核准日期：2018 年 07 月 06 日

修改日期：2019 年 03 月 21 日

2020 年 06 月 22 日

2020 年 08 月 17 日

2021 年 04 月 16 日

达芦那韦考比司他片说明书

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：达芦那韦考比司他片

商品名称：普泽力 Prezcobix

英文名称：Darunavir and Cobicistat Tablets

汉语拼音：Dalunawei Kaobisita Pian

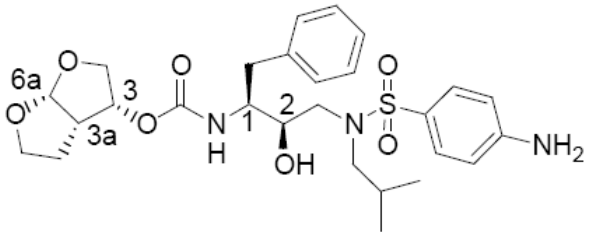
【成份】

本品为复方制剂，其组份为：每片含有 800 mg 达芦那韦（相当于 867.28 mg 达芦那韦乙醇合物）和 150 mg 考比司他。

达芦那韦

化学名称：[（1S，2R）-3-[[（4-氨苯基）磺酰]（2-甲丙基）氨基]-2-羟基-1-（苯甲基）丙基]-氨基甲酸（3R，3aS，6aR）-六氢呋喃并[2，3-b]呋喃-3-基酯

化学结构式：



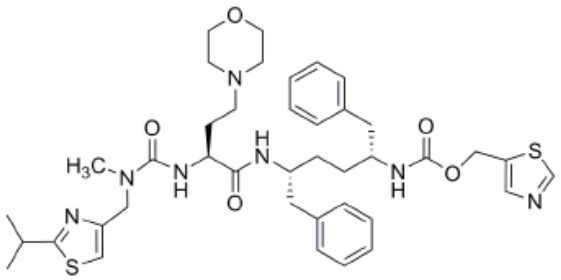
分子式：$C_{27}H_{37}N_3O_7S$

分子量：547.66

考比司他

化学名称：1,3-噻唑-5-亚甲基[（2R,5R）-5-{[（2S）-2-[（甲基{[2-（丙烷-2-基）-1,3-噻唑-4-基]甲基}氨基甲酰基）氨基]-4-（吗啉基-4-基）丁酰基]氨基}-1,6-二苯基己烷-2-基]氨基甲酸酯

化学结构式：



分子式：$C_{40}H_{53}N_7O_5S_2$

分子量：776.0

【性状】

本品为粉色的薄膜衣片，除去包衣后显白色或类白色。

【适应症】

本品是达芦那韦和考比司他的固定剂量组合片剂，与其他抗逆转录病毒药物联合使用治疗以下患者的人类免疫缺陷病毒（HIV）感染：

- 抗逆转录病毒药物初治成年患者。
- 未出现达芦那韦耐药相关突变（V11I、V32I、L33F、I47V、I50V、I54M、I54L、T74P、L76V、I84V、L89V）的既往接受抗逆转录病毒药物治疗的成年患者。

【规格】

每片含 800mg 达芦那韦（相当于 867.28mg 达芦那韦乙醇合物）和 150mg 考比司他。

【用法用量】

<u>用药方式</u>

口服。本品须随餐同服，食物类型不会影响本品的暴露量（参见【药代动力学】）。

本品由 HIV 蛋白酶抑制剂达芦那韦和药代动力学增效剂考比司他组成，为确保给药剂量完整，服用本品时应整片吞服，不可掰碎或压碎。

本品应与其他抗逆转录病毒药物联用。

<u>推荐剂量</u>

开始本品治疗后，患者不应在无医务人员指导的情况下改变用药剂量或者停止治疗。

在抗逆转录病毒药物初治成年患者或未出现达芦那韦耐药相关突变的既往接受抗逆转录病毒药物治疗的成年患者中，本品推荐用量为每日一片，随餐同服。

建议对所有既往已接受抗逆转录病毒药物治疗的患者进行 HIV 病毒基因型检测。当 HIV 病毒基因型检测不可行时，本品可用于蛋白酶抑制剂初治患者，但不建议用于蛋白酶抑制剂经治患者。

如漏服本品时间不到 12 小时，应尽快补服。如漏服本品时间超过 12 小时，应根据计划在下一次给药时间服用下一个剂量。药物需与餐同服，不可双倍服用。

肾功能损伤患者

肾功能损伤患者用药无需调整剂量。

由于考比司他对肾小管分泌肌酐有抑制作用，从而降低了肌酐清除率估值。如因任何联用药物（如恩曲他滨、拉米夫定、富马酸替诺福韦酯或阿德福韦）需根据肌酐清除率调整剂量，肌酐清除率<70 ml/min 的患者不得服用本品（参见【注意事项】、【不良反应】和【药代动力学】）。

未在接受透析的患者中对达芦那韦、考比司他或两者联用进行过研究，因此无法针对这些患者提供用药建议。

肝功能损伤患者

尚未获得本品在肝功能损伤患者中的药代动力学数据，但已获得组成本品的达芦那韦和考比司他单药的药代动力学数据。

达芦那韦和考比司他经肝脏代谢。达芦那韦/利托那韦研究及考比司他单药研究未显示应对轻度（Child-Pugh A 级）或中度（Child-Pugh B 级）肝功能损伤的患者进行剂量调整的建议，但这些患者应慎用本品。

尚无重度肝功能损伤患者使用达芦那韦或考比司他的数据，在重度肝功能损伤患者中，达芦那韦和/或考比司他暴露量可能升高，从而降低其安全性特性。因此，重度肝功能损伤（Child-Pugh C 级）患者不得使用本品（参见【禁忌】、【注意事项】和【药代动力学】）。

妊娠和产后

妊娠期间接受本品治疗可导致达芦那韦暴露量降低（参见【药代动力学】）。因此，妊娠期间不应开始本品治疗，在本品治疗期间妊娠的女性应换用其他治疗方案（参见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。可考虑达芦那韦/利托那韦作为替代给药。

【不良反应】

本品的总体安全性特征基于通过考比司他或利托那韦增效的达芦那韦、考比司他以及达芦那韦/利托那韦的上市后数据的现有临床试验数据。很多情况下，无法确定所报告的不良反应是 HIV 治疗中使用的大量药品（达芦那韦、利托那韦、考比司他或其他药物）所致，还是疾病进展所致。

由于本品包含达芦那韦和考比司他，预计会发生与任一单药相关的不良反应。

在达芦那韦/考比司他的 III 期临床试验 GS-US-216-130（N=313 例初治和既往接受治疗的受试者）中，66.5%的受试者至少发生 1 起不良反应。平均治疗持续时间为 58.4 周。最常报告的不良反应为腹泻（28%）、恶心（23%）和皮疹（16%）。严重不良反应为糖尿病、（药物）超敏反应、免疫重建炎性综合征、皮疹和呕吐。除皮疹发生于 2 名

（0.6%）受试者外，所有其它严重不良反应均发生于同 1 名（0.3%）受试者。

在达芦那韦/利托那韦临床研发项目（N=2613 例既往接受治疗的受试者，达芦那韦/利托那韦给药剂量为 600/100 mg ，一天两次）中，51.3%的受试者至少发生 1 起不良反应。受试者平均治疗持续时间为 95.3 周。来自临床试验报告以及自发报告的最常见不良反应为腹泻、恶心、皮疹、头痛和呕吐。最常见的严重不良反应为急性肾衰竭、心肌梗死、免疫重建炎性综合征、血小板减少症、骨坏死、腹泻、肝炎和发热。

96 周分析中，达芦那韦/利托那韦 800/100 mg 每日 1 次治疗初治受试者的安全性特性与达芦那韦/利托那韦 600/100 mg 每日 2 次治疗既往接受治疗的受试者的安全性特征相似，但初治受试者中发生的恶心事件更多，主要为轻度恶心。对经抗逆转录病毒药物治疗（其中达芦那韦/利托那韦 800/100 mg 每日 1 次，平均治疗持续时间为 162.5 周）的初治受试者进行 192 周分析，未发现新的安全性问题。

按系统器官分类（SOC）和发生频率类别列出不良反应，见表 1。在每个频率分类中，不良反应按严重程度从高到低的顺序排列。频率类别定义如下：非常常见（≥1/10）、常见（≥1/100 但<1/10）、不常见（≥1/1,000 但<1/100）、罕见（≥1/10,000 但<1/1,000）和未知（无法根据现有数据估测发生频率）。

表 1：成年患者中达芦那韦/考比司他的不良反应

MedDRA 系统器官分类 频率类别	不良反应
免疫系统疾病	
常见	（药物）超敏反应
不常见	免疫重建炎性综合征
代谢及营养类疾病	
常见	厌食症、糖尿病、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、高脂血症
精神疾病	
常见	异常梦境
神经系统疾病	
非常常见	头痛
胃肠疾病	
非常常见	腹泻、恶心
常见	呕吐、腹痛、腹胀、消化不良、胃肠气胀和胰酶升高
不常见	急性胰腺炎
肝胆系统疾病	
常见	肝酶增加
不常见	肝炎*、细胞溶解性肝炎*

皮肤及皮下组织疾病	
非常常见	皮疹（包括斑疹、斑丘疹、丘疹、红斑、瘙痒性皮疹、全身性皮疹和过敏性皮炎）
常见	血管性水肿、瘙痒、荨麻疹
罕见	表现为嗜酸粒细胞增多和全身症状的药物反应*以及 Stevens-Johnson 综合征*
未知	中毒性表皮坏死松解症*、急性泛发性发疹性脓疱病
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	
常见	肌痛
不常见	骨坏死*
生殖系统及乳腺疾病	
不常见	男性乳腺增生*
全身性疾病及给药部位反应	
常见	疲乏
不常见	虚弱
检查	
常见	血肌酐增加

*在达芦那韦/考比司他临床试验中未报告，但在达芦那韦/利托那韦治疗中观察到了这些不良药物反应，预计达芦那韦/考比司他也可能会有这些反应。

不良反应描述

皮疹

在达芦那韦/利托那韦和达芦那韦/考比司他的临床试验中，皮疹大多数为轻度至中度，通常发生于接受治疗的前 4 周内，在后续给药期间消退。在一项研究达芦那韦 800mg 每日 1 次联合考比司他 150mg 每日 1 次及其他抗逆转录病毒药物给药的单臂试验中，2.2%的患者因皮疹终止治疗。

代谢参数

在抗逆转录病毒治疗期间，体重以及血脂和血糖水平可能增加。

骨骼肌肉异常

使用 HIV 蛋白酶抑制剂，特别是联合使用 NRTI 的患者，有出现肌酸磷酸激酶（CPK）增加、肌痛和肌炎的报告，罕有报告出现横纹肌溶解。

用药患者，特别是存在公认的风险因素、HIV 疾病晚期或长期暴露于联合抗逆转录病毒治疗（CART）的受试者，有骨坏死报告。发生频率未知。

免疫重建炎性综合征

重度免疫缺陷的 HIV 感染患者在联合抗逆转录病毒治疗（CART）开始时，可能出现无症状的炎症反应或残余的机会性感染。自身免疫类疾病（如 Graves'病和自身免疫性肝炎）也有报告；但所报告的发生时间差异较大，可在治疗开始后数月后才发生。

