

核准日期：
修改日期：

磷酸奈坦司韦胶囊说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

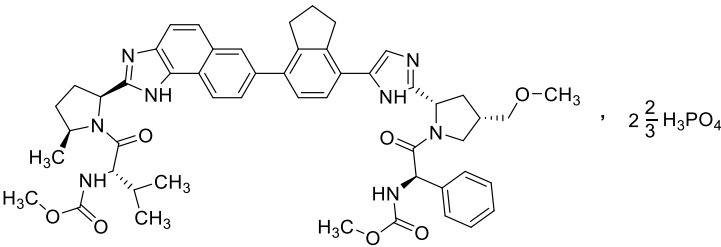
通用名称：磷酸奈坦司韦胶囊
商品名称：东卫卓®
英文名称：Netanasvir Phosphate Capsules
汉语拼音：Linsuan Naitansiwei Jiaonang

【成份】

本品活性成份为磷酸奈坦司韦。

化学名称：甲基-*N*-[(1*R*)-2-[(2*S*,4*S*)-2-[5-[7-[2-[(2*S*, 5*S*)-1-[(2*S*)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酰基]-5-甲基吡咯烷-2-基]-1*H*-萘并[1,2-*d*]咪唑-7-基]二氢茚-4-基]-1*H*-咪唑-2-基]-4-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]-2-氧代-1-苯基-乙基]氨基甲酸酯磷酸盐

化学结构式：



分子式： $\text{C}_{51}\text{H}_{58}\text{N}_8\text{O}_7 \cdot 2\frac{2}{3}\text{H}_3\text{PO}_4$

分子量：1156.39

辅料：乳糖（一水合物）、微晶纤维素、羟丙甲纤维素（LV）、羧甲淀粉钠、胶态二氧化硅、硬脂酸镁、明胶空心胶囊。

【性状】

本品内容物为白色或类白色颗粒。

【适应症】

本品与艾考磷布韦片联用，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】

0.1g（按 $C_{51}H_{58}N_8O_7$ 计）

【用法用量】

本品口服，与食物同服。

推荐剂量及服用方法

本品不能作为单药治疗，应与艾考磷布韦片合用。

本品推荐剂量：每日一次，每次 1 粒（0.1g），连续 12 周。同时口服艾考磷布韦片每日一次，每次 2 片（0.6 g），连续 12 周。

漏服药

若发现漏服磷酸萘坦司韦胶囊，应指导患者于当日尽快补服，之后患者应在平常用药时间进行下一次服药。如漏服后未能当日补服，则指导患者在次日平常用药时间进行下一次服药，而不应增加服药剂量。

治疗方案中艾考磷布韦片的漏服药信息参考其说明书。

剂量调整

不建议调整磷酸萘坦司韦胶囊的剂量与疗程。

特殊人群用药

儿童

尚无 18 周岁以下患者应用磷酸萘坦司韦胶囊的安全性和有效性数据。

老年人

老年患者不需要调整剂量（参见【老年用药】）。

肝功能损害

本品尚未开展针对肝功能损害患者的药代动力学研究。

本品在合并代偿性肝硬化（Child-Pugh A 级）患者中不需要调整剂量（参见【临床药理】）。尚未确定磷酸萘坦司韦胶囊在中度或重度肝功能损害（Child-Pugh B 或 C 级）患者中的安全性和疗效。

肾功能损害

磷酸萘坦司韦胶囊在合并轻度肾功能不全的患者中不需要调整剂量（参见【临床药理】）。尚未确定磷酸萘坦司韦胶囊在中度、重度肾功能损害或需要血液透析的终末期肾病患者中的安全性和疗效。

【不良反应】

本品的安全性数据主要基于一项初治或干扰素经治，无肝硬化或合并代偿性肝硬化的基因 1、2、3、6 型的慢性丙型肝炎成年患者的 II/III 期临床研究数据，共计 442 例患者接受了磷酸萘坦司韦胶囊 100 mg 联合艾考磷布韦片 600 mg，每日一次治疗，服药周期为 12 周。试验药物组与安慰剂组不良反应发生率分别为 41.0% 与 31.3%。

