核准日期：2020年11月24日
修改日期：2021年03月23日
2023年10月23日
2024年09月23日
2025年05月14日
2025年07月17日
2025年10月27日
2026年09月16日

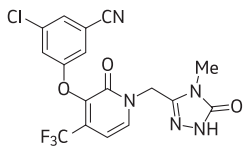
MK1439-CHN-2025-000028816

多拉韦林片说明书

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：多拉韦林片
商品名称：沛卓
英文名称：Doravirine Tablets
汉语拼音：Duolaweilin Pian

【成份】
活性成分：多拉韦林
化学名称：3-氯-5-[[1-[（4,5-二氢-4-甲基-5-氧代-1H-1,2,4-三唑-3-基）甲基]-1,2-二氢-2-氧代-4-（三氟甲基）-3-吡啶基]氧基] 苯甲腈。
化学结构式：



分子式：$C_{17}H_{11}ClF_3N_5O_3$
分子量：425.75

【性状】
本品为白色椭圆形薄膜衣片，除去包衣后显白色或类白色。

【适应症】
本品适用于与其他抗逆转录病毒药物联合治疗无NNRTI类耐药的HIV-1感染成年患者。

【规格】
100mg

【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 100 mg 片剂，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。
儿科患者
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。老年患者无需调整剂量。
肾功能损害
轻度、中度或重度肾功能损害患者无需调整剂量。本品尚未在终末期肾病患者中得到充分研究，且尚未在透析患者中进行过研究。
肝功能损害
轻度（Child-Pugh A 级）或中度（Child-Pugh B 级）肝功能损害患者无需调整剂量。本品尚未在重度肝功能损害患者（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，应每天两次（间隔约 12 小时）每次服用一片本品。
尚未对多拉韦林与其他 CYP3A 中度诱导剂合并给药进行评估，但是，预计多拉韦林浓度会降低。如果不能避免与其他 CYP3A 中度诱导剂（例如，达拉非尼、雷西那德、波生坦、硫利达嗪、萘夫西林、莫达非尼、特罗司他乙酯）合并给药，则应每天两次（间隔约 12 小时）每次服用一片100mg片剂。

【不良反应】
临床试验经验
在抗逆转录病毒药物初治的成人受试者中进行的临床试验
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 IIb 期随机、国际、多中心、双盲、活性对照试验（方案 007（P007））的数据支持。
在 DRIVE-FORWARD 中，766 名成年受试者接受每天一次本品100 mg（n = 383）或达芦那韦800mg+利托那韦100mg（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多拉米替（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，多拉米替组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	
	本品 + 2 NRTIs 每天一次	DRV + r + 2 NRTIs 每天一次	多拉米替-（DOR/3TC/TDF）每天一次	EFV/FTC/TDF 每天一次
	N = 383	N = 383	N = 364	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 异常做梦	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 中接受本品或 DRV+r 治疗或者在 DRIVE-AHEAD 中接受多拉米替或 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）

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

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	
	本品 + 2 NRTIs 每天一次	**DRV + r + 2 NRTIs 每天一次**	**多拉米替 每天一次**	**EFV/FTC/TDF 每天一次**
	N = 320	N = 311	N = 320	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治疗的受试者（在 DRIVE-FORWARD 中，本品：n = 12，DRV + r：n = 14；在 DRIVE-AHEAD 中，多拉米替：n = 15，EFV/FTC/TDF：n = 10）。对基线后开始降脂药治疗的受试者的最后一次空腹治疗值（在开始降脂药治疗之前）进行结转（在 DRIVE-FORWARD 中，本品：n = 6，DRV + r：n = 4；在 DRIVE-AHEAD 中，多拉米替：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，多拉米替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，多拉米替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）

	多拉米替 每天一次	**EFV/FTC/TDF 每天一次**	**治疗差异（多拉米替-EFV/FTC/TDF）估计值（95% CI）***	**双侧 P 值**
	N = 364	N = 364		
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†
精神病和精神病性障碍	< 1%	1%	-0.8（-2.5, 0.5）	nps†
* 采用 Miettinen 和 Nurminen 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
在对两项初治试验（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
多拉米替在病毒学抑制成人中的安全性基于 DRIVE-SHIFT 试验（方案 024）中 670 名受试者的第 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效的蛋白酶抑制剂（PI）、考比司他增效的艾维雷韦或者非核苷类逆转录酶抑制剂（NNRTI））转换为多拉米替治疗。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史的受试者相似。

