杯 → 州效后的达芦那韦	中田 习 込 戸 却 刊 刊 打 却 刊 目 时 使 用 可 能 会 导 致 利 匹 韦 村
		的血浆浓度升高(抑制
		CYP3A 酶)。本品与达芦那
		/利托那韦合用时无需调整点
		量-
洛匹那韦/利托那韦**	↑ 利匹韦林 ↔増效后的洛匹那韦	本品与洛匹那书/利托那书》 时使用可能会导致利匹书
	○唱双声的奇匹那书	的血浆浓度升高(抑制
		CYP3A 酶)。本品与洛匹那二
		/利托那韦合用时无需调整剂
		量-
其他增效后的 PIs (阿扎那韦/	↑利匹书林	本品与增效后的 PIs 同时使用
利托那书、呋山那书/利托那	↔增效后的 PI	可能会导致利匹韦林的血头
书、沙奎那书/利托那书、替拉 那书/利托那书)		浓度升高(抑制 CYP3A 酶) 本品預期不会影响同时使用
##-12/401E##-12/		中面顶烟不云影响同时使用 的 PIs 的血浆浓度。
未增效的 Pls (阿扎那韦、呋	↑利匹书林	本品与未增效的 PIs 同时使用
山那书、茆地那书、奈非那书)	↔未增效的 PI	可能会导致利匹韦林的血炎
		浓度升高(抑制 CYP3A 酶)
		本品预期不会影响同时使用
大环内酯类抗生素:	↑利匹书林	的 PIs 的血浆浓度。 本品与克拉霉素、红霉素和毒
人 不 的 關 美 的 上 東 : 立 拉 震 素	→ 付担事件 → 克拉霉素	本m 与兄红峰系、红峰系和5 利霉素同时使用可能会导到
7.15.00 A 红霉素	→ 红霉素	利匹韦林的血浆浓度升高(非
泰利霉素	→泰利霉素	制 CYP3A 酶)。若可能的话
		应考虑使用替代药物,如阿奇
ALLE SE SESSE	and the same	霉素.
麻酔帆瘤药 : 美沙酮"	↓R (-) 美沙酮	美沙酮与本品初始同时使用
天沙明	↓S (+) 美沙酮	无需调整剂量。但建议临床 控美沙酮的维持治疗,以利-
		某些患者可能的药物剂量证
		整。
质子泵抑制剂:	↓利匹书林	禁止与本品同时使用(参り
例如埃索美拉唑		【禁忌】)。
兰索拉唑		
奥美拉唑 洋托拉唑		
汗化担理 雷贝拉隆		
↑-增加, 」-減低, ↔ - 无变化	1	

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,

该相互作用研究中使用了超过本品推荐剂量的用药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 7/

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、拉替拉丰、两地那非、两咪匹韦和富马酸 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

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OTc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。

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。

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...的中位 FC...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EC。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EC。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 EC。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

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 轻利匹韦林、耐药病毒株、当显现或且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。图曲他滤和拉米夫定耐药性相关置换 M1841 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 匹主林耐药性分析受过者(贝韦6)

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)。在恩曲他演/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 药相关性置换别为63%(34/54)和 37%(20/54), NRTI 耐药相关性置换分别为 72%

旁 6: Ⅲ期 TMC278-C209 和 TMC278-C215 试验的第 96 周汇总数据中常出现的反转

	C209 和 C215 人數-1368		
	利匹书林 + BR 人士-686	EFV 対照 + BF 人数-682	
符合附药性分析标准的受试者	15%(98/652)	9%(56/604)	
有可用于评价的基础后附荷性 数据的受试者	87	43	
出現的 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	
出現的 NRTI 相关性置换 4			
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 IR K219E/R°	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

ь 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

1A62V, K65R/N, D67N/G, K70F, L74L V75L V115F, M184I/V, L210F, T215S/T, K219F/R

: 除了主要置換 M184V/1 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)、7215S/T (n=1)、K219E/R (n=8) 在内的習换。

