核准日期：2009年03月31日
修改日期：2009年08月25日
修改日期：2010年03月25日
修改日期：2010年06月04日
修改日期：2010年08月12日
修改日期：2011年11月05日
修改日期：2012年07月19日
修改日期：2013年01月28日
修改日期：2013年03月14日
修改日期：2013年10月09日
修改日期：2013年12月27日
修改日期：2014年08月29日
修改日期：2016年05月06日
修改日期：2016年12月13日
修改日期：2017年09月14日
修改日期：2019年02月27日
修改日期：2019年08月06日
修改日期：2020年09月09日
修改日期：2021年04月23日
修改日期：2021年09月06日

MK0518-CHN-112020-000018569

拉替拉韦钾片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

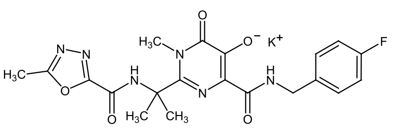
通用名称：拉替拉韦钾片
商品名称：艾生特（ISENTRESS）
英文名称：Raltegravir Potassium Tablets
汉语拼音：Latilawei Jia Pian

【成份】

本品主要成份为拉替拉韦钾。

化学名称：*N*-【（4-氟苯基）甲基】-1，6-二氢-5-羟基-1-甲基-2-【1-甲基-1-【【（5-甲基-1，3，4-噁二唑-2-基）羰基】氨基】乙烷基】-6-氧代-4-嘧啶甲酰胺一钾盐。

化学结构式：



分子式：$C_{20}H_{20}FKN_6O_5$
分子量：482.51

【性状】

本品为粉红色薄膜衣片，除去包衣后显白色或类白色。

【适应症】

本品适用于与其它抗反转录病毒药物联合使用，用于治疗人免疫缺陷病毒（HIV-1）感染。

本品适应症的确立是基于对三个双盲临床对照研究48周时的血浆HIV-1 RNA水平进行的分析。这些研究中的两个是在接受过三种抗反转录病毒抑制剂治疗（非核苷类反转录酶抑制剂、核苷类反转录酶抑制剂、蛋白酶抑制剂）并有疾病临床进展的成年患者中进行的，另一个是在既往未治疗的患者中进行的。

本品与其他活性药物联合使用时产生治疗应答的可能性更大。（见【临床试验】）

在儿童患者中尚无本品的安全性和有效性数据。

【规格】

每片含拉替拉韦钾 434.4mg，相当于拉替拉韦 400mg（游离酚）。

【用法用量】

成人

用于治疗HIV-1感染者时，口服本品 400 mg，每日两次，餐前或餐后服用均可。本品应与其他抗反转录病毒药物联合使用。

儿童

如果体重大于25公斤：口服本品 400 mg，每日两次。

如果不能吞咽片剂，可以考虑本品的咀嚼片剂型。

因为艾生特不同剂型之间生物不等效，不能用艾生特咀嚼片或干混悬剂替代400mg片剂。需参见咀嚼片和干混悬剂说明书。

【不良反应】

成人

曾接受过治疗的患者出现的不良事件

对于曾接受过治疗的患者，本品的安全性评价是基于来自随机临床试验中安全性数据的汇总分析，临床试验P018和P019 报告了462 名患者服用本品推荐剂量400 mg，每日两次合并优化背景疗法（OBT）治疗，与对照组237 名接受安慰剂合并OBT联合治疗的患者进行比较。在双盲治疗期内，服用本品 400 mg，每日两次组的总随访期为1051患者–年，而服用安慰剂组为322患者–年。

在临床试验P018和P019的汇总显示：服用本品 400 mg，每日两次+ OBT组患者（平均随访118.7周）和服用安慰剂＋OBT对照组（平均随访71.0周）患者，不考虑不良事件严重程度或因果关系，最常出现的（任一组中>10%）临床不良事件及其发生率分别为：腹泻26.6%和24.9%、恶心13.6%和16.0%、头痛12.1%和13.5%、鼻咽炎14.3% 和8.9%、疲劳12.1%和5.9%、上呼吸道感染15.8%和10.1%、支气管炎12.1%和6.8%、发热9.7%和13.9%、呕吐8.9%和11.0%。该汇总分析显示，本品 + OBT 治疗组因不良事件中止治疗的患者（临床和实验室）比例为4.5%，安慰剂 + OBT组为5.5%。

与药物相关的不良事件

下表所示的临床不良事件是研究者认为严重程度呈中至重度，且与本品或安慰剂单用或本品或安慰剂合用OBT相关：

表1列出了两个治疗组中的≥2%的曾接受过治疗的成人患者出现的与药物相关的中至重度临床不良事件。

表1：具有药物相关*的中至重度不良事件的患者百分比
–在曾接受过治疗的成人患者中的发生率≥2%者**

系统器官分类，首选术语，%	随机研究P018和P019	
	本品 400 mg 每日两次 + OBT N = 462	安慰剂 + OBT N = 237
	平均随访（周）118.7	平均随访（周）71.0
胃肠道疾病		
腹泻	1.5%	2.1%
神经系统疾病		
头痛	2.2%	0.4%
* 包括至少可能、很可能或非常可能与药物相关的不良事件		
** N=各治疗组的患者总数		

本品+OBT治疗组曾接受过治疗的患者（n=462），按照系统器官分类，发生率不到2%的与药物相关的临床中至重度临床不良事件如下：
（常见：≥1/100，<1/10；罕见：≥1/1，000，<1/100）

心脏疾病
罕见：室性早搏
听觉和迷路障碍
罕见：眩晕
眼部疾病
罕见：视力缺损
胃肠道疾病
常见：腹泻，恶心
罕见：腹痛、腹胀、上腹痛、呕吐、便秘、腹部不适、消化不良、胃肠胀气、胃炎、胃食管返流病，口干燥，嗳气
全身性不适和给药部位异常
常见：衰弱、疲乏
罕见：发热、寒战、面部浮肿、外周性水肿
肝胆疾病
罕见：肝炎
免疫系统疾病
罕见：药物过敏
感染和寄生虫感染
罕见：单纯疱疹，生殖器疱疹、胃肠炎
系统检查结果异常
罕见：体重增加、体重减轻
代谢和营养障碍
罕见：糖尿病、脂代谢紊乱、食欲增加、食欲减退
肌肉骨骼与结缔组织疾病
罕见：关节痛、肌肉痛、背痛、骨骼肌疼痛、骨质疏松症、多关节炎
神经系统疾病
罕见：头晕、外周神经疾病、感觉异常、嗜睡、紧张性头痛 、震颤
精神疾病
罕见：抑郁、失眠、焦虑
肾脏和泌尿系统疾病
罕见：肾炎、肾石病、夜尿症、肾衰、肾小管间质性肾炎（TIN）
生殖系统和乳腺疾病
罕见：男子女性型乳房
呼吸、胸腔和纵隔疾病
罕见：鼻衄
皮肤和皮下组织疾病
罕见：获得性脂肪营养不良、皮疹、多汗症、痤疮性皮炎、红斑、脂肪肥大、盗汗、斑疹、斑丘疹、瘙痒疹、皮肤干燥症、痒疹、皮下脂肪萎缩、瘙痒症
严重事件

临床试验报告了下列与药物相关的临床严重不良事件：胃炎、肝炎、肾衰、生殖器疱疹、意外用药过量。

既往未接受治疗患者的不良事件

基于在既往未接受治疗患者中开展的、随机、双盲、活性对照试验（试验方案021）（STARTMRK），对本品进行了如下安全性评估，在该试验中，采用的为本品 400 mg每日两次与固定剂量的恩曲他滨200 mg（+）替诺福韦二吡呋酯245 mg的联合治疗（N=281），并与依非韦伦（EFV）600 mg就寝时间给药+恩曲他滨（+）替诺福韦二吡呋酯的联合给药（N=282）进行了比较。在双盲治疗中，本品400 mg每日两次+恩曲他滨（+）替诺福韦二吡呋酯组患者的总随访时间为1104患者–年，在依非韦仑600 mg 就寝时间给药+ 恩曲他滨（+）替诺福韦二吡呋酯组，总随访时间为1036患者–年。

根据 P 值（分别为0.325 和 <0.001），在接受本品患者组，发生的临床不良事件患者百分比及发生药物相关不良事件的患者百分比（%）均低于接受依非韦仑的患者组。在该试验的本品 + 恩曲他滨（+）替诺福韦二吡呋酯组，因不良事件而中止（临床和实验室）治疗率为5.0%，在依非韦仑 + 恩曲他滨（+）替诺福韦二吡呋酯组，因不良事件而中止治疗率为10.0%。

在本品 400 mg 每日两次给药+恩曲他滨（+）替诺福韦二吡呋酯的患者组及对照组依非韦仑 600 mg 就寝时间给药+恩曲他滨（+）替诺福韦二吡呋酯的患者组中发生的所有严重程度并且无论因果关系如何的、最常报告的临床不良事件（在任意一组中的发生率>10%）显示在下面的表2中。

表2：在任意一治疗组中的既往未接受治疗患者中、具有最常报告（>10%）的不良事件（所有严重程度*也不考虑因果关系如何）的患者百分比

系统器官类别、不良事件	随机试验P021	
	本品 400 mg b.i.d. + 恩曲他滨（+）替诺福韦二吡呋酯（n = 281）† %	依非韦仑 600 mg q.h.s.（睡前一次，下同）+ 恩曲他滨（+）替诺福韦二吡呋酯（n = 282）† %
胃肠道异常		
腹泻	25.6	27.0
恶心	16.7	14.5
呕吐	8.2	10.6
全身不适和给药部位异常		
乏力	9.3	13.5
发热	15.7	13.8
感染与传染病		
流感	11.7	13.5
鼻咽炎	26.7	22.3
上呼吸道感染	21.4	20.2
肌肉骨骼及结缔组织疾病		
关节痛	8.5	11.7
背痛	12.1	9.9
神经系统异常		
头晕	16.4	38.3
头痛	26.0	28.4
精神异常		
梦异常	8.2	13.1
焦虑	8.9	11.0
抑郁	10.3	11.7
失眠	15.7	14.9
呼吸、胸腔和纵隔异常		
咳嗽	16.7	12.1
皮肤和皮下组织异常		
皮疹	7.8	13.8
* 严重程度定义如下：轻度（意识到体征或症状的存在，但容易耐受）；中度（不适程度足以干扰日常活动）；重度（没有能力工作或不能执行日常活动）。		
† n=每个治疗组中的患者总数。		

