

核准日期：2020年12月29日
修改日期：2023年10月23日

MK1439A-CHN-2022-000021941

多拉米替片说明书

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：多拉米替片
英文名称：Doravirine Lamivudine and Tenofvir Disoproxil Fumarate Tablets
汉语拼音：Duolanmiti Pian

【成份】

本品为复方制剂，每片含多拉韦林100mg、拉米夫定300mg和富马酸替诺福韦二吡呋酯300mg。

【性状】

本品为黄色椭圆形薄膜衣片，除去包衣后显白色至类白色。

【适应症】

本品适用于治疗 HIV-1 感染且无NRTI类药物、拉米夫定或替诺福韦病毒耐药性的既往或现有证据的成年患者。

【规格】

每片含多拉韦林100mg、拉米夫定300mg和富马酸替诺福韦二吡呋酯300mg。

【用法用量】

成人患者

本品的成人推荐剂量方案为每天一次，每次一片，口服用药，可与或不与食物同服。

剂量缺失

如果患者错过了1剂本品，则应尽快服用，除非已经接近下一次服药的时间。患者不应一次服用2剂，而应在规定的时间服用下一剂。

儿童患者

本品不适用于18岁以下患者。

老年患者

关于在65岁及以上的患者中使用多拉韦林、拉米夫定和富马酸替诺福韦二吡呋酯的数据有限。暂无证据表明老年患者需要的剂量与年轻成年患者有所不同。由于年龄相关的变化（如肾功能下降），建议在该年龄组进行特殊护理。

肾功能损伤

由于本品是一种固定剂量的复方制剂，并且拉米夫定和富马酸替诺福韦二吡呋酯的剂量不可改变，故估计肌酐清除率小于50 mL/min的患者不应接受本品治疗（见警告和注意事项、特殊人群用药、临床试验）。

肝功能损伤

轻度（Child–Pugh A级）或中度（Child–Pugh B级）肝功能损伤患者无需调整剂量。本品尚未在重度肝功能损伤患者（Child–Pugh C级）中进行研究。

与利福布汀合并给药

如果本品与利福布汀合并给药，应在本品给药后约12小时服用一片多拉韦林。

【不良反应】

临床试验经验

抗逆转录病毒初治成人的临床试验

本品在抗逆转录病毒初治 HIV-1 感染受试者中的安全性评估基于两项 III 期随机、国际、多中心、双盲、活性对照试验（DRIVE-FORWARD [方案 018] 和 DRIVE-AHEAD [方案 021]）截至 96 周的数据分析，并得到一项 II 期随机、国际、多中心、双盲、活性对照试验（方案 007 [方案 007]）的数据支持。

在 DRIVE-FORWARD 中，766 名成年受试者接受每天一次多拉韦林 100 mg（n = 383）或地诺那韦 800 mg + 利托那韦 100 mg（DRV + r）治疗（n = 383），二者分别与恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯（FTC/TDF）或阿巴卡韦/拉米夫定（ABC/3TC）联合给药。截至第 96 周，多拉韦林组 2% 和 DRV + r 组 3% 的患者发生导致研究药物治疗停止的不良事件。

在 DRIVE-AHEAD 中，728 名成年受试者接受每天一次本品（多拉韦林/拉米夫定/富马酸替诺福韦二吡呋酯）[DOR/3TC/TDF]（n=364）或依非韦仑/恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯（EFV/FTC/TDF）（n=364）治疗。截至第 96 周，本品组 3% 和 EFV/FTC/TDF 组 7% 的患者发生导致研究药物治疗停止的不良事件。

表 1 列出了 DRIVE-FORWARD 和 DRIVE-AHEAD 的所有治疗组中报告的大于或等于 2% 的受试者治疗中出现的中度至重度药物不良反应。

表1：DRIVE-FORWARD 和 DRIVE-AHEAD 的所有治疗组中 ≥ 2% 的受试者治疗中出现的 中度至重度药物不良反应报告（96 周）。

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	多拉韦林 + 2 NRTIs 每天一次 N = 383	DRV + r + 2 NRTIs 每天一次 N = 383	本品 - (DOR/3TC/TDF) 每天一次 N = 364	EFV/FTC/TDF 每天一次 N = 364
胃肠道疾病				
腹泻	2%	2%	1%	< 1%
神经系统				
头晕	< 1%	< 1%	1%	6%
精神疾病				
梦境异常	0%	0%	< 1%	2%
皮肤疾病				
皮疹	< 1%	< 1%	< 1%	5%

NRTI = 核苷类逆转录酶抑制剂。
注：NRTIs = FTC/TDF 或 ABC/3TC。

实验室检查异常

在 DRIVE-AHEAD 中接受多拉韦林或 DRV + r 治疗或者在 DRIVE-AHEAD 中接受本品或 EFV/FTC/TDF 治疗的受试者中，出现选定的 2 至 4 级实验室检查异常（表示分级相对于基线恶化）的受试者百分比见表 2。

表2：DRIVE-FORWARD 和 DRIVE-AHEAD 中报告的 2 至 4 级实验室异常（96 周）

实验室检查参数首选术语（单位）	限值	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
		多拉韦林 + 2 NRTIs 每天一次 N = 383	DRV + r + 2 NRTIs 每天一次 N = 383	本品 每天一次 N = 364	EFV/FTC/TDF 每天一次 N = 364
生化					
总胆红素					
2 级	1.6至<2.6 × ULN	2%	< 1%	2%	0%
3 – 4 级	≥ 2.6 × ULN	< 1%	0%	1%	< 1%
肌肝 (mg/dL)					
2 级	>1.3至1.8 × ULN 或相对于基线增加 > 0.3 mg/dL	4%	6%	3%	2%
3 – 4 级	>1.8 × ULN 或相对于基线增加 ≥ 1.5 倍	4%	4%	3%	2%
天冬氨酸转氨酶 (IU/L)					
2 级	2.5至<5.0 × ULN	2%	4%	3%	3%
3 – 4 级	≥ 5.0 × ULN	5%	2%	1%	4%
丙氨酸转氨酶 (IU/L)					
2 级	2.5至<5.0 × ULN	4%	2%	4%	4%
3 – 4 级	≥ 5.0 × ULN	2%	3%	1%	3%
碱性磷酸酶 (IU/L)					
2 级	2.5至<5.0 × ULN	< 1%	1%	< 1%	< 1%
3 – 4 级	≥ 5.0 × ULN	0%	< 1%	0%	< 1%
脂肪酶					
2 级	1.5至<3.0 × ULN	7%	6%	6%	4%
3 – 4 级	≥ 3.0 × ULN	3%	4%	2%	3%
肌酸激酶 (IU/L)					
2 级	6.0至<10.0 × ULN	3%	3%	3%	3%
3 – 4 级	≥ 10.0 × ULN	5%	6%	4%	6%

