

核准日期：2020 年 02 月 11 日

## 盐酸可洛派韦胶囊说明书

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：盐酸可洛派韦胶囊

商品名称：凯力唯

英文名称：Coblopassvir Hydrochloride Capsules

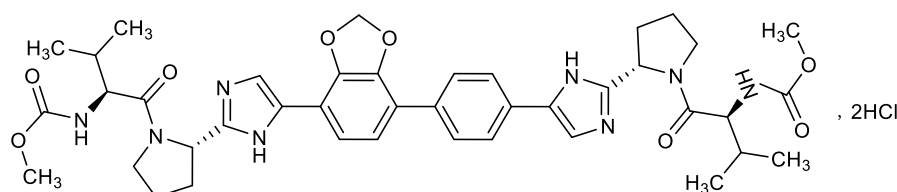
汉语拼音：Yansuan Keluopaiwei Jiaonang

### 【成份】

本品主要成份为盐酸可洛派韦。

化学名称：*N*-[(1*S*)-1-[[[(2*S*)-2-[5-[4-[7-[2-[(2*S*)-1-[(2*S*)-2-[(甲氧基羰基)氨基]-3-甲基-1-丁酰基]-2-吡咯烷基]-1*H*-咪唑-5-基]-1,3-苯并二噁唑-4-基]苯基]-1*H*-咪唑-2-基]-1-吡咯烷基]-羰基]-2-甲基丙基]-氨基甲酸甲酯二盐酸盐。

化学结构式：



分子式： $C_{41}H_{50}N_8O_8 \cdot 2HCl$

分子量：855.81

### 【性状】

本品为硬胶囊剂，内容物为白色或类白色颗粒和粉末。

### 【适应症】

本品与索磷布韦联用，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】

60 mg

### 【用法用量】

#### 推荐剂量

口服，60 mg/次，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索磷布韦，400 mg/次，每日一次，连续 12 周。

## 漏服药

如漏服一次盐酸可洛派韦胶囊，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。用药方案中其他药物的漏服药信息参考其说明书。

## 肾损害

盐酸可洛派韦胶囊在合并轻度肾功能不全（肌酐清除率[CLCr] 60~90ml/min）的无肝硬化患者中不需要调整剂量（见【药代动力学】）。对于合并中度（CLCr 30~60 ml/min）或重度（CLCr<30 ml/min）肾功能不全的患者，尚未评估安全性和疗效。

## 肝损害

盐酸可洛派韦胶囊在合并代偿性肝硬化（Child-Pugh A 级）患者中不需要调整剂量（见【药代动力学】）。不建议在中度或重度肝功能损害（Child-Pugh B 或 C）患者中使用本品。

## 儿童、老年人用药

尚未确认盐酸可洛派韦胶囊在 18 周岁以下儿童、70 周岁以上老年人的安全性和有效性，尚无可用数据。

## 服用方法

盐酸可洛派韦胶囊口服给药，空腹或随餐服药均可。应该指导患者吞服整个胶囊，不应咀嚼、碾碎或拆开胶囊。

## 【不良反应】

### 临床研究经验

#### 盐酸可洛派韦胶囊联合索磷布韦片

大约有 481 例中国成年 HCV 慢性感染者（包括 51 例合并代偿性肝硬化者）在临床试验中接受了标准疗程（连续 12 周）的盐酸可洛派韦胶囊（60 或 30mg/日）联合固定剂量索磷布韦片（400 mg/日）治疗。

#### 关键性 III 期临床试验

在一项关键性 III 期临床试验中，有 371 例患者（包括 39 例合并代偿性肝硬化患者）接受了临床推荐剂量（60 mg/日）盐酸可洛派韦胶囊联合索磷布韦片（400 mg/日）治疗。未见总体发生率>5%的不良反应。主要不良反应（发生率>1%）列于表 1，包括中性粒细胞计数降低（3.8%）、乏力（3.0%）、低蛋白血症（2.7%）、头痛（1.9%）、高尿酸血症（1.6%）、头晕（1.6%）、腹泻（1.6%）、血小板计数降低（1.3%）、恶心（1.1%）、腹痛（1.1%）、疲乏（1.1%）、肝脂肪变性（1.1%）。未发生死亡，发生严重不良事件 12 例（3.2%，研究者判断与试验药物无关或可

