

核准日期：2017 年 04 月 24 日

修改日期：2017 年 06 月 16 日

2018 年 07 月 10 日

2018 年 08 月 08 日

2019 年 09 月 11 日

盐酸达拉他韦片说明书

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：盐酸达拉他韦片

商品名称：百立泽™（DAKLINZA™）

英文名称：Daclatasvir Hydrochloride Tablets

汉语拼音：Yansuan Dalatawei Pian

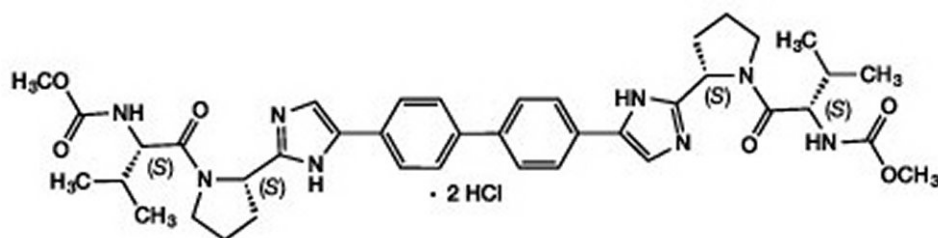
【成份】

本品活性成份为盐酸达拉他韦

化学名称：

甲基 ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((甲氧羰基)氨基)-3-甲基丁酰)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)-4-联苯基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸酯二盐酸盐

化学结构式：



分子式：C₄₀H₅₀N₈O₆·2HCl

分子量：738.88（自由碱），811.80（盐酸盐）

【性状】

本品为浅绿色双凸面五边形薄膜包衣片，一面有“BMS”凹陷字样，另一面有“215”凹陷字样。

【适应症】

盐酸达拉他韦片与其它药物联合，用于治疗成人慢性丙型肝炎病毒感染。

盐酸达拉他韦片不得作为单药治疗。

【规格】

60mg（按 $C_{40}H_{50}N_8O_6$ 计算）

【用法用量】

推荐剂量

盐酸达拉他韦片的推荐剂量是 60mg 每日一次，口服给药，餐前或餐后服药均可。盐酸达拉他韦片必须与其他药物联合（见表 1，表 2 以及【临床试验】）。用药方案中其他药物的推荐剂量参考其说明书。

表 1: 不含干扰素的盐酸达拉他韦片推荐治疗方案

患者人群	治疗方案和服药时间
基因 1b 型慢性丙型肝炎	
初治或经治的非肝硬化或代偿期肝硬化患者	盐酸达拉他韦片+阿舒瑞韦软胶囊，用药 24 周
基因 1,2,4,5 或 6 型慢性丙型肝炎^a	
非肝硬化患者	盐酸达拉他韦片 + 索磷布韦，用药 12 周
肝硬化患者 Child-Pugh A 或 B	盐酸达拉他韦片+ 索磷布韦+ 利巴韦林，用药 12 周 或 盐酸达拉他韦片+ 索磷布韦(不加利巴韦林)，用药 24 周
Child-Pugh C	盐酸达拉他韦片+ 索磷布韦加或不加利巴韦林，用药 24 周 ^b
基因 3 型慢性丙型肝炎^a	
非肝硬化患者	盐酸达拉他韦片+ 索磷布韦，用药 12 周
肝硬化患者	盐酸达拉他韦片+ 索磷布韦加或不加利巴韦林，用药 24 周 ^b
肝移植后复发的基因 1-6 型慢性丙型肝炎^a	
非肝硬化患者	盐酸达拉他韦片+ 索磷布韦+ 利巴韦林，用药 12 周
Child-Pugh A 或 B 肝硬化患者 基因 1, 2, 4, 5 或 6 型 基因 3 型	盐酸达拉他韦片+ 索磷布韦+ 利巴韦林，用药 12 周 盐酸达拉他韦片+ 索磷布韦加或不加利巴韦林，用药 24 周 ^b

表 1: 不含干扰素的盐酸达拉他韦片推荐治疗方案

患者人群	治疗方案和服药时间
Child-Pugh C 肝硬化患者	盐酸达拉他韦片+ 索磷布韦加或不加利巴韦林，用药 24 周 ^b

^a 包括合并感染人免疫缺陷病毒(HIV)的患者。与抗 HIV 药物合用时的推荐剂量，见【药物相互作用】。

^b 根据患者个体的耐受性，应考虑加用利巴韦林，见【临床试验】。

表 2: 含干扰素的盐酸达拉他韦片的推荐治疗方案

患者人群	治疗方案和服药时间
基因 4 型慢性丙型肝炎	
非肝硬化或代偿期肝硬化的初治患者	盐酸达拉他韦片与干扰素 α +利巴韦林联合，盐酸达拉他韦片用药 24 周，干扰素 α +利巴韦林用药 24-48 周 ^a

^a 如果患者在治疗 4 周和 12 周均为 HCV RNA 不可测，治疗方案中的三种药物应联合用药至总疗程 24 周结束；如果患者达到 HCV RNA 不可测，但并非在治疗 4 周和 12 周均不可测，则盐酸达拉他韦片应在第 24 周时停药，而聚乙二醇干扰素 α 和利巴韦林应继续用药至 48 周。

利巴韦林用药指导

与盐酸达拉他韦片联合给药时，利巴韦林的剂量根据体重调节（<75 kg 患者 1000mg/日；≥75 kg 患者 1200 mg/日）。

对于 Child-Pugh B 或 C 肝硬化患者或肝移植后慢性丙型肝炎复发的患者，利巴韦林的推荐起始剂量为 600 mg 每日。如耐受良好，剂量可增加至 1000 mg 每日。应根据血红蛋白水平和肌酐清除率减少利巴韦林起始剂量和治疗剂量（见表 3）。

表 3: Child-Pugh B 或 C 级肝硬化或肝移植术后患者联合盐酸达拉他韦片给药方案中利巴韦林的用药指导

实验室值/临床标准	利巴韦林用药指导
血红蛋白	
>12 g/dL	每日 600 mg
> 10-≤12 g/dL	每日 400 mg
> 8.5 -≤10 g/dL	每日 200 mg
≤8.5 g/dL	停用利巴韦林
肌酐清除率	

表 3：Child-Pugh B 或 C 级肝硬化或肝移植术后患者联合盐酸达拉他韦片给药方案中利巴韦林的用药指导

实验室值/临床标准	利巴韦林用药指导
>50 mL/min	依据本表中血红蛋白水平指导用量
>30 -≤50 mL/min	200 mg 隔日用药
≤30 mL/min 或血液透析	停用利巴韦林

剂量调整、暂停给药和停止治疗

不建议调整盐酸达拉他韦片的剂量，并应避免暂停给药。但如果因不良反应需要暂停给药联合治疗方案中的任何一种药物，则不得单独应用盐酸达拉他韦片治疗或单独应用盐酸达拉他韦片与利巴韦林联合治疗。

一旦出现证实的病毒学突破（HCV RNA 较最低点升高大于 $1 \log_{10}$ IU/mL），建议患者停止治疗。没有适用于盐酸达拉他韦片和阿舒瑞韦软胶囊或盐酸达拉他韦片和索磷布韦联合治疗方案的病毒学停药规则。对盐酸达拉他韦片联合聚乙二醇干扰素 α +利巴韦林（PR）治疗的患者需要停药的 HCV RNA 阈值（即停药规则）见表 4。

表 4：应用盐酸达拉他韦片、聚乙二醇干扰素 α 和利巴韦林治疗病毒学应答不充分患者的停药规则

HCV RNA	措施
治疗 4 周：>1000 IU/ml	停用盐酸达拉他韦片、聚乙二醇干扰素 α 和利巴韦林
治疗 12 周：≥25 IU/ml	停用盐酸达拉他韦片、聚乙二醇干扰素 α 和利巴韦林
治疗 24 周：≥25 IU/ml	停用聚乙二醇干扰素 α 和利巴韦林（盐酸达拉他韦片 24 周治疗已完成）

漏服药

对于漏服一次盐酸达拉他韦片的情况，应该指导患者，如果在计划给药时间的 20 小时之内，应尽快补服；如果超过 20 小时，则不再补服，按计划时间继续下一次服药。用药方案中其他药物的漏服药信息参考其说明书。

肾损害

盐酸达拉他韦片在任何程度的肾损害患者中均不需要调整剂量（见【药代动力学】）。用药方案中其他药物的推荐剂量参考其说明书。

肝损害

盐酸达拉他韦片在任何程度的肝损害患者中均不需要调整剂量（见【药代动力学】）。用药方案中其他药物的推荐剂量参考其说明书。

服用方法

盐酸达拉他韦片口服给药，餐前或餐后服药均可。应该指导患者整片吞服。由于活性成份的味道不佳，不应咀嚼或碾碎。

【不良反应】

临床研究经验盐酸达拉他韦片联合阿舒瑞韦软胶囊

中国的临床研究

HALLMARK ASIA (AI447036) 研究和AI447114研究在365名基因1b型慢性丙型肝炎患者中评价了盐酸达拉他韦片60mg每日一次联合阿舒瑞韦软胶囊方案，其中287名患者来自中国大陆。这些研究中使用盐酸达拉他韦片联合阿舒瑞韦软胶囊治疗疗程为24周，其安全性与全球研究中观察到的结果一致。不良反应列于表5。有2例与治疗无关的死亡。发生严重不良事件的受试者13例(3.6%)，4例(1.1%)受试者因不良事件停止治疗。大多数事件严重程度为轻度至中度。盐酸达拉他韦片联合阿舒瑞韦软胶囊在肝硬化和非肝硬化患者中的安全性相似。

在AI447114研究的前12周内，与接受盐酸达拉他韦片联合阿舒瑞韦软胶囊治疗的患者相比，接受安慰剂治疗的患者出现了更多的1~4级不良事件和3~4级的实验室检查异常。

全球的临床研究

在五项 2/3 期全球研究（见【临床试验】表 12）的 1059 名慢性丙型肝炎患者中，评价了盐酸达拉他韦片 60 mg 每日一次联合阿舒瑞韦软胶囊的安全性。研究中治疗疗程为 24 周。最常见的不良反应（发生率≥10%）包括头痛（14%）和疲劳（11%）。多数不良反应为轻度至中度。6%的患者出现了严重不良事件，3%的患者因不良事件停药；导致停药的最常见不良事件是丙氨酸氨基转移酶（ALT）升高和天冬氨酸氨基转移酶（AST）升高。HALLMARK DUAL (AI447028) 中，初治患者在最初的 12 周治疗期间，安慰剂组与盐酸达拉他韦片联合阿舒瑞韦软胶囊治疗组之间的不良反应发生率相似。此外，盐酸达拉他韦片联合阿舒瑞韦软胶囊在肝硬化和非肝硬化患者中的安全性相似。

不良反应列表

盐酸达拉他韦片联合阿舒瑞韦软胶囊治疗患者中报告的不良反应列于表5中。

表 5：盐酸达拉他韦片联合阿舒瑞韦软胶囊的临床研究中报告的不良反应

系统器官分类/发生率 ^a	全球临床试验中的不良反 应 ^b n=1059	中国临床试验中的不良反 应 ^c n=365
血液和淋巴系统疾病 常见	嗜酸性粒细胞增多(2%)	-

神经系统疾病 非常常见 常见	头痛(14%)	头痛(2%)
胃肠疾病 常见	腹泻(7%)、恶心(8%)	腹泻(2%)、恶心(3%)
皮肤和皮下组织疾病 常见	皮疹(3%)	皮疹(1%)
全身性疾病和给药部位症状 非常常见 常见 不常见	疲劳 (11%) 发热(4%)	疲劳 (2%) 发热(<1%)
实验室检查 常见	ALT升高 (8%)、AST升高 (6%)	ALT升高 (4%)、AST升高 (4%)

- a. 发生率分类为非常常见($\geq 1/10$)，常见($\geq 1/100$ 到 $< 1/10$)，以及不常见 ($\geq 1/1000$ 到 $< 1/100$)。
- b. 汇总数据来自于 HALLMARK DUAL (AI447028)、HALLMARK NIPPON (AI447026)、AI447031、AI447017 和 AI447011 研究。在这五项研究中，盐酸达拉他韦片联合阿舒瑞韦软胶囊治疗的 1059 名患者中，发生的与研究药物“可能相关”或“相关”(研究者判断)且发生率至少为 5% 的事件。根据严重性与给药方案的潜在因果关系评估，也列出了一些临床研究中发生率小于 5% 的其他不良反应。
- c. 汇总数据来自于 HALLMARK ASIA AI447036 和 AI447114 研究。在这两项研究中，发生的与研究药物“可能相关”或“相关”(研究者判断)的事件。

盐酸达拉他韦片联合索磷布韦

四项开放性随机临床研究[AI444040、ALLY-3(AI444218)、ALLY-2(AI444216)和 ALLY-1(AI444215)，见【临床试验】表 12] 在 679 名基因 1 型、2 型、3 型、4 型或 6 型慢性丙型肝炎患者中评估了盐酸达拉他韦片 60 mg 每日一次联合索磷布韦(加或不加利巴韦林)的安全性，包括 HIV 合并感染患者、代偿期或失代偿期肝硬化患者和肝移植术后慢性丙型肝炎复发的患者。患者治疗疗程在 8、12 或 24 周。最常见的不良反应(发生率 $\geq 10\%$)是疲劳(19%)、头痛(15%)和恶心(11%)。大多数不良反应为轻度或中度。5% 患者出现一次严重不良事件。4 名患者因不良事件而停用盐酸达拉他韦片，其中只有 1 名患者的不良事件被认为与研究治疗有关。盐酸达拉他韦片联合索磷布韦在代偿期肝硬化和非肝硬化患者中的安全性相似。

盐酸达拉他韦片联合索磷布韦(加或不加利巴韦林)治疗中报告的不良反应，按照方案列于表 6 中。

表 6：盐酸达拉他韦片联合索磷布韦（加或不加利巴韦林）临床研究中报告的不良反应

按系统器官分类/发生率 ^a	不良反应 ^b	
	盐酸达拉他韦片 + 索磷布韦+ 利巴韦林 n=203	盐酸达拉他韦片 + 索磷布韦 n=476
血液和淋巴系统疾病 非常常见	贫血(17%)	
精神疾病 常见	失眠(6%)	失眠(3%)
神经系统疾病 非常常见	头痛(21%)	头痛(12%)
呼吸、胸和纵膈疾病 常见	咳嗽(5%)	
胃肠疾病 非常常见 常见	恶心(13%) 腹泻(6%)	恶心(10%) 腹泻(5%)
一般情况和给药部位疾病 非常常见	疲劳(23%)	疲劳(17%)

^a 发生率分类为非常常见 (≥1/10) 以及常见 (≥1/100 到 <1/10)。

^b 汇总数据来自于 AI444040、ALLY-3(AI444218)、ALLY-2(AI444216)和 ALLY-1(AI444215) 研究，使用盐酸达拉他韦片+索磷布韦+利巴韦林的 203 名患者及盐酸达拉他韦片+索磷布韦不加利巴韦林的 476 名患者中发生的至少与研究药物可能相关的（研究者判断）且发生率至少 5%的事件。见【临床试验】。