中枢神经系统（CNS）事件

在既往未接受治疗患者中（P021），根据具有1个或多个中枢神经系统（CNS）症状（描述见下面）的患者比例进行评估，本品 + 恩曲他滨（+）替诺福韦二吡呋酯组的CNS不良事件显著低于依非韦伦 + 恩曲他滨（+）替诺福韦二吡呋酯组；在第8周、第48周和第96周，累积事件的p值分别为p <0.001、<0.001和<0.001。在第8周时，在接受本品的治疗组，具有1件或多件CNS症状的患者百分比为20.3%，在接受依非韦伦的治疗组为52.1%；在第48周时，分别为26.3%和58.5%；在第96周时，分别为28.8%和60.6%。这些CNS不良事件包括：头晕、失眠、注意力受损、嗜睡、抑郁、梦魇、意识错乱状态、自杀观念、神经系统异常、精神异常、梦异常、自杀企图、急性精神病、谵妄、意识水平降低、幻觉、幻听、成功自杀和重性抑郁。

药物相关不良事件

下面列出的临床不良反应指的是：研究者认为与本品或依非韦伦单用有关，或与恩曲他滨（+）替诺福韦二吡呋酯的联合治疗有关的中、重度反应。

在表3中，报告的为任意治疗组中的既往未接受治疗患者中发生率≥2%的中、重度药物相关临床不良反应。

表3：具有中、重度药物相关*不良事件（在任意一个治疗组中的既往未接受治疗患者中发生率 ≥2%的事件）的患者百分比**

系统器官类别，首选术语	随机试验P021	
	本品 400 mg b.i.d. + 恩曲他滨（+）替诺福韦二吡呋酯 N = 281 %	依非韦伦 600 mg q.h.s. + 恩曲他滨（+）替诺福韦二吡呋酯 N = 282 %
胃肠道异常		
腹泻	1.1	2.8
恶心	2.8	3.5
全身不适和给药部位异常		
乏力	1.8	2.8
神经系统异常		
头晕	1.8	6.4
头痛	3.9	5.0
精神异常		
失眠	3.6	3.9
皮肤和皮下组织异常		
皮疹	0.0	2.8
斑丘疹	0.0	2.5
* 包括至少可能、很可能或极可能与药物相关的不良事件		
** N=每个治疗组中的患者总数		

对于接受本品 + 恩曲他滨（+）替诺福韦二吡呋酯治疗的既往未治疗患者（n=281），将他们的发生率＜2%的药物相关的临床不良反应按照系统器官类别列在了下面。
（常见：≥1/100, <1/10；罕见：≥1/1,000, <1/100）

血液和淋巴系统异常
罕见：淋巴结疼痛、中性粒细胞减少、贫血淋巴结病
耳和迷路异常
罕见：耳鸣、眩晕
胃肠道异常
常见：腹泻、腹痛
罕见：呕吐、上腹痛、消化不良、糜烂性十二指肠炎、胃食管返流疾病、腹胀
全身不适和给药部位异常
常见：乏力、虚弱
罕见：下颌骨肿大
肝胆疾病
罕见：酒精性肝炎
免疫系统异常
罕见：免疫重建综合征
感染与传染病
罕见：带状疱疹、胃肠炎、毛囊炎、淋巴结脓肿
代谢和营养异常
罕见：食欲减退、血胆脂醇过多、体脂肪异常
肌肉骨骼和结缔组织异常
罕见：关节炎、肌痛、肌肉痉挛、颈部疼痛
神经系统异常
常见：头晕
罕见：睡眠过度、嗜睡、记忆损害、失语、注意障碍、震颤
精神异常
常见：梦异常、梦魇、抑郁
罕见：焦虑、精神障碍、意识错乱状态、抑郁、严重抑郁、自杀倾向
肾脏和泌尿系统异常
常见：肾结石
生殖系统和乳腺异常
罕见：勃起功能障碍
皮肤和皮下组织异常
罕见：痤疮、脱发、皮肤损害、脂肪营养不良
严重事件

在临床试验P021中接受本品+恩曲他滨（+）替诺福韦二吡呋酯治疗的既往未接受治疗患者中，报告了下列药物相关严重不良事件：贫血、恶心、免疫重建综合征、精神障碍、自杀倾向、抑郁。

选择的不良事件

在曾接受过本品加OBT治疗和安慰剂加OBT治疗的患者中观察到癌症事件，其中数例为原有癌症复发。癌症的具体类型和发生率符合重度免疫缺陷人群的特征（许多患者的CD4+计数低于50个/mm^3，且大多数曾被诊断为AIDS）。在这些研究中服用本品和服用对照药物而发生癌症的风险是类似的。

在使用本品治疗的患者（见表2）中观察到2～4级肌酸激酶实验室值异常。已报告有肌病和横纹肌溶解的发生。对于肌病或横纹肌溶解风险增加的患者，如同时服用了已知能导致这些疾病的其他药物的患者，需谨慎使用本品。

在曾接受过治疗的患者中，与单用本品不包括darunavir或单用darunavir不包括本品的患者两组相比，接受本品+darunavir的治疗组较易发生皮疹。但是，被认为与药物有关的皮疹发生率三组是相似的。这些皮疹发生程度比较轻并且可以缓解，不会限制治疗；没有由于皮疹而终止治疗的事件。在既往未接受治疗患者中，与依非韦伦+恩典他滨+替诺福韦二吡呋酯组相比，本品+恩典他滨+替诺福韦二吡呋酯组较少发生皮疹。

混合存在状况的病人

混合感染乙肝和/或丙肝病毒的患者

在III期试验中，允许纳入伴有慢性（非急性）活动性乙肝和/或丙肝混合感染的患者曾接受过治疗的（N=114/699或16%）和既往未接受治疗患者（N=34/563或6%），只要其基线肝功能指标没有超过正常值上限的5倍。尽管在两个组的乙肝和/或丙肝混合感染患者亚组中，AST和ALT的异常率稍高，但总的来说，本品的安全性在乙肝和/或丙肝混合感染患者与非乙肝和/或丙肝混合感染患者中基本一致。

儿童的不良反应

2~18岁

在IMPAACT P1066中研究了本品联合其它抗逆转录病毒药物治疗126名接受过抗逆转录病毒治疗的2~18岁儿童和青少年（详见**【儿童用药】**、【药理毒理】和【临床研究】）。126名患者中有96名接受了推荐剂量的本品。

这96名儿童和青少年第24周的药物相关不良反应发生率、种类和严重程度与成人相当。

1名患者发生了药物相关的临床不良反应，包括3级精神运动功能活动过度、行为异常和失眠。1名患者发生了药物相关的2级过敏性皮疹。

1名患者发生了药物相关的严重实验室异常，4级AST和3级ALT。

4周~2岁

IMPAACT P1066研究中，在26例人免疫缺陷病毒感染的4周～2岁婴幼儿人群中研究了艾生特与其它抗逆转录病毒药物联合应用。

在这26个婴幼儿中，截止第48周时的药物相关不良反应发生率、类型和严重程度与成年患者中观察到的相似。

一个患者发生严重的3级药物相关变态反应性皮疹，导致治疗中止。

上市后经验

不考虑因果关系在上市后经验中已报告下列其他不良事件：

血液和淋巴系统障碍
血小板减少症
肝胆疾病
潜在肝疾病和或合并用药患者的肝功能衰竭（有或没有相关的过敏症）
肌肉骨骼和结缔组织疾病
横纹肌溶解症
神经系统疾病
小脑性共济失调
精神异常
抑郁（尤其是在原先存在精神疾病史的患者中），包括自杀观念和行为。
皮肤和皮下组织疾病
Stevens–Johnson综合征，伴有嗜酸性粒细胞增多和全身症状的药物性皮炎（DRESS）。

实验室检查结果

实验室异常

在临床试验P018和P019中接受本品400mg每日两次给药或接受安慰剂（均接受了OBT）的患者中，有关具有选定的2级～4级实验室检查异常、并且与基线相比加重的患者百分比见表4。

表4：曾接受过治疗的患者报告的2至4级选定的实验室异常

实验室参数 首选术语（单位）	范围	随机试验P018和P019 本品 400 mg 每日两次 + OBT（N = 462）	安慰剂 + OBT（N = 237）
血液生化			
空腹（非随机）血糖（mg/dL）			
2级	126 - 250	11.3%	7.5%
3级	251 - 500	2.9%	1.3%
4级	>500	0.0%	0.0%
血清总胆红素			
2级	1.6 ~ 2.5 x ULN	5.6%	3.0%
3级	2.6 ~ 5.0 x ULN	3.0%	2.5%
4级	>5.0 x ULN	0.9%	0.0%
血清天冬氨酸转氨酶			
2级	2.6 ~ 5.0 x ULN	9.5%	8.5%
3级	5.1 ~ 10.0 x ULN	4.3%	3.0%
4级	>10.0 x ULN	0.7%	1.3%
血清丙氨酸转氨酶			
2级	2.6 ~ 5.0 x ULN	10.8%	9.7%
3级	5.1 ~ 10.0 x ULN	4.8%	2.5%
4级	>10.0 x ULN	1.3%	1.7%
血清碱性磷酸酶			
2级	2.6 ~ 5.0 x ULN	2.2%	0.4%
3级	5.1 ~ 10.0 x ULN	0.4%	1.3%
4级	>10.0 x ULN	0.7%	0.4%
血清肌酸激酶			
2级	6.0 ~ 9.9 x ULN	2.6%	2.1%
3级	10.0 ~ 19.9 x ULN	4.1%	2.5%
4级	≥20.0 x ULN	3.0%	1.3%
ULN = 正常值上限			

在P021的接受本品400mg每日两次给药或依非韦伦（均合并恩曲他滨（+）替诺福韦二吡呋酯）的既往未接受治疗成人患者中，具有2～4级选定实验室检查异常、并且与基线相比发生了加重的患者百分比报告于表5。