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的置換相比(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丰林耐药后很可能对依非丰伦,依曲丰林和/或奈丰拉 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≥2.5 倍)。其中 86% (n= 43/50) 对依非韦伦耐药(变化≥3.3倍),90%(n=45/50)对依曲韦林耐药(变化≥3.2倍) 62% (n=31/50) 对奈韦拉平耐药(变化≥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 试老的病毒出现了更多的 NNRTI 耐药相关性胃损, 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。

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)下昇零量的近 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

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 中未贝药物相关肿瘤的发生,在雄性和雌性小鼠中可贝肝细胞肿瘤,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】

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 7: 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 代动力学体值信(会自为期 96 開於Ⅲ期试验汇总数据

参数	利匹布林 25mg 每天一次 人數-679
AUC _{34h} (ng*h/mL)	
均数土标准差	2235±851
中位数(范围)	2096 (198~7307)
Coh (ng/mL)	
均數士标准差	79±35
中位数(范围)	73 (2-288)

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。

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%。

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

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。

"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。

... 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14C-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 弋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25mg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(Co和AUCob)比产后低30-40% (见表 8)。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8: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 ± 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)
Cot., ng/mL	111 ± 69.2	65.0 ± 23.9	63.5 ± 26.2
mis ng/mL	84.0 ± 58.8	54.3 ± 25.8	52.9 ± 24.4
max, ng/mL	167 ± 101	121 ±45.9	123 ± 47.5
nax, h	4.00 (2.03-25.08)	4.00 (1.00-9.00)	4.00 (2.00-24.93)
AUC24to, ng.h/mL	2714 ± 1535	1792 ± 711	1762 ± 662

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 (25mg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 (25mg 每日一次) 治疗时的结果相似。试验 C213 表明,体重(33~93kg)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

表 9: 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(亲自为期 48 周的Ⅱ期试验数据)

参数	利匹事券 25 mg 毎日一次 N-34		
AUC _{24h} (ng•h/mL)			
平均值 ± 标准差	2424 ± 1024		
中位值(范围)	2269 (417-5166)		
Con (ng/mL)			
平均值 ± 标准差	85 ± 40		
市台級 (英国)	70 (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 给药的排茬剂量。

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,8 例中度肝损伤受试者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。

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25mg 每天 1 次使用时,可能并不会对经 CYP 酶代谢的药物产生临

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10中总结了与其他药物同时使用对利匹 韦林的 C...., AUC 和 C.... 值的影响 (其他药物对本品的影响) 。表 11 中总结了与本品 同时使用对其他药物的 C...., AUC 和 C....值的影响 (本品对其他药物的影响)。相关临

