

核准日期：2020年03月17日

修改日期：2020年11月20日

修改日期：2020年11月23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

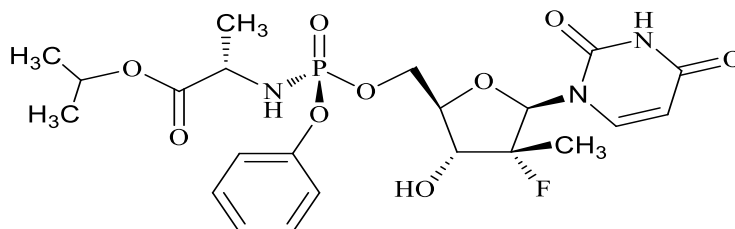
汉语拼音：Suolinbuwei Pian

【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)磷基胺基)丙酸酯。

化学结构式：



分子式：C₂₂H₂₉FN₃O₉P

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】

本品适于与其他药品联合使用，治疗成人与12至<18岁青少年的慢性丙型肝炎病毒(HCV)感染（请参见【用法用量】、【注意事项】和【药理毒理】）。

关于HCV基因型比活性，请参见【注意事项】和【药理毒理】。

【规格】

0.4g

【用法用量】

本品的治疗应由在慢性HCV感染患者管理方面有丰富的经验的医生实施并监测。

剂量

成人

推荐剂量为每日一次，每次口服一片0.4g片剂，随食物服用（请参见【药代动力学】）。

本品应与其他药品合用。不推荐单药治疗（请参见【药理毒理】）。另请参阅与本品合用药品的处方信息。本品联合治疗的推荐合用药品和治疗持续时间见表1。

表1：索磷布韦片联合治疗成人推荐的同服药品和治疗持续时间

患者人群*	治疗	持续时间
慢性基因型1、4、5 或6 HCV感染患者	索磷布韦片+ 利巴韦林+聚乙二醇干扰素 α	12周 ^{a,b}
	索磷布韦片+利巴韦林 仅用于不适用或不耐受聚乙二醇干扰素 α 的患者	24周
慢性基因型1、2、3 或6 HCV感染患者	索磷布韦片+盐酸可洛派韦	12周
慢性基因型2 HCV感 染患者	索磷布韦片+利巴韦林	12周 ^b
慢性基因型3 HCV感 染患者	索磷布韦片+ 利巴韦林+聚乙二醇干扰素 α	12周 ^b
	索磷布韦片+利巴韦林	24周
等待肝移植的慢性 HCV感染患者	索磷布韦片+利巴韦林	直至肝移植时 ^c

* 包括合并感染人类免疫缺陷病毒(HIV)的患者。

a. 对于先前接受过治疗的HCV基因型1感染患者，尚无海外3期数据。对于接受索磷布韦片、利巴韦林和聚乙二醇干扰素 α 联合治疗的中国患者，已获得相关数据（请参见【注意事项】，“在存在慢性基因型1、2、3或6 HCV感染的中国成年患者中的临床疗效和安全性”章节）。

b. 应考虑到治疗持续时间有可能延长而超过12周，最长达24周；尤其是对于那些具有一种或多种曾与基于干扰素的治疗应答率较低相关的因素（例如，晚期纤维化/肝硬化、基线病毒浓度高、黑色人种、IL28B非CC基因型以及先前对聚乙二醇干扰素 α 和利巴韦林治疗无反应）的亚组。

c. 请参阅下面的特殊患者人群—等待肝移植的患者。

与索磷布韦片合用时，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，60 mg/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】。

成人剂量调整

不建议减少索磷布韦片的剂量。

如果索磷布韦与聚乙二醇干扰素 α 合用时，患者出现可能与该药物有关的严重不良反应，那么应减少聚乙二醇干扰素 α 剂量或停止使用。有关如何减少和/或停止聚乙二醇干扰素 α 给药的其他信息，请参阅聚乙二醇干扰素 α 处方信息。

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2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导方针。

