

核准日期：XXXX 年 XX 月 XX 日

多替拉韦利匹韦林片说明书

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：多替拉韦利匹韦林片

英文名称：Dolutegravir Sodium and Rilpivirine Hydrochloride Tablets

汉语拼音：Duotilawei Lipiweilin Pian

【成份】

本品为复方制剂，其组分为：每片含多替拉韦钠（以多替拉韦计）50mg 和盐酸利匹韦林（以利匹韦林计）25mg。

辅料：交联羧甲基纤维素钠，D-甘露醇，乳糖，硬脂酸镁，微晶纤维素，聚山梨酯 20，聚维酮 K29/32 和 K30，硅化微晶纤维素，羧甲淀粉钠，硬脂富马酸钠，薄膜包衣包含部分水解聚乙烯醇、二氧化钛、聚乙二醇/PEG、滑石粉、氧化铁黄、氧化铁红。

【性状】

本品为粉红色双面凸起的椭圆形薄膜衣片，一面凹刻“SV J3T”字样，除去包衣后显白色或类白色。

【适应症】

作为完整治疗方案用于治疗接受稳定的抗逆转录病毒治疗方案达到病毒学抑制（HIV-1 RNA < 50 拷贝/mL）至少六个月，无病毒学失败史，且对非核苷类逆转录酶抑制剂或整合酶抑制剂没有已知或疑似耐药性的成人人类免疫缺陷病毒 1 型（HIV-1）感染患者。

【规格】

每片含多替拉韦钠（按多替拉韦计）50mg 和盐酸利匹韦林（按利匹韦林计）25mg。

【用法用量】

本品应该由治疗 HIV 感染经验丰富的医生进行处方。

剂量

本品的推荐剂量为一片，每日一次。本品须随餐服用（见【药代动力学】）。

如果需要停用一种活性物质或调整其剂量，可以使用多替拉韦或利匹韦林的单方制剂（见【药物相互作用】）。在这种情况下，医生应参阅这些药品的产品特征概要。

漏服

如果患者漏服一剂本品，则应尽快随餐服用，前提是下一次服药时间在 12 小时之后。如果下一次服药时间在 12 小时内，患者不得服用漏服剂量，只需按常规给药方案服药即可。

如果患者在服用本品后 4 小时内呕吐，则应随餐服用另一片本品。如果患者在服用本品超 4 小时后呕吐，则在下一次常规服药之前，无需额外服用一剂本品。

老年人

关于 65 岁及 65 岁以上患者服用本品的数据有限。尚无证据证实老年患者所需的剂量与年轻成人患者不同（见【药代动力学】）。

肾功能损伤

轻度或中度肾功能损伤患者无需调整剂量。在重度肾功能损伤或终末期肾病患者中，只有当获益大于风险时才可联合使用本品与强效 CYP3A 抑制剂。尚无关于接受透析的受试者的数据，但预计在此人群中不存在药代动力学差异（见【药代动力学】）。

肝功能损伤

轻度或中度肝功能损伤患者（Child-Pugh A 级或 B 级）无需调整剂量。在中度肝功能损伤患者中，应慎用本品。尚无关于重度肝功能损伤患者（Child-Pugh C 级）的数据，因此不推荐在这些患者中使用本品（见【药代动力学】）。

儿科人群

尚未确定本品在 18 岁以下儿童和青少年中的安全性和疗效。现有数据见【药代动力学】，但无法给出推荐剂量。

妊娠

尚未确定本品在妊娠期间的安全性和疗效。有关妊娠期间使用多替拉韦的数据有限。在妊娠期间观察到的多替拉韦和利匹韦林暴露量较低。无法给出本品剂

量调整的建议。因此不建议在妊娠期间使用本品（见【注意事项】、【孕妇及哺乳期妇女用药】、【药理毒理】和【药代动力学】）。

给药方法

口服。

本品须随餐服用，每日一次（见【药代动力学】）。推荐将薄膜衣片整片用水送服，不应咀嚼或压碎。

【不良反应】

安全性特征总结

关于本品的临床安全性数据有限。在 3 期临床试验（见【药理毒理】）中的 513 例感染 HIV-1 的受试者中，被认为可能或很可能与多替拉韦+利匹韦林联合给药相关的最常报告的不良反应是腹泻（2%）和头痛（2%）。

在个别患者中观察到的可能与多替拉韦治疗有关的最重度的不良反应（根据 2b 期和 3 期临床研究的汇总数据）是超敏反应，其中包括皮疹和重度肝脏影响（见【注意事项】）。

不良反应列表

表 1 中按照身体系统、器官分类和频率列出了来自临床研究和上市后经验，至少可能与使用本品的成分进行的治疗相关的不良反应。将频率定义为：非常常见（ $\geq 1/10$ ），常见（ $\geq 1/100$ 且 $< 1/10$ ），不常见（ $\geq 1/1,000$ 且 $< 1/100$ ），罕见（ $\geq 1/10,000$ 且 $< 1/1,000$ ）和非常罕见（ $< 1/10,000$ ），未知（无法从现有数据中估算）。

在对 3 期临床试验（SWORD-1 和 SWORD-2）汇总数据的分析中，观察到的多替拉韦加利匹韦林的药物不良反应，通常与当和其他抗逆转录病毒药物联合使用时单个组分的药物不良反应特征和严重程度一致。多替拉韦加利匹韦林联用时，未观察到额外药物不良反应、药物不良反应频率升高或严重程度升高。在 SWORD-1 和 SWORD-2 试验的汇总分析的任一治疗组内，在至少 2% 的受试者中观察到的治疗中出现的药物不良反应为腹泻和头痛。

表 1: 基于本品及其单个成分的临床研究和上市后经验获得的本品的不良反应汇总表

系统器官分类 (SOC)	频率分类*	药物不良反应
血液及淋巴系统疾病:	常见	白细胞计数降低 血红蛋白减少 血小板计数降低
免疫系统疾病	不常见	超敏反应 (见【注意事项】)
	未知	免疫重建综合征
代谢及营养类疾病	非常常见	总胆固醇增加 (空腹) LDL 胆固醇增加 (空腹)
	常见	食欲减退 甘油三酯升高 (空腹)
精神病类	非常常见	失眠
	常见	异常做梦 抑郁 睡眠障碍 心情抑郁 焦虑
	不常见	自杀想法或自杀未遂 (尤其发生于有抑郁症或精神病史的患者)
各类神经系统疾病	非常常见	头痛 头晕
	常见	嗜睡
胃肠系统疾病	非常常见	恶心 胰淀粉酶增加 腹泻
	常见	腹痛 呕吐 肠胃气胀 脂肪酶升高 腹部不适 上腹痛 口干
肝胆系统疾病	非常常见	转氨酶升高 (丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 和/或天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 升高)
	常见	胆红素增加
	不常见	肝炎
	罕见	急性肝衰竭**
皮肤及皮下组织类疾病	常见	皮疹 瘙痒
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	不常见	关节痛 肌痛

系统器官分类 (SOC)	频率分类*	药物不良反应
全身性疾病及给药部位各种反应	常见	疲乏
各类检查	常见	肌酸磷酸激酶 (CPK) 升高
*频率是基于在汇总 SWORD 研究或单个成分的研究中观察到的最大频率值 **此不良反应是在多替拉韦与其他 ARV 的联合用药的上市后监测中识别到的。“罕见”这一频率分类是根据上市后报告估计出来的。		

选定不良反应描述

实验室生物化学变化

与其他抗逆转录病毒药物联用时，多替拉韦或利匹韦林与治疗第一周出现的血清肌酐增加水平有关。血清肌酐的增加发生在本品治疗的前四周内，并在 48 周内保持稳定。治疗 48 周后，观察到较基线的平均变化为 8.22 $\mu\text{mol/L}$ （范围-26.5 至 51.2 $\mu\text{mol/L}$ ）。这些变化与主动转运抑制有关，由于不反映肾小球滤过率的变化，因此认为不具有临床相关性。

在多替拉韦加利匹韦林治疗中观察到总胆红素水平出现小幅升高（无临床黄疸）。这些变化不被认为具有临床相关性，因为其可能反映的是多替拉韦和非结合性胆红素之间对共同清除途径（UGT1A1）的竞争。也有报道称，无症状肌酸磷酸激酶（CPK）升高主要与运动有关。

儿科人群

没有关于多替拉韦加利匹韦林在儿科人群中的临床研究数据。

乙型或丙型肝炎合并感染

与未合并感染丙型肝炎的患者相比，在接受多替拉韦和利匹韦林联合治疗的丙型肝炎合并感染患者中针对肝化学指标升高（1 级）观察到更高的发生率。

尚未在乙型肝炎合并感染患者中进行对多替拉韦加利匹韦林的研究。

上市后数据

除了来自临床试验数据的不良反应外，以下是在经批准后多替拉韦与其他抗逆转录病毒药物联合使用期间发现的不良反应。由于与多替拉韦存在潜在因果关系，因此选择这些事件纳入其中。