表 5：既往未治疗患者报告的2~4级选定的实验室检查异常

实验室参数 首选术语（单位）	界限值	随机试验*P021* 本品 400 mg b.i.d. + 恩曲他滨 (+) 替诺福韦二吡呋酯 (N = 281)	依非韦伦 600 mg q.h.s. + 恩曲他滨 (+) 替诺福韦二吡呋酯 (N = 282)
血液化学			
空腹（非随机）血清葡萄糖检查（mg/dL）			
2级	126 - 250	6.6%	6.0%
3级	251 - 500	1.8%	0.8%
4级	>500	0.0%	0.0%
血清总胆红素			
2级	1.6 ~ 2.5 x ULN	4.6%	0.0%
3级	2.6 ~ 5.0 x ULN	0.7%	0.4%
4级	>5.0 x ULN	0.4%	0.0%
血清天冬氨酸转氨酶			
2级	2.6 ~ 5.0 x ULN	7.5%	10.4%
3级	5.1 ~ 10.0 x ULN	4.6%	2.9%
4级	>10.0 x ULN	1.1%	0.4%
血清丙氨酸转氨酶			
2级	2.6 ~ 5.0 x ULN	11.0%	11.8%
3级	5.1 ~ 10.0 x ULN	1.8%	2.2%
4级	>10.0 x ULN	1.8%	0.7%
血清碱性磷酸酶			
2级	2.6 ~ 5.0 x ULN	1.1%	3.2%
3级	5.1 ~ 10.0 x ULN	0.0%	0.7%
4级	>10.0 x ULN	0.4%	0.4%
ULN = 正常值上限			

血脂相对于基线变化

试验P021的空腹血脂的相对于基线变化显示在表6。

表6：P021血脂数值：第240周的血脂相对于基线变化

实验室参数 首选术语（单位）	本品 400 mg b.i.d. N = 207		依非韦伦 600 mg q.h.s. N = 187	
		第240周相对于基线变化		第240周相对于基线变化
	基线均数	平均变化（95% CI）†	基线均数	平均变化（95% CI）†
总胆固醇（mg/dL）‡	158.8	16.0（11.5, 20.6）	157.1	44.0（37.7, 50.4）
HDL–胆固醇（mg/dL）‡	37.9	5.7（4.3, 6.9）	38.4	12.6（10.9, 14.4）
LDL–胆固醇（mg/dL）‡	96.2	9.92（6.1, 13.8）	92.5	25.4（20.1, 30.7）
甘油三酯（mg/dL）‡	128.3	1.5（–9.9, 13.0）	140.6	37.3（14.3, 60.2）
总：HDL–C比值	4.4	–0.2（–0.4, –0.1）	4.4	0.1（–0.3, 0.2）
非–HDL–C（mg/dL）	121.0	10.3（6.13, 14.6）	118.7	31.4（25.1, 37.7）

† 组内95% CI是基于t-分布。
‡ 在第240周进行空腹（非随机）实验室检查。
注意：
本品和依非韦伦均与恩曲他滨（+）替诺福韦二吡呋酯合用。
N = 每个治疗组中至少有一个血脂检测可用的受试者总数。分析是基于所有可用数据。
本品与依非韦伦相比P<0.001，除总：HDL-C比值例（p-值=0.061）和甘油三酸脂（p-值=0.004）。
当数据缺失是因血脂升高所致时（如使用补救治疗），采用末次观察推进法（LOCF）处理缺失数据。

【禁忌】

本品禁用于对本品任何成份过敏的患者。

【注意事项】

严重皮肤和过敏反应

在本品与其他药物（与这些不良反应有关）伴随使用的病人中报告了重度、潜在威胁生命和致死性皮肤反应，包括Stevens-Johnson综合征和中毒性表皮坏死溶解。也报告了以皮疹和全身性症状为特征的过敏反应以及少数器官功能障碍，包括肝衰竭。一旦发生严重皮肤反应或过敏反应体征或症状（包括但不限于严重皮疹或伴随发热的皮疹、全身不适、疲劳、肌肉或关节痛、起疱、口腔损伤、结膜炎、面部水肿、肝炎、嗜酸粒细胞增多和血管神经性水肿），应立即停用本品和其他可疑药物。应监测患者的临床状态，包括肝转氨酶，并进行适当的治疗。在发生严重皮疹后如延迟停用本品或其他可疑药物可能导致威胁生命的反应。

药物相互作用

同时服用拉替拉韦和铝镁抗酸剂会导致拉替拉韦的血药水平降低。不推荐同时服用拉替拉韦与铝和/或镁抗酸剂（见药物相互作用）。

本品与尿苷二磷酸葡糖苷酸转移酶（UGT）1A1的强诱导剂（例如：利福平）合用时，由于这些药物会降低拉替拉韦的血浆浓度，需注意。（见【药物相互作用】）

免疫重建综合征

在治疗初期，抗反转录病毒治疗疗效较好的患者可能对潜伏的或残余的机会性感染产生炎症反应（如非结核分枝杆菌、巨细胞病毒、耶氏肺孢子菌肺炎（PCP）、结核，或带状疱疹水痘病毒的再激活），这可能需要开展进一步的评价和治疗。

报告显示自身免疫疾病（例如甲状腺机能亢进）也发生在免疫重建中，然而，报告的发病时间更多变，这些事件能够在治疗开始后数个月发生。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

抗反转录病毒妊娠登记

为监测暴露本品的妊娠患者母体–胎儿结局，创建了一项国际抗反转录病毒妊娠登记项目。鼓励医生通过电子邮件 SM_APR@APRegistry.com或传真+1–910–256–0637 对患者进行登记（在美国和加拿大请拨 1–800–258–4263）。

风险总结

大约2700例妊娠期内暴露于400mg每日两次剂量的拉替拉韦（包括约1000例孕早期暴露）的现有前瞻性数据显示，流产、死胎/死产或先天性缺陷（包括神经管缺陷）率与一般人群中的背景发生率无差异（参见人体数据）。

在大鼠和家兔的动物生殖试验中，在器官形成期间经口给予拉替拉韦（该经口给药剂量所产生的暴露量最高大约为人体最大推荐剂量（MRHD）1200 mg的4倍）时，未观察到不良发育结局的证据（参见动物数据）。

人体数据

从抗反转录病毒妊娠登记（APR）（870例报告）、临床试验和上市后数据中，共获得的1166例妊娠期内暴露于拉替拉韦的前瞻性报告，其中1096例报告有活产婴儿。这些报告包括586例孕早期暴露（386例于围受孕期暴露）。总体而言，拉替拉韦暴露后的自然流产和死胎/死产率分别为3.5%（95% CI：2.5%至4.7%）和1.0%（95% CI：0.5%至1.7%）。一般人群中的背景自然流产和死胎/死产率分别为10–20%和1–3%。孕早期暴露于拉替拉韦之后的先天性缺陷率为2.3%（95% CI：1.2%至4.0%），孕中期或孕晚期暴露于拉替拉韦之后的先天性缺陷率为4.2%（95% CI：2.7%至6.2%）。在美国亚特兰大主要城市先天性缺陷计划（MACDP）的美国参考人群中，背景出生缺陷率为2.7%。

两个欧洲队列报告了其他前瞻性数据，包括1578例妊娠期内暴露于拉替拉韦（440例于围受孕期暴露）。欧洲人群登记网络报告EU人群的先天缺陷背景发生率为2.5%，与之相比，暴露于拉替拉韦的先天性缺陷率未增加。

综合所有前瞻性数据，与一般人群中的背景发生率相比，拉替拉韦暴露后神经管缺陷率未增加（在约800例围受孕期暴露于拉替拉韦的报告中，未报告有活产婴儿发生神经管缺陷）。全世界范围内，神经管缺陷的发生率估计为0.09%–0.16%。

动物数据

在家兔（剂量达1000mg/kg/天）和大鼠（剂量达600mg/kg/天）中开展了发育毒性试验，在大鼠进行了产前、围产期和产后生殖毒性研究评价。这些试验采用的最大剂量在这些动物中所产生的全身暴露量大约是人临床推荐剂量暴露量的3到4倍。在家兔中没有发现任何与治疗相关的体表、内脏或骨骼变化。以600mg/kg/天的剂量给药时，大鼠赘生肋骨的发生率高于对照组且与治疗相关（暴露量为人体推荐剂量暴露量的4.4倍）。在家兔和大鼠中均未发现任何与治疗相关的对胚胎/胎儿生存率或胎儿体重的影响。

大鼠以600mg/kg/天的母体剂量给药，用药后1小时和24小时，胎鼠的平均血药浓度大约分别比母体血药浓度高1.5至2.5倍。家兔以1000mg/kg/天的母体剂量给药，用药后1小时和24小时，胎兔的平均血药浓度大约都为母体平均血药浓度的2%。毒代动力学试验证实在大鼠和家兔中均存在药物经胎盘转运。

目前尚不清楚人乳中是否分泌有拉替拉韦。但已证实哺乳期大鼠的乳汁中分泌有拉替拉韦。大鼠以600mg/kg/天的母体剂量给药时，药物在乳汁中的平均浓度大约为母体血药浓度的3倍。建议服用本品的患者不要哺乳。此外，建议感染了HIV的母亲不要进行母乳喂养，以避免婴儿产后感染HIV的风险。

【儿童用药】

已经在开放性、多中心临床研究（IMPAACT P1066）中评价了艾生特在4周～18岁人免疫缺陷病毒I型感染的婴儿、儿童和青少年中的安全性、耐受性、药代动力学特征和有效性。观察到的安全性特征与成人中观察到的相似。4周及以上儿童剂量建议见【用法用量】。小于4周的婴儿中艾生特安全性和给药剂量资料尚未明确。

【老年用药】

本品临床试验尚未纳入足够样本量的65岁及65岁以上的老年患者，因此目前还不能确定老年患者对本品的反应是否与青年患者不同。其他已报告的临床使用经验尚未发现老年患者与青年患者之间的有效性差异。通常对于老年患者应慎重选择剂量，因为在老年患者中，肝、肾、心功能下降，合并症或其他药物治疗的出现频率会更高。

