

核准日期： 2020年03月17日

# 索磷布韦片说明书

请仔细阅读说明书并在医生指导下使用

## 【药品名称】

通用名称：索磷布韦片

英文名称：Sofosbuvir Tablets

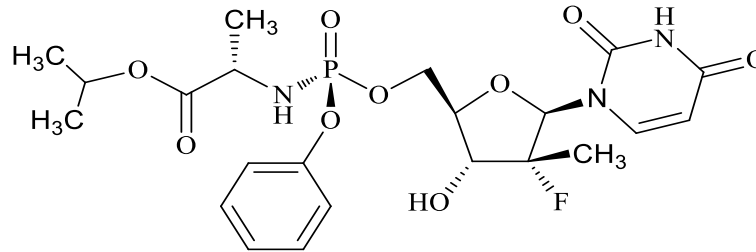
汉语拼音：Suolinbuwei Pian

## 【成份】

本品主要成份为索磷布韦。

化学名称：(S)-异丙基-2-((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-二氧-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-(苯氧基)磷基氨基)丙酸酯。

化学结构式：



分子式：C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>9</sub>P

分子量：529.45

## 【性状】

本品为黄色薄膜衣片，除去包衣后显白色或类白色。

## 【适应症】

本品适于与利巴韦林片联合使用，治疗成人慢性基因 2 型丙型肝炎病毒（HCV）感染。

本品与盐酸可洛派韦联用，治疗初治或干扰素经治的基因 1、2、3、6 型成人慢性丙型肝炎病毒（HCV）感染，可合并或不合并代偿性肝硬化。

**【规格】**

0.4g

**【用法用量】**

本品可用于慢性基因2型 HCV 感染的成人患者。

本品的治疗应由在慢性 HCV 感染患者管理方面丰富经验的医生实施并监测。

推荐剂量为每日一次，每次口服一片（0.4g/片），随食物服用。连续 12 周。

本品应与利巴韦林片合用。不推荐单药治疗。另请参阅与本品合用药品的处方信息。

与索磷布韦合用时，利巴韦林的剂量需基于体重（< 75kg=1000mg，≥75kg =1200mg），且需将此剂量分成两次随食物口服。

本品与盐酸可洛派韦合用，口服，每次一片（0.4g/片），每日一次，连续 12 周，可空腹或随餐口服；同时空腹或随餐口服盐酸可洛派韦，60mg/次，每日一次，连续 12 周。

有关与针对 HCV 的其他直接作用抗病毒药物合用的信息，请参见【注意事项】一节。

*成人剂量调整*

不建议减少索磷布韦的剂量。

如果患者出现可能与利巴韦林有关的严重不良反应，则应调整利巴韦林剂量或停药（如果合适），直至不良反应缓解或严重程度降低。表 1 提供了根据患者的血红蛋白浓度和心功能状态进行剂量调整和停药的指南。

**表1：成人中与 索磷布韦 共同给药时利巴韦林的剂量调整指南**

实验室检测值	如果出现以下情况，则将利巴韦林剂量减至600 mg/天：	如果出现以下情况则停用利巴韦林：
无心脏疾病受试者的血红蛋白水平	< 10g/dL	< 8.5g/dL
具有稳定心脏疾病史的受试者的血红蛋白水平	在任何为期 4 周的治疗中血红蛋白降幅 ≥ 2g/dL	尽管 4 周治疗中已减少剂量，但水平仍 < 12g/dL

在利巴韦林因实验室检测异常或临床表现而被停用后，可以尝试以每天 600mg 的剂量重新开始给予利巴韦林，并进一步增加剂量至每天800mg。不过，不建议将利巴韦林增加到最初指定剂量（每天 1000mg 至 1200mg）。

## 成人的停药

如果与 索磷布韦合用的其他药品被永久停用，那么也应停用索磷布韦（请参见【注意事项】）。

## 特殊患者人群

### 老年人

对于老年患者，无需调整剂量（请参见【药代动力学】）。

### 肾功能损害

对于轻度或中度肾功能损害患者，无需调整索磷布韦剂量。尚未在重度肾功能损害（肾小球滤过率估计值【eGFR】 $< 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ）患者或需要进行血液透析的终末期肾病（ESRD）患者中确定 索磷布韦 的安全性和适当剂量（请参见【药代动力学】）。

### 肝功能损害

对于轻度、中度或重度肝功能损害（Child-Pugh-Turcotte【CPT】分级为 A、B 或 C）患者，无需调整 索磷布韦 剂量（请参见【药代动力学】）。尚未确定 索磷布韦 在失代偿性肝硬化患者中的安全性和疗效。

### 等待肝移植的患者

等待肝移植的患者应依据个人状况评估用药效益与风险以此指导 索磷布韦 的用药疗程。

### 肝移植受者

在肝移植受者中，推荐 索磷布韦 与利巴韦林的合用时间为 24 周。推荐利巴韦林的起始剂量为400mg，分两次随食物口服。如果利巴韦林起始剂量的耐受性良好，可将剂量逐步上调至最高每日 1000-1200 mg（对于体重  $< 75\text{kg}$  的患者，剂量为 1000mg；对于体重  $\geq 75\text{kg}$  的患者，剂量为 1200mg）。如果利巴韦林起始剂量耐受性不良，应根据血红蛋白水平临床指征降低剂量。

### 儿童人群

尚未确定索磷布韦在儿童及 18 岁以下青少年患者中的安全性和疗效。

## 给药方法

薄膜衣片适用于口服。应指导患者将片剂整片吞下。鉴于活性成分味苦，因此不可将薄膜衣片咀嚼或碾碎服用。该片剂应随食物服用。

应指示患者如果在服药 2小时内出现呕吐，则应再服用一片。如果在服药超过 2小时后出现呕吐，则无需补服。这些建议基于索磷布韦和 GS-331007 的吸收动力学（表明大部分剂量在给药后 2 小时内吸收）而定。

如漏服一剂药物但仍在正常服药时间后 18 小时内，则应指示患者尽快服用该片剂，之后患者应在平常用药时间进行下一次服药。若已超过 18 小时，则应指示患者等至平常用药时间时进行下一次给药。应指示患者不可服用两倍剂量。

## 【不良反应】

### 国外临床研究中成人的安全性特征总结

在索磷布韦合用利巴韦林或合用聚乙二醇干扰素  $\alpha$  和利巴韦林的治疗期间，最常报告的药品不良反应与利巴韦林和聚乙二醇干扰素  $\alpha$  治疗期间的预期安全性特征一致，预期药品不良反应的频率或严重程度未增加。

不良反应的评估基于五项国外3期临床研究（包括对照研究和非对照研究）的汇总数据进行。

在接受安慰剂、12 周索磷布韦 + 利巴韦林、16 周索磷布韦 + 利巴韦林、24 周聚乙二醇干扰素  $\alpha$  + 利巴韦林和 12周索磷布韦 + 聚乙二醇干扰素  $\alpha$  + 利巴韦林治疗的受试者中，因不良反应而永久停止治疗的受试者比例分别为 1.4%、0.5%、0%、11.1% 和 2.4%。