ULN = 正常值上限范围。
注：NRTIs = FTC/TDF 或 ABC/3TC。

血脂相对于基线的变化

对于 DRIVE-FORWARD 和 DRIVE-AHEAD，第 48 周时 LDL 胆固醇、非 HDL 胆固醇、总胆固醇、甘油三酯和 HDL 胆固醇相对于基线的变化如表 3 所示。第 96 周时相对于基线的变化与第 48 周时观察到的结果相似。

对于 LDL 和非 HDL 胆固醇、总胆固醇和甘油三酯，第 48 周（多拉韦林-DRV + r 和本品-EFV/FTC/TDF）相对于基线的平均变化的差异有利于多拉韦林治疗组。LDL 和非 HDL 比较是预先指定的，其差异具有统计学显著性，显示了多拉韦林对这两个参数的有效性。

表3：DRIVE-FORWARD 和 DRIVE-AHEAD 中空腹血脂相对于基线的平均变化（48 周）

实验室参数首选术语	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	多拉韦林 + 2 NRTIs 每天一次 N = 320	DRV + r + 2 NRTIs 每天一次 N = 311	本品 每天一次 N = 320	EFV/FTC/TDF 每天一次 N = 307
LDL 胆固醇 (mg/dL) *	-4.6	9.5	-2.1	8.3
非 HDL 胆固醇 (mg/dL) *	-5.4	13.7	-4.1	12.7
总胆固醇 (mg/dL)	-1.4	18.0	-2.2	21.1
甘油三酯 (mg/dL)	-3.1	24.5	-12.0	21.6
HDL 胆固醇 (mg/dL)	4.0	4.3	1.8	8.4

这些分析中排除了基线时接受降脂药物治疗的受试者（在 DRIVE-FORWARD 中，多拉韦林：n = 12，DRV + r：n = 14；在 DRIVE-AHEAD 中，本品：n = 15，EFV/FTC/TDF：n = 10）。对基线开始降脂治疗的受试者的最后一次空腹治疗值（在开始降脂治疗之前）进行结转（在 DRIVE-FORWARD 中，多拉韦林：n = 6，DRV + r：n = 4；在 DRIVE-AHEAD 中，本品：n = 3，EFV/FTC/TDF：n = 8）。
* 在 DRIVE-FORWARD 和 DRIVE-AHEAD 中，治疗差异的预先指定的假设检验的 P 值均 < 0.0001。
注：NRTIs = FTC/TDF 或 ABC/3TC。

神经精神不良事件

对于 DRIVE-AHEAD，对截至第 48 周发生神经精神不良事件的受试者进行的分析如表 4 所示。在预先指定的三个类别，头晕、睡眠障碍和紊乱以及感觉改变中，截至第 48 周，与 EFV/FTC/TDF 治疗受试者相比，本品治疗受试者报告的神经精神不良事件比例在统计学上显著较低。在第 96 周，本品组神经精神不良事件的患病率为 26%（96/364），EFV/FTC/TDF 组为 59%（213/364）。

表4：DRIVE-AHEAD - 神经精神不良事件受试者分析（48 周）

	本品 每天一次 N = 364	EFV/FTC/TDF 每天一次 N = 364	治疗差异（本品 - EFV/FTC/TDF）估计值（95% CI）*	双侧 P 值
发生一例或多例神经精神不良事件的受试者	24%	57%	-33.2（-39.8, -26.4）	
头晕	9%	37%	-28.3（-34.0, -22.5）	< 0.001
睡眠障碍和紊乱	12%	26%	-13.5（-19.1, -7.9）	< 0.001
感觉改变	4%	8%	-3.8（-7.6, -0.3）	0.033
抑郁和自杀/自残	4%	7%	-2.5（-5.9, 0.8）	nps [†]
精神病和精神障碍	< 1%	1%	-0.8（-2.5, 0.5）	nps [†]

* 采用 Miettinen 和 Numminen 法计算 95% CI。
† 未预先指定进行统计检验。

因不良事件导致的停药

在两项初始试验（P007 和 DRIVE-AHEAD）的数据进行合并的一项汇总分析中，截至第 48 周，合并的多拉韦林（100 mg）治疗组（2.8%）因不良事件而停药的受试者比例明显低于合并的 EFV 治疗组（6.1%）[治疗差异：-3.4%，p 值：0.012]。

病毒学抑制成人的临床试验

本品在病毒学抑制成人中的安全性基于 DRIVE-SHIFT 试验（方案 024）中 670 名受试者的 48 周数据。该试验是一项随机、国际、多中心、开放性试验，在该试验中，病毒学抑制受试者从基线方案治疗（含两种 NRTI，联合利托那韦或考比司他增强的蛋白酶抑制剂 [PI]）、考比司他增强的替诺福韦或者非核苷类逆转录酶抑制剂（NNRTI）转换为本品治疗。总体而言，病毒学抑制的成年受试者的安全性与无抗逆转录病毒治疗的患者相似。

血脂相对于基线的变化

第 24 周时 LDL 胆固醇、非 HDL 胆固醇、总胆固醇、甘油三酯和 HDL 胆固醇相对于基线的变化如表 5 所示。根据每个治疗组在研究第 24 周时空腹 LDL-C 和空腹非 HDL-C 相对于基线的平均变化的评估，证实了研究第 1 天立即转换为本品治疗优于继续接受利托那韦增强的 PI 方案治疗。尚未证实上述结果的临床获益。

表5：DRIVE-SHIFT 中病毒学抑制成年受试者的空腹血脂相对于基线的平均变化（24 周）

实验室参数首选术语	本品 (第 0–24 周) 每天一次 N = 244		PI + 利托那韦 (第 0–24 周) 每天一次 N = 124		差异估计值
	基线值	变更	基线值	变更	
LDL 胆固醇 (mg/dL) *	108.7	-16.3	110.5	-2.6	-14.5（-18.9, -10.1）
非 HDL 胆固醇 (mg/dL) *	138.6	-24.8	138.8	-2.1	-22.8（-27.9, -17.7）
总胆固醇 (mg/dL) †	188.5	-26.1	187.4	-0.2	-
甘油三酯 (mg/dL) †	153.1	-44.4	151.4	-0.4	-
HDL 胆固醇 (mg/dL) †	50.0	-1.3	48.5	1.9	-

这些分析中排除了基线时接受降脂药物治疗的受试者（本品：n = 26，PI + 利托那韦：n = 13）。对基线开始降脂治疗的受试者的最后一次空腹治疗值（在开始降脂治疗之前）进行结转（本品：n = 4，PI + 利托那韦：n = 2）。
* 治疗差异的预先指定的假设检验的 P 值 < 0.0001。
† 未预先指定进行统计检验。