在接受磷酸萘坦司韦胶囊 100 mg 联合艾考磷布韦片 600 mg 治疗的 442 例患者中，主要不良反应（发生率≥1%）列于表 1，大部分不良反应为轻度或中度。未发生导致终止治疗、导致退出试验或导致死亡的不良事件，1 例（0.2%）患者因不良事件而暂停用药；未发生与试验药物相关的严重不良事件。

不良反应的发生率分类为非常常见（≥1/10），常见（≥1/100，<1/10），少见（≥1/1000，<1/100），表 1 列出了试验药物组发生率≥1%的常见不良反应。

表1 磷酸萘坦司韦胶囊联合艾考磷布韦片的临床研究中报告的不良反应（发生率≥1%）

系统器官分类/发生率	试验药物组 ^a N=442	安慰剂 N=99
代谢及营养类疾病		
非常常见	高尿酸血症（10.6%）	-
常见	高胆固醇血症（7.2%）、高甘油三酯血症（7.2%）、高脂血症（2.5%）、血脂异常（1.4%）	高尿酸血症（7.1%）、高甘油三酯血症（6.1%）、高胆固醇血症（3.0%）
心脏器官疾病		
常见	窦性心动过缓（2.7%）	窦性心动过缓（4.0%）
血管与淋巴管类疾病		
常见	高血压（1.1%）	高血压（1.0%）
各类检查		
非常常见	-	中性粒细胞计数降低（10.1%）
常见	血肌酸磷酸激酶升高（4.1%）、白细胞计数降低（3.2%）、血小板计数降低（3.2%）、中性粒细	白细胞计数降低（9.1%）、淋巴细胞计数降低（5.1%）、血小板计数降低（4.0%）、

系统器官分类/发生率	试验药物组 ^a N=442	安慰剂 N=99
	胞计数降低（3.2%）、血肌酐升高（2.9%）、血胆红素升高（2.0%）、脂肪酶升高（2.0%）、血尿酸升高（1.8%）、血乳酸脱氢酶升高（1.8%）、淋巴细胞计数降低（1.6%）、血非结合胆红素升高（1.6%）、低密度脂蛋白升高（1.4%）、血胆固醇升高（1.4%）、尿白细胞阳性（1.1%）、血尿素升高（1.1%）	血肌酸磷酸激酶升高（3.0%）、血胆红素升高（2.0%）、血尿酸升高（2.0%）、血乳酸脱氢酶升高（2.0%）、脂肪酶升高（1.0%）、血非结合胆红素升高（1.0%）、低密度脂蛋白升高（1.0%）、血胆固醇升高（1.0%）

^a 汇总数据来自 II/III 期临床研究中 442 例患者（包括 52 例合并代偿性肝硬化患者）发生的与磷酸萘坦司韦胶囊联合艾考磷布韦片治疗“肯定有关”、“很可能有关”或“可能有关”的所有事件（研究者判断）。

【禁忌】

本品需与艾考磷布韦片联合使用，需同时遵照艾考磷布韦片的使用禁忌，具体请查阅艾考磷布韦片说明书。

本品禁用于既往对本品或产品中任何成份过敏的患者。

本品禁止与强效 P-gp 诱导剂（如利福平、利福布汀、圣约翰草、卡马西平、苯妥英、苯巴比妥）合用，此类药物可能导致萘坦司韦血浆浓度显著降低，影响磷酸萘坦司韦的疗效，甚至可能导致药物失去疗效（参见【药物相互作用】）。

【注意事项】

本品不可单药治疗

现有数据不支持本品以单药治疗形式给药，应与艾考磷布韦片合用来治疗 HCV 感染。在开始使用本品治疗前，请同时查阅艾考磷布韦片的处方信息和说明书。

乙型肝炎病毒（HBV）再激活的潜在风险

尚未在 HCV 合并 HBV 感染患者中考察磷酸萘坦司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 HBV 再激活的病例报告，可能会伴有肝炎，即转氨酶水平升高，严重时可能出现胆红素水平升高、肝功能衰竭和死亡。在开始治疗前，应对所有患者进行 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，应根据临床指征对 HBV 感染进行监测和治疗。

