核准日期：2023 年 10 月 18 日
修改日期：2024 年 12 月 12 日
2025 年 01 月 08 日
2025 年 04 月 24 日

利匹韦林注射液说明书

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：利匹韦林注射液

英文名称：Rilpivirine Injection

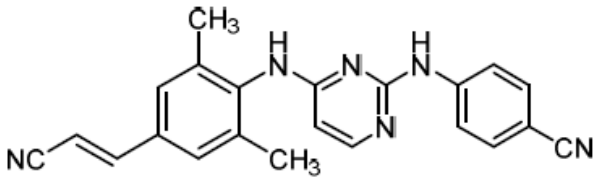
汉语拼音：Lipiweilin Zhusheye

【成份】

本品活性成份为利匹韦林

化学名称：4-[[4-[[4-[（*E*）-2-氰基乙烯]-2，6-二甲基苯基]氨基]-2-嘧啶基]氨基]苯甲腈

化学结构式：



分子式：$C_{22}H_{18}N_6$

分子量：366.43

辅料：泊洛沙姆 338、葡萄糖一水合物、磷酸二氢钠一水合物、柠檬酸一水合物、氢氧化钠和注射用水。

【性状】

本品为白色或类白色的混悬液。

【适应症】

本品与卡替拉韦注射液联合用药，用于治疗下述成人的人类免疫缺陷病毒1型（HIV-1）感染：正在接受稳定的抗逆转录病毒方案治疗且处于病毒学抑制状态（HIV-1 RNA＜50 拷贝/mL），既往与目前均无证据表明对NNRTI和INI类药物有病毒耐药性，并且既往使用NNRTI和INI类药物未出现病毒学治疗失败（见【用法用量】、【注意事项】、【药理毒理】）。

【规格】

（1）2ml：0.6g （2）3ml：0.9g

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

【用法用量】

必须由具备HIV感染管理经验的医师开具处方进行治疗。每次注射都应由医务人员完成。

开始本品治疗之前，医务人员应谨慎地挑选同意注射时间表要求的患者，向其说明依从给药访视安排对于维持病毒抑制和降低病毒反弹风险的重要性，并说明药物漏用可能导致耐药性。

终止本品与卡替拉韦注射液联合用药后，必须在本品每月一次注射结束后的1个月内或每2个月一次注射结束后的2个月内采用完全抑制的抗逆转录病毒替代治疗方案（见【注意事项】）。

应参考卡替拉韦注射液的处方信息，确定推荐剂量。

剂量

初次接受本品给药时可采用或不采用口服导入（采用直接注射）。

医务人员和患者可决定在初次接受本品注射给药前使用利匹韦林片作为口服导入来评估耐受性（见表1），或者直接开始本品治疗（每月一次和每2个月一次的给药建议，分别见表2和表3）。

口服导入

若使用利匹韦林口服片剂和卡替拉韦口服片剂作为初次接受本品给药前的口服导入，应持续接受给药约1个月（至少28天），以评估对利匹韦林和卡替拉韦的耐受性。1片利匹韦林25 mg片剂应与1片卡替拉韦30 mg片剂一起随餐服用，每日一次（见表1）。

表1 成人口服导入给药方案

	口服导入
药物	**持续1个月（至少28天），之后进行起始注射[a]**
利匹韦林	25 mg随餐服用，每日一次
卡替拉韦	30 mg，每日一次

[a] 每月一次注射给药方案见表2，每2个月一次注射给药方案见表3。

每月一次给药

起始注射（900 mg，即3 mL）

在当前抗逆转录病毒治疗或口服导入的最后一天，成人利匹韦林起始注射给药推荐剂量为单次900 mg肌内注射。

持续注射（600 mg，即2 mL）

起始注射后，成人利匹韦林持续注射推荐剂量为单次600 mg肌内注射，每月一次。患者可在每月计划注射日前后最长7天内接受注射。

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

表2 成年患者每月一次肌内注射的推荐给药方案

药品	起始注射	持续注射
	在当前ART治疗或口服导入（如使用）的最后一天开始注射	起始注射后一个月，之后每月一次
利匹韦林	900 mg	600 mg
卡替拉韦	600 mg	400 mg

每2个月一次给药

起始注射 - 间隔1个月（900 mg，即3 mL）

在当前抗逆转录病毒治疗或口服导入的最后一天，成人利匹韦林起始注射给药推荐剂量为单次900 mg肌内注射。

一个月后，应进行第二次900 mg肌内注射。患者可在计划给药日前后最长7天内接受第二次900 mg注射。

持续注射 - 间隔2个月（900 mg，即3 mL）

起始注射后，成人利匹韦林持续注射推荐剂量为单次900 mg肌内注射，每2个月给药一次。患者可在每2个月一次计划注射日前后最长7天内接受注射。

表3 成年患者每2个月一次肌内注射的推荐给药方案

	起始注射	持续注射
药品	在当前ART治疗或口服导入（如使用）的最后一天开始注射。一个月之后，应进行第二次起始注射。	最后一次起始注射结束后2个月，之后每2个月一次
利匹韦林	900 mg	900 mg
卡替拉韦	600 mg	600 mg

从每月注射一次转变为每2个月注射一次的给药建议

对于从每月一次持续注射方案转变为每2个月一次持续注射方案的患者，应在最后一次600 mg 本品持续注射给药后一个月接受单次900 mg 本品肌内注射，之后每2个月一次900 mg给药。

从每2个月注射一次转变为每月注射一次的给药建议

对于从每2个月一次持续注射方案转变为每月一次持续注射方案的患者，应在最后一次900 mg 本品持续注射给药后2个月接受单次600 mg 本品肌内注射，之后每月一次600 mg给药。

药物漏用

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

错过注射访视的患者应重新接受临床评估，确保可以继续治疗。错过注射后的给药建议见表4和表5。

错过每月一次的注射（口服给药代替最多2次连续的每月一次注射）

如果患者不能在计划的注射日前后7天之内接受给药，可使用每日一次的口服治疗（一片利匹韦林片[25 mg]和一片卡替拉韦钠片[30 mg]）代替最多2次连续的每月一次注射访视。关于其他完全抑制的抗逆转录病毒治疗（ART）（主要是基于INI的治疗）口服桥接的数据有限（见【临床药理】）。

口服治疗的起始给药应在最后一次本品和卡替拉韦注射给药后一个月（±7天）进行。应在口服给药结束的当天恢复注射给药，如表4中的建议所示。

如果要代替超过2个月的注射访视，例如，每月一次的注射错过2次以上，则应在本品末次注射后一个月（±7天）启用口服替代给药方案。

表4 每月一次注射给药的患者错过注射或接受口服治疗后的本品给药建议

距上一次注射的时间	**建议**
≤2个月：	尽快恢复每月一次600 mg注射方案。
＞2个月：	患者重新接受900 mg起始给药，之后继续依从每月一次600 mg注射方案。

错过每2个月一次的注射（口服给药代替1次每2个月一次的注射）

如果患者不能在计划的注射日前后7天之内接受给药，可使用每日一次的口服治疗（一片利匹韦林片[25 mg]和一片卡替拉韦钠片[30 mg]）代替1次“每2个月一次”的注射访视。关于其他完全抑制的抗逆转录病毒治疗（ART）（主要是基于INI的治疗）口服桥接的数据有限（见【临床药理】）。

口服治疗的起始给药应在最后一次本品和卡替拉韦注射给药后约2个月（±7天）进行。应在口服给药结束的当天恢复注射给药，如表5中的建议所示。

如果要代替超过2个月的注射访视，即“每2个月一次”的注射错过1次以上，则应在本品末次注射后2个月（±7天）启用口服替代治疗方案。

表5 接受每2个月一次注射给药的患者错过注射或接受口服治疗后的本品给药建议

错过的注射访视	**距上一次注射的时间**	**建议（所有注射量均为3 mL）**
第2次注射	**≤2个月**	尽快恢复900 mg注射，继续每2个月一次的注射方案。
	＞2个月	患者重新接受900 mg起始给药，一个月后接受第二次900 mg起始注射。之后依从每2个月一次的注射方案。
第3次或之后的注射	**≤3个月**	尽快恢复900 mg注射，继续每2个月一次的注射方案。
	＞3个月	患者重新接受900 mg起始给药，一个月后接受第二次900 mg起始注射。之后依从每2个月一次的注射方案。

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

特殊人群

老年人

65 岁以上患者使用本品的经验有限。

老年人群肝脏、肾脏或心脏功能下降的发生率更高，且更可能存在伴随疾病或合用其他药物，应谨慎使用本品（见【临床药理】）。

肾损害

轻度或中度肾损害患者使用本品时无需进行剂量调整。在重度肾损害或终末期肾病患者中，仅当获益大于风险时，方可将本品与强效CYP3A抑制剂联合使用。III期临床研究中未纳入肌酐清除率估计值＜50 mL/min/1.73 m^2的受试者。尚无透析受试者的相关数据，预期该人群无药代动力学差异（见【临床试验】）。

肝损害

轻度或中度肝损害（Child-Pugh评分A级或B级）患者使用本品时无需调整剂量，但中度肝损害患者建议慎用。尚无重度肝损害（Child-Pugh评分C级）患者的相关数据，因此这类患者不建议使用本品（见【临床试验】）。

儿童人群

尚未确定本品在儿童和＜18岁青少年中的安全性和疗效。暂无可用数据。

给药方法

肌内注射。

请注意不要将本品注射入血管。应缓慢注射此混悬液（见【注意事项】）。

本品应由医务人员严格按照“使用说明”进行给药操作。配制注射用混悬液时，请严格按照这些说明，以免发生泄漏。

给药前，应将本品平衡至室温（不超过 25℃）。小瓶在药盒中放置时，最长允许室温（不超过 25℃）放置 6 小时；请勿放回冰箱。如果 6 小时内未使用，则必须丢弃小瓶。

应握紧西林瓶，用力振摇 10 秒整。应翻转西林瓶检查重悬情况，结果应目视均匀。如果混悬液不均匀，应再次振摇西林瓶。出现小气泡属于正常情况。一旦将混悬液吸入注射器中，就应尽快注射，但最长可在注射器中保留 2 小时。如果超过 2 小时，必须丢弃药物、注射器和针头。

本品应始终与卡替拉韦注射液联合给药。应在同一次访视期间，在不同臀肌注射部位分别注射本品和卡替拉韦。注射顺序不做要求。

本品给药时，医务人员应考虑患者体质指数（BMI），确保针头可抵达臀肌。

须在侧臀（即臀中肌，建议的给药部位）或后臀（臀大肌）部位进行注射。

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

【不良反应】

安全性特征概要

每月一次给药研究中最常报告的不良反应为注射部位反应（最高84%）、头痛（最高12%）和发热（10%）。

每2个月一次给药最常报告的不良反应为注射部位反应（76%）、头痛（7%）和发热（7%）。

不良反应的列表总结

利匹韦林和/或卡替拉韦的不良反应按照系统器官分类（SOC）和频率列出（见表6）。发生频率定义为“十分常见”（≥1/10）、“常见”（≥1/100至＜1/10）和“偶见”（≥1/1,000至＜1/100）。

表6 不良反应[1]的列表总结

MedDRA系统器官分类（SOC）	**频率分类**	**利匹韦林＋卡替拉韦治疗方案的不良反应**
血液及淋巴系统疾病	常见	白细胞计数降低[2]、血红蛋白减少[2]、血小板计数降低[2]
免疫系统疾病	偶见	免疫再激活综合征[2]
代谢及营养类疾病	十分常见	总胆固醇（空腹）升高[2]、LDL胆固醇（空腹）升高[2]
	常见	食欲减退[2]、甘油三酯（空腹）升高[2]
精神病类	常见	抑郁、焦虑、异常做梦、失眠、睡眠障碍[2]、心境抑郁[2]
各类神经系统疾病	十分常见	头痛
	常见	头晕
	偶见	嗜睡、血管迷走神经反应（注射反应）
胃肠系统疾病	十分常见	胰淀粉酶升高[2]
	常见	恶心、呕吐、腹痛[3]、肠胃气胀、腹泻、腹部不适[2]、口干[2]、脂肪酶升高[2]
肝胆系统疾病	偶见	肝脏毒性
皮肤及皮下组织类疾病	常见	皮疹[4]
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	常见	肌痛
全身性疾病及给药部位各种反应	十分常见	注射部位反应（疼痛和不舒服、结节、硬结）、发热[5]
	常见	注射部位各种反应（肿胀、红斑、瘙痒、青肿、发热、血肿）、疲乏、乏力、不适
	偶见	注射部位各种反应（蜂窝织炎、脓肿、感觉缺失、出血、变色）
各类检查	常见	体重增加
	偶见	转氨酶升高、血胆红素升高