能无关)，无患者因为不良事件或不良反应退出试验。所有不良反应均轻度或中度。

**表 1：盐酸可洛派韦胶囊联合索磷布韦片的临床研究中报告的不良反应**

系统器官分类/发生率 <sup>a</sup>	关键性 III 期临床试验中的不良反应发生率 <sup>b</sup> <b>n=371</b>
胃肠系统疾病 常见 不常见	腹泻（1.6%）、恶心（1.1%）、腹痛（1.1%） 腹胀、上腹痛、便秘、口干、呕吐、胃食管反流病、胃酸过多
代谢及营养类疾病 常见 不常见	低蛋白血症（2.7%）、高尿酸血症（1.6%） 低钾血症
全身疾病及给药部位各种反应 常见 不常见	乏力（3.0%）、疲乏（1.1%） 发热感、疼痛
各类神经系统疾病 常见 不常见	头痛（1.9%）、头晕（1.6%） 感觉减退、嗜睡
皮肤及皮下组织类疾病 不常见	脱发、多汗、瘙痒症、皮肤病损、皮疹、全身瘙痒、痤疮样皮炎
肝胆系统疾病 常见 不常见	肝脂肪变性（1.1%） 肝囊肿、肝痛
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病 不常见	肢体疼痛、背痛、关节痛、类风湿性关节炎
心脏器官疾病 不常见	室上性期外收缩、心肌缺血、心脏不适
精神类疾病 不常见	失眠、性欲降低
肾脏及泌尿系统疾病 不常见	肾脏囊肿
血液及淋巴系统疾病 不常见	白细胞减少症、贫血
感染及侵染类疾病	

不常见	外耳炎、胃肠炎
血管及淋巴管类疾病 不常见	高血压
眼器官疾病 不常见	干眼、干眼症
耳及迷路类疾病 不常见	耳鸣
呼吸系统、胸及纵隔疾病 不常见	咳嗽
生殖系统及乳腺疾病 不常见	月经量过少
各类检查 常见	中性粒细胞计数降低（3.8%）、血小板计数降低（1.3%）
不常见	体重增加、白蛋白球蛋白比值降低、白细胞计数降低、白细胞计数升高、尿中带血、血尿素降低、血尿素升高、总胆汁酸增加、丙氨酸氨基转移酶升高、心电图异常、血胆红素异常、血红蛋白降低、血钾降低、血磷降低、血尿酸升高、血小板计数升高

<sup>a</sup> 发生率分类为常见( $\geq 1/100$  到  $< 1/10$ )；以及不常见 ( $\geq 1/1000$  到  $< 1/100$ )。

<sup>b</sup> 汇总数据来自 III 期临床研究中 371 例患者（包括 39 例合并代偿性肝硬化患者）发生的与盐酸可洛派韦胶囊联合索磷布韦片治疗“肯定有关”、“很可能有关”或“可能有关”的所有事件（研究者判断）。见【临床试验】。

#### 实验室异常

关键性 III 期临床试验中，治疗期间及停药后 12 周内，血常规、尿常规、肾功能、电解质、凝血功能、空腹血糖、糖化血红蛋白、甲胎蛋白均未见明显变化趋势，也未见正异常情况的变化趋势。肝功能指标如丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶和  $\gamma$  谷氨酰转肽酶等呈明显改善趋势，碱性磷酸酶、白蛋白、总蛋白、总胆红素和直接胆红素也呈现改善趋势。研究者判断有临床意义的实验室异常主要包括中性粒细胞计数降低（3.8%）、低蛋白血症（2.7%）、高尿酸血症（1.6%）和血小板计数降低（1.3%）。

#### 【禁忌】

本品禁用于既往对本品或产品中任何成份过敏的患者。

应避免同时合用肝酶 CYP3A 强诱导剂（包括但不限于如卡马西平、苯妥英钠、利福平及圣约翰草等）或抑制剂（包括但不限于如克拉霉素和伊曲康唑等），此类药物可能会降低或升高可洛派韦的血药浓度，影响盐酸可洛派韦的疗效或安全性。