### 国外临床研究中成人的不良反应总结表

主要对 索磷布韦 与利巴韦林的合用（并用或不并用聚乙二醇干扰素  $\alpha$ ）进行了研究。在此情况下，未发现特定发生于索磷布韦的药品不良反应。在接受索磷布韦 + 利巴韦林或索磷布韦 + 利巴韦林 + 聚乙二醇干扰素  $\alpha$  治疗的受试者中，最常发生的药品不良反应为疲劳、头痛、恶心与失眠。

在索磷布韦 + 利巴韦林或索磷布韦 + 聚乙二醇干扰素  $\alpha$  + 利巴韦林的联合治疗中，发现以下药品不良反应（表 2）。下面依据身体系统器官分类及发生频率列出了不良反应。频率规定如下：非常常见（ $\geq 1/10$ ）、常见（ $\geq 1/100$  到  $< 1/10$ ）、少见（ $\geq 1/1000$  到  $< 1/100$ ）、罕见（ $\geq 1/10000$  到  $< 1/1000$ ）或极罕见（ $< 1/10000$ ）。

表2：国外临床研究中索磷布韦 + 利巴韦林或索磷布韦 + 聚乙二醇干扰素  $\alpha$  + 利巴韦林联合治疗时报告的药品不良反应

频率	SOF <sup>a</sup> + RBV <sup>b</sup>	SOF + PEG <sup>c</sup> + RBV
<b>感染和侵染：</b>		
常见	鼻咽炎	
<b>血液及淋巴系统疾病：</b>		
非常常见	血红蛋白减少	贫血、中性粒细胞减少、淋巴细胞计数降低、血小板计数降低
常见	贫血	
<b>代谢和营养障碍：</b>		
非常常见		食欲减退
常见		体重减轻
<b>精神疾病：</b>		
非常常见	失眠	失眠
常见	抑郁	抑郁、焦虑、焦躁不安
<b>神经系统疾病：</b>		
非常常见	头痛	头晕、头痛
常见	注意力障碍	偏头痛、记忆障碍、注意力障碍
<b>眼病：</b>		
常见		视力模糊
<b>呼吸系统、胸及纵隔疾病：</b>		
非常常见		呼吸困难、咳嗽
常见	呼吸困难、劳力性呼吸困难、咳嗽	劳力性呼吸困难
<b>胃肠道疾病：</b>		
非常常见	恶心	腹泻、恶心、呕吐
常见	腹部不适、便秘、消化不良	便秘、口干、胃食管反流
<b>肝胆疾病：</b>		
非常常见	血胆红素升高	血胆红素升高
<b>皮肤及皮下组织类疾病：</b>		
非常常见		皮疹、瘙痒症
常见	脱发、皮肤干燥、瘙痒症	脱发、皮肤干燥
<b>肌肉骨骼和结缔组织疾病：</b>		
非常常见		关节痛、肌痛
常见	关节痛、背痛、肌肉痉挛、肌痛	背痛、肌肉痉挛
<b>全身性疾病和用药部位状况：</b>		
非常常见	疲劳、易怒	寒战、疲劳、流感样疾病、易怒、疼痛、发热
常见	发热、虚弱	胸痛、虚弱

a. SOF=索磷布韦；b. RBV=利巴韦林；c. PEG=聚乙二醇干扰素  $\alpha$ 。

### 慢性 HCV 感染的中国成人患者中的安全性特征总结

在感染 HCV 的中国受试者中，索磷布韦合用利巴韦林或合用聚乙二醇干扰素  $\alpha$  和利巴韦林时的安全性特征与国外 3 期临床研究中观察到的安全性特征基本相似。

在感染 HCV 的中国受试者中，因不良事件而永久停止治疗（无论因果关系如何）的受试者比例较低：在接受 12 周索磷布韦 + 利巴韦林治疗、24 周索磷布韦 + 利巴韦林治疗和 12 周索磷布韦 + 聚乙二醇干扰素  $\alpha$  + 利巴韦林治疗的受试者中，这一比例分别为 1.6% (1/64)、0.5% (1/195) 和 0.8% (1/130)。

在索磷布韦合用利巴韦林或合用聚乙二醇干扰素  $\alpha$  和利巴韦林的治疗期间，最常报告的不良事件与聚乙二醇干扰素  $\alpha$  和利巴韦林治疗期间的预期安全性特征大体一致。

在索磷布韦与利巴韦林的 12 周合用治疗期间，最常见的治疗相关不良事件如下：网织红细胞计数增加（21.9%，14/64 名受试者）、贫血（10.9%，7/64 名受试者）和血红蛋白降低（10.9%，7/64 名受试者）。

在索磷布韦与利巴韦林的 24 周合用治疗期间，最常见的治疗相关不良事件如下：网织红细胞计数增加（16.4%，32/195 名受试者）、血胆红素升高（16.9%，33/195 名受试者）和贫血（10.3%，20/195 名受试者）。

在索磷布韦与聚乙二醇干扰素  $\alpha$  和利巴韦林的 12 周合用治疗期间，最常见的治疗相关不良事件如下：发热（35.4%，46/130 名受试者）、血小板计数减少（26.9%，35/130 名受试者）、中性粒细胞计数减少（26.9%，35/130 名受试者）、白细胞计数减少（24.6%，32/130 名受试者）、白细胞减少（20.8%，27/130 名受试者）、贫血（18.5%，24/130 名受试者）、中性粒细胞减少（16.9%，22/130 名受试者）、肌痛（14.6%，19/130 名受试者）、疲劳（13.8%，18/130 名受试者）、无力（13.8%，18/130 名受试者）、血红蛋白降低（13.8%，18/130 名受试者）、头痛（13.1%，17/130 名受试者）、头晕（10.0%，13/130 名受试者）和血小板减少（10.0%，13/130 名受试者）。

## 其他特殊人群

### *HIV/HCV 合并感染*

在合并感染 HCV/HIV 的受试者中，索磷布韦 + 利巴韦林的安全性特征与 3 期临床研究中在接受索磷布韦 + 利巴韦林治疗且只感染 HCV 的受试者中观察到的安全性特征类似。

### *等待肝移植的患者*

在肝移植前的 HCV 感染成人受试者中，索磷布韦 + 利巴韦林的安全性特征与 3 期临床研究中在接受索磷布韦 + 利巴韦林治疗的受试者中观察到的安全性特征类似。

### *肝移植受者*

在存在慢性丙型肝炎病毒感染的肝移植成人受者中，索磷布韦 + 利巴韦林的安全性特征与 3 期临床研究中在接受索磷布韦和利巴韦林治疗的受试者中观察到的安全性特征类似。在研究 0126 中，治疗期间血红蛋白降低情况非常常见，32.5% 的受试者（13/40 名受试者）的血红蛋白降至  $< 10\text{g/dL}$ ，其中 1 名还降至  $< 8.5\text{g/dL}$ 。8 名受试者（20%）接受依泊汀和/或血液制品治疗。在 5 名受试者（12.5%）中因不良事件而停用、调整或中断研究药物。