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 天立即转换为多拉米替治疗优于继续接受利托那韦增效的 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	**多拉米替（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**	**差异（95% CI）**
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治疗的受试者（多拉米替：n = 26，P1 + 利托那韦：n = 13）。对基线后开始降脂药治疗的受试者的最后一次空腹治疗值（在开始降脂药治疗之前）进行结转（多拉米替：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。 † 未预先指定进行假设检验。					

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治的青少年患者中评价了多拉韦林（作为多拉米替的一个组分）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。

上市后经验
在本品上市后使用过程中，发现接受含多拉韦林用药方案的患者出现以下不良反应。由于自发报告上市后不良反应的患者数量不确定，因此通常无法可靠估算其发生率或确定其与药物暴露的因果关系。
*皮肤及皮下组织类疾病：*中毒性表皮坏死松解症（TEN）
*肝胆系统疾病：*肝炎
*各类检查：*肝酶升高

【禁忌】
本品不应与强效细胞色素 P450（CYP）3A 酶诱导剂合并给药，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：
- 抗惊厥药卡马西平、奥卡西平、苯巴比妥、苯妥英
- 雄激素受体抑制剂恩扎鲁他胺
- 抗分枝杆菌药利福平、利福喷汀
- 细胞毒素米托坦
- 圣约翰草（贯叶连翘）

【注意事项】
1. 重度皮肤反应
在含多拉韦林的用药方案的上市后使用过程中，报告了重度皮肤反应，包括中毒性表皮坏死松解症（TEN）（参见【不良反应】）。此外，在一项含多拉韦林的双药方案的临床试验中报告了药物反应伴嗜酸粒细胞增多和全身性症状（DRESS综合征）。如果发生疼痛性皮疹伴粘膜受累、进行性重度皮疹，或伴有全身症状、嗜酸性粒细胞增多症、淋巴结病或其他器官受累的皮疹，应立即停用本品和其他已知与重度皮肤反应相关的药物。应密切监测临床状态，并开始适当的治疗。

2. 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。

3. 免疫重建炎性综合征
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，免疫系统应答患者可能发生针对惰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、耶氏肺孢子虫肺炎（PCP）或肺结核），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、多发性肌炎和格林-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）。鼓励医生通过电子邮件 SM_APR@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间使用多拉韦林进行评估。
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的约9倍（大鼠）和8倍（家兔），这些研究并未表明多拉韦林对妊娠或胚胎发育产生有害影响。
哺乳期妇女
风险概述
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本品治疗，应指导其不要进行母乳喂养。
动物数据
从妊娠第6天到哺乳期第14天，经口给药（450mg/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，乳汁浓度约为母体血浆浓度的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I/II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。老年患者无需调整剂量。

【药物相互作用】
已确立的和其他潜在药物相互作用
多拉韦林主要由 CYP3A 代谢，诱导或抑制 CYP3A 的药物可能影响多拉韦林的清除。多拉韦林和诱导 CYP3A 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 CYP3A 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 100mg 的多拉韦林每天一次给药不太可能对经 CYP 酶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。

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：药品名称	**对浓度的影响**	**临床意见**
HIV 抗病毒药		
依非韦仑 * 依曲韦林 奈韦拉平	↓ 多拉韦林	多拉韦林与依非韦仑、依曲韦林和奈韦拉平伴随使用可降低多拉韦林的血浆浓度（CYP3A 诱导）。
利托那韦†-增效的 PI（阿扎那韦、达芦那韦、福沙那韦、茚地那韦、洛匹那韦、沙奎那韦、替拉那韦） 利托那韦增效的艾维雷韦	↑ 多拉韦林 ↔增效的 PI ↔艾维雷韦	多拉韦林与利托那韦增效的 PI 或利托那韦增效的艾维雷韦伴随使用可能会导致多拉韦林的血浆浓度增加（抑制 CYP3A 酶）。 当多拉韦林与利托那韦增效的 PI 或利托那韦增效的艾维雷韦共同给药时，无需进行剂量调整。
考比司他增效的 PI（达芦那韦、阿扎那韦） 考比司他增效的艾维雷韦	↑ 多拉韦林 ↔增效的 PI ↔艾维雷韦	多拉韦林与考比司他增效的 PI 或考比司他增效的艾维雷韦伴随使用可能会导致多拉韦林的血浆浓度增加（抑制 CYP3A 酶）。 当多拉韦林与考比司他增效的 PI 或考比司他增效的艾维雷韦共同给药时，无需进行剂量调整。
非增效的 PI（阿扎那韦、福沙那韦、茚地那韦、奈非那韦）	↑ 多拉韦林 ↔非增效的 PI	多拉韦林与非增效的 PI 伴随使用可能会导致多拉韦林的血浆浓度增加（抑制 CYP3A 酶）。 当多拉韦林与非增效的 PI 合并给药时，无需进行剂量调整。
抗分枝杆菌药		
利福布汀 *	↓ 多拉韦林 ↔利福布汀	多拉韦林和利福布汀伴随使用可能会导致多拉韦林的血浆浓度降低（诱导 CYP3A 酶）。 如果多拉韦林与利福布汀合并给药，应每天两次（间隔约 12 小时）每次服用一片 本品 *[见用法用量]*。
唑类抗真菌药		
氟康唑 伊曲康唑 酮康唑 * 泊沙康唑 伏立康唑	↑ 多拉韦林 ↔唑类抗真菌药	多拉韦林与唑类抗真菌药伴随使用可能会导致多拉韦林的血浆浓度增加（抑制 CYP3A 酶）。 当多拉韦林与唑类抗真菌药合并给药时，无需进行剂量调整。