本品与其他药物联合使用时的禁忌，请同时参考相应药物的说明书。

## 【注意事项】

### 1、HCV 和 HBV 合并感染患者中的乙型肝炎病毒再激活风险

HCV 合并乙型肝炎病毒（HBV）感染患者接受针对 HCV 直接抗病毒药物治疗时，如未接受抗 HBV 治疗，可能会出现 HBV 再激活，可能导致爆发性肝炎、肝衰竭、甚至死亡。已有病例报道包括 HBV 表面抗原（HBsAg）阳性以及有 HBV 感染缓解证据（即 HBsAg 阴性而核心抗体[抗 HBc]阳性）的病例。也有接受某些免疫抑制剂或化疗药物治疗病例出现 HBV 再激活的报道。HBV 再激活可表现为 HBV 复制突然增强，即血清 HBV 脱氧核糖核酸（DNA）突然升高。HBV 感染缓解病例可出现 HBsAg 再次转为阳性。HBV 再激活可伴有肝炎，即转氨酶升高，严重病例可出现胆红素升高、肝衰竭甚至死亡。对于目前或既往有 HBV 感染证据的患者，应在应用针对 HCV 抗病毒药物前检测 HBsAg 和抗 HBc。对于有 HBV 感染血清学证据的患者，应在治疗期间及治疗后随访期间监测肝炎复燃或 HBV 再激活的临床和实验室表现。如有临床指征，应给予适当的抗 HBV 治疗。

### 2、药物相互作用

盐酸可洛派韦胶囊和已知或潜在存在显著药物间相互作用的其他药物联合使用时，可能会降低盐酸可洛派韦胶囊的疗效并导致耐药，或可能需要调整药物剂量，或可能由于药物暴露量增大导致药物不良反应增加。避免与盐酸可洛派韦胶囊合用的药物参见【禁忌】。明确的与潜在的药物的相互作用见【药物相互作用】。方案中其他药品的药物相互作用参考各自的处方信息。应遵循最保守的建议。

### 3、基因型特异性活性

对基因 1 型、2 型、3 型和 6 型 HCV（包括合并代偿性肝硬化）的推荐方案，均为盐酸可洛派韦胶囊（60 mg/日）联合索磷布韦片（400 mg/日），连续 12 周，不推荐改变药物的剂量和疗程（参见【用法与用量】）。

### 4、盐酸可洛派韦胶囊的再次治疗

既往暴露于抗 HCV 非结构蛋白 5A（NS5A）抑制剂的患者中，尚未确定包含盐酸可洛派韦胶囊再次治疗方案的有效性。

### 5、肝损害/肝硬化

代偿性肝硬化患者不需要调整盐酸可洛派韦胶囊的剂量。在 HCV 感染者研究中，没有观察到轻度（Child-Pugh A，评分 5-6）肝损害对盐酸可洛派韦药代动力学的影响有显著临床意义（见【药代动力学】）。代偿性肝硬化患者和非肝硬化患者之间未观察到安全性或有效性的总体差异（见【临床试验】）。

在失代偿性肝硬化患者（Child-Pugh B 或 C 级）中尚未确定盐酸可洛派韦胶囊联合索磷布韦片的安全性和有效性。

## 6、肝移植患者

在肝移植患者中未确定盐酸可洛派韦胶囊的安全性和有效性。

## 7、HCV/HBV 合并感染

在合并感染 HBV 的患者中尚未确定盐酸可洛派韦胶囊治疗慢性丙型肝炎患者的安全性和有效性。

## 其他

若内包装开封或破损，请勿使用。

### 【孕妇及哺乳期妇女用药】

#### 妊娠

没有足够的人体数据评估盐酸可洛派韦胶囊在孕妇中的安全性风险。妊娠期间或未进行避孕的育龄女性不应服用盐酸可洛派韦胶囊。在完成盐酸可洛派韦胶囊治疗后的 5 周之内应该继续使用有效的避孕措施。

盐酸可洛派韦的动物研究显示，在超过人体推荐剂量（RHD）血药浓度曲线下面积（AUC）水平时有母体和胚胎-胎仔发育毒性（见下文盐酸可洛派韦的动物研究数据）。

#### *盐酸可洛派韦的动物研究数据*

在器官形成期（怀孕第 6 至 15 天）妊娠雌性大鼠每天口服灌胃给予 60、180 及 600mg/kg/日的盐酸可洛派韦。未见引起胎仔外观、内脏及骨骼结构上的异常。对大鼠母体、胚胎毒性及胚胎发育的无不良反应剂量（NOAEL）为 180 mg/kg/日。盐酸可洛派韦对大鼠胎仔致畸的 NOAEL 为 600 mg/kg/日。盐酸可洛派韦在 600 mg/kg/日剂量下出现母体毒性，临床观察发现粪便异常，且体重及摄食量与对照组比较显著下降；出现胚胎毒性，胚胎着床后损失率平均为 15.7%，显著高于对照组；迟缓胎仔发育，表现为胎仔平均体重及体长均显著低于对照组。妊娠雌性大鼠 180 mg/kg/日剂量下全身暴露是 RHD 下全身暴露的 12 倍；600 mg/kg/日剂量下全身暴露是 RHD 下全身暴露的 46 倍。