青少年患者的临床试验

在一项开放标签的研究（IMPAACT 2014 [方案 027]）中，在 45 例 12 至 18 岁以下 HIV-1 感染的病毒学抑制或初始治疗的青少年患者中评价了多拉米替至第 24 周时的安全性（见【临床试验】）。青少年受试者的安全性特征与成人相似。无严重或 3 级、4 级不良反应。无受试者因不良事件而停药。

上市后安全性

本品没有上市后数据。请参见拉米夫定和富马酸替诺福韦二吡呋酯的完整处方信息。

【禁忌】

本品不应与强效细胞色素 P450（CYP）3A 诱导剂合并给药，因为可能会出现多拉韦林血浆浓度的显著降低，这可能会降低本品的有效性。这些药物包括但不限于以下几种：

- 抗核受体卡马西平、奥卡西平、苯巴比妥、苯妥英
- 雄激素受体抑制剂恩扎鲁胺
- 抗分枝杆菌药利福平、利福喷汀
- 细胞色素 C 诱导剂
- 圣约翰草（贯叶连翘）

本品禁用于既往对拉米夫定有过敏反应的患者。

【注意事项】

1. HIV-1 和 HBV 联合感染患者的重症乙型肝炎急性发作

在开始抗逆转录病毒治疗之前，应检测所有 HIV-1 患者是否存在 HBV。本品未获得批准用于治疗慢性 HBV 感染，并且尚未在 HIV-1 和 HBV 联合感染患者中确定本品的安全性和疗效。

在 HIV-1 和 HBV 联合感染且已停用拉米夫定或富马酸替诺福韦二吡呋酯（本品的两种组分）的患者中，已经报道了“重症”乙型肝炎的急性发作（例如，肝酶代偿和开始肝酶数值）。在停止使用本品治疗后，应密切监测 HIV-1 和 HBV 联合感染患者的临床和实验室随访，至少监测数月。如果适用，可能需要开始抗乙型肝炎治疗，尤其是在晚期肝硬化或肝硬化的患者中，因为治疗后肝炎发作可能导致肝功能失代偿和肝功能衰竭。

2. 新发肾功能损伤或肾功能恶化

据报道，使用富马酸替诺福韦二吡呋酯（本品的一种组分）可导致肾功能损伤，包括急性肾功能衰竭和范可尼综合征（肾小管损伤伴严重低磷血症）病例。

同时或近期使用肾毒性药物（例如，高剂量或多种非甾体抗炎药 [NSAID] 时），应避免使用本品。在具有肾功能不全危险因素且在富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗中出现过急性 HIV 感染患者中，已经观察到在较高剂量或多种 NSAID 治疗开始后出现急性肾功能衰竭的病例。一些患者需要接受住院治疗 and 肾脏替代治疗。对于有肾功能不全风险的患者，如有需要，应考虑使用 NSAID 之外的替代方案。

持续性恶化的背痛、四肢疼痛、骨折和/或肌肉疼痛或无力可能是近端肾小管病变的表现，应及时对有风险的患者进行肾功能评估。

建议在开始治疗前以及在在本品治疗期间有临床指征时对所有患者的估计肌酐清除率进行评估。对于有肾功能不全风险的患者，包括既往在接受阿德福韦酯治疗期间出现过肾脏事件的患者，建议在开始使用本品之前以及在在本品治疗期间定期对估计肌酐清除率、血清磷、尿酸和尿蛋白进行评估。

本品的拉米夫定和富马酸替诺福韦二吡呋酯组分主要由肾脏排泄。如果估计肌酐清除率降至每分钟 50 mL 以下，应停用本品，因为使用固定剂量复方制剂无法达到拉米夫定和富马酸替诺福韦二吡呋酯所需的给药间隔。

3. 药物相互作用

• 应谨慎将本品与可能减少多拉韦林暴露量的药物共同开具处方。

4. 骨质流失和矿物质平衡

在 HIV-1 感染的成人患者临床试验中，富马酸替诺福韦二吡呋酯（本品的一种组分）与骨密度（BMD）降低幅度较大和骨代谢生化标志物增加相关，提示相对于对照品的骨转换增加。接受富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗的患者血清甲状旁腺激素水平和 1,25 维生素 D 水平也较高。有关其他信息，请参见富马酸替诺福韦二吡呋酯处方信息。

富马酸替诺福韦二吡呋酯的 BMD 和生化标志物变化对长期骨骼健康和未来骨折风险的影响尚不清楚。对于有骨质疏松病史或有骨质疏松症或骨质疏松的其他危险因素 HIV-1 感染成年患者，应考虑进行 BMD 评估。虽然尚未研究钙和维生素 D 补充治疗的效果，但是，这种补充治疗可能对所有患者均有益。如果怀疑骨骼异常，则应获取适当的咨询。

5. 与其他药物合并给药

本品是多拉韦林、拉米夫定和富马酸替诺福韦二吡呋酯的固定剂量复方制剂。本品不得与含拉米夫定的其他药物、含富马酸替诺福韦二吡呋酯或替诺福韦艾拉酚胺的药物或与阿德福韦酯合并给药。除需要进行详细剂量（例如，与利福布汀合用时），否则本品不应与多拉韦林合并给药。

6. 免疫重建综合征

已经报道联合抗逆转录病毒治疗患者中有免疫重建综合征发生。在联合抗逆转录病毒治疗初始阶段，免疫系统异常可能引发针对持续性或残留机会感染的炎症反应（如鸟分枝杆菌感染、巨细胞病毒感染、耶氏肺孢子菌肺炎 [PCP] 或肺结核病），这可能需要进一步评价及治疗。

此外，还报道在免疫重建环境中发生自身免疫异常（如格雷夫斯病、多发性肌炎、格林-巴利综合征和自身免疫性肝炎）；但是发作时间较多变，可能在开始治疗后数月发生。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

抗逆转录病毒妊娠登记

为了监测暴露于本品的妊娠患者的母亲-胎儿结局，设立了国际抗逆转录病毒妊娠登记处（APR）。鼓励患者通过电子邮件 SM_APPR@APRegistry.com 或通过传真 +1-910-256-0637（在美国和加拿大，请致电 1-800-258-4263）对患者进行登记。

风险概述

暂无足够的人体数据，可用于确定本品是否会对妊娠结局造成风险。尚未对女性在妊娠期服用多拉韦林进行评估。但是，已经在向 APR 报告的少数女性中对拉米夫定和富马酸替诺福韦二吡呋酯在妊娠期间的使用进行了评估。

多拉韦林：在大鼠和家兔中进行的生殖研究中，采用的暴露量高达推荐人体剂量（RHD）在人体内所达暴露量（大鼠）和 8 倍（家兔），这些研究并未表明多拉韦林对妊娠或胎儿发育产生不良影响。

拉米夫定：在大鼠和家兔中进行的生殖研究未显示致畸性的证据。当暴露水平与人体观察到早期妊娠的暴露水平类似时，在家兔中也观察到早期胚胎致死作用的证据，但是在暴露水平高达 RHD 的 32 倍时，在大鼠中仍未观察到这一效应的迹象。