【药物相互作用】

拉替拉韦并非细胞色素P450（CYP）酶的底物，在体外不会对CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6或CYP3A产生任何抑制作用（IC_{50}>100μM）。此外，体外拉替拉韦也不会诱导CYP3A4。与咪达唑仑的药物间相互作用试验显示，拉替拉韦对CYP3A4的敏感底物咪达唑仑不会产生任何有意义的药代动力学影响，这证实了拉替拉韦不太可能会影响体内经CYP3A4代谢的药物的药代动力学特征。

同样，拉替拉韦并非所测试的UDP-葡萄糖醛酸转移酶（UGTs）UGT1A1、UGT2B7的抑制剂（IC_{50}>50μM），拉替拉韦也不会抑制由P-糖蛋白介导的转运过程。基于上述数据，本品可能不会影响作为上述酶类或P-糖蛋白底物的药物（如蛋白酶抑制剂、NNRTIs、美沙酮、阿片类镇痛药、他汀类药物、唑类抗真菌药物、质子泵抑制剂和抗勃起功能障碍药物）的药代动力学特征。

基于体内、体外试验，拉替拉韦主要经UGT1A1介导的葡萄糖醛酸化途径代谢清除。

与UGT1A1强诱导剂，如利福平（许多药物代谢酶的诱导剂）联用时，本品的血药浓度会下降。当本品和利福平或其他UGT1A1强诱导剂合用时需谨慎（见【注意事项】）。尚不知药物代谢酶的其他强诱导剂，例如苯妥英和苯巴比妥对UGT1A1的影响。而本品的推荐剂量可与其他诱导作用较弱的药物（如依非韦伦、奈韦拉平、利福布汀、皮质类固醇激素、连翘、吡格列酮）联用。

与已知的UGT1A1强抑制剂（如阿扎那韦）联用时，本品的血药浓度会上升。但上升幅度不大，且临床试验显示与上述抑制剂的联合治疗耐受性良好，故无需调整剂量。

同时服用拉替拉韦和包含二价金属阳离子的抗酸剂可能会通过螯合作用降低拉替拉韦的吸收，致使拉替拉韦的血药水平降低。在拉替拉韦给药的6小时内服用铝镁抗酸剂会显著降低拉替拉韦的血药水平。所以不推荐同时服用拉替拉韦以及含铝和/或镁的抗酸剂。同时服用拉替拉韦和碳酸钙抗酸剂会降低拉替拉韦的血药水平。然而，这种相互作用不认为具有临床意义。所以，当同时服用拉替拉韦和含碳酸钙的抗酸剂时，不推荐进行剂量调整。基于在高pH值时本品会增加溶解度，与已知的增加胃pH值的药物（如奥美拉唑）合用时，本品的血浆浓度可能会增加。在方案018和019研究中观察到，同时服用本品和质子泵抑制剂或H2阻滞剂的病人，相对于没有同时服用质子泵抑制剂或H2阻滞剂的病人的安全性情况是相似的。基于这些数据，质子泵抑制剂和H2阻滞剂与本品合用不需要调整剂量。

拉替拉韦对其他药物药代动力学的影响

在药物间相互作用试验中，拉替拉韦对下列药物的药代动力学没有产生任何有临床意义的影响：激素类避孕药、美沙酮、泰诺福韦、咪达唑仑、拉米夫定、etravirine和darunavir/利托那韦（ritonavir）联合用药和波普瑞韦。在多剂量给药的药物相互作用试验中，当与本品合用和不与本品合用时比较，乙炔基雌二醇和Norelgestromin的AUC分别是98%和114%。在多次给药的药物间相互作用试验中，与拉替拉韦联用时替诺福韦二吡呋酯的AUC和谷浓度分别是替诺福韦二吡呋酯单药治疗时的90%和87%。在其他药物间相互作用试验中，与拉替拉韦联用时咪达唑仑的AUC是咪达唑仑单药治疗时的92%。在一项II期试验中，无论与拉替拉韦或依非韦伦联用，拉米夫定的药代动力学特征均相似。

其他药物对拉替拉韦药代动力学的影响

在药物间相互作用试验中，阿扎那韦、依非韦伦、利托那韦、替诺福韦二吡呋酯和替拉那韦/利托那韦对拉替拉韦的药代动力学没有产生任何有临床意义的影响。利福平这种药物代谢酶的强诱导剂可降低拉替拉韦的谷浓度。

铝镁抗酸剂显著降低拉替拉韦的血药水平。不推荐同时服用拉替拉韦以及含铝和/或镁的抗酸剂。

所有的相互作用研究都是在成人中进行的。药物间的相互作用详见表7。

表7：在成人中其他药物对拉替拉韦药代动力学的影响

合用药物	合用药物的剂量/给药方案	拉替拉韦的剂量/给药方案	联合/非联合用药时拉替拉韦药代动力学参数的变化比值（90%置信区间）；无影响 = 1.00			
			n	C_{max}	AUC	C_{min}
氢氧化铝镁抗酸剂	20mL 与拉替拉韦同时给药 单次给药	400 mg 每日两次	25	0.56 (0.42, 0.73)	0.51 (0.40, 0.65)	0.37 (0.29, 0.48)
	20mL 服用拉替拉韦之前 2小时 单次给药		23	0.49 (0.33, 0.71)	0.49 (0.35, 0.67)	0.44 (0.34, 0.55)
	20mL 服用拉替拉韦之后 2小时 单次给药		23	0.78 (0.53, 1.13)	0.70 (0.50, 0.96)	0.43 (0.34, 0.55)
	20mL 服用拉替拉韦之前 6小时 单次给药		16	0.90 (0.58, 1.40)	0.87 (0.64, 1.18)	0.50 (0.39, 0.65)
	20 mL 服用拉替拉韦之后 6小时 单次给药		16	0.90 (0.58, 1.41)	0.89 (0.64, 1.22)	0.51 (0.40, 0.64)
阿扎那韦（atazanavir）	每日400 mg	100 mg，单次给药	10	1.53 (1.11, 2.12)	1.72 (1.47, 2.02)	1.95 (1.30, 2.92)
阿扎那韦（atazanavir）/利托那韦（ritonavir）	每日 300 mg/100mg	400 mg，每日两次	10	1.24 (0.87, 1.77)	1.41 (1.12, 1.78)	1.77 (1.39, 2.25)

波普瑞韦（boceprevir）	800 mg，每日三次	400 mg，单次给药	22	1.11 (0.91~1.36)	1.04 (0.88~1.22)	0.75 (0.45~1.23)
碳酸钙抗酸剂	3000 mg 单次给药	400 mg，每日两次	24	0.48 (0.36, 0.63)	0.45 (0.35, 0.57)	0.68 (0.53, 0.87)
darunavir/利托那韦（ritonavir）	600 mg/100 mg 每日两次	400 mg，每日两次	6	0.67 (0.33~1.37)	0.71 (0.38~1.33)	1.38 (0.16~12.12)
依非韦伦（efavirenz）	每日600mg	400mg，单次给药	9	0.64 (0.41, 0.98)	0.64 (0.52, 0.80)	0.79 (0.49, 1.28)
etravirine	200 mg 每日两次	400 mg，每日两次	19	0.89 (0.68, 1.15)	0.90 (0.68, 1.18)	0.66 (0.34, 1.26)
奥美拉唑	每日 20mg	400mg 单次给药	14 (10 for AUC)	4.15 (2.82, 6.10)	3.12 (2.13, 4.56)	1.46 (1.10, 1.93)
利福平	每日600 mg	400 mg，单次给药	9	0.62 (0.37, 1.04)	0.60 (0.39, 0.91)	0.39 (0.30, 0.51)
利福平	每日600 mg	800 mg，每日两次	14	1.62* (1.12, 2.33)	1.27* (0.94, 1.71)	0.47* (0.36, 0.61)
利托那韦（ritonavir）	100mg，每日两次	400mg，单次给药	10	0.76 (0.55, 1.04)	0.84 (0.70, 1.01)	0.99 (0.70, 1.40)
替诺福韦二吡呋酯（tenofovir disoproxil fumarate）	每日300mg	400mg，每日两次	9	1.64 (1.16, 2.32)	1.49 (1.15, 1.94)	1.03 (0.73, 1.45)
替拉那韦（tipranavir）/利托那韦（ritonavir）	500 mg/200 mg，每日两次	400 mg，每日两次	15 (14 for Cmin)	0.82 (0.46, 1.46)	0.76 (0.49, 1.19)	0.45 (0.31, 0.66)

*与只服用400mg每日两次比较

【药物过量】

目前尚无有关如何处理本品用药过量的具体信息。在I期试验中，本品单次给药的剂量高达1600mg，多次给药的剂量高达800mg每日两次，均未发现任何毒性证据。在II期/III期试验中，本品的剂量偶然达到每日1800mg时，也未发现任何毒性证据。基于现有数据，拉替拉韦单药治疗剂量达800mg每日两次和与其他药物联用使其暴露量增加50%至70%时（如替诺福韦二吡呋酯和阿扎那韦），耐受性均良好。拉替拉韦的治疗范围广；因此，因用药过量导致毒性的可能性不大。

一旦出现用药过量，应采取标准的支持性措施，如清除消化道内尚未吸收的药物，同时进行临床监测（包括心电图检查），必要时予以支持性治疗。目前尚不清楚本品的可透析程度。

【临床试验】

临床研究概要

本品的持久有效性证据是基于：两项随机、双盲、安慰剂对照试验，即BENCHMRK 1和BENCHMRK 2（试验方案018和019）96周数据的分析（这两项试验均是在曾接受过抗反转录病毒治疗的成年HIV-1感染者中进行的）以及一项随机、双盲、活性对照试验的240周数据分析，即STARTMRK（P021），这项试验在初次治疗的人免疫缺陷病毒I型感染成年患者中进行的。

曾接受过治疗的患者

BENCHMRK 1和BENCHMRK 2是III期试验，受试对象为16岁及16岁以上的HIV感染者且有证据表明对3类抗反转录病毒治疗（NRTIs、NNRTIs、PIs）每一类中至少一种药物耐药，试验目的是评价本品400mg每日两次与优化背景疗法（OBT）联用的安全性和抗反转录病毒活性，对照组为优化背景疗法（OBT）。根据患者对PI的耐药程度（1PI vs. >1PI）以及OBT中是否使用了恩夫韦肽进行随机化分层。随机分组前，研究者基于患者的基因型/表型耐药性检测结果和既往抗反转录病毒治疗（ART）用药史制定OBT。