↑ = 升高，↓ = 降低，↔ = 无变化
* 在临床研究中评估了多拉韦林与该药物之间的相互作用。
† 仅评估了与利托那韦之间相互作用。
对于列出的所有其他药物间相互作用，均基于已知的代谢和消除途径进行预测。PI=蛋白酶抑制剂

未观察到或预测到与本品有相互作用的药物
在临床研究中评估了本品与以下药物的药物间相互作用，且两种药物均无需进行剂量调整：氢氧化铝/氢氧化镁/含二甲基硅油的抗酸剂、泮托拉唑、阿托伐他汀、含有炔雌醇和左旋炔诺酮的口服避孕药、二甲双胍、美沙酮、咪达唑仑、索磷布韦/雷迪帕韦、艾尔巴韦/格拉瑞韦、多替拉韦、拉米夫定或富马酸替诺福韦二吡呋酯。
当本品与阿巴卡韦、恩曲他滨、恩夫韦肽、拉替拉韦、马拉韦罗、替诺福韦艾拉酚胺、丁丙诺啡、纳洛酮、达卡他韦、西美瑞韦、地尔硫卓、维拉帕米、瑞舒伐他汀、辛伐他汀、卡格列净、利拉鲁肽、西他列汀、赖诺普利或奥美拉唑合并给药时，预期不会发生具有临床相关性的药物间相互作用。

【药物过量】
暂无已知的针对本品药物过量的特异性治疗方法。如果发生药物过量，应对患者进行监测，并根据需要进行标准支持治疗。

【临床药理】
在健康受试者和 HIV-1 感染受试者中研究了多拉韦林的药代动力学。多拉韦林的药代动力学在健康受试者和 HIV-1 感染受试者中相似。通常在每天一次给药的第 2 天达到稳态，$AUC_{0\text{-}24}$、C_{max} 和 C_{24} 的蓄积比为 1.2 至 1.4。下文提供了在给予 HIV-1 感染受试者每天一次 100 mg 给药后基于群体药代动力学分析的多拉韦林稳态药代动力学。

参数 GM（%CV）	**$AUC_{0\text{-}24}$ μM hr**	**C_{max} μM**	**C_{24} nM**
多拉韦林 100 mg 每天一次	37.8（29）	2.26（19）	930（63）
GM：几何平均值，%CV：几何变异系数			

吸收
口服给药后，在给药后 2 小时达到峰值血浆浓度。对于 100 mg 片剂，多拉韦林的绝对生物利用度约为64%。
分布
基于一次 IV 微量给药，多拉韦林的分布体积为 60.5 L。多拉韦林与血浆蛋白的结合率约为 76%。
代谢
基于体外数据，多拉韦林主要由 CYP3A 代谢。
消除
多拉韦林的终末半衰期（$t_{1/2}$）约为 15 小时。多拉韦林主要通过氧化代谢消除。以原型药物通过尿液排泄的量极小。预计原型药物的胆汁排泄并不显著。
食物对口服吸收的影响
同时给予健康受试者单一本品片剂给药和高脂肪餐，导致多拉韦林 AUC 和 C_{24} 分别增加 16% 和 36%，而 C_{max} 未受到显著影响。
特殊人群
肾功能损害
多拉韦林的肾脏排泄量极少：大约 6% 的给药剂量以原型排泄至尿液中。在一项对 8 名重度肾功能损害受试者和 8 名无肾功能损害受试者进行比较的研究中，重度肾功能损害受试者的多拉韦林单剂量暴露高出 43%。在一项群体药代动力学分析中，肾功能未对多拉韦林药代动力学产生具有临床相关性的影响。轻度、中度或重度肾功能损害患者无需进行剂量调整。尚未在终末期肾病患者或接受透析的患者中对多拉韦林进行研究 [见 “用法用量”]。
肝功能损害
多拉韦林主要通过肝脏代谢和消除。在一项对 8 名中度肝功能损害受试者（Child-Pugh 评分 B）与 8 名无肝功能损害的受试者进行比较的研究中，多拉韦林的药代动力学并无具有临床相关性的差异。轻度或中度肝功能损害患者无需进行剂量调整。尚未在重度肝功能损害患者（Child-Pugh 评分 C）中对多拉韦林进行研究[见“用法用量”]。
儿童患者
在IMPAACT 2014（方案027）中，接受多拉韦林或多拉米替治疗的54例12至18岁以下且体重35 kg及以上的儿童患者中，多拉韦林的平均暴露量与成人相似。