表2：成人中与索磷布韦片共同给药时利巴韦林的剂量调整指导方针

实验室检测值	如果出现以下情况，则将利巴韦林剂量减至600mg/天：	如果出现以下情况则停用利巴韦林：
无心脏疾病患者的血红蛋白水平	<10g/dL	<8.5g/dL
具有稳定心脏疾病史的患者的血红蛋白水平	在任何为期4周的治疗中血红蛋白降幅 \geq 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）。

儿童人群

在12至<18岁的青少年中，索磷布韦片的推荐剂量为每日一次，每次口服一片0.4g片剂，随食物服用（请参见【药代动力学】）。

本品应与其他药品合用。不推荐单药治疗。本品联合治疗的推荐治疗方案和持续时间见表3和表4。

表3：接受索磷布韦片治疗的12至<18岁青少年的推荐治疗方案和持续时间

患者人群*	治疗和持续时间
慢性基因型2 HCV患者	12周索磷布韦片+利巴韦林 ^{a,b}
慢性基因型3 HCV患者	24周索磷布韦片+利巴韦林*

* 包括合并感染人类免疫缺陷病毒(HIV)的患者。

a. 基于体重的利巴韦林给药建议见表4

b. 应考虑到治疗时间有可能延长而超过12周，最长达24周；尤其是对于那些存在一种或多种因素，致使过去对基于干扰素的治疗有较低反应率的亚组（例如，晚期纤维化/肝硬化、基线病毒浓度高、黑色人种、IL28B非CC基因型以及先前对聚乙二醇干扰素 α 和利巴韦林治疗无反应的患者）。

表4：在12至<18岁青少年中利巴韦林与索磷布韦片联合治疗的给药建议

体重kg (lbs)	RBV每日剂量*
<47 (<103)	15mg/kg/天
47-49 (103-108)	600mg/天
50-65 (110-143)	800mg/天
66-80 (145-176)	1000mg/天
>80 (>176)	1200mg/天

* 利巴韦林的日剂量基于体重而定，并且分两次随食物口服。

儿童人群中的剂量调整

不建议减少索磷布韦片的剂量。

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。关于利巴韦林剂量调整或停药指南，请参阅利巴韦林处方信息。

成人和青少年的停药

如果与索磷布韦片合用的其他药品被永久停用，那么也应停用索磷布韦片（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，无需调整索磷布韦片剂量。尚未在重度肾功能损害（肾小球滤过率估计值【eGFR】<30mL/min/1.73m²）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片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，无需调整索磷布韦片剂量（请参见【药代动力学】）。尚未确定索磷布韦片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片的用药疗程（请参见【药代动力学】）。

肝移植受者

在肝移植受者中，推荐索磷布韦片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1000-1200mg（对于体重<75kg的患者，剂量为1000mg；对于体重≥75kg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（请参见【药代动力学】）。

儿童人群

尚未确定索磷布韦片在儿童及12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。

呕吐和漏服剂量

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 α 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 α 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 α +利巴韦林和12周索磷布韦+聚乙二醇干扰素 α +利巴韦林治疗的患者中，因不良反应而永久停止治疗的患者比例分别为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

主要对索磷布韦片与利巴韦林的合用（并用或不并用聚乙二醇干扰素 α ）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 α 治疗的患者中，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 α +利巴韦林的联合治疗中，发现以

下药品不良反应（表5）。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5：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 α +利巴韦林联合治疗时报告的药品不良反应

频率	SOF ^a +RBV ^b	SOF+PEG ^c +RBV
感染和侵染：		
常见	鼻咽炎	
血液及淋巴系统疾病：		
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	
代谢和营养障碍：		
非常常见		食欲减退
常见		体重减轻
精神疾病：		
非常常见	失眠	失眠
常见	抑郁	抑郁、焦虑、焦躁不安
神经系统疾病：		
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
眼病：		
常见		视力模糊
呼吸系统、胸及纵隔疾病：		
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
胃肠道疾病：		
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
肝胆疾病：		
非常常见	血胆红素升高	血胆红素升高
皮肤及皮下组织类疾病：		
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
肌肉骨骼和结缔组织疾病：		
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
全身性疾病和用药部位状况：		
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 α 。