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

[1] 已识别的AR的频率基于所有报告的事件计算，并不仅限于被研究者判定为至少可能有关的事件。
[2] 其他研究中观察到的利匹韦林口服给药的其他不良反应。
[3] 腹痛包括以下MedDRA组合首选术语：腹痛、上腹痛。
[4] 皮疹包括以下MedDRA组合首选术语：皮疹、红斑性发疹、全身皮疹、斑状皮疹、斑丘疹、麻疹样皮疹、丘疹样皮疹、瘙痒性皮疹。
[5] 发热包括以下MedDRA组合首选术语：发热、发热感、体温升高。大多数发热事件在注射后1周内报告。

FLAIR研究中第96周和第124周的总体安全性特征与在第48周观察到的一致，未发现新的安全性结果。在FLAIR研究的扩展期，在未进行口服导入（直接注射）的情况下启用利匹韦林＋卡替拉韦注射方案，未导致与省略口服导入期有关的任何新的安全性问题。

选定不良反应的描述

局部注射部位各种反应（ISR）

有1%的受试者因ISR而终止利匹韦林＋卡替拉韦注射治疗。

注射部位反应一般为轻度（1级，70%-75%的受试者）或中度（2级，27%-36%的受试者）。3%-4%的受试者发生重度（3级）ISR。ISR事件的中位持续时间为3天。报告ISR的受试者的百分比随时间下降。

体重增加

在第48周时间点，III期研究FLAIR和ATLAS中接受利匹韦林＋卡替拉韦的受试者的体重增加中位数为1.5 kg；继续接受当前抗逆转录病毒治疗方案（CAR）的受试者的体重增加中位数为1.0 kg（合并分析）。

在FLAIR和ATLAS单项研究中，利匹韦林＋卡替拉韦组的体重增加中位数分别为1.3 kg和1.8 kg，而CAR组分别为1.5 kg和0.3 kg。

在第48周时间点，ATLAS-2M中利匹韦林＋卡替拉韦给药组每月一次和每2个月一次给药方案的体重增加中位数均为1.0 kg。

实验室生化指标变化

临床研究期间，在接受利匹韦林＋卡替拉韦的受试者中观察到转氨酶（ALT/AST）升高。这些升高主要由急性病毒性肝炎所致。接受口服利匹韦林＋口服卡替拉韦治疗的少数受试者出现疑似药物相关肝脏毒性引起的转氨酶升高；这些变化在停止治疗后恢复。

在接受利匹韦林＋卡替拉韦治疗的受试者中观察到总胆红素出现小幅、非进行性升高（无临床黄疸）。由于这些变化可能为卡替拉韦与非结合胆红素竞争共同清除途径（UGT1A1）所致，因此认为其不具有临床意义。

在利匹韦林＋卡替拉韦的临床试验期间观察到了脂肪酶升高。利匹韦林＋卡替拉韦组中3级和4级脂肪酶升高的发生率高于CAR组。这些升高通常无症状，且未导致利匹韦林＋卡替

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

拉韦停药。研究ATLAS-2M中报告了1起伴有4级脂肪酶升高和混杂因素（包括胰腺炎病史）的致死性胰腺炎，无法排除该事件与注射给药方案之间的因果关系。

【禁忌】

对本品活性成份或任何辅料有超敏反应的人群禁用。

下述药物可能使利匹韦林的血浆浓度显著降低（由于CYP3A酶诱导），导致本品失去治疗作用，因此，本品不得与下述药物合并给药（见【药物相互作用】）：

- 抗惊厥药，如卡马西平、奥卡西平、苯巴比妥、苯妥英
- 抗分枝杆菌药，如利福布汀、利福平、利福喷丁
- 全身性糖皮质激素，如地塞米松，单次给药治疗除外
- 圣约翰草（贯叶连翘）

【注意事项】

停药后耐药风险

为了最大程度降低产生病毒耐药性的风险，必须在本品每月一次注射结束后的1个月内或每2个月一次注射结束后的2个月内采用完全抑制的抗逆转录病毒替代治疗方案。

如果怀疑病毒学治疗失败，应尽快采用替代方案。

1. 利匹韦林注射液的长效特征

利匹韦林可能长期留滞在患者的体循环中（部分患者最长达4年）。在本品停药后应考虑药物残留问题（见【药物相互作用】、【孕妇及哺乳期妇女用药】及【药物过量】）。

2. 与病毒学治疗失败相关的基线因素

开始治疗方案前应考虑到，多变量分析表明同时存在≥2个下列基线因素可能导致病毒学治疗失败的风险增加：已记录的利匹韦林耐药突变、HIV-1亚型A6/A1或BMI≥30 kg/m^2。现有数据表明，与每月一次给药方案相比，这些患者接受每2个月一次给药方案时，发生病毒学失败的频率更高。对于治疗史不完整或不确定，且无治疗前耐药分析的患者，需警惕患者BMI≥30 kg/m^2或是否为HIV-1亚型A6/A1（见【药理毒理】）。

3. 注射后反应

意外静脉给药可导致药物血浆浓度暂时升高，从而引起AE。在临床研究中，曾报告受试者在利匹韦林注射后数分钟内出现严重的注射后反应。这些事件包括如下症状：呼吸困难、支气管痉挛、激越、腹部痉挛性绞痛、皮疹/荨麻疹、头晕、潮红、发汗、口腔麻木、血压变化和疼痛（如背部和胸部）。上述事件十分罕见，并且在注射后数分钟内就开始消退。部分患者根据治疗医师的判断接受了对症治疗。

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

本品的准备和注射谨遵“使用说明”（见【用法用量】）。注射后对患者稍加观察（约10分钟）。如果患者出现注射后反应，则根据临床指征进行监测和治疗。

4. 心血管

本品与已知具有尖端扭转性室性心动过速风险的药物联合用药时，应谨慎。在超治疗剂量时（75 mg和300 mg每日一次），口服利匹韦林与心电图（ECG）中的QTc间期延长相关（见【药物相互作用】、【不良反应】、【临床药理】）。以25 mg每日一次的推荐剂量口服给药时，利匹韦林不会对QTc间期产生具有临床意义的影响。本品注射后的利匹韦林血浆浓度与口服利匹韦林治疗期间的浓度相当。

5. HBV/HCV共感染

本品研究中排除了乙型肝炎病毒共感染患者。不建议在乙型肝炎病毒共感染患者中使用本品。在接受口服利匹韦林的患者中，乙型肝炎病毒共感染患者肝酶升高的发生率高于无乙型肝炎病毒共感染的患者。医师应参考目前的治疗指南，对乙型肝炎病毒共感染患者的HIV感染进行管理。

丙型肝炎病毒共感染患者的数据有限。在接受口服利匹韦林的患者中，丙型肝炎病毒共感染的患者肝酶升高的发生率高于无丙型肝炎病毒共感染的患者。共感染患者中口服和注射利匹韦林的药代动力学暴露量与无丙型肝炎病毒共感染的患者相当。建议监测丙型肝炎病毒共感染患者的肝功能。

6. 与其他药物的相互作用

除卡替拉韦注射液外，本品不应与其他抗逆转录病毒药物联用，用于治疗HIV-1型感染（见【药物相互作用】）。

7. 妊娠期

孕妇使用本品的数据有限。只有预期获益大于风险的情况下，才建议在妊娠期使用本品。妊娠期按每日一次25 mg剂量口服利匹韦林时，观察到利匹韦林的暴露量降低。在口服利匹韦林的III期研究中，较低的利匹韦林暴露量（与妊娠期的观测值接近）可能引起病毒学治疗失败风险增加，因此应密切监测病毒载量。此外，可考虑换用其他抗逆转录病毒治疗方案（见【孕妇及哺乳期妇女用药】及【临床药理】）。

8. 免疫再激活综合征

在开始抗逆转录病毒联合治疗（CART）的一段时间内，存在重度免疫缺陷的HIV感染患者可能会对引起无症状感染或残留的机会致病菌产生炎性反应，并引发严重的临床疾病或使症状加重。这类反应通常在开始CART后前几周或前几个月内出现。相关实例包括巨细胞病毒视网膜炎、全身性和/或局灶性分枝杆菌感染以及耶氏肺孢子虫肺炎。应评价所有炎性症状，并且在有必要时给予治疗。亦有病例报告了在免疫重建过程中出现自身免疫性疾病（如格雷夫斯病和自身免疫性肝炎），但报告的发病时间差异较大，可能会在治疗开始后数月才发生。

9. 机会性感染

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

应告知患者本品或任何其他抗逆转录病毒治疗并不能治愈HIV感染，患者仍有可能发生机会性感染，出现其他HIV感染并发症。因此，应由HIV疾病相关治疗经验丰富的医师对患者保持密切的临床观察。

10. 辅料

本品每剂钠含量小于1 mmol（23 mg），即基本上“不含钠”。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠期

尚不清楚本品对人类妊娠的影响。

已有一定量的口服利匹韦林的孕妇数据（300例-1,000例妊娠结局）显示，利匹韦林未引起畸形，也无胎儿/新生儿毒性。

一项在19例处于妊娠中期、妊娠晚期及产后期的孕妇中进行口服利匹韦林与背景治疗方案联合用药的研究中，妊娠期间口服利匹韦林暴露量降低，因此妊娠期使用本品时应密切监测病毒载量。

动物研究未发现生殖毒性（参见【药理毒理】）。

只有预期获益大于风险的情况下，才建议在妊娠期使用本品。

应根据现行治疗指南考虑替代的口服治疗方案。本品停药后，利匹韦林可在部分患者体循环中留滞长达4年（参见【注意事项】）。

哺乳

根据动物数据，预计利匹韦林会分泌进入人乳汁中，但这一猜测尚未在人体中证实。本品停药后4年，利匹韦林仍然有可能通过乳汁分泌。

为了避免将HIV传播给婴儿，不建议携带HIV的女性母乳喂养。

生育力

尚无可用的利匹韦林对生育力影响的人体数据。动物研究显示对生育力无具有临床意义的影响（参见【药理毒理】）。

【儿童用药】

尚未确定本品在儿童和＜18 岁青少年中的安全性和疗效。暂无可用数据。

【老年用药】

65 岁以上患者使用本品的经验有限。

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

老年人群肝脏、肾脏或心脏功能下降的发生率更高，且更可能存在伴随疾病或合用其他药物，应谨慎使用本品（见【临床药理】）。

【药物相互作用】

本品与卡替拉韦注射液联合用药作为治疗HIV-1型感染的完整治疗方案，且本品不应与其他治疗HIV-1的抗逆转录病毒药物联用。因此，未提供与其他抗逆转录病毒药物的药物间相互作用信息。从药物相互作用的角度而言，本品停药后，其他抗逆转录病毒药物的使用不受限制。

对于口服导入利匹韦林治疗和口服利匹韦林治疗替代药物漏用的情况，参见口服利匹韦林片说明书中关于药物相互作用的信息。

影响利匹韦林暴露量的药物

利匹韦林主要经细胞色素P450（CYP）3A代谢。因此，诱导或抑制CYP3A的药物可能会影响利匹韦林的清除（参见【临床药理】）。已观察到利匹韦林与诱导CYP3A的药物联合用药会导致利匹韦林的血浆浓度下降，进而可削弱利匹韦林的治疗效果。

