

奈韦拉平片说明书

[药品名称]

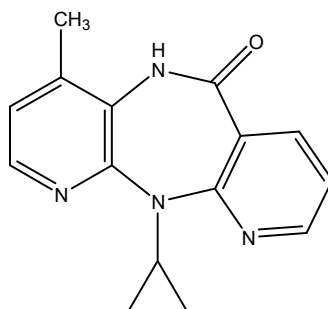
通用名：奈韦拉平片

英文名：Nevirapine Tablets

拼音名：Naiweilaping Pian

本品主要成份为奈韦拉平，其化学名称为：11-环丙基-5,11-二氢-4-甲基-6-*H*-二吡啶并[3,2-*b*:2' 3'][1,4]二氮杂~~草~~6-酮

其结构式为：



分子式：C₁₅H₁₄N₄O

分子量：266.30

[性状] 本品为白色或类白色片。

[药理毒理] 药理作用

作用机制：奈韦拉平是人体免疫缺陷病毒（HIV-1）的非核苷类逆转录酶抑制剂（NNPTI）。奈韦拉平与 HIV-1 的逆转录酶直接结合，并通过破坏该酶的催化位点来阻断 RNA 依赖和 DNA 依赖的 DNA 聚合酶的活性。奈韦拉平不与底物或三磷酸核苷产生竞争。奈韦拉平对 HIV-2 病毒的逆转录酶及真核 DNA 聚合酶（如人类 DNA 聚合酶 α、β、γ 或 δ）无抑制作用。

体外敏感性：体外 HIV-1 病毒对奈韦拉平的敏感性与人体内奈韦拉平抑制 HIV-1 病毒复制能力的相关性尚未确立。奈韦拉平的体外抗病毒活性是通过外周血单核细胞、巨噬细胞、淋巴细胞来测定的。其对实验室及临床分离的 HIV-1 的 IC₅₀（半数抑制浓度）范围为 10-100nM。细胞培养试验提示，奈韦拉平与齐多夫定、去羟肌苷、司他夫定、拉米夫定、沙奎那韦和茚地那

韦联合治疗对 HIV-1 具有协同作用。

耐药性：在体外试验中分离出了对奈韦拉平敏感性降低 100-250 倍的 HIV-1 株。基因分析显示，基因突变出现在 HIV-1 逆转录酶基因上的第 181 和/或 106 位氨基酸位点上。

交叉耐药性：体外已发现对非核苷类逆转录酶抑制剂交叉耐药快速出现的 HIV 菌株。关于非核苷类逆转录酶抑制奈韦拉平与核苷类逆转录酶抑制剂的交叉耐药性的数据还有限。在 4 个患者体外测得齐多夫定耐药分离株对奈韦拉平有敏感性；在 6 个患者体外测得奈韦拉平耐药分离株对齐多夫定和去羟肌苷具有敏感性。由于作用酶的不同，奈韦拉平与 HIV 蛋白酶抑制剂出现交叉耐药性的可能性不大。

毒理研究

遗传毒性：奈韦拉平 Ames 试验、哺乳动物染色体畸变试验（CHO/HGPRT）和小鼠微核试验结果均为阴性。

生殖毒性：雌性大鼠全身暴露量（以 AUC 计）与临床推荐剂量下人体暴露量相当时，可见生育力损害。在受孕大鼠和兔的生殖毒性研究中未见明显致畸作用。当大鼠全身暴露量（以 AUC 计）高出临床推荐剂量下人体暴露量的 50%时，可见胎仔体重明显下降。

致癌性：奈韦拉平的长期致癌性研究尚在进行中。在致癌性研究中，奈韦拉平可增加小鼠（剂量达 750mg/kg/日）和大鼠（剂量达 35mg/kg/日）肝肿瘤的发生率。但这些发现可能与奈韦拉平是一个较强的肝酶诱导剂有关，但不会产生基因毒性。