血友病患者出血

接受抗逆转录病毒蛋白酶抑制剂的血友病患者中，有自发性出血增加的报告。

估算的肌酐清除率降低

有证据显示考比司他对肾小管分泌肌酐有抑制作用，从而降低了估算的肌酐清除率。考比司他的抑制作用导致的血清肌酐的增加一般不超过 0.4mg/dl。

一项在肾功能正常（eGFR≥80 ml/分钟，N=12）和轻度至中度肾功能损伤（eGFR：50-79 ml/分钟，N=18）的患者中开展的 I 期试验研究了考比司他对血清肌酐的影响，观察到患者在开始接受考比司他 150 mg 治疗 7 天后肾小球滤过率估值（$eGFR_{CG}$；根据 Cockcroft-Gault 方法估算）较基线发生了变化，其中肾功能正常患者变化值为-9.9 ± 13.1mL/分钟，轻度至中度肾功能损伤患者变化值为-11.9 ± 7.0mL/分钟。在停止考比司他治疗后，$eGFR_{CG}$ 的降低可逆，且并不影响由探针药物碘海醇清除率确定的实际肾小球滤过率。

III 期单组试验（GS-US-216-130）中，在第 2 周观察到 $eGFR_{CG}$ 下降，此后保持稳定至第 48 周。$eGFR_{CG}$ 较基线的平均变化值在第 2 周为–9.6 ml/min,第 48 周为–9.6 ml/min。

更多详细信息，请参考考比司他说明书。

<u>合并乙型肝炎和/或丙型肝炎病毒的感染患者</u>

目前，有关合并乙肝和/或丙肝感染患者使用本品的信息有限。在 1968 例接受达芦那韦/利托那韦 600/100 mg 每天 2 次治疗的既往接受治疗的患者中，236 例患者合并感染 HBV 或 HCV。合并感染受试者较不合并慢性病毒性肝炎的患者更容易在基线和治疗期间出现转氨酶升高。

【禁忌】

1. 对达芦那韦、考比司他或任何辅料产生超敏反应。
2. 重度肝损伤（Child-Pugh C 级）患者。
3. 达芦那韦和考比司他同为细胞色素 P450 3A（CYP3A）同工酶抑制剂。不应将本品与高度依赖 CYP3A 清除且血浆浓度升高会伴发严重和/或危及生命的事件（治疗指数较窄）的药物合并用药（参见【药物相互作用】)。这类药物包括
   - 阿夫唑嗪（α1-肾上腺素能受体拮抗剂）
   - 决奈达隆、雷诺嗪、伊伐布雷定和全身用利多卡因（抗心律失常药物/抗心绞痛药物）

- 阿司咪唑、特非那定（抗组胺剂）
- 秋水仙碱（抗痛风），在肾功能和/或肝功能损伤患者中用药时
- 利福平（抗分支杆菌药）
- 麦角类生物碱（如双氢麦角胺、麦角新碱、麦角胺、甲基麦角新碱）
- 西沙必利（促胃肠动力药物）
- 鲁拉西酮、匹莫齐特（抗精神病药物/神经阻滞剂）
- 依巴司韦/格佐普韦（抗丙肝病毒 DAA 药物）
- 三唑仑、口服咪达唑仑（镇静/催眠药）
- 西地那非（用于治疗肺动脉高血压时）（PDE-5 抑制剂）
- 洛美他派、辛伐他汀和洛伐他汀（调脂药）
- 达泊西汀（治疗早泄的药物）
- 纳洛昔醇（阿片类拮抗剂）

4. 本品与 CYP3A 诱导剂合并用药可导致达芦那韦和考比司他暴露量降低，以及潜在的达芦那韦疗效丧失，同时还可能导致耐药性（参见【药物相互作用】）。因此禁止将本品与以下药品联用：
   - 卡马西平、苯巴比妥或苯妥英（抗惊厥药）
   - 利福平（抗分支杆菌药）
   - 圣约翰草（贯叶连翘）（草药）

【注意事项】

1. 应当告知患者，当前的抗逆转录病毒治疗无法治愈 HIV，且尚未证明其对 HIV 传播具有预防作用，仍应采取适当的预防措施。
2. 建议定期进行病毒学应答评估。如病毒学应答缺失，应进行抗药性检测。
3. 达芦那韦主要与血浆中的α_1-酸性糖蛋白结合。蛋白结合力具有浓度依赖性，可预见结合力的饱和度。因此，不能排除与α_1-酸性糖蛋白结合力强的药物的蛋白置换作用（参见【药代动力学】）。
4. 重度皮肤反应

达芦那韦/利托那韦临床研发项目期间（N=3,063），0.4%的患者报告出现重度皮肤反应，且可能伴随发热和/或转氨酶升高。伴嗜酸细胞增多及全身症状型药疹(DRESS)和 Stevens-Johnson 综合征罕有报告(＜0.1%)，上市后使用期间，报告了中毒性表皮坏死松解症和急性泛发性发疹性脓疱病。如出现重度皮肤反应的体征和症状，应立即停用本品。这些体征和症状包括但不限于重度皮疹或皮疹伴发热、全身不适、疲乏、肌肉或关节疼痛、水疱、口腔病变、结膜炎、肝炎和/或嗜酸粒细胞增多症。

与无拉替拉韦的情况下接受达芦那韦/利托那韦或者无达芦那韦/利托那韦的情况下

接受拉替拉韦的受试者相比，接受达芦那韦/利托那韦+拉替拉韦治疗方案的曾经接受过治疗的受试者中皮疹发生率较高。

5. 磺胺过敏

达芦那韦含磺胺基团。已知磺胺过敏的患者应慎用本品。

6. 肝毒性

有服用达芦那韦/利托那韦后发生药物诱发性肝炎（例如急性肝炎，细胞溶解性肝炎）的报告。达芦那韦临床研发项目期间（N=3,063），接受达芦那韦/利托那韦联合治疗的患者中有 0.5%报告合并肝炎。既往存在肝功能障碍（包括慢性活动性乙型或丙型肝炎）的患者发生肝功能异常（包括重度或可能危及生命的肝脏不良反应）的风险增加。如进行乙肝或丙肝的联合抗病毒治疗，请参考相关药品信息。

在开始本品治疗前，应对患者进行相关实验室检查，并在治疗期间对患者进行监测。应考虑在基础慢性肝炎、肝硬化患者或在治疗前（尤其是本品治疗的前几个月）出现转氨酶升高的患者中加强 AST/ALT 监测，尤其是在本品治疗的前几个月。

接受本品治疗的患者如新发肝功能障碍或肝功能障碍恶化（包括肝脏酶临床显著性升高和/或出现以下症状：乏力，食欲减退，恶心，黄疸，尿色深，肝脏压痛，肝肿大），应考虑立即中断或终止治疗。

7. 有合并症的患者

肝功能损伤

尚未确定本品、达芦那韦和考比司他在重度基础慢性肝炎患者中的安全性和疗效。因此重度肝功能损伤患者禁用本品。由于轻度或中度肝功能损伤患者中达芦那韦的游离血药浓度升高，因此轻度或中度肝功能损伤患者应慎用本品。

肾功能损伤

有证据显示考比司他对肾小管分泌肌酐有抑制作用，从而降低估计的肌酐清除率。在需要根据估计肌酐清除率指导其临床管理（包括联用药品的剂量调整）的患者中使用本品时，应考虑考比司他对血清肌酐的影响，即导致估算的肌酐清除率降低。更多详细信息，参见考比司他说明书。

肌酐清除率低于 70 ml/min 且联用需根据肌酐清除率调整剂量的药物（如恩曲他滨、拉米夫定、富马酸替诺福韦酯或阿德福韦）的患者不得服用本品。

肾功能损伤患者无特殊注意事项且无需调整用药剂量。由于达芦那韦和考比司他可与血浆蛋白高度结合，因此不太可能通过血液透析或腹膜透析大量清除。

目前，还缺乏足够的可证明富马酸替诺福韦酯联用考比司他相较于富马酸替诺福韦酯单独用药（不联用考比司他）可导致肾脏不良反应风险增加的数据。

血友病患者

接受 HIV 蛋白酶抑制剂治疗的血友病 A 型和 B 型患者中，可见出血倾向增加的报道，包括自发性皮肤血肿和关节出血。一些患者给予Ⅷ因子治疗，报道中一半以上的病例继续给予 HIV 蛋白酶抑制剂治疗或停药后再次给予 HIV 蛋白酶抑制剂治疗。虽然作用机制尚未明确，但两者表现出因果关系。因此，血友病患者应注意自发出血增加的可能性。

体重和代谢参数

在抗逆转录病毒治疗期间，体重以及血脂和血糖水平可能增加。这些变化可能一定程度上与疾病控制程度和生活方式有关。对于血脂增高来说，有一些病例提示其与治疗有关，而未发现体重增加与任何特定治疗有关的证据。在 HIV 治疗指南中有监测血脂和血糖的建议。应在临床适宜的情况下对血脂异常进行处理。

8. 骨坏死

骨坏死病例多报告于晚期 HIV 和/或长期暴露于联合抗逆转录病毒治疗（CART）的患者中，虽然可能是多因素（包括使用皮质类固醇、饮酒、重度免疫抑制和 BMI 较高）导致的。建议出现关节痛和疼痛、关节僵硬或行动困难的患者寻求医疗诊治。

9. 免疫重建炎性综合征

在开始抗逆转录病毒联合治疗时存在重度免疫缺陷的 HIV 感染患者中，可能对无症状或残留的机会致病菌产生炎症反应，并导致严重的临床疾病，或导致症状加重。这类反应通常在开始抗逆转录病毒联合治疗后前几周或前几个月内出现。相关的例子包括巨细胞病毒性视网膜炎、全身和/或局部分支杆菌感染以及金罗维氏肺孢子虫性肺炎。必要时，应对任何炎症症状进行评估并采取治疗。另外，在达芦那韦联用低剂量利托那韦的试验中，观察到单纯疱疹和带状疱疹病毒再激活。

亦有报告在免疫重建中发生了诸如 Graves'病和自身免疫性肝炎的自身免疫性疾病；然而其发生的时间更加多变，可在治疗开始数月后发生。

10. 与其他药品的相互作用（参见【药物相互作用】）

接受秋水仙碱以及 CYP3A 和 P 糖蛋白强效抑制剂的患者中报告了危及生命和致命的药物相互作用。

本品不应与另一种需要 PK 增效剂的抗逆转录病毒药物同时使用，因为该联合用药的剂量建议尚未明确。本品不应与含利托那韦的产品或含利托那韦或考比司他的治疗方案同时使用。

不同于利托那韦，考比司他不是 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 或 UGT1A1 的诱导剂。如将 PK 增效剂利托那韦更换至考比司他，本品治疗的前 2 周需

谨慎，尤其是联合用药的剂量在利托那韦作为 PK 增效剂用药期间已被滴定或调整时。

11. 对驾驶及操作机器能力的影响

尚未针对本品、达芦那韦或考比司他对驾驶及操作机器能力的影响进行试验。但是，一些患者在接受含达芦那韦方案治疗期间报告出现头晕，如需考虑患者驾驶和操作机器的能力，应谨记。

12. 请置于儿童不易拿到处。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

尚未在妊娠期女性中对本品、达芦那韦或考比司他开展充分、良好对照的研究。

在 7 例妊娠第 2 和第 3 期（每 3 个月为 1 期）及产后（6-12 周）女性的临床试验中对本品合用背景方案进行了评估。药代动力学数据表明，妊娠期间考比司他增效的达芦那韦的暴露量较产后大幅降低（参见【药代动力学】）。 在完成研究的 6 例女性中，5 例在整个研究期间持续达到病毒学应答；病毒学失败的那例受试者不依从研究药物治疗。