				爱的均值	比 (90%CI): 无	影啊=1.00
同时使用的高 物	同时使用 的薪物	神字四阵	人数	Cmax	AUC	Cmin
与蛋白酶种制剂		用				
达芦那韦/利托	800/100mg	150mg q.d.+	14	1.79	2.30 (1.98~2.67)	2.78 (2.39~3.24)
那书 洛匹那书/利托	q.d. 400/100mg	q.a. 150mg	15	1.29	1.52	1.74
那韦(软胶囊)	b.i.d.	q.d.		(1.18~1.40)	(1.36~1.70)	(1.46~2.08)
与核管类或核管						
去羟肌苷	400mg q.d. 在服用利匹	150mg q.d. ⁺	21	1.00 (0.90~1.10)	1.00 (0.95~1.06)	1.00 (0.92~1.09)
	书林前2小 时服用缓释					
富马酸替诺福	胶囊 300mg q.d.	150mg	16	0.96	1.01	0.99
韦二吡呋酯		q.d. ⁺		(0.81~1.13)	(0.87~1.18)	(0.83~1.16)
与 HIV 整合酶能						1.03
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)	(0.96~1.12)
与其他抗病毒药	同时使用		•			•
西味匹书	150 mg q.d.	25 mg q.d.	23	1.04 (0.95~1.13)	(1.05~1.19)	(1.16~1.35)
与批准教录病等	商之外的商物	可时使用		(0.50 1.00)	(100 100)	
对乙酰氨基酚	500mg 単 次 削量	150mg q.d.+	16	1.09 (1.01~1.18)	1.16	(1.16~1.38)
阿托伐他汀	40mg q.d.	150mg	16	0.91	0.90	0.90
無略沙宗	500mg 单次	q.d. ⁺ 150mg	16	(0.79~1.06)	(0.81~0.99)	(0.84~0.96)
典性が水	利量,在服	q.d.	16	(1.08~1.27)	(1.16~1.35)	(1.09~1.28)
	用利匹韦林 2小时后服用					
乙炔雌二醇/块	2.7NPJ /GHR/HJ 0.035mg	25mg q.d.	15	<>*	<>*	<>*
诺酮	q.d./Img q.d.	-				
法英替丁	40mg 单次 剂量,在服	150mg 单次剂量	24	0.99	0.91 (0.78~1.07)	N.A.
	用利匹韦林	+ (人)19.88		(0.84~1.10)	(0.78~1.07)	
	前12小时服 用					
法英替丁	/Umg 单次	150mg	23	0.15	0.24	N.A.
	剂量,在服	单次剂量		(0.12~0.19)	(0.20~0.28)	
	用利匹韦林 前2小时服					
	用工小円服用					
法英替丁	40mg 单次	150mg	24	1.21	1.13	N.A.
	剂量,在服	单次剂量		(1.06~1.39)	(1.01~1.27)	
	用利匹韦林 前4小时服用					
削速性	400mg q.d.	150mg	15	1.30	1.49	1.76
		q.d.+		(1.13~1.48)	(1.31~1.70)	(1.57~1.97)
美沙酮	60~100mg a.d.	25mg q.d.	12	<>*	<>*	<>*
	q.a. 个体化给药					
奥美拉喹	20mg q.d.	150mg	16	0.60	0.60	0.67
利福布汀	300 mg q.d.	q.d. ⁺ 25 mg q.d.	18	(0.48-0.73)	(0.51~0.71)	(0.58~0.78)
40994073	300 mg q.u.	25 mg q.u.		(0.62~0.76)	(0.52~0.65)	(0.46~0.59)
利福布汀	300 mg q.d.	50 mg q.d.	18	1.43	1.16	0.93
				(1.30~1.56) (用于比较的参照	(1.06~1.26) 组为 25 mg q.d.利	(0.85~1.01) 匹韦林单独用药
利福平	600mg q.d.	150mg	16	0.31	0.20	0.11
		q.d.+		(0.27~0.36)	(0.18~0.23)	(0.10~0.13)
西地那非	50mg 单次 测量	75mg q.d.	16	0.92	0.98 (0.92~1.05)	(0.98~1.09)
H-UH-II						