## 儿童人群

索磷布韦在 12 至 < 18 岁青少年中的安全性和疗效基于一项 2 期开放标签临床试验中接受 12 周（基因 2 型患者）和 24 周（基因 3 型患者）索磷布韦 + 利巴韦林治疗的 50 名患者的数据而定。观察到的不良反应与在 索磷布韦 + 利巴韦林成人临床研究中观察到的不良反应一致（见表 2）。

## 选定不良反应的说明

### 心律失常

当索磷布韦与另一种 DAA（包括达拉他韦、西美瑞韦和来迪派韦）及合用药物胺碘酮和/或其他降低心率的药物联合使用时，观测到出现严重心动过缓和心脏传导阻滞情况（请参见【注意事项】和【药物相互作用】）。

## 疑似不良反应的报告

药品被批准上市后疑似不良反应的报告十分重要。如此可持续监测使用该药品的效益/风险平衡。在中国，要求医疗保健专业人员通过国家报告系统报告任何疑似不良反应。

### 【禁忌】

对活性成分或以下所列任一赋形剂过敏：

片芯：甘露醇、微晶纤维素、交联羧甲纤维素钠、二氧化硅、硬脂酸镁。

薄膜包衣：聚乙烯醇、二氧化钛、聚乙二醇、滑石粉、氧化铁黄。

### 与强效 P-gp 诱导剂合用

肠内强效 P-糖蛋白 (P-gp) 诱导剂类药品（利福平、利福布丁、圣约翰草 *【Hypericum perforatum】*、卡马西平、苯巴比妥和苯妥英）。联合用药会显著降低索磷布韦血浆浓度，并可能导致索磷布韦失去疗效（请参见【药物相互作用】）。

### 【注意事项】

#### 概述

不建议索磷布韦以单药治疗形式给药，应与其他药品合用来治疗丙型肝炎感染。如果与索磷布韦合用的其他药品被永久停用，那么也应停用索磷布韦（请参见【用法用量】）。在开始使用索磷布韦 治疗前，请查阅联合处方药品的处方信息。

#### 重度心动过缓和心脏传导阻滞

当索磷布韦与另一种直接作用抗病毒药（DAA，包括达拉他韦、西美瑞韦和来迪派韦）及合用药物胺碘酮（加或不加降低心率的其他药物）联合使用时，观测到出现严重心动过缓和心脏传导阻滞情况。尚未确定机制。

整个索磷布韦加DAA 的临床开发过程中，限制胺碘酮的合用。上述情况可能会危及生命，因此仅在不耐受或禁用其他替代性抗心律失常治疗的情况下，才能在接受索磷布韦和另一种 DAA 治疗的患者中使用胺碘酮。对于还在服用  $\beta$  受体阻滞剂的患者或有潜在心脏并存病和/或晚期肝病的患者，在与胺碘酮联合用药时发生症状性心动过缓的风险可能会增加。

如果认为有必要合用胺碘酮，建议在开始索磷布韦和另一种 DAA 治疗时对患者进行严密监测。应在适当的临床环境中对确定存在较高慢脉性心律失常风险的患者进行48小时的持续监测。

由于胺碘酮的半衰期较长，还应过去几个月内停用胺碘酮并即将开始索磷布韦与另一种 DAA 联合用药的患者进行适当的监测。

另外，还应提醒所有接受 索磷布韦和另一种 DAA 与胺碘酮联合给药（加或不加其他可降低心率的药物）的患者注意心动过缓和心脏传导阻滞的症状，并应建议他们出现此类症状立即就医。

### 与其他针对 HCV 的直接作用抗病毒药物的合用

索磷布韦 应仅在基于现有数据确认效益大于风险的情况下与其他直接作用抗病毒药品合用。无数据支持 索磷布韦 与特拉匹韦或博赛泼维联合用药。不推荐此类联合给药（另请参见【药物相互作用】）。

### 妊娠以及与利巴韦林合用

当索磷布韦与利巴韦林或聚乙二醇干扰素  $\alpha$  /利巴韦林合用时，育龄女性及其男性伴侣在治疗期间以及治疗后一段时间内必须按照利巴韦林处方信息中的建议采取有效的避孕措施。有关其他信息，请参阅利巴韦林的处方信息。

### 与中度 P-gp 诱导剂合用

肠内中度 P-gp 诱导剂类药品（如奥卡西平和莫达非尼）可能会降低索磷布韦血浆浓度，导致索磷布韦疗效降低。使用索磷布韦时不推荐合用此类药品（请参见【药物相互作用】）。

### 肾功能损害

尚未评估索磷布韦在重度肾功能损害（eGFR  $<30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ）或需要血液透析的 ESRD 受试者中的安全性。此外，尚未确定适当剂量。对于肌酐清除率（CrCl） $<50\text{mL}/\text{min}$  的患者，在使用索磷布韦与利巴韦林或聚乙二醇干扰素  $\alpha$  /利巴韦林进行联合治疗时，也请参阅利巴韦林的处方信息（另请参见【药代动力学】）。

### HCV/HBV（乙型肝炎病毒）合并感染

已有报道发现，在直接作用抗病毒药治疗期间或之后，乙型肝炎病毒（HBV）再活化的病例，其中个别报道出现致命情况。 在治疗前，应对所有患者进行HBV筛查。 HBV/HCV合并感染患者有HBV再活化的风险，因此应根据现行临床指南进行监测和管理。

### 儿童人群



不建议< 12 岁的儿童患者使用索磷布韦，因为尚未确定该药物在这些人群中的安全性和疗效。

### **【孕妇及哺乳期妇女用药】**

#### 育龄女性/男性和女性避孕

当索磷布韦与利巴韦林或聚乙二醇干扰素  $\alpha$  /利巴韦林合用时，必须极其小心，以避免女性患者和男性患者的女性伴侣怀孕。经证实，暴露于利巴韦林的各种动物皆出现了明显致畸性和/或胚胎影响（请参见【注意事项】）。育龄女性及其男性伴侣在治疗期间以及治疗后一段时间内必须按照利巴韦林处方信息中的建议采取有效的避孕措施。有关其他信息，请参阅利巴韦林的处方信息。

#### 妊娠

尚无孕妇使用索磷布韦的数据或此类数据非常有限（不足 300 例妊娠结局）。

动物研究表明对生殖毒性无直接或间接有害影响。最高试验剂量下，在大鼠和兔中未观察到对胎仔发育有任何影响。不过，相对于推荐临床剂量下的人体暴露量，尚无法充分估计大鼠中所达到的索磷布韦暴露边界比。