- 各种肌肉骨骼及结缔组织疾病：不常见：关节痛、肌痛
- 各类检查：不常见：体重增加。

已在含多替拉韦方案中报告了以下事件。尚不清楚多替拉韦在此病例中的作用。

- 肝胆系统疾病：罕见：急性肝衰竭

【禁忌】

已知对多替拉韦或利匹韦林、或对本品的任何辅料过敏的患者禁用本品。禁止本品与以下药品联合使用：

- 作为有机阳离子转运蛋白 2（OCT2）的底物、治疗窗口窄的产品，包括但不限于抗心律失常药多非利特或吡西卡尼，或钾通道阻滞剂氨吡啶（亦称为达伐吡啶）；
- 卡马西平、奥卡西平、苯巴比妥、苯妥英；
- 利福平、利福喷汀；
- 质子泵抑制剂，如奥美拉唑、埃索美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑；
- 全身用地塞米松，单剂量治疗除外；
- 圣约翰草（金丝桃）。

【注意事项】

HIV 的传播

虽然已证明使用抗逆转录病毒疗法进行有效的病毒抑制可以大大降低性传播的风险，但不能排除残留风险的存在。应根据国家指导原则采取预防措施以预防传播。

超敏反应

使用多替拉韦曾报告过超敏反应，特征是皮疹、全身性表现，有时存在器官功能不全，包括重度肝反应。如出现超敏反应的体征或症状（包括但不限于重度皮疹或皮疹伴肝酶升高、发热、全身不适、疲乏、肌肉或关节疼痛、水疱、口腔病损、结膜炎、面部水肿、肝炎、嗜酸粒细胞增多症和血管性水肿），应立即停用本品。应监测包括肝脏氨基转移酶和胆红素在内的临床状态。发生超敏反应之后，如果停止本品治疗的时间有所延迟，则可能导致危及生命的过敏反应。

心血管

在超治疗剂量下（75 和 300 mg，每日一次），利匹韦林与心电图（ECG）QTc 间期延长有关（见【药物相互作用】和【药理毒理】）。推荐剂量（25 mg，每日一次）的利匹韦林不会对 QTc 产生临床相关影响。本品与已知有致尖端扭转型室速风险的药物合用时应谨慎。

机会性感染

应告知患者，本品不能治愈 HIV 感染，他们仍可能发生机会感染和其他 HIV 感染的并发症。因此应当由对这些 HIV 相关疾病的治疗有丰富经验的医师对患者维持密切的临床观察。

骨坏死

尽管存在多种病因（包括糖皮质激素、双膦酸盐、饮酒、重度免疫抑制、高体质指数），但在晚期 HIV 疾病和/或长期接受 CART 治疗的患者中，曾报告了骨坏死病例。应告知患者如果出现关节痛和疼痛、关节僵硬或行动困难，患者须就诊。

乙肝或丙肝患者

尚无关于合并感染乙肝的患者的临床数据。对于合并感染乙肝的患者，医生应参考当前关于管理 HIV 感染的治疗指南。在合并感染丙肝的患者中的数据有限。合并感染丙肝的患者接受多替拉韦和利匹韦林治疗后出现肝生化升高（1 级）的发生率高于未合并感染丙肝的患者。推荐对合并感染乙肝和/或丙肝的患者进行肝功能监测。

与其他药物的相互作用

本品不得与其他抗逆转录病毒药物联合使用来治疗 HIV（见【药物相互作用】）。

本品不得与 H₂ 受体拮抗剂同时服用。建议这些药品在本品给药前的 12 小时或给药的 4 小时后服用（见【药物相互作用】）。

本品不得与抗酸剂同时服用。建议这些药品在本品给药前的 6 小时或给药的 4 小时后服用（见【药物相互作用】）。

钙补充剂或铁补充剂或多种维生素应与本品一同随餐服用。如果钙和铁补充剂或多种维生素不能与本品同时服用，则建议在服用本品前的 6 小时或服用本品的 4 小时后服用这些补充剂（见【药物相互作用】）。

多替拉韦可增加二甲双胍的浓度。在开始和停止本品与二甲双胍的联合应用时应考虑调整二甲双胍的剂量以维持血糖控制（见【药物相互作用】）。二甲双胍经肾脏消除，因此在其与本品联合治疗期间监测肾功能非常重要。这一联合治疗方案可能会增加中度肾功能损伤患者（3a 期肌酐清除率[CrCl] 45-59 mL/min）发生乳酸酸中毒的风险，建议采用谨慎的治疗方法。应认真考虑减少二甲双胍的剂量。

本品不得与其他任何含有多替拉韦或利匹韦林的药品同服，除非在与利福布汀合用的情况下（见【药物相互作用】）。

妊娠

尚未确定本品在妊娠期间的安全性和疗效。妊娠期使用多替拉韦的数据有限。在妊娠期间，本品（每日一次）联合背景疗法进行治疗时，观察到多替拉韦或利匹韦林的暴露量较低。在 3 期研究中，较低的利匹韦林暴露量（与妊娠期间所见相似）与病毒学失败风险增加有关。无法提出本品剂量调整的建议。

因此不建议在妊娠期间使用本品（见【孕妇及哺乳期妇女用药】、【药理毒理】和【药代动力学】）。

免疫重建炎性综合征

开始联合抗逆转录病毒治疗（CART）时，在重度免疫缺陷的 HIV 感染患者中，可能发生无症状或残余机会性病原体导致的炎性反应，并导致严重的临床病症或症状加重。通常在开始 CART 之后的前几周或前几个月内可观察到这样的反应。相关例子为巨细胞病毒视网膜炎，全身和/或局灶性分枝杆菌感染和耶氏肺孢子虫肺炎。所有炎性症状必须予以评估，如有必要，应采取治疗。曾报道患者在免疫重建中发生了自身免疫性疾病（如格雷夫斯病和自身免疫性肝炎），但所报告的用药至发作时间各不相同，并且这些事件可能在治疗开始之后数月发生。

辅料

本品中含乳糖。罕见遗传性半乳糖不耐受、乳糖酶完全缺乏或葡萄糖-半乳糖吸收不良的患者不得服用本品。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

育龄女性

育龄女性（WOCBP）应被告知使用多替拉韦（本品的成分之一，参见下文）引起神经管缺陷的潜在风险，其中包括考虑采取有效的避孕措施。

如果女性患者计划妊娠，应与患者讨论继续本品治疗的获益和风险。

妊娠

妊娠期间观察到的多替拉韦和利匹韦林暴露量较低。不建议在妊娠期间使用本品。

尚未研究妊娠期间二联疗法的安全性和疗效。

妊娠女性中利匹韦林的用药数据有限。

来自博茨瓦纳的出生结局监测研究的人体用药经验表明，神经管缺陷发生率小幅升高；母亲受孕时服用含多替拉韦方案的 3,591 例分娩中报告了 7 例（0.19%；95%CI: 0.09%，0.40%），而在受孕时接受不含多替拉韦方案的 19,361 例母亲中报告了 21 例（0.11%；95%CI: 0.07%，0.17%）。

普通人群中神经管缺陷的发生率范围为每 1000 例活产婴儿中有 0.5 至 1 例（0.05%-0.1%）。大多数神经管缺陷发生在受孕后胚胎发育的前 4 周内（约为末次月经期后 6 周）。

从抗逆转录病毒药物妊娠登记研究中分析的数据并未显示妊娠期间暴露于多替拉韦的 600 多名女性中重大出生缺陷风险增加，但目前尚不足以解释神经管缺陷的风险。

在使用多替拉韦进行的动物生殖毒理学研究中，未发现不良发育（包括神经管缺陷）结局（见【毒理研究】）。动物研究显示多替拉韦可穿过胎盘。

在妊娠中期和妊娠晚期接受多替拉韦治疗的 1000 多个妊娠结局中无证据表明胎儿/新生儿毒性风险增加。

使用利匹韦林进行的动物研究中并未显示与生殖毒性相关的直接或间接有害影响（见【毒理研究】）。

哺乳期

尚不清楚多替拉韦或利匹韦林是否存在于人乳中。现有的动物毒理学数据表明，多替拉韦和利匹韦林都会存在乳汁。在产后 10 日接受多替拉韦 50 mg/kg 单次经口给药的哺乳期大鼠中，乳汁中的多替拉韦浓度通常高于血液中的浓度。