盐酸达拉他韦片联合聚乙二醇干扰素 α 和利巴韦林

在十项对照临床研究的 1536 名慢性丙型肝炎患者中评价了盐酸达拉他韦片 60mg 每日一次联合聚乙二醇干扰素 α 和利巴韦林治疗的安全性（见【临床试验】表 12）。最常见的不良反应（发生率≥15%）包括疲劳（37%）、头痛（28%）、瘙痒（23%）、贫血（22%）、流感样疾病（22%）、恶心（20%）、失眠（20%）、中性粒细胞减少（20%）、虚弱（20%）、皮疹（19%）、食欲下降（18%）、皮肤干燥（18%）、脱发（17%）和发热（15%）。

与 216 名应用安慰剂、聚乙二醇干扰素 α 和利巴韦林治疗的患者相比较，盐酸达拉他韦片治疗组中没有更多的超过 5%的不良事件的发生。安慰剂、聚乙二醇干扰素 α 和利巴韦林治疗患者中 3-4 级不良反应发生率（24%）高于应用盐酸达拉他韦片、聚乙二醇干扰素 α 和利巴韦林治疗患者（20%）。2 个治疗组中治疗相关的严重不良事件、导致停药的不良反应发生率相似。

盐酸达拉他韦片联合聚乙二醇干扰素 α 和利巴韦林治疗患者中肝硬化亚组的不良反应发生率与安慰剂、聚乙二醇干扰素 α 和利巴韦林治疗患者相似 [92% (157/170) vs 96% (22/23)]，肝硬化亚组中 3-4 级肝功能异常的发生率低（所有盐酸达拉他韦片组的发生率均少于 10%），表明盐酸达拉他韦片对代偿期肝硬化患者的安全性没有不良影响。

上市后经验

在盐酸达拉他韦片上市后的临床使用中有下列事件报告。由于为自发报告，人群数量未知，因此无法评估发生率。

盐酸达拉他韦片联合阿舒瑞韦软胶囊

皮肤和皮下组织疾病：多形性红斑。

盐酸达拉他韦片联合索磷布韦方案合用胺碘酮

心脏疾病：在胺碘酮合用盐酸达拉他韦片和索磷布韦的患者中观察到了心律失常（包括重度心动过缓和心脏传导阻滞）（见【注意事项】和【药物相互作用】，并参见胺碘酮和索磷布韦的说明书）。

盐酸达拉他韦片联合阿舒瑞韦软胶囊、联合索磷布韦加或不加利巴韦林或联合聚乙二醇干扰素 α 和利巴韦林的实验室检查结果

中国的临床研究

盐酸达拉他韦片联合阿舒瑞韦软胶囊治疗慢性丙型肝炎患者的 HALLMARK ASIA (AI447036) 和 AI447114 临床研究数据中，观察到的特定 3-4 级实验室检查异常列于表 7。

表 7: 盐酸达拉他韦片联合阿舒瑞韦软胶囊的 HALLMARK ASIA (AI447036) 和 AI447114 临床研究中特定的 3-4 级实验室检查异常^a

参数	异常发生率
	盐酸达拉他韦片联合阿舒瑞韦软胶囊 n = 365
ALT 升高 ($\geq 5.1 \times \text{ULN}$)	3%
AST 升高 ($\geq 5.1 \times \text{ULN}$)	3%
总胆红素升高 ($\geq 2.6 \times \text{ULN}$)	<1%

^a 在 HALLMARK ASIA (AI447036) 研究中，13 (8.2%) 名受试者在治疗期间出现 3/4 级血小板降低。但这些受试者在基线时均存在 2 级血小板降低。上述患者中没有血小板减少相关的伴随症状且无人因血小板减少症而终止治疗。此研究中观察到的血小板计数变化认为无临床意义，与受试者的基线特征具有相关性。

全球的临床研究

盐酸达拉他韦片联合阿舒瑞韦软胶囊治疗慢性丙型肝炎患者的全球 2 期和 3 期临床研究数据中，观察到的特定 3-4 级实验室检查异常列于表 8 和表 9。

表 8：盐酸达拉他韦片联合阿舒瑞韦软胶囊的全球临床研究中特定的 3-4 级实验室检查异常

参数	异常发生率	
	盐酸达拉他韦片 + 阿舒瑞韦软胶囊	盐酸达拉他韦片 + 索磷布韦 加或不加利巴韦林
	n=1059 ^a	n = 679 ^b
ALT 升高 ($\geq 5.1 \times \text{ULN}$)	5%	<1%
AST 升高 ($\geq 5.1 \times \text{ULN}$)	3%	<1%
总胆红素升高($\geq 2.6 \times \text{ULN}$)	<1%	3% ^c

- a. HALLMARK DUAL (AI447028)、HALLMARK NIPPON (AI447026)、AI447031、AI447017和AI447011研究的汇总数据。
- b. 汇总数据来自于AI444040、ALLY-3 (AI444218)、ALLY-2 (AI444216) 和ALLY-1 (AI444215) 研究。679名患者中，203 (30%) 名患者接受盐酸达拉他韦片联合索磷布韦和利巴韦林治疗。679名患者中有1%的患者出现了3/4级血红蛋白降低，但仅接受盐酸达拉他韦片和索磷布韦的患者没有出现3/4级血红蛋白降低。
- c. 仅在HIV合并感染患者联合阿扎那韦治疗，代偿期或失代偿期肝硬化以及移植术后联合利巴韦林治疗的患者中观察到3/4级总胆红素升高。

表 9：含聚乙二醇干扰素 α /利巴韦林的盐酸达拉他韦片方案临床研究中特定的 3-4 级实验室异常

参数	异常发生率	
	盐酸达拉他韦片联合聚乙二醇 干扰素 α /利巴韦林	安慰剂联合聚乙二醇干 扰素 α /利巴韦林
	n=1536	n=216 ^a
ALT, 升高 ($\geq 5.1 \times \text{ULN}$)	2%	2%
AST, 升高 ($\geq 5.1 \times \text{ULN}$)	2%	3%
总胆红素升高 ($\geq 2.6 \times \text{ULN}$)	6%	1%

- a. 数据来自 10 项盐酸达拉他韦片联合聚乙二醇干扰素 α 和利巴韦林的安慰剂对照临床研究

【禁忌】

本品与其他药物联合使用时的禁忌，请参考相应药物的说明书。

本品禁用于既往对本品或产品中任何成份过敏的患者。

本品禁止与 CYP3A4 强效诱导剂合用，因可能导致盐酸达拉他韦片暴露剂量降低和疗效减弱。禁忌药物包括但不限于表 10 中所列出的药物（见【药物相互作用】）。

表 10：禁止与盐酸达拉他韦片合用的药物

相互作用机制	临床评论	禁忌药物 ^a
合用药物强效诱导 CYP3A4	可能导致盐酸达拉他韦片的病毒学应答缺失	抗惊厥药
		苯妥英、卡马西平、奥卡西平、苯巴比妥
		抗分支杆菌药
		利福平、利福布汀、利福喷汀
		全身性使用糖皮质激素
		地塞米松
		草药
		贯叶连翘（St John's wort）

^a 本表不是所有强效诱导 CYP3A4 药物的完整列表。

【注意事项】

含阿舒瑞韦软胶囊治疗方案的潜在肝毒性

含阿舒瑞韦软胶囊的治疗方案可引起药物诱导性肝损伤（有时为重度）。肝功能的监测建议参见阿舒瑞韦软胶囊的处方信息。不含阿舒瑞韦软胶囊的盐酸达拉他韦片治疗方案中，具有临床意义的 ALT 或 AST 升高的发生率与安慰剂组患者相似。

乙型肝炎病毒再激活的潜在风险

在应用直接抗病毒药物治疗丙型肝炎的过程中及治疗后，有乙型肝炎病毒（HBV）再激活的病例报告，包括死亡病例。在开始治疗前，所有患者均应进行 HBV 筛查。HBV/HCV 合并感染的患者存在 HBV 再激活的风险，因此应按照当前临床指南要求进行监测和治疗。

糖尿病患者发生血糖异常的可能性

糖尿病患者在使用直接作用抗病毒(DAA)药物治疗期间或治疗后可能出现血糖异常，包括有症状的低血糖。这可能是由于 DAA 治疗后肝功能改善导致血糖控制的改变。DCV 治疗期间需紧密监测血糖。

药物相互作用

由于可能导致抗病毒效力缺失，因此禁止与盐酸达拉他韦片合用的药物参见【禁忌】。明确的与潜在的药物的相互作用见【药物相互作用】。方案中其他药品的药物相互作用参考各自的处方信息。应遵循最保守的建议。

在胺碘酮合用盐酸达拉他韦片与索磷布韦（伴或不伴其他降低心率的药物）的患者中观察到了重度心动过缓和心脏传导阻滞。心动过缓一般出现于数小时至数天内，并于终止 HCV 治疗后消退。尚未明确导致心动过缓效应的机制。

当且仅当禁忌使用或不耐受其他抗心律失常治疗时，方可合并使用胺碘酮、盐酸达拉他韦片与索磷布韦。建议对无其他替代治疗的患者进行密切监测。合并用药后 48 小时内应进行持续的住院监测，随后至治疗前两周期间，应每日前往门诊接受心率监测或自我进行心率监测。

由于胺碘酮的半衰期较长，在开始盐酸达拉他韦片与索磷布韦治疗前刚停用胺碘酮的患者仍应接受上述心脏监测。

应告知所有合并使用胺碘酮、盐酸达拉他韦片与索磷布韦的患者，警惕心动过缓和心传导阻滞的症状，并建议其一旦出现该症状，应立刻寻求医疗帮助。

参考胺碘酮和索磷布韦处方信息（见【药物相互作用】和【不良反应】、上市后经验）。

基因型特异性活性

关于不同 HCV 基因型的推荐方案，参见【用法与用量】。关于基因型特异性病毒学和临床活性，参见【临床研究】。

支持用达拉他韦和索磷布韦治疗基因 2 型感染的数据有限。

研究 ALLY 3（AI444218）的数据支持达拉他韦+索磷布韦 12 周疗程治疗初治和经治基因 3 型和经历过感染且无肝硬化的患者。肝硬化患者 SVR 发生率较低（参见【临床研究】）。来自同情使用项目的数据（其中包括基因 3 型感染和肝硬化患者）支持这些患者使用达拉他韦+索磷布韦为期 24 周。该方案加入利巴韦林的相关性尚不清楚（参见【临床研究】）。

支持感染 HCV 基因 4 型和 6 型患者使用达拉他韦和索磷布韦的临床数据有限。基因 5 型患者尚无临床数据（参见【临床研究】）。

Child-Pugh C 肝病患者

临床研究 ALLY-1（AI444215，达拉他韦+索磷布韦+利巴韦林治疗 12 周）已证实达拉他韦治疗 Child-Pugh C 肝病患者 HCV 感染的安全性和有效性。然而，其 SVR 率低于 Child-Pugh A 和 B 患者。因此，建议 Child-Pugh C 患者采用达拉他韦+索磷布韦+/-利巴韦林治疗 24 周的保守治疗方案（参见【用法与用量】和【临床研究】）。可根据个体患者的临床评估加入利巴韦林。

盐酸达拉他韦片的再次治疗

既往暴露于 NS5A 抑制剂的患者中，尚未确定包含盐酸达拉他韦片的再次治疗方案的有效性。

肝损害/肝硬化

肝损害患者不需要调整盐酸达拉他韦片的剂量。轻度（Child-Pugh A，评分 5-6）、中度（Child-Pugh B，评分 7-9）或重度（Child-Pugh C，评分 ≥ 10 ）肝损害的非慢性丙型肝炎受试者研究中，没有观察到对盐酸达拉他韦的药代动力学有临床意义的影响（见【药代动力学】）。

在十九项盐酸达拉他韦片联合治疗的临床研究的超过 3500 名患者中，超过 600 名患者有肝硬化。代偿期肝硬化患者和非肝硬化患者之间未观察到安全性或有效性的总体差异（见【临床试验】）。在失代偿期肝硬化患者中尚未确定盐酸达拉他韦片联合阿舒瑞韦软胶囊的安全性和有效性。

器官移植患者

在一项临床研究中确定了肝移植前、移植期间或移植术后患者应用盐酸达拉他韦片联合索磷布韦和利巴韦林治疗慢性丙型肝炎的安全性和有效性（见【临床试验】）。

HCV/HBV（乙型肝炎病毒）合并感染

在合并感染 HBV 的患者中尚未确定盐酸达拉他韦片治疗慢性丙型肝炎患者的安全性和有效性。

对驾驶和使用机器能力的影响

尚未研究盐酸达拉他韦片对驾驶和使用机器能力的影响。

其他

若内包装开封或破损，请勿使用。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

没有妊娠妇女应用盐酸达拉他韦片的数据。盐酸达拉他韦的动物研究显示，在超过推荐人体剂量（RHD）AUC 水平时有母体和胚胎-胎仔发育毒性（见下文**盐酸达拉他韦的动物研究数据**）。妊娠期间或未进行避孕的育龄女性不应服用盐酸达拉他韦片。在完成盐酸达拉他韦片治疗后的 5 周之内应该继续使用有效的避孕措施。

盐酸达拉他韦的动物研究数据

器官形成期对妊娠大鼠或家兔给药显示，盐酸达拉他韦没有选择性发育毒性。母体的盐酸达拉他韦曲线下面积（AUC）为人体推荐剂量的 4.6 倍（大鼠）和 16 倍（家兔）时，没有观察到母体毒性或发育毒性。更高剂量时，两个种属均观察到母体毒性和发育毒性；此时相应的 AUC 是人体推荐剂量的 25 倍（大鼠）和 72 倍（家兔）。母体毒性包括死亡、不良临床体征、体重减轻以及摄食量减少。发

育毒性包括胚胎胎仔致死率增加、胎儿体重减轻、胎儿肋骨致畸和变异发生率增加，显著影响头和颅骨发育。在一项大鼠出生前和出生后的发育研究中，剂量达 50 mg/kg/day 时既没有母体毒性也没有发育毒性，对应的 AUC 值为人体推荐剂量的 2.6 倍。达到最高剂量时（100 mg/kg/day），出现母体毒性包括死亡和难产；发育毒性包括围产期和新生儿期的后代生存能力略微降低；出生体重减轻并持续到成年。这一剂量对应的 AUC 值为人体推荐剂量的 4.7 倍。

与其它 HCV 药物联合：

当盐酸达拉他韦片联合聚乙二醇干扰素 α 和利巴韦林时，聚乙二醇干扰素 α 和利巴韦林的禁忌症和警告也同样适用于该联合方案。利巴韦林可致出生缺陷和/或胎儿死亡，另有动物研究显示干扰素有致流产作用。因此必须格外小心，避免女性患者和男性患者的女性伴侣怀孕。开始应用利巴韦林治疗之前必须获得妊娠试验阴性的报告。关于避孕的详细建议参考利巴韦林的处方信息。

用药方案中其他药物的孕妇及哺乳期妇女用药信息参考其说明书。

哺乳

尚不清楚盐酸达拉他韦是否分泌到人类的乳汁中。盐酸达拉他韦可分泌到哺乳大鼠的乳汁中，浓度为母体血浆水平的 1.7 至 2 倍。正在使用盐酸达拉他韦片的母亲不建议哺乳。同时参考方案中其他药物的相关处方信息。

【儿童用药】

在儿童患者中尚未确定盐酸达拉他韦片的安全性和有效性。

【老年用药】

来自盐酸达拉他韦片联合治疗的十二项临床研究中有超过 2000 名患者，其中 310 名是 65 岁及以上。这些患者与年轻患者之间没有观察到安全性或有效性的总体差异。