富马酸替诺福韦二吡呋酯：在剂量高达 RHD 14 和 19 倍的水平（基于体表面积比较），在大鼠和家兔中进行了生殖研究，研究显示，未对胚胎造成危害。

人体数据

• 妊娠：尚未在妊娠女性中对多拉韦林进行充分且良好对照的研究。

拉米夫定：APR 共收到超过 12,000 份前瞻性报告，其中包含可能暴露于含拉米夫定方案的随访数据；妊娠早期有超过 5,400 份报告；妊娠中期有超过 5,500 份报告；妊娠晚期有超过 1,800 份报告。含拉米夫定方案（妊娠早期暴露）的 5,008 例（3.0%，95% CI：2.6% 至 3.5%）活产婴儿中有 151 例发生出生缺陷；含拉米夫定方案（妊娠中/晚期暴露）的 7,356 例（2.9%，95% CI：2.5% 至 3.3%）活产婴儿中有 210 例发生出生缺陷。在美国参人群体的妊娠女性中，出生缺陷的背景率为 2.7%。拉米夫定与 APR 中观察到的总体出生缺陷之间并无关联。

富马酸替诺福韦二吡呋酯：APR 共收到超过 5,500 份前瞻性报告，其中包含可能暴露于含替诺福韦二吡呋酯方案的女性随访数据；妊娠早期有超过 3,900 份报告；妊娠中期有超过 1,000 份报告；妊娠晚期有超过 500 份报告。含拉米夫定方案（妊娠早期暴露）的 3,535 例（1.2%，95% CI：1.3% 至 2.9%）活产婴儿中有 92 例发生出生缺陷；含拉米夫定方案（妊娠中/晚期暴露）的 15,706 例（2.2%，95% CI：1.6% 至 3.1%）活产婴儿中有 356 例发生出生缺陷。在美国参人群体的妊娠女性中，出生缺陷的背景率为 2.7%。替诺福韦与 APR 中观察到的总体出生缺陷之间并无关联。

哺乳期妇女

风险概述

人体研究已经表明，拉米夫定和替诺福韦均可分泌至人乳中。尚不清楚多拉韦林是否分泌至人乳中。由于存在潜在的 HIV-1 传播以及哺乳期婴儿发生严重不良反应的可能性，所以，如果哺乳期妇女正在接受多拉韦林治疗，应指导其不要进行母乳喂养。

数据

拉米夫定：拉米夫定可分泌至人乳中。

富马酸替诺福韦二吡呋酯：产后第一周采集的 5 名 HIV-1 感染哺乳期妇女的母乳样本显示，替诺福韦可分泌至人乳中。这种暴露对母乳喂养儿的影响尚不清楚。

动物数据

多拉韦林：从妊娠第 6 天到哺乳期第 14 天，经口给药（450 mg/kg/天）后，多拉韦林可以分泌至泌乳大鼠的乳汁中，在哺乳期第 14 天给药后 2 小时，乳汁浓度为母体血浆浓度的 1.5 倍。

【儿童用药】

已在 ≥ 12 岁且 < 18 岁、体重 ≥ 35 kg 的 HIV-1 感染青少年中开展了一项开放性 III 期临床研究（见【不良反应】、【临床药理】和【临床试验】）。

本品不适用于 18 岁以下患者。

【老年用药】

关于在 65 岁及以上的患者中使用多拉韦林、拉米夫定和富马酸替诺福韦二吡呋酯的数据有限。暂无证据表明老年患者需要的剂量与年轻成年患者有所不同。由于年龄相关的变化（如肾功能下降），建议在该年龄组进行特殊护理。

【药物相互作用】

本品是 HIV-1 感染的一种完整治疗方案，因此，本品不应与其他抗逆转录病毒药物合并用于治疗 HIV-1 感染。未提供与其他抗逆转录病毒药物的潜在药物相互作用的信息。

影响肾功能的药物

因为拉米夫定和替诺福韦主要通过肾小球滤过和肾小管主动分泌的组合被肾脏清除，所以本品与降低肾功能或竞争性肾小管主动分泌的药物合并给药可能会增加拉米夫定、替诺福韦和/或其他经肾脏清除药物的血清浓度。通过肾小管主动分泌清除药物的一些示例包括但不限于阿昔洛韦、西多福韦、更洛韦、伐昔洛韦、缬更洛韦、氨基糖苷类（例如庆大霉素）和高剂量的多种 NSAID。

已确立的和其他潜在药物相互作用

多拉韦林主要由 CYP3A4 代谢，诱导或抑制 CYP3A4 的药物可能影响多拉韦林的清除。多拉韦林与 CYP3A4 的药物合并给药可能导致多拉韦林的血浆浓度降低，并降低多拉韦林的治疗效果。[见禁忌和注意事项] 本品和作为 CYP3A4 抑制剂的药物合并给药可能导致多拉韦林的血浆浓度增加。