【药代动力学】 成人药动学： 吸收及生物利用度：健康的志愿者及成年的 HIV-1 感染者口服奈韦拉平后快速吸收（>90%）。12 例健康志愿者单剂口服 50mg 奈韦拉平片剂后绝对生物利用度为 $93 \pm 9\%$ （mean $\pm$ SD）。单剂给药 200mg，4 小时后达到血浆峰值为 $2 \pm 0.4 \mu\text{g/mL}$ （ $7.5 \mu\text{M}$ ）。多次给药后，奈韦拉平峰浓度在 200-400mg/日的范围内呈线性上升。在给予 400mg/日剂量后，奈韦拉平的稳态药物谷浓度是 $4.5 \pm 1.9 \mu\text{g/mL}$ （ $17 \pm 7 \mu\text{g/mL}$ ）（n=242）。给 24 名健康志愿者（12 名男性 12 名女性）服用本品（200mg）和高脂的早餐（857 千卡，50g 脂肪，53% 的卡路里由脂肪供给）或抗酸剂（氢氧化镁、氢氧化铝的混合物 30ml），结果表明奈韦拉平的吸收程度（AUC）与禁食情况下相似。奈韦拉平的吸收不受饮食、抗酸药或其它碱性药物的影响（如去羟肌苷）。

分布：奈韦拉平具有高亲脂性，在生理 PH 下有足够非离子化形式。健康成人进行静脉给药后，奈韦拉平表观分布容积（Vdss）为 $1.21 \pm 0.09 \text{ L/kg}$ ，提示奈韦拉平在人体内分布广泛。奈韦拉平易通过胎盘且可进入乳汁。在血浆浓度为 $1-10 \mu\text{g/mL}$ 时，奈韦拉平约 60% 与血浆蛋白结合。奈韦拉平在人体脑脊液（n=6）浓度为其血浆浓度的 45%（ $\pm 5\%$ ），这个比例与奈韦拉平中未与血浆蛋白结合的游离奈韦拉平比例基本相同。

代谢/消除：人体内试验和利用人肝微粒体的体外试验显示奈韦拉平主要是通过细胞色素 P450（氧化作用）代谢成几个羟化代谢产物。利用人肝微粒体的体外试验提示奈韦拉平的氧化代谢主要是由 CYP3A 家族中的细胞色素 p450 同功酶介导的。其它一些同功酶可能起辅助作用。在对 8 例健康男性志愿者进行的按体重均衡的排泄研究中，奈韦拉平剂量为 200mg，每日两次，至稳态浓度后单次给予剂量 $50\text{mg}^{14}\text{C}$ -奈韦拉平，可检测到大约 $91.4 \pm 10.5\%$ 的放射性标记剂量，其中尿中占 $81.3 \pm 11.1\%$ ，为首要排泄途径，粪便中占 $10.1 \pm 1.5\%$ 。尿中放射性物质 80% 以上由奈韦拉平羟化代谢产物葡萄糖苷酸结合物组成。这样通过细胞色素 P450 代谢、葡萄糖醛酸结合，之后葡萄糖醛酸化的代谢物由尿中排出，代表了奈韦拉平在人体内主要生物转化和消除途径。尿中仅有少量比例（ $< 5\%$ ）的放射物（ $< \text{总量的 } 3\%$ ）是奈韦拉平原形产物，因此肾排泄对奈韦拉平原形产物的消除所起作用很小。

奈韦拉平是肝脏细胞色素 P450 代谢酶的诱导剂。奈韦拉平自体诱导药代动力学特点为：当奈韦拉平从每日一次单次给药至 2~4 周后剂量增至 200~400mg/日，其表观口服消除率增加约 1.5-2 倍。自体诱导同样使奈韦拉平的血浆药物浓度终末段半衰期由单一剂量时的约 45 小时降至每日 200~400 mg 多次给药的约 25-30 小时。

特殊人群的药代动力学：

肾功能障碍：在 23 个轻度（ $50 \leq \text{CLcr} < 80 \text{ ml/min}$ ）、中度（ $30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ ml/min}$ ）和重度（ $\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$ ）肾功能障碍，以及肾损害和需要透析的肾衰竭受试者，和 8 个正常肾功能的受试者（ $\text{CLcr} > 80 \text{ ml/min}$ ）中比较了单剂量本品的药代动力学。肾损害（轻、中和重度）对本品的药代动力学没有显著改变。但需要透析的肾衰竭病人服用一周后，本品的 AUC 下降了 43.5%。血浆中奈韦拉平的羟基代谢物也有累积。结果显示在每次透析后增加 200mg 本品治疗有助于抵消透析对本品的消除。 $\text{CLcr} \geq 20 \text{ ml/min}$ 的病人不需要调整本品的剂量。（CLcr 肌酐清除率）