【药物相互作用】

其它药物对盐酸达拉他韦片的可能影响

盐酸达拉他韦是一种 CYP3A4 底物。中效或强效 CYP3A4 诱导剂可降低盐酸达拉他韦的血浆水平和治疗效果（见【禁忌】和表 11）。与 CYP3A4 中效诱导剂合并使用时，盐酸达拉他韦片剂量应增至 90 mg 每日（30 mg 片剂 3 片或 60 mg 和 30 mg 片剂各 1 片）。CYP3A4 强效抑制剂可增加盐酸达拉他韦的血浆水平（见表 11）。与 CYP3A4 强效抑制剂合并使用时，盐酸达拉他韦片剂量应降至 30 mg 每日。盐酸达拉他韦也是一种 P-糖蛋白转运蛋白(P-gp)和有机阳离子转运体(OCT) 1 的底物，但是单独与改变 P-gp 或 OCT1 活性的药物合用（对 CYP3A 没有并发作用）不太可能对盐酸达拉他韦的暴露量产生具有临床意义的影响。

盐酸达拉他韦片对其它药物的可能影响

盐酸达拉他韦是一种 P-gp、有机阴离子转运多肽（OATP）1B1/1B3 以及乳腺癌耐药相关蛋白（BCRP）抑制剂。给药盐酸达拉他韦片可能增加 P-gp、OATP 1B1/1B3 或 BCRP 底物药品的全身暴露量，可增加或延长治疗效果和不良反应。应谨慎应用治疗窗狭窄的药品。在体外，盐酸达拉他韦不抑制（IC₅₀ > 40 μM）CYP 酶 1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 或 2D6。盐酸达拉他韦未对咪达唑仑（一种敏感 CYP3A4 底物）药代动力学产生具有临床意义的影响。在体外，盐酸达拉他韦是一种肾脏摄取转运蛋白、有机阴离子转运体（OAT）1/3、OCT2 的抑制剂，但预期对这些转运体底物的药代动力学不存在具有临床意义的影响。

药物相互作用信息的列表总结

方案中其他药品的药物相互作用信息参考各自处方信息。应该遵循最保守的建议。

表 11 提供了盐酸达拉他韦片的药物相互作用研究信息，包括确定的或潜在的显著药物相互作用的临床建议。临床相关的浓度增加表示为“↑”，临床相关的下降表示为“↓”，无临床相关改变表示为“↔”。并展示了已获得的 AUC、C_{max} 和 C_{min} 的几何均值比，在括号中列出 90%置信区间（CI）。除非另有说明，表 11 中所列的研究是在健康成人受试者中进行的。

表 11：盐酸达拉他韦片与其他药品的药物相互作用信息

不同治疗领域的药品	相互作用	关于联合给药的建 议
抗病毒药，HCV		
<i>蛋白酶抑制剂</i>		
阿舒瑞韦* 200 mg每日两次 （盐酸达拉他韦30 mg*每日一次） *非市售胶囊制剂。	↔盐酸达拉他韦 AUC*: 1.20 (1.11, 1.30) C _{max} *: 1.07 (0.97, 1.18) C _{min} *: 1.33 (1.22, 1.45) ↔ 阿舒瑞韦 AUC**: 0.87 (0.73, 1.04) C _{max} **: 0.58 (0.45, 0.76) C _{min} **: 1.76 (1.42, 2.17) *结果为剂量标准化至60 mg剂量。	不需要调整盐酸达拉他韦片或阿舒瑞韦软胶囊的剂量。

不同治疗领域的药品	相互作用	关于联合给药的建 议
	**结果为剂量标准化至600mg剂 量。	
Boceprevir	未研究过相互作用。 <i>因Boceprevir抑制CYP3A4，预 期：</i> ↑ 盐酸达拉他韦	当盐酸达拉他韦片 与Boceprevir或其 他CYP3A4强效抑 制剂合用时，盐酸 达拉他韦片的剂量 应减少到30 mg*， 每日一次。
Simeprevir 150 mg每日一次 (盐酸达拉他韦60 mg每日一 次)	↔ 盐酸达拉他韦 AUC: 1.96 (1.84, 2.10) C _{max} : 1.50 (1.39, 1.62) C _{min} : 2.68 (2.42, 2.98) ↔ Simeprevir AUC: 1.44 (1.32, 1.56) C _{max} : 1.39 (1.27, 1.52) C _{min} : 1.49 (1.33, 1.67)	不需要调整盐酸达 拉他韦片或 Simeprevir的剂 量。
Telaprevir, 500 mg q12h (盐 酸达拉他韦20 mg 每日一次) Telaprevir, 750 mg q8h (盐酸 达拉他韦 20 mg 每日一次)	↑盐酸达拉他韦 AUC: 2.32 (2.06, 2.62) C _{max} : 1.46 (1.28, 1.66) ↔Telaprevir AUC: 0.94 (0.84, 1.04) C _{max} : 1.01 (0.89, 1.14) ↑盐酸达拉他韦 AUC: 2.15 (1.87, 2.48) C _{max} : 1.22 (1.04, 1.44) ↔ Telaprevir AUC: 0.99 (0.95, 1.03) C _{max} : 1.02 (0.95, 1.09) Telaprevir抑制CYP3A4。	当盐酸达拉他韦片 与Telaprevir或其他 CYP3A4强效抑制 剂合用时，盐酸达 拉他韦片的剂量应 减少到30 mg*，每 日一次。
聚乙二醇干扰素和利巴韦林		

不同治疗领域的药品	相互作用	关于联合给药的建 议
聚乙二醇干扰素α 180 μg 每周一次和利巴韦林1000或1200 mg/day，分两次给药 （盐酸达拉他韦60 mg 每日一次） 在慢性丙型肝炎患者中进行的 研究	↔盐酸达拉他韦 AUC: ↔* C_{max}: ↔* C_{min}: ↔* ↔聚乙二醇干扰素α C_{min}: ↔* ↔ 利巴韦林 AUC: 0.94 (0.80, 1.11) C_{max}: 0.94 (0.79, 1.11) C_{min}: 0.98 (0.82, 1.17) *盐酸达拉他韦与历史参考进行比较。接受聚乙二醇干扰素α、利巴韦林和盐酸达拉他韦三联疗法患者的聚乙二醇干扰素α的PK谷水平与接受聚乙二醇干扰素α、利巴韦林和安慰剂的患者相似。	不需要调整盐酸达拉他韦片、聚乙二醇干扰素α或利巴韦林的剂量。
核苷酸类似物聚合酶抑制剂		
索磷布韦400 mg每日一次（盐酸达拉他韦 60 mg 每日一次） 在慢性丙型肝炎患者中进行的 研究	↔盐酸达拉他韦* AUC: 0.95 (0.82, 1.10) C_{max}: 0.88 (0.78, 0.99) C_{min}: 0.91 (0.71, 1.16) ↔ GS-331007 ** AUC: 1.0 (0.95, 1.08) C_{max}: 0.8 (0.77, 0.90) C_{min}: 1.4 (1.35, 1.53) *盐酸达拉他韦和历史参考进行比较（盐酸达拉他韦 60 mg每日一次联合聚乙二醇干扰素α和利巴韦林的三项研究的数据）。 **GS-331007是前药索磷布韦的主要循环代谢产物。	不需要调整盐酸达拉他韦片或索磷布韦的剂量。

不同治疗领域的药品	相互作用	关于联合给药的建 议
抗病毒药、HIV或HBV		
<i>蛋白酶抑制剂</i>		
阿扎那韦300 mg/利托那韦100 mg每日一次 （盐酸达拉他韦20 mg每日一次）	↑盐酸达拉他韦 AUC*: 2.10 (1.95, 2.26) C _{max} *: 1.35 (1.24, 1.47) C _{min} *: 3.65 (3.25, 4.11) 利托那韦抑制CYP3A4 *结果是剂量标准化至60 mg剂量。	当盐酸达拉他韦片与阿扎那韦/利托那韦或其他CYP3A4强效抑制剂合用时，盐酸达拉他韦片的剂量应减少到30 mg*每日一次。
阿扎那韦/cobicistat	未研究过相互作用。 <i>由于阿扎那韦/cobicistat 抑制CYP3A4，预期：</i> ↑ 盐酸达拉他韦	
地瑞那韦 800 mg/利托那韦 100 mg 每日一次 （盐酸达拉他韦 30 mg* 每日一次） 地瑞那韦 600 mg/利托那韦 100 mg 每日两次 （盐酸达拉他韦30 mg*每日一次）	↔盐酸达拉他韦 AUC*: 1.41 (1.32, 1.50) C _{max} *: 0.77 (0.70, 0.85) ↔ 地瑞那韦 AUC: 0.90 (0.73, 1.11) C _{max} : 0.97 (0.80, 1.17) C _{min} : 0.98 (0.67, 1.44) *结果是剂量标准化至 60 mg 剂量。	不需要调整盐酸达拉他韦片、地瑞那韦/利托那韦或地瑞那韦/cobicistat的剂量。
地瑞那韦/cobicistat	未研究过相互作用。 <i>预期：</i> ↔盐酸达拉他韦	
洛匹那韦 400 mg/利托那韦 100 mg 每日两次 （盐酸达拉他韦 30 mg*每日一次）	↔盐酸达拉他韦 AUC*: 1.15 (1.07, 1.24) C _{max} *: 0.67 (0.61, 0.74) ↔ 洛匹那韦	不需要调整盐酸达拉他韦片或洛匹那韦/利托那韦的剂量。

不同治疗领域的药品	相互作用	关于联合给药的建 议
	AUC: 1.15 (0.77, 1.72) C _{max} : 1.22 (1.06, 1.41) C _{min} : 1.54 (0.46, 5.07) *结果是剂量标准化至60 mg剂量	
<i>核苷/核苷酸逆转录酶抑制剂 (NRTI)</i>		
富马酸替诺福韦酯300 mg每日一次 (盐酸达拉他韦60 mg每日一次)	↔盐酸达拉他韦 AUC: 1.10 (1.01, 1.21) C _{max} : 1.06 (0.98, 1.15) C _{min} : 1.15 (1.02, 1.30) ↔替诺福韦 AUC: 1.10 (1.05, 1.15) C _{max} : 0.95 (0.89, 1.02) C _{min} : 1.17 (1.10, 1.24)	不需要调整盐酸达拉他韦片或替诺福韦的剂量。

表 11：盐酸达拉他韦片与其他药品的药物相互作用信息

不同治疗领域的药品	相互作用	关于联合给药的建议
拉米夫定 齐多夫定 恩曲他滨 阿巴卡韦 地达诺新 司他夫定	未研究过相互作用。 <i>预期:</i> ↔盐酸达拉他韦 ↔ NRTI	不需要调整盐酸达拉他韦片或NRTI的剂量。
<i>非核苷逆转录酶抑制剂 (NNRTI)</i>		
依法韦仑 600 mg每日一次 （盐酸达拉他韦60 mg每日一次持续9天/120 mg每日一次持续5天）	↓盐酸达拉他韦 AUC*: 0.68 (0.60, 0.78) C _{max} *: 0.83 (0.76, 0.92) C _{min} *: 0.41 (0.34, 0.50) 依法韦仑诱导CYP3A4 *结果是剂量标准化至60 mg剂量	当盐酸达拉他韦片与依法韦仑合用时，盐酸达拉他韦片的剂量应增加到90mg，每日一次。
依曲韦林 奈韦拉平	未研究过相互作用。 <i>因依曲韦林或奈韦拉平诱导CYP3A4，预期:</i> ↓盐酸达拉他韦	因缺少研究数据，不推荐盐酸达拉他韦片与依曲韦林或奈韦拉平合用。
利匹韦林	未研究过相互作用。 <i>预期:</i> ↔盐酸达拉他韦 ↔利匹韦林	不需要调整盐酸达拉他韦片或利匹韦林的剂量。
<i>整合酶抑制剂</i>		
Dolutegravir 50 mg 每日一次 （盐酸达拉他韦 60 mg 每日一次）	↔盐酸达拉他韦 AUC: 0.98 (0.83, 1.15) C _{max} : 1.03 (0.84, 1.25) C _{min} : 1.06 (0.88, 1.29) ↑ Dolutegravir AUC: 1.33 (1.11, 1.59) C _{max} : 1.29 (1.07, 1.57) C _{min} : 1.45 (1.25, 1.68) 盐酸达拉他韦抑制P-gp和BCRP	不需要调整盐酸达拉他韦片或Dolutegravir的剂量。

雷特格韦	未研究过相互作用。 <i>预期:</i> ↔ 盐酸达拉他韦 ↔ 雷特格韦	不需要调整盐酸达拉他韦片或雷特格韦的剂量。
埃替格韦、cobicistat、恩曲他滨、富马酸替诺福韦酯	未研究过该固定剂量复方片剂的相互作用。 <i>因cobicistat抑制CYP3A4，预期:</i> ↑盐酸达拉他韦	当盐酸达拉他韦片与Cobicistat或其他CYP3A4强效抑制剂合用时，盐酸达拉他韦片的剂量应减少到30 mg*，每日一次。
<i>融合抑制剂</i>		
恩夫韦地	未研究过相互作用。 <i>预期:</i> ↔ 盐酸达拉他韦 ↔ 恩夫韦地	不需要调整盐酸达拉他韦片或恩夫韦地的剂量。
<i>CCR5受体拮抗剂</i>		
马拉韦罗	未研究过相互作用。 <i>预期:</i> ↔ 盐酸达拉他韦 ↔ 马拉维若	不需要调整盐酸达拉他韦片或马拉韦罗的剂量。
抑酸剂		
<i>H2-受体拮抗剂</i>		
法莫替丁40 mg单次给药 (盐酸达拉他韦60 mg单次给药)	↔ 盐酸达拉他韦 AUC: 0.82 (0.70, 0.96) C _{max} : 0.56 (0.46, 0.67) C _{min} : 0.89 (0.75, 1.06) 增加胃pH	不需要调整盐酸达拉他韦片的剂量。

表 11：盐酸达拉他韦片与其他药品的药物相互作用信息

不同治疗领域的药品	相互作用	关于联合给药的建 议
<i>质子泵抑制剂</i>		
奥美拉唑40 mg每日一次 (盐酸达拉他韦 60 mg单次给 药)	↔ 盐酸达拉他韦 AUC: 0.84 (0.73, 0.96) C _{max} : 0.64 (0.54, 0.77) C _{min} : 0.92 (0.80, 1.05) 增加胃pH	不需要调整盐酸达 拉他韦片的剂量。
抗菌剂		
克拉霉素 泰利霉素	未研究过相互作用。 <i>因抗菌剂抑制CYP3A4，预期：</i> ↑盐酸达拉他韦	当盐酸达拉他韦片 与克拉霉素，泰利霉 素或其他 CYP3A4 强效抑制剂合用时， 盐酸达拉他韦片的 剂 量 应 减 少 到 30 mg*，每日一次。
红霉素	未研究过相互作用。 <i>因抗菌剂抑制CYP3A4，预期：</i> ↑盐酸达拉他韦	因可能使盐酸达拉 他韦浓度增加，建 议盐酸达拉他韦片 与红霉素合用时应 谨慎。
阿奇霉素 环丙沙星	未研究过相互作用。 <i>预期：</i> ↔ 盐酸达拉他韦 ↔ 阿奇霉素或环丙沙星	不需要调整盐酸达 拉他韦片、阿奇霉 素或环丙沙星的剂 量。
抗凝剂		
达比加群	未研究过相互作用。 <i>因达比加群抑制P-gp，预期：</i> ↑达比加群	应用达比加群或其 他肠P-gp底物（治 疗窗狭窄）治疗患 者中开始应用盐酸 达拉他韦片治疗 时，建议进行安全 性监测。