李 11、高伯利丁作用。与太易图时使用的高伯易和的高作动力组合的 有。无同时使用本品的商物商代动力学参数的均值比 報量方案

Pis) 同 Omg Omg のmg のmg のmg のmg のmg は 利 1.2 小 は 後 の の の の の の の の の の	#E## 150mg q.d.	15 15 15 16 16 23 21 16 16 16 16	Cum (0.81-10.0) (0.81-10.0) (0.85-10.5) (0.85-10.5) (0.85-1.12.7) (0.80-1.14) (1.96-1.34) (1.96-1.34) (0.97-1.58) (1.97-1.58) (1.97-1.58) (1.97-1.58) (1.97-1.58) (1.97-1.58)	AUC 0.83 0.89 0.99 0.99 0.99 0.99 1.12 1.12 (0.99-1.27) 1.23 (1.16-1.31) 1.09 (0.81-1.47) 1.06 (0.94-1.19) 1.04 (0.97-1.12) 1.19 (0.97-1.12) 1.19 (1.10-1.19)	0.8 (0.73~ N.J 1.2 (1.10~ 0.83~ N. 0.89~ 0.69~ 1.3 (1.10~ N.
0mg 0mg 0mg Qd. 利匹 2 小 级样 Qd. 等時旬 mg g qd.	150mg q.d. 150mg q.d. 150mg q.d. 150mg q.d. 150mg q.d. 25 mg q.d. 25 mg q.d.	15 NRTIs/N[t 13 16 23 21 16 16 16 16	(0.81–1.00) 0.36 (0.88–1.05) (0.81–1.05) (0.81–1.05) (0.80–1.14) (0.80–1.14) (0.77–1.58) (0.77–1.58) (0.77–1.58) (0.77–1.58) (0.77–1.58) (0.77–1.58) (0.77–1.58) (0.77–1.58) (0.77–1.58)	(081-099) 0.99 (0.89-1.10) 1.12 (0.99-1.27) 1.23 (1.16-1.31) 1.09 (0.81-1.47) 1.06 (0.94-1.19) 0.97-1.12 (0.97-1.12) 1.07-1.12 1.08-1.19 1.09-1.19	(0.68~ 0.8 (0.73~ N.J 1.2 (1.10~ 0.9 (0.83~ N. 0.8 (0.69~ 0.8 (1.10~ N.J
0mg 0mg 0mg Qd. 利匹 2 小 级样 Qd. 等時旬 mg g qd.	150mg q.d. 150mg q.d. 150mg q.d. 150mg q.d. 150mg q.d. 25 mg q.d. 25 mg q.d.	15 NRTIs/N[t 13 16 23 21 16 16 16 16	(0.81–1.00) 0.36 (0.88–1.05) (0.81–1.05) (0.81–1.05) (0.80–1.14) (0.80–1.14) (0.77–1.58) (0.77–1.58) (0.77–1.58) (0.77–1.58) (0.77–1.58) (0.77–1.58) (0.77–1.58) (0.77–1.58) (0.77–1.58)	(081-099) 0.99 (0.89-1.10) 1.12 (0.99-1.27) 1.23 (1.16-1.31) 1.09 (0.81-1.47) 1.06 (0.94-1.19) 0.97-1.12 (0.97-1.12) 1.07-1.12 1.08-1.19 1.09-1.19	(0.68~ 0.8 (0.73~ N.J 1.2 (1.10~ 0.9 (0.83~ N. 0.8 (0.69~ 0.8 (1.10~ N.J
0mg 院反射: 4利匹: 12小 線秤 4d. 等別 mg r) pd.	150mg q.d. 150mg q.d. 150mg q.d. 25 mg q.d. 25 mg q.d.	NRTIe/N[t 13 16 16 23 21 16 16 16 16 16 16	0.96 (0.88-1.05)	0.99 (0.89-1.10) 1.12 (0.99-1.27) 1.23 (1.16-1.31) 1.69 (0.84-1.19) (0.84-0.19) (0.85-0.97) (0.85-0.19) (0.120-1.39) (1.29-1.30) (1.29-1.30)	(0.68~ 0.81 (0.73~ N.J 1.22 (1.10~ 0.99 (0.83~ N. 0.66~ N.
