

富马酸丙酚替诺福韦片说明书

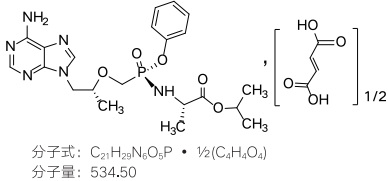
请仔细阅读说明书并在医生指导下使用

【药品名称】

通用名称：富马酸丙酚替诺福韦片
英文名称：Tenofovir Alafenamide Fumarate Tablets
汉语拼音：Fumasuan Bingfentinuofuwei Pian

【成份】

本品主要成份为富马酸丙酚替诺福韦。
化学名称：丙-2-基 N-[(S)-[[[(2R)-1-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)-丙-2-基]-氧(化)甲基](苯氧基)磷酰基]-1-丙氨酸酯, (2E)-丁-2-烯二酸 (2:1)
化学结构式：



【性状】

本品为薄膜片，除去包衣后显白色或类白色。

【适应症】

富马酸丙酚替诺福韦片适用于成人和青少年（年龄12岁及以上，体重至少为35kg）慢性乙型肝炎（参见【药理毒理】）。

【规格】

25mg（按C₂₁H₂₉N₅O₈P计）

【用法用量】

应当由具备慢性乙型肝炎管理经验的医生开始治疗。成人和青少年（年龄至少为12岁，并且体重至少为35kg）：每日一次，一次一片。口服。需随食物服用。

漏服剂量

如果漏服一剂富马酸丙酚替诺福韦片且已超过通常服药时间不足18小时，则患者应尽快服用一剂，并恢复正常给药时间。如果已超过通常服药时间18小时以上，则患者不应服用漏服药物，仅应恢复正常给药时间。

如果患者在服用富马酸丙酚替诺福韦片后1小时内呕吐，则该患者应再服用一片。如果患者在服用富马酸丙酚替诺福韦片后超过1小时呕吐，则该患者无需再服用一片。

特殊人群

老年人

无需针对年龄为65岁及以上的患者进行富马酸丙酚替诺福韦片剂量调整（参见【药理毒理】）。

肾功能损害

对于肌酐清除率(CrCl)估计值≥15mL/min的成人或青少年（年龄至少为12岁，并且体重至少为35kg）或CrCl<15mL/min且正在接受血液透析的患者，无需调整富马酸丙酚替诺福韦片剂量。

在进行血液透析当天，应在血液透析治疗完成后给予富马酸丙酚替诺福韦片（参见【药理毒理】）。

对于CrCl<15mL/min且未接受血液透析的患者，尚无给药剂量的推荐（参见【药理毒理】）。

肝功能损害

无需针对肝功能损害患者进行富马酸丙酚替诺福韦片剂量调整（参见【注意事项】和参见【药理毒理】）。

儿童人群

尚未确定富马酸丙酚替诺福韦片在12岁以下或体重<35kg的儿童中的安全性和疗效。尚无可用数据。

【不良反应】

海外患者的安全性特征总结

不良反应评估基于海外2项对照3期研究中的汇总安全性数据，研究中866名HBV感染者以双盲方式接受丙酚替诺福韦25mg每日一次治疗至第96周（盲态研究药物暴露的中位持续时间为104周）。最常报告的不良反应为头痛（12%）、恶心（6%）和疲劳（6%）。第96周后，患者继续接受其原始盲态治疗或接受开放标签富马酸丙酚替诺福韦片治疗。在双盲期第96周至第120周，在接受开放标签富马酸丙酚替诺福韦片治疗的受试者亚组中未发现富马酸丙酚替诺福韦片的其他不良反应（参见【药理毒理】）。

不良反应总结表

在慢性乙型肝炎患者中使用丙酚替诺福韦时，已发现了以下不良反应（表1）。下文基于海外研究第96周分析按身体系统器官分类及发生频率列出了不良反应。频率界定如下：非常常见（≥1/10）、常见（≥1/100至<1/10）、少见（≥1/1,000至<1/100）、罕见（≥1/10,000至<1/1,000）或极罕见（<1/10,000）。