妊娠期间不应开始本品治疗，在本品治疗期间妊娠的女性应换用其他治疗方案（参见【用法用量】）。达芦那韦/利托那韦可作为替代药。

在具有临床意义的达芦那韦和考比司他暴露量下，动物研究未发现发育或生殖毒性方面直接的不良影响（参见【药理毒理】）。

哺乳期

尚不清楚达芦那韦、考比司他或其代谢产物是否分泌到人乳汁中。动物研究显示，达芦那韦和考比司他可分泌到乳汁中。由于在哺育婴儿时存在 HIV 传播和发生严重不良反应的可能，应指导母亲在接受本品治疗时不要进行母乳喂养。

生育能力

尚无关于达芦那韦或考比司他对生育力的影响的人类数据。达芦那韦或考比司他治疗对大鼠的交配和生育能力没有影响（参见【药理毒理】）。本品预期不会影响交配和生育能力。

【儿童用药】

尚未确定本品在 3-17 岁儿童患者中的安全性和疗效，不建议 3-17 岁儿童患者使用本品。3 岁以下儿童不得服用本品（参见【药理毒理】及【药代动力学】）。

【老年用药】

本品在 65 岁及以上老年患者中的使用信息有限，因此该人群应谨慎使用本品（参见【药代动力学】）。

【药物相互作用】

本品含达芦那韦与考比司他，如已确定药物与达芦那韦（与考比司他或低剂量利托

那韦联合用药）或考比司他存在相互作用，那么药物与本品也可能存在相同的相互作用。

达芦那韦是一种 CYP3A 抑制剂，同时也是 CYP2D6 弱抑制剂和 P 糖蛋白抑制剂。考比司他是一种 CYP3A 和 CYP2D6 抑制剂。考比司他对转运蛋白 P 糖蛋白、乳腺癌耐药蛋白、MATE1、OATP1B1 和 OATP1B3 有抑制作用。考比司他预期不会对 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9 或 CYP2C19 产生抑制作用。考比司他预期不会对 CYP1A2、CYP3A4、CYP2C9、 CYP2C19、UGT1A1 或 P-gp (MDR1) 产生诱导作用。

本品与主要经由 CYP3A 和/或 CYP2D6 代谢的药品合并用药时可导致此类药品血浆浓度升高，从而增加或延长其治疗效果，可能产生严重和/或危及生命的不良事件（参见【禁忌】）。本品与在 CYP3A 作用下形成有活性代谢物的药物合用可能会降低其活性代谢物的血浆浓度，进而可能降低药物的治疗效果（见表 2 药物相互作用）。

达芦那韦和考比司他经 CYP3A 代谢。诱导 CYP3A 活性的药物预期将降低达芦那韦和考比司他的血浆浓度，从而可能导致达芦那韦疗效丧失，并可能产生耐药性（参见【禁忌】）。本品与其他 CYP3A 抑制剂同时用药可能增加达芦那韦和考比司他的血浆浓度。

不应将本品与其他需要药代动力学增效剂的抗逆转录病毒药物联合使用。本品不应与含达芦那韦、利托那韦或考比司他的药品或给药方案同时使用。

达芦那韦的相互作用特征取决于是否使用利托那韦或考比司他作为药代动力学增效剂，因此达芦那韦合并用药建议可能不止一种。下表列出本品用药建议与达芦那韦（以低剂量利托那韦作为增效剂）用药建议的不同之处。详情参见达芦那韦产品信息。

下表并未列出所有与本品相关的药物相互作用，因此应该参考与本品联合给药的每种药物的说明书，以了解与代谢途径、相互作用通路、潜在风险以及在联合给药时应采取的具体措施的相关信息。

表 2：药物相互作用：根据药物相互作用试验和预期的药物相互作用，推荐的变更剂量或方案

合并用药的种类： 药物名称	**对达芦那韦、考比司他或合用药物浓度的影响**	**临床评价**
HIV-1 抗病毒药：核苷类逆转录酶抑制剂（NRTIs）		
去羟肌苷	↔达芦那韦 ↔考比司他 ↔去羟肌苷	本品与去羟肌苷合用无需剂量调整。因建议空腹服用去羟肌苷，应在本品（与食物同服）给药前 1 小时或给药后 2 小时服用去羟肌苷。
富马酸替诺福韦酯	↔达芦那韦 ↔考比司他 ↑替诺福韦	本品与富马酸替诺福韦酯合用可增加替诺福韦（抑制 P 糖蛋白）的浓度。预期替诺福韦的增加不具有临床意义，无需调整富马酸替诺福韦酯的剂量。
其他 NRTIs	↔达芦那韦	基于其他 NRTIs 的清除途径不同（主要经由

阿巴卡韦 恩曲他滨 拉米夫定 司他夫定 齐多夫定		肾脏清除），预期这些药物与本品不会产生药物相互作用。
HIV-1 抗病毒药：非核苷类反转录酶抑制剂（NNRTIs）		
地拉韦啶	↑达芦那韦 ↑考比司他 ↑地拉韦啶	本品与地拉韦啶合用会增加达芦那韦、考比司他和/或地拉韦啶浓度（抑制 CYP3A）。尚未确定本品和地拉韦啶的适宜剂量。不建议本品与地拉韦啶合用。
依非韦伦 依曲韦林 奈韦拉平	↓达芦那韦 ↓考比司他 ↑奈韦拉平	本品与这类 NNRTI 合用会降低达芦那韦和/或考比司他浓度（诱导 CYP3A），可能导致疗效丧失和产生耐药性。与本品合用会增加奈韦拉平的浓度。不建议本品与这些 NNRTI 合用。 此处建议与使用利托那韦作为增强增效剂的达芦那韦不同。详情参见达芦那韦产品信息。
利匹韦林	↔达芦那韦 ↔考比司他 ↑利匹韦林	本品与利匹韦林合用会增加利匹韦林浓度（抑制 CYP3A）。预期利匹韦林浓度增加不具有临床意义，利匹韦林与本品合用时无需调整利匹韦林剂量。
HIV-1 抗病毒药：CCR5 共同受体拮抗剂		
马拉韦罗	↑马拉韦罗	本品与马拉韦罗合用会增加马拉韦罗浓度（抑制 CYP3A）。与本品合用时，马拉韦罗的推荐剂量为 150mg，每日二次。
HIV-1 抗病毒药：整合酶链转移酶抑制剂		
多替拉韦	↔达芦那韦 ↔考比司他	使用利托那韦作为增效剂的达芦那韦不影响多替拉韦的药代动力学特征，预计使用考比司他作为增效剂的达芦那韦情况相同。根据对药代动力学历史数据的交叉研究对比，多替拉韦对达芦那韦的药代动力学未产生具有临床意义的显著影响。 本品与多替拉韦合用时无需调整剂量。
拉替拉韦	↓达芦那韦	临床研究显示，拉替拉韦会引起达芦那韦浓度适度下降（作用机制未知）。就现有数据而言，拉替拉韦对达芦那韦浓度的影响不具有临床意义。使用本品和拉替拉韦时无需调整剂量。
其他药物		
α1-肾上腺素能受体拮抗剂： 阿夫唑嗪	↑阿夫唑嗪	本品和阿夫唑嗪合用时可能会增加阿夫唑嗪的浓度（抑制 CYP3A）。严禁本品与阿夫唑嗪合用。
抗酸药物： 氢氧化铝或镁 碳酸钙	↔达芦那韦 ↔考比司他	本品与抗酸药物合用时无需调整剂量。
抗心律失常药物/抗心绞痛药： 胺碘酮 苄普地尔 丙吡胺 氟卡尼 利多卡因（系统性）	↑抗心律失常药物/抗心绞痛药	本品与这些抗心律失常药物合用会增加抗心律失常药物浓度（抑制 CYP3A 和/或 CYP2D6）。建议抗心律失常药物与本品合用时需谨慎并在治疗期间对其浓度进行监测。

美西律 普罗帕酮 奎尼丁 决奈达隆 伊伐布雷定 雷诺嗪 地高辛	 ↑地高辛	 严禁将本品与决奈达隆、伊伐布雷定或雷诺嗪合用。 本品与地高辛合用会增加地高辛浓度（抑制P糖蛋白）。地高辛首次给药应使用最低剂量。应监测地高辛血清浓度，并据此调整地高辛浓度以获得预期的临床疗效。
抗菌药物： 酮内酯类或大环内酯类抗生素 克拉霉素 红霉素 泰利霉素	↔达芦那韦 ↑考比司他 ↑抗菌药	本品与这些抗菌药物合用会增加达芦那韦、考比司他或抗菌药物的浓度（抑制CYP3A）。肾功能正常患者使用本品和克拉霉素无需调整剂量；肾功能损伤患者的推荐用药剂量请参照克拉霉素处方信息。
抗肿瘤药物 达沙替尼 尼罗替尼 长春花碱 长春新碱 依维莫司 伊立替康	↑抗肿瘤药物	本品与这些抗肿瘤药物合用会使抗肿瘤药物浓度升高（抑制CYP3A），可能导致通常认为与这些药物相关的不良事件增多。本品与这些抗肿瘤药物合用时建议进行临床监测。 不建议将依维莫司或伊立替康与本品合用。
抗凝药物： 直接口服抗凝药（DOACs）： 阿哌沙班、利伐沙班 达比加群、依度沙班 华法林	↑DOACs 对华法林的影响未知	 DOACs主要由CYP3A4代谢和/或由P-gp转运。与本品合并给药可能引起DOAC的血浆浓度升高，从而导致出血风险增加。 不建议本品与受P-gp和CYP3A4影响的DOAC合并用药，包括阿哌沙班和利伐沙班。 如果DOAC（包括达比加群和依度沙班）不受CYP3A4的影响，但由P-gp转运，与本品合用时，建议进行临床监测和/或剂量调整。 本品与华法林合用会影响华法林的浓度。本品与华法林合用时，应监测国际标准化比值，并据此调整华法林剂量以获得预期的临床疗效。
抗惊厥药物： 卡马西平 苯巴比妥 苯妥英	↓达芦那韦 ↓考比司他	卡马西平是一种强效CYP3A诱导剂，会降低考比司他和达芦那韦的血浆浓度，可导致疗效丧失和产生耐药性。严禁将本品与卡马西平、苯巴比妥或苯妥英合用。 本品与奥卡西平合用会降低达芦那韦和/或