先前采用含非结构蛋白 5A（NS5A）抑制剂方案治疗失败的患者

对于既往暴露于 NS5A 抑制剂（磷酸萘坦司韦同靶点药物）的患者，尚无临床试验数据支持包含磷酸萘坦司韦胶囊方案再次治疗的有效性，本品未获批用于该人群。

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（磷酸萘坦司韦同靶点药物）与非结构蛋白 5B（NS5B）抑制剂（艾考磷布韦同靶点药物）、伴或不伴其他降低心率药物的患者中，可观察到重度心动过缓和心脏传导阻滞。目前机制尚未明确。

在磷酸萘坦司韦胶囊与艾考磷布韦片联合用药过程中，需要限制使用胺碘酮。由于重度心动过缓和心脏传导阻滞可能会危及生命，因此仅在不耐受或禁忌使用其他替代性抗心律失常药物治疗的情况下，才可对接受磷酸萘坦司韦胶囊和艾考磷布韦片治疗的患者联合使用胺碘酮。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，同时联合使用胺碘酮时，出现症状性心动过缓的风险可能会增加。

如果认为确有必要联合使用胺碘酮，建议在开始使用磷酸萘坦司韦胶囊联合艾考磷布韦片治疗时，告知患者存在重度心动过缓和心脏传导阻滞的风险并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萘坦司韦胶囊联合艾考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萘坦司韦胶囊联合艾考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，需要注意有无心动过缓和心脏传导阻滞的症状，并应建议患者如果出现此类症状立即就医。

对驾驶和使用机器能力的影响

尚无研究数据明确磷酸萘坦司韦胶囊对驾驶和使用机器能力的影响。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

尚无充分人体数据评估本品在妊娠妇女中的安全性。动物的胚胎-胎仔发育

毒性试验结果显示， $\geq 60 \text{ mg/kg}$ 可见胎仔发育毒性，主要表现为胎仔内脏畸形率升高（参见【药理毒理】）。因此，妊娠期妇女不应使用本品。

育龄女性/男性避孕

在接受本品治疗期间以及治疗结束后3个月之内，建议育龄女性患者、男性患者及其女性伴侣采取有效的避孕措施。

哺乳

尚不明确磷酸萘坦司韦是否会经人体乳汁分泌。但磷酸萘坦司韦的动物研究结果表明萘坦司韦可经乳汁分泌。因此，哺乳期妇女不应使用。

生育力

尚无磷酸萘坦司韦影响人类生育力的相关数据。动物研究表明，在高剂量下（ 600 mg/kg/day ），个别雄鼠（2/24）轻微~轻度睾丸曲细精管变性，附睾管内细胞碎片。

【儿童用药】

尚未确定磷酸萘坦司韦胶囊在儿童患者中的安全性和有效性，18岁以下患者不应使用。

【老年用药】

不需要按年龄调整本品给药剂量（参见【临床药理】）。

磷酸萘坦司韦胶囊联合艾考磷布韦片 II/III 期临床试验接受临床推荐剂量的 442 名患者中，65 岁及以上患者共 36 名，在这些老年患者与其他患者之间未观察到安全性和有效性的总体差异。群体药代动力学研究显示年龄对萘坦司韦的 $C_{\min}$ 与 AUC_{ss} 虽有影响，但结合暴露效应分析结果，萘坦司韦的 $C_{\min}$ 与 AUC_{ss} 对有效性指标或安全性指标无相关性，无需基于年龄调整给药。

【药物相互作用】

在评价磷酸萘坦司韦胶囊与艾考磷布韦片之间的药物相互作用临床研究中，健康受试者联合给予磷酸萘坦司韦胶囊（ 200 mg QD ）与艾考磷布韦片（ 800 mg QD ）达到稳态后，与单用磷酸萘坦司韦相比，联合给药条件下萘坦司韦的 $C_{\max}$ 和 AUC_{0-t} 分别增加了 24.31% 和 35.08%；与单用艾考磷布韦相比，联合给药条件下艾考磷布韦代谢产物 GS-7977 的 $C_{\max}$ 和 AUC_{0-t} 分别增加了 91.38% 和 145.16%；代谢产物 GS-566500 的 $C_{\max}$ 和 AUC_{0-t} 分别增加了 93.95% 和 99.06%；代谢产物