在怀孕第 6 至 15 天妊娠母兔每天口服灌胃给予 10、40 及 160mg/kg/日的盐酸可洛派韦。所有剂量下，孕兔未见明显不良反应，未见明显的胚胎-胎仔毒性和致畸性。妊娠雌兔 160 mg/kg/日剂量下全身暴露是 RHD 下全身暴露的 10 倍。

在一项围产期发育研究中，怀孕第 6 天至哺乳第 20 天给予雌鼠盐酸可洛派韦口服剂量 0、20、60 或 200mg/kg/日。60 mg/kg/日剂量下，F0 代雌鼠可见妊娠初期体重增长、食量减少；200mg/kg/日剂量下，F0 代雌鼠可见妊娠期体重、体重增长、食量减少，还可见哺乳期前期体重、体重增长减少。F1 代仔鼠可见部分身体/反射发育指标的达标日龄轻微延长，离乳前各个时间点体重轻微减少，离乳后部分时间段体重或体重增长轻微减少，完成性别分化当天的体重减少。F1 代仔鼠生长发育的 NOAEL 为 60 mg/kg/日，按照人体等效剂量换算，约为 5 倍人体等效剂量。对 F0 代雌鼠的分娩和哺乳、F1 代仔鼠神经行为发育和生殖能力、F2 代仔鼠存活的 NOAEL 均为 200mg/kg/日；按照人体等效剂量换算，约为 16 倍人体等效剂量。

#### *与其它 HCV 药物联合:*

当盐酸可洛派韦胶囊联合索磷布韦片时，索磷布韦片的禁忌症和警告也同样适用于该联合方案。用药方案中其他药物的孕妇及哺乳期妇女用药信息参考其说明书。

#### 哺乳

没有足够的人体数据评估盐酸可洛派韦胶囊在哺乳妇女中的安全性风险。正在使用盐酸可洛派韦胶囊的母亲不建议哺乳。

尚不清楚盐酸可洛派韦是否分泌到人类的乳汁中。盐酸可洛派韦存在于哺乳大鼠的乳汁中，大鼠乳汁中的浓度为母体血浆水平的 2.9~3.9 倍。高剂量组 200mg/kg/日仔鼠血浆检测到盐酸可洛派韦。

同时参考方案中其他药物的相关处方信息。

#### **【儿童用药】**

尚未确定盐酸可洛派韦胶囊在 18 周岁以下儿童人群中的安全性和有效性。

#### **【老年用药】**

尚未研究确定盐酸可洛派韦胶囊在 70 周岁以上老年人群中的安全性和有效性。

#### **【药物相互作用】**

同类药物上市后研究报道，患者在使用含有索磷布韦片的治疗方案的同时服用胺碘酮，可能会出现症状性心动过缓和需要安装心脏起搏器治疗。心动过缓一般发生在开始服药后数小时或数天内，也有迟至服药后 2 周的病例报道。服用  $\beta$  受体阻断剂或存在潜在合并心脏疾病和/或进展性肝病的患者同时服用胺碘酮，症状性心动过缓风险会升高。停用抗 HCV 药物后，心动过缓一般会缓解。此种心动过缓的机制目前不明。不建议服用盐酸可洛派韦胶囊和索磷布韦片的同时服用胺碘酮。

对于服用胺碘酮而无其他治疗选择的患者，如需服用盐酸可洛派韦胶囊和索磷布韦片，应告知患者严重症状性心动过缓的风险，建议在开始治疗后的前 48 小时住院进行心脏监测，之后每日在门诊或患者自行监测心率至少两周。