华法林	未研究过相互作用。 <i>预期:</i> ↔ 盐酸达拉他韦 ↔ 华法林	不需要调整盐酸达拉他韦片或华法林的剂量。
抗惊厥药		
卡马西平 奥卡西平 苯巴比妥 苯妥英	未研究过相互作用。 <i>因抗惊厥药诱导CYP3A4，预期:</i> ↓盐酸达拉他韦	禁忌盐酸达拉他韦片与卡马西平、奥卡西平、苯巴比妥、苯妥英或其他CYP3A4强效诱导剂合用（见【禁忌】）。

表 11：盐酸达拉他韦片与其他药品的药物相互作用信息

不同治疗领域的药品	相互作用	关于联合给药的建 议
抗抑郁药		
选择性5-羟色胺再摄取抑制剂		
依他普伦10 mg每日一次 （盐酸达拉他韦60 mg每日一次）	↔ 盐酸达拉他韦 AUC： 1.12 (1.01, 1.26) C _{max} ： 1.14 (0.98, 1.32) C _{min} ： 1.23 (1.09, 1.38) ↔ 依他普伦 AUC： 1.05 (1.02, 1.08) C _{max} ： 1.00 (0.92, 1.08) C _{min} ： 1.10 (1.04, 1.16)	不需要调整盐酸达拉他韦片或依他普伦的剂量。
抗真菌剂		
酮康唑400 mg每日一次 （盐酸达拉他韦10 mg单次给药）	↑盐酸达拉他韦 AUC： 3.00 (2.62, 3.44) C _{max} ： 1.57 (1.31, 1.88) 酮康唑抑制CYP3A4	当盐酸达拉他韦片与酮康唑或其他CYP3A4强效抑制剂合用时，盐酸达拉他韦片的剂量应减少到30 mg*，每日一次。
伊曲康唑 泊沙康唑 伏立康唑	未研究过相互作用。 因抗真菌剂抑制CYP3A4，预期： ↑盐酸达拉他韦	
氟康唑	未研究过相互作用。 因抗真菌剂抑制CYP3A4，预期： ↑盐酸达拉他韦	
抗分支杆菌药		
利福平600 mg 每日一次 （盐酸达拉他韦 60 mg 单次给药）	↓盐酸达拉他韦 AUC： 0.21 (0.19, 0.23) C _{max} ： 0.44 (0.40, 0.48) 利福平诱导CYP3A4	禁忌盐酸达拉他韦片与利福平、利福布汀、利福喷汀或其他CYP3A4强效诱导剂合用（见【禁忌】）。
利福布汀 利福喷汀	未研究过相互作用。 因抗分支杆菌剂诱导CYP3A4，预期： ↓盐酸达拉他韦	

表 11：盐酸达拉他韦片与其他药品的药物相互作用信息

不同治疗领域的药品	相互作用	关于联合给药的建 议
心血管药物		
抗心律失常药物		
胺碘酮	未研究过相互作用	对于没有替代抗心律失常药选择的患者，如果胺碘酮合用盐酸达拉他韦片+索磷布韦，建议密切监测。参考胺碘酮和索磷布韦处方信息（见【不良反应】）。
地高辛0.125 mg 每日一次 （盐酸达拉他韦60 mg每日一次） 0.25 mg 单次给药 （盐酸达拉他韦 60 mg每日一次和阿舒瑞韦100 mg每日两次）	↑地高辛 AUC: 1.27 (1.20, 1.34) C_{max}: 1.65 (1.52, 1.80) C_{min}: 1.18 (1.09, 1.28) AUC: 1.29 (1.20, 1.39) C_{max}: 1.77 (1.50, 2.07) 盐酸达拉他韦抑制P-gp	地高辛和其他治疗窗狭窄的P-gp底物与盐酸达拉他韦片合用时应谨慎。最初应该处方地高辛的最低剂量。应监测血清地高辛浓度，采用剂量递增方法给药地高辛以获得理想的临床效果。
钙通道阻滞剂		
地尔硫卓 维拉帕米	未研究过相互作用。 <i>因钙通道阻滞剂抑制CYP3A4，预期：</i> ↑盐酸达拉他韦	因可能导致盐酸达拉他韦浓度增加，建议盐酸达拉他韦片与地尔硫卓或维拉帕米合用时应谨慎。
皮质类固醇		

不同治疗领域的药品	相互作用	关于联合给药的建 议
全身性应用地塞米松	未研究过相互作用。 <i>因地塞米松诱导CYP3A4，预期：</i> ↓盐酸达拉他韦	禁忌盐酸达拉他韦片与全身性地塞米松或其他CYP3A4强效诱导剂合用（见【禁忌】）。
草药补充剂		
贯叶连翘（St. John's wort）	未研究过相互作用。 <i>因贯叶连翘诱导CYP3A4，预期：</i> ↓盐酸达拉他韦	禁忌盐酸达拉他韦片与贯叶连翘或其他CYP3A4强效诱导剂合用（见【禁忌】）。
激素类避孕药		
炔雌醇35 µg 每日一次持续21天+诺孕酯0.180/0.215/0.250 mg 每日一次持续7/7/7天 （盐酸达拉他韦 60 mg每日一次）	↔炔雌醇 AUC: 1.01 (0.95, 1.07) C _{max} : 1.11 (1.02, 1.20) ↔诺孕曲明 AUC: 1.12 (1.06, 1.17) C _{max} : 1.06 (0.99, 1.14) ↔炔诺孕酮 AUC: 1.12 (1.02, 1.23) C _{max} : 1.07 (0.99, 1.16)	如与盐酸达拉他韦片合用，建议使用含炔雌醇35 µg和诺孕酯 0.180/0.215/0.250 mg 的口服避孕药。

表 11：盐酸达拉他韦片与其他药品的药物相互作用信息

不同治疗领域的药品	相互作用	关于联合给药的建 议
免疫抑制剂		
环孢霉素400 mg单次给药 （盐酸达拉他韦60 mg每日一次）	↔ 盐酸达拉他韦 AUC: 1.40 (1.29, 1.53) C _{max} : 1.04 (0.94, 1.15) C _{min} : 1.56 (1.41, 1.71) ↔环孢霉素 AUC: 1.03 (0.97, 1.09) C _{max} : 0.96 (0.91, 1.02)	不需要调整盐酸达拉他韦片或环孢霉素、他克莫司、雷帕霉素、吗替麦考酚酯的剂量。
他克莫司5 mg 单次给药 （盐酸达拉他韦 60 mg每日一次）	↔ 盐酸达拉他韦 AUC: 1.05 (1.03, 1.07) C _{max} : 1.07 (1.02, 1.12) C _{min} : 1.10 (1.03, 1.19) ↔ 他克莫司 AUC: 1.00 (0.88, 1.13) C _{max} : 1.05 (0.90, 1.23)	
雷帕霉素 吗替麦考酚酯	未研究过相互作用。 预期: ↔ 盐酸达拉他韦 ↔免疫抑制剂	
降脂药		
HMG-CoA还原酶抑制剂		
瑞舒伐他汀10 mg单次给药 （盐酸达拉他韦 60 mg 每日一次）	↑瑞舒伐他汀 AUC: 1.58 (1.44, 1.74) C _{max} : 2.04 (1.83, 2.26) 盐酸达拉他韦抑制OATP 1B1、OATP 1B3和BCRP	盐酸达拉他韦片与瑞舒伐他汀、其他OATP 1B1/OATP 1B3或BCRP底物合用时应谨慎。
阿托伐他汀 氟伐他汀 匹伐他汀 普伐他汀 辛伐他汀	未研究过相互作用。 因盐酸达拉他韦抑制OATP 1B1和/或BCRP, 预期: ↑他汀类浓度	

表 11：盐酸达拉他韦片与其他药品的药物相互作用信息

不同治疗领域的药品	相互作用	关于联合给药的建 议
麻醉性镇痛药		
丁丙诺啡/纳洛酮，稳定维持 8/2 mg至24/6 mg 每日一次 (盐酸达拉他韦60 mg每日一次)	↔ 盐酸达拉他韦 AUC: ↔* C_{max}: ↔* C_{min}: ↔* ↔丁丙诺啡 AUC: 1.37 (1.24, 1.52) C_{max}: 1.30 (1.03, 1.64) C_{min}: 1.17 (1.03, 1.32) ↔去甲丁丙诺啡 AUC: 1.62 (1.30, 2.02) C_{max}: 1.65 (1.38, 1.99) C_{min}: 1.46 (1.12, 1.89) *与历史数据比较。	不需要调整盐酸达拉他韦片或丁丙诺啡的剂量。
美沙酮，稳定维持40-120 mg每日一次 (盐酸达拉他韦 60 mg每日一次)	↔ 盐酸达拉他韦 AUC: ↔* C_{max}: ↔* C_{min}: ↔* ↔ R-美沙酮 AUC: 1.08 (0.94, 1.24) C_{max}: 1.07 (0.97, 1.18) C_{min}: 1.08 (0.93, 1.26) *与历史数据比较。	不需要调整盐酸达拉他韦片或美沙酮的剂量。
镇静剂		
苯二氮卓类		
咪达唑仑5 mg单次给药 (盐酸达拉他韦60 mg每日一次)	↔咪达唑仑 AUC: 0.87 (0.83, 0.92) C_{max}: 0.95 (0.88, 1.04)	不需要调整咪达唑仑、其他苯二氮卓类或其他CYP3A4底物的剂量。
三唑仑 阿普唑仑	未研究过相互作用。 <i>预期:</i> ↔三唑仑 ↔阿普唑仑	

* 30 mg 盐酸达拉他韦片尚未在中国进行注册。

盐酸达拉他韦片合用下列任何药物时，预期对任一药物的药代动力学均不产生具有临床意义的影响：PDE-5 抑制剂、ACE 抑制剂类药物（如依那普利）、血管

紧张素 II 受体拮抗剂类药物（如氯沙坦、厄贝沙坦、奥美沙坦、坎地沙坦、缬沙坦）、胺碘酮、丙吡胺、丙胺苯丙酮、氟卡尼、美西律、奎尼丁或抗酸剂。

【药物过量】

盐酸达拉他韦片药物过量的临床经验有限。1 期临床研究中，健康受试者给药剂量高达 100mg 持续 14 天或单次给药剂量高达 200mg 时，没有观察到非预期的不良反应。

没有已知的盐酸达拉他韦片药物过量解毒剂。盐酸达拉他韦片药物过量的治疗应当包括一般的支持性措施（包括监测生命体征）和患者临床状况观察。由于盐酸达拉他韦与蛋白高度结合（99%）且分子量大于 500，因此透析不太可能显著降低血药浓度。

【临床试验】

在 2/3 期研究（见表 12）中评价了盐酸达拉他韦片联合其他药物的有效性和安全性。临床研究期间采用 COBAS TaqMan HCV 检测方法（2.0 版本）（使用高纯度系统）检测了 HCV RNA 值。本章节中描述的所有研究，其分析方法最低检测下限（LLOQ）为 25 IU/mL，HALLMARK NIPPON（AI447026）研究除外（其 LLOQ 是 15 IU/mL）。SVR（病毒学治愈）定义为停药后第 12 周或第 24 周时 HCV RNA 低于 LLOQ。除 HALLMARK ASIA（AI447036）和 HALLMARK NIPPON（AI447026）研究采用 SVR24 作为主要研究终点外，其他研究的主要终点均为 SVR12。在 SVR24 和 SVR12 之间具有高度的一致性（98-100%）。治疗中病毒学失败包括出现病毒学突破（证实 HCV RNA 较最低点升高 $>1 \log_{10}$ IU/mL 或证实治疗中检测不到 HCV RNA 后出现 HCV RNA $\geq$ LLOQ）的患者、治疗结束时可检测到 HCV RNA 或 HCV RNA 数据缺失的无应答者以及由于在治疗期间服用了非研究性抗 HCV 药物且未进行 HCV RNA 检测而被计入无应答者的患者。复发定义为在治疗结束时 HCV RNA 不可测的患者中在访视期间证实 HCV RNA $\geq$ LLOQ。复发率的计算是以治疗结束时 HCV RNA 不可测的患者数为分母。使用成人和儿童不良事件严重程度分级的 AIDS（DAIDS）表（1.0 版）对实验室检查结果进行分级。

表 12：盐酸达拉他韦片与其他药物用于慢性丙型肝炎受试者的临床研究

临床研究	患者人群	研究分组 (治疗的受试者数)
盐酸达拉他韦片联合阿舒瑞韦软胶囊		
HALLMARK ASIA (AI447036)	干扰素 α 治疗不耐受或不适合的基因 1b 型慢性丙型肝炎代偿性肝病（包括肝硬化）亚洲受试者	• 盐酸达拉他韦片 + 阿舒瑞韦软胶囊，24 周 (n = 159)

临床研究	患者人群	研究分组 (治疗的受试者数)
AI447114	HCV 基因 1b 型，伴代偿性肝病（包括肝硬化）的初治中国、韩国和俄罗斯患者	• 盐酸达拉他韦片 + 阿舒瑞韦软胶囊，24 周 (n = 155) • 安慰剂 12 周，然后给予盐酸达拉他韦片 + 阿舒瑞韦软胶囊 24 周 (n = 52)
HALLMARK DUAL (AI447028)	干扰素 α 和利巴韦林治疗的初治、无应答或部分应答；或对干扰素治疗不耐受或不适合的基因 1b 型慢性丙型肝炎代偿性肝病（包括肝硬化）受试者	• 盐酸达拉他韦片 + 阿舒瑞韦软胶囊，24 周 (n = 643) • 安慰剂，12 周 (n = 102)
HALLMARK NIPPON (AI447026)	干扰素 α/β 和利巴韦林治疗应答不佳（无应答或部分应答）、不耐受或不适合干扰素治疗的基因 1b 型慢性丙型肝炎代偿性肝病（包括肝硬化）日本受试者	• 盐酸达拉他韦片 + 阿舒瑞韦软胶囊，24 周 (n = 222)
AI447031	基因 1b 型慢性丙型肝炎代偿性肝病（包括肝硬化）初治日本受试者	• 盐酸达拉他韦片 + 阿舒瑞韦软胶囊，24 周 (n = 119) • Telaprevir + 干扰素 α-2b + 利巴韦林，24 周 (n = 111)
盐酸达拉他韦片联合索磷布韦和利巴韦林		
ALLY-1 (AI444215)	基因 1 型、2 型、3 型、4 型、5 型或 6 型慢性丙型肝炎伴晚期肝硬化或肝移植术后受试者	• 盐酸达拉他韦片+索磷布韦+利巴韦林，12 周 (n = 113)
ALLY-2 (AI444216)	基因 1 型、2 型、3 型、4 型、5 型或 6 型慢性丙型肝炎以及慢性 HCV/HIV 合并感染的初治和经治的代偿性肝病（包括肝硬化）受试者	• 盐酸达拉他韦片+索磷布韦，12 周 (n = 153)
ALLY-3 (AI444218)	基因 3 型 HCV 感染初治或经治的代偿性肝病（包括肝硬化）受试者	• 盐酸达拉他韦片+索磷布韦，12 周 (n = 152)