GS-331007 的 $C_{\max}$ 降低了 22.42%， AUC_{0-t} 增加了 35.84%；代谢产物 HEC110114-02 的 $C_{\max}$ 和 AUC_{0-t} 分别降低了 34.92%和 38.13%。由于艾考磷布韦在体内的暴露主要以 GS-331007 形式存在，因此，基于该药物相互作用研究结果，预期不会产生引起临床效应的改变，两者联用无需剂量调整。

同类药物上市后研究报道，患者在使用含有 NS5A 抑制剂与 NS5B 抑制剂治疗方案的同时服用胺碘酮，可观察到重度心动过缓和心脏传导阻滞。目前机制尚未明确，仅在无其他替代药物的情况下使用胺碘酮。如果此药品与磷酸萘坦司韦胶囊和艾考磷布韦片联用，建议进行密切监测（参见【注意事项】）。

其它药物对磷酸萘坦司韦胶囊的可能影响

磷酸萘坦司韦是 P-gp 和 BCRP 的底物，不是 OATP1B1 和 OATP1B3 的底物。P-gp 强效诱导剂（例如利福平、利福布汀、圣约翰草、卡马西平、苯妥英、苯巴比妥）可能会显著降低萘坦司韦的血浆浓度，从而导致磷酸萘坦司韦胶囊的疗效降低，甚至可能导致药物失去疗效，因此在使用磷酸萘坦司韦胶囊时应禁用此类药品（参见【禁忌】）。中度 P-gp 诱导剂（如奥卡西平、莫达非尼）可能会降低萘坦司韦的血浆浓度，从而导致磷酸萘坦司韦胶囊的疗效降低，因此使用磷酸萘坦司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萘坦司韦的血浆浓度，使用磷酸萘坦司韦胶囊时不建议与此类药品联用。

磷酸萘坦司韦代谢比较稳定，受 CYP 酶代谢影响较小。

磷酸萘坦司韦胶囊对其它药物的可能影响

磷酸萘坦司韦对 CYP1A2、CYP2C8、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 和 CYP3A4 基本无可逆抑制和时间依赖性抑制作用，不是 CYP1A2、CYP2B6 和 CYP3A4 的诱导剂，预期不会影响 CYP 酶底物药物的暴露量。

体外研究表明，磷酸萘坦司韦是 P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3 和 OCT2 的抑制剂，不是 OAT1、OAT3、MATE1 和 MATE2-K 的抑制剂。预期在本品的临床推荐剂量下，磷酸萘坦司韦胶囊与 P-gp 和 BCRP 的底物类药品联用时，可能会改变此类药品的暴露量；与 OATP1B1、OATP1B3 和 OCT2 的底物类药品之间预计不会产生有临床意义的药代动力学相互作用。

磷酸萘坦司韦与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。

【药物过量】

磷酸萘坦司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 800 mg 时，没有观察到严重的不良反应。

尚无已知的磷酸萘坦司韦胶囊药物过量解毒剂。磷酸萘坦司韦胶囊药物过量的治疗应当包括一般的支持性措施(如：补液、利尿等)和患者临床状况观察(如：监测生命体征等)。由于萘坦司韦与血浆蛋白结合率较高(在 100-1000 ng/mL 浓度下人血浆蛋白结合率均大于 99%)且分子量大于 500，因此血液透析不太可能显著降低血药浓度。

【临床药理】

作用机制

参见【药理毒理】相关内容。

药效学

在慢性丙型肝炎患者中评估了磷酸萘坦司韦对 HCV RNA 的抑制效应(参见【临床试验】)以及磷酸萘坦司韦的安全性(参见【不良反应】)。

尚未进行 QT/QTc 间期延长临床研究，但目前药理毒理及临床研究数据均未发现磷酸萘坦司韦有 QT 间期延长的风险。

药代动力学

吸收

在健康受试者和慢性丙型肝炎患者中评估了磷酸萘坦司韦的药代动力学特性，磷酸萘坦司韦在健康受试者与慢性丙型肝炎患者中的药代动力学相似。健康受试者单次空腹口服 50~800 mg 磷酸萘坦司韦胶囊后，药物吸收较缓， T_{max} 的中位值约 5.00~5.50 h。基于对 HCV 感染患者进行的群体药代动力学分析显示，萘坦司韦联合艾考磷布韦(N=352)的稳态 $C_{max,ss}$ 和 AUC_{ss} 分别为 519.0 ng/mL 和 9454.4 ng h/mL。