表7：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后的稳态药代动力学

参数*	**多拉韦林†**
$AUC_{0\text{-}24}$ (mcg•h/mL)	16.4 (24)
C_{max} (mcg/mL)	1.03 (16)
C_{24} (mcg/mL)	0.379 (42)
*以几何平均值表示（%CV：几何变异系数） †来自群体PK分析（n=54） 缩略词：AUC=药时曲线下面积；C_{max}=最大浓度；C_{24}=24小时浓度	

尚未确定本品在18岁以下且体重低于35kg的患者中的药代动力学和给药建议。
老年人
在I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。
人种
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。

性别

对于多拉韦林，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

本品的疗效基于对在抗逆转录病毒初治 HIV-1 感染受试者（N = 1494）中进行的两项随机、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 + r 800/100 mg，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/mm^3，13%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 剂每天一次多拉米替或 EFV/FTC/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/mm^3；治疗组之间的上述特征相似。

表8中提供了 DRIVE-FORWARD 和 DRIVE-AHEAD 的第 96 周结果。并排制表是为了简化表述；由于试验设计不同，故不应在试验之间进行直接比较。

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 细胞计数和病毒亚型。本品 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/mm^3。

在DRIVE-AHEAD中，多拉米替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 细胞计数和病毒亚型。多拉米替和 EFV/FTC/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/mm^3。

表8：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	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	本品 + 2 NRTIs 每天一次	DRV + r + 2 NRTIs 每天一次	多拉米替 每天一次	EFV/FTC/TDF 每天一次
	N = 379[#]	N = 376[#]	N = 364	N = 364
HIV-1 RNA<50 copies/mL	73%	66%	77%	74%
治疗差异（95% CI）	7.1%（0.5%，13.7%）		3.8%（-2.4%，10.0%）	
HIV-1 RNA≥50 copies/mL[†]	17%	20%	15%	12%
第96周时间窗无病毒学数据	10%	14%	7%	14%
原因				
因 AE 或死亡而停止研究[‡]	2%	4%	3%	8%
因其它原因而停止研究[§]	7%	9%	4%	5%
缺失时间窗数据但继续研究	1%	1%	1%	1%
不同基线和人口统计学类别的第 96 周 HIV-1 RNA<50 copies/mL 的受试者比例（%）				
性别				
男性	73%（N=315）	68%（N=319）	78%（N=305）	73%（N=311）
女性	73%（N=64）	54%（N=57）	75%（N=59）	75%（N=53）
人种				
白人	78%（N=277）	69%（N=276）	80%（N=176）	74%（N=170）
非白人	59%（N=102）	59%（N=99）	76%（N=188）	74%（N=194）
种族				
西班牙裔或拉丁裔	78%（N=91）	64%（N=85）	81%（N=126）	77%（N=119）
非西班牙裔或拉丁裔	72%（N=283）	67%（N=285）	76%（N=238）	72%（N=239）
NRTI 背景疗法				
FTC/TDF	72%（N=329）	66%（N=328）	-	-
ABC/3TC	80%（N=50）	67%（N=48）	-	-
基线HIV-1 RNA(copies/mL)				
≤100,000copies/mL	76%（N=297）	67%（N=303）	80%（N=291）	77%（N=282）
>100,000 copies/mL	62%（N=82）	60%（N=72）	67%（N=73）	62%（N=82）
CD4+T细胞计数(cells/mm^3)				
≤ 200 cells/mm^3	65%（N=40）	52%（N=65）	59%（N=44）	70%（N=46）
> 200 cells/mm^3	74%（N=339）	69%（N=311）	80%（N=320）	74%（N=318）
病毒亚型[¶]				
B 亚型	72%（N=262）	67%（N=266）	80%（N=232）	72%（N=253）
非 B 亚型	75%（N=117）	63%（N=110）	73%（N=130）	77%（N=111）