还观察到利匹韦林与抑制CYP3A的药物联合使用会导致利匹韦林的血浆浓度升高。

使用口服利匹韦林时，禁用质子泵抑制剂（参见利匹韦林片中国说明书【禁忌】部分）。

可能受利匹韦林用药影响的药物

利匹韦林不太可能对经CYP酶代谢的药物的暴露量产生有临床意义的影响。

利匹韦林在体外可抑制P糖蛋白（IC_{50}值为9.2 μM）。临床研究中，口服利匹韦林（25 mg，每日一次）对地高辛的药代动力学无显著影响。

利匹韦林是转运蛋白MATE-2K的体外抑制剂，IC_{50}值＜2.7 nM。目前尚不清楚该结果的临床意义。

相互作用表

利匹韦林和联用药物之间的已知相互作用和理论相互作用见表7，这些相互作用基于口服利匹韦林研究，或为可能发生的潜在药物相互作用（“↑”表示升高，“↓”表示降低，“↔”表示无变化，“NA”表示不适用，“CI”表示置信区间）。

表7 与其他药物的相互作用及联合用药的剂量建议

药物（根据治疗领域分类）	**相互作用 几何平均数变化（%）Ω**	**联合用药建议**
抗病毒药物		
卡替拉韦	卡替拉韦 AUC ↔ 卡替拉韦 C_{min} ↔ 卡替拉韦 C_{max} ↔	无需剂量调整。

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

表7 与其他药物的相互作用及联合用药的剂量建议

药物（根据治疗领域分类）	**相互作用 几何平均数变化（%）Ω**	**联合用药建议**
	利匹韦林AUC ↔ 利匹韦林C_{min} ↓ 8% 利匹韦林C_{max} ↔	
利巴韦林	未研究。预期无具有临床意义的药物间相互作用。	无需剂量调整。
抗惊厥药		
卡马西平 奥卡西平 苯巴比妥 苯妥英	未研究。预期利匹韦林的血浆浓度将显著下降。 （诱导CYP3A酶）	利匹韦林不得与这些抗惊厥药联合用药，因为联合用药可能会导致利匹韦林失去疗效（参见【禁忌】）。
唑类抗真菌药		
酮康唑*# 400 mg，每日一次	酮康唑AUC ↓ 24% 酮康唑C_{min} ↓ 66% 酮康唑C_{max} ↔ （由于该研究中利匹韦林的剂量较高，因此诱导CYP3A） 利匹韦林AUC ↑ 49% 利匹韦林C_{min} ↑ 76% 利匹韦林C_{max} ↑ 30% （抑制CYP3A酶）	无需剂量调整。
氟康唑 伊曲康唑 泊沙康唑 伏立康唑	未研究。本品与唑类抗真菌药合并用药可能会导致利匹韦林的血浆浓度升高。 （抑制CYP3A酶）	无需剂量调整。
抗分枝杆菌药		
利福布汀*# 300 mg，每日一次	利福布汀AUC ↔ 利福布汀C_{min} ↔ 利福布汀C_{max} ↔ 25-*O*-去乙酰基-利福布汀AUC ↔ 25-*O*-去乙酰基-利福布汀C_{min} ↔ 25-*O*-去乙酰基-利福布汀C_{max} ↔	由于尚未确定具体给药建议，因此本品不得与利福布汀联合用药。联合用药很可能会导致利匹韦林失去疗效（参见【禁忌】）。
300 mg，每日一次（＋25 mg利匹韦林，每日一次）	利匹韦林AUC ↓ 42% 利匹韦林C_{min} ↓ 48% 利匹韦林C_{max} ↓ 31%	
300 mg，每日一次（＋50 mg利匹韦林，每日一次）	利匹韦林AUC ↑ 16%* 利匹韦林C_{min} ↔* 利匹韦林C_{max} ↑ 43%* * 与每日一次25 mg利匹韦林单独给药相比	

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

表7 与其他药物的相互作用及联合用药的剂量建议

药物（根据治疗领域分类）	**相互作用 几何平均数变化（%）Ω**	**联合用药建议**
	（诱导CYP3A酶）	
利福平*# 600 mg，每日一次	利福平AUC ↔ 利福平C_{min} NA 利福平C_{max} ↔ 25-去乙酰基-利福平AUC ↓ 9% 25-去乙酰基-利福平C_{min} NA 25-去乙酰基-利福平C_{max} ↔ 利匹韦林AUC ↓ 80% 利匹韦林C_{min} ↓ 89% 利匹韦林C_{max} ↓ 69% （诱导CYP3A酶）	利匹韦林不得与利福平联合用药，因为联合用药很可能会导致利匹韦林失去疗效（参见【禁忌】）。
利福喷丁	未研究。预期利匹韦林的血浆浓度将显著下降。 （诱导CYP3A酶）	利匹韦林不得与利福喷丁联合用药，因为联合用药很可能会导致利匹韦林失去疗效（参见【禁忌】）。
大环内脂类抗生素		
克拉霉素 红霉素	未研究。预期利匹韦林的暴露量会增加。 （抑制CYP3A酶）	如可能，应考虑使用阿奇霉素等替代药物。
糖皮质激素或皮质类固醇		
地塞米松（全身性用药，单次用药除外）	未研究。预期利匹韦林的血浆浓度将出现剂量依赖性下降。 （诱导CYP3A酶）	利匹韦林不得与全身性地塞米松（单次给药除外）联合用药，因为联合用药可能会导致利匹韦林失去疗效（参见【禁忌】）。应考虑使用其他替代药物，尤其是长期用药时。
麻醉性镇痛药		
美沙酮* 60 mg-100 mg，每日一次，个体化剂量	R(-)美沙酮AUC ↓ 16% R(-)美沙酮C_{min} ↓ 22% R(-)美沙酮C_{max} ↓ 14% 利匹韦林AUC ↔* 利匹韦林C_{min} ↔* 利匹韦林C_{max} ↔* * 基于历史对照	美沙酮与利匹韦林联合用药时，无需调整初始剂量。但由于某些患者可能需要调整美沙酮的维持治疗，因此建议对患者进行临床监测。
抗心律失常药物		
地高辛*	地高辛AUC ↔ 地高辛C_{min} NA 地高辛C_{max} ↔	无需剂量调整。
抗糖尿病药物		
二甲双胍*	二甲双胍AUC ↔ 二甲双胍C_{min} NA	无需剂量调整。

表7 与其他药物的相互作用及联合用药的剂量建议

药物（根据治疗领域分类）	**相互作用 几何平均数变化（%）Ω**	**联合用药建议**
	二甲双胍C_{max} ↔	
草药		
圣约翰草（贯叶连翘）	未研究。预期利匹韦林的血浆浓度将显著下降。 （诱导CYP3A酶）	利匹韦林不得与含圣约翰草的产品联合用药，因为联合用药可能会导致利匹韦林失去疗效（参见【禁忌】）。
镇痛药		
扑热息痛*# 500 mg，单次给药	扑热息痛AUC ↔ 扑热息痛C_{min} NA 扑热息痛C_{max} ↔ 利匹韦林AUC ↔ 利匹韦林C_{min} ↑ 26% 利匹韦林C_{max} ↔	无需剂量调整。
口服避孕药		
炔雌醇* 0.035 mg，每日一次 炔诺酮* 1 mg，每日一次	炔雌醇AUC ↔ 炔雌醇C_{min} ↔ 炔雌醇C_{max} ↓ 17% 炔诺酮AUC ↔ 炔诺酮C_{min} ↔ 炔诺酮C_{max} ↔ 利匹韦林AUC ↔* 利匹韦林C_{min} ↔* 利匹韦林C_{max} ↔* * 基于历史对照	无需剂量调整。
HMG-CoA还原酶抑制剂		
阿托伐他汀*# 40 mg，每日一次	阿托伐他汀AUC ↔ 阿托伐他汀C_{min} ↓ 15% 阿托伐他汀C_{max} ↑ 35% 利匹韦林AUC ↔ 利匹韦林C_{min} ↔ 利匹韦林C_{max} ↓ 9%	无需剂量调整。
5型磷酸二酯酶（PDE-5）抑制剂		
西地那非*# 50 mg，单次给药	西地那非AUC ↔ 西地那非C_{min} NA 西地那非C_{max} ↔ 利匹韦林AUC ↔ 利匹韦林C_{min} ↔ 利匹韦林C_{max} ↔	无需剂量调整。
伐地那非 他达拉非	未研究。	无需剂量调整。

Ω 基于口服利匹韦林的药物间相互作用研究的增长/减少百分比。

* 在临床研究中评价了本品与利匹韦林的相互作用。所有其它的药物间相互作用均为预测结果。

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

表7 与其他药物的相互作用及联合用药的剂量建议

药物（根据治疗领域分类）	**相互作用 几何平均数变化（%）Ω**	**联合用药建议**

该相互作用研究中使用的利匹韦林剂量高于推荐剂量，以评价利匹韦林对联合用药的最大效应。给药建议适用于利匹韦林25 mg每日一次的推荐剂量。

延长QT的药物

以25 mg每日一次的推荐剂量口服给药时，利匹韦林不会对QTc间期产生具有临床意义的影响。以600 mg每月一次或900 mg每2个月一次的推荐剂量注射本品后，利匹韦林血浆浓度与以25 mg每日一次的剂量口服利匹韦林得到的血浆浓度相当。在一项健康受试者的研究中，超治疗剂量的口服利匹韦林（75 mg每日一次和300 mg每日一次）显示可延长心电图的QTc间期（参见【临床药理】）。本品与已知具有尖端扭转性室性心动过速风险的药物联合用药时，应谨慎（参见【注意事项】）。

【药物过量】

目前关于本品用药过量的经验有限。如果发生用药过量，应根据临床指征对患者进行支持性治疗，必要时监测生命体征和ECG（QT间期）。由于利匹韦林与血浆蛋白高度结合，因此透析不会显著清除活性物质。

【临床药理】

对心电图的影响

在一项随机、安慰剂和阳性（莫西沙星以400 mg每日一次给药）对照、交叉研究中，发现利匹韦林以25 mg推荐剂量每日一次口服给药对QTcF间期并无影响；该研究在60例健康成人中开展，给药达到稳态后在24小时内测量了13次QTcF间期。本品注射后的利匹韦林血浆浓度与口服利匹韦林25 mg qd后达到的浓度相当。本品以推荐剂量600 mg每月一次或900 mg每2个月一次给药时，未对QTc产生具有临床意义的影响。

在健康成人研究中，利匹韦林以75 mg每日一次和300 mg每日一次的超治疗剂量口服给药时，基线校正后QTcF间期与同期安慰剂相比最大平均（95%置信上限）差异分别为10.7（15.3）ms和23.3（28.4）ms。利匹韦林以75 mg每日一次和300 mg每日一次口服给药时，稳态平均C_{max}分别约为本品以600 mg推荐剂量每月一次给药时观察到的稳态平均C_{max}的4.4倍和11.6倍。利匹韦林以75 mg每日一次和300 mg每日一次口服给药时，稳态平均C_{max}分别约为本品以900 mg推荐剂量每2个月一次给药时观察到的平均稳态C_{max}的4.1倍和10.7倍。

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

药代动力学

已在健康和HIV-1感染成人中评价了本品的药代动力学特征。

表8 每日一次口服利匹韦林后、起始肌内注射本品后和每月一次或每2个月一次持续肌内注射本品后的群体药代动力学参数

给药期	给药方案	几何平均数（第5百分位数；第95百分位数）		
		$AUC_{(0\text{-}tau)}$[b]（ng•h/mL）	**C_{max}（ng/mL）**	**C_{tau}[b]（ng/mL）**
口服导入[c]	25 mg 每日一次	2,083 (1,125; 3,748)	116 (48.6; 244)	79.4 (31.8; 177)
起始注射[a,d]	900 mg IM 起始剂量	44,842 (21,712; 87,575)	144 (93.9; 221)	41.9 (21.7; 78.9)
每月一次注射给药[a,e]	600 mg IM 每月一次	68,324 (39,042; 118,111)	121 (68.1; 210)	85.8 (49.6; 147)
每2个月一次注射给药[a,e]	900 mg IM 每2个月一次	132,450 (76,638; 221,783)	138 (80.6; 228)	68.9 (38.0; 119)