作为一种预防措施，妊娠期间最好避免使用索磷布韦。

不过，在利巴韦林与索磷布韦合用时，关于妊娠期间利巴韦林用药的禁忌症同样适用（另请参见利巴韦林处方信息）。

#### 哺乳

尚不清楚索磷布韦及其代谢产物是否会分泌到人乳中。

所得的动物药代动力学数据显示代谢产物分泌到乳汁中。

不能排除对于新生儿或婴儿的风险。因此，哺乳期间不应使用索磷布韦。

#### 生育力

尚无索磷布韦影响人类生育力的相关数据。动物研究未表明会对生育力产生有害影响。

### **【儿童用药】**

尚未确定索磷布韦在儿童及 18 岁以下青少年患者中的安全性和疗效。

### **【老年用药】**

索磷布韦的国外临床研究包括 65 名年龄为 65 岁及 65 岁以上的受试者。在各治疗组间，65 岁以上受试者的应答率与较年轻受试者的应答率相似。

## 【药物相互作用】

索磷布韦是一种核苷酸药物前体。口服索磷布韦后，索磷布韦很快被吸收，并进行广泛的肝脏和肠道首过代谢。由羧酸酯酶 1 等酶催化的细胞内药物前体水解裂解以及由核苷酸激酶催化的连续磷酸化步骤会形成具有药理学活性的尿苷核苷类似物三磷酸盐。超过 90% 的药物相关物质系统暴露来自主要的非活性循环代谢产物 GS-331007，后者经由与形成活性代谢产物平行和连续的代谢途径而产生。母体索磷布韦约占药物相关物质系统暴露量的 4%（请参见【药代动力学】）。在临床药理学研究中，出于药代动力学分析目的，对索磷布韦和 GS-331007 均进行了监测。

索磷布韦是药物转运体 P-gp 和乳腺癌耐药蛋白（BCRP）的底物，而 GS-331007 不是。

肠内强效 P-gp 诱导剂类药品（利福平、利福布丁、圣约翰草、卡马西平、苯巴比妥和苯妥英）可能会显著降低索磷布韦的血浆浓度，导致索磷布韦疗效降低，因此在使用索磷布韦时应禁用此类药品（请参见【禁忌症】）。肠内中度 P-gp 诱导剂类药品（如奥卡西平和莫达非尼）可能会降低索磷布韦血浆浓度，导致索磷布韦疗效降低。使用索磷布韦时不推荐合用此类药品（请参见【注意事项】）。索磷布韦与可抑制 P-gp 和/或 BCRP 的药品合用，可能会增加索磷布韦的血浆浓度但不会增加 GS-331007 的血浆浓度，因此，索磷布韦可与 P-gp 和/或 BCRP 抑制剂合用。索磷布韦与 GS-331007 都不是 P-gp 和 BCRP 的抑制剂，因此预计不会增加属于此类转运体底物的药品的暴露量。

索磷布韦在细胞内的代谢活化途径由通常具有低亲和力和高活性的水解酶与核苷酸磷酸化途径介导，这些途径不太可能受到合用药品的影响（请参见【药代动力学】）。

### 接受维生素 K 拮抗剂治疗的患者

由于在索磷布韦治疗期间肝功能可能会有变化，因此建议对国际标准化比值（INR）进行密切监测。

### 其他相互作用

下文表 3 中总结了有关索磷布韦与可能合用药品的药物相互作用信息（其中最小二乘方几何平均值（GLSM）比的 90% 置信区间（CI）标示如下，在预先确定的等效性区间之内“↔”，以上“↑”或以下“↓”）。此表并未包含全部内容。

表3：索磷布韦与其他药品之间的相互作用

按照治疗领域划分的药品	对药物水平的影响。 AUC、C <sub>max</sub> 、C <sub>min</sub> 的平均值比 (90% 置信区间) <sup>a,b</sup>	有关与索磷布韦共同给药的建议
<b>兴奋药</b>		
莫达非尼	未研究相互作用。 预计： ↓ 索磷布韦 ↔ GS-331007	索磷布韦与莫达非尼共同给药预计会降低索磷布韦的浓度，导致索磷布韦的治疗效果降低。不推荐此类合用。

按照治疗领域划分的药品	对药物水平的影响。 AUC、 $C_{max}$ 、 $C_{min}$ 的平均值比 (90% 置信区间) <sup>a, b</sup>	有关与索磷布韦共同给药的建议
<b>抗心律失常药</b>		
胺碘酮	未研究相互作用。	仅在无其他替代药物的情况下使用。如果此药品与索磷布韦及另一种 DAA 合用，建议进行密切监测（请参见【注意事项】和【不良反应】）。
<b>抗凝药</b>		
维生素 K 拮抗剂	未研究相互作用	与所有维生素 K 拮抗剂合用时，建议对 INR 进行密切监测。原因在于索磷布韦治疗期间肝功能会有变化。
<b>抗惊厥药</b>		
卡马西平 苯巴比妥 苯妥英	未研究相互作用。 <i>预计：</i> ↓ 索磷布韦 ↔ GS-331007	禁止索磷布韦与卡马西平、苯巴比妥和苯妥英（强效肠 P-gp 诱导剂）合用（请参见【禁忌症】）。
奥卡西平	未研究相互作用。 <i>预计：</i> ↓ 索磷布韦 ↔ GS-331007	索磷布韦与奥卡西平合用预计会降低索磷布韦浓度，导致索磷布韦的疗效降低。不推荐此类合用（请参见【注意事项】）。
<b>抗分支杆菌药</b>		
利福平 <sup>f</sup> (600mg 单次给药)	索磷布韦 ↓ $C_{max}$ 0.23 (0.19, 0.29) ↓ AUC 0.28 (0.24, 0.32) $C_{min}$ (NA) GS-331007 ↔ $C_{max}$ 1.23 (1.14, 1.34) ↔ AUC 0.95 (0.88, 1.03) $C_{min}$ (NA)	禁止索磷布韦与利福平（一种强效的肠 P-gp 诱导剂）合用（请参见【禁忌症】）。
利福布丁 利福喷丁	未研究相互作用。 <i>预计：</i> ↓ 索磷布韦 ↔ GS-331007	禁止索磷布韦与利福布丁（一种强效的肠 P-gp 诱导剂）合用（请参见【禁忌症】）。索磷布韦与利福喷丁合用预计会降低索磷布韦浓度，导致索磷布韦的疗效降低。不推荐此类合用。
<b>草本补充剂</b>		
圣约翰草 ( <i>Hypericum perforatum</i> )	未研究相互作用。 <i>预计：</i> ↓ 索磷布韦 ↔ GS-331007	禁止索磷布韦与圣约翰草（一种强效的肠 P-gp 诱导剂）合用（请参见【禁忌症】）。