[#] 在96周因雅培试剂召回导致的HIV-1 RNA数据缺失的受试者被排除分析。
* 使用经分层调整的Mantel-Haenszel法计算治疗差异的95% CI。
[†] 包括因缺乏或丧失疗效而在第 96 周之前停用研究药物或停止研究的受试者以及在第 96 周窗口期 HIV-1 RNA 等于或高于 50 copies/mL 的受试者。
[¶] 两例受试者的病毒亚型不可用。
[‡] 包括因不良事件（AE）或死亡（如果这导致第96周窗口期无病毒学数据）而停止研究的受试者。
[§] 其他原因包括：失访、不依从研究药物、医生决策、妊娠、方案偏离、筛选失败、受试者退出研究。
注：NRTIs = FTC/TDF 或 ABC/3TC。

P007 是一项抗逆转录病毒初治 HIV-1 感染成年受试者（n = 340）的 IIb 期试验。在第 I 部分中，受试者随机接受 4 种剂量的多拉韦林或 EFV 中的一种，每种剂量均与 FTC/TDF 联合给药。第 24 周之后，将随机接受多拉韦林治疗的所有受试者转换至（或维持）多拉韦林100 mg 治疗。其他受试者在第 II 部分中随机接受多拉韦林100 mg 或 EFV，二者均与 FTC/TDF 联合给药。在试验的两个部分中，多拉韦林和 EFV 均作为盲法治疗给药，FTC/TDF 进行开放性给药。

在第 48 周，多拉韦林100 mg 和 EFV 的 HIV-1 RNA 小于 50 copies/mL 的受试者比例分别为 79%（85/108）和 82%（89/108）。在第 96 周，多拉韦林100 mg 和 EFV 的 HIV-1 RNA 小于 50 copies/mL 的受试者比例分别为 76%（82/108）和 76%（82/108）。在第 48 周，多拉韦林100 mg 和 EFV 组中的平均 CD4+ T 细胞计数相对于基线分别增加 192 和 195 cells/mm^3。在第 96 周，多拉韦林100 mg 和 EFV 组中的平均 CD4+T 细胞计数相对于基线分别增加 259 和 264 cells/mm^3。

病毒学抑制的成人患者

在病毒学抑制的 HIV-1 感染成人中，在一项随机、开放性试验（DRIVE-SHIFT）中对从基线方案治疗（含两种核苷类逆转录酶抑制剂，联合利托那韦或考比司他增效的 PI、考比司他增效的艾维雷韦或者 NNRTI）转换为多拉米替治疗的疗效进行了评估。在入选试验前，受试者必须在其基线方案治疗中达到病毒学抑制（HIV-1 RNA < 50 copies/mL）至少 6 个月，且无病毒学治疗失败史。受试者被随机分配至基线时转换为 多拉米替治疗 [n = 447，立即转换组（ISG）] 或保持其基线治疗方案直至第 24 周，此时再转换为 多拉米替治疗 [n = 223，延迟转换组（DSG）]。基线时，受试者的中位年龄为 43 岁，16% 为女性，24% 为非白人。

在 DRIVE-SHIFT 试验中，通过对 HIV-1 RNA < 50 copies/mL 的受试者比例的评估证实，与继续基线方案治疗的第 24 周结果相比，立即转换为多拉米替治疗的第 48 周结果具有非劣效性。在每个处理组的研究第 24 周的比较中观察到一致的结果。治疗结果如表 9 所示。

表9：转换为多拉米替治疗的 HIV-1 病毒学抑制受试者的 DRIVE-SHIFT 病毒学结果

结果	多拉米替 每天一次 ISG 第 48 周 N = 447	基线方案 DSG 第 24 周 N = 223
HIV−1 RNA < 50 copies/mL	91%	95%
ISG-DSG，差异（95% CI）*	3.8%（-7.9%，0.3%）*	
HIV−1 RNA ≥ 50 copies/mL[†]	2%	2%
时间窗内无病毒学数据	8%	4%
因 AE 或死亡而停止研究[‡]	3%	0
因其它原因而停止研究[§]	4%	4%
缺失时间窗数据但继续研究	0	0
不同基线和人口统计学类别的 HIV-1 RNA < 50 copies/mL 的受试者比例（%）		
性别		
男性	91%（N = 372）	94%（N = 194）
女性	91%（N = 75）	100%（N = 29）
人种		
白人	90%（N = 344）	95%（N = 168）
非白人	93%（N = 103）	93%（N = 55）
种族		
西班牙裔或拉丁裔	88%（N = 99）	91%（N = 45）
非西班牙裔或拉丁裔	91%（N = 341）	95%（N = 175）
CD4+ T 细胞计数（cells/mm^3）		
< 200 cells/mm^3	85%（N = 13）	75%（N = 4）
≥ 200 cells/mm^3	91%（N = 426）	95%（N = 216）