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的中国患者中，索磷布韦合用利巴韦林或合用聚乙二醇干扰素 α 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的中国患者中，因不良事件而永久停止治疗（无论因果关系如何）的患者比例较低：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 α +利巴韦林治疗的患者中，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 α 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 α 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名患者）、贫血（10.9%，7/64名患者）和血红蛋白降低（10.9%，7/64名患者）。

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名患者）、血胆红素升高（16.9%，33/195名患者）和贫血（10.3%，20/195名患者）。

在索磷布韦与聚乙二醇干扰素 α 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名患者）、血小板计数减少（26.9%，35/130名患者）、中性粒细胞计数减少（26.9%，35/130名患者）、白细胞计数减少（24.6%，32/130名患者）、白细胞减少（20.8%，27/130名患者）、贫血（18.5%，24/130名患者）、中性粒细胞减少（16.9%，22/130名患者）、肌痛（14.6%，19/130名患者）、疲劳（13.8%，18/130名患者）、无力（13.8%，18/130名患者）、血红蛋白降低（13.8%，18/130名患者）、头痛（13.1%，17/130名患者）、头晕（10.0%，13/130名患者）和血小板减少（10.0%，13/130名患者）。

其他特殊人群

HIV/HCV合并感染

在合并感染HCV/HIV的患者中，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的患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感染成人患者中，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+利巴韦林治疗的患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患者中，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患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%的患者（13/40名患者）的血红蛋白降至<10g/dL，其中1名还降至<8.5g/dL。8名患者(20%)接受依泊汀和/或血液制品治疗。在5名患者(12.5%)中因不良事件而停用、调整或中断研究药物。

儿童人群

索磷布韦片在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（基因型2患者）和24周（基因型3患者）索磷布韦片+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片+利巴韦林成人临床研究中观察到的不良反应一致（见表5）。

选定不良反应的说明

心律失常

当含索磷布韦的方案与胺碘酮和/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

药品批准后，报告疑似不良反应对持续监测药品的效益/风险平衡非常重要。在中国，医疗保健专业人员需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、交联羧甲基纤维素钠、胶态二氧化硅、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。

肠内强效P-糖蛋白(P-gp)诱导剂类药品（卡马西平、苯巴比妥、苯妥英、利福平和圣约翰草）。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片失去疗效（请参见【药物相互作用】）。

【注意事项】

概述

不建议索磷布韦片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。如果与索磷布韦片合用的其他药品被永久停用，那么也应停用索磷布韦片（请参见【用法用量】）。在开始使用索磷布韦片治疗前，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

当含索磷布韦的方案与胺碘酮（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片治疗的患者中使用胺碘酮。对于还在服用 β 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片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，还应对在过去几个月内停用胺碘酮并即将开始索磷布韦片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片与胺碘酮联合给药（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。

HCV/HBV（乙型肝炎病毒）合并感染

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

接受过治疗的基因型1、4、5和6 HCV感染患者

尚未在任何国外3期研究内，对接受过治疗的基因型1、4、5和6 HCV感染患者中进行索磷布韦片研究。因此，尚未确定此人群的最佳治疗持续时间（另请参见【用法用量】）。治疗这类患者时，应考虑到索磷布韦、聚乙二醇干扰素 α 和利巴韦林的治疗持续时间可能延长至超过12周，最长达24周；特别是对于那些具有一种或多种曾与含干扰素的治疗应答率较低相关的因素（晚期纤维化/肝硬化、基线病毒浓度高、黑色人种、IL28B非CC基因型）的亚组。

在3b期研究GS-US-334-0115中，对于接受过治疗的中国基因型1或6 HCV感染患者，接受12周索磷布韦片、聚乙二醇干扰素和利巴韦林治疗时的SVR12率为90.4% (47/52)。

基因型5或6 HCV感染患者的治疗

支持基因型5和6 HCV感染患者接受索磷布韦片治疗的临床数据十分有限。

基因型1、4、5和6 HCV感染的无干扰素治疗

尚未在国外3期研究中对基因型1、4、5和6 HCV感染患者使用不含干扰素的索磷布韦片

治疗方案进行研究。尚未确定最佳方案和治疗持续时间。这些治疗方案应仅用于对干扰素治疗不耐受或不适用的患者以及急需治疗的患者。在3b期研究GS-US-334-0115中，接受24周索磷布韦片和利巴韦林治疗的中国基因型1或6 HCV感染患者的合计SVR12率为95.7% (66/69)。