为避免传播 HIV，建议感染 HIV 的女性在任何情况下都不要进行母乳喂养。

生育力

目前没有关于多替拉韦或利匹韦林对人类男性或女性生育力影响的数据。动物研究中未见对雄性或雌性生育力的临床相关的影响（见【毒理研究】）。

【儿童用药】

尚未确定本品在 18 岁以下儿童和青少年中的安全性和疗效。现有数据见【药代动力学】，但无法给出推荐剂量。

【老年用药】

关于大于等于 65 岁患者服用本品的数据有限。尚无证据显示老年患者所需的剂量与年轻成人患者不同（见【药代动力学】）。

【药物相互作用】

本品拟作为治疗 HIV-1 感染的完整方案使用，不应与其他抗逆转录病毒药物一同服用来治疗 HIV。因此，未提供本品与其他抗逆转录病毒药物发生药物相互作用的信息。本品含有多替拉韦和利匹韦林，因此，确定的与这些活性物质的任何相互作用都与本品有关。仅在成人中开展了相互作用研究。

其他药物对多替拉韦和利匹韦林药代动力学的影响

多替拉韦主要通过尿苷二磷酸葡萄糖醛酸糖基转移酶 (UGT)1A1 代谢消除。多替拉韦也是 UGT1A3、UGT1A9、细胞色素 P450 (CYP) 3A4、P-糖蛋白 (P-gp) 和乳腺癌耐药蛋白 (BCRP) 的底物，因此诱导这些酶的药物可能降低多替拉韦的血浆浓度并降低多替拉韦的疗效（见表 1）。本品和其他抑制这些酶的药物合用可能增加多替拉韦的血浆浓度（见表 1）。

某些抗酸药可降低多替拉韦的吸收（见表 1）。

利匹韦林主要通过 CYP3A 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（见【药代动力学】）。本品与可诱导 CYP3A 的药物合用可能导致利匹韦林的血浆浓度降低，从而可能降低本品的疗效（见表 1）。本品与抑制 CYP3A 的药物合用可能导致利匹韦林的血浆浓度升高（见表 1）。

本品与升高胃液 pH 值的药物合用可能导致利匹韦林血浆浓度降低，从而可能降低本品的疗效。

多替拉韦和利匹韦林对其他药物药代动力学的影响

根据体内和/或体外数据，预期多替拉韦不会影响作为 CYP3A4、CYP2C9 和 P-gp 等任何主要酶或转运体底物的药物的药代动力学（更多信息见【药代动力学】）。

在体外，多替拉韦可抑制肾脏有机阳离子转运体 2（OCT2）、多药及毒性化合物外排转运蛋白 1（MATE1）。在体内，观察到患者肌酐清除率（分泌分数依赖于 OCT2 和 MATE-1 转运）降低了 10%-14%。在体内，多替拉韦可能增加那些依赖 OCT2 和/或 MATE-1 排泄的药物（例如氨吡啶[亦称为达伐吡啶]，二甲双胍）的血浆浓度（见表 1 和【禁忌】和【注意事项】）。

在体外，多替拉韦可抑制肾脏摄取转运体、有机阴离子转运体（OAT）1 和 OAT3。由于对 OAT 底物替诺福韦的体内药代动力学没有影响，因此不太可能发生对 OAT1 的体内抑制。尚未在体内研究对 OAT3 的抑制。多替拉韦可能会增加那些依赖于 OAT3 排泄的药物的血浆浓度。

利匹韦林 25 mg 每日一次一般不会对经 CYP 酶代谢的药物的暴露量产生临床相关性影响。

利匹韦林在体外可抑制 P-gp（IC₅₀ 为 9.2μM）。在一项临床研究中，利匹韦林对地高辛的药代动力学无显著影响。但是，不能完全排除利匹韦林增加其他由 P-gp 转运且对肠道 P-gp 抑制更敏感的药物（如达比加群酯）的暴露量的可能性。

在体外，利匹韦林是转运蛋白 MATE-2K 的抑制剂，IC₅₀ < 2.7 nM。目前尚不清楚这一发现的临床意义。

相互作用表

多替拉韦、利匹韦林与联合给药的药物之间的特定已确定的和理论上的相互作用列于表 2。（增加用“↑”表示，减少用“↓”表示，不变用“↔”表示，浓度-时间曲线下面积用“AUC”表示，最大观测浓度用“C_{max}”表示，最小观测浓度用“C_{min}”表示，给药间期结束时的浓度用“C_τ”表示）。

表 2： 药物相互作用

按治疗领域列出的药品	相互作用几何平均变化（%）	有关联合给药的建议
抗病毒活性物质		
替诺福韦酯/多替拉韦 ¹	多替拉韦↔ AUC↑1% C _{max} ↓3%	无需调整剂量。

按治疗领域列出的药品	相互作用几何平均变化 (%)	有关联合给药的建议
	$C_{\tau} \downarrow 8\%$ 替诺福韦 ↔	
替诺福韦酯/利匹韦林 ^{1,2}	利匹韦林 $AUC \leftrightarrow$ $C_{\min} \leftrightarrow$ $C_{\max} \leftrightarrow$ 替诺福韦 $AUC \uparrow 23\%$ $C_{\min} \uparrow 24\%$ $C_{\max} \uparrow 19\%$	
替诺福韦艾拉酚胺/多替拉韦 替诺福韦艾拉酚胺/利匹韦林 ¹	多替拉韦 ↔ (未研究) 利匹韦林 ↔	无需调整剂量。
拉米夫定/多替拉韦 拉米夫定/利匹韦林	多替拉韦 ↔ 利匹韦林 ↔ (未研究)	无需调整剂量。
恩替卡韦/多替拉韦 恩替卡韦/利匹韦林	多替拉韦 ↔ (未研究) 利匹韦林 ↔ (未研究)	无需调整剂量。
达拉他韦/多替拉韦 ¹ 达拉他韦/利匹韦林	多替拉韦 ↔ $AUC \uparrow 33\%$ $C_{\max} \uparrow 29\%$ $C_{\tau} \uparrow 45\%$ 达拉他韦 ↔ 利匹韦林 ↔	无需调整剂量。
西美瑞韦/多替拉韦 西美瑞韦/利匹韦林	多替拉韦 ↔ 利匹韦林 ↔ $AUC \leftrightarrow$ $C_{\min} \uparrow 25\%$ $C_{\max} \leftrightarrow$ 西美瑞韦 ↔ $AUC \leftrightarrow$ $C_{\min} \leftrightarrow$ $C_{\max} \uparrow 10\%$	无需调整剂量。
索磷布韦/多替拉韦 ¹ 索磷布韦/利匹韦林	多替拉韦 ↔ (未研究) 利匹韦林 ↔ $AUC \leftrightarrow$ $C_{\min} \leftrightarrow$ $C_{\max} \leftrightarrow$	无需调整剂量。

按治疗领域列出的药品	相互作用几何平均变化 (%)	有关联合给药的建议
	索磷布韦↔ AUC↔ C _{max} ↑21% 索磷布韦代谢产物 GS-331007↔ AUC↔ C _{max} ↔	
来迪派韦/索磷布韦/多替拉韦 ¹ 来迪派韦/索磷布韦/利匹韦林	多替拉韦↔（未研究） 利匹韦林↔ AUC↓5% C _{min} ↓7% C _{max} ↓3% 来迪派韦↔ AUC↑2% C _{min} ↑2% C _{max} ↑1% 索磷布韦↔ AUC↑5% C _{max} ↓4% 索磷布韦代谢产物 GS-331007↔ AUC↑8% C _{min} ↑10% C _{max} ↑8%	无需调整剂量。
索磷布韦/维帕他韦/多替拉韦 ¹ 索磷布韦/维帕他韦/利匹韦林	多替拉韦↔（未研究） 利必韦林↔ AUC↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ 索磷布韦↔ AUC↔ C _{max} ↔ 索磷布韦代谢产物 GS-331007↔ AUC↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ 维帕他韦↔ AUC↔ C _{min} ↔	无需调整剂量。