剂量为 100 mg 的多拉韦林每天一次给药不太可能对经 CYP 代谢药物的血浆浓度产生具有临床相关性的影响。

表 6 显示了本品组分已确立的和其他潜在药物相互作用，但其中并不包含所有信息。对于拉米夫定或富马酸替诺福韦二吡呋酯的其他潜在药物相互作用 [见注意事项]。

表6：已确立的和其他潜在药物相互作用；可根据药物相互作用研究或预测的相互作用推荐进行剂量或方案调整

伴随药物类别：	对浓度的影响	临床意义
抗分枝杆菌药		
利福布汀*</		

表12: 药物相互作用: 存在多拉韦林的条件下合并给药药物的药代动力学参数值的变化

合并给药药物	合并给药药物方案	多拉韦林方案	N	存在多拉韦林合并给药的药代动力学参数的几何平均比率 [90% CI] (无影响=1.00)		
				AUC*	C _{max}	C ₂₄
咪达唑仑	2 mg SD	120 mg QD	7	0.82 (0.70, 0.97)	1.02 (0.81, 1.28)	-
HIV 抗病毒药						
拉米夫定	300 mg 拉米夫定SD+300 mg SD	100 mg SD	15	0.94 (0.88, 1.00)	0.92 (0.81, 1.05)	-
富马酸替诺福韦二吡呋酯	富马酸替诺福韦二吡呋酯SD	-	-	1.11 (0.97, 1.28)	1.17 (0.96, 1.42)	-
丙型肝炎抗病毒药						
艾尔巴韦	50 mg 艾尔巴韦+200 mg 格拉瑞瑞	100 mg QD	12	0.96 (0.90, 1.02)	0.96 (0.91, 1.01)	0.96 (0.89, 1.04)
格拉瑞瑞	200 mg 格拉瑞瑞	-	-	1.07 (0.94, 1.23)	1.22 (1.01, 1.47)	0.90 (0.83, 0.96)
来迪派韦	90 mg 来迪派韦SD+400 mg 索磷布韦 SD	100 mg SD	14	0.92 (0.80, 1.06)	0.91 (0.80, 1.02)	-
索磷布韦	400 mg 索磷布韦 SD	-	-	1.04 (0.91, 1.18)	0.89 (0.79, 1.00)	-
GS-331007	-	-	-	1.03 (0.98, 1.09)	1.03 (0.97, 1.09)	-
口服避孕药						
炔雌醇	0.03mg 炔雌醇+0.15mg 左旋炔诺酮	100 mg QD	19	0.98 (0.94, 1.03)	0.83 (0.80, 0.87)	-
左旋炔诺酮	(Nordette®) 28 SD	-	-	1.21 (1.14, 1.28)	0.96 (0.88, 1.05)	-
他汀类						
阿托伐他汀	20 mg SD	100 mg QD	14	0.98 (0.90, 1.06)	0.67 (0.52, 0.85)	-
降糖药						
二甲双胍	1000 mg SD	100 mg QD	14	0.94 (0.88, 1.00)	0.94 (0.86, 1.03)	-
阿片类镇痛药						
美沙酮 (R-methadone)	20-200mg QD 个体化剂量	100 mg QD	14	0.95 (0.90, 1.01)	0.98 (0.93, 1.03)	0.95 (0.88, 1.03)
合并给药药物						
美沙酮 (S-methadone)	-	-	-	0.98 (0.90, 1.06)	0.97 (0.91, 1.04)	0.97 (0.86, 1.10)

CI = 置信区间; SD = 单剂量; QD = 每天一次。
* 剂量为 AUC_{0-∞}, 每天一次为 AUC₀₋₂₄。

拉米夫定

甲氧苄啶/磺胺甲噁唑: 在 1 项中、开放性、随机、交叉研究中, 给予 14 名 HIV 阳性患者拉米夫定和甲氧苄啶/磺胺甲噁唑 (TMP/SMX) 合并给药。每名患者均接受 300mg 拉米夫定单剂量给药和 TMP 160 mg/SMX 800 mg 每天一次、治疗 5 天。在交叉设计中进行拉米夫定 300 mg 与第五次剂量的伴随给药。TMP/SMX 与拉米夫定合并给药导致拉米夫定 AUC₀₋₂₄ 增加 43% ± 23% (平均 ± SD), 拉米夫定口服清除率减少 29% ± 13%, 拉米夫定肾脏清除率减少 30% ± 36%。与拉米夫定合并给药并未改变 TMP 和 SMX 的药代动力学特性。

富马酸替诺福韦二吡呋酯

替诺福韦主要通过肾脏通过肾小球滤过和肾小管主动分泌联合排泄。未观察到由竞争肾脏排泄导致的药物间相互作用。但是, 富马酸替诺福韦二吡呋酯通过与肾小管主动分泌清除的药物合并给药可能会增加替诺福韦和合并给药药物的清除。

对富马酸替诺福韦二吡呋酯和以下药物进行了药物相互作用研究: 恩替卡韦、美沙酮、口服避孕药 (炔雌醇/炔诺酮) 和他克莫司。他克莫司使替诺福韦的 C_{max} 增加 13% (90% CI: [11% 至 127%]), 且未对替诺福韦的 AUC 和 C_{min} 产生影响。替诺福韦未对他克莫司的 C_{max}、AUC 和 C_{min} 产生影响。在存在恩替卡韦的条件下, 替诺福韦的 C_{max}、AUC 和 C_{min} 不受影响。替诺福韦使恩替卡韦的 AUC 增加 13% (90% CI: [11% 至 15%]), 且未对恩替卡韦的 C_{max} 和 C_{min} 产生影响。替诺福韦未对美沙酮或炔雌醇/炔诺酮的 C_{max}、AUC 和 C_{min} 产生影响。

【药理毒理】

药理作用

本品为多拉韦林、拉米夫定和富马酸替诺福韦二吡呋酯组成的复方制剂。

作用机制

多拉韦林: 多拉韦林是一种吡啶酮 HIV-1 非核苷类逆转录酶抑制剂, 其通过非竞争性抑制 HIV-1 逆转录酶 (RT) 抑制 HIV-1 复制。在 1 项生化试验中, 多拉韦林对重组野生型 HIV-1 RT 的 RNA 依赖性 DNA 聚合的半数抑制浓度 (IC₅₀) 为 12.2 ± 2.0 nM (n=3)。多拉韦林并不抑制人细胞 DNA 聚合酶 α、β 和线粒体 DNA 聚合酶 γ。拉米夫定: 拉米夫定是一种合成的核苷类似物。在细胞内, 拉米夫定被磷酸化为其活性 5'-三磷酸代谢物拉米夫定三磷酸盐 (3TC-TP)。3TC-TP 的主要作用机制是在掺入核苷酸类代谢物后通过 DNA 链终止来抑制 RT。拉米夫定三磷酸盐 (3TC-TP) 是哺乳动物 DNA 聚合酶 α、β 和线粒体 DNA 聚合酶 γ 的抑制剂。富马酸替诺福韦二吡呋酯 (TDF) 是核苷类似物 DNA 聚合酶 α、β 和线粒体 DNA 聚合酶 γ 的抑制剂。TDF 首先需要水解二酯, 以转化为替诺福韦, 随后通过细胞磷酸化形成替诺福韦二磷酸盐。替诺福韦二磷酸盐通过天然底物脱氧腺苷 5'-三磷酸盐竞争并在掺入 DNA 后通过 DNA 链终止来抑制 HIV-1 RT 的活性。替诺福韦二磷酸盐是哺乳动物 DNA 聚合酶 α、β 和线粒体 DNA 聚合酶 γ 的抑制剂。

抗病毒活性

多拉韦林: 当使用 BMT4-GFP 报告细胞在 100% 正常人血清 (NHS) 的条件下进行检测时, 多拉韦林对 HIV-1 的野生型实验室株显示出的 EC₅₀ 值为 12.0 ± 4.4 nM, 对 HIV-1B 原代分离株 (n=118) 的 EC₅₀ 中位值为 4.1 nM (范围: 1.0 nM-16.0 nM)。多拉韦林对原代 HIV-1 分离株 (A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, G, H) 显示出广谱抗病毒活性, EC₅₀ 值范围为 1.2 nM-10.0 nM。当与拉米夫定和 TDF 联合给药时, 多拉韦林的抗病毒活性不具有拮抗作用。

