

核准日期：2020 年 月 日

磷酸依米他韦胶囊说明书

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：磷酸依米他韦胶囊

商品名称：东卫恩®

英文名称：Emitasvir Phosphate Capsules

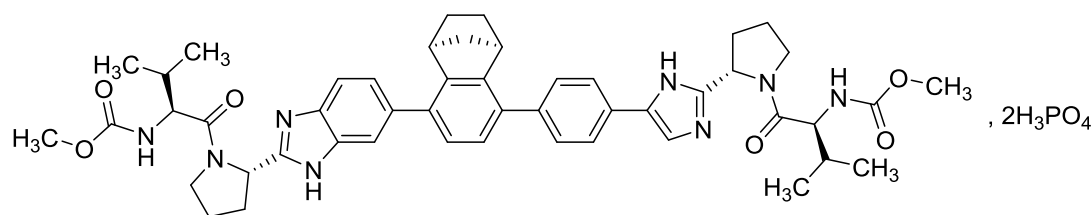
汉语拼音：Linsuan Yimitawei Jiaonang

【成份】

本品主要成份为磷酸依米他韦。

化学名称：甲基*N*-[(*S*)-1-[(*S*)-2[6-[(1*R*,4*S*)-8-[4-[2-[(*S*)-1-[(*S*)-2-[(甲氧羰基)胺]-3-甲基丁酰基]吡咯-2-基]-1*H*-咪唑-5-基]苯基]-1,2,3,4-四氢-1,4-桥亚甲基萘-5-基]-1*H*-苯并咪唑-2-基]吡咯-1-基]-3-甲基-1-氧代丁-2-基]氨基甲酸酯二磷酸盐。

化学结构式：



分子式：C₄₉H₅₈N₈O₆ • 2H₃PO₄

分子量：1051.03

【性状】

本品为胶囊剂，内容物为白色至淡黄色粉末。

【适应症】

磷酸依米他韦胶囊需与索磷布韦片联合，用于治疗成人基因 1 型非肝硬化慢性丙型肝炎。

磷酸依米他韦胶囊不得作为单药治疗。

【规格】

0.1g（以 C₄₉H₅₈N₈O₆ 计）

【用法用量】

磷酸依米他韦胶囊推荐剂量为每日一次，每次 1 粒 0.1g，空腹口服（建议与进餐时间至少间隔 2 小时）。本品不能作为单药治疗，服用本品时应同时服用索磷布韦片 400 mg（见表 1）。

表 1 磷酸依米他韦胶囊推荐治疗方案

患者人群	治疗方案和持续时间
初治或经治*、非肝硬化、基因 1 型慢性丙型肝炎患者	磷酸依米他韦胶囊 0.1g+索磷布韦片 400 mg，每日一次，空腹口服，联合用药 12 周

*仅接受过以干扰素为基础的抗病毒治疗（干扰素- α , β 或聚乙二醇干扰素士利巴韦林）

漏服药

如漏服一次磷酸依米他韦胶囊，但发生在正常服药时间后的 18 小时之内，应尽快补服该胶囊，之后患者应在平常用药时间进行下一次服药；如果超过 18 小时，则不再补服，患者等待至正常服药时间进行下一次服药，不可一次性口服双倍剂量药物。

治疗方案中索磷布韦片的漏服药信息参考其说明书。

【不良反应】

安全性特征总结

本品的安全性评估基于非肝硬化初治或经治的基因 1 型慢性丙肝患者的一项 II 期开放性、随机、两剂量对照试验和一项 III 期开放性、单臂试验的临床研究数据，共计 426 例患者服用磷酸依米他韦胶囊 0.1g 联合索磷布韦片 400 mg 治疗 12 周。

未见发生率>10%的不良反应，未发生导致研究药物暂停或停用、导致终止治疗、导致退出试验或导致死亡的不良反应，未发生与研究药物相关的严重不良事件，大部分不良事件为轻度或中度。发生率 $\geq$ 1%的不良反应列于表 2。

磷酸依米他韦胶囊 0.1g 联合索磷布韦片 400 mg 治疗慢性丙型肝炎患者的临床研究数据中，观察到的 3-4 级实验室检查异常列于表 3。

表2 磷酸依米他韦胶囊联合索磷布韦片临床研究中发生率 $\geq$ 1%的不良反应

系统器官分类/发生率分类 ^a	不良反应（发生率），N=426
代谢及营养类疾病	
常见	高胆固醇血症（7.3%） 高甘油三酯血症（4.7%） 高尿酸血症（4.0%） 高镁血症（1.2%） 血脂异常（1.2%）
各类检查	