按治疗领域列出的药品	相互作用几何平均变化 (%)	有关联合给药的建议
	$C_{max} \leftrightarrow$	
利巴韦林/多替拉韦 利巴韦林/利匹韦林	多替拉韦 $\leftrightarrow$ (未研究) 利匹韦林 $\leftrightarrow$ (未研究)	无需调整剂量。
其他活性物质		
<i>抗心律失常药</i>		
地高辛/多替拉韦 地高辛/利匹韦林 ¹	多替拉韦 $\leftrightarrow$ (未研究) 利匹韦林 $\leftrightarrow$ 地高辛 AUC $\leftrightarrow$ C_{min} NA $C_{max} \leftrightarrow$	无需调整剂量。
<i>抗惊厥药</i>		
卡马西平/多替拉韦 ¹ 卡马西平/利匹韦林	多替拉韦↓ AUC↓49% C_{max} ↓33% C_t ↓73% 利匹韦林↓ 未研究。预计利匹韦林的血药浓度会显著降低 (诱导 CYP3A 酶)。	代谢诱导剂可能会显著降低多替拉韦/利匹韦林血浆浓度, 导致疗效下降。 禁止将本品与这些代谢诱导剂联用 (见【禁忌】)。
奥卡西平苯妥英 苯巴比妥/多替拉韦 奥卡西平苯妥英 苯巴比妥/利匹韦林	多替拉韦↓ 未研究。可能因诱导 UGT1A1 和 CYP3A 酶而导致减少, 预期与使用卡马西平观察到的暴露量减少相似。 利匹韦林↓ 未研究。预计利匹韦林的血药浓度会显著降低 (诱导 CYP3A 酶)。	代谢诱导剂可能会显著降低多替拉韦/利匹韦林血浆浓度, 导致疗效下降。 禁止将本品与这些代谢诱导剂联用 (见【禁忌】)。
<i>唑类抗真菌药</i>		
酮康唑/多替拉韦	多替拉韦 $\leftrightarrow$ (未研究)	无需调整剂量。
酮康唑/利匹韦林 ^{1,2}	利匹韦林 AUC↑49% C_{min} ↑76% C_{max} ↑30% (抑制 CYP3A 酶)。 酮康唑 AUC↓24% C_{min} ↓66%	

按治疗领域列出的药品	相互作用几何平均变化 (%)	有关联合给药的建议
	$C_{\max}$ ↔ (由于研究中的高剂量利比韦林诱导 CYP3A)。	
氟康唑伊曲康唑艾沙康唑泊沙康唑伏立康唑/多替拉韦 氟康唑伊曲康唑艾沙康唑泊沙康唑伏立康唑/利匹韦林	多替拉韦↔ (未研究) 利匹韦林↑ 未研究。可能增加利匹韦林的血浆浓度 (抑制 CYP3A 酶)。	无需调整剂量。
草药产品		
圣约翰草/多替拉韦 圣约翰草/利匹韦林	多替拉韦↓ 未研究。可能因诱导 UGT1A1 和 CYP3A 酶而导致减少, 与使用卡马西平观察到的暴露量减少相似。 利匹韦林↓ 未研究。预计利匹韦林的血药浓度会显著降低 (诱导 CYP3A 酶)。	合用可能显著降低利匹韦林的血浆浓度。这可能导致本品失去疗效。 禁止将本品与圣约翰草合用 (见【禁忌】)。
钾离子通道阻滞剂		
氨吡啶 (亦称为达伐吡啶) /多替拉韦	氨吡啶↑	与多替拉韦合用可能通过抑制 OCT2 转运蛋白而增加氨吡啶的血浆浓度, 导致惊厥发作; 尚未研究共同给药。 禁止本品与氨吡啶合用 (见【禁忌】)。

按治疗领域列出的药品	相互作用几何平均变化 (%)	有关联合给药的建议
<i>质子泵抑制剂</i>		
奥美拉唑/兰索拉唑/雷贝拉唑/潘托拉唑/埃索美拉唑/多替拉韦	多替拉韦↔（未研究）	合用可能显著降低利匹韦林的血浆浓度。这可能导致本品失去疗效。禁止本品与质子泵抑制剂合用（见【禁忌】）。
奥美拉唑/利匹韦林 ^{1,2}	利匹韦林 AUC↓40% C _{min} ↓33% C _{max} ↓40% （胃液 pH 升高导致吸收减少）。	
奥美拉唑	奥美拉唑 AUC↓14% C _{min} NA C _{max} ↓14%	
兰索拉唑/雷贝拉唑/潘托拉唑/埃索美拉唑/利匹韦林	利匹韦林↓未研究。预计利匹韦林血浆浓度会显著降低（胃 pH 升高导致吸收减少）。	
<i>H₂-受体拮抗剂</i>		
法莫替丁/西咪替丁/尼扎替丁/雷尼替丁/多替拉韦	多替拉韦↔（未研究）	本品与 H ₂ 受体拮抗剂合用时须特别谨慎。仅可使用可每日给药一次的 H ₂ 受体拮抗剂。 服用 H ₂ 受体拮抗剂的时间应与服用本品的时间分开（至少 4 小时之后或 12 小时之前）。
法莫替丁/利匹韦林 ^{1,2} 在服用利匹韦林前 12 小时服用 40 mg（单剂量）	利匹韦林 AUC↓9% C _{min} NA C _{max} ↔	
法莫替丁/利匹韦林 ^{1,2} 在服用利匹韦林前 2 小时服用 40 mg（单剂量）	利匹韦林 AUC↓76% C _{min} NA C _{max} ↓85% （胃液 pH 升高导致吸收减少）。	
法莫替丁/利匹韦林 ^{1,2} 在服用利匹韦林后 4 小时服用 40 mg（单剂量）	利匹韦林 AUC↑13% C _{min} NA C _{max} ↑21%	
西咪替丁/尼扎替丁/雷尼替丁/利匹韦林	利匹韦林↓	

按治疗领域列出的药品	相互作用几何平均变化（%）	有关联合给药的建议
	未研究。预计利匹韦林血浆浓度会显著降低（胃 pH 升高导致吸收减少）。	
抗酸剂和补充剂		
抗酸剂（例如氢氧化铝镁和/或碳酸钙）/多替拉韦 ¹	多替拉韦↓ AUC↓74% C _{max} ↓72% C ₂₄ ↓74% （与多价离子结合）。	本品与抗酸药合用时须特别谨慎。服用抗酸剂的时间应与服用本品的时间分开（至少 6 小时之前或 4 小时之后）。
抗酸药（如氢氧化铝镁和/或碳酸钙）/利匹韦林	利匹韦林↓ 未研究。预计利匹韦林血浆浓度会显著降低（胃 pH 升高导致吸收减少）。	
钙补充剂/多替拉韦 ¹	多替拉韦↓ AUC↓39% C _{max} ↓37% C ₂₄ ↓39% （与多价离子结合）。	本品与补充剂合用时须特别谨慎。建议合用的钙补充剂、离子补充剂或复合维生素与本品同时，并且随餐服用。 如果钙补充剂、铁补充剂或复合维生素不能与本品同时服用，则这些补充剂的服用时间应与本品服用时间分开（至少 6 小时之前或 4 小时之后）。
铁补充剂/多替拉韦 ¹	多替拉韦↓ AUC↓54% C _{max} ↓57% C ₂₄ ↓56% （与多价离子结合）。	
复合维生素/多替拉韦 ¹	多替拉韦↓ AUC↓33% C _{max} ↓35% C ₂₄ ↓32% （与多价离子结合）。	
皮质类固醇		
泼尼松/多替拉韦 ¹	多替拉韦↔ AUC↑11% C _{max} ↑6% C _τ ↑17%	无需调整剂量。
泼尼松/利匹韦林	利匹韦林↔（未研究）	
地塞米松/多替拉韦 地塞米松/利匹韦林 （全身用，单剂量使用除外）	多替拉韦↔（未研究） 利匹韦林↓ 未研究。预计利匹韦林的血药浓度会出现剂量依赖性降低（诱导 CYP3A 酶）。	合用可能显著降低利匹韦林的血浆浓度。这可能导致本品失去疗效。 禁止将本品与全身用地塞米松（单剂量除外）合用，见【禁忌】。应考虑替代方案，特别是对于长期使用。

按治疗领域列出的药品	相互作用几何平均变化（%）	有关联合给药的建议
降糖药		
二甲双胍/多替拉韦 ¹	二甲双胍↑ AUC↑79% C _{min} NA C _{max} ↑66%	在开始和停止本品与二甲双胍的联合应用时应考虑调整二甲双胍的剂量以维持血糖控制。在中度肾功能损伤患者中，与多替拉韦合用时应考虑调整二甲双胍的剂量，因为中度肾功能损伤患者中由于二甲双胍浓度增加而导致乳酸性酸中毒的风险增加（【注意事项】）。
二甲双胍/利匹韦林 ¹	二甲双胍↔ AUC↔ C _{min} NA C _{max} ↔	
抗分枝杆菌药		
利福平/多替拉韦 ¹	多替拉韦↓ AUC↓54% C _{max} ↓43% C _τ ↓72% （诱导 UGT1A1 和 CYP3A 酶）。	合用可能显著降低利匹韦林的血浆浓度。这可能导致本品失去疗效。禁止将本品与利福平合用（见【禁忌】）。
利福平/利匹韦林 ^{1,2}	利匹韦林 AUC↓80% C _{min} ↓89% C _{max} ↓69% （诱导 CYP3A 酶）。	
	利福平 AUC↔ C _{min} NA C _{max} ↔ 25-去乙酰利福平 AUC↓9% C _{min} NA C _{max} ↔	
利福布汀/多替拉韦 ¹	多替拉韦↔ AUC↓5% C _{max} ↑16% C _τ ↓30% （诱导 UGT1A1 和 CYP3A 酶）。	合用可能会导致利匹韦林血浆浓度显著降低(诱导 CYP3A 酶)。当本品与利福布汀合用时，在合用期间，应在服用本品的同时额外服用一片 25 mg 的利匹韦林片（使用利匹韦林单方制剂调整剂量，见【用法用量】）。
利福布汀/利匹韦林 ¹	利福布汀	