* 使用经分层调整的Mantel-Haenszel法计算治疗差异的 95% CI。
[†] 包括因缺乏或丧失疗效而在第48周之前（ISG）或在第24周之前（DSG）停用研究药物或停止研究的受试者以及在第48周窗口期（ISG）和第24周窗口期（DSG）HIV-1 RNA≥50 copies/mL 的受试者。
[‡] 包括因不良事件（AE）或死亡（如果这导致在指定窗口期内无治疗的病毒学数据）而停止研究的受试者。
[§] 其他原因包括：失访、不依从研究药物、医生决策、方案偏离、受试者退出研究。
基线方案 = 利托那韦或考比司他增效的 PI（特别是阿扎那韦、达芦那韦或洛匹那韦）、考比司他增效的艾维雷韦或 NNRTI（特别是依非韦伦、奈韦拉平或利匹韦林），每种均与两种 NRTI 联合给药。

儿童患者

在一项在12至18岁以下、体重≥35kg的HIV-1感染的青少年患者中开展的开放标签、单臂、两个队列的临床试验（IMPAACT 2014（方案027））中，在队列2中评价了多拉米替（DOR/3TC/TDF）的有效性。在队列1中，病毒学抑制的受试者（n=9）接受多拉韦林100 mg单次给药，随后进行密集PK采样。在队列2中，病毒学抑制的受试者（n=43）转换为接受多拉米替治疗，初治受试者（n=2）开始接受多拉米替治疗。

在队列2中，基线时受试者的中位年龄为15岁（范围：12-17岁），中位体重为52kg（范围：45-80kg），58%为女性，78%为亚洲人，22%为黑人，中位CD4+T细胞计数为713个/mm^3（范围84-1397）。转换为接受多拉米替治疗后，95%（41/43）的病毒学抑制的受试者在第24周仍保持抑制状态（HIV-1 RNA <50 copies/mL）。2例初治受试者中的1例在第24周达到HIV-1 RNA <50 copies/mL。另1例既往未接受治疗的受试者符合方案定义的病毒学失败标准（定义为第24周或24周之后连续2次血浆HIV-1 RNA检测结果≥200拷贝/mL），并评价了耐药性的发生；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。

药物相互作用研究

多拉韦林主要由 CYP3A 代谢，诱导或抑制 CYP3A 的药物可能影响多拉韦林的清除。多拉韦林和诱导 CYP3A 的药物合并给药可能导致多拉韦林的血浆浓度降低。多拉韦林和抑制 CYP3A 的药物合并给药可能导致多拉韦林的血浆浓度增加。

多拉韦林不太可能对经 CYP 酶代谢的药品的暴露量产生具有临床相关性的影响。使用多拉韦林和其他可能合并给药的药物或通常用作药代动力学相互作用探针的药物进行药物相互作用研究。其他药物合并给药对多拉韦林的 C_{max}、AUC 和 C_{24} 值的影响总结于表10中。多拉韦林合并给药对其他药物的 C_{max}和AUC值的影响总结于表11中。