[a] 基于利匹韦林IM群体药代动力学模型的个体事后估计值（FLAIR、ATLAS和ATLAS-2M的合并数据）。

[b] tau是给药间隔：口服片剂给药间隔为24小时；每月一次或每2个月一次IM注射给药间隔为1个月或2个月。

[c] 对于口服利匹韦林，C_{tau}代表FLAIR、ATLAS和ATLAS-2M的合并数据观测值，$AUC_{(0\text{-}tau)}$和C_{max}代表口服利匹韦林III期研究的药代动力学数据

[d] 在口服导入给药时，起始注射的C_{max}主要反映口服给药数据，因为起始注射给药与末次口服给药在同一天进行。在未进行口服导入给药时（直接注射，n＝110），利匹韦林的几何平均（第5百分位数；第95百分位数）C_{max}（起始注射后1周）为68.0 ng/mL（27.5，220），C_{tau}为48.9 ng/mL（17.7，138）。

[e] 第48周的数据。

吸收

利匹韦林缓释注射液表现出吸收速度限制性动力学（即吸收迟滞药代动力学），原因是药物从臀肌缓慢吸收进入体循环，以长久地维持利匹韦林的血浆浓度。

单次肌内注射给药后，可于第1天检测出利匹韦林血浆浓度，3-4天（中位时间）后逐渐升至最大值。在本品单次给药后52周或更长时间内，于血浆中检测出了利匹韦林。每月一次或每2个月一次注射给药持续1年后，利匹韦林的药代动力学暴露量可达到近似于稳态的80%。

以300 mg至1200 mg剂量单次和重复IM注射后，利匹韦林的血浆暴露量随剂量成比例增加，或略低于剂量增加比例。

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

分布

利匹韦林与血浆蛋白的体外结合率约为99.7%，主要是与白蛋白结合。基于群体药代动力学分析，IM给药后利匹韦林的中央室典型表观分布容积（Vc/F）估计值为132 L，反映了中等水平的外周组织分布。

利匹韦林可出现于脑脊液（CSF）中。在接受利匹韦林注射＋卡替拉韦注射方案的HIV-1感染受试者中，利匹韦林CSF浓度与血浆浓度的比值中位值（n＝16）为1.07%-1.32%（范围：无法定量至1.69%）。与利匹韦林在CSF中达到治疗浓度一致，所有受试者（100%）的CSF HIV-1 RNA（n＝16）均＜50 拷贝/mL，15/16例（94%）受试者＜2 拷贝/mL。在相同时间点，所有受试者（100%）的血浆HIV-1 RNA（n＝18）均＜50 拷贝/mL，12/18例（66.7%）受试者＜2 拷贝/mL。

生物转化

体外实验显示，利匹韦林主要经细胞色素P450（CYP）3A系统介导的氧化反应代谢。

消除

本品给药后，利匹韦林的平均表观半衰期受吸收速度限制，估计值为13-28周。

利匹韦林的表观血浆清除率（CL/F）估计值为5.08 L/h。

^{14}C-利匹韦林单次口服给药后，粪便和尿液中的平均放射性回收率分别为85%和6.1%。粪便中的利匹韦林原形药平均占给药剂量的25%。尿液中仅检出痕量（＜给药剂量的1%）的利匹韦林原形药。

特殊患者人群

性别

未观察到男性和女性中利匹韦林肌内（IM）注射后的暴露量存在具有临床意义的差异。

人种

未观察到人种对利匹韦林肌内注射后的暴露量存在具有临床意义的影响。

BMI

未观察到BMI对利匹韦林肌内注射后的暴露量存在具有临床意义的影响。

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

老年人

未观察到年龄对利匹韦林肌内注射后的暴露量存在具有临床意义的影响。利匹韦林在＞65岁受试者中的药代动力学数据有限。

肾损害

尚未在肾功能不全的患者中进行利匹韦林的药代动力学研究。利匹韦林经肾脏的消除非常有限。轻度或中度肾损害患者使用本品时无需进行剂量调整。重度肾损害或终末期肾病患者应慎用本品，肾功能障碍引起的药物吸收、分布和/或代谢变化可能会导致利匹韦林的血浆浓度升高。在重度肾损害或终末期肾病患者中，仅当获益大于风险时，方可将本品与强效CYP3A抑制剂联合使用。由于利匹韦林与血浆蛋白的结合亲和力较高，因此，不太可能通过血液透析或腹膜透析来大量清除利匹韦林（参见【用法用量】）。

肝损害

利匹韦林主要经肝脏代谢和消除。在一项研究中分别比较了8例轻度肝损害（Child-Pugh评分A级）患者和8例中度肝损害（Child-Pugh评分B级）患者与同等数量的匹配对照患者多次给药后利匹韦林的暴露量，结果显示，轻度肝损害患者的暴露量比对照患者高47%，中度肝损害患者比对照患者高5%。不过，该研究不能排除中度肝损害患者中游离的具有药理学活性的利匹韦林的暴露量显著增加的可能性。中度肝损害患者使用本品时无需进行剂量调整，但建议慎用。尚未在重度肝损害（Child-Pugh评分C级）患者中对本品进行研究。因此，不建议重度肝损害患者使用本品（参见【用法用量】）。

HBV/HCV共感染患者

群体药代动力学分析显示，乙型肝炎和/或丙型肝炎病毒共感染对口服利匹韦林的暴露量无具有临床意义的影响。

儿童患者

尚未确定本品在＜18岁儿童和青少年中的药代动力学。

【临床试验】

<u>临床疗效和安全性</u>

<u>每月一次给药</u>

在两项III期随机、多中心、阳性对照、平行组、开放标签、非劣效性研究FLAIR（201584）和ATLAS（201585）中评价了本品＋卡替拉韦注射液的疗效。在所有受试者完成第48周访视或提前终止研究后进行主要分析。

<u>病毒学抑制的患者（事先接受为期20周的基于多替拉韦的治疗方案）</u>

在FLAIR研究中，629例抗逆转录病毒治疗（ART）初治的HIV-1感染受试者接受了为期20周的包含整合酶抑制剂（INI）多替拉韦的治疗方案（多替拉韦/阿巴卡韦/拉米夫定，如果

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

受试者为HLA-B*5701阳性，则接受多替拉韦＋2种其他核苷类逆转录酶抑制剂）。之后将达到病毒学抑制（HIV-1 RNA＜50拷贝/mL，n＝566）的受试者随机（1:1）分配至接受利匹韦林＋卡替拉韦方案或继续接受CAR。随机分配至接受利匹韦林＋卡替拉韦方案的受试者起始接受卡替拉韦（30 mg）片剂＋利匹韦林（25 mg）片剂口服导入给药，每日一次，至少持续4周；然后接受卡替拉韦注射（第1个月：600 mg注射液，第2个月以后：400 mg注射液）＋利匹韦林注射（第1个月：900 mg注射液，第2个月以后：600 mg注射液），每月一次，最长持续96周。

病毒学抑制的患者（事先接受ART稳定治疗至少6个月）

在ATLAS中，616例ART经治、病毒学抑制（至少6个月）的HIV-1感染受试者（HIV-1 RNA＜50拷贝/mL）随机（1:1）接受利匹韦林＋卡替拉韦方案或继续接受CAR治疗。随机分配至接受利匹韦林＋卡替拉韦方案的受试者起始接受卡替拉韦（30 mg）片剂＋利匹韦林（25 mg）片剂口服导入给药，每日一次，至少持续4周；然后接受卡替拉韦注射（第1个月：600 mg注射液，第2个月以后：400 mg注射液）＋利匹韦林注射（第1个月：900 mg注射液，第2个月以后：600 mg），每月一次，额外持续44周。在ATLAS中，分别有50%、17%和33%的受试者在随机化前分别接受了NNRTI、PI或INI作为其基线第三类药物，这一情况在治疗组之间相似。

合并III期研究

在合并分析中，利匹韦林＋卡替拉韦组的受试者基线特征为：中位年龄为38岁，27%为女性，27%为非白种人，1%的年龄≥65岁，7%的$CD4^+$细胞计数低于350个细胞/mm^3；上述特征在治疗组之间相似。

两项研究的主要终点为第48周时血浆HIV-1 RNA≥50拷贝/mL的受试者比例（采用ITT-E人群的快照算法）。

在两项III期研究的合并分析中，就第48周时血浆HIV-1 RNA≥50拷贝/mL的受试者比例而言，利匹韦林＋卡替拉韦组非劣效于CAR组（分别为1.9%和1.7%）。利匹韦林＋卡替拉韦与CAR之间的校正后治疗差异（0.2；95% CI：-1.4，1.7）符合非劣效性标准（95% CI上限低于4%）[见表9]。

FLAIR、ATLAS和合并数据的主要终点以及第48周的其他结果，包括按关键基线因素列出的结果，参见表9和表10。

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

表9 FLAIR和ATLAS中随机化治疗在第48周时的病毒学结果（数据快照分析）

	FLAIR		ATLAS		合并数据	
	RPV＋CAB N=283	**CAR N=283**	**RPV＋CAB N=308**	**CAR N=308**	**RPV＋CAB N=591**	**CAR N=591**
HIV-1 RNA ≥50 拷贝/mL[†]	6 (2.1)	7 (2.5)	5 (1.6)	3 (1.0)	11 (1.9)	10 (1.7)
治疗差异%（95% CI）*	-0.4 (-2.8, 2.1)		0.7 (-1.2, 2.5)		0.2 (-1.4, 1.7)	
HIV-1 RNA ＜50 拷贝/mL	265 (93.6)	264 (93.3)	285 (92.5)	294 (95.5)	550 (93.1)	558 (94.4)
治疗差异%（95% CI）*	0.4 (-3.7, 4.5)		-3.0 (-6.7, 0.7)		-1.4 (-4.1, 1.4)	
在第48周窗口期无病毒学数据	12 (4.2)	12 (4.2)	18 (5.8)	11 (3.6)	30 (5.1)	23 (3.9)
原因						
因不良事件或死亡而终止研究/研究药物给药	8 (2.8)	2 (0.7)	11 (3.6)	5 (1.6)	19 (3.2)	7 (1.2)
因其他原因终止研究/研究药物给药	4 (1.4)	10 (3.5)	7 (2.3)	6 (1.9)	11 (1.9)	16 (2.7)
窗口期内的数据缺失，但仍在参加研究	0	0	0	0	0	0

* 根据基线分层因素校正。

[†] 包括因缺乏疗效而终止、在未达到病毒学抑制的情况下终止的受试者。

N＝每个治疗组的受试者例数；CI＝置信区间；CAR＝当前抗逆转录病毒治疗方案；RPV＝利匹韦林；CAB＝卡替拉韦。

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

表10 按关键基线因素列出的第48周时血浆HIV-1 RNA≥50拷贝/mL的受试者比例（数据快照分析结果）

基线因素		FLAIR和ATLAS合并数据	
		RPV＋CAB N=591 n/N (%)	**CAR N=591 n/N (%)**
基线CD4+（细胞/mm³）	＜350	0/42	2/54 (3.7)
	≥350至＜500	5/120 (4.2)	0/117
	≥500	6/429 (1.4)	8/420 (1.9)
性别	男性	6/429 (1.4)	9/423 (2.1)
	女性	5/162 (3.1)	1/168 (0.6)
人种	白种人	9/430 (2.1)	7/408 (1.7)
	黑种人或非裔美国人	2/109 (1.8)	3/133 (2.3)
	亚洲人/其他	0/52	0/48
BMI	＜30 kg/m²	6/491 (1.2)	8/488 (1.6)
	≥30 kg/m²	5/100 (5.0)	2/103 (1.9)
年龄（岁）	＜50	9/492 (1.8)	8/466 (1.7)
	≥50	2/99 (2.0)	2/125 (1.6)
随机化时的基线抗病毒治疗	PI	1/51 (2.0)	0/54
	INI	6/385 (1.6)	9/382 (2.4)
	NNRTI	4/155 (2.6)	1/155 (0.6)