按治疗领域列出的药品	相互作用几何平均变化 (%)	有关联合给药的建议
300 mg 每日一次 ²	AUC↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔	
300 mg 每日一次 (+利匹韦林 25 mg 每日一次)	25- <i>O</i> -去乙酰利福布汀 AUC↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ 利匹韦林 AUC↓42% C _{min} ↓48% C _{max} ↓31%	
300 mg 每日一次 (+利匹韦林 50 mg 每日一次)	利匹韦林 AUC↑16%* C _{min} ↔* C _{max} ↑43%* *与单用利匹韦林 25 mg 每日一次 (诱导 CYP3A 酶) 相比。	
利福喷汀/多替拉韦 利福喷汀/利匹韦林	多替拉韦↓ (未研究) 利匹韦林↓ 未研究。预计利匹韦林的血浆浓度会显著降低。	合用可能显著降低利匹韦林的血浆浓度。这可能导致本品失去疗效 (诱导 CYP3A 酶)。禁止将本品与利福喷汀合用 (见【禁忌】)。
抗疟药		
蒿甲醚/本芴醇/多替拉韦 蒿甲醚/本芴醇/利匹韦林	多替拉韦↔ (未研究) 利匹韦林↓ 未研究。预计利匹韦林的暴露量会减少 (诱导 CYP3A 酶)。	本品与蒿甲醚/本芴醇合用时须谨慎。
阿托伐醌/氯胍/多替拉韦 阿托伐醌/氯胍/利匹韦林	多替拉韦↔ (未研究) 利匹韦林↔ (未研究)。	无需调整剂量。
环内酯类抗生素		
克拉霉素红霉素/多替拉韦 克拉霉素红霉素/利匹韦林	多替拉韦↔ (未研究) 利匹韦林↑ 未研究。预计利匹韦林的暴露量会增加 (抑制 CYP3A 酶)。	在可能的情况下, 应考虑使用阿奇霉素等替代药物。
口服避孕药		

按治疗领域列出的药品	相互作用几何平均变化 (%)	有关联合给药的建议
乙炔雌二醇 (EE) ¹ 和 诺孕曲明 (NGMN) ^{1/} 多替拉韦 乙炔雌二醇 (EE) ¹ 和炔 诺酮 ¹ /利匹韦林	多替拉韦↔ EE↔ AUC↑3% C _{max} ↓1% NGMN↔ AUC↓2% C _{max} ↓11% 利匹韦林↔* EE↔ AUC↔ C _{min} ↔ C _{max} ↑17% 炔诺酮↔ AUC↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ *基于历史对照。	多替拉韦或利匹韦林并未改变乙炔雌二醇和诺孕曲明（多替拉韦）或炔诺酮（利匹韦林）的血浆浓度至临床相关的程度。口服避孕药与本品合用时，无需调整剂量。
镇痛药		
美沙酮/多替拉韦 ¹ 美沙酮/利匹韦林 ¹	多替拉韦↔ 美沙酮↔ AUC↓2% C _{max} ↔0% C _t ↓1% 利匹韦林： AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* R(-)美沙酮： AUC: ↓16% C _{min} : ↓22% C _{max} : ↓14% *基于历史对照。	开始美沙酮与本品的联合治疗时，无需调整剂量。但是，由于某些患者可能需要调整美沙酮维持治疗方案，因此建议对其进行临床监测。
对乙酰氨基酚/多替拉韦 ^{1,2} 对乙酰氨基酚/利匹韦林 ^{1,2}	多替拉韦↔（未研究） 利匹韦林 AUC↔ C _{min} ↑26% C _{max} ↔ 对乙酰氨基酚	无需调整剂量。

按治疗领域列出的药品	相互作用几何平均变化（%）	有关联合给药的建议
	AUC↔ C _{min} NA C _{max} ↔	
抗凝剂		
达比加群酯/多替拉韦 达比加群酯/利匹韦林	多替拉韦↔（未研究） 利匹韦林↔ 未研究。达比加群酯↑不能排除达比加群血浆浓度增加的风险（抑制肠道 P-gp）。	本品与达比加群酯合用时须谨慎。
HMG CO-A 还原酶抑制剂		
阿托伐他汀/多替拉韦 阿托伐他汀/利匹韦林 ^{1,2}	多替拉韦↔（未研究） 利匹韦林 AUC↔ C _{min} ↔ C _{max} ↓9% 阿托伐他汀 AUC↔ C _{min} ↓15% C _{max} ↑35%	无需调整剂量。
5 型磷酸二酯酶（PDE-5）抑制剂		
西地那非/多替拉韦 西地那非/利匹韦林 ^{1,2}	多替拉韦↔ 利匹韦林 AUC↔ C _{min} ↔ C _{max} ↔ 西地那非 AUC↔ C _{min} NA C _{max} ↔	无需调整剂量。
伐地那非他达拉非/多替拉韦 伐地那非他达拉非/利匹韦林	多替拉韦↔（未研究） 利匹韦林↔（未研究）	

- 1 在一项临床研究中评价了多替拉韦和/或利匹韦林与药物之间的相互作用。显示的其他所有药物-药物相互作用均为预测的。
- 2 这项相互作用研究使用的剂量高于利匹韦林的推荐剂量，以评估对合用药物的最大影响。

NA=不适用

延长 QT 间期的药物

关于利匹韦林与延长 ECG QTc 间期的药物之间发生药效学相互作用可能性的信息有限。一项在健康受试者中进行的研究中，利匹韦林超治疗剂量给药（75 mg 每日一次和 300 mg 每日一次）已被证实可延长 ECG QTc 间期（见【药理毒理】）。本品与已知有致尖端扭转型室速风险的药物合用时应谨慎。

【药物过量】

多替拉韦或利匹韦林急性用药过量后，未报告过除已收载不良反应外的任何特定症状或体征。

应根据临床症状或国家毒物中心的建议（如有）给予进一步处理。对于本品用药过量，尚无特定治疗方法。如果发生用药过量，应给予患者支持性治疗，并对其进行适当的监测，包括必要时监测生命体征和 ECG（QT 间期）。由于多替拉韦和利匹韦林与血浆蛋白的结合率较高，因此透析不太可能大量清除体内的活性物质。

【临床试验】

临床疗效和安全性

在 2 个相同设计的 48 周随机、开放、多中心、平行组、非劣效性研究 SWORD-1（201636）和 SWORD-2（201637）中评价了从抗逆转录病毒方案（含有 2 种 NRTI 加一种 INI、一种 NNRTI 或一种 PI）转换为多替拉韦 50 mg + 利匹韦林 25 mg 的二联治疗方案的疗效和安全性。入组了正在接受其第一种或第二种抗逆转录病毒疗法、无病毒学失败史、非怀疑或已知对任何抗逆转录病毒药物耐药且在筛选前病毒已得到稳定抑制（HIV-1 RNA < 50 拷贝/mL）至少 6 个月的受试者。按 1:1 的比例随机分配受试者继续其 CAR 治疗或转换为多替拉韦+ 利匹韦林的两药联合治疗（每日一次）方案。SWORD 研究的主要疗效终点是在第 48 周时血浆 HIV-1 RNA < 50 拷贝/mL 的受试者的比例（ITT-E 人群，快照算法）。

在汇总分析中，基线时各治疗组的特征相似，受试者的中位年龄为 43 岁（28%，50 岁或 50 岁以上；3%，65 岁或 65 岁以上），22%为女性，20%为非白人，77%为 CDC A 级。中位 CD4+细胞计数约为 600 个细胞/mm³，其中 11% 受试者的 CD4+细胞计数低于 350 个细胞/mm³。在汇总分析中，分别有 54%、26%和 20%

