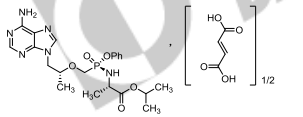
核准日期：2023 年 06 月 07 日
修改日期：2023 年 07 月 26 日

富马酸丙酚替诺福韦片说明书

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：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)-({[(2*R*)-1-(6-氨基-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基]-氧化}甲基)(苯氧基)磷酰基]-L-丙氨酸酯，(2*E*)-丁-2-烯二酸(2:1)
化学结构式：



分子式：$C_{21}H_{29}N_6O_5P \cdot {}^1/_2(C_4H_4O_4)$
分子量：534.50
辅料：微晶纤维素 102、乳糖、交联羧甲纤维素钠、硬脂酸镁、薄膜包衣预混剂（胃溶型）。
【性状】
本品为薄膜衣片，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于治疗成人和青少年（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（以丙酚替诺福韦计）
【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（年龄为 12 岁及以上且体重至少为 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 ≥ 15 mL/min 的成人或青少年（年龄至少为 12 岁，并且体重至少为 35 kg）或 CrCl< 15 mL/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< 15 mL/min 且未接受血液透析的患者，尚无给药剂量推荐（参见【注意事项】）。
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< 35 kg 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（GS-US-320-0108 和 GS-US-320-0110；分别为“*研究 108*”和“*研究 110*”），研究中 866 名出现血清 ALT 水平升高的 HBV 感染病毒血症的海外患者以双盲方式接受 25 mg 丙酚替诺福韦每日一次治疗至第 96 周（盲态研究药物暴露的中位持续时间为 104 周）和上市后经验中的汇总安全性数据。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*研究 108* 和*研究 110* 中观察到血脂实验室检测值的变化。在双盲期第 96 周至第 144 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】）。
一项正在进行的双盲、随机、活性对照研究（GS-US-320-4018；“*研究 4018*”）包括从富马酸替诺福韦酯转换至 25 mg 丙酚替诺福韦的获得病毒学抑制的受试者 (N = 243)，其中观察到血脂实验室检测值的变化。至第 48 周，未发现富马酸丙酚替诺福韦片剂的其他不良反应。
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）或少见（≥ 1/1,000 至< 1/100）。

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	
频率	**不良反应**
神经系统疾病	
非常常见	头痛
常见	头晕
胃肠道疾病	
常见	腹泻、呕吐、恶心、腹痛、腹胀、肠胃胀气
肝胆疾病	
常见	丙氨酸氨基转移酶增加
皮肤及皮下组织疾病	
常见	皮疹、瘙痒
不常见	血管性水肿 [1]、荨麻疹 [1]
肌肉骨骼和结缔组织疾病	
常见	关节痛
全身性疾病与用药部位状况	
常见	疲劳