对于服用盐酸可洛派韦胶囊和索磷布韦片的患者，如需开始胺碘酮治疗而无其他治疗选择，应同上进行心脏监测。

由于胺碘酮半衰期较长，患者在开始盐酸可洛派韦胶囊和索磷布韦片治疗前如刚刚停用胺碘酮，也应同上进行心脏监测。

患者如出现心动过缓的症状和/或体征，应立即就医。症状包括近似昏厥或昏厥、头晕或头重脚轻、无力、虚弱、过度疲劳感、气短、胸痛、意识模糊、或记忆障碍。

参考胺碘酮和索磷布韦片处方信息（见【药物相互作用】和【不良反应】、上市后经验）。

#### 其它药物对盐酸可洛派韦胶囊的可能影响

盐酸可洛派韦是肝酶 CYP3A4 的底物，因此中效或强效 CYP3A 诱导剂可能降低盐酸可洛派韦血药浓度，并影响疗效；强效 CYP3A 抑制剂可能会升高盐酸可洛派韦血药浓度（见【禁忌】）。盐酸可洛派韦也是 P-糖蛋白（P-gp）转运体的底物，因此合用 P-gp 转运体抑制剂或诱导剂可能会升高或降低盐酸可洛派韦血药浓度，影响盐酸可洛派韦胶囊的疗效或不良反应风险。

#### 盐酸可洛派韦胶囊对其它药物的可能影响

盐酸可洛派韦对七种主要肝酶 CYP 的代谢无明显抑制作用，也无诱导作用，预期对肝酶 CYP 底物药代动力学的影响没有显著临床意义。盐酸可洛派韦是 P-gp 抑制剂，可能会增加联合使用的 P-gp 底物全身暴露，可能增加或延长治疗效果和不良反应。

方案中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】**

盐酸可洛派韦胶囊无已知解毒剂。空腹条件下，一次性给予健康受试者盐酸可洛派韦胶囊 240mg（4 倍临床推荐剂量）或连续 3 日给与 HCV 感染者盐酸可洛派韦胶囊 180mg（3 倍临床推荐剂量），未见不良反应风险明显升高。盐酸可洛派韦胶囊药物过量处理包括一般支持治疗，如监测生命体征和观察临床情况。盐酸可洛派韦与蛋白质结合率大于 99%且分子量大于 500，因此血液透析不太可能显著降低盐酸可洛派韦血药浓度。

#### **【临床试验】**

在关键性 II/III 期试验（见表 2）中评价了盐酸可洛派韦胶囊联合索磷布韦片的有效性和安全性（包括合并代偿性肝硬化患者）。主要临床终点为持续病毒



学应答率(SVR),即停药后 12 周 HCV RNA 低于定量下限或未检测出(SVR12)。关键性 III 期试验还探索了停药后 24 周 SVR,即 SVR24, SVR24 和 SVR12 之间具有高度的一致性 (>99%)。治疗中病毒学失败包括出现病毒学突破(治疗期间曾出现 HCV RNA 低于 LLOQ,但继续治疗又可检出)治疗结束后复发(治疗结束时实现病毒学应答[HCV RNA 低于 LLOQ],但停药后 HCV RNA 又可被检出)以及 HCV RNA 数据缺失。使用美国国立癌症研究中心“通用不良反应术语标准”(NCI CTC-AE) 4.0 版对不良事件及实验室异常进行归类分级。

**表 2: 盐酸可洛派韦胶囊与索磷布韦片用于慢性丙型肝炎受试者的临床研究**

临床研究	患者人群	研究分组 (治疗的患者人数)
<b>盐酸可洛派韦胶囊联合索磷布韦片</b>		
II 期临床研究	初治, 基因 1、2、3 和 6 型成年慢性 HCV 感染(包括代偿性肝硬化)患者	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 非肝硬化, 盐酸可洛派韦胶囊 30mg/日+索磷布韦片 400mg/日, 12 周 (n=33)</li> <li>● 非肝硬化, 盐酸可洛派韦胶囊 60mg/日+索磷布韦片 400mg/日, 12 周 (n=65)</li> <li>● 合并代偿性肝硬化, 盐酸可洛派韦胶囊 60mg/日+索磷布韦片 400mg/日, 12 周 (n=12)</li> </ul>
III 期临床研究	初治或干扰素经治, 基因 1、2、3 和 6 型成年慢性 HCV 感染(包括代偿性肝硬化)患者	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 盐酸可洛派韦胶囊 60mg/日+索磷布韦片 400mg/日, 12 周 (n=371)</li> </ul>

关键性 II 期临床试验:

II 期临床研究是一项开放标签、随机化、剂量对照临床试验。入组 110 例受试者, 其中 12 例(11%) 合并代偿性肝硬化。非肝硬化患者服用盐酸可洛派韦胶囊 60 或 30mg/日和索磷布韦片 400mg/日; 合并代偿性肝硬化患者服用盐酸可洛派韦胶囊 60mg/日和索磷布韦片 400mg/日; 连续 12 周, 停药后随访观察 12 周。