表8列出了服用本品400mg每日两次组患者和服用安慰剂组患者的人口统计学特征。

表8：基线特征

BENCHMRK 1和2 汇总数据	本品 400 mg 每日两次 + OBT（N = 462）	安慰剂 + OBT（N = 237）
性别 n（%）		
男性	405（87.7）	210（88.6）
女性	57（12.3）	27（11.4）
种族 n（%）		
白种人	301（65.2）	173（73.0）
黑种人	65（14.1）	26（11.0）
亚洲人	16（3.5）	6（2.5）
西班牙人	53（11.5）	19（8.0）
其他	27（5.8）	13（5.5）
年龄（岁）		
中位数（最小值，最大值）	45.0（16，74）	45.0（17，70）
CD4 细胞计数		
中位数（最小值，最大值），个/mm³	119（1，792）	123（0，759）
≤50个/mm³，n（%）	146（31.6）	78（32.9）
50< 和≤200个/mm³，n（%）	173（37.4）	85（35.9）
血浆 HIV RNA		
中位数（最小值，最大值），log_{10} copies/mL	4.8（2.3 to 5.9）	4.7（2.3 to 5.9）
>100，000 copies/mL，n（%）	165（35.7）	78（32.9）
AIDS病史 n（%）		
是	427（92.4）	215（90.7）
既往ART用药史，中位数（第一四分位数，第三四分位数）		
ART使用年限	10.1（7.3，12.1）	10.2（7.9，12.4）
ART药物数量	12.0（9，15）	12.0（9，214）
肝炎病毒混合感染† n（%）		
不伴乙肝或丙肝	385（83.3）	200（84.4）
仅伴乙肝	36（7.8）	7（3.0）
仅伴丙肝	37（8.0）	28（11.8）
乙肝和丙肝混合感染	4（0.9）	2（0.8）
分层 n（%）		
OBT中是否使用恩夫韦肽	175（37.9）	89（37.6）
对 ≥ 2种PI耐药	447（96.8）	226（95.4）

† 乙肝表面抗原阳性或丙肝抗体阳性。

表9比较了服用本品 400 mg 每日两次组患者和服用对照组患者基线下优化背景疗法的特征。

表9：基线下优化背景疗法的特征

BENCHMRK 1和 2 汇总数据	本品 400 mg 每日两次 + OBT（N = 462）	安慰剂 + OBT（N = 237）
OBT中ARTs药物的数量		
中位数（最小值，最大值）	4.0（1，7）	4.0（2，7）
根据表型耐药性检测OBT中活性PI的数量†		
0	165（35.7）	96（40.5）
1种或1种以上	278（60.2）	137（57.8）
表型敏感性评分（PSS）‡		
0 分	67（14.5）	43（18.1）
1 分	144（31.2）	71（30.0）
2 分	142（30.7）	66（27.8）
3 分或3分以上	85（18.4）	48（20.3）
基因型敏感性评分（GSS）‡		
0 分	116（25.1）	65（27.4）
1 分	177（38.3）	95（40.1）
2 分	111（24.0）	49（20.7）
3分或3分以上	51（11.0）	23（9.7）

† 对于从未使用过darunavir的患者在OBT中使用darunavir计为一种活性PI。

‡ 表型敏感性评分（PSS）和基因型敏感性评分（GSS）定义为基于表型/基因型耐药性检测结果，患者的病毒株对OBT中口服ARTs药物分别表现出表型敏感性和基因型敏感性的总数。GSS和PSS评分中，对于从未使用过恩夫韦肽的患者在OBT中使用恩夫韦肽计为OBT中的一种活性药物。同样，对于从未使用过darunavir的患者在OBT中使用darunavir计为OBT中的一种活性药物。

表10显示根据试验BENCHMRK 1和2的汇总数据，列出了699名随机入组，接受本品推荐剂量400 mg 每日两次或对照药治疗的患者在试验第48周和第96周的结果。

表 10：试验第48周和第96周各治疗组的结果

随机研究 方案 018和019	**第48周结果**		**第96周结果**	
	本品 400 mg 每日两次 (N = 462) n (%)	**安慰剂 (N = 237) n (%)**	**本品 400 mg 每日两次 (N = 462) n (%)**	**安慰剂 (N = 237) n (%)**
HIV RNA 低于400 copies/mL的患者*	332（72.3）	88（37.1）	283（61.5）	67（28.3）
HIV RNA 低于50 copies/mL的患者*	285（62.1）	78（32.9）	262（57.0）	62（26.2）
HIV RNA下降大于1 Log_{10} 或HIV RNA低于400 copies/mL的患者*	348（75.8）	94（39.7）	294（63.9）	69（29.1）
平均HIV RNA相对于基线变化（Log_{10} copies/mL）*	–1.71	–0.78	–1.51	–0.60
平均CD4细胞计数相对于基线变化（细胞/mm³）*	109.4	44.6	123.4	48.9
病毒学失败者（确认）†	105（22.7）	134（56.5）	150（32.5）	148（62.4）
无反应	12（2.6）	72（30.4）	12（2.6）	72（30.4）
反弹¶	93（20.1）	62（26.2）	138（29.9）	76（32.1）
死亡‡	10（2.2）	6（2.5）	13（2.8）	6（2.5）
裁定的艾滋病定义条件（ADC）‡	17（3.7）	11（4.6）	18（3.9）	11（4.6）
由于临床不良事件引起的治疗中止‡	10（2.2）	7（3.0）	16（3.5）	10（4.2）
由于实验室不良事件引起的治疗中止‡	1（0.2）	0（0.0）	1（0.2）	0（0.0）
由于其他原因引起的治疗中止‡§	11（2.4）	4（1.7）	38（8.2）	19（8.0）

* 处理漏失值的方法：对于二元终点（比例），未完成者=失败。对于log_{10} HIV RNA的较基线的变化和较CD4细胞计数基线的变化，观测到的失败（OF）方法假设基线值被结转到了由于疗效不足而中止指定治疗的患者身上。

† 病毒学失败：把在16周之前HIV RNA下降未达到>1.0 log_{10} 或者HIV RNA未达到<400 copies/mL的患者界定为未响应者；或者把符合下面情况的患者界定为病毒学反弹：（a）在初次反应HIV RNA<400 copies/mL后，HIV RNA >400 copies/mL（两次间断的治疗至少间隔1周），或（b）在HIV RNA最低点水平之上增长>1.0 log_{10}（两次间断的治疗至少要间隔1周）。

‡ 第48周的结果至少包括48周的数据。第96周的结果至少包括到第96周的数据。

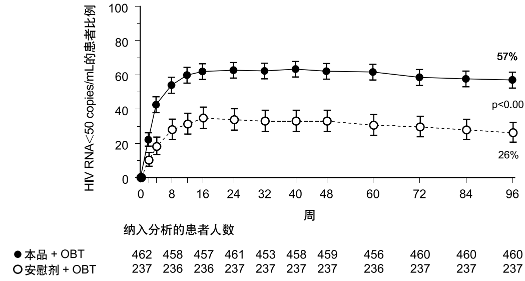
§ 包括失访，患者撤销同意，不依从，违背方案以及其他原因上。

注意：在优化背景治疗时要同时服用艾生特（ISENTRESS）和安慰剂。

N = 每个治疗组的患者数量。

不同时间点下达到HIV RNA<50copies/mL的患者比例（95%置信区间）参见图1，未完成者=失败者（NC=F）。

图1 不同时间点下HIV RNA <50 copies/mL的患者比例（95%CI）（NC=F）



按基线基因型和表型敏感性评分结果划分，试验第96周各治疗组的病毒学反应参见表 11。

表11：按基线基因型和表型敏感性评分结果划分†，试验第96周各治疗组的病毒学反应

BENCHMRK 1和2 汇总数据	**本品 400 mg 每日两次 + OBT（N =462）**			**安慰剂 + OBT（N =237）**		
	n	第96周HIV RNA <400 copies/mL的患者比例	第96周HIV RNA <50 copies/mL的患者比例	n	第96周HIV RNA <400 copies/mL的患者比例	第96周HIV RNA <50 copies/mL的患者比例
表型敏感性评分（PSS）‡						
0分	63		48	43	5	5
1分		51	65	68	26	24
2分	131		69	60	37	35
3分或3分以上		69	54	40	53	48
基因型敏感性评分（GSS）‡						
0分	111				5	5
1分		46	41	64	31	28
2分	160				61	61
3分或3分以上		76	72	89	48	38

† 观测到的失败方法

‡ 表型敏感性评分（PSS）和基因型敏感性评分（GSS）定义为基于表型/基因型耐药性检测结果，患者的病毒株对OBT中口服ARTs药物分别表现出表型敏感性和基因型敏感性的总数。GSS和PSS评分中，对于从未使用过恩夫韦肽的患者在OBT中使用恩夫韦肽计为OBT中的一种活性药物。同样，对于从未使用过darunavir的患者在OBT中使用darunavir计为OBT中的一种活性药物。

拉替拉韦替换洛匹那韦/利托那韦治疗抑制期患者

SWITCHMRK1&2研究的评估对象为接受洛匹那韦200 mg/利托那韦50mg口服每日两次，同时联合至少2种逆转录酶抑制剂抑制疗法的HIV感染患者（筛查HIV RNA<50copies/ml，稳定时间>3周）。研究对象按照1:1的比例随机分为两组，一组继续服用洛匹那韦/利托那韦2片每日两次，或另一组使用本品400mg每日两次取代洛匹那韦/利托那韦继续治疗（分别是n=174 和n=178）。之前病毒学治疗失败的患者未被排除，之前接受的抗病毒治疗亦未加以限制。

24周之后进行了主要疗效分析，经比较本品组未显示非劣效于洛匹那韦/利托那韦组，研究终止。两项研究中第24周的结果显示本品组和洛匹那韦/利托那韦组病毒RNA抑制维持低于50copies/mL的比例分别为84.4%和90.6%，（未完成者＝治疗失败者）。两组中入组前没有治疗失败经历患者的病毒缓解率亦接近。