表1：海外受试者使用丙酚替诺福韦时发现的不良反应	
系统器官分类	不良反应
频率	不良反应
胃肠道疾病	常见 腹泻、呕吐、恶心、腹痛、腹胀、肠胃胀气
全身性疾病与用药部位状况	常见 疲劳
神经系统疾病	非常常见 头痛 常见 头晕
皮肤及皮下组织疾病	常见 皮疹、痒疹
肝胆疾病	常见 丙氨酸氨基转移酶增加
肌肉骨骼和结缔组织疾病	常见 关节痛

中国大陆患者的安全性特征总结

中国大陆患者的不良反应评估基于2项3期研究（研究中227名中国大陆HBV感染者接受了25mg每日一次丙酚替诺福韦治疗）中至第96周分析的安全性数据。中国大陆HBV感染者接受丙酚替诺福韦的安全性特征与在海外2项3期研究中观察到的安全性特征基本一致。

中国大陆患者均未因不良事件停止丙酚替诺福韦治疗。

疑似不良反应的报告

药品批准后疑似不良反应的报告十分重要。如此可持续监测使用该药品的获益/风险平衡。在中国，要求医疗保健专业人员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：α乳糖、微晶纤维素、交联羟甲基纤维素钠、羟丙甲纤维素、硬脂酸镁、聚乙烯醇、二氧化钛、聚乙二醇、滑石粉和大豆磷脂。

【注意事项】

1、肝炎恶化

停止治疗后复发

警告：已有报告指出，停止乙型肝炎治疗的患者出现了肝炎急性加重的情况（通常与血浆中HBV DNA水平升高相关）。大部分病例属于自限型，但严重加重的情况（包括致命性结局）可能在停止乙型肝炎治疗之后出现。应在停止乙型肝炎治疗至少6个月内，通过临床和实验室随访定期进行肝功能监测。如果合适，可能需要恢复乙型肝炎治疗。

在进展期肝病或肝硬化患者中，不建议停止治疗，因为治疗后肝炎加重可能导致肝功能失代偿。在失代偿期肝病患者中，肝炎复发尤其严重，有时甚至致命。

治疗期间复发

慢性乙型肝炎自发性加重相对较为常见，特点是血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)短暂增加。开始抗病毒治疗后，一些患者的血清ALT可能有所增加。在代偿期肝病患者中，此类血清ALT增加通常不伴有血清胆红素浓度增加或肝功能失代偿。肝硬化患者在肝炎恶化后出现肝功能失代偿的风险可能更高，因此，应在治疗期间加以严密监测。

2、HBV传播

必须告知患者富马酸丙酚替诺福韦片不能预防通过性接触或血液污染的方式传播HBV的风险。必须继续采取适当预防措施。

3、失代偿性肝病患者

对于患有失代偿性肝病以及Child Pugh Turcotte(CPT)评分>9（即C级）的HBV感染者患者，尚无富马酸丙酚替诺福韦片安全性和疗效方面的数据。这些患者出现严重肝脏或肾脏不良反应的风险可能更高。因此，应严密监测此患者人群的肝脏和肾脏各项指标和参数（参见【药理毒理】）。

4、乳酸酸性中毒/严重脂肪性肝肿大

单独使用核苷类似物（包括富马酸替诺福韦酯或其他替诺福韦前体药物）治疗或联用其它抗逆转录病毒药物时，曾有发生乳酸酸性中毒和严重脂肪性肝肿大的报告，包括出现致死病例。任何患者的临床或实验室结果如果提示有乳酸酸性中毒或显著的肝毒性（可能包括肝肿大和脂肪变性，即便转氨酶没有显著升高），应当暂停富马酸丙酚替诺福韦片治疗。