的受试者在随机分组前接受一种 NNRTI、PI 或 INI 作为基线第三种治疗药物分类。

汇总的主要分析表明，多替拉韦+ 利匹韦林不劣于 CAR，根据快照算法，两组中均有 95%的受试者在 48 周时达到了血浆 HIV-1 RNA < 50 拷贝/mL 这一主要终点（表 3）。表 3 中显示了汇总 SWORD - 1 和 SWORD-2 研究的主要终点和其他结局（包括按关键基线协变量总结的结局）。

表 3：第 48 周时随机治疗的病毒学结果（快照算法）

	SWORD-1 和 SWORD-2 汇总数据***	
	DTG + RPV N=513 n (%)	CAR N=511 n (%)
HIV-1 RNA < 50 拷贝/mL	486 (95%)	485 (95%)
治疗差异*	-0.2 (-3.0, 2.5)	
无病毒学应答**	3 (< 1%)	6(1%)
原因		
因缺乏疗效中止研究	2 (< 1%)	2 (< 1%)
因其他原因中止研究（但未低于 50 拷贝/mL）	1 (< 1%)	1 (< 1%)
ART 变化	0	1 (< 1%)
在第 48 周时间窗内无病毒学数据	24 (5%)	20 (4%)
原因		
因不良事件或死亡而中止研究/停用研究药物	17(3%)	3 (< 1%)
因其他原因中止研究/停用研究药物	7 (1%)	16(3%)
在时间窗内缺失数据，但仍在参与研究	0	1 (< 1%)
	按基线协变量总结的 HIV-1 RNA < 50 拷贝/mL	
	n/N (%)	n/N (%)
基线 CD4+（细胞/mm ³ ）		
<350	51/58 (88%)	46/52 (88%)
≥350	435/455 (96%)	439/459 (96%)
基线第三种治疗药物分类		
INI	99/105 (94%)	92/97 (95%)
NNRTI	263/275 (96%)	265/278 (95%)
PI	124/133 (93%)	128/136 (94%)
性别		
男性	375/393 (95%)	387/403 (96%)
女性	111/120 (93%)	98/108 (91%)
人种		
白人	395/421 (94%)	380/400 (95%)
非裔美国人/非洲裔/其他	91/92 (99%)	105/111 (95%)

年龄（岁）		
<50	350/366 (96%)	348/369 (94%)
≥50	136/147 (93%)	137/142 (96%)
*按基线分层因素校正，并使用-8%作为非劣质性界值进行评估。 **使用非劣效性界值 4%证实，在无病毒性应答的受试者比例方面，多替拉韦+ 利匹韦林不劣于 CAR。校正后差值（95% CI）-0.6（-1.7， 0.6）。 ***汇总分析的结果与单个研究的结果一致，在第 48 周达到主要终点（血浆 HIV-1 RNA < 50 拷贝/mL）的受试者比例（基于快照算法）方面，DTG+RPV 与 CAR 的差值为-0.6（95% CI： -4.3； 3.0）（SWORD-1）和 0.2（95% CI： -3.9； 4.2）（SWORD-2），而预设的非劣质性界值为-10%。 N = 每个治疗组中的受试者人数 CAR = 当前抗逆转录病毒疗法； DTG+RPV = 多替拉韦+利匹韦林； INI = 整合酶抑制剂； NNRTI = 非核苷类逆转录酶抑制剂； PI = 蛋白酶抑制剂		

对骨骼的影响

在一项 DEXA 子研究中，相较于继续使用含 TDF 的抗逆转录病毒方案进行治疗的受试者（全髌关节 0.05%，腰椎 0.15%），转用多替拉韦+ 利匹韦林的受试者从基线至第 48 周的平均骨密度（BMD）增加（全髌关节 1.34%，腰椎 1.46%）。未研究对骨折发生率的任何有益影响。

妊娠

尚无关于在妊娠期间联合使用多替拉韦和利匹韦林的疗效和安全性数据。在一项包含 19 名妊娠女性（中期、后期以及产后）的临床试验中对利匹韦林联合背景疗法进行了评价。药代动力学数据表明，妊娠期间利匹韦林（作为抗逆转录病毒方案的一部分）的总暴露量（AUC）与产后（6-12 周）相比，大约低 30%。在完成研究的 12 名受试者中，有 10 名受试者在研究结束时病毒得到抑制；其他 2 名受试者在产后观察到病毒载量增加，其中 1 名受试者疑似由依从性欠佳引起。在由已完成试验且获知其 HIV 状况的母亲所产的所有 10 名婴儿中，均未发生母婴传播。与利匹韦林在成年 HIV-1 感染患者中已知的安全性特征相比，没有新的安全性发现。

根据来自接受多替拉韦 50 mg 每日一次联合背景疗法的少数女性的有限数据，妊娠中期的多替拉韦总暴露量（AUC）比产后（6-12 周）低 37%，妊娠晚期的 AUC 比产后（6-12 周）低 29%。在完成研究的 29 名受试者中，有 27 名受试者在研究结束时得到抑制。未发现母婴传播。确认 24 名婴儿未感染，而有 5 名

婴儿由于检验未完成而尚不确定，见【用法用量】、【注意事项】和【药代动力学】。

【药理毒理】

药理作用

本品为 HIV-1 抗逆转录病毒药物多替拉韦和利匹韦林的固定剂量复方制剂。

作用机制

多替拉韦通过与整合酶活性位点结合并阻碍 HIV 复制周期中关键的逆转录病毒脱氧核糖核酸 (DNA) 整合链转移步骤而抑制 HIV 整合酶。使用纯化 HIV-1 整合酶和预处理底物 DNA 的体外链转移生物化学分析得到的 IC_{50} 为 2.7 nM 和 12.6 nM。

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

细胞培养物中的抗病毒活性

多替拉韦：多替拉韦在感染野生型 HIV-1 病毒株的外周血单核细胞 (PBMC) 和 MT-4 细胞中抗病毒活性的 EC_{50} 分别为 0.5~2.1 nM (0.21~0.85 ng/mL)。在一项使用临床分离株的整合酶编码区进行的病毒整合酶敏感性试验中，多替拉韦对 13 种临床不同的 clade B 分离株表现出抗病毒活性，平均 EC_{50} 值为 0.52 nM。在细胞培养物中多替拉韦对一组 HIV-1 临床分离株 [M 组 (分化枝 A-G) 和 O 组，每类 3 种] 具有抗病毒活性， EC_{50} 值范围为 0.02~2.14 nM。

利匹韦林：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-1_{IIIB} 的中位 EC_{50} 值为 0.73 nM (0.27 ng/mL)。利匹韦林对 M 组 HIV-1 (分化枝 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 nM 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 2.88~8.45 nM (1.06~3.10 ng/mL)。

与其他抗病毒药物联用时的抗病毒活性

在联合用药试验中，多替拉韦和利匹韦林二者之间或对所试其他所有抗 HIV 药物均未见拮抗作用。

耐药性

细胞培养:

多替拉韦: 从不同的 HIV-1 野生型毒株和分化枝细胞培养物中选择多替拉韦耐药病毒株。E92Q、G118R、S153F 或 Y、G193E 或 R263K 位点的氨基酸突变出现在不同传代中, 使多替拉韦的敏感性降低高达 4 倍。

利匹韦林: 在不同来源和分化枝的野生型 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。出现并导致利匹韦林表型敏感性降低的常见氨基酸突变包括: L100I, K101E, V106I 和 A, V108I, E138K 和 G、Q、R, V179F 和 I, Y181C 和 I, V189I, G190E, H221Y, F227C, M230I 和 L。

病毒学抑制/受试者:

在 SWORD-1 和 SWORD-2 汇总试验中, 在第 48 周的任何时间, 每个治疗组有 2 名受试者确认病毒学失败。多替拉韦/利匹韦林组的 2 名受试者在反弹时可检测到耐药性突变。1 名受试者在第 36 周发生 NNRTI 耐药相关突变 K101K/E, 对利匹韦林的敏感性未降低 (倍数变化=1.2), 退出访视时未发生 INSTI 耐药相关突变或对多替拉韦的敏感性降低 (倍数变化小于 2), HIV-1 RNA 小于 50 拷贝/mL。另一名受试者在基线 (通过探索性 HIV 前病毒 DNA 档案测序) 和第 24 周 (通过常规测序) 时出现多替拉韦耐药相关突变 G193E, 第 24 周时对多替拉韦的敏感性没有降低 (倍数变化=1.02)。在当前比较性抗逆转录病毒治疗方案组的其他 2 名受试者中, 未观察到耐药相关突变。