1 通过对含丙酚替诺福韦的产品进行上市后监测确定的不良反应。

血脂实验室检测的变化
在*研究 108* 和 *110* 的汇总分析中，在两治疗组内均观测到空腹血脂参数自基线至第 96 周的中位值变化。在丙酚替诺福韦组中，观察到空腹总胆固醇和 HDL 中位值降低及空腹直接 LDL 和甘油三酯中位值升高，而替诺福韦酯组显示所有参数的中位值均降低。在最初随机分配至丙酚替诺福韦组并在第 96 周转换至接受开放标签丙酚替诺福韦的患者中，从双盲基线至第 144 周的中位值 (Q1, Q3) 变化如下 (mg/dL)：总胆固醇为 0 (-16, 18)；LDL 为 8 (-6, 24)；HDL 为 -5 (-12, 2)；甘油三酯为 11 (-11, 40)；总胆固醇/HDL 的比值为 0.3 (0.0, 0.7)。在最初随机分配至替诺福韦酯组并在第 96 周转换至开放标签丙酚替诺福韦组的患者中，从双盲基线至第 144 周的中位 (Q1, Q3) 变化如下 (mg/dL)：总胆固醇为 1 (-17, 20)；LDL 为 9 (-5, 26)；HDL 为 -8 (-15, -1)；甘油三酯为 14 (-10, 43)；总胆固醇与 HDL 之比为 0.4 (0.0, 1.0)。
在*研究 108* 和 *110* 的开放标签期（患者在第 96 周转换至开放标签丙酚替诺福韦组），继续接受丙酚替诺福韦的患者的第 144 周血脂参数与第 96 周相似；而在第 96 周时从替诺福韦酯组转换至丙酚替诺福韦组的患者中，观察到空腹总胆固醇、直接 LDL、HDL 和甘油三酯的中位值升高。
在研究 *4018* 中，在两治疗组中均观测了空腹血脂参数自基线至第 48 周的中位值变化。在从替诺福韦酯转换至丙酚替诺福韦的组中，观察到空腹总胆固醇、LDL、HDL 和甘油三酯的中位值升高，而继续接受替诺福韦酯治疗的组显示空腹总胆固醇、HDL 和甘油三酸酯的中位值降低及 LDL 的中位值极轻微升高（对于所有参数的治疗组间差异，p < 0.001）。第 48 周时，丙酚替诺福韦组和替诺福韦酯组中总胆固醇与 HDL 之比相对于基线的变化中位值 (Q1, Q3) 分别为 0.2 (-0.1, 0.5) 和 0.0 (-0.3, 0.3)（对于治疗组间差异，p < 0.001）。
代谢参数
治疗期间体重及血脂和血糖水平可能会增加。
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 感染患者接受了 25 mg 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 感染患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，报告疑似不良反应对持续监测药品的获益/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：α 乳糖、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、硬脂酸镁、聚乙烯醇、二氧化钛、聚乙二醇、滑石粉和氧化铁黄。
【注意事项】
1、肝炎恶化
停止治疗后突发
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，肝炎突发尤其严重，有时甚至致命。
治疗期间突发
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。在代偿性肝病患者中，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胆和肾脏各项指标和参数（参见【药理毒理】）。
4、乳酸性酸中毒/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治疗时，曾有发生乳酸性酸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性酸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< 30 mL/min 的患者
在 CrCl ≥ 15 mL/min 但< 30 mL/min 的患者以及 CrCl< 15 mL/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< 30 mL/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< 15 mL/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 感染患者进行 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药品合用。
10、乳糖不耐受
富马酸丙酚替诺福韦片含有 α 乳糖。患有半乳糖不耐受、乳糖酶完全缺乏症或葡萄糖-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畸形或胎儿/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害影响（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。
不能排除对哺乳期新生儿/婴儿的风险。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】
尚未确定富马酸丙酚替诺福韦片在 12 岁以下或体重< 35 kg 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应与含富马酸替诺福韦酯、丙酚替诺福韦或阿德福韦的药品合用。
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 诱导剂类药品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 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 CYP3A 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糖醛酸基转移酶 (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	**对药物水平的影响。[2]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**
抗放疾药		
卡马西平（300 mg 经口给予，b.i.d.） 丙酚替诺福韦 [c]（25 mg 经口给予，s.d.）	*丙酚替诺福韦* ↓ C_{max} 0.43 (0.36, 0.51) ↓ AUC 0.45 (0.40, 0.51) *替诺福韦* ↓ C_{max} 0.70 (0.65, 0.74) ↔ AUC 0.77 (0.74, 0.81)	不推荐合用。
奥卡西平 苯巴比妥	尚未研究相互作用。 *预计：* ↓ 丙酚替诺福韦	不推荐合用。