5、肾功能损害

肌酐清除率<30mL/min的患者

在CrCl≥15mL/min但<30mL/min的患者以及CrCl<15mL/min且正在接受血液透析的患者中，每日一次富马酸丙酚替诺福韦片的使用是基于极为有限的药代动力学数据和建模与模拟而确定。尚无使用富马酸丙酚替诺福韦片治疗CrCl<30mL/min的HBV感染患者的安全性数据。

不推荐富马酸丙酚替诺福韦片用于CrCl<15mL/min且未接受血液透析的患者（参见【用法用量】）。

6、肾毒性

无法排除丙酚替诺福韦给药导致长期暴露于低水平替诺福韦而引起肾毒性的潜在风险（请参见【药理毒理】）。

7、合并感染HBV和丙型肝炎或丁型肝炎病毒的患者

尚无关于富马酸丙酚替诺福韦片在合并感染丙型肝炎或丁型肝炎病毒患者中的安全性和疗效的数据。应遵循关于丙型肝炎治疗的联合用药指南（参见【药物相互作用】）。

8、乙型肝炎和HIV合并感染

由于存在出现HIV耐药性的风险，不建议将富马酸丙酚替诺福韦片用于HIV-1感染的治疗。尚未确定富马酸丙酚替诺福韦片在合并感染HIV-1和HBV的患者中的安全性和疗效。在开始富马酸丙酚替诺福韦片治疗前，应为所有HBV感染者进行HIV抗体检测，如果为阳性，应使用为合并感染HIV-1的患者推荐的相应抗逆转录病毒联合方案。

9、与其他药品合用

富马酸丙酚替诺福韦片不应与含丙酚替诺福韦、富马酸替诺福韦酯或阿德福韦酯的产品合用。

10、乳糖不耐受

富马酸丙酚替诺福韦片含有α乳糖。因此，患有半乳糖不耐受、Lapp乳糖酶缺乏症或葡萄糖-半乳糖吸收不良的罕见遗传问题的患者不应服用此药品。

11、对驾驶及操作机械能力的影响

富马酸丙酚替诺福韦片对驾驶和操作机械的能力无影响或影响可忽略。应该告知患者在富马酸丙酚替诺福韦片治疗期间已有头晕报告。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

尚无孕妇使用丙酚替诺福韦的数据或此类数据非常有限（不足300例妊娠结局）。不过，大量关于孕妇的数据（超过1000例暴露结局）表明未出现与富马酸替诺福韦酯相关的新生儿畸形/新生儿毒性。

关于生殖毒性，动物研究未表明存在直接或间接有不良影响（参见【药理毒理】）。

如有必要，可考虑在妊娠期间使用富马酸丙酚替诺福韦片。

哺乳

尚不清楚丙酚替诺福韦是否会分泌到人乳汁中。但是，动物研究结果已表明，替诺福韦可分泌至乳汁中。关于替诺福韦在新生儿/婴儿中的影响的信息不充分。

不能排除对哺乳儿童的风险。因此，哺乳期间不应使用富马酸丙酚替诺福韦片。

生育力

尚无富马酸丙酚替诺福韦片影响人类生育力的相关数据。动物研究未表明丙酚替诺福韦会对生育力产生有害影响。

【儿童用药】

尚无确定富马酸丙酚替诺福韦片在12岁以下或体重<35kg的儿童中的安全性和疗效。尚无可用数据。

【老年用药】

无需针对年龄为65岁及以上的患者进行富马酸丙酚替诺福韦片剂量调整（参见【药理毒理】）。

【药物相互作用】

仅在成人中进行了相互作用研究。富马酸丙酚替诺福韦片不是与含富马酸替诺福韦酯、丙酚替诺福韦或阿德福韦酯的药品合用。

可能影响丙酚替诺福韦的药品

丙酚替诺福韦由P-gp和乳腺癌耐药蛋白(BCRP)转运。预计P-gp诱导剂类药物会降低丙酚替诺福韦血浆浓度，这可能导致富马酸丙酚替诺福韦片失去疗效（见表2）。

富马酸丙酚替诺福韦片与抑制P-gp和/或BCRP的药品合用可能增加丙酚替诺福韦血浆浓度。

在体外，丙酚替诺福韦是OATP1B1和OATP1B3的底物。丙酚替诺福韦的体内分布可能会受到OATP1B1和/或OATP1B3活性的影响。

丙酚替诺福韦对其他药品的影响

在体外，丙酚替诺福韦不是CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19或CYP2D6的抑制剂。在体内，其也并非CYP3A4的抑制剂或诱导剂。