食物影响

健康受试者在高脂餐后口服磷酸萘坦司韦胶囊，与空腹给药相比，标准高脂餐减缓了药物的吸收速度， T_{max} 中位值由 5.0 h 延迟至 8.0 h， $t_{1/2}$ 无明显变化； C_{max} 增加约 7%， AUC_{0-t} 增加约 63%。即标准高脂餐增加了药物血浆暴露量，因

此推荐磷酸萘坦司韦胶囊在餐后口服。

分布

萘坦司韦与人血浆蛋白结合率较高，在 100-1000 ng/mL 浓度下人血浆蛋白结合率均大于 99%，无浓度依赖性。单次经口给予 100 mg [^{14}C]磷酸萘坦司韦后，全血与血浆总放射性比值范围为 0.539~0.580。提示[^{14}C]磷酸萘坦司韦及相关物质与血细胞无显著结合。

动物试验结果显示萘坦司韦相关物质主要分布在消化道、肝脏和肾上腺，2~6 h 平均肝血比约 15.6~18.4 倍。在其他组织中分布相对较少，不倾向于分配到血细胞中和脑中，无雌雄差异，给药后 48 h 药物已基本消除完全。含色素皮肤和葡萄膜周围区域的结果提示磷酸萘坦司韦和/或代谢产物与黑色素无明显结合。萘坦司韦可以分布并排泄到大鼠乳汁中。

代谢

单次经口给予 100 mg [^{14}C]磷酸萘坦司韦后，血浆和粪便中最主要放射性成分均为母体药物（占比分别为 93.89%和 78.78%）。

消除

健康志愿者单次经口给予 100 mg [^{14}C]磷酸萘坦司韦后，[^{14}C]-放射性的平均总回收率为 97.73%，其中粪便与尿中分别约回收了 97.71%与 0.02%。磷酸萘坦司韦原形药物是粪便中的主要类型，平均占给药剂量的 78.78%，粪便中鉴定的主要代谢产物为单氧化代谢产物 M6，占给药量的 8.27%。这表明母体药物的粪便排泄是磷酸萘坦司韦的主要消除途径。萘坦司韦估算的平均末端半衰期约为 30.6 小时。

特殊人群中的药代动力学

肝功能损害

磷酸萘坦司韦胶囊临床研究的群体药代动力学研究结果显示，在代偿性肝硬化患者（Child-Pugh A 级）与非肝硬化患者群体中萘坦司韦的暴露水平（ AUC_{ss} 、 C_{max} 与 C_{min} ）无明显差异，代偿性肝硬化（Child-Pugh A 级）对萘坦司韦的暴露水平的影响不具有显著临床意义。

肾功能损害

磷酸萘坦司韦胶囊临床研究的群体药代动力学研究结果显示，在轻度肾功能

损害患者与正常肾功能的患者群体中蔡坦司韦的暴露水平(AUC_{ss} 、 C_{max} 与 C_{min})无明显差异,肌酐清除率(56.6 至 225.2 mL/min)对蔡坦司韦的暴露水平的影响不具有显著临床意义。