肝功能障碍: 在 10 个肝功能障碍的受试者和 8 个正常肝功能受试者中比较了本品单剂量的药代动力学。总的结果表明轻度到中度的肝功能障碍病人, 定义为 Child-Pugh 评分 ≤ 7 , 不需要调整本品的剂量。但是 Child-Pugh 评分为 8 且有中度到重度腹水的患者可能存在循环系统中奈韦拉平累积的危险。因此, 当中度到重度肝功能障碍的病人服用本品时, 应该谨慎。

性别: 在对健康志愿者(15 名男性 15 名女性)进行的一期临床研究中发现, 女性(1.54L/kg)较男性(1.38L/kg)奈韦拉平的体重校正的分布容积稍高。但单次给药或多次给药后不同性别的用药者奈韦拉平血浆浓度无明显差别。

种族: 通过对 HIV-1 感染患者(27 名黑人, 24 名西班牙人, 189 名高加索人)血浆浓度(这些资料是对几组临床试验所获得的综合数据进行评估后得出的)的研究, 发现稳定态峰谷浓度(平均 $C_{minss}=4.7 \mu\text{g/mL}$ 黑人, $3.8 \mu\text{g/mL}$ 西班牙人, $4.3 \mu\text{g/mL}$ 白种人)与 400mg/日下的长期试验没有明显的差别。

老年患者: 奈韦拉平的药代动力学对于不同年龄(18-68 岁)的 HIV-1 成人患者无明显差别。但对 55 岁以上的患者, 没有更广泛的药代动力学评价。

儿童患者: 对于 HIV-1 感染的儿童, 对奈韦拉平的药代动力学进行了两组开放研究, 在其中一试验中, 9 例年龄在 9 个月至 14 岁的 HIV 感染患儿前一天晚上禁食后服用奈韦拉平混悬液一次(7.5mg, 30mg, 或 120mg/m²每一剂量 3 例患儿), 奈韦拉平曲线下面积和峰浓度随剂量成比例增加, 奈韦拉平吸收后, 其平均血浆浓度随时间以对数线性方式下降。单次给药后奈韦拉平终末段半衰期是 30.6 ± 10.2 小时。在第二组多次给药研究中, 单独给予奈韦拉平混悬液或片剂(240-400mg/m²/天)或奈韦拉平与 AZT 或 AZT 与 ddI 联合给药, 37 例 HIV-1 感染患儿由有以下统计学特点的人群中选择: 男性 54%, 少数民族组占 73%, 年龄平均为 11 个月(范围 2 个月-15 岁)。这些患儿接受奈韦拉平 120mg/m²/天治疗近 4 周, 之后为 120mg/m², 每日二次(患儿 >9 岁)或 200mg/m², 每日二次(患儿 ≤ 9 岁), 按体重校正奈韦拉平清除率, 在年龄 1-2 岁患儿达到最高值, 之后随年龄下降。年龄小于 8 岁的患儿按体重校正表现清除率比成年人高近 2 倍。整个研究组中的奈韦拉平在剂量达到稳态后其半衰期为 25.9 ± 9.6 小时。长期给药, 平均奈韦拉平终末段半衰期均值随年龄变化如下: 2 个月-1 岁 32 小时, 1-4 岁 21 小时, 4-8 岁 18 小时, 大于 8 岁 28 小时。

[适应症]

本品适用于治疗 HIV-1（人类免疫缺陷病毒）感染，应与其他抗 HIV-1 药物联合用药。

[用法用量] 本品应同时使用一种或一种以上的其他抗 HIV-1 药物。

成人：口服，一次 0.2g（1 片），一日一次，连续 14 天（这一导入期的应用可以降低皮疹的发生率）；之后改为一日两次，每次 0.2g（1 片）。

儿童患者： 2 个月至 8 岁（不含 8 岁）的儿童患者推荐口服剂量是用药最初 14 天内一天一次每次 4mg/kg；之后改为一天两次，每次 7mg/kg。8 岁及 8 岁以上的儿童患者推荐剂量为最初 14 天内，一天一次，每次 4mg/kg；之后改为一天两次，每次 4mg/kg。