在体外，丙酚替诺福韦不是人尿苷二磷酸葡萄糖胺基转移酶(UGT)1A1的抑制剂。尚不清楚丙酚替诺福韦是否是其他UGT酶的抑制剂。

下表2中总结了富马酸丙酚替诺福韦片与可能合用的药品之间的药物相互作用信息（“↑”表示增加，“↓”表示降低，“↔”表示无变化；“b.i.d.”表示每日两次，“s.d.”表示单次给药，“q.d.”表示每日一次；“IV”表示静脉方式）。所述药物相互作用基于采用丙酚替诺福韦开展的研究得出，或者是使用富马酸丙酚替诺福韦片时可能出现的药物相互作用。

表2：富马酸丙酚替诺福韦片与其他药品之间的相互作用

按治疗领域划分的药品	对药物学的影响 ^{a,b} 。AUC、C _{max} 、C _{min} 的平均值比（90%置信区间）	关于与富马酸丙酚替诺福韦片合用的建议
抗惊厥药		
卡马西平 (300mg经口给予, b.i.d.)	丙酚替诺福韦 ↓C _{max} 0.43(0.36,0.51) ↓AUC0.45(0.40,0.51)	不推荐合用。
丙酚替诺福韦 ^c (25mg经口给予, s.d.)	替诺福韦 ↓C _{max} 0.70(0.65,0.74) ↔AUC0.77(0.74,0.81)	
奥卡西平	尚未研究相互作用。	不推荐合用。
苯巴比妥	预计： ↓丙酚替诺福韦	
苯妥英	尚未研究相互作用。	不推荐合用。
	预计： ↓丙酚替诺福韦	
咪达唑仑 ^d (2.5mg经口给予, s.d.)	咪达唑仑 ↔C _{max} 1.02(0.92,1.13) ↔AUC1.13(1.04,1.23)	无需对咪达唑仑（经口给予）或静脉给予的剂量进行调整。
丙酚替诺福韦 ^c (25mg经口给予, q.d.)	咪达唑仑 ^e ↔C _{max} 0.99(0.89,1.11) ↔AUC1.08(1.04,1.14)	
抗抑郁剂		
舍曲林 (50mg经口给予, s.d.)	丙酚替诺福韦 ↔C _{max} 1.00(0.86,1.16) ↔AUC0.96(0.89,1.03)	无需对富马酸丙酚替诺福韦片或舍曲林的剂量进行调整。
丙酚替诺福韦 ^c (10mg经口给予, q.d.)	替诺福韦 ↔C _{max} 1.10(1.00,1.21) ↔AUC1.02(1.00,1.04) ↔C _{min} 1.01(0.99,1.03)	
舍曲林 (50mg经口给予, s.d.)	舍曲林 ↔C _{max} 1.14(0.94,1.38) ↔AUC0.93(0.77,1.13)	
丙酚替诺福韦 ^c (10mg经口给予, q.d.)		
抗真菌药		
伊曲康唑	尚未研究相互作用。	不建议合用。
酮康唑	预计： ↑丙酚替诺福韦	