BMI＝体质指数，PI＝蛋白酶抑制剂，INI＝整合酶抑制剂，NNRTI＝非核苷类逆转录酶抑制剂，RPV＝利匹韦林，CAB＝卡替拉韦，CAR＝当前抗逆转录病毒治疗方案

在FLAIR和ATLAS研究中，基线特征（CD4+计数、性别、年龄、人种、BMI、基线第三类药物类别）之间的治疗差异相当。

FLAIR第96周

在FLAIR研究中，第96周结果与第48周结果保持一致。利匹韦林＋卡替拉韦组（n＝283）和CAR组（n＝283）中血浆HIV-1 RNA≥50 c/mL的受试者比例分别为3.2%和3.2%（利匹韦林＋卡替拉韦组和CAR组之间的校正后治疗差异[0.0；95% CI：-2.9，2.9]）。利匹韦林＋卡替拉韦组和CAR组中血浆HIV-1 RNA＜50 c/mL的受试者比例分别为87%和89%（利匹韦林＋卡替拉韦组和CAR组之间的校正后治疗差异[-2.8；95% CI：-8.2，2.5]）。

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

FLAIR第124周，直接注射vs.口服导入

在FLAIR研究中，针对在第100周（扩展期）选择从阿巴卡韦/多替拉韦/拉米夫定转换为利匹韦林＋卡替拉韦的患者，于第124周进行了安全性和疗效评价。受试者可以选择在加或不加口服导入期的条件下进行转换，从而组成口服导入组和直接注射组。

第124周时，口服导入组和直接注射组血浆HIV-1 RNA≥50拷贝/mL的受试者比例分别为1/121例（0.8%）和1/111例（0.9%）。口服导入组（113/121例[93.4%]）和直接注射组（110/111例[99.1%]）的病毒学抑制率（HIV-1 RNA＜50拷贝/mL）相似。

每2个月一次给药

病毒学抑制的患者（事先接受ART治疗至少6个月）

在一项IIIb期、随机化、多中心、平行组、开放标签、非劣效性研究ATLAS-2M（207966）中，对利匹韦林每2个月一次注射给药的疗效和安全性进行了评价。在所有受试者完成第48周访视或提前终止研究后进行主要分析。

在ATLAS-2M研究中，1045例ART经治、实现病毒学抑制的HIV-1感染受试者随机（1:1）接受了利匹韦林＋卡替拉韦注射方案每2个月一次或每月一次给药。之前没有接受过卡替拉韦/利匹韦林治疗的受试者接受了口服导入治疗，包括1片利匹韦林片（25 mg）＋1片卡替拉韦钠片（30 mg），每日一次，至少持续4周。随机分配至接受每月一次利匹韦林注射（第1个月：900 mg注射液，第2个月以后：600 mg注射液）＋卡替拉韦注射（第1个月：600 mg注射液，第2个月以后：400 mg注射液）给药的受试者额外接受了44周治疗。随机分配至接受每2个月一次利匹韦林注射（第1、2、4个月以及此后每2个月：900 mg）和卡替拉韦注射（第1、2、4个月以及此后每2个月：600 mg）给药的受试者额外接受了44周治疗。随机化前，63%、13%和24%的受试者分别接受了为期0周、1-24周和＞24周的利匹韦林＋卡替拉韦治疗。

受试者基线特征为：中位年龄为42岁，27%为女性，27%为非白种人，4%的年龄≥65岁，6%的CD4+细胞计数低于350个细胞/mm^3；上述特征在治疗组之间相似。

ATLAS-2M的主要终点为第48周时血浆HIV-1 RNA≥50拷贝/mL的受试者比例（采用ITT-E人群的快照算法）。

在ATLAS-2M中，就第48周时血浆HIV-1 RNA≥50拷贝/mL的受试者比例而言，利匹韦林＋卡替拉韦每2个月一次给药非劣效于利匹韦林＋卡替拉韦每月一次给药（分别为1.7%和1.0%）。每2个月一次给药和每月一次给药的卡替拉韦＋利匹韦林之间的校正后治疗差异（0.8；95% CI：-0.6，2.2）符合非劣效性标准（95% CI上限低于4%）。

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

表11 ATLAS-2M中随机化治疗在第48周时的病毒学结果（数据快照分析）

	每2个月一次给药（Q8W）	每月一次给药（Q4W）
	N=522 (%)	**N=523 (%)**
HIV-1 RNA≥50 拷贝/mL†	9 (1.7)	5 (1.0)
治疗差异%（95% CI）*	0.8 (-0.6, 2.2)	
HIV-1 RNA＜50 拷贝/mL	492 (94.3)	489 (93.5)
治疗差异%（95% CI）*	0.8 (-2.1, 3.7)	
在第48周窗口期无病毒学数据	21 (4.0)	29 (5.5)
原因：		
因AE或死亡终止研究	9 (1.7)	13 (2.5)
因其他原因终止研究	12 (2.3)	16 (3.1)
仍在研究中，但窗口期数据缺失	0	0

* 根据基线分层因素校正。
† 包括因缺乏疗效而终止、在未达到病毒学抑制的情况下终止的受试者。
N＝每个治疗组的受试者例数；CI＝置信区间；CAR＝当前抗逆转录病毒治疗方案。

表12 按关键基线因素列出的ATLAS-2M中第48周时血浆HIV-1 RNA≥50拷贝/mL的受试者比例（数据快照分析结果）

基线因素		HIV-1 RNA≥50 c/mL例数/评估总例数（%）	
		每2个月一次给药（Q8W）	每月一次给药（Q4W）
基线CD4+细胞计数（细胞/mm³）	＜350	1/35 (2.9)	1/27 (3.7)
	350至＜500	1/96 (1.0)	0/89
	≥500	7/391 (1.8)	4/407 (1.0)
性别	男性	4/385 (1.0)	5/380 (1.3)
	女性	5/137 (3.5)	0/143
人种	白种人	5/370 (1.4)	5/393 (1.3)
	非白种人	4/152 (2.6)	0/130
	黑种人/非裔美国人	4/101 (4.0)	0/ 90
	非黑种人/非裔美国人	5/421 (1.2)	5/421 (1.2)
BMI	＜30 kg/m²	3/409 (0.7)	3/425 (0.7)
	≥30 kg/m²	6/113 (5.3)	2/98 (2.0)
年龄（岁）	＜35	4/137 (2.9)	1/145 (0.7)
	35至＜50	3/242 (1.2)	2/239 (0.8)
	≥50	2/143 (1.4)	2/139 (1.4)
既往CAB＋RPV暴露	无	5/327 (1.5)	5/327 (1.5)
	1-24周	3/69 (4.3)	0/68
	＞24周	1/126 (0.8)	0/128

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

BMI＝体质指数，CAB＝卡替拉韦，RPV＝利匹韦林

在ATLAS-2M研究中，不同基线特征（CD4+淋巴细胞计数、性别、人种、BMI、年龄和既往卡替拉韦/利匹韦林暴露）之间主要终点的治疗差异无临床意义。

第96周的疗效结果与第48周的主要终点结果一致。利匹韦林+卡替拉韦注射液每2个月一次给药非劣效于利匹韦林+卡替拉韦每月一次给药。每2个月一次利匹韦林+卡替拉韦组（n=522）和每月一次利匹韦林+卡替拉韦组（n=523）第96周时血浆HIV-1 RNA≥50拷贝/mL的受试者比例分别为2.1%和1.1%（每2个月一次和每月一次给药组之间的校正后治疗差异[1.0；95% CI： -0.6，2.5]）。每2个月一次利匹韦林+卡替拉韦组和每月一次利匹韦林+卡替拉韦组第96周时血浆HIV-1 RNA＜50拷贝/mL的受试者比例分别为91%和90.2%（每2个月一次和每月一次给药组之间的校正后治疗差异[0.8；95% CI：-2.8，4.3]）。

第152周的疗效结果与第48周和第96周的主要终点结果一致。利匹韦林+卡替拉韦注射液每2个月一次给药非劣效于利匹韦林+卡替拉韦每月一次给药。在ITT分析中，每2个月一次利匹韦林+卡替拉韦组（n=522）和每月一次利匹韦林+卡替拉韦组（n=523）第152周时血浆HIV-1 RNA≥50拷贝/mL的受试者比例分别为2.7%和1.0%（每2个月一次和每月一次给药组之间的校正后治疗差异[1.7；95% CI：0.1，3.3]）。在ITT分析中，每2个月一次利匹韦林+卡替拉韦组和每月一次利匹韦林+卡替拉韦组第152周时血浆HIV-1 RNA＜50拷贝/mL的受试者比例分别为87%和86%（每2个月一次和每月一次给药组之间的校正后治疗差异[1.5；95% CI：-2.6，5.6]）。

事后分析

对汇总的III期研究（ATLAS截至第96周，FLAIR截至第124周，ATLAS-2M截至第152周）进行多变量分析，考察了不同因素对CVF风险的影响。基线因素分析（BFA）考察了基线病毒和受试者特征以及给药方案等因素；多变量分析（MVA）包含了基线因素，还纳入了基线后估计血浆药物浓度对CVF的影响，采用具有协变量选择程序的回归模型进行分析。在总暴露量为4,291人-年的情况下，未校正的CVF发生率为0.54/100人-年；报告了23例CVF事件（占这些研究1651例受试者的1.4%）。BFA显示利匹韦林耐药突变（发生率IRR=21.65，p＜0.0001）、HIV-1亚型A6/A1（IRR=12.87，p＜0.0001)以及体质指数（BMI每增加一个单位，IRR=1.09，p=0.04；BMI≥30 kg/m^2，IRR=3.97，p=0.01）与CVF相关。其他与CVF无显著相关性的变量包括Q4W或Q8W给药、女性或CAB/INSTI耐药突变。同时存在≥2个下列关键基线因素时，CVF的风险增加：利匹韦林耐药相关突变、HIV-1亚型A6/A1或BMI≥30 kg/m^2（表13）。

表13 按是否存在关键基线因素—利匹韦林耐药突变、HIV-1亚型A6/A1[1]和BMI≥30 kg/m^2—列出的病毒学结果

基线因素（数量）	病毒学应答[2]	经确认的病毒学治疗失败（%）[3]
0	844/970 (87.0)	4/970 (0.4)
1	343/404 (84.9)	8/404 (2.0)[4]
≥2	44/57 (77.2)	11/57 (19.3)[5]
合计 （95%置信区间）	1231/1431 (86/0) (84.1%, 87.8%)	23/1431 (1.6)[6] (1.0%, 2.4%)

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

[1] HIV-1亚型A1或A6分类基于Los Alamos国家图书馆HIV序列数据库（2020年6月）
[2] ATLAS第48周、FLAIR第124周、ATLAS-2M第152周RNA＜50拷贝/mL，基于FDA快照算法。
[3] 定义为连续2次测量HIV RNA≥200拷贝/mL。
[4] 阳性预测值（PPV）＜1%；阴性预测值（NPV）98.5%；灵敏度34.8%；特异性71.9%
[5] PPV 19.3%；NPV 99.1%；灵敏度47.8%；特异性96.7%。
[6] 所有基线因素为非缺失协变量的分析数据集（1651例受试者中的一部分）。

与不具备上述风险因素或只有一个风险因素的患者相比，同时存在≥2个风险因素的患者发生CVF的比例更高。每2个月一次给药组24例患者中有6例发生了CVF [25.0%, 95% CI (9.8%, 46.7%)]，每月一次给药组33例患者发生了5例CVF[15.2%, 95% CI (5.1%, 31.9%)]。