按照治疗领域划分的药品	对药物水平的影响。 AUC、 $C_{max}$ 、 $C_{min}$ 的平均值比 (90% 置信区间) <sup>a, b</sup>	有关与索磷布韦共同给药的建议
<b>HCV 抗病毒药: HCV 蛋白酶抑制剂</b>		
博赛泼维 (BOC) 特拉匹韦 (TPV)	未研究相互作用。 <i>预计:</i> ↑ 索磷布韦 (TPV) ↔ 索磷布韦 (BOC) ↔ GS-331007 (TPV 或 BOC)	没有关于索磷布韦与博赛泼维或特拉匹韦合用的药物间相互作用数据。
<b>麻醉镇痛药</b>		
美沙酮 <sup>f</sup> (美沙酮维持治疗 【30 至 130mg/ 天】)	<p><i>R-美沙酮</i></p> <p>↔ <math>C_{max}</math> 0.99 (0.85, 1.16)</p> <p>↔ AUC 1.01 (0.85, 1.21)</p> <p>↔ <math>C_{min}</math> 0.94 (0.77, 1.14)</p> <p><i>S-美沙酮</i></p> <p>↔ <math>C_{max}</math> 0.95 (0.79, 1.13)</p> <p>↔ AUC 0.95 (0.77, 1.17)</p> <p>↔ <math>C_{min}</math> 0.95 (0.74, 1.22)</p> <p><i>索磷布韦</i></p> <p>↓ <math>C_{max}</math> 0.95<sup>c</sup> (0.68, 1.33)</p> <p>↑ AUC 1.30<sup>c</sup> (1.00, 1.69)</p> <p><math>C_{min}</math> (NA)</p> <p><i>GS-331007</i></p> <p>↓ <math>C_{max}</math> 0.73<sup>c</sup> (0.65, 0.83)</p> <p>↔ AUC 1.04<sup>c</sup> (0.89, 1.22)</p> <p><math>C_{min}</math> (NA)</p>	当索磷布韦与美沙酮合用时，无需调整索磷布韦或美沙酮的剂量。
<b>免疫抑制剂</b>		
环孢霉素 <sup>e</sup> (600mg 单次给药)	<p><i>环孢霉素</i></p> <p>↔ <math>C_{max}</math> 1.06 (0.94, 1.18)</p> <p>↔ AUC 0.98 (0.85, 1.14)</p> <p><math>C_{min}</math> (NA)</p> <p><i>索磷布韦</i></p> <p>↑ <math>C_{max}</math> 2.54 (1.87, 3.45)</p> <p>↑ AUC 4.53 (3.26, 6.30)</p> <p><math>C_{min}</math> (NA)</p> <p><i>GS-331007</i></p> <p>↓ <math>C_{max}</math> 0.60 (0.53, 0.69)</p> <p>↔ AUC 1.04 (0.90, 1.20)</p> <p><math>C_{min}</math> (NA)</p>	当索磷布韦与环孢霉素合用时，无需调整索磷布韦或环孢霉素的剂量。

按照治疗领域划分的药品	对药物水平的影响。 AUC、 $C_{max}$ 、 $C_{min}$ 的平均值比 (90% 置信区间) <sup>a, b</sup>	有关与索磷布韦共同给药的建议
他克莫司 <sup>e</sup> (5mg 单剂量)	<p><i>他克莫司</i></p> <p>↓ <math>C_{max}</math> 0.73 (0.59, 0.90)</p> <p>↔ AUC 1.09 (0.84, 1.40)</p> <p><math>C_{min}</math> (NA)</p> <p><i>索磷布韦</i></p> <p>↓ <math>C_{max}</math> 0.97 (0.65, 1.43)</p> <p>↑ AUC 1.13 (0.81, 1.57)</p> <p><math>C_{min}</math> (NA)</p> <p><i>GS-331007</i></p> <p>↔ <math>C_{max}</math> 0.97 (0.83, 1.14)</p> <p>↔ AUC 1.00 (0.87, 1.13)</p> <p><math>C_{min}</math> (NA)</p>	当索磷布韦与他克莫司合用时，无需调整索磷布韦或他克莫司的剂量。
<b>HIV 抗病毒药：逆转录酶抑制剂</b>		
依法韦仑 <sup>f</sup> (600mg 每日一次) <sup>d</sup>	<p><i>依法韦仑</i></p> <p>↔ <math>C_{max}</math> 0.95 (0.85, 1.06)</p> <p>↔ AUC 0.96 (0.91, 1.03)</p> <p>↔ <math>C_{min}</math> 0.96 (0.93, 0.98)</p> <p><i>索磷布韦</i></p> <p>↓ <math>C_{max}</math> 0.81 (0.60, 1.10)</p> <p>↔ AUC 0.94 (0.76, 1.16)</p> <p><math>C_{min}</math> (NA)</p> <p><i>GS-331007</i></p> <p>↓ <math>C_{max}</math> 0.77 (0.70, 0.84)</p> <p>↔ AUC 0.84 (0.76, 0.92)</p> <p><math>C_{min}</math> (NA)</p>	当索磷布韦与依法韦仑合用时，无需调整索磷布韦或依法韦仑的剂量。
恩曲他滨 <sup>f</sup> (200mg 每日一次) <sup>d</sup>	<p><i>恩曲他滨</i></p> <p>↔ <math>C_{max}</math> 0.97 (0.88, 1.07)</p> <p>↔ AUC 0.99 (0.94, 1.05)</p> <p>↔ <math>C_{min}</math> 1.04 (0.98, 1.11)</p> <p><i>索磷布韦</i></p> <p>↓ <math>C_{max}</math> 0.81 (0.60, 1.10)</p> <p>↔ AUC 0.94 (0.76, 1.16)</p> <p><math>C_{min}</math> (NA)</p> <p><i>GS-331007</i></p> <p>↓ <math>C_{max}</math> 0.77 (0.70, 0.84)</p> <p>↔ AUC 0.84 (0.76, 0.92)</p> <p><math>C_{min}</math> (NA)</p>	当索磷布韦与恩曲他滨合用时，无需调整索磷布韦或恩曲他滨的剂量。