奥卡西平 氯硝西泮	 ↑氯硝西泮	考比司他浓度（诱导 CYP3A），可能导致疗效丧失和产生耐药性。不建议将本品与奥卡西平合用。应考虑使用其他抗惊厥药物代替。 本品与该抗惊厥药合用会增加抗惊厥药物浓度（抑制 CYP3A）。本品与该抗惊厥药合用时建议进行临床监测。
抗抑郁药物： 阿米替林 地昔帕明 丙咪嗪 帕罗西汀 去甲替林 舍曲林 曲唑酮	↑抗抑郁药物	本品与这些抗抑郁药物合用会增加抗抑郁药物浓度（抑制 CYP2D6 和/或 CYP3A）。本品与这些抗抑郁药物合用时建议进行临床监测，且可能需要对抗抑郁药物的剂量进行调整。
抗呕剂 多潘立酮	 ↑多潘立酮	 谨慎使用：监测多潘立酮的不良反应。
抗真菌药物： 伊曲康唑 克霉唑 氟康唑 艾沙康唑 酮康唑 泊沙康唑 伏立康唑	↑达芦那韦 ↑考比司他 ↑抗真菌药物	本品与这些抗真菌药物合用会增加达芦那韦、考比司他和/或抗真菌药物浓度（抑制 CYP3A 和/或 P 糖蛋白）。 使用本品的患者不应使用伏立康唑，除非收益/风险比的评估结果显示使用伏立康唑是合理的。 本品与这些抗真菌药物合用时建议进行临床监测。 与本品合用时，伊曲康唑或酮康唑的剂量不应超过 200 mg/日。
抗组胺药物： 阿司咪唑 特非那定	↑抗组胺药物	与本品合用时，抗组胺药物的暴露量会增加。严禁将本品与阿司咪唑和特非那定合用。
抗痛风药物： 秋水仙碱	↑秋水仙碱	本品与秋水仙碱合用会增加秋水仙碱的浓度（抑制 CYP3A）。用药建议参见秋水仙碱产品信息。 严禁肾功能或肝功能损伤患者合用本品与秋水仙碱。
抗疟药 蒿甲醚/本芴醇	↔达芦那韦 ↑本芴醇 ↑蒿甲醚	本品与蒿甲醚/本芴醇合用会增加蒿甲醚和本芴醇的浓度（抑制 CYP3A）。 本品与蒿甲醚/本芴醇合用无需调整剂量，但预期本芴醇暴露量将会增加，合用时需谨慎。
抗分枝杆菌药： 利福布丁 利福平 利福喷丁	↓达芦那韦 ↓考比司他 ↑利福布丁	本品与利福布丁、利福平或利福喷丁合用会降低达芦那韦和/或考比司他浓度（诱导 CYP3A），可能导致疗效丧失和产生耐药性。 与本品合用时，利福布丁的暴露量会增加。不建议本品与利福布丁和利福喷丁合用。如需将利福布丁与本品合用，利福布丁的推荐剂量为 150 mg，每隔一日。本品与利福布丁合用时建议进行临床监测。严禁将本品与利福平合用。 此处建议与使用利托那韦作为增效剂的达芦那韦不同。详情参见达芦那韦产品信息。
抗血小板药		

氯吡格雷, 普拉格雷	↓氯吡格雷活性代谢物 ↔普拉格雷活性代谢物	本品与氯吡格雷合用预计会降低氯吡格雷活性代谢物的血浆浓度，进而降低氯吡格雷抑制血小板的活性。不建议本品与 氯吡格雷合用。 预计本品对普拉格雷活性代谢物的血浆浓度无临床相关影响。
β-受体阻断剂： 卡维地洛 美托洛尔 噻吗洛尔	↑β-受体阻断剂	本品与 β-受体阻断剂合用会增加 β-受体阻断剂浓度（抑制 CYP2D6）。本品与 β-受体阻断剂合用时建议进行临床监测，且应考虑降低 β-受体阻断剂的剂量。
钙拮抗药： 氨氯地平 地尔硫䓬 非洛地平 尼卡地平 硝苯地平 维拉帕米	↑钙拮抗药	本品与钙拮抗药合用会增加钙拮抗药浓度（抑制 CYP3A）。本品与钙拮抗药合用时建议进行临床监测。
避孕药： 屈螺酮 炔雌醇 炔诺酮	↑屈螺酮 ↓炔雌醇 ↓炔诺酮 （基于理论考量）	本品与含屈螺酮的药品合用时因可能会引起高钾血症，建议进行临床监测。 尚无关于本品与避孕药合用的用药建议。建议采用替代性的非激素性避孕法
皮质类固醇： 地塞米松（全身性用药） 主要由CYP3A代谢的皮质类固醇： 倍他米松 布地奈德 氟替卡松 莫米松 泼尼松龙 曲安奈德	↓达芦那韦 ↓考比司他 ↑皮质类固醇	本品与全身性用药的地塞米松合用会降低达芦那韦和/或考比司他浓度（诱导 CYP3A），可能导致疗效丧失和产生耐药性。不建议本品与全身性用药的地塞米松合用。 与本品合用时，皮质类固醇浓度会增加。合用会增加发生全身性皮质类固醇反应的风险，包括库欣综合征和肾上腺抑制。本品与皮质类固醇合用时建议进行临床监测。应考虑使用其他替代药物，尤其是长期用药时。关于本品与对 CYP3A 抑制敏感的经皮给药皮质类固醇的合用，请参阅皮质类固醇的处方信息，了解增加其全身吸收的条件或使用情况。
内皮缩血管肽受体拮抗剂： 波生坦	↓达芦那韦 ↓考比司他 ↑波生坦	与本品合用时，波生坦浓度会增加。本品与波生坦合用时建议进行临床监测，且可能需要对波生坦的剂量进行调整。
麦角生物碱： 麦角胺 麦角新碱 双氢麦角胺 甲基麦角新碱	↑麦角生物碱	与本品合用时，麦角生物碱的暴露量会增加。严禁将本品与麦角生物碱合用。
兴奋剂： 阿莫达非尼 莫达非尼	↓达芦那韦 ↓考比司他	本品与阿莫达非尼或莫达非尼合用会降低达芦那韦和/或考比司他浓度（诱导 CYP3A），可能导致疗效丧失和产生耐药性。不建议本品与阿莫达非尼或莫达非尼合用。
胃肠蠕动剂： 西沙必利	↑西沙必利	与本品合用时，西沙必利的暴露量会增加。严禁将本品与西沙必利合用。

H_2受体拮抗剂： 西咪替丁 法莫替丁 尼扎替丁 雷尼替丁	↔达芦那韦 ↔考比司他	从作用机制考虑（即胃液酸度降低），预期本品与 H_2 受体拮抗剂合用不会产生相互作用。本品可与 H_2 受体拮抗剂合用，且无需调整剂量。
丙型肝炎病毒（HCV）直接作用药物： 依巴司韦/格佐普韦 glecaprevir/ pibrentasvir 波普瑞韦	↑格佐普韦 ↑glecaprevir ↑pibrentasvir ↓达芦那韦 ↓波普瑞韦	本品与依巴司韦/格佐普韦合用会增加格佐普韦的暴露量（抑制 OATPB1 和 CYP3A）。严禁本品与依巴司韦/格佐普韦合用。 本品与 glecaprevir /pibrentasvir 合用可能会增加 glecaprevir 和 pibrentasvir 的暴露量（抑制 P-gp、BCRP 和/或 OATP1B1/3）。不建议本品与 glecaprevir /pibrentasvir 合并给药。 本品与波普瑞韦合用会降低达芦那韦和/或波普瑞韦的浓度（作用机制未知）。不建议本品与波普瑞韦合用。
草药： 圣约翰草	↓达芦那韦	本品与含圣约翰草（贯叶连翘）的药物合用会降低达芦那韦或考比司他浓度（诱导 CYP3A），可能导致疗效丧失和产生耐药性。严禁将本品与含圣约翰草（贯叶连翘）的药物合用。
HMG-CoA 还原酶抑制剂： 阿托伐他汀 匹伐他汀 普伐他汀 瑞舒伐他汀 洛伐他汀 辛伐他汀	↑HMG-CoA 还原酶抑制剂	HMG-CoA 还原酶抑制剂与本品合用会增加降血脂药物的血浆浓度（抑制 CYP3A 和/或转运），可能导致不良事件（如肌病）的发生。本品与 HMG-CoA 还原酶抑制剂合用时建议进行临床监测，且应考虑降低降血脂药物的剂量。如需本品与阿托伐他汀合用时，阿托伐他汀的推荐起始剂量为 10 mg/日，可根据临床反应逐渐增加阿托伐他汀的剂量。严禁将本品与洛伐他汀或辛伐他汀合用。
其他血脂调节剂： 洛美他派	↑洛美他派	与本品合用时，预期本品会增加洛美他派的暴露量。禁止联合给药。
免疫抑制剂： 环孢霉素 依维莫司 西罗莫司 他克莫司	↑免疫抑制剂	本品与这些免疫抑制剂合用会增加免疫抑制剂的浓度（抑制 CYP3A）。免疫抑制剂与本品合用时需谨慎并建议对治疗期间的浓度进行监测。不建议将依维莫司与本品合用。
吸入性 β 受体激动剂： 沙美特罗	↑沙美特罗	本品与沙美特罗合用会增加沙美特罗浓度（抑制 CYP3A）。合用会导致沙美特罗相关的心血管不良事件风险的增加，包括 QT 延长、心悸和窦性心动过速。不建议本品与沙美特罗合并用药。
麻醉性镇痛药： 芬太尼 羟考酮 曲马多	↑镇痛药	本品与这些镇痛药合用会增加镇痛药的浓度（抑制 CYP2D6 和/或 CYP3A）。本品与这些镇痛药合用时建议进行临床监测。
麻醉性镇痛药/类阿片依赖的治疗： 丁丙诺啡	↔丁丙诺啡 ↑去甲丁丙诺啡 ↔纳洛酮	开始与本品合用时无需对丁丙诺啡或美沙酮的剂量进行调整。但由于某些患者可能需要调整丁丙诺啡或美沙酮的剂量，所以建议

丁丙诺啡/纳洛酮 纳洛酮 美沙酮	↓美沙酮	对患者进行密切的临床监测。
精神安定药： 奋乃静 匹莫齐特 鲁拉西酮 利培酮 盐酸硫利达嗪 喹硫平	↑精神安定药	本品与这些精神安定药合用会增加精神安定药的浓度（抑制 CYP3A 或 CYP2D6）。 严禁将本品与鲁拉西酮和匹莫齐特合用。 喹硫平与本品合用会增加喹硫平的暴露量（抑制 CYP3A）。与本品合用时，应大幅降低喹硫平的剂量。详情参见喹硫平的处方信息。 本品与所列的其他精神安定药合用时建议进行临床监测，且应考虑降低精神安定药的剂量。
阿片类拮抗剂 纳洛昔醇	↑纳洛昔醇	严禁将本品与纳洛昔醇合用
磷酸二酯酶（PDE-5）抑制剂： 阿伐那非 西地那非 他达拉非 伐地那非	↑PDE-5 抑制剂	本品与 PDE-5 抑制剂合用会增加 PDE-5 抑制剂的浓度（抑制 CYP3A），可导致不良事件的发生（如低血压、晕厥、视觉障碍和阴茎异常勃起）。 **使用 PDE-5 抑制剂治疗肺动脉高血压：** • 严禁将本品与西地那非合用（参见【禁忌】）； • 将他达拉非与本品合用时，建议做出下列剂量调整： 给接受本品的患者合用他达拉非： 在已经接受本品治疗至少一周的患者中，开始使用他达拉非 20mg，每日一次。基于个体耐受情况，将剂量提高至 40mg，每日一次。 给接受他达拉非的患者合用本品： 开始本品治疗期间避免使用他达拉非。开始使用本品前将他达拉非停药至少 24 小时。开始使用本品至少 1 周后重新开始使用他达拉非 20mg，每日一次。基于个体耐受情况提高至 40mg，每日一次。 **使用 PDE-5 抑制剂治疗勃起功能障碍：** 可以采用西地那非（48 小时内的单次给药剂量不超过 25mg）、伐地那非（72 小时内的单次给药剂量不超过 2.5mg）或他达拉非（72 小时内的单次给药剂量不超过 10mg），但应高频率监测与 PDE-5 抑制剂相关的不良事件。不建议将本品与阿伐那非合用。
血小板聚集抑制剂： 替格瑞洛	↑替格瑞洛	本品与替格瑞洛合用会增加替格瑞洛浓度（抑制 CYP3A 和/或 P 糖蛋白）。不建议将本品与替格瑞洛合用。
质子泵抑制剂: 埃索美拉唑	↔达芦那韦 ↔考比司他	本品与质子泵抑制剂合用无需进行剂量调整。