老年人

HCV 感染患者的群体药代动力学分析显示,在所分析的年龄范围(20 至 77 岁)内,年龄对蔡坦司韦的暴露量未产生具有临床意义的影响。

儿童

尚未确定磷酸蔡坦司韦胶囊在儿童患者中的药代动力学。

性别

HCV 感染患者的群体药代动力学分析显示,对于蔡坦司韦,未发现由性别引起的临床相关药代动力学差异。

遗传药理学

尚未开展遗传药理学研究。

【临床试验】

在一项操作无缝适应性设计的 II/III 期临床试验中评价了磷酸蔡坦司韦胶囊与艾考磷布韦片联合给药用于慢性丙型肝炎成年患者的有效性和安全性。关键性 III 期研究纳入初治或干扰素经治的无肝硬化或代偿性肝硬化的基因 1、2、3、6 型的慢性 HCV 感染成年受试者。采用多中心、随机、双盲、安慰剂对照设计,按 2:1 随机分组,试验药物组 287 例、安慰剂对照组 99 例受试者,试验药物组给予磷酸蔡坦司韦胶囊 100 mg+艾考磷布韦片 600 mg,所有受试者均用药 12 周,试验药物组受试者停药后随访 24 周,安慰剂组受试者在完成停药后 4 周随访后需转为接受磷酸蔡坦司韦胶囊与艾考磷布韦片联合治疗 12 周,并完成停药后 24 周随访。主要疗效终点为治疗结束后 12 周时实现“HCV RNA 低于定量下限(HCV RNA < LLOQ)”的受试者百分比(SVR12)。

试验药物组有 287 例患者接受了试验药物治疗,其中干扰素经治受试者 11 例(3.8%),代偿性肝硬化受试者 33 例(11.5%)。270 例受试者在治疗结束后 12 周时 HCV RNA 低于 LLOQ,SVR12 为 94.1%(270/287),15 例受试者在停药后 12 周访视内出现病毒学复发,2 例受试者未获得相关数据。

安慰剂组延迟治疗期有 96 例患者接受了试验药物治疗,其中干扰素经治受

试者 4 例（4.2%），代偿性肝硬化受试者 13 例（13.5%）。92 例受试者在治疗结束后 12 周时 HCV RNA 低于 LLOQ，SVR12 为 95.8%（92/96），4 例受试者在停药后 12 周访视内出现病毒学复发。

表 2 按基因型及合并代偿性肝硬化总结Ⅲ期研究中试验药物组与安慰剂组延迟治疗期接受磷酸萘坦司韦胶囊 100 mg 联合艾考磷布韦片 600 mg 治疗的 SVR12 和未获得 SVR12 的患者结局。

表 2 中国成年 HCV 慢性感染患者应用磷酸萘坦司韦胶囊联合艾考磷布韦片的Ⅲ期研究

疗效指标	治疗结局	
	试验药物组（n=287）	安慰剂组延迟治疗期（n=96）
SVR12		
所有基因型	94.1%（270/287）	95.8%（92/96）
基因 1 型	98.6%（138/140）	100%（48/48）
基因 2 型	98.4%（60/61）	100%（21/21）
基因 3 型	75.0%（33/44）	84.6%（11/13）
基因 3a 型	91.7%（22/24）	88.9%（8/9）
基因 3b 型	55.0%（11/20）	75.0%（3/4）
基因 6 型	92.9%（39/42）	85.7%（12/14）
非肝硬化	94.5%（240/254）	96.4%（80/83）
代偿性肝硬化	90.9%（30/33）	92.3%（12/13）
未获得 SVR12 患者结果		
治疗期间病毒学失败	0%（0/287）	0%（0/96）
复发	5.2%（15/287）	4.2%（4/96）
失访/其他	0.7%（2/287）	0%（0/96）

【药理毒理】

药理作用

磷酸萘坦司韦是非结构蛋白 5A（NS5A）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。磷酸萘坦司韦能抑制病毒 RNA 复制和病毒粒子组装。

抗病毒活性

磷酸萘坦司韦对 HCV 复制子具有泛基因型抗病毒活性：对 GT1a、GT1b 和 GT2a 稳转复制子，GT1b 瞬转复制子、NS5A 嵌合复制子 GT3a、GT4a、GT5a 和 GT6a 的 EC₅₀ 值分别为 0.0054、0.0025、0.0055、0.0046、0.009、0.0039、0.013