按照治疗领域划分的药品	对药物水平的影响。 AUC、 $C_{max}$ 、 $C_{min}$ 的平均值比 (90% 置信区间) <sup>a, b</sup>	有关与索磷布韦共同给药的建议
富马酸替诺福韦酯 <sup>f</sup> (300mg 每日一次) <sup>d</sup>	<p><i>替诺福韦</i></p> <p>↑ <math>C_{max}</math> 1.25 (1.08, 1.45) ↔ AUC 0.98 (0.91, 1.05) ↔ <math>C_{min}</math> 0.99 (0.91, 1.07)</p> <p><i>索磷布韦</i></p> <p>↓ <math>C_{max}</math> 0.81 (0.60, 1.10) ↔ AUC 0.94 (0.76, 1.16) <math>C_{min}</math> (NA)</p> <p><i>GS-331007</i></p> <p>↓ <math>C_{max}</math> 0.77 (0.70, 0.84) ↔ AUC 0.84 (0.76, 0.92) <math>C_{min}</math> (NA)</p>	当索磷布韦与富马酸替诺福韦酯合用时，无需调整索磷布韦或富马酸替诺福韦酯的剂量。
利匹韦林 <sup>f</sup> (25mg 每日一次)	<p><i>利匹韦林</i></p> <p>↔ <math>C_{max}</math> 1.05 (0.97, 1.15) ↔ AUC 1.06 (1.02, 1.09) ↔ <math>C_{min}</math> 0.99 (0.94, 1.04)</p> <p><i>索磷布韦</i></p> <p>↑ <math>C_{max}</math> 1.21 (0.90, 1.62) ↔ AUC 1.09 (0.94, 1.27) <math>C_{min}</math> (NA)</p> <p><i>GS-331007</i></p> <p>↔ <math>C_{max}</math> 1.06 (0.99, 1.14) ↔ AUC 1.01 (0.97, 1.04) <math>C_{min}</math> (NA)</p>	当索磷布韦与利匹韦林合用时，无需调整索磷布韦或利匹韦林的剂量。
<b>HIV 抗病毒药: HIV 蛋白酶抑制剂</b>		
经利托那韦增强的地瑞那韦 <sup>f</sup> (800/100mg 每日一次)	<p><i>地瑞那韦</i></p> <p>↔ <math>C_{max}</math> 0.97 (0.94, 1.01) ↔ AUC 0.97 (0.94, 1.00) ↔ <math>C_{min}</math> 0.86 (0.78, 0.96)</p> <p><i>索磷布韦</i></p> <p>↑ <math>C_{max}</math> 1.45 (1.10, 1.92) ↑ AUC 1.34 (1.12, 1.59) <math>C_{min}</math> (NA)</p> <p><i>GS-331007</i></p> <p>↔ <math>C_{max}</math> 0.97 (0.90, 1.05) ↔ AUC 1.24 (1.18, 1.30) <math>C_{min}</math> (NA)</p>	当索磷布韦与地瑞那韦合用时，无需调整索磷布韦或地瑞那韦（经利托那韦增强）的剂量。

按照治疗领域划分的药品	对药物水平的影响。 AUC、 $C_{max}$ 、 $C_{min}$ 的平均值比 (90% 置信区间) <sup>a, b</sup>	有关与索磷布韦共同给药的建议
<b>HIV 抗病毒药：整合酶抑制剂</b>		
雷特格韦 <sup>f</sup> (400mg 每日两次)	<b>雷特格韦</b> ↓ $C_{max}$ 0.57 (0.44, 0.75) ↓ AUC 0.73 (0.59, 0.91) ↔ $C_{min}$ 0.95 (0.81, 1.12)  <b>索磷布韦</b> ↔ $C_{max}$ 0.87 (0.71, 1.08) ↔ AUC 0.95 (0.82, 1.09) $C_{min}$ (NA)  <b>GS-331007</b> ↔ $C_{max}$ 1.09 (0.99, 1.20) ↔ AUC 1.03 (0.97, 1.08) $C_{min}$ (NA)	当索磷布韦与雷特格韦合用时，无需调整索磷布韦或雷特格韦的剂量。
<b>口服避孕药</b>		
诺孕酯/炔雌醇	<b>诺孕曲明</b> ↔ $C_{max}$ 1.06 (0.93, 1.22) ↔ AUC 1.05 (0.92, 1.20) $C_{min}$ (NA)  <b>甲基炔诺酮</b> ↔ $C_{max}$ 1.18 (0.99, 1.41) ↔ AUC 1.19 (0.98, 1.44) $C_{min}$ (NA)  <b>炔雌醇</b> ↔ $C_{max}$ 1.14 (0.96, 1.36) ↔ AUC 1.08 (0.93, 1.25) $C_{min}$ (NA)	当索磷布韦与诺孕酯/炔雌醇合用时，无需调整诺孕酯/炔雌醇的剂量。

NA=未提供/不适用

a. 在有/无索磷布韦的情况下合用药物的药代动力学平均值比 (90% CI)，以及在有/无合用药物的情况下索磷布韦和 GS-331007 的平均值比。无影响 = 1.00

b. 所有相互作用研究均在健康志愿者中进行

c. 基于历史对照进行比较

d. 以 Atripla 给药

e. 生物等效性范围为 80%-125%

f. 等效性范围为 70%-143%

### 【药物过量】

所记录的索磷布韦最高给药剂量是对 59 名健康受试者给予的 1200mg 索磷布韦单一超治疗剂量。在该研究中，此剂量水平下未观察到不良影响，且不良反应的频率和严重程度与安慰剂和索磷布韦 400mg 治疗组所报告的相关情况相似。更高剂量产生的影响尚不明确。

索磷布韦用药过量无特定解毒剂。如果发生用药过量，必须监测患者是否有中毒迹象。索磷布韦用药过量的治疗需要采取基本的支持措施，包括监测生命体征以及观察患者的临床状态。血液透析可有效去除（提取率 53%）主要循环代谢产物 GS-331007。4小时血液透析可去除 18% 的给药剂量。

## 【药理毒理】

### 药理作用：

### 作用机制

索磷布韦是 HCV NS5B RNA 依赖性 RNA 聚合酶（为病毒复制所必需）抑制剂。索磷布韦是一种核苷酸前体药物，在细胞内代谢为具有药理活性的尿苷类似物三磷酸盐（GS 461203），可被 NS5B 聚合酶嵌入 HCV RNA 中而终止复制。一项生化分析结果显示，GS-461203 对基因 1b、2a、3a 和 4a 型 HCV 的重组 NS5B 的聚合酶活性具有抑制作用，50% 抑制浓度（IC<sub>50</sub>）为 0.7 ~ 2.6 μM。GS-461203 既不是人类 DNA 和 RNA 聚合酶抑制剂，也不是线粒体 RNA 聚合酶抑制剂。

### 抗病毒活性

HCV 复制子分析结果显示，索磷布韦对基因 1a、1b、2a、3a 与 4a 型中全长复制子的半数有效浓度（EC<sub>50</sub>）值分别为 0.04、0.11、0.05、0.05 和 0.04 μM，且索磷布韦对基因 2b、5a 或 6a 型中编码 NS5B 的嵌合 1b 复制子的 EC<sub>50</sub> 值为 0.014 至 0.015 μM。对于基因 1a 型、基因 1b 型、基因 2 型和基因 3a 型临床分离病毒株，索磷布韦对编码 NS5B 序列的嵌合复制子的平均值 ± SD EC<sub>50</sub> 分别为 0.068 ± 0.024 μM（n = 67）、0.11 ± 0.029 μM（n = 29）、0.035 ± 0.018 μM（n = 15）和 0.085 ± 0.034 μM（n = 106）。这些分析结果显示，索磷布韦对较不常见基因 4、5 和 6 型的体外抗病毒活性与在基因 1、2 和 3 型中观察到的抗病毒活性类似。40% 人血清对索磷布韦的抗 HCV 活性没有影响。