既往未治疗患者

STARTMRK是一项III期试验，目的是在HIV RNA >5000 copies/mL的既往未接受治疗HIV感染患者中评估本品 400 mg b.i.d. + 恩曲他滨（+）替诺福韦二吡呋酯的安全性和抗反转录病毒活性，并与依非韦伦+恩曲他滨（+）替诺福韦二吡呋酯进行比较。根据筛选时的HIV RNA水平（≤50,000 copies/mL；和>50,000copies/mL）和肝炎状态，对随机化进行分层。

表12显示的为本品 400 mg b.i.d组及依非韦伦组患者的人口统计学特征。

表12：患者的基线特征

	本品 400 mg b.i.d.（N = 281）	依非韦伦 600 mg q.h.s.（N = 282）	总计（N = 563）
性别 n (%)			
男	227（80.8）	231（81.9）	458（81.3）
女	54（19.2）	51（18.1）	105（18.7）
种族 n (%)			
白人	116（41.3）	123（43.6）	239（42.5）
黑人	33（11.7）	23（8.2）	56（9.9）
亚洲人	36（12.8）	32（11.3）	68（12.1）
西班牙裔	60（21.4）	67（23.8）	127（22.6）
美国土著人	1（0.4）	1（0.4）	2（0.4）
混血	35（12.5）	36（12.8）	71（12.6）
地区 n (%)			
拉丁美洲	99（35.2）	97（34.4）	196（34.8）
东南亚	34（12.1）	29（10.3）	63（11.2）
北美洲	82（29.2）	90（31.9）	172（30.6）
EU/澳大利亚	66（23.5）	66（23.4）	132（23.4）
年龄（岁）			
18–64 n (%)	279（99.3）	278（98.6）	557（98.9）
≥65 n (%)	2（0.7）	4（1.4）	6（1.1）
均数 (SD)	37.6（9.0）	36.9（10.0）	37.2（9.5）
中位数（最小值，最大值）	37.0（19 ~ 67）	36.0（19 ~ 71）	37.0（19 ~ 71）
CD4细胞计数（细胞/µL）			
N†	281	281	562
均数 (SD)	218.9（124.2）	217.4（133.6）	218.1（128.8）
中位数（最小值，最大值）	212.0（1 ~ 620）	204.0（4 ~ 807）	207.5（1 ~ 807）
血浆HIV RNA（log_{10} copies/mL）			
N†	281	282	563
均数 (SD)	5.0（0.6）	5.0（0.6）	5.0（0.6）
中位数（最小值，最大值）	5.1（2.6 ~ 5.9）	5.0（3.6 ~ 5.9）	5.0（2.6 ~ 5.9）
血浆HIV RNA（copies/mL）			
N†	281	282	563
几何均数	103,205	106,215	104,702
中位数（最小值，最大值）	114,000（400 ~ 750,000）	104,000（4,410 ~ 750,000）	110,000（400 ~ 750,000）
AIDS史 n (%)			
是	52（18.5）	59（20.9）	111（19.7）
分层 n (%)			
筛选时的HIV RNA≤50,000	75（26.7）	80（28.4）	155（27.5）
乙肝或丙肝阳性‡	18（6.4）	16（5.7）	34（6.0）
病毒亚型 n (%)			
Clade B	219（77.9）	230（81.6）	449（79.8）
非-Clade B§	59（21.0）	47（16.7）	106（18.8）
缺失	3（1.1）	5（1.8）	8（1.4）
基线血浆HIV RNA† n（%）			
≤50,000 copies/mL	79（28.1）	84（29.8）	163（29.0）
>50,000 copies/mL	202（71.9）	198（70.2）	400（71.0）
≤100,000 copies/mL	127（45.2）	139（49.3）	266（47.2）
>100,000 copies/mL	154（54.8）	143（50.7）	297（52.8）
基线CD4细胞计数 n（%）			
≤50 细胞/mm³	27（9.6）	31（11.0）	58（10.3）
>50 细胞/mm³ 但≤200 细胞/mm³	104（37.0）	105（37.2）	209（37.1）
>200 细胞/mm³	150（53.4）	145（51.4）	295（52.4）
缺失	0（0.0）	1（0.4）	1（0.2）

† 排除了具有缺失结果的患者。

‡ E有乙肝表面抗原证据，或根据丙肝病毒的聚合酶链反应（PCR）定量检查，有HCV RNA证据。

§ 非Clade B亚型（患者数量）：Clade A（4）、A/C（1）、A/G（2）、A1（1）、AE（29）、AG（12）、BF（6）、C（37）、D（2）、F（2）、F1（5）、G（2）、复合型（3）

注意：

本品和依非韦伦均为与恩曲他滨（+）替诺福韦二吡呋酯合用。

N = 每组的患者数量。

n（%）= 每个亚类中的患者数量（%）。

在240周的分析中，基于病毒学和免疫学的疗效，本品疗法优于依非韦伦疗法。第48周和240周的STARTMRK结果显示在表13中。

表13: 各组的第48周和第240周结果*

随机化研究 试验方案021	**第48周**			**第240周**		
	本品400 mg 每日两次（N＝281）n（%）	**依非韦伦 睡前600 mg（N＝282）n（%）**	**区别（本品－依非韦伦）（CI†）**	**本品400 mg 每日两次（N＝281）n（%）**	**依非韦伦 睡前600 mg（N＝282）n（%）**	**区别（本品－依非韦伦）（CI†）**
HIV RNA 低于50 copies/mL 的患者*†	241（86.1）	230（81.9）	4.2%（-1.9, 10.3）	198（71.0）	171（61.3）	9.5（1.7, 17.3）%
HIV RNA 低于400 copies/mL 的患者*†	252（90.0）	241（85.8）	4.1%（-1.3, 9.7）	206（73.8）	181（64.9）	8.8（1.2, 16.4）%
平均CD4细胞计数相对于基线变化 (细胞/mm³) †	189.1	163.3	25.8（4.4, 47.2）	373.7	311.6	62.1（21.9, 102.2）
病毒学失败者‡（>50）	27（9.6）	39（13.8）		55（19.6）	59（20.9）	
无反应者	10（3.6）	24（8.5）		10（3.6）	24（8.5）	
反弹	17（6.0）	15（5.3）		45（16.0）	35（12.4）	
死亡	2（0.7）	0（0.0）		5（1.8）	5（1.8）	
由于临床不良事件终止	8（2.8）	17（6.0）		14（5.0）	25（8.9）	
由于实验室不良事件终止	0（0.0）	1（0.4）		0（0.0）	3（1.1）	
由于其他原因终止§	12（4.3）	15（5.3）		51（18.1）	60（21.3）	

* 如果95% CI在反应比例上关于差异的下限高于12个百分点，那么就可以得出结论：艾生特（ISENTRESS）不劣效于依非韦伦（efavirenz）。可以得出进一步的结论：如果下限超过零，那么艾生特（ISENTRESS）就要优于依非韦伦。

† 处理漏失值的方法：对于二元终点（比例），未完成者=失败。对于CD4细胞计数的基线变化，观测到的方法假设基线值失败被结转到了由于疗效不足而中止指定治疗的患者身上。

‡ 病毒学失败：把符合下面条件的患者界定为无反应者（1）提前中止研究治疗的患者在中止治疗时，HIV RNA > 50 copies/mL或（2）在第24周时HIV RNA > 50copies/mL或初始反应（HIV RNA < 50 copies/mL）后出现病毒学反弹（HIV RNA > 50 copies/mL）（两次间断治疗至少间隔1周）。

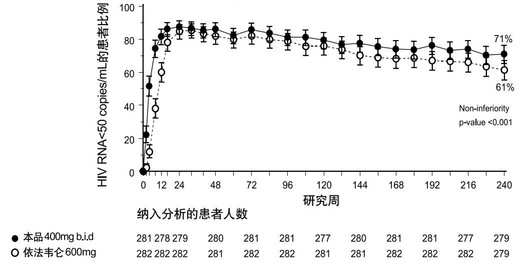
§ 包括失访，患者撤销同意，不依从，违背方案以及其他原因上。

注意：艾生特（ISENTRESS）和 依非韦伦要与 TRUVADATM.联合用药。

n（%）= 每类患者的数量（比例）。

在图2中，显示的为各治疗组在不同时间血浆HIV RNA <50copies/mL的患者比例。本品治疗患者实现的病毒抑制（HIV RNA<50 copies/mL）早于EFV治疗者。在第240周治疗时，本品组71%及对照剂中61%的患者实现了HIV RNA <50copies/mL（NC=F法）。

图2 在不同时间时HIV RNA <50 copies/mL（95% CI）的患者比例（NC=F法）



在初治患者身上进行的抗逆转录病毒联合疗法的STARTMRK试验证实：艾生特（ISENTRESS）和恩曲他滨（+）替诺福韦二吡呋酯联合用药与依非韦伦和恩曲他滨（+）替诺福韦二吡呋酯联合用药在人口统计学和基线预后因素上的病毒学和免疫学有效性一致。人口统计学和基线预后因素包括：基线血浆HIV RNA水平>100,000 copies/mL，基线CD4细胞≤50个细胞/mm³，人口统计学群组（包括年龄，性别，地区和种族），病毒性肝炎合并感染情况（乙型和/或丙型肝炎）和病毒亚型（把非B型作为一组与B型相比）。

在所有HIV亚型中观测到了艾生特（ISENTRESS）的有效性一致，B亚型和非B亚型患者的有效性分别为89.6%（155/173）和87.0%（40/46）。同时患者在第240周时的HIV RNA<50 copies/mL（观测到的失败（OF）方法）。

至240周治疗时，本品对血脂有极轻微的影响，总胆固醇、HDL-C、LDL-C、甘油三酯和非-HDL-C轻度升高。在总胆固醇、HDL-C、LDL-C、甘油三酯和非HDL-C方面，依非韦伦组的相对于基线平均变化显著更大。（见实验室检查发现，血脂的相对于基线变化）。