系统器官分类/发生率分类 ^a	不良反应（发生率），N=426
常见	血肌酸磷酸激酶升高（3.3%） 脂肪酶升高（3.1%） 血乳酸脱氢酶升高（2.3%） 淀粉酶升高（1.9%） 血小板计数降低（1.9%） 中性粒细胞计数降低（1.9%） 血胆红素升高（1.4%） 血压升高（1.4%） 白细胞计数降低（1.2%）
全身性疾病及给药部位各种反应	
常见	乏力（1.9%）
各类神经系统疾病	
常见	头晕（1.6%）
皮肤及皮下组织类疾病	
常见	皮疹（1.2%）
胃肠系统疾病	
常见	腹胀（1.2%）
血管与淋巴管类疾病	
常见	高血压（1.2%）

^a 发生率分类为很常见（≥1/10），常见（≥1/100，<1/10），少见（>1/1000，<1/100）。

表 3 磷酸依米他韦胶囊联合索磷布韦片与药物相关的 3-4 级^a实验室检查异常

异常指标描述	人数（发生率），N=426
尿酸升高（>0.59 mmol/L）	3（0.7%）
脂肪酶升高（>2.0×ULN ^b ）	2（0.5%）
血钾降低（<3.0 mmol/L）	2（0.5%）
肌酸激酶升高（>5.0×ULN ^b ）	1（0.2%）
淀粉酶升高（>2.0×ULN ^b ）	1（0.2%）
血小板计数降低（<50.0×10 ⁹ /L）	1（0.2%）

a: 均参考CTCAE4.03进行严重程度分级；b: ULN代表正常值范围上限。

【禁忌】

本品需与索磷布韦片联合使用，关于索磷布韦片的使用禁忌，请参考索磷布韦片的说明书。

本品禁用于既往对依米他韦或本品中任何成份过敏的患者。

本品禁止与强效 P-gp 诱导剂合用，因可能导致依米他韦血浆浓度显著降低，进而降低药物疗效，甚至可能导致药物失效。（见【药物相互作用】）。

表 4 禁止与磷酸依米他韦胶囊合用的药物

相互作用机制	临床评论	禁忌药物 ^a
P-gp诱导剂	可能降低磷酸依米他韦胶囊的疗效，甚至可能导致药物失效	抗分支杆菌药 <i>利福平、利福布丁</i> 中草药/天然产物 <i>圣约翰草</i> 抗惊厥药 <i>卡马西平、苯妥英、苯巴比妥</i>

a: 本表不是所有强效诱导 P-gp 药物的完整列表。

【注意事项】

警告：乙型肝炎病毒（HBV）再激活的潜在风险

尚未在 HBV/HCV（丙型肝炎病毒）合并感染患者中考察磷酸依米他韦的安全性和有效性。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，包括暴发性肝炎、肝衰竭和死亡病例。在开始治疗前，所有患者均应进行 HBV 筛查。在 HCV 治疗和治疗后随访期间，须监测肝炎急性发作或 HBV 再激活，根据临床指征对 HBV 感染进行监测和治疗。

剂量调整、暂停给药和停止治疗

不建议调整磷酸依米他韦胶囊的剂量，并应避免暂停给药。但如果因不良反应需要暂停联合给药方案中的任何一种药物，则不得单独使用磷酸依米他韦胶囊治疗。

先前采用含 NS5A 抑制剂方案治疗失败的患者的再次治疗

在既往使用过 NS5A 抑制剂的患者中，尚未确定包含磷酸依米他韦胶囊的治疗方案的有效性。

重度心动过缓和心脏传导阻滞

在胺碘酮合用其他 NS5A 抑制剂（即磷酸依米他韦同靶点药物）与索磷布韦（伴或不伴其他降低心率的药物）的患者中，观察到重度心动过缓和心脏传导阻滞。目前机制尚未明确。

在磷酸依米他韦与索磷布韦联合用药过程中，限制胺碘酮的合用。由于可能危及生命，因此仅在不耐受或禁忌使用其他替代性抗心律失常治疗的情况下，才可对接受磷酸依米他韦和索磷布韦治疗的患者使用胺碘酮。对于还在服用 β -受体阻滞剂或伴有潜在心脏病和/或晚期肝病的患者，在联合使用胺碘酮的情况下，出现症状性心动过缓的风险可能会增加。