任何患者每天的总用药量不能超过 0.4g（2 片）。

应告知患者按照处方剂量每日服用奈韦拉平的必要性。如果漏服药物，患者应该尽快服用下一次药物，但不要加倍服用。

如果患者停用奈韦拉平超过七天，应按照给药的原则重新开始，即 0.2g（1 片）药物，每日一次连续 14 天，之后每次 0.2g（1 片），每日二次；儿童则根据年龄 4 或 7mg/kg。

[不良反应] **成年人：** 除皮疹和肝功能异常外，在所有临床研究与奈韦拉平治疗有关的最常见的不良反应有恶心、疲劳、发热、头痛、嗜睡、呕吐、腹泻、腹痛和肌痛。

临床研究的经验及临床实践显示最严重的不良反应为重症肝炎/肝衰竭，史蒂文斯-约翰逊综合症，中毒性表皮坏死溶解症及过敏反应。其特征为严重的皮疹，伴全身症状，如发热、不适、易疲劳、肌痛或关节痛，以及内脏损害，如肝炎、嗜酸性粒细胞增多、粒细胞缺乏症、肾功能损害。

用奈韦拉平治疗的患者曾报道出现过肝炎、严重或危及生命的肝毒性及急性肝炎。在一大型临床试验中，有 1121 名患者接受平均超过一年奈韦拉平治疗，其发生严重肝脏事件的危险性是 1.2%（安慰剂组为 0.6%）。治疗的前 12 周是个临界期，但上述症状也会在以后出现。在用抗逆转录酶治疗前丙氨酸转氨酶和天冬氨酸转氨酶指数偏高或有受乙型或丙型肝炎感染经历的患者出现肝脏事件的几率较高。

奈韦拉平最普遍的临床毒性为皮疹，在 II/III 期对照研究使用联合用药方案的患者中出现与奈韦拉平有关的皮疹患者占 16%。在这些临床试验中，服用奈韦拉平的患者 35%出现皮疹，而

对照组中服用齐多夫定+去羟肌苷或单用齐多夫定的患者有 19%出现皮疹。奈韦拉平组出现严重或危及生命的皮肤反应发生率为 6.6%，对照组为 1.3%。

皮疹通常为轻度至中度的红斑样丘疹、丘疹、有或没有瘙痒，分布于躯干、面部和四肢。皮疹多数在服药最初 6 周内出现。严重的皮疹大多出现于服药的前 28 天；25%严重皮疹患者需住院治疗，有一名患者需进行外科治疗。总共有 7%的患者由于皮疹而放弃奈韦拉平治疗。

儿童患者：

儿童患者除了粒细胞减少更为常见外，其他与奈韦拉平相关的常见不良反应报道与成人中观察到的一致。奈韦拉平对出生不满一个月的婴儿的安全性尚未确定。

[禁忌] 对奈韦拉平过敏者禁用。

对由于严重皮疹，皮疹伴全身症状，过敏反应和奈韦拉平引起的肝炎而中断奈韦拉平治疗的患者不能重新服用。

在服用奈韦拉平期间，曾出现 AST 或 ALT > 正常值上限 5 倍，重新服用奈韦拉平后迅速复发肝功能不正常的患者应禁用。

[注意事项]

本品治疗后的最初 8 周是很关键的阶段，对患者情况需进行严密的监测，及时发现潜在的严重和威胁生命的皮肤反应或严重的肝炎/肝衰竭。另外必须严格遵守剂量要求，尤其是在 14 天导入期时。对于监测的频率，有专家指出至少每月一次以上，特别在增加剂量之前及增加后 2 周。