按治疗领域划分的药品	对药物水平的影响 ^{a,b} 。AUC、C _{max} 、C _{min} 的平均值比（90%置信区间）	关于与富马酸丙酚替诺福韦片合用的建议
抗分支杆菌药		
利福平 利福喷丁	尚未研究相互作用。 预计： ↓ 丙酚替诺福韦	不建议合用。
利福布汀	尚未研究相互作用。 预计： ↓ 丙酚替诺福韦	不建议合用。
HCV抗病毒药		
索磷布韦 (400mg 经口给予, q.d.)	尚未研究相互作用。 预计： ↔ 索磷布韦 ↔ GS-331007	无需对富马酸丙酚替诺福韦片或索磷布韦的剂量进行调整。
来迪派韦/索磷布韦 (90mg/400mg 经口给予, q.d.) 丙酚替诺福韦 ^c (25mg 经口给予, q.d.)	来迪派韦 ↔ C _{max} 1.01(0.97,1.05) ↔ AUC1.02(0.97,1.06) ↔ C _{min} 1.02(0.98,1.07) 索磷布韦 ↔ C _{max} 0.96(0.89,1.04) ↔ AUC1.05(1.01,1.09) GS-331007 ^a ↔ C _{max} 1.08(1.05,1.11) ↔ AUC1.08(1.06,1.10) ↔ C _{min} 1.10(1.07,1.12) 丙酚替诺福韦 ↔ C _{max} 1.03(0.94,1.14) ↔ AUC1.32(1.25,1.40) 替诺福韦 ↓ C _{max} 1.62(1.56,1.68) ↑ AUC1.75(1.69,1.81) ↑ C _{min} 1.85(1.78,1.92)	无需对富马酸丙酚替诺福韦片或来迪派韦/索磷布韦的剂量进行调整。
索磷布韦/维帕他韦 (400mg/100mg 经口给予, q.d.)	尚未研究相互作用。 预计： ↔ 索磷布韦 ↔ GS-331007 ↔ 维帕他韦 ↑ 丙酚替诺福韦	无需对富马酸丙酚替诺福韦片或索磷布韦/维帕他韦的剂量进行调整。
索磷布韦/维帕他韦/伏西瑞韦 (400mg/100mg/100mg+100mg 口服, q.d.) 丙酚替诺福韦 ^c (25mg 口服, q.d.)	索磷布韦 ↔ C _{max} 0.95(0.86,1.05) ↔ AUC1.01(0.97,1.06) GS-331007 ^a ↔ C _{max} 1.02(0.98,1.06) ↔ AUC1.04(1.01,1.06) 维帕他韦 ↔ C _{max} 1.05(0.96,1.16) ↔ AUC1.01(0.94,1.07) ↔ C _{min} 1.01(0.95,1.09) 伏西瑞韦 ↔ C _{max} 0.96(0.84,1.11) ↔ AUC0.94(0.84,1.05) ↔ C _{min} 1.02(0.92,1.12) 丙酚替诺福韦 ↑ C _{max} 1.32(1.17,1.48) ↑ AUC1.52(1.43,1.61)	无需对富马酸丙酚替诺福韦片或索磷布韦/维帕他韦/伏西瑞韦进行剂量调整。
草本补充剂		
圣约翰草 (Hypericum perforatum)	尚未研究相互作用。 预计： ↓ 丙酚替诺福韦	不建议合用。
口服避孕药		
诺孕酯 (0.180mg/0.215mg 经口给予, q.d.) 炔雌醇 (0.025mg 经口给予, q.d.) 丙酚替诺福韦 ^c (25mg 经口给予, q.d.)	诺孕酯 ↔ C _{max} 1.17(1.07,1.26) ↔ AUC1.12(1.07,1.17) ↔ C _{min} 1.16(1.08,1.24) 甲基炔诺酮 ↔ C _{max} 1.10(1.02,1.18) ↔ AUC1.09(1.01,1.18) ↔ C _{min} 1.11(1.03,1.20) 炔雌醇 ↔ C _{max} 1.22(1.15,1.29) ↔ AUC1.11(1.07,1.16) ↔ C _{min} 1.02(0.93,1.12)	无需对富马酸丙酚替诺福韦片或诺孕酯/炔雌醇的剂量进行调整。

