核准日期：2020年12月21日
修改日期：2021年07月27日
修改日期：2022年04月20日

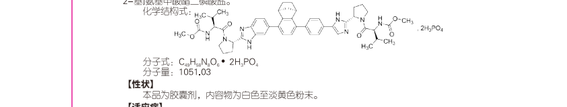
东阳光
东卫恩®

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

【成分】
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：$C_{49}H_{53}N_{10}O_8 \cdot 2H_3PO_4$
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$C_{49}H_{53}N_{10}O_8$计）

【用法用量】
磷酸依米他韦胶囊推荐剂量为每日一次，每天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 0.1 g + 索磷布韦片 400 mg，每日一次，空腹口服，联合用药 12 周

*仅接受过以下抗素方基础的抗病毒治疗（干扰素-α, β或聚乙二醇干扰素±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，之后患者应在常规用药时间进行下一次服药；如果超过18小时，则不再补服，患者将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。
未观发生率＞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≥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400mg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≥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	
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*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】
本品同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** *利福平、利福布丁* **中草药/天然产物** *圣约翰草* **抗惊厥药** *卡马西平、苯妥英、苯巴比妥*

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，则不再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（如磷酸依米他韦阿瑞克韦等）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，应制定磷酸胺酮的应用。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周每天有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（加减者不知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、III期临床试验中，纳入了肌酐清除率≥50mL/min（使用Cockcroft–Gault公式计算）的受试者。在接受临床推荐剂量的4226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都不明确，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
尚未探讨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
尚无研究就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，哺乳大鼠暴露于经依米他韦及其代谢物引起的影响。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
尚无磷酸依米他韦对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】
尚未探究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III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400mg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】
在探究药代动力学分析中，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抑制剂同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（参阅【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的底物。磷酸依米他韦胶囊可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，包括确定的或基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6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
质子泵抑制剂			**制酸剂**	
奥美拉唑[b]：20 mg每日一次，与依米他韦100 mg同时服用	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，则建议将依米他韦胶囊与质子泵抑制剂离者同时空腹服用，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。
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）	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 100mg间隔 12h服用	依米他韦	↓ 0.56 (0.39,0.82)	↓ 0.60 (0.42,0.87)	
抗酸剂：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：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	↓	↓	预计补受体拮抗剂会使依米他韦的浓度有一定程度降低，两者联用时补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、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）。

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
		抗病毒药，HCV		
索磷布韦[d]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 $AUC_{0-\infty}$ 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 $AUC_{0-\infty}$ 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】）
		抗组胺药[d]		
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抗凝治疗。
	依米他韦	↔	↔	联用无需剂量调整。
		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		两者联用时预计会使炔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。
		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%），目分子量大于500，因此透析不太可能显著降低药浓度。

【临床试验】
已开展一项I期临床试验（PCD–DDAG181PA–16–005）和一项II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，试验结体概况见表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100mg+索磷布韦片400mg(54) 磷酸依米他韦胶囊200mg+索磷布韦片400mg(65)
PCD-DDAG181PA-16-007	基因1型，TN和TE，非肝硬化	磷酸依米他韦胶囊100mg+索磷布韦片400mg(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100mg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），45.6%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）$\log_{10}$ 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。入组患者的入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患受试者中SVR12分别为98.1%（103/105）和100.0%（24/24）。两组间疗效客性分析显示，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）$\log_{10}$ 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，实要疗效终点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 1a 型（N=3）	基因 1b 型（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。
胚胎纵向毒性试验中，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/或多余腰椎数，1000mg/kg/日时还出现肾盂扩大，胎仔骨骼受异位括颈椎弓发育不全、舌骨未骨化、长/短多肋、短肋、波状肋、腰椎及肋骨骨化不全、腰椎体暂拾状等。妊娠免疫予磷酸依米他韦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7.8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、窝产仔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泌乳屏障。
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，药物吸收较慢，T_{max}的中位值约3.5 h–4.0 h，在300mg至1000mg较高剂量范围内，药物吸收呈饱和趋势。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（100–400mg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天达稳时的药时曲线下面积$AUC_{0-\tau}$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，导空度状态下服药相比，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%，$AUC_{0-\tau}$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100–2000ng/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。人全血血浆分配比约为1:1，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脑通和卵巢组织中（大鼠中的肝脏–血液比为17:1）。
体外数据显示，依米他韦不是肝脏摄入或胆汁转运体的底物（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，均为单氨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，属于低浓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，IC50（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，依米他韦不是六种磷酸转运体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 ℃密闭保存。

【包装】 铝塑泡罩包装，7粒/板，4板/盒。

【有效期】 36个月。

【执行标准】 YBH13942020

【批准文号】 国药准字H20200015

【上市许可持有人】
持有人名称：宜昌东阳光长江药业股份有限公司
持有人地址：湖北省宜昌宜都市滨江路38号
邮政编码：443300
医学咨询电话号码：4006707855
销售电话号码：0769–85370280
传真号码：0769–85370206
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

如有问题可与药品上市许可持有人直接联系

HEC 东阳光包装印刷

客户名称	宜昌东阳光长江药业股份有限公司	制作	周 坚		
产品名称	磷酸依米他韦胶囊说明书	校对	林春英		
成品尺寸	200x290mm	对此制版是否有改动意见	有□ 无□		
请对此稿内容进行确认：文字、尺寸、版式、颜色				客户签字	日期
版本号	YMP-C-02				2022-06-01