兰索拉唑 奥美拉唑 泮托拉唑 雷贝拉唑		
镇静/催眠药： 丁螺环酮 氯拉草酸 地西泮 艾司唑仑 氟西泮 咪达唑仑 唑吡坦 三唑仑	↑镇静/催眠药	本品与这些镇静/催眠药合用会增加苯二氮卓类药物浓度（抑制 CYP3A）。 严禁将本品与口服咪达唑仑或三唑仑合用。与胃肠外给药的咪达唑仑合用时必须确保有密切的临床监测，在发生呼吸抑制和/或长时间镇静时可给予适当的治疗。应考虑降低咪达唑仑剂量，特别是咪达唑仑给药不止一次的情况下。 本品与所列的其他镇静/催眠药合用时建议进行临床监测，且应考虑降低镇静/催眠药的剂量。
治疗早泄的药物 达泊西汀	↑达泊西汀	严禁将本品与达泊西汀合用
尿路解痉药 非索罗定 索非那新	↑尿路解痉药	应谨慎使用。监测非索罗定和索非那新的不良反应，可能需要降低非索罗定和索非那新的剂量。
↔：对血药浓度无影响；↑：升高血药浓度；↓：降低血药浓度		

【药物过量】

症状和体征

本品急性过量的人体经验有限。健康志愿者服用达芦那韦口服溶液单剂量高达 3200mg 以及与利托那韦合用时达芦那韦片剂量高达 1600mg 时，并未出现有症状表现的不良反应。

高于治疗剂量考比司他的临床经验有限。在两项研究中，共有 60 例健康受试者接受考比司他 400 mg 单次给药。未报告重度不良反应。尚不清楚更高剂量方案的效应。

治疗方案

没有针对过量使用本品的特异性解毒药。对过量使用本品的治疗包括一般的支持性措施，包括监测生命体征和观察患者的临床状况。

由于达芦那韦和考比司他与血浆蛋白高度结合，因此透析不可能显著清除活性成份。

【临床试验】

本品的抗逆转录病毒疗效来自于其中的达芦那韦成份。考比司他作为达芦那韦药代动力学增效剂的活性已在药代动力学研究中得以证实。药代动力学研究中，考比司他 150 mg 作为增效剂时观察到的达芦那韦 800 mg 暴露量与利托那韦 100 mg 作为增效剂时观察到的暴露量一致。就生物等效性而言，本品中的达芦那韦成份与达芦那韦 800 mg 每日一次与考比司他 150 mg 每日一次作为单药使用时的疗效相同（参见【药代动力学】）。

本品每日一次的有效性证据是基于一项在初治和既往已接受治疗的患者中进行的研究 GS-US-216-0130 的 24 周数据分析以及两项分别在初治和既往已接受治疗的患者

中进行的III期试验 ARTEMIS 和 ODIN（接受达芦那韦/利托那韦 800/100 mg 每日一次治疗）。

对在成人患者中进行的达芦那韦/考比司他 800/150 mg 每日一次临床研究的描述

GS-US-216-0130 是一项在 313 例 HIV-1 感染成人患者（295 例初治患者和 18 例接受过治疗患者）中进行的评估达芦那韦与考比司他合用的药代动力学、安全性、耐受性和疗效的单臂、开放性III期试验。患者在接受由研究者选定的含有两种有效核苷类逆转录酶抑制剂的背景治疗方案的同时接受达芦那韦 800 mg 每日一次联合考比司他 150 mg 每日一次治疗。

符合这项试验的入选标准的 HIV-1 感染患者需进行基因型筛查以表明无达芦那韦耐药相关突变且血浆 HIV-1 RNA≥1000 拷贝/mL。病毒学应答的定义为确认血浆 HIV-1 RNA 病毒载量<50 拷贝/mL。

所有 313 例患者的中位年龄为 35 岁（范围 18~72），89.1%为男性，59.7%为白人，34.5%为黑人，21.7%为西班牙人，1.3%为亚洲人。初治和既往已接受治疗的患者的基线血浆 HIV-1 RNA 均值和基线 CD4+细胞计数中位值分别为 4.8 $\log_{10}$ 拷贝/mL 和 370×10^6 细胞/L（范围 6~1473×10^6 细胞/L）以及 4.8 $\log_{10}$ 拷贝/mL 和 107×10^6 细胞/L（范围 5~643×10^6 细胞/L）。治疗的病毒学结果如表 3 所示。

表 3：研究 GS-US-216-0130 中随机治疗的病毒学结果（第 24 周分析）

	初治患者 达芦那韦/考比司他 800/150 mg每日一次+ OBR N=295	**既往接受治疗的患者 达芦那韦/考比司他 800/150 mg每日一次 + OBR N=18**	**所有受试者 达芦那韦/考比司他 800/150 mg每日一次 + OBR N=313**
病毒学成功 HIV-1 RNA < 50拷贝/mL	83.7%	61.1%	82.4%
病毒学失败†	9.8%	38.9%	11.5%
第24周时间窗‡时无病毒学数据的原因			
因不良事件或死亡而退出研究§	4.7%	0	4.5%
因其他原因而退出研究¶	1.0%	0	1.0%
时间窗内的数据缺失，但仍在参与研究‡	0.7%	0	0.6%

N =有数据受试者的总人数；
† 包括第24周之前因缺乏或丧失有效性而退出的患者，第24周时间窗内≥50拷贝的患者，以及对背景方案做出了研究方案不允许的更改的患者。
‡ 第20~30周时间窗
§ 包括在第1天至时间窗之间的任何时间点因不良事件或死亡而退出的患者，如果上述情况导致了在规定的时间窗内无病毒学数据。
¶ 其他包括：撤回同意、失访等，如果退出时的病毒载量< 50 拷贝/mL。

除了试验 GS-US-216-0130，在 III 期试验 TMC114FD2HTX3001（AMBER）中对照组（达芦那韦/考比司他固定剂量组合+FTC/TDF）的初治受试者中评估了达芦那韦联用考比司他 48 周的疗效。病毒学应答率为 88.4%（HIV-1 RNA<50 拷贝/mL; 快照法）。

对在成人患者中进行的达芦那韦/利托那韦 800/100 mg 每日一次临床研究的描述

成人患者临床试验

达芦那韦/利托那韦的有效性证据是基于一项在初治 HIV-1 感染成人患者中进行的随机、对照、开放标签III期试验（TMC114-C211）的 192 周数据分析以及一项在接受过抗逆转录病毒治疗的 HIV-1 感染成人患者中进行的随机、对照、开放标签III期试验（TMC114-C214）的 96 周数据分析。此外，还包含在曾经接受过抗逆转录病毒药物治疗的 HIV-1 感染成人患者中进行的两项随机、对照的 IIb 期临床试验 TMC114-C213 和 TMC114-C202 的 96 周数据。

初治成人患者

TMC114-C211 研究

TMC114-C211 研究是一项随机、对照、开放标签的 III 期试验，目的是在抗逆转录病毒药物初治 HIV-1 感染的成人患者中比较达芦那韦/利托那韦 800/100mg 每日一次和每日洛匹那韦/利托那韦 800/200mg（采用每日二次或每日一次的给药方案）。两个组的固定背景方案均为每日一次富马酸替诺福韦二吡呋酯 300mg（TDF）和每日一次恩曲他滨 200mg（FTC）。

符合这项试验的入选标准的 HIV-1 感染受试者的血浆 HIV-1 RNA≥5000 拷贝/mL。依照筛查时的血浆病毒载量（HIV-1 RNA<100,000 拷贝/mL 或≥100,000 拷贝/mL）和筛查时的 CD4+细胞计数（<200 细胞/ mm^3 或≥200 细胞/mm^3）对随机分组进行了分层。病毒学应答的定义为确认血浆 HIV-1 RNA 病毒载量< 50 拷贝/mL。分析包括临床试验 TMC114-C211 中完成了 192 周治疗或提前退出的 689 例受试者。

达芦那韦/利托那韦组和洛匹那韦/利托那韦组的人口统计学和基线特征达到了平衡。表 4 中比较了研究 TMC114-C211 中达芦那韦/利托那韦 800/100mg 每日一次组受试者和每天洛匹那韦/利托那韦 800/200mg 组受试者的人口统计学和基线特征。

表4：TMC114-C211研究中受试者的人口统计学和基线特征

	随机研究TMC114-C211	
	每日一次达芦那韦/利托那韦 800/100mg + TDF/FTC N = 343	**每日洛匹那韦/利托那韦 800/200mg + TDF/FTC N = 346**
人口统计学特点		
年龄（岁） （年龄范围，岁）	34 （18~70）	33 （19~68）
性别		

男性	70%	70%
女性	30%	30%
人种		
白种人	40%	45%
黑种人	23%	21%
希伯来人	23%	22%
亚洲人	13%	11%
基线特征		
基线时平均血浆病毒载量（log_{10} copies/mL）	4.86	4.84
基线时平均CD4+细胞计数（个/mm^3）（范围，个/mm^3）	228（4~750）	218（2~714）
基线病毒载量≥100,000 copies/mL者所占比例	34%	35%
基线CD4+细胞计数<200个/mm^3者所占比例	41%	43%

TMC114-C211研究中每日一次达芦那韦/利托那韦 800/100mg组受试者的第192周结果在表5中给出。

表5：第192周时TMC114-C211研究中随机治疗的病毒学结果

	每日一次达芦那韦/利托那韦 800/100mg + TDF/FTC N = 343	**每天洛匹那韦/利托那韦 800/200mg + TDF/FTC N = 346**
病毒学成功 HIV-1 RNA < 50拷贝/mL	70%*	61%
病毒学失败†	12%	15%
第192周时间窗‡时无病毒学数据的原因 因不良事件或死亡而退出研究§ 因其他原因而退出研究¶ 时间窗内的数据缺失，但仍在参与研究‡	 5% 13% <1%	 13% 12% 0%

N =有数据受试者的人数；
* 95%CI：1.9; 16.1
† 包括第192周之前因缺乏或丧失有效性而退出的患者，第192周时间窗内≥50拷贝的患者，以及对背景方案做出了研究方案不允许的更改的患者。
‡ 第186~198周时间窗
§ 包括在第1天至时间窗之间的任何时间点因不良事件或死亡而退出的患者，如果上述情况导致了在规定的时间窗内无病毒学数据。
¶ 其他包括：撤回同意、失访等，如果退出时的病毒载量< 50 拷贝/mL。

在研究TMC114-C211的第192周治疗时，每日一次达芦那韦/利托那韦800/100mg组中CD4+细胞计数相较于基线的升高量中值为258个细胞/mm^3，每日洛匹那韦/利托那韦800/200mg组为263个细胞/mm^3。在第48周时确认病毒学应答（<50拷贝/mL）的达芦那韦/利托那韦受试者中，第192周时有81%仍然不可测，与之相比洛匹那韦/利托那韦为68%。192周分析中，在ITT和OP人群中均显示达芦那韦/利托那韦方案与洛匹那韦/利托那韦方案相比具有统计学优效性。