儿科患者

2~18岁

IMPAACT P1066是一个评价拉替拉韦在人免疫缺陷病毒感染儿童中的药代动力学特征、安全性、耐受性和疗效的I/II期开放性、多中心临床研究。该研究招募了126个2 ~ 18岁曾经治疗过的儿童和青少年参加。患者按照年龄分层，开始招募青少年受试者，然后依次招募更小的儿童受试者。患者按照年龄招募进入队列，接受以下剂型：队列I（12 ~ 18岁），400mg片剂；队列IIa（6 ~ 12岁），400mg片剂；队列IIb（6 ~ 12岁），咀嚼片；队列III（2 ~ 6岁），咀嚼片。拉替拉韦与优化背景治疗方案一起服用。

最初剂量探索阶段包括密集采血型药代动力学评价。剂量根据达到类似成人中所观察到的拉替拉韦血浆暴露剂量和低谷浓度、以及可接受的短期安全性进行选择。剂量选择后，再招募受试者进行长期安全性、耐受性和疗效评价。126个受试者中，有96个接受推荐剂量的艾生特。

这96个受试者中位数年龄13（范围2 ~ 18）岁，51%为女童，34%为白人、59%为黑人。基线时，平均血浆人免疫缺陷病毒I型核糖核酸为4.3log10拷贝/ml，中位数CD4细胞计数为481细胞/mm³（范围：0-2361）和中位数CD4百分比为23.3%（范围：0-44）。总体上，8%基线时血浆人免疫缺陷病毒I型核糖核酸＞100,000拷贝/ml，59%属于美国疾病预防和控制中心HIV临床分类B类或C类。大部分受试者以前至少使用一种非核苷类逆转录酶抑制剂（78%）或一种蛋白酶抑制剂（83%）。

93个（97%）2 ~18岁受试者完成了24周治疗（3个由于不依从中止治疗）。在第24周时，有54%达到人免疫缺陷病毒核糖核酸＜50拷贝/ml；66%达到人免疫缺陷病毒核糖核酸＜400拷贝/ml。平均CD4计数（百分比）从基线到第24周增加了119细胞/mm³（3.8%）。

4周 ~ 2岁

IMPAACT P1066还招募4周 ~ 2岁、以前接受抗逆转录病毒疗法作为阻断母婴传播（PMTCT）预防措施和/或作为治疗HIV感染的联合抗逆转录病毒疗法的HIV感染婴儿和幼儿（队列IV和队列V）。拉替拉韦干混悬剂与优化背景治疗方案联合服用，不考虑饮食情况。

26个受试者中位数年龄28周（范围：4-100），35%为女童，85%为黑人、8%为白人。基线时平均血浆人免疫缺陷病毒I型核糖核酸为5.7log10拷贝/ml（范围：3.1-7），中位数CD4细胞计数为1400细胞/mm³（范围：131-3648），中位数CD4百分比为18.6%（范围：3.3-39.3）。总体上，有69%基线时血浆人免疫缺陷病毒I型核糖核酸＞100,000拷贝/ml，23%属于美国疾病预防和控制中心HIV临床分类B类或C类。26个患儿中没有一个是完全初次治疗，所有6个月以下婴儿接受奈韦拉平或齐多夫定预防母婴传播，43%6个月以上患儿接受过两个或更多抗逆转录病毒制剂。

26个接受治疗受试者中，23个受试者分别归入第24周和第48周疗效分析。全部26个接受治疗受试者包括在安全性分析中。

在第24周时，有39%达到HIV核糖核酸＜50拷贝/ml和61%达到HIV核糖核酸＜400拷贝/ml。平均CD4计数（百分比）从基线到第24周增加了500细胞/mm³（7.5%）。

在第48周时，有44%达到HIV核糖核酸＜50拷贝/ml和61%达到HIV核糖核酸＜400拷贝/ml。平均CD4计数（百分比）从基线到第48周增加了492细胞/mm³（7.8%）。

【药理毒理】

药理作用

作用机制

拉替拉韦可抑制HIV–1整合酶的催化活性，HIV–1整合酶是一种病毒复制所必需的HIV–1编码酶。抑制整合酶可阻止HIV–1 DNA共价插入或整合到宿主细胞基因组上，防止HIV–1前病毒的形成。前病毒是产生子代病毒所必须的，因此抑制整合可阻止病毒感染的传播。拉替拉韦对包括DNA聚合酶α、β和γ在内的人磷酸转移酶无明显抑制作用。

抗病毒活性

在感染HIV–1 H9IIIB变异体的人T淋巴细胞培养中，拉替拉韦抑制95%病毒传播（相对于未给药的感染病毒培养）的浓度（EC_{95}）为31 ± 20 nM。此外，5株HIV–1 B临床分离株在有丝分裂原活化的人外周血单核细胞培养中的EC_{95}范围是9~19 nM。在单周期感染试验中，拉替拉韦抑制5中非B亚型（A、C、D、F和G）和5种循环重组体形式（AE、AG、BF、BG和cpx）共23种HIV–1分离株的感染，EC_{50}范围为5~12 nM。在CEMx174细胞中检测时，拉替拉韦还可抑制HIV–2分离株的复制（EC_{95}=6 nM）。在感染HIV–1 H9IIIB变异体的人T淋巴细胞中，拉替拉韦与非核苷类逆转录酶抑制剂[地拉韦定（delavirdine）、依非韦伦或奈韦拉平]、核苷类似物逆转录酶抑制剂（阿巴卡韦、去羟肌苷、拉米夫定、司他夫定、替诺福韦或齐多夫定）、蛋白酶抑制剂[安普那韦（amprenavir）、阿扎那韦、茚地那韦、洛匹那韦、奈非那韦、利托那韦或沙奎那韦]或融合抑制剂恩夫韦肽联合给药，未见拮抗作用。

耐药性

在HIV–1整合酶编码过程中发现的诱发拉替拉韦耐药（包括在细胞培养中或拉替拉韦治疗受试者体内发生的）的突变一般包括Y143（改变C、H或R）或Q148（改变为H、K或R）或N155（改变为H）氨基酸置换加上一个或多个其他置换（即L74M、E92Q、Q95K/R、T97A、E138A/K、G140A/S、V151I、G163R、H183P、Y226C/D/F/H、S230R以及D232N）。在拉替拉韦治疗失败受试者中，在缺乏Y143、Q148或N155置换时，偶尔可见E92Q、T97A和F121C。

初次治疗的成年受试者：在STARTMRK试验中，截至第240周，具有来自配对基线值的可评价基因型数据和拉替拉韦治疗失败分离株的12名病毒学失败受试者中有4名观察到主要拉替拉韦耐药性相关置换（2名Y143H/R、2名Q148H/R）。在ONCEMRK试验中，截至第96周，在1200mg QD 组中有可评价基因型数据的14名病毒学失败受试者中4名的经治分离株中观察到主要拉替拉韦耐药性置换（3名N155H和1名E92Q），在400mg BID组中6名病毒学失败受试者中2名的经治分离株中观察到主要拉替拉韦耐药性置换（1名N155H和1名T97A）。观察到的其他整合酶置换包括L74M、Q95K、V151I、E170A、I203M和D232N。这些耐药性分离株对拉替拉韦的敏感性降低了6.2至19倍。总体而言，在第96周时，在治疗失败且具有可评价耐药性数据的受试者中，QD和BID组的拉替拉韦耐药性未见差异（分别为28.6%和33.3%）。

经治成年受试者：在BENCHMRK试验中，截至第96周，具有来自配对基线值的可评价基因型数据和拉替拉韦治疗失败分离株的112名病毒学失败受试者中有76名观察到至少一个主要拉替拉韦耐药性相关置换，即Y143C/H/R、Q148H/K/R和 N155H。截至第48周和第96周分别在70名（15.2%）和78名（17%）患者中观察到主要拉替拉韦耐药性相关置换。在某些（n=58）携有一个或多个主要拉替拉韦耐药性相关置换的HIV–1分离株中评价了拉替拉韦敏感性，在野生型对照相比敏感性中位数下降26.3倍（平均下降48.9 ± 44.8倍，范围0.8~159倍）。

交叉耐药性

已观察到HIV–1整合酶链转移抑制剂（INSTI）之间有交叉耐药性。赋予对拉替拉韦耐药性的HIV–1整合酶氨基酸置换通常也赋予对于埃替格韦（elvitegravir）的耐药性。氨基酸Y143置换导致对拉替拉韦的敏感性下降高于对埃替格韦的下降，E92Q置换导致对埃替格韦的敏感性下降高于对拉替拉韦的下降。携有氨基酸Q148置换的病毒，伴随一个或多个其它拉替拉韦耐药置换，也可能对度鲁特韦（dolutegravir）具有临床上有意义的耐药性。

毒理研究

遗传毒性

体外Ames试验、检测DNA断裂的体外碱性洗脱试验、体外和体内染色体畸变试验结果均为阴性。

生殖毒性

以600 mg/kg/天的剂量给药时（暴露量约为人临床推荐剂量暴露量的3倍），对雄性和雌性大鼠的生育力未见影响。

在一项整合的胚胎–胎仔和围产期发育毒性试验中，大鼠分别于妊娠第6~20天或妊娠第6天至哺乳期第20天经口给予拉替拉韦100、300和600mg/kg/天，在最高给药剂量600 mg/kg/天未见对围产期发育的任何影响，胚胎–胎仔的发现仅限于600 mg/kg/天剂量下大鼠胎仔赘生肋骨的发生率升高。600 mg/kg/天剂量下的系统暴露量（AUC）约为人临床最大推荐剂量（MRHD）1200 mg暴露量的3倍。兔于妊娠第7~20天经口给予拉替拉韦100、500和1000 mg/kg/天，在高给药剂量1000 mg/kg/天下未见对胚胎–胎仔发育的影响。在以上两种种属中，拉替拉韦均可经过胎盘转运，大鼠胎仔血浆中药物浓度约是母体血浆药物浓度的1.5~2.5倍，妊娠第20天时兔胎仔血浆中药物浓度约是母体血浆药物浓度的2%。大鼠于妊娠第6天至哺乳期第14天经口给予拉替拉韦600 mg/kg/天，哺乳期大鼠乳汁中可见药物分泌，在哺乳期第14天给药后2小时，乳汁中的药物浓度约是母体血浆药物浓度的3倍。