与其他针对HCV的直接作用抗病毒药物的合用

索磷布韦片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片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

当索磷布韦片与利巴韦林或聚乙二醇干扰素 α /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（如莫达非尼、奥卡西平和利福喷丁）可能会降低索磷布韦血浆浓度，导致索磷布韦片疗效降低。使用索磷布韦片时不推荐合用此类药品（请参见【药物相互作用】）。

肾功能损害

尚未评估索磷布韦片在重度肾功能损害 ($eGFR < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$) 或需要血液透析的ESRD患者中的安全性。此外，尚未确定适当剂量。对于肌酐清除率 ($CrCl$) $< 50 \text{ mL/min}$ 的患者，在使用索磷布韦片与利巴韦林或聚乙二醇干扰素 α /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】）。

儿童人群

不建议 < 12 岁的儿童患者使用索磷布韦片，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

当索磷布韦片与利巴韦林或聚乙二醇干扰素 α /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（请参见【药理毒理】）。

作为一种预防措施，妊娠期间最好避免使用索磷布韦片。

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（详情请参见【药理毒理】）。

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片。

生育力

尚无索磷布韦片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】

尚未确定索磷布韦片在儿童及12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岁以上的患者。在各治疗组间，65岁以上患者的应答率与较年轻患者的应答率相似。

【药物相互作用】

索磷布韦是一种核苷酸药物前体。口服索磷布韦片后，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（卡马西平、苯巴比妥、苯妥英、利福平和圣约翰草）可

能会显著降低索磷布韦的血浆浓度，导致索磷布韦片疗效降低，因此在使用索磷布韦片时应禁用此类药品（请参见【禁忌】）。肠内中度P-gp诱导剂类药品（如莫达非尼、奥卡西平和利福喷丁）可能会降低索磷布韦血浆浓度，导致索磷布韦片疗效降低。使用索磷布韦片时不推荐合用此类药品（请参见【注意事项】）。索磷布韦片与可抑制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，索磷布韦片可与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

由于在索磷布韦片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。

DAA治疗对经肝脏代谢药物的影响

在DAA治疗期间，经肝脏代谢药物（例如钙调磷酸酶抑制剂等免疫抑制剂）的药代动力学可能受到与HCV清除相关的肝功能变化的影响。

其他相互作用

下文表6中总结了有关索磷布韦片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6：索磷布韦片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 _{max} 、C _{min} 的平均值比 (90%置信区间) ^{a,b}	有关与索磷布韦片共同给药的建议
兴奋药		
莫达非尼	未研究相互作用。 <i>预计：</i> ↓ 索磷布韦 ↔ GS-331007 (P-gp诱导)	索磷布韦片与莫达非尼共同给药预计会降低索磷布韦的浓度，导致索磷布韦片的治疗效果降低。不推荐此类合用。
抗心律失常药		
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片合用，建议进行密切监测（请参见【注意事项】和【不良反应】）。
抗凝药		
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。原因在于索磷布韦片治疗期间肝功能会有变化。