曾经接受过治疗的成人患者

TMC114-C229 研究

研究 TMC114-C229 是一项随机、开放标签试验，在筛选基因型耐药性检测显示无达芦那韦耐药性相关取代（即 V11I，V32I，L33F，I47V，I50V，I54L，I54M，T74P，L76V，I84V，L89V）且筛选病毒载量超过 1,000 HIV-1 RNA 拷贝/mL，接受过治疗的 HIV-1 感染患者中比较了达芦那韦/利托那韦 800/100mg 每日一次与达芦那韦/利托那韦 600/100mg 每日二次。两组都采用了优化背景方案，方案中包括研究者选择的 2 种或 2 种以上 NRTIs。

符合参与此项研究标准的 HIV-1 感染受试者已经接受高效抗逆转录病毒治疗方案（HAART）至少 12 周。病毒学应答指的是确认血浆 HIV-1 RNA 病毒载量低于 50 拷贝/mL。分析中包括完成 48 周治疗或提前退出的 590 例受试者。

表 6 中比较了研究 TMC114-C229 中达芦那韦/利托那韦 800/100mg 每日一次组受试者和达芦那韦/利托那韦 600/100mg 每日二次组受试者的人口统计学和基线特征。未观察到两组之间存在不平衡。

表6：TMC114-C229研究中受试者的人口统计学和基线特征

	随机研究TMC114-C229	
	每日一次达芦那韦/利托那韦 800/100mg+ OBR N = 294	**每日二次达芦那韦/利托那韦600/100mg + OBR N = 296**
人口统计学特点		
年龄（岁） （年龄范围，岁）	40 (18~70)	40 (18~77)
性别		
男性	61%	67%
女性	39%	33%
人种		
白种人	35%	37%
黑种人	28%	24%
希伯来人	16%	20%
亚洲人	16%	14%
基线特征		
基线时平均血浆病毒载量（log_{10} copies/mL）	4.19	4.13
基线时平均CD4细胞计数 （个/mm^3）（范围，个/mm^3）	219 (24~1306)	236 (44~864)
基线病毒载量≥100,000 copies/mL者所占比例	13%	11%
基线CD4细胞计数<200个/mm^3者所占比例	43%	39%
达芦那韦变化倍数中值（范围）	0.50 (0.1~1.8)	0.50 (0.1~1.9)
与耐药性相关的以下数量中值（范围）：†		
PI 突变	3	4
NNRTI 突变	2	1
NRTI突变	1	1

基线时对所有可用 PIs 都敏感的受试者百分比	88%	86%
基线时有以下数量的主要蛋白酶抑制剂突变的受试者百分比†： 0 1 2 ≥ 3	 84% 8% 5% 3%	 84% 9% 4% 2%
之前使用过的 ARVs 数量中值†： NRTIs NNRTIs PIs（不包括低剂量利托那韦）	 3 1 1	 3 1 1
*基于表型（Antivirogram®） †Johnson VA, Brun-Vézinet F, Clotet B, et al. Update of the drug resistance mutations in HIV-1: December 2008. Top HIV Med 2008; 16(5): 138-145 ‡只计算 ARVs，不包括低剂量利托那韦 OBR：优化背景方案		

TMC114-C229 研究中每日一次达芦那韦/利托那韦 800/100mg 组受试者的第 48 周结果在表 7 中给出。

表7：第48周时TMC114-C229研究中随机治疗的病毒学结果

	随机分组研究TMC114-C229	
	每日一次达芦那韦/利托那韦 800/100mg + OBR N = 294	**每日二次达芦那韦/利托那韦 600/100mg + OBR N = 296**
病毒学成功 HIV-1 RNA < 50拷贝/mL	69%	69%
病毒学失败*	26%	23%
第48周时间窗时无病毒学数据的原因† 因不良事件或死亡而退出研究‡ 因其他原因而退出研究§ 时间窗内的数据缺失，但仍在参与研究‡	 3% 2% 0%	 4% 3% <1%
N =与数据有关的受试者人数； * 包括第48周之前由于有效性缺乏或丧失而退出的患者，48周时间窗内≥50拷贝的患者，对背景方案做出研究方案中不允许的更改的患者（假设更改发生在导致研究药物永久性停药的AE的最早发生时间之前），以及由于AEs/死亡以及有效性缺乏或丧失以外的其他原因而退出的患者（假设最后获得的病毒载量可测（HIV RNA≥50拷贝/mL））。 † 第42-54周时间窗 ‡ 在第1天至时间窗之间的任何时间点因不良事件或死亡而退出的患者，如果上述情况导致了在规定的时间窗内无病毒学数据。 § 其他包括：撤回同意、失访等，如果退出时的病毒载量< 50 拷贝/mL。		

两个治疗组中 CD4+细胞计数相较于基线的平均增加量相当（达芦那韦/利托那韦 800/100mg 每日一次组和达芦那韦/利托那韦 600/100mg 每日二次组分别为 108 细胞/mm^3 和 112 细胞/mm^3）。

<u>TMC114-C214 研究</u>

TMC114-C214 研究是一项正在进行中的随机、对照、开放标签的 III 期临床试验，

目的是在曾经接受过抗逆转录病毒药物治疗，但洛匹那韦/利托那韦初治 HIV-1 感染成人患者中比较达芦那韦/利托那韦 600/100mg 每日二次和洛匹那韦/利托那韦 400/100mg 每日二次。两个组的优化背景方案（OBR）均包括至少 2 种抗逆转录病毒药（NRTIs 加或不加 NNRTIs）。

符合这项试验的入选标准的感染 HIV-1 的受试者的血浆 HIV-1 RNA＞1000 拷贝/mL，而且已经接受了至少 12 周的高效抗逆转录病毒治疗方案（HAART）。病毒学应答的定义为确认血浆 HIV-1 RNA 病毒载量< 400 拷贝/mL。分析包括研究 TMC114-C214 中完成了 96 周治疗或提前退出的 595 例受试者。

达芦那韦/利托那韦组和洛匹那韦/利托那韦组的人口统计学和基线特征达到了平衡。表 8 中比较了研究 TMC114-C214 中达芦那韦/利托那韦 600/100mg 每日二次组受试者和洛匹那韦/利托那韦 400/100mg 每日二次组受试者的人口统计学和基线特征。

表 8：TMC114-C214 研究中受试者的人口统计学和基线特征

	随机研究TMC114-C214	
	每日二次达芦那韦/利托那韦 600/100mg+ OBR N = 298	**每日二次洛匹那韦/利托那韦 400/100mg + OBR N = 297**
人口统计学特点		
年龄（岁） （年龄范围，岁）	40 (18~68)	41 (22~76)
性别		
男性	77%	81%
女性	23%	19%
人种		
白种人	54%	57%
黑种人	18%	17%
希伯来人	15%	15%
亚洲人	9%	9%
基线特征		
基线时平均血浆病毒载量（log_{10} copies/mL）	4.33	4.28
基线时平均CD4细胞计数 （个/mm^3）（范围，个/mm^3）	235 (3~831)	230 (2~1096)
基线病毒载量≥100,000 copies/mL者所占比例	19%	17%
基线CD4细胞计数<200个/mm^3者所占比例	40%	40%
达芦那韦变化倍数中值（范围）	0.60 (0.10~37.40)	0.60 (0.1~43.8)
洛匹那韦变化倍数中值（范围）	0.70 (0.40~74.40)	0.80 (0.30~74.50)
与耐药性相关的以下数量中值（范围）：* PI 突变 NNRTI 突变 NRTI突变	 4 1 2	 4 1 2

基线时有以下数量的主要蛋白酶抑制剂突变的受试者百分比*： ≤ 1 2 ≥ 3	 78% 8% 13%	 80% 9% 11%
之前使用过的 ARVs 数量中值†： NRTIs NNRTIs PIs（不包括低剂量利托那韦）	 4 1 1	 4 1 1
基线时对所有可用§PI（不包括达芦那韦）均耐药‡的受试者百分比	2%	3%
*Johnson VA，Brun-Vezinet F，Clotet B，et al. Update of the drug resistance mutations in HIV-1：Fall 2006. Top HIV Med 2006；14（3）：125-130 †只计算 ARVs，不包括低剂量利托那韦 ‡基于表型（Antivirogram®） §受试者入选研究时已上市的 PIs		

TMC114-C214 研究中每日二次达芦那韦/利托那韦 600/100mg 组受试者的第 96 周结果在表 9 中给出。

表9：第96周时TMC114-C214研究中随机治疗的病毒学结果

	每日二次达芦那韦/利托那韦 600/100mg + OBR N = 298	**每日二次洛匹那韦/利托那韦 400/100mg + OBR N = 297**
病毒学成功 HIV-1 RNA < 50拷贝/mL	58%	52%
病毒学失败*	26%	33%
第96周时间窗时无病毒学数据的原因† 因不良事件或死亡而退出研究‡ 因其他原因而退出研究§ 时间窗内的数据缺失，但仍在参与研究‡	 7% 8% 1%	 8% 7% <1%
N =有数据的受试者总数； * 包括第96周之前因缺乏或丧失有效性而退出的患者，第96周时间窗内≥ 50拷贝的患者，以及对背景方案做出了研究方案不允许的更改的患者。 † 第90-102周时间窗 ‡ 包括在第1天至时间窗之间的任何时间点因不良事件或死亡而退出的患者，如果上述情况导致了在规定的时间窗内无病毒学数据。 § 其他包括：撤回同意、失访等，如果退出时的病毒载量< 50 拷贝/mL。		

在研究TMC114-C214的第96周治疗时，每日二次达芦那韦/利托那韦600/100mg组中CD4+ 细胞计数相较于基线的升高量中值为81个细胞/mm^3，每日二次洛匹那韦/利托那韦400/100mg组为93个细胞/mm^3。

<u>TMC114-C213 和 TMC114-C202 研究</u>

临床试验 TMC114-C213 和 TMC114-C202 在有高水平 PI 耐药性的成人受试者中进行的随机、对照 IIb 期试验，试验包括 2 个部分：开始时为部分设盲的剂量探索部分，后面为长期用药部分，这一部分中随机分组到达芦那韦/利托那韦组的所有受试者都接

受了推荐剂量，即 600/100mg 每日二次。

符合这些试验的入选标准的感染 HIV-1 的受试者的血浆 HIV-1 RNA＞1000 拷贝/mL，之前接受过 PI（s）、NNRTI（s）和 NRTI（s）治疗，筛查时至少有 1 种主要 PI 突变（D30N、M46I/L、G48V、I50L/V、V82A/F/S/T、I84V、L90M），而且筛查时已经接受了至少 8 周的稳定的含有 PI 的治疗方案。依照 PI 突变数量、筛查时的病毒载量和恩夫韦肽使用情况对随机分组进行了分层。

评估了接受达芦那韦/利托那韦＋OBR 的受试者和对照组受试者（接受研究者选择的 PI（s）方案＋OBR）的病毒学应答率。随机分组之前由研究者根据基因型耐药性检测和之前的 ARV 治疗史选择 PI（s）和 OBR。OBR 包括至少 2 种 NRTIs（加或不加恩夫韦肽）。对照组中选择的 PI（s）包括：洛匹那韦用于 36%的受试者，（fos）氨普那韦用于 34%，沙奎那韦用于 35%，阿扎那韦用于 17%；98%的对照组受试者接受了利托那韦增强的 PI 方案，其中有 23%的对照组受试者接受了双重增强的 PIs。所有受试者中约 47%接受了恩夫韦肽，其中 35%是首次使用 ENF。病毒学应答的定义为血浆 HIV-1 RNA 病毒载量相较于基线降低至少 1 $\log_{10}$。