### 耐药性：

### 在细胞培养中

在包括 1b、2a、2b、3a、4a、5a 和 6a 等多种基因型的细胞培养物中，已选出对索磷布韦敏感性降低的 HCV 复制子。在检查的所有复制子基因型中，对索磷布韦的敏感性降低均与原发性 NS5B 取代 S282T 有关。与相应的野生型相比，在 8 种基因型的复制子中，S282T 取代的定点突变致使对索磷布韦的敏感性降低 2 至 18 倍，并使病毒复制能力降低 89% 至 99%。在生化分析中，与相应的野生型相比，来自表达 S282T 取代的基因 1b、2a、3a 和 4a 型的重组 NS5B 聚合酶显示对 GS-461203 的敏感性降低。

### 在临床试验中

在对 III 期临床试验中接受索磷布韦治疗的 991 名受试者进行的汇总分析中，226 名受试者因病毒学失败或提前停用研究药物且 HCV RNA > 1,000 IU/mL 而符合耐药性分析资格。在这 226 名受试者中，获得了 225 名的基线后 NS5B 序列，且获得了其中 221 名受试者的深度测序数据（分析阈值为 1%）。在所有这些受试者中，通过深度测序或群体测序均未检测到与索磷布韦相关的耐药性取代 S282T。只在 II 期临床试验中接受索磷布韦单药治疗的一名受试者中检测到 NS5B



的 S282T 取代。该受试者在基线时隐含 < 1% 的 HCV S282T，在治疗后第 4 周时出现 S282T (> 99%)，导致索磷布韦 EC<sub>50</sub> 发生 13.5 倍变化且病毒复制能力下降。在接下来的 8 周内 S282T 取代恢复为野生型，治疗后 12 周通过深度测序无法再检测到。

在 III 期临床试验中从多名基因 3 型 HCV 感染受试者的治疗后复发样品中检测到两种 NS5B 取代，即 L159F 和 V321A。在出现这些取代的受试者分离病毒株中未检测到对索磷布韦或利巴韦林的表型敏感性变化。此外，治疗中，通过深度测序在一位出现部分治疗应答的等待移植受试者中检测到 S282R 和 L320F 取代。这些检查结果的临床意义尚不明确。

#### **基线 HCV 多态性对治疗结局的影响：**

通过群体测序获得了 III 期临床试验中 1,292 名受试者的基线 NS5B 序列，且在获得基线序列的任何受试者中均未检测到 S282T 取代。在一项评估基线多态性对治疗结局影响的分析中，观察到基线时任何 HCV NS5B 变异的存在与治疗结局之间没有具有统计学意义的关联。

#### **交叉耐药性：**

表达索磷布韦相关耐药性取代 S282T 的 HCV 复制子对其他类的抗 HCV 药物具有完全敏感性。索磷布韦对与其他核苷抑制剂耐药性相关的 NS5B 取代 L159F 和 L320F 仍保有活性。对于与不同作用机制的其他直接作用抗病毒药物（如 NS5B 非核苷抑制剂、NS3 蛋白酶抑制剂和 NS5A 抑制剂）耐药性相关的取代，索磷布韦具有充分活性。

#### **毒理研究**

##### **遗传毒性：**

索磷布韦 Ames 试验、人外周血淋巴细胞染色体畸变试验、小鼠微核试验结果均为阴性。

##### **生殖毒性：**

索磷布韦在剂量为 20、100、500mg/kg/日时，对大鼠胚胎-胎仔发育或生育力未见影响，500mg/kg/日剂量下主要循环代谢产物（GS-331007）的暴露量约为人临床剂量下暴露量的 8 倍。在最高剂量下，索磷布韦对大鼠（500mg/kg/日）和兔（300mg/kg/日）未见致畸作用。主要循环代谢产物（GS-331007）在妊娠大鼠和妊娠兔体内的暴露量随给药时间的增加而增加，分别相当于人临床剂量暴露的 5~10 倍和 12~28 倍。索磷布韦主要循环代谢产物（GS-331007）可通过乳汁分泌，对胎仔未见影响。

##### **致癌性：**

在小鼠和大鼠 2 年致癌性试验中，雌雄小鼠给药剂量分别达 600mg/kg/日和 200mg/kg/日，雌雄大鼠的给药剂量达 750mg/kg/日，未见致癌性。索磷布韦主要循环代谢产物（GS-331007）在小鼠体内的暴露量分别相当于人临床剂量暴露的 7 倍（雄）和 30 倍（雌），在大鼠体内的暴露量分别相当于人日给药剂量暴露量的 13 倍（雄）和 17 倍（雌）。

#### **【药代动力学】**

索磷布韦是一种可被广泛代谢的核苷酸药物前体。活性代谢产物在肝细胞中形成，未在血浆中观测到。主要 (> 90%) 代谢产物 GS-331007 是非活性成分。它经由连续和平行的代谢途径形成活性代谢产物。

## 吸收

在健康成年受试者和患有慢性丙型肝炎病毒感染的受试者中评估了索磷布韦和主要循环代谢产物 GS-331007 的药代动力学特性。口服给药后，无论剂量水平如何，索磷布韦均被迅速吸收，在给药后约 0.5-2 小时观测到药物血浆浓度峰值。给药后 2 至 4 小时之间观测到了 GS-331007 血浆浓度峰值。基于基因 1 至 6 型 HCV 感染受试者 (n=986) 中的群体药代动力学分析得出，索磷布韦和 GS-331007 的稳态 AUC<sub>0-24</sub> 分别为 1010ng•h/mL 和 7200ng•h/mL。在感染 HCV 的受试者中，索磷布韦和 GS-331007 的 AUC<sub>0-24</sub> 分别比健康受试者 (n=284) 高 57% 和 39%。

根据中国受试者 (N = 389) 中的群体 PK 分析，索磷布韦和 GS-331007 的稳态 AUC<sub>0-24</sub> 分别为 1730 ng•h/mL 和 6460 ng•h/mL。

## 食物影响

与空腹状态相比，在进食标准高脂肪餐的状态下给予单剂量索磷布韦使得索磷布韦的吸收速率降低。索磷布韦的吸收程度约增加 1.8 倍，对峰值浓度的影响很小。进食高脂肪餐的状态下，GS-331007 的暴露量无变化。