表10：药物相互作用：存在合并给药药物的条件下多拉韦林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	伴/不伴合并给药药物的多拉韦林药代动力学的几何平均比率（90% CI）（无影响 = 1.00）		
				AUC*	C_{max}	C_{24}
唑类抗真菌药						
酮康唑	400 mg QD	100 mg SD	10	3.06（2.85, 3.29）	1.25（1.05, 1.49）	2.75（2.54, 2.98）
抗分枝杆菌药						
利福平	600 mg SD	100 mg SD	11	0.91（0.78, 1.06）	1.40（1.21, 1.63）	0.90（0.80, 1.01）
	600 mg QD	100 mg SD	10	0.12（0.10, 0.15）	0.43（0.35, 0.52）	0.03（0.02, 0.04）
利福布汀	300 mg QD	100 mg SD	12	0.50（0.45, 0.55）	0.99（0.85, 1.15）	0.32（0.28, 0.35）
HIV 抗病毒药						
利托那韦	100 mg BID	50 mg SD	8	3.54（3.04, 4.11）	1.31（1.17, 1.46）	2.91（2.33, 3.62）
多替拉韦	50 mg QD	200 mg QD	11	1.00（0.89, 1.12）	1.06（0.88, 1.28）	0.98（0.88, 1.09）
依非韦伦 *	600 mg QD	100 mg QD 第 1 天：	17	0.38（0.33, 0.45）	0.65（0.58, 0.73）	0.15（0.10, 0.23）
	600 mg QD	100 mg QD 稳态	17	0.68（0.58, 0.80）	0.86（0.77, 0.97）	0.50（0.39, 0.64）
富马酸替诺福韦二吡呋酯	300 mg QD	100 mg SD	7	0.95（0.80, 1.12）	0.80（0.64, 1.01）	0.94（0.78, 1.12）
拉米夫定 + 富马酸替诺福韦二吡呋酯	300mg拉米夫定SD+300mg富马酸替诺福韦二吡呋酯SD	100 mg SD	15	0.96（0.87, 1.06）	0.97（0.88, 1.07）	0.94（0.83, 1.06）
丙型肝炎抗病毒药						
艾尔巴韦 + 格拉瑞韦	50mg艾尔巴韦QD+200mg格拉瑞韦QD	100 mg QD	12	1.56（1.45, 1.68）	1.41（1.25, 1.58）	1.61（1.45, 1.79）
来迪派韦 + 索磷布韦	90mg来迪派韦SD+400mg索磷布韦SD	100 mg SD	14	1.15（1.07, 1.24）	1.11（0.97, 1.27）	1.24（1.13, 1.36）
酸还原剂						
抗酸剂（氢氧化铝和氢氧化镁口服混悬液）	20 mL SD	100 mg SD	14	1.01（0.92, 1.11）	0.86（0.74, 1.01）	1.03（0.94, 1.12）
泮托拉唑	40 mg QD	100 mg SD	13	0.83（0.76, 0.91）	0.88（0.76, 1.01）	0.84（0.77, 0.92）
阿片类镇痛药						
美沙酮	20-200mg QD 个体化剂量	100 mg QD	14	0.74（0.61, 0.90）	0.76（0.63, 0.91）	0.80（0.63, 1.03）

CI = 置信区间；SD = 单剂量；QD = 每天一次；BID = 每天两次。
* 单剂量为 $AUC_{0-\infty}$，每天一次为 AUC_{0-24}。
[†] 在依非韦伦治疗停止后，对相互作用进行了评估。

表11：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	伴/不伴多拉韦林合并给药的药物药代动力学的几何平均比率 [90% CI]（无影响 = 1.00）		
				AUC*	C_{max}	C_{24}
CYP3A 底物						
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						
多替拉韦	50 mg QD	200 mg QD	11	1.36（1.15, 1.62）	1.43（1.20, 1.71）	1.27（1.06, 1.53）
拉米夫定	300 mg拉米夫定SD+300 mg富马酸替诺福韦二吡呋酯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				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QD+200 mg格拉瑞韦QD	100 mg QD	12	0.96（0.90, 1.02）	0.96（0.91, 1.01）	0.96（0.89, 1.04）
格拉瑞韦				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				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（Nordette®-28）SD	100 mg QD	19	0.98（0.94, 1.03）	0.83（0.80, 0.87）	--
左旋炔诺酮				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	**合并给药药物方案**	**多拉韦林方案**	**N**	**伴/不伴多拉韦林合并给药的药物药代动力学的几何平均比率 [90% CI]（无影响 = 1.00）**		
				AUC*	**C_{max}**	**C_{24}**
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。
* 单剂量为 $AUC_{0-\infty}$，每天一次为 AUC_{0-24}。

【药理毒理】

药理作用

作用机制

多拉韦林是一种吡啶酮类 HIV-1 非核苷类逆转录酶抑制剂（NNRTI）。多拉韦林通过非竞争性抑制HIV-1逆转录酶（RT）抑制HIV-1复制。在一项生化试验中，多拉韦林对重组野生型HIV-1RT的RNA依赖性DNA聚合的半数抑制浓度（IC_{50}）为12.2±2.0nM（n=3）。多拉韦林不抑制人细胞DNA聚合酶α、β和线粒体 DNA 聚合酶γ。

抗病毒活性

当使用MT4-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 EC_{50}值为 12.0±4.4 nM，对HIV-1B原代分离株（n=118）的EC_{50}中位值为4.1nM（范围：1.0nM~16.0nM）。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，EC_{50} 值范围为1.2nM ~10.0nM。

与其他抗HIV药物联合用药的抗病毒活性

多拉韦林在细胞培养中与以下抗HIV药物联合使用时，其抗病毒活性未见拮抗作用：与非核苷类逆转录酶抑制剂（NNRTI）：地拉韦定、依非韦伦、依曲韦林、奈韦拉平、或利匹韦林；核苷逆转录酶抑制剂（NRTI）：阿巴卡韦、去羟肌苷、恩曲他滨、拉米夫定、司他夫定、富马酸替诺福韦二吡呋酯、齐多夫定；蛋白酶抑制剂（PI）：达芦那韦、茚地那韦；gp41融合抑制剂：恩夫韦肽；CCR5 辅助受体拮抗剂：马拉韦罗；整合酶链转移抑制剂：拉替拉韦。