临床研究	患者人群	研究分组 (治疗的受试者数)
AI444040	非肝硬化的基因 1 型、2 型或 3 型慢性丙型肝炎初治或经治受试者	• 盐酸达拉他韦片+索磷布韦加或不加利巴韦林，12 周 (n = 82) • 盐酸达拉他韦片+索磷布韦加或不加利巴韦林，24 周(n = 129)
盐酸达拉他韦片联合聚乙二醇干扰素 α 和利巴韦林		
COMMAND-3 (AI444052)	基因 1 型慢性丙型肝炎初治的代偿性肝病（包括肝硬化）受试者	• 盐酸达拉他韦片+ 聚乙二醇干扰素 α-2a+ 利巴韦林，24 周 (n = 402) • Telaprevir+聚乙二醇干扰素 α-2a+利巴韦林，12 周 (n = 200)
COMMAND-4 (AI444042)	伴代偿性肝病（包括肝硬化）的基因 4 型慢性丙型肝炎初治受试者	• 盐酸达拉他韦片+聚乙二醇干扰素 α+利巴韦林，24 周 (n = 82) • 安慰剂+聚乙二醇干扰素 α+利巴韦林，24 周 (n = 42)

盐酸达拉他韦片联合阿舒瑞韦软胶囊用于基因 1b 型慢性丙型肝炎患者

中国的临床研究：

HALLMARK ASIA (AI447036 研究) 是一项开放性研究，在干扰素 α （加或不加利巴韦林）治疗不耐受或不适合的基因 1b 型慢性丙型肝炎受试者中评价盐酸达拉他韦片联合阿舒瑞韦软胶囊（DUAL）持续治疗 24 周的疗效。

这项开放性研究共治疗 159 名对干扰素 α 治疗不耐受/不适合的基因 1b 型慢性丙型肝炎受试者：其中 127/159（80%）名来自中国大陆、15/159（9%）名来自台湾地区、17/159（11%）名来自韩国。159 名治疗受试者中位年龄为 56.0 岁，35%为男性。32.7%基线时有肝硬化。

在所有三地受试者中均观察到了高 SVR 率（中国大陆为 91%，韩国为 94%，台湾地区为 87%），总体 SVR24 率为 91% (145/159)。根据基线人口统计学或疾病特征（包括性别、年龄、BMI、IFN/RBV 不适合/不耐受、IL28B 基因型和肝硬化

化状态)的各亚组中,具有相似的 SVR24 率,且在肝硬化和非肝硬化受试者中均观察到了高应答率(90% vs 92%)。病毒学失败少见,12 名受试者(8%)出现了治疗失败、2 名受试者(1%)治疗结束时检测不到 HCV RNA 之后出现病毒学复发。表 13 按国家/地区总结了 HALLMARK ASIA (AI447036)研究中的 SVR 和没有获得 SVR 的患者结局。65 岁及以上的受试者中,93%(26/28)获得了 SVR,70 岁及以上的受试者中,100%(7/7) 获得了 SVR。该表中根据基线 NS5A 耐药相关多态性的情况总结了 SVR 率。这些多态性的流行病学信息见【药理毒理】。

表 13: HALLMARK ASIA (AI447036 研究): 基因 1b 型慢性丙型肝炎患者应用盐酸达拉他韦片联合阿舒瑞韦软胶囊的治疗结局

治疗结局	中国大陆 n=127	韩国 n=17	台湾地区 n=15	总计 n=159
SVR				
全部	91%(116/127)	94%(16/17)	87%(13/15)	91%(145/159)
含 Y93H 或 L31F/I/M/V ^a	20%(2/10)	67%(2/3)	67%(4/6)	42%(8/19)
不含 Y93H 或 L31F/I/M/V ^a	98%(114/116)	100%(14/14)	100%(9/9)	99%(137/139)
肝硬化	91%(38/42)	83%(5/6)	100%(4/4)	90%(47/52)
非肝硬化	92%(78/85)	100%(11/11)	82%(9/11)	92%(98/107)
未获得 SVR 患者的结局				
治疗中病毒学失败	9%(11/127)	6%(1/17)	0	8%(12/159)
复发	0	0	13%(2/15)	1%(2/147)

^a 一名患者由于非病毒学原因被排除分析。

研究 AI447114 是一项随机、双盲、安慰剂对照的 3 期研究,该研究纳入了中国、韩国和俄罗斯的基因 1b 型慢性丙型肝炎(伴代偿性肝病,包括肝硬化)的初治患者,这些患者接受盐酸达拉他韦片联合阿舒瑞韦软胶囊治疗 24 周。患者按照 3: 1 被随机分派至接受盐酸达拉他韦片联合阿舒瑞韦软胶囊治疗 24 周,或接受盐酸达拉他韦片安慰剂+阿舒瑞韦软胶囊安慰剂治疗,持续 12 周后,接受盐酸达拉他韦片联合阿舒瑞韦软胶囊治疗 24 周。本研究中接受治疗的大多数(59.4%, 123/207 例)患者为女性。中位年龄 49.0 岁,9.7%(20/207 例) 患者的年龄 ≥65 岁。平均身体质量指数(BMI)为 23.37 kg/m²。大多数(85.5%, 177/207 例)受试者是亚洲人,来自中国和韩国(分别为 161 例和 16 例受试者)。2 个治疗组和 3 个国家之间的人口统计学和基线特征基本一致。表 14 包含了有或无基线 NS5A 耐药相关的基因多态性,以及不同肝硬化状态的患者的 SVR12 率(该表格只包含研究中的盐酸达拉他韦片联合阿舒瑞韦软胶囊立即治疗组的受试者数据)。

表 14: AI447114 研究: 基因 1b 型慢性丙型肝炎初治患者应用盐酸达拉他韦片联合阿舒瑞韦软胶囊的治疗结局

治疗结果	中国 n=119	韩国 n=13	俄罗斯 n=23	总计 n=155
SVR 全部	92% (110/119)	77% (10/13)	96% (22/23)	92% (142/155)
含 Y93H 或 L31F/I/M/V	57% (8/14) ^a	0% (0/2)	100% (1/1)	53% (9/17)
不含 Y93H 或 L31F/I/M/V	97% (101/104) ^a	91% (10/11)	96% (21/22)	96% (132/137)
肝硬化	94% (15/16)	67% (2/3)	-	90% (17/19)
非肝硬化	92% (95/103)	80% (8/10)	96% (22/23)	92% (125/136)
未获得 SVR 患者的结局				
治疗中病毒学失败	4% (5/119)	8% (1/13)	4% (1/23)	5% (7/155)
复发 ^b	4% (4/114)	17% (2/12)	0	4% (6/148)

^a 一例中国患者最初在筛选时被归为 HCV GT-1b 感染，随后经序列比对分析确认其为 HCV GT-1a 感染。此患者数据在药物耐药分析中被排除。

^b 计算复发率时，分母为 EOT 时 HCV RNA < LLOQ TND 的受试者人数。

在全球进行的临床研究：

HALLMARK DUAL (AI447028研究) 是一项全球研究，纳入了基因1b型慢性丙型肝炎和代偿性肝病患者，这些患者是初治、聚乙二醇干扰素 α /利巴韦林治疗无应答或部分应答患者，或是干扰素为基础的治疗不耐受或不适合患者。初治队列中患者以2：1随机接受盐酸达拉他韦片60mg每日一次联合阿舒瑞韦软胶囊100mg每日两次持续治疗24周，或是接受安慰剂12周（安慰剂患者后续加入另一项研究且接受盐酸达拉他韦片联合阿舒瑞韦软胶囊治疗24周）。无应答或部分应答者以及不耐受/不适合队列患者，接受盐酸达拉他韦片60 mg每日一次联合阿舒瑞韦软胶囊100 mg每日两次治疗24周。患者停止治疗后随访24周。

HALLMARK DUAL (AI447028) 的有效性分析纳入了745名患者，其中643名患者接受了盐酸达拉他韦片联合阿舒瑞韦软胶囊。这643名患者的中位年龄为57岁（范围：20-79）；48%是男性；70%是白人，24%是亚洲人（主要来自台湾地区和韩国），5%是黑人。基线HCV RNA平均水平是6.4 log₁₀ IU/mL；32%患者有肝硬化（Child-Pugh A），29%是IL28B CC基因型。102名安慰剂治疗患者的基线特征与盐酸达拉他韦片联合阿舒瑞韦软胶囊治疗的患者基线特征相似。

HALLMARK DUAL (AI447028) 中的SVR (主要终点) 结果和未获得SVR患者结局, 按患者人群列于表15中。表中还根据基线NS5A耐药相关的多态性情况总结了患者的SVR率。这些多态性的发生率信息见【药理毒理】。

表 15: HALLMARK DUAL (AI447028 研究) 中基因 1b 型慢性丙型肝炎患者应用盐酸达拉他韦片联合阿舒瑞韦软胶囊的治疗结局

治疗结局	初治 n=203	所有既往治疗失败 (部分应答和无应答者) n=205	干扰素不耐受/不适合 n=235
SVR			
全部	91% (184/203)	82% (169/205)	83% (194/235)
含 Y93H 或 L31F/I/M/V ^a	59% (10/17)	28% (7/25)	37% (11/30)
不含 Y93H 或 L31F/I/M/V ^a	96% (162/169)	92% (151/165)	90% (172/191)
肝硬化	91% (29/32)	87% (55/63)	81% (90/111)
非肝硬化	91% (155/171)	80% (114/142)	84% (104/124)
未获得 SVR 患者的结局			
治疗中病毒学失败	6% (12/203)	14% (29/205)	12% (28/235)
复发	3% (5/189)	4% (7/174)	6% (12/204)
治疗后数据缺失	1% (2/203)	0	<1% (1/235)

a. 分析中包括具有可用基线 NS5A 序列数据的患者。

既往治疗失败患者中, 84 名既往部分应答患者和 119 名既往无应答患者的 SVR 率 (82%) 相同。病毒学应答起效快 (95% 患者第 4 周时 HCV RNA < LLOQ)。不同的治疗人群中, 不同种族、性别、年龄、IL28B 等位基因、有无肝硬化之间的病毒学应答无差异。所有按基线病毒载量分类的人群中获得了一致性的高 SVR 率。65 岁及以上的患者中 88% (117/133) 获得了 SVR, 75 岁及以上的患者中 100% (10/10) 获得了 SVR。

HALLMARK NIPPON (AI447026 研究) 是一项开放性研究, 纳入了来自日本的基因 1b 型慢性丙型肝炎代偿性肝病对干扰素 α 或 β 联合利巴韦林治疗应答不佳的患者 (包括无应答或部分应答者) 或对干扰素为基础的治疗不耐受/不适合的患者。对应答不佳者和不耐受/不适合队列的患者, 给予盐酸达拉他韦片 60 mg 每日一次联合阿舒瑞韦软胶囊 100 mg 每日两次治疗 24 周, 停止治疗后随访 24 周。

HALLMARK NIPPON (AI447026) 研究中治疗的 222 名患者, 中位年龄 63 岁 (范围: 24-75 岁); 35% 是男性。基线 HCV RNA 平均水平是 7 log₁₀ IU/mL, 10% 有代偿期肝硬化 (Child-Pugh A)。应答不佳者队列的 87 名患者中, 36 名是既

往部分应答者，48 名是既往无应答者。干扰素不耐受/不适合队列的 135 名患者中，35 名为不耐受，100 名为不适合。应答不佳者队列中的大多数患者为非 IL28B CC 基因型，而不耐受/不适合队列中的大多数患者是 IL28B CC 基因型。

HALLMARK NIPPON (AI447026) 研究中的获得 SVR 和未获得 SVR 患者的结局按患者人群列于表 16 中。表中还根据基线 NS5A 耐药相关的多态性情况总结了患者的 SVR 率。这些多态性的发生率信息见【药理毒理】。

表 16: HALLMARK NIPPON (AI447026 研究) 中基因 1b 型慢性丙型肝炎患者应用盐酸达拉他韦片联合阿舒瑞韦软胶囊的治疗结局

治疗结局	既往应答不佳者 (部分应答和无应答者) n=87	干扰素不耐受/不适合 n=135
SVR		
全部	81% (70/87)	88% (119/135)
含 Y93H 或 L31F/I/M/V ^a	29% (4/14)	54% (13/24)
不含 Y93H 或 L31F/I/M/V ^a	90% (65/72)	96% (100/104)
肝硬化	91% (10/11)	91% (10/11)
非肝硬化	79% (60/76)	88% (109/124)
未获得 SVR 患者的结局		
治疗中病毒学失败	13% (11/87)	4% (6/135)
复发	8% (6/76)	8% (10/129)

^a 分析包括具有可用基线 NS5A 序列数据的患者。

既往应答不佳者队列中，78%的既往部分应答者、81%的既往无应答者获得了 SVR。不耐受/不适合队列中，94%的不耐受患者、86%的不适合患者获得了 SVR。病毒学应答起效快（96%患者第 4 周时 HCV RNA <LLOQ）。既往应答不佳者和干扰素不耐受/不适合人群中，不同性别、年龄、基线 HCV RNA 水平、IL28B 等位基因状态、有无肝硬化之间的病毒学应答无差异。65 岁或以上的患者中 91%（81/89）获得 SVR，75 岁或以上的患者中 100%（4/4）获得 SVR。

AI447031 研究是一项在日本人中进行 3 期开放对照研究，基因 1b 型慢性丙型肝炎病毒感染初治患者应用盐酸达拉他韦片联合阿舒瑞韦软胶囊治疗，或应用 telaprevir+聚乙二醇干扰素 α -2b/利巴韦林联合治疗持续 24 周。盐酸达拉他韦片联合阿舒瑞韦软胶囊组和 telaprevir+聚乙二醇干扰素+利巴韦林组的 SVR12 率（治疗后随访 12 周，HCV RNA <LLOQ TD 或 TND）分别为 89%（106/119）和 62%（69/111）。盐酸达拉他韦片联合阿舒瑞韦软胶囊的 SVR 率受基线 NS5A 基因多态性存在的影响（见表 17）。

同样在这项研究中，以前接受含IFN方案治疗复发的慢性丙型肝炎患者接受盐酸达拉他韦片联合阿舒瑞韦软胶囊治疗持续24周。复发者的SVR12率为96%（21/22）。

表 17：AI447031 中基因 1b 型慢性丙型肝炎患者应用盐酸达拉他韦片联合阿舒瑞韦软胶囊的治疗结局

治疗结局	初治患者 n=119	复发者 n=22
SVR12		
全部	89% (106/119)	96% (21/22)
含 Y93H 或 L31F/I/M/V	52% (11/21)	50% (1/2)
不含 Y93H 或 L31F/I/M/V	97% (95/98)	100% (20/20)
肝硬化 ^a	100% (6/6)	N/A
非肝硬化	88% (91/104)	N/A
未获得 SVR 患者的结局		
治疗中病毒学失败	3% (4/119)	0
复发	8% (6/115)	5% (1/22)

^a Fibrotest 评分表明晚期纤维化/肝硬化（METAVIR F4）

基因1a型慢性丙型肝炎

一项盐酸达拉他韦片联合阿舒瑞韦软胶囊24周治疗慢性基因1型慢性丙型肝炎患者（既往聚乙二醇干扰素α+利巴韦林治疗无应答）的研究中，9名基因1a型慢性丙型肝炎患者中的2名患者（22%）在治疗后第24周末检测到HCV RNA。