- 所有相互作用研究均在健康志愿者中进行
- 所有无作用界限范围为70%–143%
- 使用恩他韦/丙酚替诺福韦固定剂量复合片开展研究
- 一种敏感性CYP3A4底物
- 使用艾维雷韦/考比司他/恩他韦/丙酚替诺福韦固定剂量复合片开展研究
- 使用恩他韦/利匹韦林/丙酚替诺福韦固定剂量复合片开展研究
- 索磷布韦的主要循环核苷代谢物
- 使用丙酚替诺福韦40mg和恩他韦200mg开展研究
- 额外使用伏西瑞韦100mg开展研究，以达到HCV感染患者中的预期伏西瑞韦暴露量。

【药物过量】
如果发生药物过量，则必须监测患者是否有毒性迹象（参见【不良反应】）。

富马酸丙酚替诺福韦片药物过量的治疗需要采取一般支持性措施，包括监测生命体征以及观察患者的临床症状。替诺福韦可通过血液透析有效清除，提取系数约为54%。尚不清楚腹膜透析是否能够去除替诺福韦。

【药理毒理】

药理作用
丙酚替诺福韦是一种抗乙型肝炎病毒药物。
作用机制
丙酚替诺福韦是替诺福韦（2'-脱氧腺苷单磷酸类似物）磷酸胺化的前药。丙酚替诺福韦作为一种亲脂性细胞渗透化合物通过被动扩散和肝摄取转运蛋白OATP1B1和OATP1B3进入原代肝细胞，羧酸酯酶1将其水解转化成替诺福韦，继而被细胞内的细胞液磷酸化形成药理活性代谢产物二磷酸替诺福韦。二磷酸替诺福韦通过HBV逆转录酶整合嵌入病毒DNA，终止DNA链，从而抑制HBV复制。

二磷酸替诺福韦是哺乳动物DNA聚合酶（包括线粒体DNA聚合酶γ）的弱抑制剂，细胞培养中未见其对线粒体有毒性。

抗病毒活性
在HepG2细胞中进行瞬时转染试验评估丙酚替诺福韦对代表基因型A-H的HBV临床分离株的抗病毒活性。丙酚替诺福韦的EC50（半数有效浓度）在34.7–134.4nM之间，总体均值为86.6nM，CC50（半数细胞毒性浓度）高于44400nM。在替诺福韦与HBV核苷逆转录酶抑制剂（恩替卡韦、拉米夫定、替比夫定）联合用药的细胞试验中，未见拮抗作用。

耐药性
在对首次或既往在治疗过的受试者接受丙酚替诺福韦治疗的试验108和试验110的汇总分析中，对于在第48周时出现病毒学突破（在HBV DNA已经<69IU/mL 之后连续2次访问的HBV DNA≥ 69IU/mL [400拷贝/mL]，或HBV DNA最低值增加1.0log10或更高）或在第24周或之后早期停药时HBV DNA≥69IU/mL的受试者，对基线配对和治疗中HBV分离株进行基因型耐药性分析。在一些HBV分离株中（5/20）可见治疗中出现的HBV逆转录酶结构域氨基酸取代（均发生在多态性位置）；但未见与丙酚替诺福韦耐药性相关的足够高发率的特殊取代。

交叉耐药性
在 HepG2 细胞瞬时转染试验中，对 HBV 核苷逆转录酶抑制剂耐药相关突变的一组分离株进行了丙酚替诺福韦抗病毒活性的测定。拉米夫定耐药药的 EC₅₀ 降低也小于 2 倍，但 rA181V 和 rN236T 双突变对丙酚替诺福韦的敏感性下降了 3.7 倍。尚不清楚这些突变的临床相关性。

毒理研究

遗传毒性
丙酚替诺福韦在 Ames 试验、小鼠淋巴瘤试验和大鼠微核试验中未见遗传毒性。

生殖毒性
雄性大鼠自交配前 28 天至交配期，雌性大鼠自交配前 14 天至妊娠第 7 天给予相当于人剂量 155 倍（以体表面积计）的丙酚替诺福韦，未见对大鼠生育力、交配行为及早期胚胎发育的影响。