苯妥英	尚未研究相互作用。 *预计：* ↓ 丙酚替诺福韦	不推荐合用。
咪达唑仑 [d] （2.5 mg 经口给予，s.d.） 丙酚替诺福韦 [c] （25 mg 经口给予，q.d.）	*咪达唑仑* ↔ C_{max} 1.02 (0.92, 1.13) ↔ AUC 1.13 (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。
咪达唑仑 [d] (1 mg IV, s.d.) 丙酚替诺福韦 [c] （25 mg 经口给予，q.d.）	*咪达唑仑* ↔ C_{max} 0.99 (0.89, 1.11) ↔ AUC 1.08 (1.04, 1.14)	
抗抑郁剂		
舍曲林 （50 mg 经口给予，s.d.） 丙酚替诺福韦 [e] （10 mg 经口给予，q.d.）	*丙酚替诺福韦* ↔ C_{max} 1.00 (0.86, 1.16) ↔ AUC 0.96 (0.89, 1.03) *替诺福韦* ↔ C_{max} 1.10 (1.00, 1.21) ↔ AUC 1.02 (1.00, 1.04) ↔ C_{min} 1.01 (0.99, 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。
舍曲林 （50 mg 经口给予，s.d.） 丙酚替诺福韦 [e] （10 mg 经口给予，q.d.）	*舍曲林* ↔ C_{max} 1.14 (0.94, 1.38) ↔ AUC 0.93 (0.77, 1.13)	
抗真菌药		
伊曲康唑 酮康唑	尚未研究相互作用。 *预计：* ↑ 丙酚替诺福韦	不建议合用。
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（400 mg 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（90 mg/400 mg 经口给予，q.d.） 丙酚替诺福韦 [f] （25 mg 经口给予，q.d.）	*来迪派韦* ↔ C_{max} 1.01 (0.97, 1.05) ↔ AUC 1.02 (0.97, 1.06) ↔ C_{min} 1.02 (0.98, 1.07) *索磷布韦* ↔ C_{max} 0.96 (0.89, 1.04) ↔ AUC 1.05 (1.01, 1.09) *GS-331007* [g] ↔ C_{max} 1.08 (1.05, 1.11) ↔ AUC 1.08 (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) ↔ AUC 1.32 (1.25, 1.40) *替诺福韦* ↑ C_{max} 1.62 (1.56, 1.68) ↑ AUC 1.75 (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（400 mg/100 mg 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（400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg [h] 口服，q.d.） 丙酚替诺福韦 [f] （25 mg 口服，q.d.）	*索磷布韦* ↔ C_{max} 0.95 (0.86, 1.05) ↔ AUC 1.01 (0.97, 1.06) *GS-331007* [g] ↔ C_{max} 1.02 (0.98, 1.06) ↔ AUC 1.04 (1.01, 1.06) *维帕他韦* ↔ C_{max} 1.05 (0.96, 1.16) ↔ AUC 1.01 (0.94, 1.07) ↔ C_{min} 1.01 (0.95, 1.09) *伏西瑞韦* ↔ C_{max} 0.96 (0.84, 1.11) ↔ AUC 0.94 (0.84, 1.05) ↔ C_{min} 1.02 (0.92, 1.12) *磷丙酚替诺福韦* ↑ C_{max} 1.32 (1.17, 1.48) ↑ AUC 1.52 (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 *(Hypericumperforatum)*	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		
诸孕酯 （0.180 mg/0.215 mg/0.250 mg 经口给予，q.d.） 炔雌醇 （0.025 mg 经口给予，q.d.） 丙酚替诺福韦 [c] （25 mg 经口给予，q.d.）	*诸孕曲明* ↔ C_{max} 1.17 (1.07, 1.26) ↔ AUC 1.12 (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) ↔ AUC 1.09 (1.01, 1.18) ↔ C_{min} 1.11 (1.03, 1.20) *炔雌醇* ↔ C_{max} 1.22 (1.15, 1.29) ↔ AUC 1.11 (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诸孕酯/炔雌醇的剂量进行调整。

a. 所有相互作用研究均在健康志愿者中进行
b. 所有无作用界限范围为 70% - 143%
c. 使用恩曲他滨/丙酚替诺福韦固定剂量复合片剂开展研究
d. 一种敏感性 CYP3A4 底物
e. 使用艾维雷韦/考比司他/恩曲他滨/丙酚替诺福韦固定剂量复合片剂开展研究
f. 使用恩曲他滨/利匹韦林/丙酚替诺福韦固定剂量复合片剂开展研究
g. 索磷布韦的主要循环核苷代谢产物
h. 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状态。