和 0.012 nM。40%人血清使得磷酸萘坦司韦对 HCV GT1b 复制子的 EC₅₀ 和 EC₉₀ 分别迁移了 5.8 和 5.1 倍。

耐药性

体外筛选的 GT1b 和 GT2a 复制子对磷酸萘坦司韦的主要耐药突变位点发生在 Y93、M/F28，其次位点包括 Q30、L31、P32 等，磷酸萘坦司韦对含有 L28M、L31F、L31M、P58S 分别与 Y93H 的双突变的 GT1b 复制子活性迁移了 410~11332 倍；磷酸萘坦司韦对含有 F28S、Y93H 和 F28S+W4R 突变的 GT2a 复制子的活性迁移了 11717~49467 倍。

交叉耐药性

磷酸萘坦司韦对已上市 NS5A 抑制剂报道的各基因型突变株活性迁移倍数最多（迁移倍数≥1000 倍）的突变位点如下：GT1a 是 Y93H、M28T、Q30H/M28T 和 L31V+Y93H；GT1b 是 L31V/Y93H 突变；GT3a 是 Y93H 和 L31V 突变；GT6a 是 L31V 和 P32L。磷酸萘坦司韦对 NS3/4A 及 NS5B 常见耐药突变株相对于野生型 EC₅₀ 迁移倍数均小于 2 倍，提示不同靶点药物之间无交叉耐药。

联合用药

磷酸萘坦司韦与 NS5B 抑制剂艾考磷布韦联用显示相加效应，支持二者联合治疗慢性丙型肝炎病毒感染患者。

毒理研究

遗传毒性

磷酸萘坦司韦 Ames 试验、中国仓鼠肺细胞染色体畸变试验和小鼠体内骨髓微核试验结果均为阴性。

生殖毒性

生育力和早期胚胎发育毒性试验中，雄性大鼠自交配前 4 周至交配结束、雌性大鼠自交配前 2 周至妊娠第 7 天经口给予磷酸萘坦司韦 60、200、600mg/kg/天（以游离碱计），600mg/kg/天组可见 2/24 只雄鼠轻微~轻度睾丸曲细精管变性、附睾管内细胞碎片。磷酸萘坦司韦对大鼠雄性生育力、雌性生育力及早期胚胎发育的未见不良反应剂量（NOAEL）分别为 200mg/kg/天、600mg/kg/天及 600mg/kg/天。

胚胎-胎仔发育毒性试验中，妊娠大鼠于妊娠第 6~15 天经口给予磷酸萘坦司

韦 20、60、200mg/kg/天（以游离碱计），200mg/kg/天组胎仔内脏畸形（无名动脉短、脐动脉位置异常）率、总内脏畸形率及窝别内脏畸形率升高，60mg/kg/天组胎仔总内脏畸形率及窝别内脏畸形率升高。母体毒性和胚胎-胎仔发育毒性的NOAEL 分别为 200mg/kg/day 天和 20mg/kg/天（以暴露量计，分别约为临床推荐剂量 100mg/天下人体暴露量的 2.4 倍和 0.6 倍）。

围产期发育毒性试验中，妊娠大鼠自妊娠第 6 天至离乳（F1 代大鼠出生后第 21 天）经口给予磷酸萘坦司韦 20、60、200mg/kg/天（以游离碱计），未见母体毒性，对 F1 代仔鼠胚胎发育、生长发育未见明显影响，NOAEL 均为 200mg/kg/天（以暴露量计，约为临床推荐剂量 100mg/kg 下人体暴露量的 1.6 倍）。

磷酸萘坦司韦可透过血乳屏障分泌至乳汁。

致癌性

未开展磷酸萘坦司韦的致癌性试验。

【贮藏】

密封，不超过 30℃ 保存。

请将本品放在儿童不能接触的地方。

【包装】

聚酰胺/铝/聚氯乙烯冷冲压成型固体药用复合硬片、药用铝箔。7 粒/板，4 板/盒。

【有效期】

24 个月

【执行标准】

YBH01152025

【批准文号】

【上市许可持有人】

名称：广东东阳光药业股份有限公司

注册地址：广东省东莞市松山湖园区工业北路 1 号

邮政编码：523808

电话号码：0769-85370280

网址：<http://pharm.hec.cn/>

【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：湖北省宜昌宜都市东阳光 3 号工业园

邮政编码：443300

电话号码：0769-85370280

网址：<http://www.hec-changjiang.com/>