## 分布

索磷布韦不是肝脏摄取性转运体 (有机阴离子转运多肽 (OATP) 1B1 或 1B3 和有机阳离子转运体 (OCT) 1) 的底物。尽管 GS-331007 通过肾小管主动分泌，但它不是肾转运体 (包括有机阴离子转运体 (OAT) 1 或 3、OCT2、MRP2、P-gp、BCRP 或 MATE1) 的底物。索磷布韦和 GS-331007 不是药物转运体 P-gp、BCRP、MRP2、BSEP、OATP1B1、OATP1B3 和 OCT1 的抑制剂。GS-331007 不是 OAT1、OCT2 和 MATE1 的抑制剂。

索磷布韦与人血浆蛋白质的结合率大约为 85% (体外数据)，药物浓度在 1 μg/mL 至 20 μg/mL 时，此结合率不受药物浓度影响。在人血浆中，GS-331007 的蛋白结合率极低。向健康受试者给予单剂量 400 mg <sup>14</sup>C-索磷布韦后，<sup>14</sup>C 放射性的血液-血浆比约为 0.7。

## 生物转化

索磷布韦在肝脏中被广泛代谢，形成具有药理学活性的核苷类似物三磷酸 GS-461203。代谢活化途径包括经人组织蛋白酶 A (CatA) 或羧酸酯酶 1 (CES1) 催化的羧基酯部分的连续水解和经组氨酸三联体核苷结合蛋白 1 (HINT1) 进行的磷酸酯裂解，之后通过嘧啶核苷酸生物合成途径进行磷酸化。脱磷酸作用形成核苷酸代谢产物 GS-331007，此物质不能被有效地再磷酸化，且缺乏体外抗 HCV 活性。索磷布韦和 GS-331007 不是 UGT1A1 或 CYP3A4、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 和 CYP2D6 酶的底物或抑制剂。

经口给予单剂量 400 mg <sup>14</sup>C-索磷布韦后，索磷布韦和 GS-331007 分别约占药物相关物质系统暴露量 (经分子量调整的索磷布韦及其代谢产物 AUC 之和) 的 4% 和 > 90%。

## 消除

经口给予单剂量 400 mg  $^{14}\text{C}$ -索磷布韦后，剂量的平均总回收率大于 92%，其中尿、粪便与呼气中分别约回收了 80%、14% 与 2.5%。尿中回收的索磷布韦剂量大部分是 GS-331007 (78%)，另有 3.5% 以索磷布韦的形式回收。此项数据显示 GS-331007 的主要消除途径是肾清除，其中大部分可被主动分泌。索磷布韦和 GS-331007 的终末半衰期中位值分别为 0.4 和 27 小时。

### 线性/非线性

在空腹状态健康受试者中评估了索磷布韦及其主要代谢产物 GS-331007 的剂量线性关系。当剂量范围在 200mg - 400mg 时，索磷布韦和 GS-331007 AUC 基本与剂量成比例。

### 特殊人群中的药代动力学

#### *性别和种族*

对于索磷布韦和 GS-331007，未发现由性别和种族引起的临床相关药代动力学差异。

#### *老年人*

HCV 感染受试者的群体药代动力学分析显示，在分析的年龄范围（19 至 75 岁）内，年龄对索磷布韦和 GS-331007 暴露量无临床相关影响。

#### *肾功能损害*

在轻度 ( $\text{eGFR} \geq 50$  且  $< 80 \text{ mL/min/1.73m}^2$ )、中度 ( $\text{eGFR} \geq 30$  且  $< 50 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ) 和重度 ( $\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ) 肾功能损害以及患有需要血液透析的 ESRD 的 HCV 阴性受试者中，于 400 mg 剂量索磷布韦单次给药后研究了索磷布韦的药代动力学。与肾功能正常 ( $\text{eGFR} > 80 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ) 的受试者相比，在轻度、中度和重度肾功能损害受试者中，索磷布韦  $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$  分别高出 61%、107% 和 171%，GS-331007  $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$  则分别高出 55%、88% 和 451%。与肾功能正常的受试者相比，对于 ESRD 受试者，当在血液透析前 1 小时给予索磷布韦时索磷布韦  $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$  高出 28%，而血液透析后 1 小时给予索磷布韦则高出 60%。无法可靠地测定 ESRD 受试者的 GS-331007  $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ 。但是数据表明在 ESRD 受试者进行血液透析前 1 小时或透析后 1 小时给予索磷布韦，GS-331007 暴露量至少比肾功能正常受试者分别高出 10 倍或 20 倍。

血液透析可有效去除（提取率 53%）主要循环代谢产物 GS-331007。4 小时的血液透析会除去约 18% 的给药剂量。对于轻度或中度肾功能损害患者，无需调整剂量。尚未评估索磷布韦在重度肾功能损害或 ESRD 患者中的安全性（请参见【注意事项】）。

#### *肝功能损害*

对患有中度和重度肝功能损害（CPT B 级和 C 级）的 HCV 感染受试者进行 7 天 400mg 索磷布韦给药后，研究了索磷布韦的药代动力学。与肝功能正常的受试者相比，中度和重度肝功能损害受试者的索磷布韦  $\text{AUC}_{0-24}$  分别高出 126% 和 143%，GS-331007  $\text{AUC}_{0-24}$  则分别高出 18% 和 9%。感染 HCV 受试者的群体药代动力学分析表明，肝硬化对索磷布韦和 GS-331007 暴露量无临床相关影响。在轻度、中度和重度肝功能损害患者中，不建议对索磷布韦进行剂量调整（请参见【用法用量】）。

## 儿童人群

12 至 < 18 岁青少年中索磷布韦和 GS-331007 的暴露量与 2/3 期研究中成人接受索磷布韦 (400 mg) 给药后的暴露量相似。尚未确定索磷布韦和 GS-331007 在 < 12 岁的儿童患者中的药代动力学。

## 药代动力学/药效学关系

研究显示，在快速病毒学应答方面，疗效与索磷布韦和 GS-331007 暴露量相关。然而在 400 mg 的治疗剂量下，没有证据表明这些实体能成为疗效 (SVR12) 的通用替代指标。

**【贮藏】** 不超过 30℃ 密闭保存。

**【包装】** 铝塑泡罩包装，外加防潮袋，7 片/板×1 板/盒，7 片/板×2 板/盒，7 片/板×4 板/盒，10 片/板×3 板/盒。

**【有效期】** 24 个月

**【执行标准】** 国家药品监督管理局标准 YBH00742020

**【批准文号】** 国药准字 H20203108

### **【药品上市许可持有人】**

企业名称：北京凯因格领生物技术有限公司

注册地址：北京市北京经济技术开发区荣京东街 6 号 3 号楼 1 层 1001 室

邮政编码：100176

电话号码：010-67870991

传真号码：010-67872896

医学咨询热线：4006-610-910

网 址：[www.kawingreen.com](http://www.kawingreen.com)

### **【生产企业】**

企业名称：北京凯因科技股份有限公司

生产地址：北京市北京经济技术开发区荣昌东街 7 号 201 栋、203 栋

网 址：[www.kawin.com.cn](http://www.kawin.com.cn)