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) ^{a,b}	有关与索磷布韦片共同给药的建议
抗惊厥药		
苯巴比妥 苯妥英	未研究相互作用。 <i>预计:</i> ↓ 索磷布韦 ↔ GS-331007 (P-gp诱导)	禁止索磷布韦片与苯巴比妥和苯妥英合用 (请参见【禁忌】)。
卡马西平	索磷布韦 ↓ C _{max} 0.52 (0.43, 0.62) ↓ AUC 0.52 (0.46, 0.59) C _{min} (NA) GS 331007 ↔ C _{max} 1.04 (0.97, 1.11) ↔ AUC 0.99 (0.94, 1.04) C _{min} (NA) (P-gp诱导)	禁止索磷布韦片与卡马西平合用 (请参见【禁忌】)。
奥卡西平	未研究相互作用。 <i>预计:</i> ↓ 索磷布韦 ↔ GS-331007 (P-gp诱导)	索磷布韦片与奥卡西平合用预计会降低索磷布韦浓度, 导致索磷布韦片的疗效降低。不推荐此类合用 (请参见【注意事项】)。
抗分支杆菌药		
利福平 ^f (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)	禁止索磷布韦片与利福平合用 (请参见【禁忌】)。
利福布丁	索磷布韦 ↓ C _{max} 0.64 (0.53, 0.77) ↓ AUC 0.76 (0.63, 0.91) C _{min} (NA) GS 331007 ↔ C _{max} 1.15 (1.03, 1.27) ↔ AUC 1.03 (0.95, 1.12) C _{min} (NA) (P-gp诱导)	与利福布丁合用时, 无需调整索磷布韦的剂量。

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) ^{a,b}	有关与索磷布韦片共同给药的建议
利福喷丁	未研究相互作用。 预计： ↓ 索磷布韦 ↔ GS-331007 (P-gp诱导)	索磷布韦片与利福喷丁合用预计会降低索磷布韦浓度，导致索磷布韦片的疗效降低。不推荐此类合用（请参见【注意事项】）。
草本补充剂		
圣约翰草	未研究相互作用。 预计： ↓ 索磷布韦 ↔ GS-331007 (P-gp诱导)	禁止索磷布韦片与圣约翰草合用（请参见【禁忌】）。
HCV抗病毒药：HCV蛋白酶抑制剂		
博赛泼维(BOC) 特拉匹韦(TPV)	未研究相互作用。 预计： ↑ 索磷布韦(TPV) ↔ 索磷布韦(BOC) ↔ GS-331007 (TPV或BOC)	没有关于索磷布韦片与博赛泼维或特拉匹韦合用的药物间相互作用数据。
麻醉镇痛药		
美沙酮 ^r (美沙酮维持治疗 【30至130mg/天】)	<i>R-美沙酮</i> ↔ C _{max} 0.99 (0.85, 1.16) ↔ AUC 1.01 (0.85, 1.21) ↔ C _{min} 0.94 (0.77, 1.14) <i>S-美沙酮</i> ↔ C _{max} 0.95 (0.79, 1.13) ↔ AUC 0.95 (0.77, 1.17) ↔ C _{min} 0.95 (0.74, 1.22) 索磷布韦 ↓ C _{max} 0.95 ^c (0.68, 1.33) ↑ AUC 1.30 ^c (1.00, 1.69) C _{min} (NA) GS-331007 ↓ C _{max} 0.73 ^c (0.65, 0.83) ↔ AUC 1.04 ^c (0.89, 1.22) C _{min} (NA)	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。

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) ^{a,b}	有关与索磷布韦片共同给药的建议
免疫抑制剂		
环孢霉素 ^c (600mg单次给药)	<p>环孢霉素</p> <p>↔ C_{max} 1.06 (0.94, 1.18) ↔ AUC 0.98 (0.85, 1.14) C_{min} (NA)</p> <p>索磷布韦</p> <p>↑ C_{max} 2.54 (1.87, 3.45) ↑ AUC 4.53 (3.26, 6.30) C_{min} (NA)</p> <p>GS-331007</p> <p>↓ C_{max} 0.60 (0.53, 0.69) ↔ AUC 1.04 (0.90, 1.20) C_{min} (NA)</p>	当索磷布韦与环孢霉素开始合用时，无需调整索磷布韦或环孢霉素的剂量。之后，可能需要密切监测并调整环孢霉素的剂量。
他克莫司 ^c (5mg单剂量)	<p>他克莫司</p> <p>↓ C_{max} 0.73 (0.59, 0.90) ↔ AUC 1.09 (0.84, 1.40) C_{min} (NA)</p> <p>索磷布韦</p> <p>↓ C_{max} 0.97 (0.65, 1.43) ↑ AUC 1.13 (0.81, 1.57) C_{min} (NA)</p> <p>GS-331007</p> <p>↔ C_{max} 0.97 (0.83, 1.14) ↔ AUC 1.00 (0.87, 1.13) C_{min} (NA)</p>	当索磷布韦与他克莫司开始合用时，无需调整索磷布韦或他克莫司的剂量。之后，可能需要密切监测并调整他克莫司的剂量。
HIV抗病毒药：逆转录酶抑制剂		
依法韦仑 ^f (600mg每日一次) ^d	<p>依法韦仑</p> <p>↔ C_{max} 0.95 (0.85, 1.06) ↔ AUC 0.96 (0.91, 1.03) ↔ C_{min} 0.96 (0.93, 0.98)</p> <p>索磷布韦</p> <p>↓ C_{max} 0.81 (0.60, 1.10) ↔ AUC 0.94 (0.76, 1.16) C_{min} (NA)</p> <p>GS-331007</p> <p>↓ C_{max} 0.77 (0.70, 0.84) ↔ AUC 0.84 (0.76, 0.92) C_{min} (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。