其他ART的口服桥接

对3项临床研究（FLAIR、ATLAS-2M和LATTE-2/研究200056）的汇总数据进行回顾性分析，纳入了29例受试者。这些受试者在利匹韦林＋卡替拉韦长效（LA）肌内（IM）注射治疗期间接受不含利匹韦林和卡替拉韦的ART口服桥接（即替代口服桥接），中位持续时间为59天（第25百分位数和第75百分位数为53-135）。受试者的中位年龄为32岁，14%为女性，31%为非白种人，97%接受基于整合酶抑制剂（INI）的替代口服桥接方案，41%接受NNRTI作为替代口服桥接方案的一部分（12例受试者中有11例使用了利匹韦林），62%接受NRTI。3例受试者在口服桥接期间或口服桥接后不久因安全性以外原因退出研究。大多数（≥96%）受试者维持了病毒学抑制（血浆HIV-1 RNA＜50 c/mL）。在使用替代口服桥接期间以及使用替代口服桥接之后的一段时间（即口服桥接后最多2次利匹韦林＋卡替拉韦注射），未观察到CVF病例（经确认的血浆HIV-1 RNA≥200 拷贝/mL）。

【药理毒理】

药理作用

作用机制

利匹韦林是HIV-1的二芳基嘧啶非核苷类逆转录酶抑制剂（NNRTI），并通过非竞争性抑制HIV-1逆转录酶（RT）而抑制HIV-1的复制。利匹韦林不抑制人细胞DNA聚合酶α、β和γ。

体外抗病毒活性

在急性感染的T细胞系中，利匹韦林显示出对野生型HIV-1的实验室病毒株具有抗病毒活性，其对HIV-1IIIB的中位EC_{50}值为0.73 nM（0.27 ng/mL）。尽管利匹韦林显示出有限的体外抗HIV-2活性，其EC_{50}值范围在2510至10830 nM（920至3970 ng/mL），但在没有临床数据的情况下，不推荐用利匹韦林治疗HIV-2感染。

利匹韦林对M组HIV-1（分化支A、B、C、D、F、G、H）的主要分离株具有广谱抗病毒活性，EC_{50}值范围为0.07至1.01 nM（0.03至0.37 ng/mL），对O组的主要分离株的活性较低，EC_{50}值范围为2.88至8.45 nM（1.06至3.10 ng/mL）。

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

耐药性

基于利匹韦林口服制剂在既往未经治疗患者中的所有已获得体外和体内数据，认为基线时存在的以下耐药相关突变可能影响利匹韦林的活性：K101E、K101P、E138A、E138G、E138K、E138R、E138Q、V179L、Y181C、Y181I、Y181V、Y188L、H221Y、F227C、M230I、M230L以及L100I+K103N的组合。

细胞培养

在不同来源和亚型的野生型HIV-1以及NNRTI耐药的HIV-1的细胞培养物中选择利匹韦林-耐药病毒株。最常见的耐药相关突变包括：L100I、K101E、V108I、E138K、V179F、Y181C、H221Y、F227C和M230I。

病毒学抑制患者

在合并III期研究ATLAS和FLAIR中，符合经确认的病毒学治疗失败（CVF）标准的受试者例数较少。至第48周，利匹韦林联合cabotegravir组有7例CVF受试者（7/591例，1.2%），当前抗逆转录病毒治疗方案组也有7例CVF受试者（7/591例，1.2%）。在合并分析中，利匹韦林＋cabotegravir组有5/591例（0.8%）受试者产生耐药性：分别有5/591例（0.8%）发生利匹韦林（K101E [n＝1]、E138A/E/K/T [n＝1]、E138A [n＝1]或E138K [n＝2]）耐药相关突变，和/或4/591例（0.7%）发生Cabotegravir（G140R [n＝1]、Q148R [n＝2]或N155H [n＝1]）耐药相关突变。FLAIR中cabotegravir+利匹韦林组的4例CVF受试者为HIV-1 A1亚型（n＝3）或AG亚型（n＝1）。FLAIR中的1例CVF受试者从未接受过注射。ATLAS中cabotegravir+利匹韦林组3例CVF受试者为HIV-1亚型A、A1或AG。这3例CVF受试者中有2例患者，在其治疗失败时的外周血单个核细胞（PBMC）HIV-1 DNA中观察到的利匹韦林耐药相关突变，在基线时也曾观察到。

在ATLAS-2M研究中，至第48周，符合CVF标准的受试者例数为10例：Q8W组8/522例（1.5%），Q4W组2/523例（0.4%）。在Q8W组中，5/522例（1.0%）受试者产生耐药性：分别有4/522例（0.8%）发生利匹韦林（E138A [n＝1]、E138K [n＝1]、K101E [n＝2]或Y188L [n＝1]）耐药相关突变，和/或5/522例（1.0%）发生Cabotegravir（Q148R [n＝3]或N155H [n＝4]）耐药相关突变。在Q4W组中，有2/523例（0.4%）受试者产生耐药性：分别有1/523例（0.2%）发生利匹韦林（K101E [n＝1]、M230L [n＝1]）耐药相关突变，和/或2/523例（0.4%）发生Cabotegravir（E138K [n＝1]、Q148R [n＝1]或N155H [n＝1]）耐药相关突变。Q8W组有5例受试者在基线时存在利匹韦林耐药相关突变，其中1例受试者携带Cabotegravir耐药相关突变。Q4W组受试者在基线时不存在任何利匹韦林或Cabotegravir耐药相关突变。ATLAS-2M中cabotegravir＋利匹韦林组10例CVF受试者为HIV-1亚型A（n＝1）、A1（n＝2）、B（n＝4）、C（n＝2）或复合型（n＝1）。

交叉耐药性

NNRTI定点突变病毒

在RT位置有一处NNRTI耐药相关突变（包括最常发现的K103N和Y181C）的一组67个HIV-1重组实验室菌株中，利匹韦林显示对其中64个（96%）菌株有抗病毒活性。与对利匹

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

韦林敏感性丧失有关的单个耐药相关突变为：K101P、Y181I和Y181V。K103N的突变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。

重组临床分离株

利匹韦林对4786株对依法韦仑和/或奈韦拉平耐药的HIV-1重组临床分离株中的62%具有敏感性（倍数变化≤生物临界值）。

病毒学抑制患者

在III期研究ATLAS和FLAIR的48周分析中，5/7CVF受试者在治疗失败时具有耐利匹韦林表型。在这5名患者中，观察到了对依法韦仑（n＝4）、依曲韦林（n＝3）和奈韦拉平（n＝4）的交叉耐药表型。

毒理研究

遗传毒性

在含有和不含有代谢激活系统的体外细菌回复突变试验和体外小鼠淋巴瘤试验中，利匹韦林的试验结果为阴性。在小鼠体内微核试验中，利匹韦林未诱导染色体损伤。

生殖毒性

动物研究结果显示未见相关胚胎-胎仔毒性或对生殖功能的影响。大鼠和兔经口给予利匹韦林未见致畸性。大鼠和兔胚胎-胎仔毒性试验中未见不良反应剂量(NOAEL)下的暴露量，分别是 HIV-1 感染患者按照人最大推荐日剂量 25 mg 每日一次给药或肌肉注射利匹韦林长效注射用混悬剂 600mg 或 900mg 后暴露量的 12 倍和 57 倍以上。

围产期毒性试验中，哺乳期大鼠经口给予利匹韦林达 400 mg/kg/天，当母体暴露量高达人推荐剂量下人体暴露量的 63 倍时，子代中未见明显不良反应。

致癌性

小鼠和大鼠经口灌胃给药 104 周评价了口服利匹韦林的致癌性。在致癌性研究的最低试验剂量下，利匹韦林的全身暴露量（AUC）是 HIV-1 感染患者按照人最大推荐日剂量 25 mg 每日一次给药或肌肉注射利匹韦林长效注射用混悬剂 600 mg 或 900 mg 后暴露量的 17 倍（小鼠）和 2 倍（大鼠）以上。大鼠试验中未见与给药相关的肿瘤发生。在雄性和雌性小鼠中可见肝细胞肿瘤，该发现可能是啮齿类特异性的。