如果认为确有必要合用胺碘酮，建议在开始使用磷酸依米他韦胶囊联合索磷布韦片治疗时对患者进行严密监测。对于确定存在较高缓慢性心律失常风险的患者，应在适当的临床环境中进行 48 小时的持续监测，之后至少在治疗期的最初 2 周每天在门诊或自行进行心率监测。

由于胺碘酮的半衰期较长，因此对于在过去几个月内停用胺碘酮并且即将开始磷酸依米他韦胶囊联合索磷布韦片治疗的患者，也要进行适当监测。

应提醒所有接受磷酸依米他韦胶囊联合索磷布韦片与胺碘酮联合给药（加或者不加其他降低心率的药物）的患者，注意有无心动过缓和心脏传导阻滞的症状，并应建议他们如果出现此类症状立即就医。

肾功能损害患者

在磷酸依米他韦胶囊联合索磷布韦片 II、III 期临床试验中，纳入了肌酐清除率 ≥ 50 mL/min（使用 Cockcroft-Gault 公式计算）的受试者。在接受临床推荐剂量的 426 例患者中，123 例受试者肌酐清除率为 50-90 mL/min，该部分人群用药后整体安全性、耐受性良好，因此建议轻度肾功能损害患者无需调整用药剂量。在中度和重度肾功能损害患者中，磷酸依米他韦的用药剂量是否需要调整暂不明确，索磷布韦片的推荐剂量参考其说明书。

肝功能损害患者

磷酸依米他韦胶囊在肝功能损害患者中的用药剂量是否需要调整暂不明确，用药方案中索磷布韦片的推荐剂量参考其说明书。

肝硬化患者

尚未评估磷酸依米他韦胶囊与索磷布韦片在伴肝硬化慢性丙肝患者中的安全性和有效性。

肝移植患者

尚未确定肝移植前、移植期间或移植术后患者应用磷酸依米他韦胶囊联合索磷布韦片治疗慢性丙型肝炎的安全性和有效性。

对驾驶和使用机器能力的影响

尚无研究数据明确磷酸依米他韦胶囊对驾驶和使用机器能力的影响，已知在磷酸依米他韦胶囊临床试验期间有乏力、疲乏和头晕的不良反应报告。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

目前尚无妊娠妇女应用磷酸依米他韦胶囊的数据。磷酸依米他韦的动物研究显示，在大鼠围产期毒性试验中，1000 mg/kg 剂量下可见一定的胚胎发育毒

性（见【**药理毒理**】），该剂量下依米他韦的暴露量约为临床推荐剂量暴露量的 3.4 倍，但仍不建议妊娠期间服用磷酸依米他韦胶囊。

哺乳

尚不明确依米他韦是否会经人体乳汁分泌。磷酸依米他韦的动物研究显示，在哺乳大鼠中依米他韦可经乳汁分泌，乳汁中浓度约为血浆中浓度的 5-6 倍，哺乳大鼠暴露于依米他韦时，其子代出生后未见发育及生殖功能的影响。但动物试验结果不能完全准确预测磷酸依米他韦对于新生儿/婴儿的风险，因此不建议哺乳期妇女使用。

生育力

尚无磷酸依米他韦影响人类生育力的相关数据。动物研究未表明磷酸依米他韦对生育力产生有害影响。

【儿童用药】

尚未确定磷酸依米他韦胶囊在儿童患者中的安全性和有效性。

【老年用药】

在 II 期和 III 期临床研究中共计 426 名患者接受磷酸依米他韦胶囊 0.1g 联合索磷布韦片 400 mg 治疗，其中 34 名患者年龄为 65 岁及以上，这些患者与其他患者之间没有观察到安全性和有效性的总体差异。

【性别】

在群体药代动力学分析中，估计女性患者磷酸依米他韦的暴露量是男性患者的 1.42~1.62 倍，但无需根据性别调整磷酸依米他韦的剂量。

【药物相互作用】

其它药物对磷酸依米他韦胶囊的可能影响

依米他韦是 P-gp 底物，P-gp 强效诱导剂（例如卡马西平、苯巴比妥、苯妥英、利福平、利福布丁和圣约翰草）可能会显著降低依米他韦的血浆浓度，从而导致磷酸依米他韦胶囊的疗效降低，甚至可能导致药物失效，因此在使用磷酸依米他韦胶囊时应禁用此类药品（参见【**禁忌症**】）。中度 P-gp 诱导剂（如奥卡西平）可能会降低依米他韦的血浆浓度，从而导致磷酸依米他韦胶囊的疗效降低，因此使用磷酸依米他韦胶囊时不建议与此类药品联用。与 P-gp 抑制剂联用可能会增加依米他韦的血浆浓度，预计不会产生有临床意义的改变或增加新的安全性风险（参见【**药物过量**】），磷酸依米他韦胶囊可与 P-gp 抑制剂联用。