現反称: q.d. 利匹 (2 小 (級料 q.d. 事務的 mg (q.d. 之外的)	150mg q.d. 150mg q.d. 150mg q.d. 25 mg q.d.	NRTIe/N[t 13 16 16 23 21 16 16 16 16 16 16	0.96 (0.88-1.05)	0.99 (0.89-1.10) 1.12 (0.99-1.27) 1.23 (1.16-1.31) 1.69 (0.84-1.19) (0.84-0.19) (0.85-0.97) (0.85-0.19) (0.120-1.39) (1.29-1.30) (1.29-1.30)	0.8 (0.73~ N.J 1.2 (1.10~ 0.83~ N. 0.89~ 0.69~ 1.3 (1.10~ N.
現反称: q.d. 利匹 (2 小 (級料 q.d. 事務的 mg (q.d. 之外的)	150mg q.d. 150mg q.d. 150mg q.d. 25 mg q.d.	NRTIe/N[t 13 16 16 23 21 16 16 16 16 16 16	(0.88-1.05) RTI-3 FINE TI 0.956 (0.80-1.14) 1.19 (1.06-1.34) 1.10 (0.97-1.25) 1.10 (0.97-1.26) 9.97 (0.86-1.10) 1.13 (1.08-1.6.8) 1.158 (1.33-1.87) 1.28	(0.89-1.10) 1.12 (0.99-1.27) 1.23 (1.16-1.31) 1.09 (0.81-1.47) 1.06 (0.94-1.19) 0.91 (0.86-097) (0.91-1.19) (1.19-1.20 (1.29-1.50) (1.29-1.50) (1.21-1.31)	(0.73~ N.J. (1.10~ (1.01~ 0.99 (0.83~ N. 0.89 (0.69~ 1.3 (1.10~ N.
q.d. 利匹 2 小 緩释 q.d. 夢押制 q.d. 少外的	150mg q.d. 150mg q.d. 150mg q.d. 25 mg q.d. 25 mg q.d.	13 16 23 21 16 16 16	1.19 (1.06-1.34) 1.10 (0.77-1.58) 1.10 (0.97-1.26) 0.97 (0.86-1.10) 1.35 (1.08-1.68) 1.58 (1.33-1.87) 1.28	1.12 (0.99–1.27) 1.23 (1.16–1.31) 1.09 (0.81–1.47) 1.06 (0.94–1.19) 0.91 (0.85–0.97) 1.04 (0.97–1.12) 1.39 (1.29–1.50) 1.23 (1.13–1.33)	1.2 (1.10~ (1.10) 0.9 (0.83~ N. 0.8 (0.69~ 1.3 (1.10~ N.
q.d. 利匹 2 小 緩释 q.d. 夢押制 q.d. 少外的	150mg q.d. 150mg q.d. 150mg q.d. 25 mg q.d. 25 mg q.d.	13 16 23 21 16 16 16	0.96 (0.80-1.14) 1.19 (1.06-1.34) 1.10 (0.77-1.58) 1.10 (0.97-1.26) 0.97 (0.86-1.10) 1.35 (1.08-1.68) 1.58 (1.33-1.87) 1.28	1.23 (1.16-1.31) 1.09 (0.81-1.47) 1.06 (0.94-1.19) (0.86-0.97) 1.04 (0.97-1.12) 1.39 (1.29-1.50) 1.23 (1.13-1.33)	1.2 (1.10~ 1.2 (1.01~ 0.9 (0.83~ N. 0.89~ 1.3 (1.10~ N.
q.d. 利匹 2 小 緩释 q.d. 夢押制 q.d. 少外的	150mg q.d. 150mg q.d. 150mg q.d. 25 mg q.d. 25 mg q.d.	13 16 23 21 16 16 16	0.96 (0.80-1.14) 1.19 (1.06-1.34) 1.10 (0.77-1.58) 1.10 (0.97-1.26) 0.97 (0.86-1.10) 1.35 (1.08-1.68) 1.58 (1.33-1.87) 1.28	1.23 (1.16-1.31) 1.09 (0.81-1.47) 1.06 (0.94-1.19) (0.86-0.97) 1.04 (0.97-1.12) 1.39 (1.29-1.50) 1.23 (1.13-1.33)	1.2 (1.10~ 1.2 (1.01~ 0.9 (0.83~ N. 0.89~ 1.3 (1.10~ N.