胚胎-胎仔发育毒性试验中，妊娠大鼠和兔在器官形成期（大鼠妊娠第 6–17 天，兔妊娠第 7–20 天）分别经口给予丙酚替诺福韦 25、100、250 mg/kg/天和 10、30、100 mg/kg/天，未见生育力损害或胚胎-胎仔毒性，大鼠和兔胚胎-胎仔毒性的 NOAEL（未见不良反应剂量）下丙酚替诺福韦的暴露量分别相当于人推荐剂量下的暴露量的 1 倍和 51 倍。丙酚替诺福韦快速转化为替诺福韦；在大鼠和兔测得的替诺福韦暴露量分别为人推荐剂量下替诺福韦暴露量的 54 倍和 85 倍。

因丙酚替诺福韦快速转化为替诺福韦，且与富马酸替诺福韦酯（TDF）相比，大鼠和小鼠给予丙酚替诺福韦后所测得的替诺福韦暴露量更低，所以仅进行了 TDF 的大鼠围产期毒性试验。哺乳期给药剂量最高达 600 mg/kg/天；妊娠期第 7 天和哺乳期第 20 天替诺福韦暴露量分别约为人丙酚替诺福韦日推荐剂量下替诺福韦暴露量的 12 倍和 18 倍时，子代未见不良反应。

大鼠和猴的试验显示替诺福韦可分泌至乳汁中。哺乳期大鼠经口给予 TDF（最高剂量 600 mg/kg/天）第 11 天，乳汁浓度最高约为高剂量组动物中位血浆浓度的 24%。哺乳期猴单次皮下注射替诺福韦 30 mg/kg 后，乳汁中浓度约为血浆浓度的 4%，暴露量（AUC）约为血浆暴露量的 20%。

致癌性
丙酚替诺福韦给药后在大鼠和小鼠体内迅速转化为替诺福韦，且后者的暴露量低于 TDF 给药后替诺福韦的暴露量，所以仅使用 TDF 进行致癌性试验。长期经口给药致癌性试验中，替诺福韦暴露量最高约为富马酸替诺福韦酯慢性乙肝感染治疗剂量（300 mg）下的 10 倍（小鼠）和 4 倍（大鼠），此暴露量约为丙酚替诺福韦人治疗剂量下替诺福韦暴露量的 151 倍（小鼠）和 50 倍（大鼠）。雌性小鼠在高剂量（约为丙酚替诺福韦人治疗剂量下替诺福韦暴露量的 151 倍）下，肝腺瘤的发生率升高。大鼠致癌性试验结果为阴性。

其他
犬连续 3 个月和 9 个月给予丙酚替诺福韦后，可见严重程度相似的后葡萄膜单核细胞轻微至轻度湿润；三个月恢复期后具有可逆性。在眼毒性的 NOAEL 下，犬丙酚替诺福韦及替诺福韦的全身暴露量分别为人推荐丙酚替诺福韦日剂量下丙酚替诺福韦及替诺福韦暴露量的 5 倍和 14 倍。

【药代动力学】
药物治疗组：全身抗病毒药核糖苷和核苷酸逆转录酶抑制剂；ATC 代码：J05AF13。

吸收
向空腹状态下的慢性乙型肝炎成年患者经口给予富马酸丙酚替诺福韦片后，约在给药后 0.48 小时观察到丙酚替诺福韦血浆浓度峰值。基于 3 期海外 CHB 受试者群体药代动力学分析，丙酚替诺福韦 (N=698) 和替诺福韦 (N=856) 的平均稳态 AUC₀₋₂₄ 分别为 0.22 μg · hr/mL 和 0.32 μg · hr/mL。丙酚替诺福韦和替诺福韦的稳态 C_{max} 分别为 0.18 和 0.02 μg/mL。相对于空腹条件，随高脂肪餐给予单剂量富马酸丙酚替诺福韦片使丙酚替诺福韦暴露量增加 65%。