磷酸依米他韦胶囊对其它药物的可能影响

依米他韦是外排转运体 P-gp、乳腺癌耐药蛋白 BCRP、摄取转运体 OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、OAT1 和 OAT3 的抑制剂。磷酸依米他韦胶囊与这些转运体的底物类药品联用时，可能会增加此类药品的暴露量。关于与 P-gp（地高辛）、BCRP（瑞舒伐他汀）、OATP1B1/OATP1B3（普伐他汀）、OAT1/3（呋塞米）的敏感底物的相互作用示例，请参阅

表 5。

药物相互作用信息的列表总结

索磷布韦片的药物相互作用信息参考索磷布韦片的说明书。应该遵循最保守的建议。

表 5 提供了磷酸依米他韦胶囊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。有统计学意义的增加表示为“↑”，有统计学意义的下降表示为“↓”，无统计学意义的改变表示为“↔”。表中展示了已获得的 AUC、C_{max} 的几何均值比（90%置信区间）。除非另有说明，表 5 中所列的研究是在健康成人受试者中进行的。

表 5 依米他韦与其他药品的药物相互作用信息

不同治疗领域的药品	联合用药对单药药代动力学的影响 几何均值比（90%置信区间） ^a			关于与磷酸依米他韦胶囊联用的 建议
	活性成分	C _{max}	AUC	
制酸剂				
质子泵抑制剂 奥美拉唑 ^b ：20 mg每日一次，与依米他韦100 mg同时服用 兰索拉唑 ^c 雷贝拉唑 ^c 泮托拉唑 ^c 埃索美拉唑 ^c （胃内 pH 值升高）	依米他韦	↓ 0.69 (0.44,1.07)	↓ 0.69 (0.46,1.01)	不建议与质子泵抑制剂联用；如确实有临床治疗需求，则建议磷酸依米他韦胶囊与质子泵抑制剂两者同时空腹服用，联用时质子泵抑制剂的剂量不应超过与奥美拉唑 20 mg 相当的剂量。
	奥美拉唑	↔ 0.97 (0.82,1.13)	↔ 1.11 (1.05,1.18)	
奥美拉唑 ^b ：20 mg 每日一次，与依米他韦 100 mg 间隔 4 h 服用	依米他韦	↓ 0.64 (0.44,0.94)	↓ 0.68 (0.48,0.98)	
奥美拉唑 ^b ：20 mg 每日一次，与依米他韦 100 mg 间隔 12 h 服用	依米他韦	↓ 0.56 (0.39,0.82)	↓ 0.60 (0.42,0.87)	