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) ^{a,b}	有关与索磷布韦片共同给药的建议
恩曲他滨 ^f (200mg每日一次) ^d	<p><i>恩曲他滨</i></p> <p>↔ C_{max} 0.97 (0.88, 1.07) ↔ AUC 0.99 (0.94, 1.05) ↔ C_{min} 1.04 (0.98, 1.11)</p> <p><i>索磷布韦</i></p> <p>↓ C_{max} 0.81 (0.60, 1.10) ↔ AUC 0.94 (0.76, 1.16) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i></p> <p>↓ C_{max} 0.77 (0.70, 0.84) ↔ AUC 0.84 (0.76, 0.92) C_{min} (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。
富马酸替诺福韦酯 ^f (300mg每日一次) ^d	<p><i>替诺福韦</i></p> <p>↑ C_{max} 1.25 (1.08, 1.45) ↔ AUC 0.98 (0.91, 1.05) ↔ C_{min} 0.99 (0.91, 1.07)</p> <p><i>索磷布韦</i></p> <p>↓ C_{max} 0.81 (0.60, 1.10) ↔ AUC 0.94 (0.76, 1.16) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i></p> <p>↓ C_{max} 0.77 (0.70, 0.84) ↔ AUC 0.84 (0.76, 0.92) C_{min} (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 ^f (25mg每日一次)	<p><i>利匹韦林</i></p> <p>↔ C_{max} 1.05 (0.97, 1.15) ↔ AUC 1.06 (1.02, 1.09) ↔ C_{min} 0.99 (0.94, 1.04)</p> <p><i>索磷布韦</i></p> <p>↑ C_{max} 1.21 (0.90, 1.62) ↔ AUC 1.09 (0.94, 1.27) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i></p> <p>↔ C_{max} 1.06 (0.99, 1.14) ↔ AUC 1.01 (0.97, 1.04) C_{min} (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。

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) ^{a,b}	有关与索磷布韦片共同给药的建议
HIV抗病毒药: HIV蛋白酶抑制剂		
经利托那韦增强的地瑞那韦 ^f (800/100mg 每日一次)	<p>地瑞那韦</p> <p>↔ C_{max}0.97 (0.94, 1.01) ↔ AUC 0.97 (0.94, 1.00) ↔ C_{min} 0.86 (0.78, 0.96)</p> <p>索磷布韦</p> <p>↑ C_{max}1.45 (1.10, 1.92) ↑ AUC 1.34 (1.12, 1.59) C_{min} (NA)</p> <p>GS-331007</p> <p>↔ C_{max}0.97 (0.90, 1.05) ↔ AUC 1.24 (1.18, 1.30) C_{min} (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。
HIV抗病毒药: 整合酶抑制剂		
雷特格韦 ^f (400mg每日两次)	<p>雷特格韦</p> <p>↓ C_{max}0.57 (0.44, 0.75) ↓ AUC 0.73 (0.59, 0.91) ↔ C_{min} 0.95 (0.81, 1.12)</p> <p>索磷布韦</p> <p>↔ C_{max}0.87 (0.71, 1.08) ↔ AUC 0.95 (0.82, 1.09) C_{min} (NA)</p> <p>GS-331007</p> <p>↔ C_{max}1.09 (0.99, 1.20) ↔ AUC 1.03 (0.97, 1.08) C_{min} (NA)</p>	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。