拉米夫定: 采用标准药敏试验, 在包括单核细胞和外周血单核细胞 (PBMC) 在内的多种细胞系中, 评估了拉米夫定对 HIV-1 的抗病毒活性。EC₅₀ 值在 3 nM-15,000 nM (1,000 nM ± 230 ng/mL) 的范围内。针对 HIV-1 野生型、耐药性分离株 (n=25) 和 2 名患者中 HIV-1 (n=2) 观察到最低 EC₅₀ 值分别为 60 nM (范围: 20-70 nM)、35 nM (范围: 30-40 nM)、30 nM (范围: 20-90 nM)、20 nM (范围: 3-40 nM)、30 nM (范围: 1-60 nM)、30 nM (范围: 20-70 nM)、30 nM (范围: 3-70 nM) 和 30 nM (范围: 20-90 nM)。在 MT-4 细胞中, 用于治疗慢性 HCV 感染的利巴韦林 (5,000 nM) 使拉米夫定的抗 HIV-1 活性降低 3 倍。TDF: 在 T 淋巴瘤细胞系和原代单核细胞/巨噬细胞和外周血单核细胞中, 评估了替诺福韦对实验室和临床分离的 HIV-1 抗病毒活性。替诺福韦的 EC₅₀ 值在 40 至 45,000 nM 之间。替诺福韦在 HIV-1 分支 A、B、C、D、E、F、G 和 O 的细胞培养中显示出抗病毒活性 (EC₅₀ 值范围为 500 至 2,000 nM)。

耐药性

在细胞培养中:

在 RT 中观察到出现的氨基酸突变包括: V106A、V106I、V106M、V108I、H221Y、F227C、F227I、F227L、F227V、M230L、L234I、P236A、V101F、V106A、V108I、H221Y、F227C、M230L、P236L 和 Y318F 突变使多拉韦林敏感性降低 3-4-70 倍。Y318F 突变使多拉韦林敏感性降低约 10 倍, Y318F 联合 V106A、V106M、V108I 和 F227C 突变使多拉韦林敏感性降低约 10 倍。在 HIV-1 分离株中, 多拉韦林对 HIV-1 的耐药性 EC₅₀ 值在 1.2 nM-10.0 nM 之间。当与拉米夫定和 TDF 联合给药时, 多拉韦林的抗病毒活性不具有拮抗作用。

拉米夫定: 在细胞培养中接受拉米夫定治疗的受试者中, 筛选出了拉米夫定耐药的 HIV-1 突变体。基因型分析显示, M184I/V 突变引起对拉米夫定耐药。

TDF: 在细胞培养中筛选出表达 HIV-1 RT K65R 突变的 HIV-1 分离株, 其对替诺福韦的敏感性降低 2-4 倍。此外, 采用替诺福韦筛选出 HIV-1 RT 中的 K70E 突变, 导致对阿巴卡韦、恩曲他滨、拉米夫定和替诺福韦的敏感性降低水平降低。

在临床试验中:

在初始试验 DRIVE-FORWARD 和 DRIVE-AHEAD (n=747) 截至第 96 周的多拉韦林治疗组中, 耐药性分析子集 (在病毒学治疗失败或早期研究停止时 HIV-1 RNA 大于 400 copies/mL 且有耐药性证据的受试者) 的 36 名受试者中有 13 名 (36%) 观察到出现多拉韦林相关的耐药突变。在 RT 中出现的氨基酸突变包括以下一种或多种: V90Q、A98G、V106A、V106I、V108I、V108M、V108L、E133G、H221Y、F227C、P236L、P236S、F227C、F227I、R、Y318Y/F 和 Y318Y/S。13 名出现多拉韦林相关的耐药突变的 8 名受试者 (62%) 表现出多拉韦林表型耐药, 绝大多数多拉韦林敏感性降低至少 100 倍 (范围 95-211 倍)。其他 5 名存在 NNRTI 相关耐药突变的病毒学治疗失败受试者, 多拉韦林敏感性降低至少 2 倍。耐药性分析子集的 36 名受试者中 10 名 (28%) 表现出对抗病毒治疗中的其他药物, 如阿巴卡韦、恩曲他滨、拉米夫定和替诺福韦产生基因型和或表型耐药。RT 中耐药相关突变为 M41L (n=1)、A62A/V (n=1)、K65R (n=2)、T69T/A (n=1)、V75I/V (n=1) 和 M184I/V (n=7)。

在 DRIVE-FORWARD 试验截至第 96 周的达那那韦+利托那韦治疗组 (n=383) 中, 耐药性分析子集中的 15 名受试者均未观察到出现达那那韦相关的耐药突变, 2 名受试者出现拉米夫定/替诺福韦的基因型/表型耐药突变。在 DRIVE-AHEAD 试验截至第 96 周的依非韦林/恩曲他滨/替诺福韦/EPV/FITC/TDF 治疗组 (n=384) 中, 耐药性分析子集中的 25 名受试者中有 1 名 (4%) 观察到出现依非韦林相关的耐药突变, 5 名受试者观察到恩曲他滨和替诺福韦的基因型耐药突变。RT 中耐药相关的突变为 K65R (n=1)、D67G/K70E (n=1)、L74V/V75M/V118 (n=1)、M184I/V (n=5) 和 K219K/E (n=1)。

拉米夫定和 TDF: 在对接受多拉韦林、拉米夫定和 TDF 治疗的抗逆转录病毒初始治疗受试者进行的一项汇总分析中, 对确认病毒学治疗失败或早期研究药物停药时 HIV-1 RNA 大于 400 copies/mL 的所有受试者的 HIV-1 分离株进行了基因分型。在 8 名可评价受试者中, 第 96 周产生了基因型耐药性。出现的耐药性相关突变为 RT M41L (n=1)、A62A/V (n=1)、K65R (n=2)、T69T/A (n=1)、V75I/V (n=1) 和 M184I/V (n=4)。

相比之下, 在 DRIVE-AHEAD 中接受 EPV/FITC/TDF 治疗的 5 名可评价受试者中发生对恩曲他滨和替诺福韦的基因型耐药性; 出现的耐药性相关突变为 RT K65R (n=1)、D67G/K70E (n=1)、L74V/V75M/V118 (n=1)、M184I/V (n=5) 和 K219K/E (n=1)。

在病毒学抑制的成年受试者中

在 DRIVE-SHIFT 临床试验中, 在立即 (n=447) 或延迟转换 (n=209) 组中, 分别有 6 名和 2 名受试者达到抗病毒治疗失败的标准 (HIV-1 RNA > 50 copies/mL)。立即转换 15 名抗病毒治疗失败受试者中 12 名受试者产生耐药性但均未在多拉韦林拉米夫定替诺福韦治疗期间产生耐药性。拉米夫定替诺福韦产生基因型或表型耐药。延迟转换组 2 名抗病毒治疗失败受试者中的 1 名受试者在其基线治疗方案治疗期间产生了 RT M184M 突变以及对拉米夫定和恩曲他滨的表型耐药。

在儿童受试者中

在 IMPACT 2014 (方案 027) 临床试验中 (见【临床试验】), 基线时病毒学抑制的受试者均不符合耐药性分析标准。评价了一例符合方案定义的病毒学治疗失败标准 (定义为第 24 周或第 24 周后连续 2 次血浆 HIV-1 RNA 检测结果 ≥ 200 拷贝/mL) 的初始受试者的耐药性的发生情况, 未检测到对多拉韦林、拉米夫定或替诺福韦出现基因型或表型耐药性。