不同治疗领域的药品	联合用药对单药药代动力学的影响 几何均值比（90%置信区间） ^a			关于与磷酸依米他韦胶囊联用的 建议
	活性成分	C _{max}	AUC	
抗酸剂^c 氢氧化铝或氢氧化镁；碳酸 钙 （胃内 pH 值升高）	依米他韦	↓	↓	磷酸依米他韦溶解度随着 pH 值 升高而降低，预计使胃内 pH 值 升高的药品会使依米他韦的浓度 降低，建议抗酸剂与磷酸依米他 韦胶囊间隔 4 小时分开给药。
H₂-受体拮抗剂^c 法莫替丁、西咪替丁、尼扎 替丁、雷尼替丁 （胃内 pH 值升高）	依米他韦	↓	↓	预计 H ₂ 受体拮抗剂会使依米他韦 的浓度有一定程度降低，两者联 用时 H ₂ 受体拮抗剂不应超过与每 日 40 mg 法莫替丁相当的剂量。
降脂药				
HMG-CoA还原酶抑制剂： 瑞舒伐他汀 ^b ：10 mg 单次空 腹服用	瑞舒伐他汀	↑ 1.72 (1.54,1.94)	↑ 1.58 (1.44,1.73)	与依米他韦联用时需谨慎，建议 瑞舒伐他汀剂量不要超过 10 mg/ 天，同时治疗期间需监测肌肉损 伤相关症状及体征。
	依米他韦	↔ 0.98 (0.87,1.10)	↔ 1.01 (0.92,1.11)	
其他他汀类 阿托伐他汀 ^c 、普伐他汀 ^c	他汀类	↑	↑	无法排除与其他 HMG-CoA 还原 酶抑制剂的相互作用，与磷酸依 米他韦胶囊联用时，应密切监测 他汀类药物的不良反应，并应考 虑减少他汀类的剂量（如必 要）。
抗病毒药，HCV				
索磷布韦 ^b 400 mg 每日一次	依米他韦	↔ 0.99 (0.84,1.16)	↔ 1.06 (0.91,1.23)	依米他韦会导致索磷布韦的 AUC _{0-tau} 和 C _{max} 显著提高且有统 计学意义，对索磷布韦主要循环 代谢产物 GS-331007 的 C _{max} 有统 计学意义的降低，但对 AUC _{0-tau} 无影响，两者联用无需剂量调 整。
	索磷布韦	↑ 1.52 (1.18,1.97)	↑ 2.30 (1.84,2.87)	
	GS-331007	↓ 0.74 (0.68,0.81)	↔ 0.90 (0.84,0.96)	
抗心律失常药 ^d				
地高辛	依米他韦	↓	↓	磷酸依米他韦胶囊与地高辛合用 可能会增加地高辛浓度，在与磷 酸依米他韦胶囊联用时需谨慎， 并建议监测地高辛的治疗浓度。
	地高辛	↔	↔	
胺碘酮	尚未研究相互作用，对胺碘酮和依米 他韦的影响尚未明确。			仅在无其他替代药物的情况下使 用胺碘酮。如果此药品与磷酸依 米他韦胶囊联用，建议进行密切 监测（参见【注意事项】）
抗惊厥药 ^d				

不同治疗领域的药品	联合用药对单药药代动力学的影响 几何均值比（90%置信区间） ^a			关于与磷酸依米他韦胶囊联用的 建议
	活性成分	C _{max}	AUC	
卡马西平、苯妥英、苯巴比妥	依米他韦	↓	↓	禁止磷酸依米他韦胶囊与卡马西平、苯巴比妥和苯妥英（强效 P-gp 诱导剂）联用（参见【禁忌症】）
奥卡西平	依米他韦	↓	↓	预计磷酸依米他韦胶囊与奥卡西平联用会降低依米他韦的药物浓度和暴露量，不建议联用。
抗分支杆菌药 ^d				
利福平、利福布丁	依米他韦	↓	↓	禁止磷酸依米他韦胶囊与利福平、利福布丁（强效 P-gp 诱导剂）联用（参见【禁忌症】）。
利福喷丁	依米他韦	↓	↓	预计磷酸依米他韦胶囊与利福喷丁联用会降低依米他韦的药物浓度和暴露量，不建议联用。
中草药/天然补充剂 ^d				
圣约翰草	依米他韦	↓	↓	禁止磷酸依米他韦胶囊与圣约翰草（强效 P-gp 诱导剂）联用（参见【禁忌症】）。
抗凝剂 ^d				
达比加群酯	达比加群	↑	↑	两者联用预计会使达比加群暴露量增加，联用时建议密切监测出血和贫血迹象。
	依米他韦	↔	↔	
抗真菌药 ^d				
伊曲康唑、伏立康唑、泊沙康唑、艾沙康唑	抗真菌药	↔		联用无需剂量调整。
	依米他韦	↑		
麻醉镇痛药 ^d				
美沙酮	美沙酮	↔		联用无需剂量调整。
	依米他韦	↔		
免疫抑制剂 ^d				
环孢素	环孢素	↔		联用无需剂量调整。
	依米他韦	↑		
他克莫司	他克莫司	↔		联用无需剂量调整。
	依米他韦	↔		
口服避孕药 ^d				
诺孕酯/炔雌醇	甲基孕酮 甲基炔诺酮 炔雌醇	参考同类药物，未发生具有临床意义的改变		无需对口服避孕药进行剂量调整
利尿剂 ^d				
呋塞米	呋塞米	↑		两者联用时预计会使呋塞米血药浓度和暴露量增加，利尿作用增强，应密切监测血中电解质浓度。
	依米他韦	↔		

a. 研究药品联合用药与单药用药的药代动力学几何平均值比 (90%置信区间)，药代动力学无相互作用的参考范围为 0.80 – 1.25。

- b. 该相互作用研究已在健康志愿者中进行。
- c. 已进行同类药的药物相互作用研究，预测与同类药有相似相互作用。
- d. 预测的药物相互作用影响。

【药物过量】

磷酸依米他韦胶囊药物过量的临床经验有限。I 期临床研究中，健康受试者给药剂量 400 mg 持续 7 天或单次给药剂量 600 mg 时，没有观察到严重的不良反应。