利匹 2 小 缓释 g.d. 多种 mg r使用 q.d. 之外的	150mg q.d. 180mg q.d. 25 mg q.d. 25 mg q.d. 150mg q.d.	23 21 16 16 16	(0.80-1.14) 1.19 (1.06-1.34) 1.10 (0.77-1.58) 1.10 (0.97-1.26) 0.97 (0.86-1.10) 1.35 (1.08-1.68) 1.58 (1.33-1.87) 1.28	1.23 (1.16-1.31) 1.09 (0.81-1.47) 1.06 (0.94-1.19) (0.86-0.97) 1.04 (0.97-1.12) 1.39 (1.29-1.50) 1.23 (1.13-1.33)	1.2 (1.10~ 1.2 (1.01~ 0.9 (0.83~ N. 0.89~ 1.3 (1.10~ N.
2 小 級料 q.d. 多用的 mg (q.d. 之外的 i	# 130mp 使用 25 mg q.d. 25 mg q.d. 55 mg q.d. 150mg q.d. 1	23 21 16 16 16	1.19 (1.06-1.34) 1.10 (0.77-1.58) 1.10 (0.97-2.26) 0.97 (0.86-1.10) 1.35 (1.08-1.68) 1.58 (1.33-1.87) 1.28	1.23 (1.16-1.31) 1.09 (0.81-1.47) 1.06 (0.94-1.19) 0.91 (0.86-0.97) 1.04 (0.97-1.12) 1.39 (1.29-1.50) 1.23 (1.13-1.33)	(1.10~ (1.01~ (1.01~ (0.83~ N. 0.89~ 1.3 (1.10~ N.
级样 q.d. 多形的 mg r 使用 ; q.d. 之外的i	# 130mp 使用 25 mg q.d. 25 mg q.d. 55 mg q.d. 150mg q.d. 1	23 21 16 16 16	1.10 (0.77-1.58) 1.10 (0.77-1.26) 1.10 (0.97-1.26) 0.97 (0.86-1.10) 1.35 (1.08-1.68) 1.58 (1.33-1.87) 1.28	1.09 (0.81-1.47) 1.06 (0.94-1.19) 0.91 (0.86-0.97) 1.04 (0.97-1.12) 1.39 (1.29-1.50) 1.23 (1.13-1.33)	(1.10~ (1.01~ (1.01~ (0.83~ N. 0.89~ 1.3 (1.10~ N.
q.d. 多別 mg mg q.d. 文外的7 单	# 130mp 使用 25 mg q.d. 25 mg q.d. 55 mg q.d. 150mg q.d. 1	23 21 16 16 16	1.10 (0.77-1.58) 1.10 (0.77-1.26) 1.10 (0.97-1.26) 0.97 (0.86-1.10) 1.35 (1.08-1.68) 1.58 (1.33-1.87) 1.28	1.09 (0.81-1.47) 1.06 (0.94-1.19) 0.91 (0.86-0.97) 1.04 (0.97-1.12) 1.39 (1.29-1.50) 1.23 (1.13-1.33)	(1.10~ (1.01~ (1.01~ (0.83~ N. 0.89~ 1.3 (1.10~ N.
事	# 130mp 使用 25 mg q.d. 25 mg q.d. 56mpm 使用 150mg q.d.	23 21 16 16 16	1.10 (0.77-1.58) 1.10 (0.77-1.26) 1.10 (0.97-1.26) 0.97 (0.86-1.10) 1.35 (1.08-1.68) 1.58 (1.33-1.87) 1.28	1.09 (0.81-1.47) 1.06 (0.94-1.19) 0.91 (0.86-0.97) 1.04 (0.97-1.12) 1.39 (1.29-1.50) 1.23 (1.13-1.33)	(1.10~ (1.01~ (1.01~ (0.83~ N. 0.89~ 1.3 (1.10~ N.
事	# 130mp 使用 25 mg q.d. 25 mg q.d. 56mpm 使用 150mg q.d.	23 21 16 16 16	1.10 (0.77-1.58) 1.10 (0.97-1.26) 0.97 (0.86-1.10) 1.35 (1.08-1.68) 1.58 (1.33-1.87) 1.28	1.09 (0.81-1.47) 1.06 (0.94-1.19) 0.91 (0.86-0.97) 1.04 (0.97-1.12) 1.39 (1.29-1.50) 1.23 (1.13-1.33)	(1.10~ (1.01~ (1.01~ (0.83~ N. 0.89~ 1.3 (1.10~ N.