交叉耐药性

多替拉韦: 在位点导向性诱变产生的 60 种对整合酶抑制剂耐药的 HIV-1 突变病毒株 (28 个具有单突变, 32 个具有 2 个或以上的突变) 中检测多替拉韦的敏感性。在 T66K、I151L 和 S153Y 单突变的 INSTI 耐药突变病毒中, 多替拉韦敏感性降低超过 2 倍 (相对于参比制剂的范围为 2.3~3.6 倍)。T66K/L74M、E92Q/N155H、G140C/Q148R、G140S/Q148H、R 或 K、Q148R/N155H、T97A/G140S/Q148 和 E138/G140/Q148 等多个突变组合可使多替拉韦敏感性降低超过 2 倍 (相对于参比制剂的范围为 2.5~21 倍)。

利匹韦林: 鉴于全部已有的细胞培养和临床资料, 基线时存在下列任一氨基酸突变的, 很可能会降低利匹韦林的抗病毒活性: K101E、K101P、E138A、E138G、

E138K、E138R、E138Q、V179L、Y181C、Y181I、Y181V、H221Y、F227C、M230I 或 M230L。

在 NNRTI 中观察到定向位点突变病毒的交叉耐药性。单个 NNRTI 相关性 K101P、Y181I 和 Y181V 位点的突变会使利匹韦林易感性分别降低 52 倍、15 倍和 12 倍。与单独 E138K 的突变相比（2.8 倍），E138K 和 M184I 的联合突变可明显降低利匹韦林的易感性（6.7 倍）。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。在另一项研究中，Y188L 突变导致临床分离株对利匹韦林的敏感性降低 9 倍，定向位点突变对利匹韦林的敏感性降低 6 倍。同时存在 2 或 3 个 NNRTI 耐药相关性突变位点的突变株（所占比例分别为 38%和 66%）可使利匹韦林的易感性降低（倍数变化范围为 3.7~554）。

在病毒学失败和利匹韦林耐药后，可能对依非韦伦、依曲韦林和/或奈韦拉平产生交叉耐药。

毒理研究

遗传毒性

多替拉韦: 在细菌回复突变试验、小鼠淋巴瘤试验或体内啮齿类微核试验中，多替拉韦结果均为阴性。

利匹韦林: 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

多替拉韦: 多替拉韦在暴露量约为人推荐剂量（50 mg 每天一次）下暴露量的 33 倍的剂量下未见对雌雄大鼠生育力的影响。

妊娠大鼠和妊娠兔分别于妊娠第 6 至 17 天、妊娠第 6 至 18 天经口给予多替拉韦达 1000 mg/kg/ 天，未见对大鼠和兔胚胎-胎仔发育的不良影响。多替拉韦在兔中的暴露量（AUC）低于人 50 mg 每天一次剂量下的暴露量，在大鼠中的暴露量约为人 50 mg 每天一次剂量下暴露量的 38 倍。

大鼠于妊娠第 6 日至哺乳期/产后第 20 日经口给予多替拉韦达 1000 mg/kg/天，在母体毒性剂量（暴露量约为人 50 mg 每天一次剂量下暴露量的 32 倍）下，可见子代动物在生长发育期间体重下降。

大鼠在哺乳期第 10 天单次经口给药 50 mg/kg，经乳汁排泄的主要药物相关成分为多替拉韦，乳汁浓度约为给药后 8 小时观察到的母体血浆浓度的 1.3 倍。

利匹韦林：利匹韦林剂量达 400 mg/kg/天（出现母体毒性）时，未见对大鼠的交配或生育力产生影响。该剂量下的暴露量约为人推荐剂量（25 mg 每天一次）下暴露量的 40 倍。

胚胎-胎仔发育毒性试验中，妊娠大鼠于器官生成期（妊娠第 6 至 17 天）经口给予利匹韦林 40、120 或 400 mg/kg/天，妊娠兔于器官生成期（妊娠第 6 至 18 天）经口给予利匹韦林 5、10 或 20 mg/kg/天，未见明显毒性反应。大鼠和兔的暴露量分别为人推荐剂量（25mg 每天一次）下暴露量的 15 倍和 70 倍。

围产期毒性试验中，哺乳期大鼠给予利匹韦林达 400 mg/kg/天，在子代中未见与药物直接相关的明显不良反应。

尚未进行直接评估利匹韦林在动物中经乳汁排泄的研究；但在大鼠幼仔血浆中可见利匹韦林，其通过哺乳期大鼠（剂量达 400 mg/kg/天）的乳汁暴露。

致癌性

多替拉韦：小鼠和大鼠 2 年致癌性试验中，小鼠中最高剂量为 500 mg/kg，大鼠为 50 mg/kg。最高剂量下，小鼠中未见药物相关的肿瘤发生率增加，该剂量下的多替拉韦暴露量（AUC）约为人 50 mg 每天一次剂量下暴露量的 20 倍。最高剂量下，大鼠中未见药物相关的肿瘤发生率增加，该剂量下的多替拉韦暴露量（AUC）约为人 50 mg 每天一次剂量下暴露量的 17 倍。

利匹韦林：在小鼠和大鼠最长 104 周经口给予利匹韦林（灌胃法）的致癌试验中，小鼠给药剂量为 20、60 和 160 mg/kg/天，大鼠给药剂量为 40、200、500 和 1500 mg/kg/天。大鼠试验中未见药物相关肿瘤的发生。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。上述致癌性试验最低剂量下利匹韦林的全身暴露量（AUC）分别是人推荐剂量（25 mg 每天一次）下暴露量的 21 倍（小鼠）和 3 倍（大鼠）。

【药代动力学】

随餐服用时，本品与 50 mg 多替拉韦片和 25 mg 利匹韦林片的联合给药方案具有生物等效性。

在健康受试者和感染 HIV 的受试者中，多替拉韦的药代动力学相似。多替拉韦的 PK 变异性为低至中度。在健康受试者中进行的 I 期研究中，AUC 和 $C_{\max}$ 的受试者间 CVb% 范围约为 20% 至 40%， C_t 为 30% 至 65%。在感染 HIV 的受试者中，多替拉韦的受试者间 PK 变异性高于健康受试者。受试者内变异性 (CVw%) 低于受试者间变异性。

在健康成年受试者和未接受过抗逆转录病毒治疗的成年 HIV-1 感染患者中评价了利匹韦林的药代动力学特性。HIV-1 感染患者的利匹韦林全身暴露量总体低于健康受试者。

吸收

口服给药后，多替拉韦被迅速吸收，中位 $T_{\max}$ 为 2~3 小时。口服给药后，利匹韦林一般在 4-5 小时内达到最大血浆浓度。

为使利匹韦林获得最佳的吸收，本品必须随餐服用（见【用法用量】）。当本品随餐服用时，多替拉韦和利匹韦林的吸收均增加。中脂餐和高脂餐使多替拉韦 $AUC_{(0-\infty)}$ 增加约 87%， $C_{\max}$ 增加约 75%。与空腹状态相比，中脂餐和高脂餐使利匹韦林 $AUC_{(0-\infty)}$ 分别增加 57% 和 72%， $C_{\max}$ 增加 89% 和 117%。本品在空腹状态下服用，或仅随富含蛋白质的营养饮料服用，可能使利匹韦林血浆浓度降低，从而可能降低本品的疗效。

尚未确定多替拉韦或利匹韦林的绝对生物利用度。

分布

根据体外数据，多替拉韦与人血浆蛋白高度结合 (>99%)。根据群体药代动力学分析，在 HIV 感染患者体内的表观分布容积为 17 L 至 20 L。多替拉韦与血浆蛋白的结合不受多替拉韦浓度的影响。全血与血浆药物相关的放射性浓度比值平均在 0.441 至 0.535 之间，表明放射性与血细胞成分的结合程度极低。与在中度肝功能损伤受试者中所见一样，当血清白蛋白水平较低 (< 35 g/L) 时，多替拉韦在血浆中的游离分数增加。

多替拉韦可存在于脑脊液（CSF）中。在 13 名接受稳定的多替拉韦+ 阿巴卡韦/拉米夫定方案治疗的初治受试者中，CSF 中多替拉韦的平均浓度为 18 ng/mL（与游离血浆浓度相当，高于 IC₅₀）。

多替拉韦存在于女性和男性的生殖道中。宫颈阴道液体、宫颈组织和阴道组织中，AUC 为稳态时相应血浆 AUC 的 6%-10%。精液和直肠组织中的 AUC 分别为稳态时相应血浆 AUC 的 7%和 17%。

体外试验显示，利匹韦林与血浆蛋白的结合率大约是 99.7%，主要与白蛋白结合。目前尚未在人体中对利匹韦林在血浆之外间室（如脑脊液，生殖道分泌物）中的分布进行评估。