基于 3 期中国大陆 CHB 受试者群体药代动力学分析，丙酚替诺福韦 (N=180) 和替诺福韦 (N=225) 的平均稳态 AUC₀₋₂₄ 分别为 0.17 μg · hr/mL 和 0.26 μg · hr/mL。丙酚替诺福韦和替诺福韦的稳态 C_{max} 分别为 0.18 和 0.02 μg/mL。

分布
临床试验期间采集的样品中，丙酚替诺福韦与人血清蛋白的结合率约为 80%。替诺福韦与人血清蛋白的结合率低于 0.7%，且在 0.01–25 μg/mL 的范围内与浓度无关。

生物转化
代谢是人体内丙酚替诺福韦的主要消除途径，占口服剂量的比例 >80%。体外研究已表明，丙酚替诺福韦通过肝细胞内的羧酸酯酶-1 以及 PBMC 和巨噬细胞内的组织蛋白酶 A 代谢为替诺福韦（主要代谢产物）。在体内，丙酚替诺福韦在细胞内水解形成替诺福韦（主要代谢产物），后者经磷酸

化后形成活性代谢产物二磷酸替诺福韦。
在体外，丙酚替诺福韦不会由 CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 或 CYP2D6 代谢。极少量的丙酚替诺福韦被 CYP3A4 代谢。

消除
完整丙酚替诺福韦的肾排泄是次要途径，在尿中消除的量 <1%。丙酚替诺福韦主要在代谢为替诺福韦后被消除。丙酚替诺福韦和替诺福韦的中位血浆半衰期分别为 0.51 和 32.37 小时。替诺福韦由肾脏通过肾小球滤过和肾小管主动分泌的方式从体内消除。

线性/非线性
在 8 至 125 mg 剂量范围内，丙酚替诺福韦暴露量与剂量成比例。

特殊人群中的药代动力学

年龄、性别和族群
已确定根据年龄或族群列出的药代动力学未见出现临床相关差异。未将根据性别列出的药代动力学差异视为具有临床相关性。

肝功能损害
在重度肝功能损害患者中，丙酚替诺福韦和替诺福韦总血浆浓度低于在肝功能正常受试者中观察到的相应值。经蛋白结合率调整后，重度肝功能损害患者与肝功能正常患者中的未结合（游离）丙酚替诺福韦血浆浓度相似。

肾功能损害
在丙酚替诺福韦研究中，在健康受试者与重度肾功能损害患者（CrCl 估计值 >15 但 <30 mL/min）之间未观察到丙酚替诺福韦或替诺福韦药代动力学的临床相关差异。

儿童人群
在接受丙酚替诺福韦 (10 mg) 给药（接受艾维雷韦、考比司他和恩他韦固定剂量复合片 (E/C/F/TAF; Genvoia) 的未接受过治疗的 HIV-1 感染青少年中，评估了丙酚替诺福韦和替诺福韦的药代动力学。在 HIV-1 感染青少年与成人受试者之间未观察到丙酚替诺福韦或替诺福韦的药代动力学存在临床相关差异。

【贮藏】
30°C 以下密闭保存。

【包装】
口服固体药用高密度聚乙烯瓶，内加一袋固体药用纸袋装硅烷干燥剂。30 片/瓶。

【有效期】
24 个月

【执行标准】
国家药品监督管理局标准 YHB08602021。

【批准文号】
国药准字 H20213538。

【上市许可持有人】

名称：正大天晴药业集团股份有限公司
注册地址：江苏省连云港市郁州南路 369 号

【生产企业】
企业名称：正大天晴药业集团股份有限公司
生产地址：江苏省连云港市郁州南路 369 号
邮政编码：222026
电话号码：0518-85804002
传真号码：0518-85806524
健康咨询电话：4007885028
网 址：http://www.cttq.com