【贮藏】

避光，2～8℃密闭保存，不得冷冻。

请将本品放在儿童不能接触的地方。

【包装】

中硼硅玻璃管制注射剂瓶+注射制剂用覆聚乙烯－四氟乙烯膜丁基橡胶塞包装

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

1 支/盒

【有效期】

36 个月。

【执行标准】

JX20230111

【批准文号】

2ml:0.6g：国药准字 HJ20230117

3ml:0.9g：国药准字 HJ20230119

【上市许可持有人】

名称: Janssen-Cilag International NV

注册地址: Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium

【生产企业】

企业名称：Cilag AG

生产地址：Hochstrasse 201, 8200 Schaffhausen, Switzerland

【境内责任人】

名称：西安杨森制药有限公司

注册地址：陕西省西安市高新区草堂科技产业基地草堂四路 19 号，陕西省西安市高新区高新五路 4 号汇诚国际 17F

邮政编码：710304

电话号码：400 888 9988

传真号码：（029）82576616

网址： http://www.xian-janssen.com.cn

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

使用说明

2ml: 0.6g

概述

在访视时需要两次注射以完成治疗：卡替拉韦注射液 2 mL 和利匹韦林注射液 2 mL。

卡替拉韦注射液和利匹韦林注射液均为混悬液，无需进一步稀释或复溶。两种药物的制备步骤相同。

卡替拉韦注射液和利匹韦林注射液仅供肌内使用。两次注射均必须在臀肌部位进行。给药顺序不重要。

注：建议使用臀部腹腔间区部位（参见步骤 6“*准备注射部位*”中的图表）。

储存信息

•2～8℃密闭保存，不得冷冻。

请将本品放在儿童不能接触的地方。

您的包装包含

- 中硼硅玻璃管制注射剂瓶+注射制剂用覆聚乙烯－四氟乙烯膜丁基橡胶塞包装
- 1支/盒利匹韦林注射液

准备注射时，请确保您有以下器械（包装中不含）

- 1个5 mL注射器（如可用，为鲁尔锁注射器）
- 1个21-23G×1½ " 针号的抽吸针头（如可用，为鲁尔锁针头）或抽吸装置（用于吸取混悬液）

注射给药时，请确保您有以下器械（包装中不含）

- 1个额外的21-23G×1½ " 针号的注射针头（如可用，使用鲁尔锁和/或安全针头）

考虑患者体格，并通过医学判断选择适当的注射针长度。

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

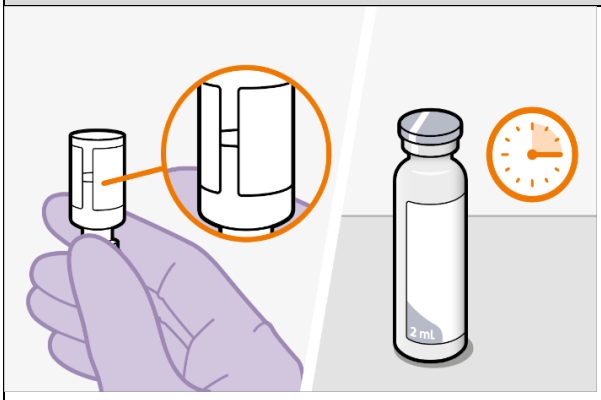
您还需要

- 非无菌手套
- 2个酒精棉片
- 2个纱布垫
- 合适的锐器盒

另外，务必在开始前准备好一个卡替拉韦注射液 2 mL包装。

准备

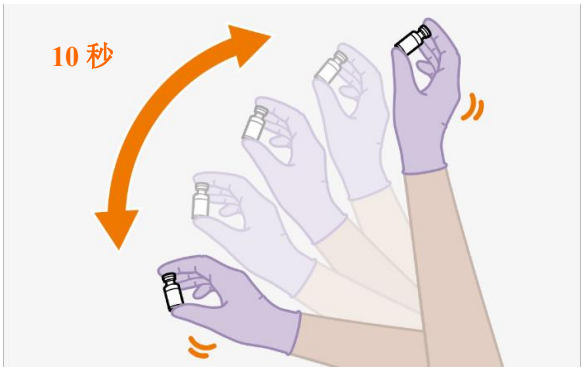
1.检查小瓶



- 检查是否超过失效日期。
- 立即检查小瓶。如果您能看到异物，请勿使用该产品。
- 准备注射前至少等待15分钟，使药物恢复至室温。

如果超过有效期，**请勿**使用。

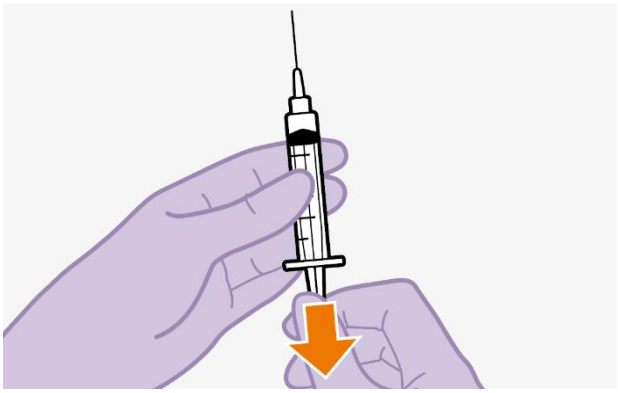
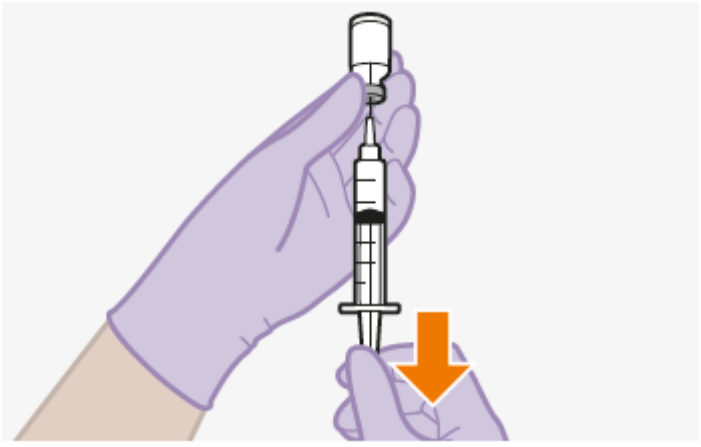
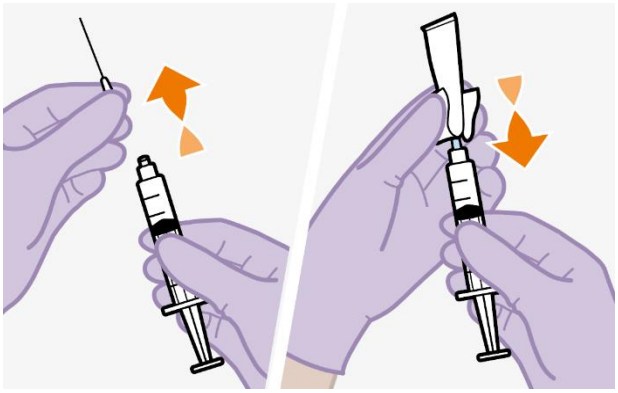
2.剧烈振摇



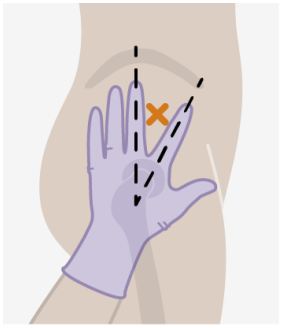
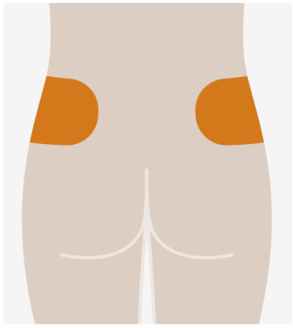
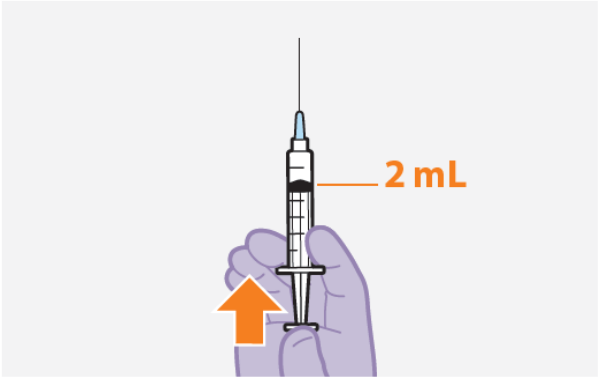
- 如图所示，用力握住小瓶并剧烈振摇10秒。
- 倒置小瓶并检查重悬情况。内容物应看起来很均匀。如果混悬液不均匀，再次振摇小瓶。
- 观察到小气泡也是正常现象。
- 取下瓶盖。
- 用酒精棉擦拭橡胶塞。

擦拭胶塞后，**请勿**让任何物体接触胶塞。

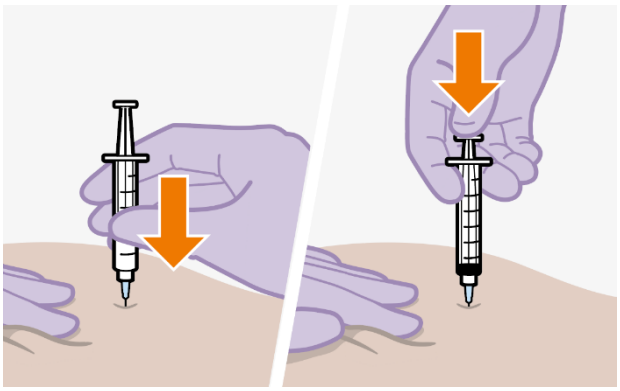
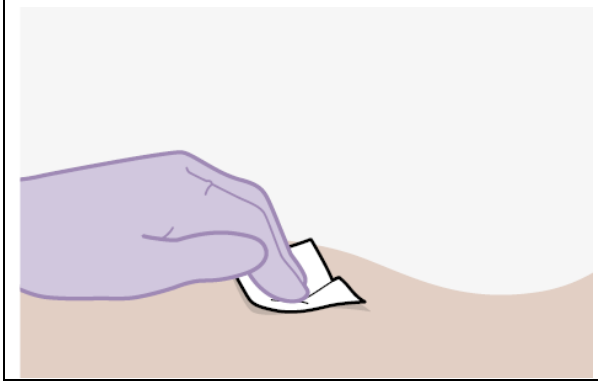
Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

3.准备注射器和针头	
	• 将抽吸针头（针号21-23G×1½ " ）连接到注射器上。 • 使用抽吸针头刺穿小瓶的橡胶塞。 • 建议您向小瓶中注入1 mL空气，以抽出所需体积。 • 如果使用抽吸装置，请按照装置说明准备注射。
4.缓慢抽取给药液分	
	• 倒置注射器和小瓶，并将尽可能多的液体缓慢抽取到注射器中。小瓶中的液体可能多于一次注射剂量所需的量。 **注：**检查混悬液是否均匀，应为白色至类白色。
5.连接针头	
	• 拔掉抽吸针头。 • 撕开一部分注射针头（针号21-23G×1½ " ）包装，露出针座即可。 • 使注射器保持垂直，将注射器拧紧至针头。 • 除去针头的包装。

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

注射	
6.准备注射部位	
 侧臀  后臀	必须在臀肌部位注射。选择以下部位进行注射： • 侧臀（即臀中肌，为建议给药部位） • 后臀（即臀大肌，上外象限） **注：**仅供臀肌内注射使用。 **请勿**静脉注射。
7.除去多余液体	
	• 取下针帽。 • 握住注射器，使针头尖端朝上。按压柱塞至2 mL剂量刻度，以除去多余液体和气泡。 **注：**用酒精棉片清洁注射部位。待皮肤干燥后继续操作。
8.绷紧皮肤	
	采用z型注射手法尽可能减少注射部位的药物泄漏。 • 用力绷紧注射部位周围的皮肤，使其侧移约一英寸（2.5 cm）。 • 使皮肤在注射过程中维持该位置。

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

9.注射药物	
	• 将针头全部插入或插入足够深以到达肌肉。 • 继续绷紧皮肤 - 缓慢的持续向下按压柱塞。 • 确保注射器内容物已完全注射。 • 拔出针头，立即松开绷紧的皮肤。
10.评估注射部位	
	• 用纱布按压注射部位。 • 如果出血，可使用小绷带包扎。 • 根据当地卫生和安全法处置用过的针头、注射器和小瓶。 **请勿**按摩注射部位。

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

第 2 种药物重复上述程序	
	如果您尚未完成注射两种药物，请参照卡替拉韦注射液的准备和注射步骤（该产品有专用的“使用说明”）。

问答

1.药物可以在冰箱外放置多长时间？

最好在药物恢复至室温后尽快注射。不过，室温（最高温度 25℃）条件下，西林瓶在纸盒中最长可保存 6 小时；请勿放回冰箱。如果在 6 小时内未使用，则必须丢弃小瓶。