生物转化

多替拉韦主要经 UGT1A1 的葡糖苷酸化作用代谢，少量经 CYP3A 代谢。多替拉韦是血浆中的主要循环化合物；原型药的肾脏消除率很低（<剂量的 1%）。总口服剂量的 53%以原型通过粪便排泄。尚不清楚是否这全部或部分是由未吸收的药物或葡萄糖醛酸结合物的胆汁排泄所引起，葡萄糖醛酸结合物可在肠腔中进一步降解形成母体化合物。总口服剂量的 32%通过尿液排泄，表现为多替拉韦的醚葡糖苷酸（总剂量的 18.9%）、N-脱烷基化代谢产物（总剂量的 3.6%）和苄基碳氧化所形成的代谢产物（总剂量的 3.0%）。体外实验表明，利匹韦林主要经由 CYP3A 系统介导的氧化代谢排泄。

药物相互作用

在体外，多替拉韦对细胞色素 P450(CYP)1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A、尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶（UGT）1A1 或 UGT2B7 等酶类或 Pgp、BCRP、BSEP、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、MATE2-K、MRP2 或 MRP4 等转运体无直接抑制或只有微弱抑制（IC₅₀>50μM）。在体外，多替拉韦不诱导 CYP1A2、CYP2B6 或 CYP3A4。基于这些数据，预计多替拉韦不会影响这些药物（主要酶系或转运体底物）的药代动力学（见【药物相互作用】）。在体外，多替拉韦不是人 OATP 1B1、OATP 1B3 或 OCT 1 的底物。

消除

多替拉韦的终末半衰期约为 14 小时。根据群体药代动力学分析，在 HIV 感染患者中的表观口服清除率（CL/F）约为 1 L/hr。

利匹韦林的终末消除半衰期约为 45 小时。单剂量口服 ^{14}C -利匹韦林后，放射性物质在粪便和尿液中的平均回收率分别为 85%和 6.1%。在粪便中，原型药利匹韦林平均占给药剂量的 25%。在尿液中，只能检测到微量原型药利匹韦林（<剂量的 1%）。

特殊患者人群

儿童

尚未在儿童中对本品或多替拉韦与利匹韦林的联用进行研究。由于数据不足，因此无法针对儿科患者提供给药建议（见【用法用量】和【儿童用药】）。

在 10 名接受过抗逆转录病毒治疗的 HIV-1 感染的青少年患者（12 至 < 18 岁，体重 $\geq$ 40 kg）中，多替拉韦的药代动力学显示，多替拉韦 50 mg 口服每日一次所产生的多替拉韦暴露量与接受多替拉韦 50 mg 口服每日一次的成年患者中所观察到的暴露量相当。在 11 名 6 至 12 岁儿童中进行了药代动力学评估，结果表明，体重 $\geq$ 20 kg 的患者服用 25 mg（每日一次），体重 $\geq$ 30 kg 的患者服用 35 mg（每日一次）后产生的多替拉韦暴露量与成人相当。

36 名未接受过抗逆转录病毒治疗的 HIV-1 感染的青少年受试者（12 岁至 < 18 岁）接受利匹韦林 25 mg 每日一次给药后的药代动力学特征与初治的 HIV-1 感染成年患者接受利匹韦林 25 mg 每日一次给药后的药代动力学特征相当。在研究 C213 中，体重（33-93 kg）对儿科受试者中的利匹韦林药代动力学无影响，与在成人中观察到的结果相似。

老年人

使用成人 HIV-1 感染患者的数据进行群体药代动力学分析表明，年龄对多替拉韦或利匹韦林的暴露量没有临床意义。在 65 岁以上受试者中的药代动力学数据非常有限。

肾功能损伤

活性物质以原型从肾脏清除是多替拉韦的一种次要消除途径。在重度肾功能损伤的受试者（CL_{cr} < 30 mL/min）与相匹配的健康对照受试者中进行了多替拉韦的药代动力学研究。在重度肾功能损伤的受试者中，多替拉韦的暴露量减少了

约 40%。减少的机制尚且不详。尚未在肾功能不全的患者中研究利匹韦林的药代动力学。

利匹韦林的肾脏消除可忽略不计。轻度或中度肾损伤患者无需调整剂量。对于重度肾功能损伤或终末期肾病患者，应谨慎使用本品，因为可能因继发于肾功能不全的吸收、分布和/或代谢改变而增加利匹韦林的血浆浓度。在重度肾功能损伤或终末期肾病患者中，只有当获益大于风险时才可联合使用本品与强效 CYP3A 抑制剂。尚未在透析患者中研究本品。由于多替拉韦和利匹韦林的血浆蛋白结合率较高，因此不太可能通过血液透析或腹膜透析大量清除（见【用法用量】）。

肝功能损伤

多替拉韦和利匹韦林均主要经肝脏代谢和消除。对 8 名中度肝功能损伤受试者（Child-Pugh B 级）和 8 名相匹配的健康成人对照给予单剂量 50 mg 多替拉韦。尽管多替拉韦的总血浆浓度相似，但与健康对照组相比，中度肝功能损伤受试者中的多替拉韦游离暴露量增加了 1.5 倍至 2 倍。

在一项在 8 名轻度肝功能损伤（Child-Pugh A 级）患者与 8 名无肝功能损伤患者对照，和 8 名中度肝功能损伤（Child-Pugh B 级）患者与 8 名无肝功能损伤患者对照的研究中，轻度肝功能损伤患者多次给药后利匹韦林暴露量增加了 47%，中度肝功能损伤受试者增加了 5%。但是不能排除在中度肝功能损伤患者中存在具有药理活性的游离利匹韦林暴露量显著增加的可能性。

轻度至中度肝功能损伤患者（Child-Pugh A 级或 B 级）无需调整剂量。在中度肝功能损伤患者中，应慎用本品。尚未研究重度肝功能损伤（Child-Pugh C 级）对多替拉韦或利匹韦林的药代动力学的影响，因此不建议在这些患者中使用本品。

性别

基于单一成分的研究进行的群体药代动力学分析表明，性别对多替拉韦或利匹韦林的药代动力学没有临床意义。

种族

尚未发现具有临床意义的种族引起的多替拉韦或利匹韦林的药代动力学差异。

合并感染乙肝或丙肝

群体药代动力学分析表明，合并感染丙肝对多替拉韦或利匹韦林的暴露量没有临床意义。合并感染乙肝或需要抗 HCV 治疗的合并感染丙肝的受试者被排除在使用多替拉韦和利匹韦林二联治疗的研究之外。

妊娠期和产后

尚无在妊娠期联合使用多替拉韦和利匹韦林的药代动力学数据。根据研究 IMPAACT P1026 中少量接受多替拉韦 50 mg 每日一次的女性在妊娠中期的有限数据，总多替拉韦 C_{max} 、 AUC_{24h} 和 C_{24h} 的平均个体内值分别比产后低 26%、37% 和 51%；在妊娠晚期， C_{max} 、 AUC_{24h} 和 C_{min} 值分别比产后低 25%、29% 和 34%（见【用法用量】、【注意事项】和【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

在妊娠中期接受利匹韦林 25 mg 每日一次的女性中，总利匹韦林 C_{max} 、 AUC_{24h} 和 C_{min} 的平均个体内值分别比产后低 21%、29% 和 35%；在妊娠晚期， C_{max} 、 AUC_{24h} 和 C_{min} 值分别比产后低 20%、31% 和 42%（见【用法用量】、【注意事项】和【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

【贮藏】

密封，不超过 30℃ 保存。

本品应存储于原包装中。不要取出干燥剂。

【包装】 高密度聚乙烯瓶，30 片/瓶。

【有效期】 36 个月

【执行标准】 JX20220110

【批准文号】

【上市许可持有人】

名称：ViiV Healthcare BV

注册地址：Van Asch van Wijckstraat 55H, 3811 LP Amersfoort, Netherlands

【生产企业】

企业名称：Glaxo Operations (UK) Ltd. (trading as Glaxo Wellcome Operations)

生产地址：Priory Street, Ware, Hertfordshire SG12 0DJ, United Kingdom

【包装厂】

包装厂名称：Glaxo Wellcome S.A.

包装厂地址：Avda. Extremadura, 3, 09400 Aranda De Duero, Burgos, Spain

【境内联系人】

名称：葛兰素史克企业管理有限公司

注册地址：中国（上海）自由贸易试验区中科路 1358 号、环科路 999 弄 18 号 4 楼

邮政编码：201210

电话号码：800-820-3383/400-183-3383

传真号码：（86 21）23019801

商标为 ViiV Healthcare 集团拥有或经授权使用。

©[20XX] ViiV Healthcare 集团或其授权人。