对肝脏的影响：

用奈韦拉平治疗的患者中曾出现严重的、致命的肝脏毒性，包括急性及胆汁淤积性肝炎、肝坏死。严重的肝脏疾病大多发生于治疗的前 12 周内，但有一些患者较迟出现。

通常，在抗病毒治疗开始时就出现 ALT 或 AST 水平升高，则抗病毒治疗期间肝脏发生不良事件的危险性就更高，应用奈韦拉平治疗亦如此。

应告知患者奈韦拉平主要的毒性作用是对肝脏的作用，因此在最初用药的 8 周内应密切观察该作用，监测 ALT 和 AST 水平。在用药间歇期间，也应监测肝功能。

应告知患者若出现肝炎的前驱症状，应立即就医。

皮肤反应：

应用奈韦拉平治疗的患者中曾出现严重的及致命的皮肤反应。包括史蒂文斯-约翰逊综合症、表皮中毒性坏死溶解症及以皮疹、全身症状、器官功能紊乱为特点的高敏反应。如果患者出现单独的皮疹应严密观察。对于产生严重皮疹或伴随全身症状（如发烧、水肿、肌肉或关节痛、水泡、口腔损害、结膜炎或全身不适）的皮疹，包括史蒂文斯-约翰逊综合症、表皮中毒性坏死溶解症的患者应立即永久性停药并进行检查。对伴有全身症状的高敏反应的皮疹患者，包括肝炎、嗜酸性粒细胞增多、粒细胞缺乏、肾功能障碍或有其他内脏受损迹象患者，必须永久性停药。

应告知皮疹是本品的主要毒性作用之一。因导入期可以降低皮疹的发生率，故此阶段是必要的。若患者在导入期十四天内出现皮疹，则患者的用药剂量不再增加，直至皮疹消失。

在奈韦拉平治疗的前 14 天内同时服用强的松（40mg/天）不能降低与奈韦拉平相关的皮疹，并可增高在服用奈韦拉平最初 6 周内皮疹的发生率。

- 妇女服用奈韦拉平不能再采用口服避孕药及其他激素法进行避孕。
- 患者应知本品治疗未显示可减少 HIV-1 传染给他人的危险性。
- 本品不能治愈 HIV-1 感染；患者可能继续出现艾滋病并发症包括机会性感染，因此，患者仍需在医生监护下治疗。
- 患者一定要按处方每天服药，未经医生允许不能擅自调整剂量。若漏服药物，应尽快服用下一次药物，无须加倍服用。奈韦拉平主要由肝脏代谢，由肾进行代谢物的消除。因此肝、肾功能衰竭患者用药时要特别注意。

- 当奈韦拉平作为抗逆转录酶体系的一部分时，在开始用药前应对每一成分了解。

[孕妇及哺乳期妇女用药]

孕妇：受孕大鼠和兔的生殖研究中未发现明显致畸作用。当大鼠在给药剂量所产生的系统暴露量（以 AUC 计）高出临床推荐剂量下人体系统暴露量的 50%时，可见胎仔体重明显下降，但对母体及胎仔发育无影响。对妊娠妇女尚缺乏合适的、对照的治疗 HIV-1 感染的研究。仅在用药潜在益处大于用药可能造成的胎儿危害时，才考虑孕妇使用本品。

哺乳：从一项正在进行中的药代动力学研究（ACTG250）的初步结果看，对于 10 位 HIV-1 感染

的孕妇在分娩前平均 5.8 小时开始单次服用本品 100mg 或 200mg，奈韦拉平能够通过胎盘并存在于乳汁中。建议 HIV 感染母亲不要给她们的婴儿哺乳，以免产后传染给婴儿 HIV。

[儿童用药]

儿童的清除率比成人快，且随年龄的增大而清除率降低。副作用与成人类似。

[老年患者用药]

对 55 岁以上的 HIV-1 患者，奈韦拉平的药代动力学尚未评估。

[药物相互作用]

奈韦拉平是肝细胞色素 P450 代谢酶的诱导剂，可以降低主要由 CYP3A、CYP2B 代谢的药物的血浆浓度。因此，如果一个患者正在接受由 CYP3A 或 CYP2B 代谢的药物的一个稳定剂量的治疗，若开始合用本品，前者剂量需要调整。

核苷类逆转录酶抑制剂：本品与齐多夫定、去羟肌苷、扎西他宾合用时无需调整这些药物的剂量。一项以齐多夫定治疗为背景的治疗研究，患者接受奈韦拉平+去羟肌苷或奈韦拉平+扎西他宾的治疗，研究表明奈韦拉平对齐多夫定及扎西他宾的稳态药代动力学均无影响。

利托那韦：本品与利托那韦合用时，不需调整剂量。一项为期 49 天的临床试验（n=14）表明 HIV-1 感染患者同时接受奈韦拉平与利托那韦（600mg，每日两次，采用剂量渐增的用药方案）的治疗，两者血浆浓度均无明显变化。