交叉耐药性

在多拉韦林耐药性 HIV-1 突变体和拉米夫定/恩曲他滨或替诺福韦耐药性 HIV-1 突变体之间或在拉米夫定或替诺福韦耐药性突变体与多拉韦林耐药性突变体之间, 均未证实存在明显的交叉耐药性。多拉韦林: 在 NNRTI 与多拉韦林交叉耐药性。治疗中出现的多拉韦林交叉耐药突变可产生对依非韦林、依曲韦林、奈韦拉韦和利匹韦林的交叉耐药。基于 Monogram Phenoscans 研究, 在发生多拉韦林表型耐药的 6 名病毒学治疗失败受试者中, 所有受试者均对依非韦林和依曲韦林产生表型耐药。4 名对利匹韦林产生表型耐药, 3 名对依非韦林产生耐药。在 DRIVE-AHEAD 研究中, 在拉米夫定替诺福韦治疗期间产生对多拉韦林产生表型耐药的 2 名 (18%) 对多拉韦林敏感性降低 (18 和 36 倍)。导致多拉韦林敏感性降低的 Y318F 突变并不降低对依非韦林、依曲韦林和利匹韦林的敏感性。

评估了一组 96 种不同临床分离株 (含 NNRTI 相关突变) 对多拉韦林的敏感性。含 Y188L 突变或合并 K103N/V106I 突变, V106A 合并 G190A 和 F227L 突变, E138R 合并 V181C/M230L 突变使多拉韦林对多拉韦林的敏感性降低超过 100 倍。

拉米夫定: 在核苷类逆转录酶抑制剂 NNRTI 之间观察到交叉耐药性。M184I/V 拉米夫定耐药性突变可产生对阿巴卡韦、去羟肌苷和恩曲他滨的耐药性。针对 K65R 突变, 拉米夫定的敏感性也降低。TDF: 在 NNRTI 之间观察到交叉耐药性。在接受阿巴卡韦或去羟肌苷治疗的一组 HIV-1 感染患者中, 也筛选出了由替诺福韦选择的 HIV-1 RT 中的 K65R 突变。具有 K65R 突变的 HIV-1 分离株也显示出对恩曲他滨和拉米夫定的敏感性降低。因此, 这些 RTTI 之间的交叉耐药性可能发生在病毒学耐药 K65R 突变的患者中。由 TDF 在临床上选择的 K70E 突变导致对阿巴卡韦、去羟肌苷、恩曲他滨、拉米夫定和替诺福韦的敏感性降低。对于平均表达 3 种齐多夫定相关 HIV-1 RT 氨基酸突变的 (M41L、D67N、K70R、L210W、L74V/F 或 K219K/E) 的受试者 (n=20), 其 HIV-1 分离株显示出对替诺福韦的敏感性降低 13 倍。病毒表型 L74V/F 突变并不表示齐多夫定耐药性相关突变的受试者 (n=8) 对 TDF 的反应降低。对于病毒在 HIV-1 RT 中表达 Y115F 突变的 (n=3)、Q151M 突变 (n=2) 或 T69H 突变 (n=4) 的患者, 现有数据有限, 所有这些患者在临床试验中的反应降低。

毒理学研究

遗传毒性

多拉韦林: 多拉韦林 Ames 试验、中国仓鼠卵巢细胞染色体畸变试验和大鼠微核试验结果均为阴性。拉米夫定: 拉米夫定在 L5178Y 小鼠淋巴瘤试验中具有致突变性。在使用培养的淋菌细胞进行的细菌遗传学试验中具有诱变性。拉米夫定在 Ames 试验、体外细胞遗传学试验、大鼠骨髓细胞遗传学试验和大鼠骨髓细胞遗传学 DNA 合成试验中均不具有致突变性。大鼠经口给予拉米夫定 200 mg/kg 药液浓度为 HIV 感染临床推荐剂量的 35-45 倍, 未见明显的遗传毒性。

TDF: TDF 在体外小鼠胚胎试验中具有致突变性, 在 Ames 试验中结果为阴性。在一项体内小鼠微核试验中, 雄性小鼠给予 TDF 试验结果为阴性。生殖毒性: 多拉韦林: 大鼠经口给予多拉韦林 450 mg/kg, 以暴露量计, 约为人推荐剂量 100 mg/日下暴露量的 2 倍, 未见对生育力、交配能力或早期胚胎发育的影响。在大鼠和兔胎前-胎仔发育毒性试验中, 妊娠大鼠经口给予多拉韦林高达 450 mg/kg、妊娠兔经口给予多拉韦林高达 300 mg/kg, 以暴露量 AUC 计, 分别为人推荐剂量下暴露量的 9 倍和 10 倍, 未见胎前-胎仔毒性。妊娠大鼠妊娠第 6 天到哺乳第 20 天经口给予多拉韦林高达 450 mg/kg, 未见围产期发育毒性。

多拉韦林可通过胎盘转移至胎仔, 大鼠和兔妊娠第 20 天胎仔给予多拉韦林暴露量分别为母体血浆浓度的 52% 和 40%。从妊娠第 6 天到哺乳第 14 天, 大鼠经口给予多拉韦林高达 450 mg/kg 天, 多拉韦林可分泌至大鼠乳汁中。在哺乳第 14 天给予母鼠 2 小时, 乳汁浓度为母体血浆浓度的 1.5 倍。在兔妊娠第 20 天胎仔给予多拉韦林高达 400 和 1000 mg/kg 天, C_{max} 约为人推荐剂量的 3 倍。在大鼠和兔妊娠暴露于围产期给予多拉韦林高达 400 和 1000 mg/kg 天, C_{max} 约为人推荐剂量的 3 倍, 均未明显显示致畸作用。当兔血药浓度与人推荐剂量的血药浓度相近时, 出现早期胎死率升高。但大鼠血药浓度达到相当于人推荐剂量的血药浓度的 35 倍时, 未见此类现象发生。在 Y188L 大鼠的研究结果显示, 拉米夫定可以穿过胎盘进入胎仔体内。