在对临床试验 TMC114-C213 和 TMC114-C202 进行的汇总分析中，达芦那韦/利托那韦组和对照 PI 组的人口统计学和基线特征达到了平衡。表 10 中比较了对 TMC114-C213 和 TMC114-C202 进行的合并分析中，每日二次达芦那韦/利托那韦 600/100mg 组受试者和比较药 PI 组受试者的人口统计学和基线特征。

表10：TMC114-C213和TMC114-C202研究中受试者的人口统计学和基线特征（汇总分析）

	随机研究 TMC114-C213和TMC114-C202	
	每日二次达芦那韦/利托那韦 600/100mg + OBR N = 131	**对照药 PI(s)+ OBR N = 124**
人口统计学特点		
年龄（岁）	43	44
（年龄范围，岁）	(27~73)	(25~65)
性别		
男性	89%	88%
女性	11%	12%
人种		
白种人	81%	73%
黑种人	10%	15%
西班牙人	7%	8%
基线特征		
基线时平均血浆病毒载量（$\log_{10}$ copies/mL）	4.61	4.49
基线时平均CD4+细胞计数	153	163
（个/mm^3）（范围，个/mm^3）	(3~776)	(3~1274)
基线病毒载量>100,000 copies/mL者所占比例	24%	29%
基线CD4细胞计数<200个/mm^3者所占比例	67%	58%

达芦那韦变化倍数中值	4.3	3.3
与耐药性相关的以下数量中值（范围）：* PI 突变 NNRTI 突变 NRTI突变	 12 1 5	 12 1 5
基线时有以下数量的主要蛋白酶抑制剂突变的受试者百分比*： ≤ 1 2 ≥ 3	 8% 22% 70%	 9% 21% 70%
之前使用过的 ARVs 数量中值†： NRTIs NNRTIs PIs（不包括低剂量利托那韦）	 6 1 5	 6 1 5
基线时对所有可用‡PIs（不包括替拉那韦和达芦那韦）均耐药†的受试者百分比	63%	61%
之前使用过恩夫韦肽的受试者百分比	20%	17%
*Johnson VA，Brun-Vezinet F，Clotet B，et al. Update of the drug resistance mutations in HIV-1：Fall 2006. Top HIV Med 2006；14（3）：125-130 †基于表型（Antivirogram®） ‡受试者入选研究时已上市的 PIs		

合并研究 TMC114-C213 和 TMC114-C202 中接受推荐剂量每日二次达芦那韦/利托那韦 600/100mg 的受试者的第 96 周结果在表 11 中给出。

表11：TMC114-C213和TMC114-C202试验96周随机治疗结果（汇总分析）

	随机研究 TMC114-C213和TMC114-C202	
	每日二次达芦那韦/利托那韦 600/100mg + OBR N=131	**比较药PI(s) + OBR N=124**
病毒学应答者 确认第 96 周至少比基线时低 1 $\log_{10}$ HIV-1 RNA（第 96 周时< 50 拷贝/mL）	57% (39%)	10% (9%)
病毒学失败	29%	80%
缺乏初始应答*	8%	53%
病毒载量反跳†	17%	19%
从未受到抑制‡	4%	8%
因不良反应而死亡或停药	9%	3%
因其他原因停药	5%	7%
*第 12 周与基线时相比未确认至少降低 0.5 $\log_{10}$ HIV-1 RNA 的受试者 †有初始应答（确认病毒载量降低 1 $\log_{10}$），但第 96 周时未确认病毒载量降低 1 $\log_{10}$ 的受试者 ‡第96周前从未达到确证的下降1 $\log_{10}$的受试者		

在合并研究 TMC114-C213 和 TMC114-C202 中，通过 48 周的治疗，达芦那韦/利托那韦 600/100mg 每日二次组和对照药 PI 组中 HIV-1 RNA <400 拷贝/mL 的受试者比例分别为 55.0%和 14.5%。此外，血浆 HIV-1RNA 相较于基线的变化均值如下：达芦那韦/利托那韦 600/100mg 每日二次组为－1.69 $\log_{10}$ 拷贝/mL，对照药 PI 组为－0.37 $\log_{10}$ 拷贝/mL。CD4+细胞计数相较于基线的升高量均值达芦那韦/利托那韦 600/100mg 每日二次组（103 细胞/ mm^3）高于对照药 PI 组（17 细胞/mm^3）。

【药理毒理】

药理作用

本品为抗 HIV-1 药物达芦那韦和 CYP3A 抑制剂考比司他组成的复方制剂。

作用机理：

达芦那韦为 HIV-1 的蛋白酶抑制剂，可选择性地抑制感染病毒的细胞内 HIV-1 编码的 Gag-Pol 多聚蛋白的裂解，从而阻断成熟传染性病毒颗粒的形成。

考比司他为 CYP3A 亚族细胞色素 P450 酶的选择性机理性抑制剂，对 CYP3A 介导的代谢具有抑制作用，可增加 CYP3A 底物的系统暴露量。

体外抗病毒活性：

达芦那韦：在急性感染的 T 细胞系、人外周血单核细胞和人单核/巨噬细胞中，达芦那韦具有抗 HIV-1 实验室株和临床分离株以及 HIV-2 实验室株的活性，EC_{50} 值的范围在 1.2～8.5 nM (0.7～5.0 ng/mL)。体外研究显示，达芦那韦对于 HIV-1 M 组（A、B、C、D、E、F、G 亚型）和 O 组原始分离株均具有体外抗病毒活性，EC_{50} 的范围在<0.1~4.3 nM。在人血清中，达芦那韦 EC_{50} 增加的中位倍数为 5.4。

当达芦那韦与 HIV 蛋白酶抑制剂安普那韦、阿扎那韦、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联合用药时，或与核苷/核苷酸类逆转录酶抑制剂阿巴卡韦、地达诺新、恩曲他滨、拉米夫定、司他夫定、替诺福韦、扎西他滨或齐多夫定联合用药时，或与非核苷类逆转录酶抑制剂类药物地拉韦啶、依非韦伦、依曲韦林、利匹韦林或奈韦拉平，以及融合抑制剂恩夫韦肽联合用药时，均未观察到达芦那韦与上述任何药物间存在拮抗作用。

考比司他：在生化试验中不抑制重组 HIV-1 蛋白酶，在抗 HIV-1 细胞试验中也未检测到抗病毒活性，且考比司他与已知 HIV-1 抗逆转录病毒药物的抗病毒活性之间不存在拮抗作用。

耐药性：

细胞培养：

达芦那韦：从联合使用达芦那韦和利托那韦的个体中，通过体外筛选获得达芦那韦耐药 HIV-1 病毒。从野生 HIV-1 中筛选出的达芦那韦耐药株对达芦那韦的敏感性下降了 21~88 倍；蛋白酶基因携有 2~4 种氨基酸置换，包括 S37D、R41E/T、K55Q、H69Q、K70E、T74S、V77I、I85V。

从已产生多重耐药相关突变的 9 种 HIV-1 毒株中筛选对达芦那韦耐药菌株，发现在蛋白酶基因上共计出现 22 种突变，包括 L10F、V11I、I13V、I15V、G16E、L23I、V32I、L33F、S37N、 M46I、I47V、I50V、F53L、L63P、A71V、G73S、L76V、V82I、I84V、T91A/S、and Q92R，其中 L10F、V32I、L33F、S37N、M46I、I47V、I50V、L63P、A71V 和 I84V 为最常见。对达芦那韦耐药的病毒蛋白酶至少有 8 种突变，敏感性下降 50~641 倍，导致 EC_{50}

范围为 125Nm~3461nM。

临床试验：

本品的耐药性数据来自于达芦那韦。由于考比司他不具有抗病毒活性，未筛选出考比司他的 HIV 耐药置换。达芦那韦的临床耐药性数据参见达芦那韦的完整处方信息。

交叉耐药性：

已观察到蛋白酶抑制剂交叉耐药现象。在细胞培养中，对安普那韦、阿扎那韦、茚地那韦、洛匹那韦、奈非那韦、利托那韦、沙奎那韦和/或替拉那韦耐药的 3309 例临床分离株中的 90% 对达芦那韦的敏感性降低了不超过 10 倍，提示对这些蛋白酶抑制剂耐药的病毒对达芦那韦依然敏感。这些蛋白酶抑制剂耐药临床分离株中的 26%~96%对其他蛋白酶抑制剂的敏感性降低了不超过 10 倍[奈非那韦（26%）、利托那韦（34%）、洛匹那韦（46%）、茚地那韦（57%）、阿扎那韦（59%）、沙奎那韦（64%）、安普那韦（70%）、替拉那韦（96%）。]

由于抗病毒靶点不同，达芦那韦与核苷/核苷酸逆转录酶抑制剂、非核苷类逆转录酶抑制剂（NNRTI）、融合抑制剂、CCR5 共受体拮抗剂或整合酶抑制剂之间不太可能产生交叉耐药性。

毒理研究

遗传毒性

达芦那韦 Ames 试验、人淋巴细胞染色体畸变试验和小鼠体内微核试验结果均为阴性。

考比司他 Ames 试验、小鼠淋巴瘤试验和大鼠微核试验结果均为阴性。

生殖毒性

动物生殖毒性研究中分别给予本品两种成分，当达芦那韦暴露量小于人每日推荐剂量下暴露量 1 倍（小鼠和兔）和 3 倍（大鼠）时，或当考比司他暴露量为人每日推荐剂量下暴露量的 1.6 倍（大鼠）和 3.8 倍（兔）时，未见发育相关不良反应。考比司他暴露量为人体推荐剂量下暴露量的 1.2 倍时，未见其通过哺乳对大鼠发育造成的不良反应。

达芦那韦：对大鼠生育力和早期胚胎发育未见影响。

在小鼠（1000mg/kg 达芦那韦 GD6~15 单独给药）、大鼠（1000mg/kg 达芦那韦 GD7~19 单独给药或与利托那韦联用）及兔（1000mg/kg 达芦那韦 GD8~20 单独给药）生殖毒性研究中未见胚胎毒性或致畸性。以上研究中达芦那韦暴露量（基于 AUC）与临床推荐剂量下人体的暴露量相比，大鼠较高（3 倍），小鼠和兔较低（小于 1 倍）。

大鼠围产期发育评估显示，在哺乳期给予达芦那韦（与利托那韦合用或不合用）会造成子代体重增幅降低，原因在于药物通过乳汁分泌暴露。亲代大鼠（1000 mg/kg 与利托那韦联用）血浆暴露最大值约为人体临床推荐剂量下（与利托那韦联用）暴露量的 50%。

考比司他：考比司他每日暴露量（AUC）为推荐剂量（150 mg，每日 1 次）下人体暴露量的 4 倍时，对雄性或雌性大鼠的生育力未见影响。围产期毒性试验中，考比司他在暴露量（AUC）为临床推荐剂量（150 mg，每日 1 次）下人体暴露量的 1.2 倍时，子代大鼠生育力