茚地那韦：一项为期 36 天的临床试验（n=19）表明 HIV-1 感染患者同时接受奈韦拉平与茚地那韦（800mg，8 小时一次）的治疗，茚地那韦 AUC 平均下降 28%（95%CI-39，-16），C_{max} 平均下降 11%（95%CI-49，+59）。对于奈韦拉平和茚地那韦合用的潜在影响，还没有肯定的临床结论。对比奈韦拉平在此次研究与以往的药代动力学参数可知与茚地那韦联合使用对奈韦拉平的药代动力学无影响。

沙奎那韦：一项为期 42 天的临床试验（n=23）表明 HIV-1 感染患者同时接受奈韦拉平与沙奎那韦（硬胶囊，600mg，一天三次）的治疗，结果表明二者合用导致沙奎那韦 AUC 平均下降 24%（95%CI-42，-1），C_{max} 平均下降 8%（95%CI-47，-1）。由于相互作用，导致沙奎那韦硬胶囊 AUC 下降，可能进一步引起沙奎那韦血浆浓度下降，两者相互作用的临床意义尚不清楚。联合用药不影响奈韦拉平的药代动力学。

酮康唑：本品不能与酮康唑同时用药。HIV-1 感染患者（n=22）服用奈韦拉平 2 周，每天一次，每次 200mg；然后继续服用 2 周，每天 2 次，每次 200mg，4 周内同时酮康唑 400mg/日，研究发现酮康唑的 AUC 和 C_{max} 均下降。与以往资料相比，与酮康唑合用，奈韦拉平的血浆浓度增高 15-30%。因此奈韦拉平与酮康唑不应合并用药。

接受奈韦拉平长期治疗的患者如若服用过甲氟咪胍和大环内酯类药物，（CYP3A 抑制剂），奈韦拉平稳态血药浓度会增高分别为+21%（n=11）和+12%（n=24）。

奈韦拉平对 CYP3A 的影响会使其他主要依靠 CYP3A 代谢的药物的血浆浓度降低。如果患者以固定的剂量使用依靠 CYP3A 代谢的药物，在开始奈韦拉平治疗时，要注意剂量调节。

利福平/利福布汀：奈韦拉平与利福平治疗时是否需要剂量调节还没有很充足的数据。所以这些药物只能在有明显适应症及认真监测下联合使用。可使奈韦拉平的系统清除率有明显增高（9%），该变化无重要临床意义，同时服用奈韦拉平与利福布汀是安全的，不需要调整剂量。

口服避孕药：奈韦拉平对口服避孕药药代动力学影响的临床数据尚未健全。奈韦拉平会降低口服避孕药（包括一些激素类避孕品）的血浆浓度；因此这些药物不能与奈韦拉平合用。对正在服用奈韦拉平的有可能妊娠的妇女，建议使用其它方式避孕。患者口服避孕药用以调节激素水平时，若合用奈韦拉平，应对前者进行监测。

美沙酮：奈韦拉平会增加肝代谢而降低美沙酮的血浆浓度。据报道同时应用美沙酮和奈韦拉平的患者曾出现戒断综合症。因此，美沙酮维持给药的患者合用奈韦拉平时，建议仔细观察戒断综合症征象并对美沙酮的剂量进行相应的调整。

其他：利用人的肝细胞微粒体的体外研究表明奈韦拉平水解代谢不受氨苯砜、利福布汀、利福平、及甲氧苄氨嘧啶/磺胺甲基异噁唑的影响。酮康唑和红霉素可明显抑制奈韦拉平的羟化代谢。

[药物过量]

奈韦拉平过量尚无已知解药。有报道过量使用奈韦拉平剂量每日 800-1800mg，连续 15 天。患者会出现浮肿、红斑、乏力、发热、头痛、失眠、恶心、浸润性肺炎、皮疹、眩晕、呕吐及体重减轻等症状。停药后所有症状均好转。

[规格] 0.2g

[贮藏] 密封，在阴凉（不超过 20℃）干燥处保存。

[包装] 塑料瓶包装，30 片/瓶、 60 片/瓶、100 片/瓶。铝塑、复合膜包装，6 片/板、8 片/板、10 片/板、12 片/板。

[有效期] 36 个月

[批准文号] 国药准字 H20080508

[生产企业]



山东新华制药股份有限公司

地 址：山东省淄博市张店区东一路 14 号

邮政编码：255005

电 话：0533-2166666

传 真：0533-2184991

网址：www.xhzy.com