2.药物可以在注射器中放置多长时间？

最好在抽取药物后尽快注射（室温）。不过，注射之前的药物在注射器中最长可保存 2 小时。

如果超过 2 小时，则必须丢弃药物、注射器和针头。

3. 为什么需要将空气注入西林瓶中？

向西林瓶中注入1 mL空气可使给药液分更易于抽入注射器。如果没有空气，部分液体可能会意外流回西林瓶，使注射器中的液体量少于预期。

4.给药的顺序是否重要？

不，顺序并不重要。

5.包装存放在冰箱后，更快地将小瓶加热到室温是否安全？

最好让西林瓶自然恢复至室温。不过，您可以利用手的温度缩短预热时间，但应确保西林瓶温度不超过25℃。

请勿使用任何其他加热方法。

6. 为什么建议侧臀给药方法？

建议在侧臀（臀中肌）进行注射，因为该位置远离主要神经和血管。如果医务人员偏好于在后臀（臀大肌）进行注射，那么该位置也可接受。不应在任何其他部位进行注射。

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

使用说明

3ml: 0.9g

概述

在访视时需要两次注射以完成治疗：卡替拉韦注射液 3 mL 和利匹韦林注射液 3 mL。

卡替拉韦注射液和利匹韦林注射液均为混悬液，无需进一步稀释或复溶。两种药物的制备步骤相同。

卡替拉韦注射液和利匹韦林注射液仅供肌内使用。两次注射均必须在臀肌部位进行。给药顺序不重要。

注：建议使用臀部腹腔间区部位（参见步骤 6 *“准备注射部位”* 中的图表）。

储存信息

•2～8℃密闭保存，不得冷冻。

请将本品放在儿童不能接触的地方。

您的包装包含

- 中硼硅玻璃管制注射剂瓶+注射制剂用覆聚乙烯－四氟乙烯膜丁基橡胶塞包装
- 1支/盒利匹韦林注射液

准备注射时，请确保您有以下器械（包装中不含）

- 1个5 mL注射器（如可用，为鲁尔锁注射器）
- 1个21-23G×1½ " 针号的抽吸针头（如可用，为鲁尔锁针头）或抽吸装置（用于吸取混悬液）

注射给药时，请确保您有以下器械（包装中不含）

- 1个额外的21-23G×1½ " 针号的注射针头（如可用，使用鲁尔锁和/或安全针头）

考虑患者体格，并通过医学判断选择适当的注射针长度。

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

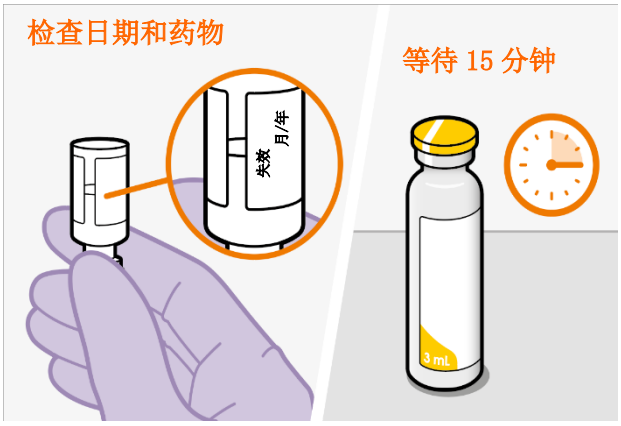
您还需要

- 非无菌手套
- 2个酒精棉片
- 2个纱布垫
- 合适的锐器盒

另外，务必在开始前准备好一个卡替拉韦注射液 3 mL包装。

准备

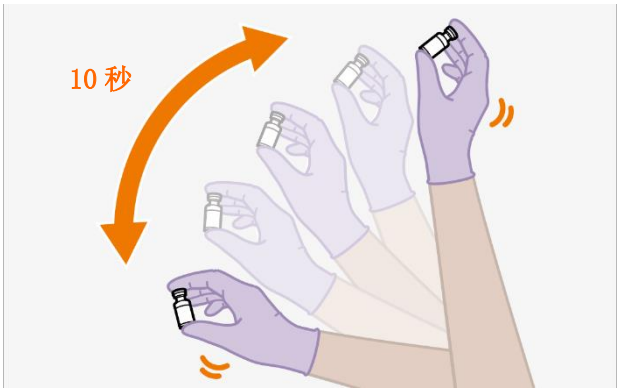
1.检查小瓶



- 检查是否超过失效日期。
- 立即检查小瓶。如果您能看到异物，请勿使用该产品。
- 准备注射前至少等待15分钟，使药物恢复至室温。

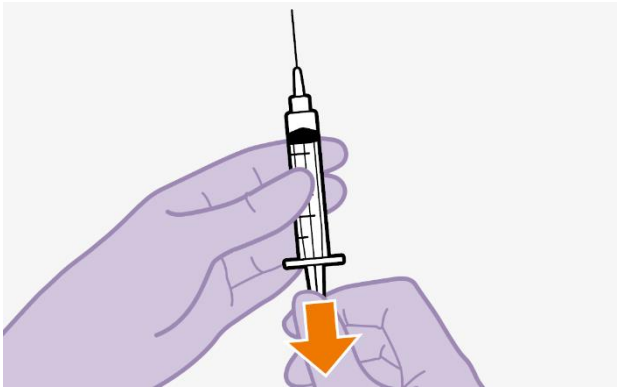
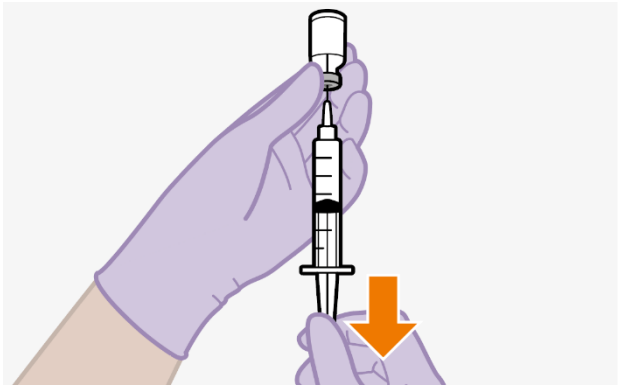
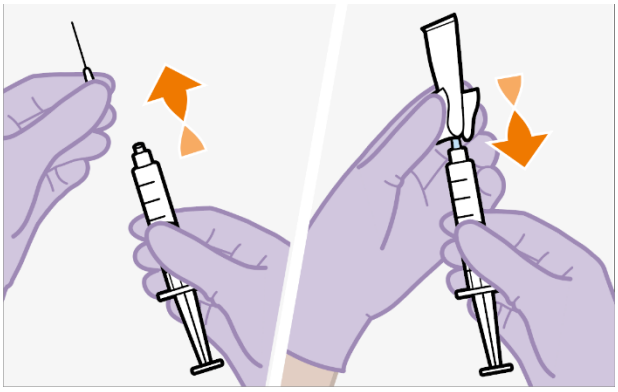
如果超过有效期，**请勿**使用。

2.剧烈振摇



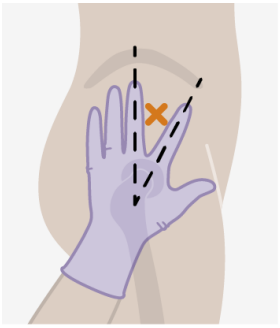
- 如图所示，用力握住小瓶并剧烈振摇10秒。
- 倒置小瓶并检查重悬情况。内容物应看起来很均匀。如果混悬液不均匀，再次振摇小瓶。
- 观察到小气泡也是正常现象。
- 取下瓶盖。
- 用酒精棉擦拭橡胶塞。

擦拭胶塞后，**请勿**让任何物体接触胶塞。

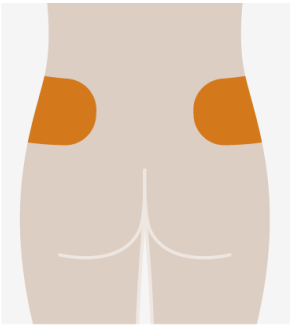
3.准备注射器和针头	
	• 将抽吸针头（针号21-23G×1½ " ）连接到注射器上。 • 使用抽吸针头刺穿小瓶的橡胶塞。 • 建议您向小瓶中注入1 mL空气，以抽出所需体积。 • 如果使用抽吸装置，请按照装置说明准备注射。
4.缓慢抽取给药液分	
	• 倒置注射器和小瓶，并将尽可能多的液体缓慢抽取到注射器中。小瓶中的液体可能多于一次注射剂量所需的量。 **注：**检查混悬液是否均匀，应为白色至类白色。
5.连接针头	
	• 拔掉抽吸针头。 • 撕开一部分注射针头（针号21-23G×1½ " ），露出针座即可。 • 使注射器保持垂直，将注射器拧紧至针头。 • 除去针头的包装。

注射

6.准备注射部位



侧臀



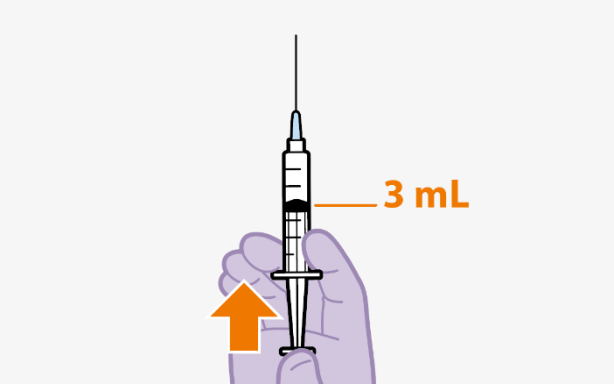
后臀

必须在臀肌部位进行注射。选择以下部位进行注射：

- 侧臀（即臀中肌，为建议给药部位）
- 后臀（即臀大肌，上外象限）

注：仅供臀肌内注射使用。**请勿**静脉注射。

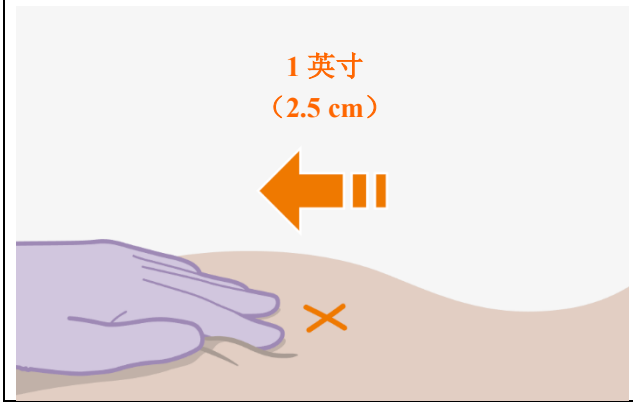
7.除去多余液体



- 取下针帽。
- 握住注射器，使针头尖端朝上。按压柱塞至3 mL剂量刻度，以除去多余液体和气泡。

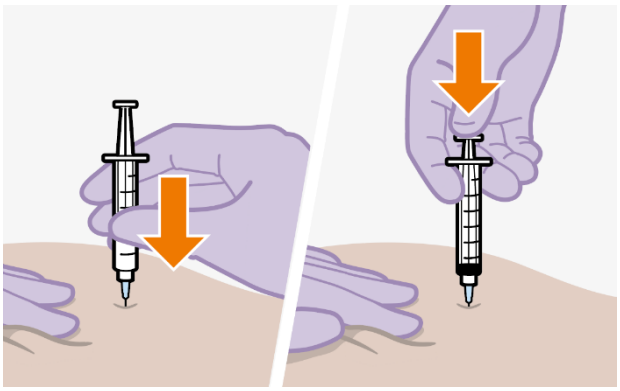
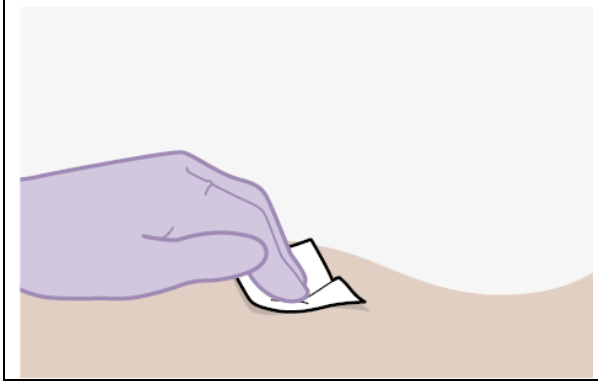
注：用酒精棉清洁注射部位。待皮肤干燥后继续操作。

8.绷紧皮肤



采用z型注射手法尽可能减少注射部位的药物泄漏。

- 用力绷紧注射部位周围的皮肤，使其侧移约一英寸（2.5 cm）。
- 使皮肤在注射过程中维持该位置。

9.注射药物	
	• 将针头全部插入或插入足够深以到达肌肉。 • 继续绷紧皮肤-缓慢向下按压柱塞。 • 确保注射器内容物已完全注射。 • 拔出针头，立即松开绷紧的皮肤。
10.评估注射部位	
	• 使用纱布按压注射部位。 • 如果出血，可使用小绷带包扎。 • 根据当地卫生和安全法处置用过的针头、注射器和小瓶。 **请勿**按摩注射部位。

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

第 2 种药物重复上述程序	
	如果您尚未完成两种药物的注射，请参照卡替拉韦注射液的准备和注射步骤（该产品有专用的“使用说明”）。

问答

1.药物可以在冰箱外放置多长时间？

最好在药物恢复至室温后尽快注射。不过，室温（最高温度 25℃）条件下，西林瓶在纸盒中最长可保存 6 小时；请勿放回冰箱。如果在 6 小时内未使用，则必须丢弃小瓶。

2.药物可以在注射器中放置多长时间？

最好在抽取药物后尽快注射（室温）。不过，注射之前的药物在注射器中最长可保存 2 小时。

如果超过 2 小时，则必须丢弃药物、注射器和针头。

3. 为什么需要将空气注入西林瓶中？

向西林瓶中注入1 mL空气可使给药液分更易于抽入注射器。如果没有空气，部分液体可能会意外流回西林瓶，使注射器中的液体量少于预期。

4.给药的顺序是否重要？

不，顺序并不重要。

5.包装存放在冰箱后，更快地将小瓶加热到室温是否安全？

最好让西林瓶自然恢复至室温。不过，您可以利用手的温度缩短预热时间，但应确保西林瓶温度不超过25℃。

请勿使用任何其他加热方法。

6. 为什么建议侧臀给药方法？

建议在侧臀（臀中肌）进行注射，因为该位置远离主要神经和血管。如果医务人员偏好于在后臀（臀大肌）进行注射，那么该位置也可接受。不应在任何其他部位进行注射。

*****END OF DOCUMENT*****

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.