围产期大鼠经口给予拉米夫定 400 mg/kg 天, 子代的存活、生长、发育和生殖能力均未见明显影响。TDF: 在大鼠和兔的生殖毒性试验中, 以体表面积计, 剂量分别为人推荐剂量的 14 和 19 倍时, 未见对胎仔的毒性。致毒性: 多拉韦林: TgRash2 转基因小鼠 6 个月致毒性试验和大鼠经口给药长期致毒性试验中, 多拉韦林暴露量分别为人推荐剂量下暴露量的 6 倍和 7 倍时, 未见致毒性。仅在暴露量组性大鼠中可见甲状腺滤泡细胞腺瘤和癌的发生率有统计学意义的升高, 但仍在历史背景数据范围内。拉米夫定: 大鼠经口给药长期致毒性试验中, 拉米夫定暴露量分别为人推荐剂量下暴露量的 10 倍和 58 倍时, 未见致毒性。TDF: 小鼠和大鼠经口给药长期致毒性试验中, TDF 暴露量分别为人推荐剂量下暴露量的 16 倍和 5 倍, 雌性小鼠在高剂量下, 暴露量为人推荐剂量下暴露量的 16 倍时可见肝脾肿大, 大鼠在暴露量为人推荐剂量下暴露量的 5 倍时, 未见致毒性。

其他毒性

TDF: 替诺福韦和富马酸替诺福韦二吡呋酯在大鼠、犬和猴中进行的毒理学试验, 剂量 (暴露量) 大于或等于 6 倍的人暴露水平 (以 AUC 计) 时未见致毒性。在猴中, 骨毒性表现为骨密度降低, 替诺福韦减量或停用后, 骨密度恢复正常。在大鼠和犬中, 骨毒性表现为骨密度降低。骨毒性的机制尚不明确。在 4 个动物种属中发现了可逆性。在 AUC 计, 这类药物的暴露量比人暴露水平高 2-20 倍时, 可见不同程度的血清胆红素、尿素氮、葡萄糖、白蛋白、尿酸、肌酐和/或钙离子增加以及血磷降低。肾功能异常, 尤其是磷酸盐与骨毒性的关系尚不明确。

【贮藏】

密封, 30°C 以下保存。

【包装】

包装: 30 度高密度聚乙烯瓶, 30 片/瓶。

【有效期】

30 个月

【执行标准】

JX20201047

【批准文号】

国药准字 HJ20020066

【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: Kilsheelan, Clonmel, Co. Tipperary, Ireland

【包装厂名称】

Merck Sharp & Dohme B.V.

包装厂地址: Waarderweg 39, Haarlem, 2031 BN, 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 号总部二期 A 幢 1F、3-4F、6-14F

联系方式: 021-22118888

传 真: 021-22118899

表9: 在 12 岁至 18 岁以下且体重 ≥ 35 kg 及以上的 HIV-1 感染儿童患者中, 多拉韦林或多拉米替给药的药代动力学

参数*	多拉韦林†	拉米夫定‡	替诺福韦
AUC ₀₋₂₄ (mcg·h/mL)	16.4 (24)	11.3 (28)	2.55 (14)
C _{max} (mcg/mL)	1.03 (16)	2.1 (24)	0.293 (37)
C ₂₄ (mcg/mL)	0.379 (42)	NA	NA

* 以几何平均值表示 (%CV; 几何变异系数)

† 来自群体 PK 分析 (n=54)

‡ 来自空腹 PK 分析 (n=10)

缩写词: NA=不适用; AUC=药时曲线下面积; C_{max}=最大浓度; C₂₄=24 小时浓度

尚未确定本品在 18 岁以下患者中的药代动力学和给药建议。

老年人

在 1 期试验或群体药代动力学分析中, 与年龄小于 65 岁的受试者相比, 在 65 岁及以上受试者中未发现多拉韦林药代动力学存在具有临床相关性的差异。尚未在 65 岁及以上受试者中对拉米夫定和替诺福韦的药代动力学进行研究。

儿童

多拉韦林: 根据一项在健康受试者和 HIV-1 感染受试者中对多拉韦林进行的群体药代动力学分析, 未发现多拉韦林药代动力学存在具有临床相关性的人种差异。拉米夫定: 拉米夫定的药代动力学没有显著的人种差异。富马酸替诺福韦二吡呋酯: 人种和族裔的人数不足 (除高加索人以外), 故无法充分确定富马酸替诺福韦二吡呋酯给药后这些人群之间潜在的药代动力学差异。

性别

对于多拉韦林、拉米夫定和替诺福韦, 在男性和女性之间没有发现具有临床相关性的药代动力学差异。【临床试验】

无抗逆转录病毒治疗史的成人患者

本药的疗效基于对接受抗逆转录病毒初始 HIV-1 感染受试者 (N=1494) 中进行的 2 项随机、多中心、双盲、活性对照 III 期临床试验 (DRIVE-FORWARD 和 DRIVE-AHEAD) 的 96 周数据进行的分析。在 DRIVE-FORWARD 中, 766 名受试者接受随机分组, 并接受至少 1 剂每天一次多拉韦林或每天一次 DRV+r600/100mg, 二者分别与恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯 (FTC/TDF) 或阿巴卡韦/拉米夫定 (ABC/3TC) 联合给药 (由研究者具体选择)。在基线时, 受试者的中位年龄为 33 岁, 16% 为女性, 27% 为非白人, 4% 为乙型肝炎和/或丙型肝炎病毒共感染, 10% 有艾滋病史, 20% 的 HIV-1 RNA 大于 100,000 copies/mL, 86% 的 CD4+T 细胞计数大于 200 cells/mm³, 13% 接受 ABC/3TC 治疗, 87% 接受 FTC/TDF 治疗; 治疗组之间的上述特征相似。

在 DRIVE-AHEAD 中, 728 名受试者接受随机分组, 并接受至少 1 剂每天一次本品或 EPV/FITC/TDF 治疗。在基线时, 受试者的中位年龄为 31 岁, 15% 为女性, 52% 为非白人, 3% 为乙型肝炎或丙型肝炎共感染, 14% 有艾滋病史, 21% 的 HIV-1 RNA 大于 100,000 copies/mL, 88% 的 CD4+T 细胞计数大于 200 cells/mm³; 治疗组之间的上述特征相似。表中提供了 DRIVE-FORWARD 和 DRIVE-AHEAD 的第 96 周结果。非并列表是为了简化表述; 由于试验设计不同, 故不应在试验之间进行比较。在 DRIVE-FORWARD 中, 多拉韦林在人口统计学和基线预后因素方面表现出一致的疗效, 基线预后因素包括性别、人种、种族、NRTI 背景疗法、基线 HIV-1 RNA (≤ 100,000 或 > 100,000 copies/mL)、CD4+T 细胞计数和病毒载量。多拉韦林和 DRV+r 组中的平均 CD4+T 细胞计数相对于基线分别增加 224 和 207 cells/mm³。在 DRIVE-AHEAD 中, 本品在人口统计学和基线预后因素方面表现出一致的疗效, 基线预后因素包括性别、人种、种族、基线 HIV-1 RNA (≤ 100,000 或 > 100,000 copies/mL)、CD4+T 细胞计数和病毒载量。本品和 EPV/FITC/TDF 组中的平均 CD4+T 细胞计数相对于基线分别增加 238 和 223 cells/mm³。

表9: 无抗逆转录病毒治疗史的 HIV-1 成年受试者的第 96 周病毒学结果

结果