没有已知的磷酸依米他韦胶囊药物过量解毒剂。磷酸依米他韦胶囊药物过量的治疗应当包括一般的支持性措施（如监测生命体征）和患者临床状况观察。由于依米他韦与血浆蛋白结合率较高（在 100-2000 ng/mL 浓度下人血浆蛋白结合率为 79.2%~86.6%）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】

已开展一项 II 期临床试验（PCD-DDAG181PA-16-005）和一项 III 期临床试验（PCD-DDAG181PA-16-007）以评估磷酸依米他韦胶囊（DAG181PA）与索磷布韦片（SOF）联合给药 12 周在基因 1 型非肝硬化慢性丙肝患者中的有效性和安全性，试验总体概况见表 6，安全性数据见【不良反应】。两项研究均以治疗结束后 12 周时实现“HCV RNA 低于定量下限（HCV RNA < LLOQ）”的受试者百分比（SVR12）为主要疗效终点。

表 6 磷酸依米他韦胶囊与索磷布韦片联合给药 12 周在慢性丙肝患者中的临床研究

研究编号	研究人群	研究分组（接受治疗的患者人数）
PCD-DDAG181PA-16-005	基因1型，TN和TE，非肝硬化	磷酸依米他韦胶囊100 mg+索磷布韦片400 mg（64） 磷酸依米他韦胶囊200 mg+索磷布韦片400 mg（65）
PCD-DDAG181PA-16-007	基因1型，TN和TE，非肝硬化	磷酸依米他韦胶囊100 mg+索磷布韦片400 mg（362）

TN=未接受过治疗的患者；
TE=仅接受过以干扰素为基础的治疗（干扰素-α, β 或聚乙二醇干扰素±利巴韦林）的患者。

中国II期临床研究（PCD-DDAG181PA-16-005）

PCD-DDAG181PA-16-005 是一项多中心、随机、平行、开放的 II 期研究，评估磷酸依米他韦胶囊 100 mg+索磷布韦片 400 mg（以下简称 100 mg 组）和磷酸依米他韦胶囊 200 mg+索磷布韦片 400 mg（以下简称 200 mg 组）在基因 1 型非肝硬化慢性丙肝患者中的有效性和安全性。研究采用区组随机方法，以“初治”或“经治”为分层因素，按 1:1 比例将患者随机分配到 100 mg 组或 200 mg 组中，每日用药一次，连续给药 12 周，停药后观察 24 周。

本项研究共入组 129 例基因 1 型非肝硬化慢性丙肝患者，其中 100 mg 组 64 例，200 mg 组 65 例；初治受试者 105 例（81.4%，100 mg 组 53 例，200 mg 组 52 例），经治受试者 24 例（18.6%，100 mg 组 11 例，200 mg 组 13 例）。总体中位年龄为 47.0 岁（范围：23~75 岁），49.6% 为男性，平均身体质量指数为 23.93 kg/m²。所有受试者 HCV RNA 基因型（GT）均为 1b 型，基线平均 HCV RNA 水平为 6.19（±0.645）log₁₀ IU/mL，71.3% 受试者（92 例）HCV RNA 水平 ≥ 800000 IU/mL，基线平均 FibroScan 评分 7.26（±2.820）kPa。入组患者的人口统计学信息和基线特征在 100 mg 组和 200 mg 组之间基本均衡。

本研究中有 1 例受试者因妊娠而提前退出试验，1 例受试者在完成 8 周用药后自愿提前退出试验，其他 127 例（98.4%）受试者在治疗结束后 12 周时 HCV RNA 均低于 LLOQ，主要疗效终点 SVR12 和次要疗效终点 SVR24 如表 7 所示，其中 100 mg 组 SVR12 为 98.4%（63/64），200 mg 组 SVR12 为 98.5%（64/65），在初治和接受过以干扰素为基础治疗的经治受试者中 SVR12 分别为 98.1%（103/105）和 100.0%（24/24）。两组间探索性分析显示，SVR12 的组间差异没有统计学意义。