mg 使用 q.d. 之外的 単	25 mg q.d. 25 mg q.d. 150mg q.d.	21 16 16 16	1.10 (0.77-1.58) 1.10 (0.97-1.26) 0.97 (0.86-1.10) 1.35 (1.08-1.68) 1.58 (1.33-1.87) 1.28	1.09 (0.81-1.47) 1.06 (0.94-1.19) 0.91 (0.86-0.97) 1.04 (0.97-1.12) 1.39 (1.29-1.50) 1.23	1.2 (1.01~ 0.9 (0.83~ N. 0.69~ 1.3 (1.10~ N.
mg 使用 q.d. 之外的 単	25 mg q.d. 25 mg q.d. 150mg q.d.	21 16 16 16	(0.77~1.58) 1.10 (0.97~1.26) 0.97 (0.86~1.10) 1.35 (1.08~1.68) 1.58 (1.33~1.87) 1.28	0.81~1.47) 1.06 (0.94~1.19) 0.91 (0.86~0.97) 1.04 (0.97~1.12) 1.39 (1.29~1.50) 1.23 (1.13~1.33)	0.9 (0.83~ N. 0.89~ 1.3 (1.10~ N.
mg 使用 q.d. 之外的 単	25 mg q.d. 25 mg q.d. 150mg q.d.	21 16 16 16	(0.77~1.58) 1.10 (0.97~1.26) 0.97 (0.86~1.10) 1.35 (1.08~1.68) 1.58 (1.33~1.87) 1.28	0.81~1.47) 1.06 (0.94~1.19) 0.91 (0.86~0.97) 1.04 (0.97~1.12) 1.39 (1.29~1.50) 1.23 (1.13~1.33)	0.9 (0.83~ N. 0.89~ 1.3 (1.10~ N.
r使用 ; q.d. 之外的i	25 mg q.d. 高物同可使用 150mg q.d. ⁺	21 16 16 16	(0.77~1.58) 1.10 (0.97~1.26) 0.97 (0.86~1.10) 1.35 (1.08~1.68) 1.58 (1.33~1.87) 1.28	0.81~1.47) 1.06 (0.94~1.19) 0.91 (0.86~0.97) 1.04 (0.97~1.12) 1.39 (1.29~1.50) 1.23 (1.13~1.33)	0.9 (0.83~ N. 0.89~ 1.3 (1.10~ N.
g q.d. 之外的i 単	英物同时使用 150mg q.d.	16 16 16	1.10 (0.97-1.26) 0.97 (0.86~1.10) 1.35 (1.08~1.68) 1.58 (1.33~1.87) 1.28	1.06 (0.94~1.19) 0.91 (0.86~0.97) 1.04 (0.97~1.12) 1.39 (1.29~1.50) 1.23 (1.13~1.33)	0.9 (0.83~ N. 0.8 (0.69~ 1.3 (1.10~ N.
g q.d. 之外的i 単	英物同时使用 150mg q.d.	16 16 16	(0.97~1.26) 0.97 (0.86~1.10) 1.35 (1.08~1.68) 1.58 (1.33~1.87) 1.28	(0.94~1.19) 0.91 (0.86~0.97) 1.04 (0.97~1.12) 1.39 (1.29~1.50) 1.23 (1.13~1.33)	0.83~ N. 0.8 (0.69~ 1.3 (1.10~ N.
之外的1	英物同时使用 150mg q.d.	16 16 16	(0.97~1.26) 0.97 (0.86~1.10) 1.35 (1.08~1.68) 1.58 (1.33~1.87) 1.28	(0.94~1.19) 0.91 (0.86~0.97) 1.04 (0.97~1.12) 1.39 (1.29~1.50) 1.23 (1.13~1.33)	0.83~ N. 0.8 (0.69~ 1.3 (1.10~ N.
#	150mg q.d.	16	0.97 (0.86~1.10) 1.35 (1.08~1.68) 1.58 (1.33~1.87) 1.28	0.91 (0.86-0.97) 1.04 (0.97-1.12) 1.39 (1.29-1.50) 1.23 (1.13-1.33)	N. 0.8 (0.69~ 1.3 (1.10~ N.
#	150mg q.d.	16	(0.86~1.10) 1.35 (1.08~1.68) 1.58 (1.33~1.87) 1.28	(0.86-0.97) 1.04 (0.97-1.12) 1.39 (1.29-1.50) 1.23 (1.13-1.33)	0.8 (0.69~ 1.3 (1.10~ N.
		16	(0.86~1.10) 1.35 (1.08~1.68) 1.58 (1.33~1.87) 1.28	(0.86-0.97) 1.04 (0.97-1.12) 1.39 (1.29-1.50) 1.23 (1.13-1.33)	0.8 (0.69~ 1.3 (1.10~ N.