致癌性

在小鼠中进行的拉替拉韦致癌性试验中未见任何潜在致癌性。在最高剂量下，雌性小鼠400mg/kg/天和雄性小鼠250mg/kg/天，系统暴露量约为人临床剂量（400mg，每日两次）的AUC（54 µM•h）的1.8（雌性）或1.2倍（雄性）。在大鼠104周致癌性试验中，给予600 mg/kg/天的雌性大鼠可见给药相关的鼻/鼻咽肿瘤（鳞状细胞癌），这些肿瘤被认为可能是给药过程中药物在鼻/鼻咽粘膜上吸入和/或局部沉积所导致的局部刺激和炎症的结果。在150 mg/kg/天（雄性）和50 mg/kg/天（雌性）剂量下，大鼠未见鼻/鼻咽肿瘤，其系统暴露量约为人临床剂量（400mg，每日两次）的AUC（54 µM•h）的1.7倍（雄性）和1.4倍（雌性）。

【药代动力学】

吸收

拉替拉韦口服给药后迅速吸收，空腹状态下T_{max}出现于给药后约3小时。在100mg至600mg的剂量范围内，拉替拉韦 AUC 和C_{max} 随着剂量的增加成比例增长。在100mg至800mg的剂量范围内，拉替拉韦 C_{12hr}随着剂量的增加成比例增长；在100mg至1600mg的剂量范围内，则随着剂量的增加呈现出略低于成比例增长的趋势。采用每日两次的给药方案时，大约在给药后前2日内迅速达到药代动力学稳态。AUC 和 C_{max} 的累积甚小，甚至无累积，C_{12hr}则存在轻度累积。尚未确定拉替拉韦的绝对生物利用度。根据健康成年人志愿者中的剂型比较研究，与400mg片剂相比，咀嚼片和干混悬剂具有更高的口服生物利用度。

在接受拉替拉韦400mg，每日两次单药治疗的患者中，药物暴露的特征是：几何平均AUC_{0-12hr} 14.3 µM•hr，C_{12hr} 142 nM。

研究表明，拉替拉韦的药代动力学存在较大的变异性。对于方案018和019中观察到的$C_{12\ hr}$，受试者间变异系数（CV）为212%，受试者内变异系数为122%。

食物对口服吸收的影响

本品可与食物或不与食物同时服用。在HIV感染的患者中进行的关键安全性和有效性研究中服用拉替拉韦不需要考虑食物的影响。评估健康志愿者低脂，中脂和高脂饮食对稳态拉替拉韦药代动力学特征的作用。与空腹比较，中脂饮食后服用多剂量拉替拉韦AUC增加13%，没有临床意义。与空腹比较，中脂饮食后拉替拉韦C_{12hr}高出66%，C_{max}高出5%。高脂饮食后服用拉替拉韦AUC和C_{max}增加约2倍，而C_{12hr}增加4.1倍。低脂饮食后服用拉替拉韦AUC和C_{max}分别减少46%和52%；C_{12hr}没有改变。相对于空腹，食物显然增加药代动力学特征的可变性。

食物对干混悬剂的影响没有研究。

分布

在2至10 µM的浓度范围内，大约有83%的拉替拉韦与人体血浆蛋白结合。

拉替拉韦很容易通过大鼠胎盘屏障，但不会明显通过血脑屏障。

在两项研究中，感染HIV–1的受试者服用拉替拉韦400mg每日两次，在脑脊液中可容易地检测到拉替拉韦。在第一项研究（n=18）中，脑脊液浓度平均为相应血浆浓度的5.8%（范围1%~53.5%）。在第二项研究（n=16）中，脑脊液浓度平均为相应血浆浓度的3%（范围1%~61%）。这些比例的平均数较血浆中游离部分的拉替拉韦约低3至6倍。

代谢与排泄

拉替拉韦表观终末半衰期约为9小时，较短α相半衰期（约1小时）占了AUC面积的大部分。经放射性同位素标记的拉替拉韦口服给药后，约51%和32%的给药量分别经粪便和尿液排泄。在粪便中，仅存在拉替拉韦，多数可能来源于经胆汁分泌的拉替拉韦–葡糖苷酸的水解作用，这与临床前试验的观察结果相吻合。在尿液中检测到了两种成份，即拉替拉韦和拉替拉韦-葡糖苷酸，分别为给药量的9%和23%。主要的循环物为拉替拉韦，大约占总放射活性的70%；血浆中剩余部分的放射活性则来源于拉替拉韦–葡糖苷酸。采用异构酶选择性化学抑制剂和cDNA表达的尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶（UGT）的研究显示，UGT1A1是拉替拉韦-葡糖苷酸形成过程中的关键酶。因此，数据表明拉替拉韦体内清除的主要机制为UGT1A1-介导的葡糖醛酸化反应。

患者特征

性别

在青年健康男性和女性受试者中开展了一项拉替拉韦药代动力学研究。此外，在对空腹状态下接受了拉替拉韦单药治疗的103名健康受试者和28名HIV患者的药代动力学数据进行合并分析时，评价了性别的影响。同时，在对空腹和餐后状态下接受了拉替拉韦单药治疗或与其他药物联合治疗的80名健康受试者和HIV患者的浓度数据进行人群药代动力学（PK）分析时，也评价了性别的影响。男性和女性受试者之间不存在任何有临床意义的药代动力学差异。无需根据性别调整剂量。

年龄

分别在合并分析和人群PK分析中评价了年龄（18岁以上）对拉替拉韦药代动力学的影响。结果显示，年龄对拉替拉韦的药代动力学无任何有临床意义的影响。 不必调整剂量。

儿童

在健康成年志愿者中评价了咀嚼片和干混悬剂两种儿科剂型，并与400mg片剂进行了比较。咀嚼片和干混悬剂与400mg片剂相比，口服生物利用度较高，因此时间-浓度曲线下面积更高。在同一个研究中，干混悬剂的口服生物利用度高于咀嚼片。这些观察结果提出儿科咀嚼片和干混悬剂给药剂量目标为6mg/kg/次。如表15中所示，4周 ~ 18岁人免疫缺陷病毒I型感染的婴儿、儿童和青少年推荐的给药剂量产生的拉替拉韦药代动力学特征与成人接受400mg、每日两次剂量的药代动力学特征相似。

总之，儿科患者给药剂量在大部分受试者达到的暴露剂量（低谷血浓度，Ctrough）超过45nM，但不同剂型之间暴露剂量方面存在一定差异。体重25kg以上的儿科患者服用咀嚼片的低谷血浆浓度（113nM）低于服用400mg片剂的25kg以上儿科患者低谷血浆浓度（233nM）。因此，体重至少25kg的患者建议给予400mg片剂；但是咀嚼片给体重≥25kg、但不能吞咽片剂患者提供了一种替代治疗方案。此外，服用咀嚼片的体重11 ~ 25kg的儿科患者与所有其他儿科亚组相比较，低谷血浆浓度最低（82nM）。

表15：儿科患者给予建议剂量后拉替拉韦稳态药代动力学参数

体重	**剂型**	**剂量**	**例数***	**几何均数（%CV†）AUC_{0-12hr} (µM●hr)**	**几何均数（%CV†）C_{12hr} (nM)**
≥25 kg	片剂	400mg 每日两次	18	14.1 *(121%)*	233 *(157%)*
≥25 kg	咀嚼片	根据体重给药，参见咀嚼片说明书	9	22.1 *(36%)*	113 *(80%)*
11 ~ 25kg	咀嚼片	根据体重给药，参见咀嚼片说明书	13	18.6 *(68%)*	82 *(123%)*
3 ~ 20kg	干混悬剂	根据体重给药，参见干混悬剂说明书	19	24.5 *(43%)*	113 *(69%)*

* 密集采血型药代动力学（PK）研究中最终推荐剂量时的患者数量。

† 几何变异系数

种族

在合并分析中评价了种族对拉替拉韦药代动力学的影响。结果显示，种族对拉替拉韦的药代动力学无任何有临床意义的影响。无需根据种族调整剂量。

体重指数（BMI）

合并分析评价了BMI对拉替拉韦药代动力学的影响。结果显示，BMI对拉替拉韦的药代动力学无任何有临床意义的影响。此外，人群PK分析提示，体重对拉替拉韦的药代动力学无任何有临床意义的影响。无需根据BMI调整剂量。

肝功能不全

拉替拉韦主要通过肝脏内的葡糖醛酸化反应清除。在中度肝功能不全患者中开展了一项拉替拉韦药代动力学研究。此外，也在药代动力学合并分析中评价了肝功能不全对PK的影响。中度肝功能不全患者与健康受试者之间不存在任何有临床意义的药代动力学差异。轻至中度肝功能不全患者无需调整剂量。目前尚未研究重度肝功能不全对拉替拉韦药代动力学的影响。

肾功能不全

原形药的肾脏清除只是一种次要的排泄途径。在重度肾功能不全患者中开展了一项拉替拉韦药代动力学研究。此外，也在药代动力学合并分析中评价了肾功能不全对PK的影响。重度肾功能不全患者与健康受试者之间不存在任何有临床意义的药代动力学差异。无需调整剂量。由于尚不清楚本品的可透析程度，因此应避免在透析前服用拉替拉韦。

UGT1A1多态性

没有证据表明常见的UGT1A1多态性会具有临床意义地改变拉替拉韦药代动力学特征。30名*28/*28基因型受试者（与减少UGT1A1活力有关）与27名野生基因型受试者的比较结果显示，AUC的几何平均比值（90% CI）为1.41（0.96，2.09）。

【贮藏】30℃以下保存。

【包装】HDPE瓶，60片/瓶。

【有效期】30个月

【执行标准】 进口药品注册标准 JX20190016

【进口药品注册证号】H20171172

【上市许可持有人】

名　　称：Merck Sharp & Dohme B.V.
注册地址：Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, The Netherlands

【生产企业】

企业名称：MSD International GmbH
生产地址：Ballydine, Kilsheelan, Clonmel, Co. Tipperary, Ireland

【包装厂名称】Merck Sharp & Dohme B.V.
包装厂地址：Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, The Netherlands

【境内联系机构】

名称：默沙东（中国）投资有限公司
地址：上海市徐汇区古美路1582号总部园二期A幢AF、3–4F、6–14F
电话：021-2211 8888
传真：021-2211 8899

MSD