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

丙酚替诺福韦是替诺福韦（2'-脱氧腺苷单磷酸类似物）的亚磷酰胺药物前体。丙酚替诺福韦通过被动扩散以及肝脏摄取性转运体 OATP1B1 和 OATP1B3 进入原代肝细胞，然后主要通过羧酯酶 1 进行水解转化为替诺福韦，随后替诺福韦经细胞激酶磷酸化为活性代谢产物二磷酸替诺福韦。二磷酸替诺福韦通过 HBV 逆转录酶嵌入到病毒 DNA 中，导致 DNA 链终止，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）的一种弱抑制剂，但在细胞培养中未见线粒体毒性。

抗病毒活性

在 HepG2 细胞中评估了丙酚替诺福韦对 HBV 基因型 A-H 临床分离株的抗病毒活性。丙酚替诺福韦的 EC_{50} 值范围为 34.7 至 134.4 nM，EC_{50} 总体平均值为 86.6 nM。HepG2 细胞中的 CC_{50}> 44400 nM。在细胞培养中，替诺福韦与 HBV 核酸逆转录酶抑制剂恩替卡韦，拉米夫定及替比夫定联合给药，未见拮抗作用。

交叉耐药性

在 HepG2 细胞中评估了丙酚替诺福韦对含核苷（酸）逆转录酶抑制剂突变的一组分离株的抗病毒活性。含拉米夫定耐药性突变（rtV173L、rtL180M 和 rtM204V/I）相关的 HBV 分离株仍对丙酚替诺福韦敏感（EC_{50} 变化倍数< 2）。含恩替卡韦耐药性突变（rtL180M、rtM204V + rtT184G、rtS202G 或 rtM250V）相关的 HBV 分离株仍对丙酚替诺福韦敏感。含阿德福韦耐药性突变（rtA181T、rtA181V 或 rtN236T）相关的 HBV 分离株仍对丙酚替诺福韦敏感，但含 rtA181V + rtN236T 耐药性突变的 HBV 分离株对丙酚替诺福韦的敏感性降低（EC_{50} 变化倍数为 3.7）。尚不清楚临床相关性。

毒理研究

遗传毒性

在细菌回复突变试验（Ames 试验）、小鼠淋巴瘤或大鼠微核试验中未发现丙酚替诺福韦具有遗传毒性。

生殖毒性

雄性大鼠从交配前 28 天至交配期期间、雌性大鼠从交配前 14 天至妊娠期第 7 天给予丙酚替诺福韦（按照体表面积换算，约为人用药剂量的 155 倍），生育力、交配行为或早期胚胎发育未见影响。

在大鼠和兔胚胎-胎仔发育毒性试验中，对生育力和胎仔未见影响。妊娠大鼠（25、100 或 250 mg/kg/天）和妊娠兔（10、30 或 100 mg/kg/天）于器官形成期（分别为妊娠第 6~17 天和妊娠第 7~20 天）经口给予丙酚替诺福韦，丙酚替诺福韦的暴露量与人日推荐剂量下暴露量相似（大鼠）和高于 51 倍（兔）时对胚胎-胎仔未见不良影响。丙酚替诺福韦可快速转化为替诺福韦，替诺福韦的暴露量约为人日推荐剂量下暴露量的 54 倍（大鼠）和 85 倍（兔）。由于丙酚替诺福韦在大鼠和小鼠体内快速转化为替诺福韦，且大鼠和小鼠给予丙酚替诺福韦后的替诺福韦暴露量低于富马酸替诺福韦酯（另一种替诺福韦的前药）给药后的暴露量，因此仅使用富马酸替诺福韦酯进行了大鼠围产期毒性试验。哺乳期间给药剂量高达 600 mg/kg/天，替诺福韦在大鼠妊娠期第 7 天（和哺乳期第 20 天）的暴露量高于人日推荐剂量下暴露量的 12（18）倍时对子代未见不良影响。