表 7 II 期治疗结束后病毒学应答率总结-全分析集

	100mg 组 (N=64)	200mg 组 (N=65)	总体 (N=129)
SVR12	98.4% (63/64)	98.5% (64/65)	98.4% (127/129)
SVR24	98.4% (63/64)	98.5% (64/65)	98.4% (127/129)
未实现 SVR12 患者			
治疗期间病毒学失败	0% (0/64)	0% (0/65)	0% (0/129)
复发	0% (0/64)	0% (0/65)	0% (0/129)
其他*	1.56% (1/64)	1.54% (1/65)	1.55% (2/129)

*100 mg 组 1 例受试者在完成第 8 周用药后自愿提前退出试验，该受试者自用药第 2 周起至提前退出试验时，HCV RNA 均已低于定量下限；200 mg 组 1 例受试者因发现妊娠而在用药第 1 天提前退出试验。

中国 III 期临床研究（PCD-DDAG181PA-16-007）

PCD-DDAG181PA-16-007 是一项多中心、单臂、开放的 III 期研究，评估磷酸依米他韦胶囊 100 mg+索磷布韦片 400 mg 在基因 1 型非肝硬化慢性丙肝患者中的有效性和安全性。受试者每日用药一次，连续给药 12 周，停药观察 24 周。本研究共入组 362 例受试者，其中初治受试者 289 例（79.8%，GT1a 2 例，GT1b 287 例），经治受试者 73 例（20.2%，GT1a 1 例，GT1b 72 例）。受试者总体中位年龄为 49.5 岁（范围：20~78 岁），39.8% 为男性，平均身体质量

指数为 23.44 kg/m²，基线平均 HCV RNA 水平为 6.20 (±0.779) log₁₀ IU/mL，72.9%受试者 (264 例) HCV RNA 水平 ≥800000 IU/mL，基线平均 FibroScan 评分 6.80 (±2.616) kPa。

除 1 例受试者在停药后 12 周访视时出现病毒学复发外，其余 361 例受试者在治疗结束后 12 周时 HCV RNA 均低于 LLOQ，SVR12 为 99.7% (361/362)。基因 1a 型受试者 SVR12 为 100.0% (3/3)；基因 1b 型受试者 SVR12 为 99.7% (358/359)。在初治和接受过以干扰素为基础治疗的经治受试者中 SVR12 分别为 99.7% (288/289) 和 100.0% (73/73)。

此外，另有 1 例受试者在停药后 24 周访视时出现病毒学复发，次要疗效终点 SVR24 为 99.4% (360/362)。总体治疗结束后应答率如表 8 所示：

表 8 III 期治疗结束后病毒学应答率总结-全分析集

	基因 1b 型		
	基因 1a 型 (N=3)	(N=359)	总体 (N=362)
SVR12	100.0% (3/3)	99.7% (358/359)	99.7% (361/362)
SVR24	100.0% (3/3)	99.4% (357/359)	99.4% (360/362)
未实现 SVR 患者			
治疗期间病毒学失败	0% (0/3)	0% (0/359)	0% (0/362)
复发	0% (0/3)	0.56% (2/359)	0.55% (2/362)

【药理毒理】

药理作用

磷酸依米他韦是非结构蛋白 (NS) 5A 抑制剂，NS5A 是一种多功能蛋白，是丙肝病毒复制复合体的基本组成部分。磷酸依米他韦能抑制病毒 RNA 复制和病毒粒子组装。

毒理研究

遗传毒性

磷酸依米他韦 Ames 试验、中国仓鼠卵巢细胞染色体畸变试验和大鼠微核试验结果均为阴性。

生殖毒性

磷酸依米他韦在剂量 100、300、1000mg/kg/日时，对大鼠雄性生殖力、雌性生殖力及早期胚胎发育未见明显影响，无毒性反应剂量 (NOAEL) 为 1000mg/kg。

胚胎胎仔毒性试验中，大鼠给予磷酸依米他韦 300mg/kg/日，胎仔出现骨骼畸形，包括颈椎弓融合、肋骨融合和/或多余胸椎数；1000mg/kg/日胎仔出现肾盂扩大，胎仔骨骼变异包括劲椎弓发育不全、舌骨未骨化、长/短多肋、短肋、波状肋、胸骨双向骨化、胸骨未骨化、胸骨骨化不全、胸椎体哑铃状等。妊娠兔给予磷酸依米他韦 500mg/kg/日，胚胎胎仔发育检查没有明显异常改变，其暴露量约为临床推荐剂量暴露量的 7.6 倍。