受试者年龄中位数为 48 岁(范围 20~65 岁); 54%为男性; 90%为汉族。大多数(61%)受试者基线 HCV RNA 高于  $1 \times 10^6$  IU/mL; 11%的受试者合并代偿性肝硬化。

所有剂量组患者均获得了高 SVR，总体 SVR12 为 98% (108/110)。各基因分型患者均获得了相似的 SVR12，合并代偿性肝硬化患者也获得了高 SVR12 (92%)。病毒学失败少见，2 例患者 (2%) 治疗失败，其中 1 例患者 (<1%) 治疗结束后复发、1 例患者 (<1%) 治疗结束后失访。表 3 按基因分型及合并代偿性肝硬化总结 BJKY-2016-006 研究中的 SVR12 和未获 SVR12 患者结局。

**表 3: BJKY-2016-006 研究: 中国成年、初治、慢性 HCV 感染患者应用盐酸可洛派韦胶囊联合索磷布韦片的 II 期研究**

疗效指标	治疗结局
<b>SVR12</b>	
总体 (n=110)	98% (108/110)
基因 1 型 (n=69)	100% (69/69)
基因 2 型 (n=27)	96% (26/27)
基因 3 型 (n=7)	100% (7/7)
基因 6 型 (n=7)	86% (6/7)
代偿性肝硬化 (n=12)	92% (11/12)
未获得 SVR12 受试者结果	
治疗中病毒学突破	0% (0/110)
复发	<1% (1/110)
失访或其他	<1% (1/110)

关键性 III 期临床试验:

III 期临床研究是一项开放标签、单臂、历史对照临床试验。入组 371 例受试者，其中 90 例 (24%) 合并进展性肝纤维化或代偿性肝硬化，39 例 (10.5%) 既往接受过干扰素治疗。受试者服用盐酸可洛派韦胶囊 60 mg/日和索磷布韦片 400 mg/日，连续 12 周，停药后随访观察 12 周，延长随访观察 24 周。

受试者年龄中位数为 48 岁 (范围 19~69 岁)；51%为男性；79.5%为汉族。大多数 (61.5%) 受试者基线 HCV RNA 高于  $1 \times 10^6$  IU/mL；14%的受试者合并进展性肝纤维化，10.5%合并代偿性肝硬化。

表 4 按基因分型及合并肝纤维化总结 III 期临床研究中的 SVR12 和未获 SVR12 患者结局。各种亚组受试者 SVR12 均高于 90%。

**表 4: 中国成年 HCV 慢性感染患者应用盐酸可洛派韦胶囊联合索磷布韦片的 III 期研究**

疗效指标	治疗结局
<b>SVR12</b>	
总体	97% (359/371)

疗效指标	治疗结局
基因 1 型	99% (178/180)
基因 2 型	96% (91/95)
基因 3 型	90% (45/50)
基因 6 型	98% (45/46)
进展性肝纤维化或代偿性肝硬化	97% (87/90)
干扰素经治	100% (39/39)
<b>未获得 SVR12 受试者结果</b>	
治疗中病毒突破*	0% (0/371)
复发	3% (10/371)
失访或其他	0.5% (2/371)

\*1 例基因 3 型合并进展性肝纤维化受试者在治疗 2 周时出现病毒突破，但最终实现 SVR12。

#### 中期随访

盐酸可洛派韦胶囊 III 期试验中，知情同意受试者进入延长随访期，在停药后 24 周±7 天进行探索性疗效终点 SVR24 随访，主要疗效终点为持久病毒学应答 SVR 的持久性。351 例实现 SVR12 的受试者完成延长随访，350 例受试者实现 SVR24，1 例受试者复发小于 1%；SVR24 和 SVR12 的一致性大于 99%。

#### 【药理毒理】

##### 药理作用

盐酸可洛派韦是 HCV NS5A 复制复合子抑制剂。NS5A 是一种磷酸蛋白，可与多种宿主细胞蛋白相互作用，在 HCV 生命周期中的复制和组装阶段发挥作用。研究显示 NS5A 可能通过与其它 HCV 蛋白或宿主细胞因子相互作用来发挥功能。盐酸可洛派韦对 HCV 1a、1b、2a、3a、4a、5a 及 6a 基因亚型均具有强效抑制作用。