大鼠和猴试验结果显示，替诺福韦可通过乳汁分泌。哺乳期大鼠经口给予富马酸替诺福韦酯（高达 600 mg/kg/天），乳汁中最高替诺福韦浓度约为高剂量组动物在哺乳期 11 天时中位血浆浓度的 24%。哺乳期猴单次皮下注射替诺福韦（30 mg/kg）后，乳汁中替诺福韦浓度最高约为血浆浓度的 4%，乳汁暴露量（AUC）约为血浆暴露量的 20%。

致癌性

由于丙酚替诺福韦在大鼠和小鼠体内快速转化为替诺福韦，且大鼠和小鼠给予丙酚替诺福韦后的替诺福韦暴露量低于富马酸替诺福韦酯给药后的暴露量，因此仅使用富马酸替诺福韦酯进行了致癌性试验。在富马酸替诺福韦酯长期经口给药致癌性试验中，暴露量分别约为富马酸替诺福韦酯治疗慢性乙型肝炎 300 mg 人用剂量下暴露量的 10 倍（小鼠）和 4 倍（大鼠）。这些研究中替诺福韦的暴露量约为富马酸丙酚替诺福韦片人用剂量下暴露量的 151 倍（小鼠）和 50 倍（大鼠）。替诺福韦暴露量约为富马酸丙酚替诺福韦片人用剂量下 151 倍时，高剂量组雌性小鼠的肝脏肿瘤发生率增加。大鼠致癌性试验结果为阴性。

其他

在大鼠和犬非临床安全性试验中，骨和肾脏是主要的毒性靶器官。替诺福韦暴露量至少是丙酚替诺福韦给药后预期暴露量的 4 倍时，大鼠和犬可见骨密度降低。

犬连续 3 个月或 9 个月给予丙酚替诺福韦后，可见严重程度相当的极微至轻微的眼后葡萄膜单核细胞浸润，经 3 个月恢复期后可见恢复。犬中未见眼毒性时的系统暴露量分别约为富马酸丙酚替诺福韦片人日推荐剂量下暴露量的 5 倍（丙酚替诺福韦）和 14 倍（替诺福韦）。

【药代动力学】

药物治疗组：全身用抗病毒药物，核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 期慢性肝炎非中国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 $AUC_{0\text{-}24}$ 分别为 0.22 μg•h/mL 和 0.32 μg•h/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 $AUC_{0\text{-}24}$ 分别为 0.17 μg•h/mL 和 0.26 μg•h/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

临床研究期间采集的样品中，丙酚替诺福韦与人血浆蛋白的结合率约为 80%。替诺福韦与人血浆蛋白的结合率低于 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 以及外周血单核细胞 (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，在尿中消除的剂量< 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、考比司他和恩曲他滨固定剂量复合片剂 (E/C/F/TAF; Genvoya)）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℃以下保存。

【包装】 铝塑板包装外加聚酯/铝/聚乙烯药用复合袋。10 片/板×3 板/袋×1 袋/盒。

【有效期】 24 个月

【执行标准】YBH06182023

【批准文号】国药准字 H20233688

【上市许可持有人】

名　　称：苏州东瑞制药有限公司

注册地址：江苏省苏州吴中经济开发区民丰路 268 号

邮政编码：215124

电话号码：0512-65626868

传真号码：0512-65628688

【生产企业】

企业名称：苏州东瑞制药有限公司

生产地址：江苏省苏州吴中经济开发区民丰路 268 号

邮政编码：215124

电话号码：0512-65626868

传真号码：0512-65628688

网　　址：www.dawnrays.com

产品咨询热线：400 030 9000