	150mg q.d.*	16	1.35 (1.08~1.68) 1.58 (1.33~1.87) 1.28	1.04 (0.97~1.12) 1.39 (1.29~1.50) 1.23 (1.13~1.33)	(0.69~ 1.3 (1.10~ N.
	ionig qui	16	(1.08~1.68) 1.58 (1.33~1.87) 1.28	(0.97~1.12) 1.39 (1.29~1.50) 1.23 (1.13~1.33)	(0.69~ 1.3 (1.10~ N.
			1.58 (1.33~1.87) 1.28	1.39 (1.29~1.50) 1.23 (1.13~1.33)	1.3 (1.10~ N.
		16	(1.33~1.87) 1.28	(1.29~1.50) 1.23 (1.13~1.33)	(1.10~ N.
		16	1.28	1.23 (1.13~1.33)	N.
				(1.13~1.33)	
					N.
#	150 11	16	0.98		
,在	150mg q.d.	16	(0.85~1.13)	(0.95~1.13)	N.
			(0.85~1.13)	(0.95~1.13)	
利匹 小					
用		22		0.08	
191.	25mg q.d.	22	(0.97~1.17)	0.98 (0.93~1.04) "	N./
	20 1	17	1.17	1.14	1.0
4g	25mg q.d.	17	(1.06~1.30)	(1.10~1.19)	(1.03~
d.		17	0.94	0.89	0.9
a.		17	(0.83~1.06)	(0.84~0.94)	(0.90~
_		14	0.85	0.84~0.94)	0.90~
q.d.	150mg q.d.+	14	(0.80-0.90)	(0.76-0.82)	(0.25~
	20 1	13	0.80~0.90)	0.70~0.82)	0.25~
)mg	25mg q.d.	13	(0.78~0.95)	(0.74~0.95)	(0.67~
k #6		13	0.78~0.95)	0.74~0.95)	0.67~
6 81		13	(0.78-0.97)	(0.74~0.96)	(0.67~
- 00	26 1	20	1.02	0.74~0.967	N./
g AL	25 mg q.d.	20	(0.95-1.10)	(0.90-1.06) ^	N.J
					—
ı.d.	150mg q.d.	15	0.86	0.86	N.
_					
.g.d.	150mg q.d.	16			N.
		16			N.
		10			N.
		L			—
	75mg q.d.*	16			N.
AL.		16			N.
		16			N.
AL.				(0.85~0.99) #	
4.					
	qd.	.q.d. 150mg q.d. ⁺ 単 75mg q.d. ⁺	.q.d. 150mg q.d.* 16 16 16 17 18 18 19 19 10 11 11 11 11 11 11 11 11 11 11 11 11	Quad 150mg q.d. 16 102 (093-1.02) (1093-1.12) 16 100 (087-1.15) 17 17 18 17 18 18 18 18	(0.88-1.09) (0.76-0.97) (0.44) 150mg q.4. 16 10.2 0.99 16 10.3 (0.93-1.12) (0.92-1.07) 16 10.0 0.91 17 75mg q.4. 16 (0.87-1.13) (0.77-1.07) 18 0.90 10.8 (0.88-1.08) (0.87-1.08) 19 0.90 0.92 (0.89-1.02) (0.85-0.99) *

^N (有相关资料的受试者人数), AUC a... =15

避光,密闭,不超过 30°C保存。 [句注]

口服固体药用高密度聚乙烯瓶,30 片/瓶/盒。

【有效期】

【执行标准】

YBH17472024 【批准文号】

国药准字H20244829

【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

邮政编码:230088

电话号码:0551-65228230 65355222 65229998

传真号码:0551-65228230

网址:http://www.bcpharm.com

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

邮政编码:230088

电话号码:0551-65228230 65355222 65229998

传直号码:0551-65228230

网址:http://www.bcpharm.com