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) ^{a, b}	有关与索磷布韦片共同给药的建议
口服避孕药		
诺孕酯/炔雌醇	<p><i>诺孕曲明</i></p> <p>↔ C_{max} 1.06 (0.93, 1.22)</p> <p>↔ AUC 1.05 (0.92, 1.20)</p> <p>C_{min} (NA)</p> <p><i>甲基炔诺酮</i></p> <p>↔ C_{max} 1.18 (0.99, 1.41)</p> <p>↔ AUC 1.19 (0.98, 1.44)</p> <p>C_{min} (NA)</p> <p><i>炔雌醇</i></p> <p>↔ C_{max} 1.14 (0.96, 1.36)</p> <p>↔ AUC 1.08 (0.93, 1.25)</p> <p>C_{min} (NA)</p>	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

- 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
- 所有相互作用研究均在健康志愿者中进行
- 基于历史对照进行比较
- 以Atripla给药
- 生物等效性范围为80%-125%
- 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名健康患者给予的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。

索磷布韦片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。索磷布韦片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对基因型1b、2a、3a和4a HCV的重组NS5B的聚合酶活性产生抑制作用，50%抑制浓度(IC₅₀)值在0.7~2.6 μM范围内。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，索磷布韦对基因型1a、1b、2a、3a与4a中全长复制子的有效浓度(EC₅₀)值分别为0.04、0.11、0.05、0.05和0.04 μM，且索磷布韦对基因型2b、5a或6a中编码NS5B的嵌合1b复制子的EC₅₀值为0.014至0.015 μM。对于基因型1a、基因型1b、基因型2和基因型3a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 EC₅₀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型4、5和6的体外抗病毒活性与在基因型1、2和3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取代的基因型1b、2a、3a和4a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名患者进行的汇总分析中，226名患者因病毒学失败或提前停用研究药物且HCV RNA>1000 IU/mL而符合耐药性分析资格。在这226名患者中，获得了225名的基线后NS5B序列，且获得了其中221名患者的深度测序数据（分析阈值为1%）。在所有这些患者中，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患者中检测到NS5B的S282T取代。该患者在基线时隐含<1%的HCV S282T，在治疗后第4周时出现S282T (>99%)，导致索磷布韦EC₅₀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型3 HCV感染患者的治疗后复发样品中检测到两种NS5B取代，即L159F和V321A。在出现这些取代的患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

植患者中检测到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1292名患者的基线NS5B序列，且在获得基线序列的任何患者中均未检测到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患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。基于基因型1至6 HCV感染患者(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AUC₀₋₂₄分别为1010 ng•h/mL和7200 ng•h/mL。在感染HCV的患者中，索磷布韦和GS-331007的AUC₀₋₂₄分别比健康受试者(n=284)高57%和低39%。

根据中国患者(N=389)中的群体PK分析，索磷布韦和GS-331007的稳态AUC₀₋₂₄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400mg ¹⁴C-索磷布韦后，¹⁴C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）进行的磷酰胺酯裂解，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400mg ¹⁴C-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400mg ^{14}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感染患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阴性患者中，于400mg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（ $\text{eGFR} > 80 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ）的患者相比，在轻度、中度和重度肾功能损害患者中，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%。与肾功能正常的患者相比，对于ESRD患者，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患者的GS-331007 $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ 。但是数据表明在ESRD患者进行血液透析前1小时或透析后1小时给予索磷布韦片，GS-331007暴露量至少比肾功能正常患者分别高出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。尚未评估索磷布韦片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感染患者进行7天400mg索磷布韦给药后，研究了索磷布韦的药代动力学。与肝功能正常的患者相比，中度和重度肝功能损害患者的索磷布韦 AUC_{0-24} 分别高出126%和143%，GS-331007 AUC_{0-24} 则分别高出18%和9%。感染

HCV患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(400mg)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400mg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°C 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 YBH10972020

【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

【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