未见明显异常。

GD6~17 妊娠大鼠经口给药 125mg/kg/天，观察到胚胎着床后丢失率增加及胎仔重量降低，未见致畸作用。50mg/kg/天剂量下妊娠大鼠系统暴露（AUC）量比临床推荐剂量下人体暴露量高 1.6 倍。考比司他最高剂量 100mg/kg/天经口给于 GD7~20 妊娠兔，未见母体或胚胎/胎仔毒性。该剂量下动物系统暴露（AUC）量比临床推荐剂量下人体暴露量高 3.8 倍。围产期发育毒性研究中，大鼠从 GD6 到 PND20-22 经口给予考比司他 75 mg/kg/天，未见母体或发育毒性。该剂量下动物系统暴露（AUC）量为临床推荐剂量下人体暴露量的 1.2 倍。

大鼠围产期发育毒性研究中，哺乳期 10 天的雌鼠以 75mg/kg/天给药后 2h，考比司他在乳汁中和血浆中的平均浓度比高达 1.9 倍。

致癌性

达芦那韦：采用经口灌胃给药（104 周）评价了达芦那韦在小鼠和大鼠中的致癌性。小鼠每日剂量为 150、450 和 1000 mg/kg，大鼠每日剂量为 50、150 和 500 mg/kg。小鼠与大鼠雄性和雌性动物中均可见肝细胞腺瘤和肝细胞癌的发生率呈剂量依赖性升高，雄性大鼠中可见甲状腺滤泡细胞腺瘤。在啮齿类动物的肝细胞中所观察到的结果被认为与人类的相关性有限。达芦那韦重复给药可诱导大鼠肝微粒体酶并导致甲状腺激素的清除率升高，导致大鼠（非人类）更易发生甲状腺肿瘤。试验最高剂量下，达芦那韦的暴露量（AUC）约是人推荐剂量（达芦那韦 600mg+利托那韦 100mg 每日 2 次，或达芦那韦 800mg+利托那韦 100mg 每日 1 次）下暴露量的 0.4~0.7 倍（小鼠）和 0.7~1 倍（大鼠）。

考比司他：小鼠致癌性试验中，雌雄动物均未观察到 50 和 100mg/kg/天剂量下药物相关的肿瘤发生率增加。该剂量下考比司他在雄性和雌性动物中的暴露量分别为人体日推荐剂量下暴露量的 7 倍和 16 倍。大鼠致癌性研究中，25 和 50mg/kg/天剂量组雄性以及 30mg/kg/天组雌性，滤泡细胞腺瘤和/或恶性肿瘤的发生率增加。滤泡细胞病变被认为是大鼠特有的，为肝微粒体酶诱导和甲状腺激素失衡的继发反应，与人无相关性。大鼠致癌性试验最高剂量下，动物系统暴露量为人体临床日用剂量下暴露量的 2 倍。

重复给药毒性

达芦那韦：在小鼠、大鼠和犬中进行了达芦那韦单药毒理学研究，并在大鼠和犬中进行了达芦那韦/利托那韦的动物毒理学研究。大鼠重复给药毒性试验中， 100 mg/kg/日及以上剂量且暴露量低于临床水平时，靶器官为造血系统、凝血系统、肝以及甲状腺。可见血红细胞相关参数下降，活化 PTT 增加。研究提示，在大鼠中观察到的肝和甲状腺变化反映了对酶诱导的适应性反应，而非不良反应。犬在 120 mg/kg/日剂量和相当于推荐剂量下的临床暴露量时，未见重要毒性发现或关键靶器官。

幼龄动物毒性

大鼠幼龄动物试验中，给药量高达 1000mg/kg 时在 PND5 发生动物死亡，血浆暴露量为 0.1~1.0 倍人体暴露量。在 4 周重复给药毒性研究中，从 PND23 日开始给药（相当于 2~3 岁

儿童）未发生死亡，血浆暴露量（与利托那韦联用）为人血浆暴露量的 2 倍。

【药代动力学】

在进食后健康受试者中进行的一项生物利用度研究显示本品与达芦那韦/利托那韦 800/100 mg 每日一次的达芦那韦稳态暴露量相当。

进食后和空腹状态下的健康受试者中，本品与达芦那韦/考比司他 800/150 mg 单药合用均具有生物等效性。

吸收

达芦那韦单药的绝对口服生物利用度约为 37%。

健康志愿者在口服本品后，达芦那韦被快速吸收。与考比司他合用时，达芦那韦一般在 3~4.5 个小时内血浆浓度达峰。健康志愿者口服本品后，在考比司他给药后的 2~5 小时观察到考比司他的血浆浓度峰值。

与餐同服时达芦那韦的相对暴露量是未进食时服用的 1.7 倍。因此，本品应与餐同服。食物类型不会影响本品的暴露量。

分布

达芦那韦与血浆蛋白结合率约为 95%，主要与血浆 α1-酸性糖蛋白结合。

考比司他与人体血浆蛋白的结合率为 97%~98%，血浆与全血内药物浓度均值之比约为 2。

代谢

达芦那韦：人肝微粒体体外试验显示，达芦那韦主要进行氧化代谢。达芦那韦被细胞色素 P450 酶系广泛代谢，主要是 CYP3A。一项在健康志愿者中进行的 ^{14}C-达芦那韦试验显示，单剂量服用达芦那韦/利托那韦 400/100 mg 后，血浆中的放射活性主要来自达芦那韦。人体中至少已检测到 3 种达芦那韦氧化代谢产物，对野生型 HIV-1 病毒的抗病毒活性均至多为达芦那韦的活性的十分之一。

考比司他：考比司他经 CYP3A 代谢，小部分经 CYP2D6 酶代谢，不经过葡萄苷酸化。^{14}C-考比司他口服给药后，血浆中的循环放射活性有 99%来自考比司他原型药物。在尿液和粪便中观察到少量代谢物，不影响考比司他的 CYP3A 抑制活性。

清除

达芦那韦：服用 ^{14}C-达芦那韦/利托那韦 400/100 mg 后，在粪便和尿中发现的 ^{14}C-达芦那韦分别占服用剂量的大约 79.5%和 13.9%。粪便和尿中原型达芦那韦分别占服用剂量的大约 41.2%和 7.7%。静脉用药时，达芦那韦单独使用（150 mg）或与低剂量利托那韦合用时，清除率分别为 32.8 L/h 和 5.9 L/h。

达芦那韦与考比司他合用的终末清除半衰期约为 11 小时。

考比司他：口服 ^{14}C-考比司他后，从粪便和尿中回收的剂量分别占总服用剂量的 86%

和 8.2%。服用考比司他后的终末清除半衰期的中位值约为 3~4 小时。

特殊人群

儿童患者（17 岁及以下）

尚未对本品在儿童患者中的药代动力学特征进行研究。

老年患者（65 岁及以上）

达芦那韦：HIV 感染患者群体药代动力学分析显示，达芦那韦药代动力学在评价的 HIV-1 感染者中在一定的年龄范围内（18~75 岁）无较大差异。但其中年龄高于 65 岁患者的数据有限。

考比司他：尚未对考比司他在老年患者（65 岁及以上）中的药代动力学特征进行充分评估。

性别

达芦那韦：群体药代动力学分析表明，达芦那韦在 HIV 感染女性患者中的暴露量（16.8%）略高于男性患者。该差异不具有临床意义。

考比司他：未发现考比司他存在性别导致的临床相关药代动力学差异。

肾功能损伤

尚未在肾功能损伤患者中对本品进行研究。

达芦那韦：一项 ^{14}C-达芦那韦/利托那韦的质量平衡研究结果显示，服用的达芦那韦中约 7.7%以原型药物的形式通过尿液排泄。虽然尚未在肾功能损伤患者中进行达芦那韦的研究，但群体药代动力学分析显示，在中度肾功能损伤的 HIV 感染患者（CrCl 范围为 30~60 mL/分钟，n=20）中达芦那韦药代动力学未受到显著影响。

考比司他：在一项针对重度肾功能损伤（CrCl 估值<30 mL/分钟）的非 HIV-1 感染受试者进行的考比司他药代动力学研究中，未观察到重度肾功能损伤受试者和健康受试者间存在有意义的考比司他药代动力学差异，这一发现与考比司他肾脏清除率低一致。

肝功能损伤

尚未在肝功能损伤患者中对本品进行研究。

达芦那韦：达芦那韦主要经肝脏代谢和消除。一项达芦那韦/利托那韦（600/100 mg，每日两次）多次给药的研究显示，在轻度（Child-Pugh A 级，n=8）和中度肝功能损伤（Child-Pugh B 级，n=8）受试者中达芦那韦的稳态药代动力学参数与健康受试者相当。但游离达芦那韦浓度分别高约 55%（Child-Pugh 分级 A）和 100%（Child-Pugh 分级 B）。尚未明确该增长的临床意义，因此应慎用达芦那韦/利托那韦。尚未研究重度肝功能损伤对达芦那韦药代动力学的影响。

考比司他：考比司他主要经肝脏代谢和消除。在中度肝功能损伤（Child-Pugh 分级

B）的非 HIV-1 感染受试者中进行了一项考比司他的药代动力学研究。未观察到中度肝功能损伤和健康受试者间的考比司他药代动力学有临床相关差异。轻至中度肝功能损伤患者不需要调整本品剂量。尚未研究重度肝功能损伤（Child-Pugh 分级 C）对考比司他的 PK 影响。

乙肝和/或丙肝病毒共感染

尚无充分的临床试验药代动力学数据用于确定乙肝和/或丙肝病毒感染对本品药代动力学的影响。

妊娠和产后

在妊娠第 2 和第 3 期（每 3 个月为 1 期）接受含本品的抗逆转录病毒方案治疗后，考比司他增效的总达芦那韦的暴露量较产后（6-12 周）大幅降低（见表 12）。妊娠期间游离（即活性）达芦那韦的药代动力学参数（C_{max} 和 AUC_{24h}）较产后的降低幅度低于总达芦那韦的相应值。

表12：在妊娠第2和第3期及产后使用含达芦那韦/考比司他800/150 mg q.d.抗逆转录病毒方案治疗后的总达芦那韦药代动力学结果

总达芦那韦药代动力学（平均值 ± SD）	妊娠第 2 期 N=7	妊娠第 3 期 N=6	产后 N=6
C_{max}（ng/mL）	4340 ± 1616	4910 ± 970	7918 ± 2199
AUC_{24h}（ng.h/mL）	47293 ± 19058	47991 ± 9879	99613 ± 34862
C_{min}（ng/mL）	168 ± 149	184 ± 99	1538 ± 1344

在妊娠第 2 期接受本品的女性中，平均个体内总达芦那韦 C_{max}、AUC_{24h} 和 C_{min} 分别较产后值低 49%、56%和 92%，在妊娠第 3 期，分别较产后值低 37%、50%和 89%。

【贮藏】

30℃以下保存。

【包装】

高密度聚乙烯塑料瓶装，配有儿童不易打开的瓶盖，盒装，30 片/盒。

【有效期】

24 个月

【执行标准】

进口药品注册标准 JX20170271

【进口药品注册证号】

进口药品注册证号：H20180030

【药品上市许可持有人】

名称：Janssen-Cilag International N.V.

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

【生产企业】

企业名称：Janssen-Cilag International N.V.

地址：Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium

生产厂：Janssen Ortho, LLC

生产地址：State Road 933, KM 0.1, Mamey Ward, Gurabo, Puerto Rico, 00778, United States of America

包装厂：Janssen-Cilag SpA

地址：Via C. Janssen, Borgo San Michele, 04100 Latina, Italy

国内联系单位

名称：西安杨森制药有限公司

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

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