盐酸达拉他韦片联合索磷布韦

AI444040 研究纳入了 211 名基因 1 型、2 型或 3 型慢性丙型肝炎非肝硬化患者，这些患者接受盐酸达拉他韦片 60 mg 每日一次和索磷布韦 400 mg 每日一次，加或不加利巴韦林治疗 12 周或 24 周。167 名基因 1 型慢性丙型肝炎患者中，126 名为初治患者，41 名为蛋白酶抑制剂（PI）方案（Boceprevir 或 Telaprevir）治疗失败患者。所有 44 名基因 2 型或 3 型慢性丙型肝炎患者均为初治患者。211 名患者的中位年龄是 54 岁（范围：20-70）；53%是男性；83%是白人；12%是黑人；2%是亚洲人。82 名基因 1 型慢性丙型肝炎初治患者的治疗时间是 12 周，其他 129 名患者（基因 1 型、2 型或 3 型初治患者以及基因 1 型既往 PI 治疗失败的患者）的治疗时间是 24 周，所有患者均观察至治疗后 48 周。所有 211 名患者的 FibroTest（一种经过验证的评价肝纤维化状态的非侵入性诊断方法）平均评分是 0.460（范围：0.03 到 0.89）。FibroTest 评分转换为相应 METAVIR 评分，提示所有患者中的 35%（其中 49%为既往 PI 治疗失败患者，30%为基因 2 型或 3 型患者）有 F3 或

更严重的肝纤维化。这项研究中大部分患者为 IL-28B rs12979860 非 CC 基因型（71%，其中 98%为既往 PI 治疗失败患者）。

99%的基因 1 型慢性丙型肝炎患者获得了 SVR，96%的基因 2 型患者获得 SVR，89%的基因 3 型患者获得 SVR。快速应答（97%以上患者在第 4 周达到 HCV RNA<LLOQ），且不受慢性丙型肝炎亚型（1a/1b）、IL28B 基因型或利巴韦林使用情况的影响。接受 12 周治疗的基因 1 型慢性丙型肝炎初治患者与接受 24 周治疗患者应答率相似。

AI444040 研究中的 SVR 结果和未获得 SVR 患者的结局按患者人群列于表 18。

表 18：基因 1 型、2 型或 3 型慢性丙型肝炎患者盐酸达拉他韦片 + 索磷布韦（加或不加利巴韦林）治疗结果

治疗结果	基因 1 型		基因 2 型	基因 3 型
	初治 n=126	既往 Telaprevir 或 Boceprevir 治 疗失败 n=41	初治 n=26	初治 n=18
SVR^a	99% (125/126)	100% (41/41)	96% (25/26)	89% (16/18)
≥ F3 肝纤维化	100% (41/41)	100% (20/20)	100% (8/8)	100% (5/5)
未获得 SVR 患者的 结局				
病毒学突破	0	0	0	6% (1/18)
复发	0	0	0	6% (1/16)
缺失治疗后数据	1% (1/126)	0	4% (1/26)	0

a AI444040 研究中，31 名受试者接受了 7 天索磷布韦单一疗法导入期。除外这些受试者，初治受试者 SVR 率为：基因 1 型慢性丙型肝炎 99%（110/111），基因 2 型慢性丙型肝炎 94%（16/17），基因 3 型慢性丙型肝炎 100%（11/11）。

ALLY-3（AI444218 研究）是一项盐酸达拉他韦片联合索磷布韦的开放性试验，包括 152 名基因 3 型慢性丙型肝炎代偿性肝病的初治患者（n=101）或经治患者（n=51）。经治患者大多是既往聚乙醇干扰素/利巴韦林治疗失败者，但有 7 名患者既往接受过索磷布韦方案治疗，2 名患者接受过含研究性环孢素抑制剂 alisporivir 方案治疗。患者接受盐酸达拉他韦片 60 mg 和索磷布韦 400 mg 每日一次持续 12 周治疗并在治疗后观察至 24 周。

ALLY-3 (AI444218) 中 152 位治疗患者中位年龄是 55 岁 (范围: 24-73); 59%为男性; 90%是白人, 5%是亚洲人, 4%是黑人。大多数患者 (71%) 基线 HCV RNA 水平大于或等于 800,000 IU/mL; 21%患者为代偿期肝硬化, 20%为 F4 期纤维化 (根据 FibroTest 结果), 40%是 IL28B rs12979860 CC 基因型。

研究 ALLY-3 中的 SVR 结果和未获得 SVR 患者结局按患者人群列于表 19。

表 19: ALLY-3 中 (AI444218) 基因 3 型慢性丙型肝炎患者应用盐酸达拉他韦片联合索磷布韦治疗结果

治疗结果	初治 n=101	经治 n=51	总计 n=152
SVR12			
全部	90% (91/101)	86% (44/51)	89% (135/152)
肝硬化 ^a	58% (11/19)	69% (9/13)	63% (20/32)
非肝硬化 ^a	97% (73/75)	94% (32/34)	96% (105/109)
未获得 SVR12 受试者的结果			
治疗中病毒学失败 ^b	1% (1/101)	0	0.7% (1/152)
复发	9% (9/100)	14% (7/51)	11% (16/151)

^a 11 名患者的肝硬化状态缺失或不确定。

^b 1 名患者在治疗结束时可检测到 HCV RNA。

不同年龄、种族、性别、IL28B 等位基因状态或 HCV RNA 基线水平患者的 SVR12 率相当。

ALLY-2 (AI444216 研究) 是一项开放性试验, 包括 153 名 HCV/HIV 合并感染患者, 接受盐酸达拉他韦片和索磷布韦治疗 12 周。基因 1 型、2 型、3 型、4 型、5 型或 6 型慢性丙型肝炎患者可入选, 包括慢性丙型肝炎初治患者 (n=101) 和慢性丙型肝炎经治患者 (n=52)。盐酸达拉他韦的剂量是 60 mg 每日一次 (根据合并使用的抗逆转录病毒药物进行剂量调整), 索磷布韦的剂量是 400 mg 每日一次。

153 名治疗患者中位年龄是 53 岁 (范围: 24-71); 88%是男性; 63%是白人, 33%是黑人, 1%是亚洲人。68%患者为基因 1a 型慢性丙型肝炎, 15%为基因 1b 型, 8%为基因 2 型, 7%为基因 3 型, 2%为基因 4 型。大多数患者 (80%) 基线 HCV RNA 水平大于或等于 800,000 IU/mL; 16%患者有代偿期肝硬化, 27%是 IL28B rs12979860 CC 基因型。合用的 HIV 治疗包括: 46%患者应用以 PI 为基础治疗方案 (地瑞那韦+利托那韦、阿扎那韦+利托那韦或洛匹那韦/利托那韦)、26%患者应用以 NNRTI 为基础治疗方案 (依法韦仑、奈韦拉平或利匹韦林)、26%患者应用以整合酶抑制剂为基础的治疗方案 (雷特格韦或度鲁特韦)、1%患者应用核苷方案 (阿巴卡韦+恩曲他滨+齐多夫定)。2 名患者没有联合 HIV 治疗。

ALLY-2 (AI444216) 中的 SVR 结果和未获得 SVR 患者结局按患者人群列于表 20。

表 20: ALLY-2 (AI444216) 中基因 3 型慢性丙型肝炎患者应用盐酸达拉他韦片联合索磷布韦治疗结果

	初治 n=101	经治 ^a n=52
SVR12	97% (98/101)	98% (51/52)
肝硬化 ^{b, c}	89% (8/9)	93% (14/15)
非肝硬化 ^c	98% (88/90)	100% (34/34)
基因 1 型	96% (80/83)	98% (43/44)
1a	96% (68/71)	97% (32/33)
1b	100% (12/12)	100% (11/11)
基因 2 型	100% (11/11)	100% (2/2)
基因 3 型	100% (6/6)	100% (4/4)
基因 4 型	100% (1/1)	100% (2/2)
未获得 SVR12 受试者的结果		
治疗中病毒学失败 ^d	1% (1/101)	0
复发	1% (1/100)	2% (1/52)
治疗后数据缺失	1% (1/101)	0

^a 49 名患者的既往治疗为干扰素，3 名患者的既往治疗为索磷布韦和利巴韦林。

^b 基因 1 型慢性丙型肝炎患者中 22/127 伴肝硬化，基因 2 型慢性丙型肝炎患者中 1/13 伴肝硬化，基因 3 型慢性丙型肝炎患者中 1/10 伴肝硬化，基因 4 型无肝硬化患者。

^c 5 名患者的肝硬化状态未确定。

^d 1 名患者在治疗结束时 HCV RNA 可测。

不论应用何种联合抗逆转录病毒治疗 (CART)，SVR12 率均较高。接受以 PI 为基础方案的慢性丙型肝炎初治患者 SVR12 为 98% (46/47)、接受以 NNRTI 为基础方案的患者为 100% (28/28)、接受以整合酶抑制剂为基础方案的患者为 92% (23/25)，以及 1 名没有接受合用抗逆转录病毒治疗患者获得 SVR。接受以 PI 为基础方案的慢性丙型肝炎经治患者为 96% (22/23)、接受 NNRTI 方案患者为 100% (12/12)、接受以整合酶抑制剂为基础方案的患者 100% (14/14) 获得 SVR，而 2 名只接受核苷类似物患者和 1 名没有合用抗逆转录病毒治疗患者都获得 SVR。

不同年龄、种族、性别、IL28B 等位基因状态或基线 HCV RNA 水平患者的 SVR 率相当。

ALLY-1 (AI444215) 是一项盐酸达拉他韦片、索磷布韦和利巴韦林的开放性试验，包括 113 名慢性丙型肝炎的晚期肝硬化患者（n=60）或肝移植术后慢性丙型肝炎复发（n=53）患者。基因 1 型、2 型、3 型、4 型、5 型或 6 型慢性丙型肝炎患者均可入选。患者接受盐酸达拉他韦片 60 mg 每日一次、索磷布韦 400 mg 每日一次和利巴韦林持续治疗 12 周并在治疗后随访至 24 周。利巴韦林的推荐初始剂量是每日 600 mg 伴食物给药，根据血红蛋白和肌酐清除率检测结果进行调整。如果耐受，利巴韦林的剂量可以递增至 1000 mg/天。随访期间复发的患者再次接受 DAKLINZA、索磷布韦和利巴韦林治疗持续 24 周，随后进行另外 24 周的随访。

ALLY-1 (AI444215) 研究中 113 名治疗患者中位年龄是 59 岁（范围：19-82）；67% 患者是男性；96% 是白人，4% 是黑人和 1% 是亚洲人。大多数患者（59%）接受过治疗，大多数患者（71%）基线 HCV RNA 水平大于或等于 800,000 IU/mL。58% 患者为基因 1a 型慢性丙型肝炎，19% 为基因 1b 型，4% 为基因 2 型，15% 为基因 3 型，4% 为基因 4 型，1% 为基因 6 型。在 60 名肝硬化患者队列中，20% 是 Child-Pugh A 级，53% 是 Child-Pugh B 级，27% 是 Child-Pugh C 级。肝硬化患者队列的晚期肝病评分（MELD）中位数是 13（范围：8 到 27）。53 名移植后患者队列大多数（55%）患者有 F3 或 F4 纤维化（根据 FibroTest 结果）。所有 113 名患者中 77% 是 IL28B rs12979860 非-CC 基因型。

ALLY-1 (AI444215) 中的 SVR 结果和未获得 SVR 患者结局按患者人群列于表 21。

表 21: ALLY-1 (AI444215) 中晚期肝硬化或肝移植后慢性丙型肝炎复发患者应用盐酸达拉他韦片+索磷布韦+利巴韦林治疗结果

治疗结果	晚期肝硬化 n=60	移植后 n=53
SVR12		
全部	83% (50/60)	94% (50/53)
Child-Pugh A	92% (11/12)	
Child-Pugh B	94% (30/32)	
Child-Pugh C	56% (9/16)	
MELD 评分		
≥15	67% (14/21)	
<15	87% (34/39)	
基因 1 型 ^{a, b}	82% (37/45)	95% (39/41)
基因 2 型	80% (4/5)	-
基因 3 型	83% (5/6)	91% (10/11)
基因 4 型	100% (4/4)	-
基因 6 型	-	100% (1/1)

表 21: ALLY-1 (AI444215) 中晚期肝硬化或肝移植后慢性丙型肝炎复发患者应用盐酸达拉他韦片+索磷布韦+利巴韦林治疗结果

治疗结果	晚期肝硬化 n=60	移植后 n=53
未获得 SVR 受试者的结果		
治疗中病毒学失败 ^c	2% (1/60)	0
复发	16% (9/58)	6% (3/53)

^a 基因 1a 型：晚期肝硬化患者为 76% (26/34)，移植术后患者为 97% (30/31)。基因 1b 型：晚期肝硬化患者为 100% (11/11)，移植后患者为 90% (9/10)。

^b 基因 1 型慢性丙型肝炎晚期肝硬化患者中，Child-Pugh A 患者为 91% (10/11)、Child-Pugh B 患者为 92% (22/24)、Child-Pugh C 患者为 50% (5/10) 获得 SVR12。

^c 1 名患者治疗结束时可检测到 HCV RNA。

不同年龄、种族、性别、IL28B 等位基因状态或基线 HCV RNA 水平患者的 SVR 率相当。肝硬化队列 4 名肝细胞癌患者在治疗 1 至 71 天后进行肝移植；4 名患者中的 3 名接受了 12 周移植术后延长治疗，1 名患者在移植前治疗 23 天，没有接受延长治疗。所有 4 名患者均获得了 SVR12。

盐酸达拉他韦片联合聚乙二醇干扰素 α 和利巴韦林

在基因 1 型 (COMMAND-3 [AI444052]) 和基因 4 型 (COMMAND-4 [AI444042]) 慢性丙型肝炎初治成人患者中评价了盐酸达拉他韦片联合聚乙二醇干扰素/利巴韦林治疗慢性丙型肝炎患者的有效性和安全性。COMMAND 研究根据应答指导方案，应用盐酸达拉他韦片联合聚乙二醇干扰素/利巴韦林持续治疗 24 周或 48 周。患者接受 24 周的盐酸达拉他韦片/pegIFN/RBV。治疗 4 周和 12 周均达到 HCV RNA 不可测 (eRVR) 的患者在第 24 周完成治疗。没有在治疗 4 周和 12 周均达到 HCV RNA 不可测的患者接受额外 24 周的 pegIFN/RBV 治疗。

COMMAND-3 (AI444052 研究) 是一项患者应用盐酸达拉他韦片 60 mg 每日一次 (n=402) 或 telaprevir 750 mg 每日三次 (n=200) + pegIFN/RBV 治疗研究。

602 名治疗患者的中位年龄为 48 岁 (范围：18 至 71)；92% 是白人；5% 是黑人/非裔美国人；1% 是亚洲人。33% 患者为基因 1a 型慢性丙型肝炎，67% 为基因 1b 型慢性丙型肝炎；11% 有代偿期肝硬化，76% 为 IL-28B rs12979860 非 CC 基因型。在不同亚组中 (包括年龄、性别、基线病毒载量、肝硬化状态和 IL28B 基因型)，基因 1b 型慢性丙型肝炎患者应用盐酸达拉他韦片 + pegIFN/RBV 治疗的 SVR12 均高于应用 telaprevir + pegIFN/RBV 治疗患者 (见表 22)。

表 22: COMMAND-3 (AI444052 研究) 中基因 1 型慢性丙型肝炎初治患者应用盐酸达拉他韦片联合聚乙二醇干扰素 α /利巴韦林治疗结果相对于 telaprevir 联合聚乙二醇干扰素 α /利巴韦林治疗结果