大鼠围产期毒性试验中，孕鼠给予磷酸依米他韦 1000mg/kg/日，可见一定

的胚胎发育毒性，主要表现为死胎数、着床后丢失率、有死胎孕鼠数、有死胎孕鼠率轻度升高，同时可见孕鼠体重增重及摄食量一过性轻度降低，其暴露量约为临床推荐剂量暴露量的3.4倍；孕鼠给予磷酸依米他韦300mg/kg/日，对胚胎发育无影响，其暴露量约为临床推荐剂量暴露量的1.4倍。磷酸依米他韦可透过血乳屏障。

致癌性

尚未完成致癌性试验。

【药代动力学】

吸收

在健康受试者和基因1型慢性丙肝患者中评估了磷酸依米他韦的药代动力学特性，依米他韦在健康受试者与慢性丙肝患者中的药代动力学相似。健康受试者单剂量口服磷酸依米他韦胶囊后，药物吸收较缓， T_{max} 的中位值约3.5 h~4.0 h，在30 mg至100 mg间符合线性动力学特点，200 mg剂量起，药物吸收呈现饱和趋势。健康受试者多剂量口服磷酸依米他韦胶囊后，在连续给药第5天起可达稳态，稳态时，依米他韦在体内蓄积的程度较低（100-400 mg稳态后的蓄积比几何平均值为1.42-1.60）。

在基因1型慢性丙肝患者中，100 mg组第7天达稳态时的药时曲线下面积 AUC_{0-24} 和 C_{max} 的几何平均值（变异系数）分别为6640 hour*ng/mL（33.1%）和428 ng/mL（21.3%）。

食物影响

标准高脂餐会影响磷酸依米他韦的体内药代动力学行为，降低其吸收，与空腹状态下服药相比，健康受试者在高脂餐后口服100 mg磷酸依米他韦胶囊， C_{max} 下降约62.3%， AUC_{0-t} 下降约47.6%， T_{max} 中位值由4.0 h延迟至10.0 h， $t_{1/2}$ 无明显变化。因此，磷酸依米他韦胶囊应在空腹条件下口服。

分布

依米他韦与人血浆蛋白结合率较高，在100-2000 ng/mL浓度下人血浆蛋白结合率为79.2%~86.6%，无明显浓度依赖性。人全血血浆分配比小于1，不倾向于分布到红细胞中。

动物试验结果显示依米他韦广泛分布于肠道和肝脏组织中（大鼠中的肝脏-血液比为17:1）。

体外数据显示，依米他韦不是肝脏和肾脏转运体的底物（OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、OAT1、OAT3和OCT2）。

消除

健康受试者口服磷酸依米他韦胶囊后在血浆样品中共检测到3个代谢产

物，均为单氧化代谢物且相对比例较低，主要以原形形式消除。单次给药达峰后，依米他韦血浆浓度以近似单相消除的形式降低。健康受试者单次口服 100 mg 磷酸依米他韦胶囊后，依米他韦的消除相半衰期 $t_{1/2}$ 几何平均值为 14.9 h，属于低或中等程度清除的化合物；依米他韦原形药物总清除率为 76.2%，其中粪便和尿液分别为 76.1%和 0.04%，表明依米他韦主要以原形形式经粪便排泄。

药物相互作用可能性

依米他韦对 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 和 CYP3A4 酶基本无抑制作用，对 CYP2C8 可能有较弱抑制， IC_{50} （半抑制浓度）为 43.6 μM ；对 CYP1A2、CYP2B6 酶无诱导作用，中、高浓度下对 CYP3A4 可能有轻微的诱导作用。此外，依米他韦不是六种摄取转运体 OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、OAT1、OAT3 和 OCT2 的底物，是 OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、OAT1 和 OAT3 的抑制剂，不是 OCT2 抑制剂，是外排转运体 P-gp 底物，同时也是 P-gp 和 BCRP 的抑制剂。

【贮藏】

不超过 30 °C 密闭保存。

【包装】

铝塑泡罩包装。7 粒/板，4 板/盒。

【有效期】

18 个月。

【执行标准】YBH13942020

【批准文号】

【上市许可持有人】

名称：宜昌东阳光长江药业股份有限公司
注册地址：湖北省宜昌宜都市滨江路 38 号
邮政编码：443300
销售电话号码：0769-85370280
传真号码：0769-85370206
医学咨询电话号码：4006707855
网址：www.hec-changjiang.com

【生产企业】

企业名称：宜昌东阳光长江药业股份有限公司
生产地址：湖北省宜昌宜都市滨江路 38 号
邮政编码：443300
网 址：www.hec-changjiang.com