耐药性

在细胞培养中：

从不同来源和亚型的野生型 HIV-1 以及 NNRTI 耐药的细胞培养物中选择多拉韦林耐药病毒株。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、M230I、L234I、P236L和Y318F。V106A、V106M、V108I、H221Y、F227C、M230I、P236L和Y318F突变使多拉韦林敏感性降低3.4~70倍。Y318F单突变使多拉韦林敏感性降低约10倍，Y318F联合V106A、V106M、V108I和 F227C突变较Y318F单突变使多拉韦林敏感性降低更为明显。

在临床试验中：

在无抗逆转录病毒治疗史的成年受试者中

在初治试验 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拷贝/mL且有耐药性数据的受试者）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：V90G/I、A98G、V106A、V106I、V106M/T、V108I、E138G、Y188L、H221Y、P225H、P225L、P225P/S、F227C、F227C/R、Y318Y/F和Y318Y/S。13名出现多拉韦林相关的耐药突变中的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治疗失败受试者，多拉韦林敏感性降低小于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)，V75V/I (n=1)和M184I/V (n=7)。

在 DRIVE-FORWARD 试验截至第 96 周的的达芦那韦+利托那韦治疗组（n = 383）中，耐药性分析子集中的15名受试者中均未观察到出现达芦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周的依非韦伦恩曲他滨替诺福韦 EFV/FTC/TDF 治疗组（n=364）中，耐药性分析子集中的25名受试者中有15名（60%）观察到出现依非韦伦相关的耐药突变，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)。

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方案中失败的标准（HIV-1 RNA≥50拷贝/mL）。立即转换组6名抗病毒治疗失败受试者中的2名受试者产生耐药但均未在多拉韦林拉米夫定替诺福韦治疗期间对多拉韦林、拉米夫定或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名受试者在其基线方案治疗期间产生了RT M184M/I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IMPAACT 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）的初治受试者的耐药性的发生情况，未检测出对多拉韦林的基因型或表型耐药性。

交叉耐药性

在 NNRTI 之间观察到交叉耐药性。治疗中出现的多拉韦林耐药相关突变可产生对依非韦伦、依曲韦林、奈韦拉平和利匹韦林的交叉耐药。基于Monogram Phenosense研究，在发生多拉韦林表型耐药的8名病毒学治疗失败受试者中，所有受试者均对奈韦拉平产生表型耐药，6名对依非韦伦产生表型耐药，4名对利匹韦林产生表型耐药，3名对依曲韦林产生部分耐药。在DRIVE-AHEAD研究里，11名对依非韦伦产生表型耐药的病毒学治疗失败受试者有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伦、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 单突变或合并K103N/V106I突变，V106A合并 G190A和F227L突变，E138K合并Y181C和M230L突变临床分离株对多拉韦林的敏感性降低超过 100 倍。

毒理研究

遗传毒性

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。

生殖毒性

大鼠经口给予多拉韦林450mg/kg，以暴露量计，约为人体推荐剂量100mg/日下暴露量的7倍，未见对生育力、交配能力或早期胚胎发育的影响。

在大鼠和兔胚胎-胎仔发育毒性试验中，妊娠大鼠经口给予多拉韦林高达450mg/kg、妊娠兔经口给予多拉韦林高达300mg/kg，以暴露量AUC计，分别为人体推荐剂量下暴露量的9倍和8倍，未见胚胎-胎仔毒性。妊娠大鼠妊娠第6天到至哺乳第20天经口给予多拉韦林高达450mg/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天时胎仔多拉韦林血浆浓度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450mg/kg/天，多拉韦林可分泌至大鼠乳汁中，在哺乳第14天给药后 2 小时，乳汁浓度约为母体血浆浓度的1.5倍。

致癌性

Tg RasH2转基因小鼠6个月致癌性试验和大鼠经口给药长期致癌性试验中，多拉韦林暴露量分别为人体推荐剂量下暴露量的6倍和7倍时，未见致癌性。仅在高剂量组雌性大鼠中可见甲状腺滤泡旁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。

【贮藏】密封，30℃以下保存。

【包装】包装于高密度聚乙烯瓶中，30片/瓶。

【有效期】30个月

【执行标准】JX20201026

【批准文号】国药准字HJ20200050

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

【境内责任人】
名　　称：默沙东（中国）投资有限公司
注册地址：上海市徐汇区虹桥路183号A座42层
邮政编码：200030
电话和传真号码：021-22118888（电话）；021-22118899（传真）
网　　址：www.msdchina.com.cn