##### 抗病毒活性：

HCV 复制子分析中，盐酸可洛派韦对 HCV 1a、1b 和 2a 型抗病毒 EC<sub>50</sub> 值分别为 2.29、2.24 和 0.166 pM。盐酸可洛派韦细胞毒性较弱，在 HCV 1a 和 1b 型病毒复制子的 Huh-7 细胞作为药物毒性评价的细胞模型中，治疗指数均可达到  $1 \times 10^7$ ；在基因 1b 型 HCV 复制子系统中，盐酸可洛派韦对 HCV 的 EC<sub>50</sub> 值随血清浓度升高而升高，但在高浓度（40%）血清条件下抗病毒活性仍然较高，达到 11.8pM。

### **耐药性和交叉耐药性：**

盐酸可洛派韦对 WT 型、L31V 和 Y93H 突变的 1b 型 HCV 复制子系统的 EC<sub>50</sub> 值分别为 6、280 和 490pM，有耐药产生；盐酸可洛派韦对 GT1b 野生型和 GT1b\_NS5B\_S282T 突变复制子的 EC<sub>50</sub> 值分别 0.0053nM 和 0.0051nM，未产生耐药。盐酸可洛派韦和索磷布韦未见交叉耐药。

### **联合用药：**

体外试验结果显示，盐酸可洛派韦与 IFN- $\alpha$ 2b、PEG-IFN-SA 联合用药具有协同效应。盐酸可洛派韦和索磷布韦联合用药具有相加作用。

### **毒理研究**

#### **遗传毒性**

盐酸可洛派韦 Ames 试验、人外周血淋巴细胞染色体畸变、大鼠骨髓细胞微核试验结果均为阴性。

#### **生殖毒性**

盐酸可洛派韦在 60、180、600mg/kg/日剂量时，对雌、雄大鼠生育力未见明显影响。60、180mg/kg/日剂量时对妊娠大鼠早期胚胎发育未见明显影响。盐酸可洛派韦在 600mg/kg/日剂量下可见母体毒性，包括唾液分泌过多、体重降低、摄食量减少、吸收胎增加。180mg/kg/日剂量下可见体重降低、摄食量减少。

大鼠（60、180、600mg/kg/日）和兔（10、40 和 160mg/kg/日）胚胎-胎仔发育毒性试验中，未见明显发育毒性。盐酸可洛派韦在 600mg/kg/日剂量下可见母体毒性（粪便异常、体重及摄食量下降）、胚胎毒性（迟缓胎仔发育，胎仔平均体重及体长降低）。兔在各剂量未见明显母体毒性。

大鼠围产期毒性试验中，60、200mg/kg/日剂量下可见母体体重增长和摄食量减少。200mg/kg/日剂量下，F1 代仔鼠可见部分身体/反射发育指标的达标日龄轻微延长、离乳前各个时间点体重轻微减少、离乳后部分时间段体重或体重增长轻微减少、完成性别分化当天的体重减少，对 F1 代仔鼠生长发育的 NOAEL 为 60mg/kg。盐酸可洛派韦可通过乳汁分泌，在 200mg/kg/日剂量下胎仔血浆可检测到盐酸可洛派韦。

#### **致癌性：**

尚未进行盐酸可洛派韦致癌性试验。

## 【药代动力学】

在健康成年人受试者和慢性丙型肝炎受试者中评价了盐酸可洛派韦胶囊的药代动力学特征。HCV 感染者空腹口服盐酸可洛派韦胶囊单药 60mg 单次后，盐酸可洛派韦的  $C_{max}$  平均值为 962ng/ml， $AUC_{0-24h}$  为 6634ng\*h/ml；连续（3 日）空腹口服盐酸可洛派韦胶囊单药 60mg 后，盐酸可洛派韦的  $C_{max,ss}$  平均值为 975ng/ml， $AUC_{0-24h,ss}$  为 7823ng\*h/ml， $C_{min,ss}$  为 52ng/ml。

### 吸收和生物利用度

多次口服给药盐酸可洛派韦胶囊易于吸收，约 2 小时之间达到血浆峰浓度。在 30~180mg 剂量范围内，盐酸可洛派韦的  $C_{max}$ 、 $AUC$  和  $C_{min}$  以近似剂量比例的方式增加。每日给药一次在 4 天后达到稳态。盐酸可洛派韦 60mg 剂量水平下，肝功能代偿、非肝硬化 HCV 感染者药物暴露量与健康受试者暴露量相当或稍低，差异不具有临床意义。