参数	基因 1b 型慢性丙型肝炎		基因 1a 型慢性丙型肝炎	
	盐酸达拉他韦片 +pegIFN/RBV n=268	Telaprevir + pegIFN/RBV n=134	盐酸达拉他韦片 +pegIFN/RBV n=134	Telaprevir + pegIFN/RBV n=66
SVR ^a	85% (228/268)	81% (109/134)	65 % (87/134)	70% (46/66)
肝硬化	77% (20/26)	67% (10/15)	56% (9/16)	56% (5/9)
非肝硬化	86% (208/242)	83% (99/119)	66% (78/118)	72% (41/57)
获得 eRVR	94% (189/201)	88% (86/98)	90% (65/72)	86% (31/36)
未获得 eRVR	58% (39/67)	64% (23/36)	36% (22/62)	50% (15/30)
病毒学失败				
治疗中病毒学失败	8% (21/268)	2% (3/268)	22% (29/268)	15% (10/268)
复发	5% (12/244)	15% (20/131)	9% (9/102)	6% (3/53)
治疗后第 12 周数据缺失	3% (7/244)	2% (2/131)	9% (9/102)	13% (7/53)

a 改良的意向治疗分析（治疗后第 12 周数据缺失的患者视为治疗失败）。基因 1b 型慢性丙型肝炎的 SVR 率（95%可信区间）差异（盐酸达拉他韦片/pegIFN/RBV - telaprevir/pegIFN/RBV）（主要终点）：4.3% (-3.3, 11.9)。差异的 95%置信区间的下限大于-12%表明非劣效性。

COMMAND-4 (AI444042 研究) 中治疗患者的中位年龄为 49 岁（范围：20 至 71）；77%的患者是白人；19%是黑人/非裔美国人。10%为代偿期肝硬化，75%为 IL-28B rs12979860 非 CC 基因型。AI444042 研究的治疗结果参见表 23。IL-28B CC 基因型患者 SVR12 高于非 CC 基因型患者，对于基线 HCV RNA 低于 800,000 IU/ml 的患者，所有亚组中盐酸达拉他韦片治疗患者 SVR12 均高于安慰剂治疗患者。

表 23: COMMAND-4 (AI444042 研究) 中基因 4 型慢性丙型肝炎初治患者应用盐酸达拉他韦联合聚乙二醇干扰素 α /利巴韦林的治疗结果

	盐酸达拉他韦片、聚乙二醇干扰素 α 和利巴韦林 n=82	聚乙二醇干扰素 α 和利巴韦林 n=42
SVR12 ^a	82% (67/82)	43% (18/42)
肝硬化	78% (7/9) ^b	25% (1/4)
非肝硬化	81% (56/69) ^b	45% (17/28)
病毒学失败		
治疗中病毒学失败	10% (8/82)	36% (15/42)
复发	3% (2/74)	30% (8/27)

^a 随访第 12 周数据缺失的患者如果其下一个可用 HCV RNA 值 <LLOQ, 则认为是应答者。

^b 盐酸达拉他韦片+聚乙二醇干扰素 α /利巴韦林组有 4 名患者未报告肝硬化状态。

长期随访

在评价2期和3期研究中盐酸达拉他韦片治疗结束后长达3年的应答持久性方面, 正在进行中的随访研究数据有限。盐酸达拉他韦片联合阿舒瑞韦软胶囊治疗获得SVR12的224名患者中(获得SVR12之后随访中位时间约为8.5个月), 1(<1%)名出现复发。盐酸达拉他韦片联合索磷布韦($\pm$ 利巴韦林)获得SVR12的28名患者中没有出现复发, 获得SVR12后的随访中位时间约为14.5个月。盐酸达拉他韦片联合聚乙二醇干扰素 α /利巴韦林获得SVR12的194名患者中4(2%)名患者复发, 获得SVR12后的随访中位时间约为22个月。

【药理毒理】

作用机制

盐酸达拉他韦是NS5A抑制剂, NS5A是一种多功能蛋白, 是HCV复制复合体的基本组成部分。盐酸达拉他韦能抑制病毒RNA复制和病毒粒子组装。体外和计算机建模数据表明, 盐酸达拉他韦与蛋白质区域1内N-端相互作用, 可导致结构扭曲, 从而干扰NS5A功能。

抗病毒活性

盐酸达拉他韦是一种编码来自 HCV 基因 1-6 型临床分离株的 NS5A 序列全长/嵌合复制子抑制剂。对于未检测到与盐酸达拉他韦耐药相关的 NS5A 中 28、30、31 或 93 氨基酸位点多态性的基因 1a 型、1b 型、2 型、3 型和 4 型受试者衍生 NS5A 序列杂交复制子, 盐酸达拉他韦抑制作用的中位 EC₅₀ 值分别为 0.008 nM (范围 0.002-0.03 nM, n=35)、0.002 nM (范围 0.0007-0.006 nM, n=30)、0.008 nM (范围 0.005-0.02 nM, n=5)、0.2 nM (范围 0.006-3.2 nM, n=17) 和 0.003 nM

（范围 0.001-0.007 nM，n=4）。对于含有与耐药相关的 28、30、31 或 93 氨基酸位点多态性的基因 1a 型、1b 型、2 型、3 型和 4 型受试者衍生复制子，盐酸达拉他韦抑制活性降低，中位 EC₅₀ 值分别为 76 nM（范围 4.6-2409 nM，n=5）、0.05 nM（范围 0.002-10 nM，n=12）、17.5 nM（范围 0.3-60 nM，n=16）、1835 nM（范围 1.3->5000 nM，n=8）和 0.035 nM（范围 0.007-158 nM，n=10）。

对于基因5型受试者衍生NS5A杂交复制子，盐酸达拉他韦的中位EC₅₀值为 0.004 nM（范围0.003-0.019 nM，n=3），而抑制单一HCV基因6型衍生复制子的 EC₅₀值为0.054 nM。

在采用基于HCV复制子系统的细胞培养联合抗病毒活性研究中，盐酸达拉他韦显示与干扰素α、HCV NS3蛋白酶抑制剂、HCV NS5B核苷类似物和HCV NS5B非核苷抑制剂有叠加协同作用。

药效学

在一项 56 名健康受试者随机、部分盲法、安慰剂对照、阳性对照、完全 QT 研究中评估了盐酸达拉他韦 60mg 和 180mg 对 QTc 间期的影响。单次给药盐酸达拉他韦 60mg 或 180mg 对 QTc 间期（采用 Fridericia 法校正（QTcF））没有产生具有临床意义的影响。盐酸达拉他韦的血浆浓度增加与 QTc 间期变化之间无有意义的关系。预期盐酸达拉他韦 180mg 剂量能够达到临床预期的最高血浆浓度。

耐药性

细胞培养

在基于细胞的复制子系统中选择出与 HCV 基因 1-6 型中盐酸达拉他韦耐药的氨基酸置换，并且在 NS5A 的 N-末端 100 个氨基酸区域中观察到这些置换。稳定的基因 1a 型复制子细胞系的表型分析显示，含有 M28T、Q30H、Q30R、L31V 和 Y93C 置换的基因 1a 型变异株复制子对盐酸达拉他韦的敏感性降低≥500 倍。有 L31M/Y93H 和 L31V/Y93H 联合置换的基因 1b 型对盐酸达拉他韦的敏感性降低>8000 倍。有 F28S、C92R 和 Y93H 置换的基因 2a 型对盐酸达拉他韦的敏感性降低≥470 倍；而有 Y93H 置换的基因 3a 型对盐酸达拉他韦的敏感性降低 2738 倍。有 R30G/S 或 L30H/R 或 Y93H/R 的基因 4a 型复制子对盐酸达拉他韦的敏感性降低≥143 倍。有 L31F/K56R 和 L31V/K56R 联合置换的基因 5a 型对盐酸达拉他韦的敏感性降低>6000 倍。有 L31M、P32L、P32S 和 T58N 置换的基因 6a 型对盐酸达拉他韦的敏感性降低≥382 倍。

交叉耐药性

含有盐酸达拉他韦相关耐药变异的 HCV 复制子对于干扰素 α 和其他作用机制不同的抗 HCV 药物，如 NS3 蛋白酶和 NS5B 聚合酶抑制剂（核苷和非核苷）仍然保持完全的敏感性。

临床研究

基线 HCV 多态性对治疗应答的影响

进行了探索性分析以评估天然存在的基线 NS5A 氨基酸置换（多态性）与治疗结果之间的关系。NS5A 多态性的影响具有方案特异性。

盐酸达拉他韦片联合阿舒瑞韦软胶囊

在两项 3 期临床研究 HALLMARK ASIA（AI447036）和 AI447114 的 312 名确认基因 1b 型慢性丙型肝炎病毒感染且有 NS5A 序列数据的患者中（其中 158 名对干扰素 α 不耐受或不适合的患者，以及 154 名初治患者），基线 L31F/I/M/V 或 Y93H 位点 NS5A 多态性的发生率为 12%（36/312）；~1%（3/312 名）的患者有含 L31M/V、无 Y93H 的病毒，以及 11%（34/312）的患者有含 Y93H 而无 L31M/V 的病毒。26 名病毒学失败且有基线 NS5A 序列数据的受试者中，4%（1/26）有单独 L31M、69%（18/26）有单独 Y93H。

在基线检测到病毒 L31（M/V）或 Y93（H）位点处 NS5A 多态性的患者中，阿舒瑞韦软胶囊和盐酸达拉他韦片的疗效降低：有病毒 L31M 或 Y93H 多态性的患者总体 SVR 率为 47%（17/36），而未观察到 L31M 或 Y93H 多态性的患者中总体 SVR 率为 98%（269/276），见【临床试验】。

初治和经治基因 1b 型 HCV 感染患者 2/3 期全球临床研究的汇总分析显示，在基线病毒的 L31（F, I, M 或 V）或 Y93（H）位点检测到 NS5A 多态性的患者中，盐酸达拉他韦片联合阿舒瑞韦软胶囊的疗效降低。2/3 期全球临床研究中，病毒存在 L31F/I/M/V 或 Y93H 多态性患者的总体 SVR 率为 42%（59/142），而未观察到 L31F/I/M/V 和 Y93H 多态性患者的总体 SVR 率是 93%（792/850），见【临床试验】。

参加 2/3 期全球临床研究有可用 NS5A 序列数据的 992 名基因 1b 型 HCV 感染患者中，基线时具有 L31F/I/M/V 或 Y93H 的 NS5A 多态性的发生率为 14%（142/992）；4% 患者（38/992）有 L31F/I/M/V 而无 Y93H，10%（99/992）患者有 Y93H 而无 L31F/I/M/V，0.5%（5/992）患者有 L31F/I/M/V+Y93H 联合变异的病毒。在 141 名有基线 NS5A 序列数据的病毒学失败患者中，15%（21/141）仅有 L31F/I/M/V，41%（58/141）仅有 Y93H，3%（4/141）有 L31F/I/M/V+Y93H。

盐酸达拉他韦片联合索磷布韦

2 期和 3 期研究汇总分析显示（患者应用盐酸达拉他韦片和索磷布韦加或不加利巴韦林持续治疗 12 周或 24 周），在有可用基线 NS5A 序列的 19%（116/605）患者（32/295 名基因 1a 型、15/75 名基因 1b 型、33/36 名基因 2 型、31/192 名基因 3 型、4/6 名基因 4 型和 1/1 名基因 6 型）中，检测到基线盐酸达拉他韦片耐药相关氨基酸位点（28、30、31 或 93）NS5A 多态性。这些 NS5A 多态性在基因 1a 型患者中包括 M28T/V、Q30E/H/L/R、L31M 或 Y93C/H/L/N/S；基因 1b 型患者中包括 R30K/M/Q、L31M 或 Y93H；基因 2 型患者中包括 F28L 或 L31M；在基因 3 型患者中包括 M28V、A30E/K/S/T/V、L31M 或 Y93H；基因 4 型患者中包括 L28M 或 L30R；基因 6 型患者中包括 F28M/V 和 R30S。

总体上，有和无基线 28、30、31 或 93 位点 NS5A 多态性患者的 SVR12 率分别为 88%（102/116）和 96%（469/489）（见表 24）。非肝硬化患者中有和无基线 NS5A 多态性患者 SVR12 率较高：分别为 95%（83/87）和 99%（350/353）。肝硬化患者中有和无基线 NS5A 多态性患者 SVR12 率分别为 53%（11/21）和 85%（77/91）。10 名失败的肝硬化患者基线 NS5A 多态性：基因 1a 型患者为 M28T（n=1）、L31M（n=2，都为 Child-Pugh B）和 Y93N（n=1）；基因 3 型患者为 A30K（n=1）、Y93H（n=3）和 A30T（n=1）；基因 2 型患者为 L31M（n=1，Child-Pugh C）。所有描述的基因 1a 型、基因 2 型和基因 3 型 NS5A 区域的置换体外都引起盐酸达拉他韦活性降低 100 倍以上，除了仅在基线时检测到而失败时未检测到的 A30T。14 名失败时未检测到基线 NS5A 多态性肝硬化患者中，有 6 名患者为 Child-Pugh C 级。

基于对所有人群的测序，在 2 期或 3 期研究所有患者基线 NS5B 序列中未检测到索磷布韦耐药相关置换 S282T。

表 24：有/无基线肝硬化患者应用盐酸达拉他韦片 + 索磷布韦加或不加利巴韦林治疗 12 或 24 周时基线 NS5A 多态性（氨基酸氨基位点 28、30、31 或 93）对 SVR12 应答的影响

	有 NS5A 序列患者的 SVR12 率	
	检测到基线 NS5A 多态性 ^a	无基线 NS5A 多态性
总计 ^a	88% (104/118)	96% (469/489)
有肝硬化患者	57% (13/23)	85% (77/91)
基因 1a 型	33% (2/6)	88% (42/48)
基因 1b 型	0	100% (12/12)
基因 2 型	83% (5/6)	0

表 24：有/无基线肝硬化患者应用盐酸达拉他韦片 + 索磷布韦加或不加利巴韦林治疗 12 或 24 周时基线 NS5A 多态性（氨基酸氨基酸位点 28、30、31 或 93）对 SVR12 应答的影响

	有 NS5A 序列患者的 SVR12 率	
	检测到基线 NS5A 多态性 ^a	无基线 NS5A 多态性
基因 3 型	29% (3/8) ^a	73% (22/30)
基因 4 型	100% (3/3) ^a	100% (1/1)
无肝硬化患者	95% (83/87)	99% (350/353)
基因 1a 型	100% (24/24)	100% (186/186)
基因 1b 型	100% (11/11)	100% (42/42)
基因 2 型	100% (27/27)	100% (3/3)
基因 3 型	83% (19/23)	98% (118/121)
基因 4 型	100% (2/2)	100% (1/1)

a. 对于 53 名接受盐酸达拉他韦片 + 索磷布韦加或不加利巴韦林治疗 12 周的肝移植后患者，存在基线 NS5A 多态性（28、30、31 或 93）不影响应答率，因为有这些多态性的所有患者（n=8）都获得 SVR12。表格的总计中包括了该患者人群，但没有包括在有和无肝硬化患者中。