体外 Caco-2 细胞实验中，盐酸可洛派韦胶囊为高渗透性，主要转运机制为被动扩散。盐酸可洛派韦胶囊是 P-gp 转运体的底物。未研究盐酸可洛派韦胶囊在人体内的绝对和相对生物利用度。

### 食物对口服吸收的影响

健康受试者进食高脂饮食（800~1000kcal，脂肪供应热量~55%）后服用盐酸可洛派韦胶囊 60 mg，与空腹状态下给药相比，血药浓度峰值  $C_{max}$  下降约 51%，血药浓度时间曲线下面积  $AUC$  下降约 36%。

### 分布

盐酸可洛派韦在人全血中主要分布在血浆中（全血血浆比 66%），血细胞中分布比例较低。盐酸可洛派韦具有高人血浆蛋白结合率，高于 99.5%。健康受试者口服盐酸可洛派韦胶囊 60mg 后，药物在体内分布广泛，表观分布容积约为 73 L。健康受试者连续 7 天空腹口服盐酸可洛派韦胶囊 60mg/日，在人体内无明显的蓄积倾向。

### 代谢

盐酸可洛派韦在人肝微粒体中代谢较为稳定，氧化反应为盐酸可洛派韦的主要代谢途径。盐酸可洛派韦在人微粒体中会被代谢产生所有 3 个代谢产物 M1~M3。在人体内参与盐酸可洛派韦代谢的肝细胞色素 P450 酶亚型是 CYP3A4。盐酸可洛派韦对细胞色素酶 P（CYP 酶）的活性影响较弱，对 7 种主要的 CYP 酶亚型 CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4、CYP2B6 和 CYP2C8 的代谢活性无明显抑制作用。盐酸可洛派韦对 CYP1A2、2B6 和 3A4 无诱导作用。

### 排泄

临床前研究提示, 盐酸可洛派韦主要代谢途径为通过胆汁-粪便排出原型药。人体研究尚在进行中。肝功能代偿、非肝硬化 HCV 感染者口服盐酸可洛派韦胶囊连续多次(3日)后, 终末消除半衰期  $t_{1/2}$  为  $10 \pm 2\text{h}$ , 消除速率为  $7.5 \pm 2.9\text{L/h}$ 。

### 特殊人群

#### *肾损害*

肝功能代偿、非肝硬化 HCV 感染者中, 轻度肾功能不全患者 (CLCr  $60 \sim 90\text{ml/min}$ ) 空腹口服盐酸可洛派韦胶囊 60mg 多次后,  $C_{\max}$ 、 $C_{24\text{h}}$  和 AUC 较肾功能正常患者 (CLCr  $<90\text{ml/min}$ ) 略低,  $t_{1/2}$  相当。轻度肾功能不全对盐酸可洛派韦药代动力学参数的影响不具有显著临床意义(见【用法用量】和【注意事项】)。尚未研究中重度肾功能不全患者的药代动力学。

#### *肝损害*

群体药代动力学研究中, 在同时服用固定剂量(400mg/日)索磷布韦片条件下, 合并代偿性肝硬化患者稳态下血药浓度谷值较非肝硬化患者低 24~28%。合并代偿性肝硬化对盐酸可洛派韦药代动力学参数的影响不具有显著临床意义(见【用法用量】和【注意事项】)。尚未研究失代偿肝硬化患者的药代动力学。

#### *老年人*

在老年患者中尚未评价盐酸可洛派韦胶囊的药代动力学。

#### *儿童和青少年*

在儿童患者中尚未评价盐酸可洛派韦胶囊的药代动力学。

#### *性别*

健康成年人空腹口服盐酸可洛派韦胶囊 30~180mg 单次, 盐酸可洛派韦  $C_{\max}$ 、AUC 和  $t_{1/2}$  在性别间无显著差异。

### **【贮藏】**

不超过 30°C 密闭保存。

**【包装】** 铝塑板包装。7 粒/板×1 板/盒; 7 粒/板×2 板/盒; 7 粒/板×3 板/盒; 7 粒/板×4 板/盒; 7 粒/板×8 板/盒; 7 粒/板×12 板/盒; 10 粒/板×1 板/盒; 10 粒/板×2 板/盒; 10 粒/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 YBH00182020

**【批准文号】** 国药准字 H20200001

### **【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)