盐酸达拉他韦片、聚乙二醇干扰素 α 和利巴韦林

7%（9/125）的基因 1a 型 HCV、16%（8/50）的基因 1b 型 HCV、63%（59/94）的基因 4 型初治患者中观察到了已知在体外导致盐酸达拉他韦片敏感性下降的治疗前 NS5A 多态性（基因 1a 型：M28T，Q30H/R，L31M/V，Y93H/N；基因 1b 型：L31M，Y93C/H；基因 4 型：L28M，L30C/R，M31V）。有这些治疗前 NS5A 耐药相关多态性患者大多数获得了 SVR [56%（5/9）基因 1a 型，75%（6/8）基因 1b 型，83%（49/59）基因 4 型]。

未获得 SVR 患者中治疗后出现的耐药相关变异

盐酸达拉他韦片联合阿舒瑞韦软胶囊

在两项在亚洲人群开展的 3 期临床研究中，干扰素 α 治疗不耐受或不合适的 (AI447036) 或初治的 (AI447114) 基因 1b 型 HCV 感染患者接受盐酸达拉他韦片联合应用阿舒瑞韦软胶囊治疗的分析显示，出现病毒学失败的患者 100%（26/26）检测到治疗中病毒 NS5A 氨基酸置换，并有耐药数据（见表 25）。所有这些患者

（26/26，100%）在病毒 NS5A 氨基酸位点 L31 和/或 Y93 处出现治疗中置换，且大多数（88%，23/26）在 NS3 氨基酸位点 D168 处出现治疗中置换。

表 25：HALLMARK ASIA（AI447036）和 AI447114 研究的治疗中氨基酸置换：盐酸达拉他韦片 + 阿舒瑞韦软胶囊治疗未获得 SVR12 的受试者

分类 (%，n)	AI447036	AI447114
	基因 1b 型 N = 13 ^a	基因 1b 型 N = 13 ^b
有 NS5A 和 NS3 序列数据，但未获得 SVR12 的受试者	13	13
NS5A 位点 31、93 处治疗中 NS5A 置换	100% (13/13)	100% (13/13)
L31: F、M、V	92% (12/13)	92% (12/13)
Y93H	23% (3/13)	39% (5/13)
L31: F, M, V 和 Y93H	15% (2/13)	31% (4/13)
NS3 位点 56、155、168 处治疗中 NS3 置换：	100% (13/13)	85% (11/13) ^c
Y56: H	23% (3/13)	15% (2/13)
R155: Q	8% (1/13)	8% (1/13)
D168: A、E、H, N、T、V、Y	100% (13/13)	77% (10/13)

^a 1例患者因发生严重不良事件（Adams-Stokes 综合征、心律失常和冠状动脉疾病）于第25天死亡。该患者被视为非病毒学失败，并且未将其纳入耐药性分析。

^b 一名有基线NS5A-Y93H的受试者在前3周（18天）给药期间过量服用DCV（剩余2片，而不是16片），而未按规定频次服用ASV（剩余46片，而不是32片），表明该受试者在此期间接受了非最佳剂量的ASV。

^c 一例患者基线时检测出NS3-D168E和 NS5A-Y93H，治疗中未出现ASV耐药相关置换。

应用盐酸达拉他韦片联合阿舒瑞韦软胶囊治疗的基因 1b 型慢性丙型肝炎患者的汇总分析[来自 AI447011、AI447017、AI447031、HALLMARK NIPPON（AI447026）和 HALLMARK DUAL（AI447028）研究]显示，132 名出现病毒学失败且有可用耐药数据患者中 131（99%）名检测到治疗后出现的 NS5A 氨基酸

置换（见表 26）。这些患者中的大多数（119/132，90%）都有治疗后出现的 NS5A L31 和/或 Y93 位点氨基酸置换。135 名有可用 NS5A 和 NS3 耐药数据的患者中，108（80%）名患者检测到 NS3 上 D168 位点和 NS5A 上 L31 加 Y93 位点的联合置换。

表 26：盐酸达拉他韦片 + 阿舒瑞韦软胶囊 2 期和 3 期临床研究中未获得 SVR12 的患者汇总数据中治疗后出现的 NS5A 氨基酸置换：

分类 (%，n)	盐酸达拉他韦片 + 阿舒瑞韦软胶囊
	基因 1b 型
未获得 SVR12 且在基线和治疗失败时有 NS5A 序列数据的受试者	n=132
在 NS5A 上第 28、29、30、31、32、58、62、93 位点的置换	98% (130/132)
L31: F、I、L、M、V	69% (91/132)
Y93: C、H、N	48% (64/132)
Y93H	46% (61/132)
L31X 和 Y93X ^a	27% (36/132)
L28M/T、P29S/缺失、R30G/H/P/Q、Q54H/Y、P32F/L/缺失、P58A/G/S 或 Q62D/E ^b	少于 10%

a. X 代表 L31F、I、M或V和Y93H或N。

b. 基因1a型受试者治疗中出现NS5A M28T置换的发生率小于10%。

盐酸达拉他韦片联合索磷布韦

在 2 期或 3 期研究汇总分析中（629 名患者接受盐酸达拉他韦片联合索磷布韦加或不加利巴韦林治疗 12 周或 24 周），其中 36 名患者由于病毒学失败或提前终止研究且 HCV RNA 值大于 1000 IU/ml 而进行了耐药分析。表 27 报告了观察到的治疗中 NS5A 耐药相关置换。

表 27：未获得 SVR12 的基因 1 型至 3 型 HCV 感染受试者治疗中或随访期间新出现的 HCV NS5A 置换总结

分类/置换，n (%)	基因 1a 型	基因 1b 型	基因 2 型	基因 3 型
	n=301	n=79	n=44	n=197
无应答者（未获得 SVR12）	14*	1	2*	21**
有基线和基线后序列	12	1	1	20

表 27：未获得 SVR12 的基因 1 型至 3 型 HCV 感染受试者治疗中或随访期间新出现的 HCV NS5A 置换总结

分类/置换, n (%)	基因 1a 型 n=301	基因 1b 型 n=79	基因 2 型 n=44	基因 3 型 n=197
出现 NS5A RAS***	83% (10/12)	100% (1/1)	0	80% (16/20)
M28: T	17% (2/12)	--	--	0
Q30: H, K, R	75% (9/12)	--	--	--
L31: I, M, V	17% (2/12)	0	0	5% (1/20)
P32-删失	0	100% (1/1)	0	0
H58: D, P	17% (2/12)	--	--	--
S62: L	--	--	--	10% (2/20)
Y93: C, H, N	17% (2/10)	0	0	55% (11/20)

* 一名患者失访

** 一名患者考虑为获得 SVR 的给药方案失败（非 SVR）

*** 在氨基酸位点 28、29、30、31、32、58、62、92 和 93 监测 NS5A 耐药相关置换（RAS）

只有 1 名非 SVR12 基因 3 型 HCV 感染患者出现与索磷布韦耐药相关置换 S282T。

盐酸达拉他韦片联合聚乙二醇干扰素 α 和利巴韦林

在治疗失败的210名（其中153名基因1a型，57名基因1b型）初治患者和既往无应答者中，大部分出现了NS5A耐药相关置换（91% [139/153名]基因1a型，86% [49/57名]基因1b型）。最常检测到的NS5A置换位点包括Q30E或Q30R结合L31M。大多数基因1a型失败者可在Q30处检测到NS5A置换（91%，127/139名患者），大多数基因1b型失败者可在L31（76%，37/49名）和/或Y93H（69%，34/49名）检测到NS5A置换。74% (36/49) 的患者在治疗失败时检测到NS5A联合突变：69% (25/36) 的患者L31M/V-Y93H均为治疗过程中出现的，31% (11/36名) 的患者一个位点的置换是治疗过程中出现的，而另一个位点的置换在治疗前即存在。

耐药相关置换的持久性

一项进行中的观察性长期随访研究正在评价盐酸达拉他韦片耐药置换的持久性，截至目前，仅有对于盐酸达拉他韦片与聚乙二醇干扰素/利巴韦林和/或 NS3 蛋白酶抑制剂阿舒瑞韦软胶囊联合应用的一次期中分析。观察到各基因型的 NS5A 的耐药相关置换均可持续至治疗后>2 年，然而，也观察到了 NS5A 耐药相关置换的部分替代。存在盐酸达拉他韦耐药变异病毒的长期临床影响尚不清楚。

致癌性、致突变、生育力损伤

小鼠的 AUC 值达人体推荐剂量 AUC 值的 8.7 倍或大鼠的 AUC 值达人体推荐剂量 AUC 值的 4.7 倍时，盐酸达拉他韦均不具有致癌性。体外致突变（Ames）检测、中国仓鼠卵巢细胞中哺乳动物突变检测，或大鼠体内口服微核研究中，均未观察到致突变或致染色体断裂的证据。

任何研究剂量水平的盐酸达拉他韦对雄性或雌性大鼠的生育能力均无影响。雌性未受影响的最高 AUC 值是 18 倍人体推荐剂量 AUC。雄性大鼠中，对生殖终点的影响仅限于 200 mg/kg/day 剂量水平的前列腺/精囊重量减轻，畸形精子略微增加；但是，既没有观察到不利的生育力影响，也没有影响有活力的精子数量。雄性中这一剂量水平的 AUC 是人体推荐剂量 AUC 的 19 倍。

动物毒理学

幼年大鼠给药盐酸达拉他韦 10 周的毒性特征与成年大鼠中观察到的相似。研究最高剂量水平伴肾上腺肥大，AUC 值是人体推荐剂量 AUC 的 7.8 倍。幼年大鼠中未观察到不良效应水平（NOAEL）的 AUC 值是人体推荐剂量 AUC 的 3.1 倍。

【药代动力学】

在健康成年人受试者和慢性丙型肝炎受试者中评价了盐酸达拉他韦的药代动力学特性。HCV 感染的受试者中，盐酸达拉他韦 60mg 每日一次联合聚乙二醇干扰素 α /利巴韦林后，盐酸达拉他韦的 C_{max} 几何平均值（CV%）为 1156（30.4）ng/ml， AUC_{0-24h} 为 12175（37.2）ng·h/ml， C_{min} 为 221（54.4）ng/mL。

吸收和生物利用度

多次口服给药盐酸达拉他韦片易于吸收，1 到 2 小时之间达到血浆峰浓度。盐酸达拉他韦的 C_{max} 、AUC 和 C_{min} 以剂量比例的方式增加。每日给药一次在 4 天后达到稳态。盐酸达拉他韦 60mg 剂量水平在健康受试者和 HCV 感染受试者之间的暴露量相似。

人 Caco-2 细胞的体外研究表明，盐酸达拉他韦是一种 P-gp 底物。片剂剂型的绝对生物利用度是 67%。

食物对口服吸收的影响

与空腹状态给药相比，健康受试者于高脂肪餐（约 1000 kcal，约 50%源于脂肪）后给药盐酸达拉他韦 60mg 片剂，盐酸达拉他韦的 C_{max} 和 AUC 分别下降了 28%和 23%。清淡食物（约 275 kcal，大约 15%来源于脂肪）后给药盐酸达拉他韦 60mg 片剂，其暴露量没有降低。

分布

稳态下，所研究剂量范围内（1mg 到 100mg），HCV 感染受试者中盐酸达拉他韦的蛋白结合率大约为 99%，没有剂量依赖性。受试者口服给药盐酸达拉他韦

60mg 片剂后静脉内给药 [^{13}C , ^{15}N]-盐酸达拉他韦 100 μg ，估算的稳态分布容积为 47L。体外研究表明盐酸达拉他韦主动和被动转运入肝细胞，其中主动转运占主导。主动转运经 OCT1 和其他未确定的摄取转运蛋白介导，但不包括有机阴离子转运蛋白（OAT）2、牛磺胆酸盐协同转运多肽（NTCP）或 OATP。

代谢

体外研究表明，盐酸达拉他韦是一种 CYP3A 底物，CYP3A4 是参与代谢的主要 CYP 亚型。循环中代谢物都没有超过母药浓度 5% 的水平。

消除

健康受试者单次口服给药 ^{14}C -盐酸达拉他韦后，粪便中回收了总放射性的 88%（53% 为原型药物），6.6% 经尿液排泄（主要是原型药物）。HCV 感染受试者多次口服给药盐酸达拉他韦后，盐酸达拉他韦的终末消除半衰期为 12-15 小时。受试者口服盐酸达拉他韦片剂 60mg 后静脉内给药 100 μg [^{13}C , ^{15}N]-盐酸达拉他韦，总清除率是 4.24L/h。

特殊人群

肾损害

与肾功能正常的非 HCV 感染受试者[肌酐清除率（CrCL）90mL/min，使用 Cockcroft-Gault CrCL 公式]相比，CrCL 值为 60、30 和 15 mL/min 的受试者中估算盐酸达拉他韦的 AUC 分别升高 26%、60% 和 80%。与肾功能正常的受试者相比，CrCL 值为 60、30 和 15 mL/min 的受试者中估算未结合盐酸达拉他韦的 AUC 分别升高 18%、39% 和 51%。与肾功能正常的受试者相比，需要血液透析的终末期肾病受试者的盐酸达拉他韦的 AUC 升高 27%，未结合盐酸达拉他韦的 AUC 升高 20%。轻到中度肾损害慢性丙型肝炎受试者群体药代动力学分析中，CrCL 定义为具有统计学显著性意义的协变量，中度肾损害受试者暴露量更高；但该效应程度不太可能对盐酸达拉他韦的药代动力学参数产生具有临床意义的影响（见【用法用量】）。

肝损害

与没有肝损害受试者相比较，在轻度（Child-Pugh A）、中度（Child-Pugh B）和重度（Child-Pugh C）肝损害的非 HCV 感染受试者中评价了盐酸达拉他韦单次给药 30mg 后的药代动力学性质。肝损害的受试者中总盐酸达拉他韦的 C_{max} 和 AUC（游离和蛋白结合药物）较低；但肝损害对盐酸达拉他韦游离血药浓度不存在具有临床意义的作用（见【用法用量】和【注意事项】）。

老年人

临床研究数据群体药代动力学分析表明，年龄对盐酸达拉他韦片的药代动力学没有显著影响（见【老年用药】）。

儿童和青少年

在儿童患者中尚未评价盐酸达拉他韦片的药代动力学（见【儿童用药】）。

性别

临床研究数据群体药代动力学分析表明，性别是对盐酸达拉他韦的表观口服清除率（CL/F）具有显著性统计学意义的协变量，女性受试者的 CL/F 较低，但性别对盐酸达拉他韦暴露量的影响程度不太可能具有临床意义。

种族

临床研究数据群体药代动力学分析表明，种族是对表观口服清除率（CL/F）和表观分布容积（V_c/F）具有显著性统计学意义的协变量，与白人受试者相比，黑人受试者暴露量稍高，但种族对盐酸达拉他韦暴露量的影响程度不具有临床意义。

【贮藏】

30°C以下保存

【包装】

铝塑泡罩包装，盒装，7片/盒，14片/盒

【有效期】

36个月

【执行标准】

进口药品注册标准：JX20160253

【批准文号】

进口药品注册证号：H20170242

分包装药品批准文号：国药准字J20171011

【生产企业】

生产厂：AstraZeneca Pharmaceuticals LP

4601 Highway 62 East Mount Vernon, Indiana 47620 USA UNITED STATES
（美国）

分包装厂：中美上海施贵宝制药有限公司

分包装厂地址：上海市闵行区剑川路 1315 号

邮编：200240

电话：（021）64302740；传真：（021）64301498

医学咨询电话：800-820-8790（固话）400-821-8790（手机），

周一至周五 9：00-17：00（节假日除外）。

网址：www.bms.com.cn