

核准日期:2023年03月24日
修改日期:2023年06月29日
修改日期:2024年09月24日

富马酸丙酚替诺韦韦片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

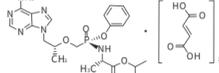
【药品名称】

通用名称:富马酸丙酚替诺韦韦片
英文名称:Tenofovir alafenamide Fumarate Tablets
汉语拼音:Fumasuan BingfenjintuoWei Pian

【成份】

本品主要成份为富马酸丙酚替诺韦韦。

化学名称:丙-2-萘N-[5]-[[[2(R)-1-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基]-氧(氧甲基)(苯氧基)磷酸基]-L-丙氨酸];(2E)-丁-2-烯二酸(2-1)
化学结构式:



分子式:C₂₁H₂₄N₆O₁₀P₂·(C₄H₄O₄)_{1/2}
分子量:534.50

【性状】

本品为薄膜衣片,除去包衣后呈白色或类白色。

【适应症】

富马酸丙酚替诺韦韦片适用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。

【不良反应】

如果漏服一剂富马酸丙酚替诺韦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,并恢复正常的服药时间。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片,应恢复正常的服药时间。

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

【禁忌】

无禁忌症。

无禁忌症:对于年龄为65岁及以上的患者进行富马酸丙酚替诺韦韦片剂量调整(参见【药理毒理】)。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

富马酸丙酚替诺韦韦片在妊娠期和哺乳期使用的安全性数据有限。富马酸丙酚替诺韦韦片在妊娠期和哺乳期使用的安全性数据有限。富马酸丙酚替诺韦韦片在妊娠期和哺乳期使用的安全性数据有限。

【儿童用药】

富马酸丙酚替诺韦韦片在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】

海外观察的安全性特征总结

不良反应用于基于海外2项为期3期研究(GS-US-320-010和GS-US-320-011;分别为研究709和710),研究666或类似适应症以及7项高水平的HBV感染患者随访的海外患者以双盲方式接受25mg丙酚替诺韦韦片每日一次治疗及第94周(盲态研究药物暴露的中位持续时间为104周)和上市后临床试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(8%)和便秘(6%)。第96周后,患者将继续接受其原始治疗或接受开放标签富马酸丙酚替诺韦韦片治疗。在研究709和研究710中观察到血液学实验室检测到的变化,在观察期第96周至第144周,在接受开放标签富马酸丙酚替诺韦韦片治疗的受试者中未发生富马酸丙酚替诺韦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)包括从富马酸替诺韦韦片转换为25mg丙酚替诺韦韦片的获得病毒学抑制的受试者(N=243),其中观察到血液学实验室检测到的变化。主要结论:未发现富马酸丙酚替诺韦韦片剂的其他不良反应。

【不良反应】

在慢性乙型肝炎患者中使用丙酚替诺韦韦片时,已发现了以下不良反应(表1)。下文基于海外研究96周分析按系统损害分类及发生率列出了不良反应。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)。

富马酸丙酚替诺韦韦片在合并感染HIV和HBV的患者中的安全性和疗效,在开始富马酸丙酚替诺韦韦片治疗前,应为所有HBV感染者进行HIV状况检查,如果阳性,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。

富马酸丙酚替诺韦韦片不应与含丙酚替诺韦韦、富马酸替诺韦韦或阿德福韦韦片的药品合用。

富马酸丙酚替诺韦韦片含有乳糖,患有乳糖不耐受、乳糖酶完全缺乏症或葡萄糖-半乳糖吸收不良的孕妇和哺乳期妇女应避免使用此药品。

11. 对驾驶及操作机械能力的影响
富马酸丙酚替诺韦韦片对驾驶和操作机械的能力无影响或影响可忽略。应告知患者在富马酸丙酚替诺韦韦片治疗期间已有头晕报告。

富马酸丙酚替诺韦韦片在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。

富马酸丙酚替诺韦韦片在12岁及以上的患者中进行富马酸丙酚替诺韦韦片剂量调整(参见【药理毒理】)。

富马酸丙酚替诺韦韦片在成人中进行了相互作用研究。

富马酸丙酚替诺韦韦片不应与含富马酸替诺韦韦、丙酚替诺韦韦或阿德福韦韦片的药品合用。可能影响丙酚替诺韦韦韦的药品

丙酚替诺韦韦由PP-gp和腺嘌呤的蛋白(DCPR)转化。预计PP-gp诱导剂类药物会降低丙酚替诺韦韦韦血液浓度,这可能导致富马酸丙酚替诺韦韦片失去疗效(见表2)。

富马酸丙酚替诺韦韦片与抑制PP-gp和DCPR的药品合用可能增加丙酚替诺韦韦韦血液浓度。

富马酸丙酚替诺韦韦片在成人中进行了相互作用研究。

在研究709和710的开放标签期(患者在第96周转换为开放标签丙酚替诺韦韦组)中,继续接受丙酚替诺韦韦的患者的第144周血液参数与第96周相似;而在第96周时从替诺韦韦组转换为丙酚替诺韦韦组的患者中,观察到空腹总胆固醇、直接LDL和甘油三酯的中位值升高。在开放标签期,对于继续接受丙酚替诺韦韦的患者和同时从替诺韦韦组转换为丙酚替诺韦韦组的患者,总胆固醇与HDL之比自第96周至第144周的中位值(Q1,Q3)变化分别为0.1(0.2,0.4)和0.2(0.2,0.6)。

在研究4018中,在两组治疗组中均观察到空腹血脂参数自基线至第48周的中位值变化。从替诺韦韦转换为丙酚替诺韦韦的组中,观察到空腹总胆固醇LDL和甘油三酯的中位值升高,而继续接受替诺韦韦治疗的组未观察到总胆固醇、HDL和甘油三酯的中位值低于LDL的中位值或升高(对于所有参数的治疗组间差异,p<0.001)。第48周时,丙酚替诺韦韦组转换替诺韦韦组中总胆固醇与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)。

治疗期间体重及血糖和糖水平可能会增加。

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用于基于2项3期研究(研究中227名中国大陆HBV感染者接受了25mg每日一次丙酚替诺韦韦片)中获得的充分的安全性数据。中国大陆HBV感染者接受丙酚替诺韦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韦韦治疗。

疑似不良反应的概述
药品批准前,既往疑似不良反应的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。

2.上市前经验:在批准前使用富马酸丙酚替诺韦韦片或其他含有丙酚替诺韦韦的药品期间发现了不良反应,由于这些反应是在不确定规模的人群中自发报告的,尚不能准确估计其发生率并确定与药品的明确因果关系。

【禁忌】
对于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、二氧化碳、聚乙二醇、滑石粉和氧化铁黄。

【警告】
1. 肝肾功能损害
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(通常与血清中HBV DNA水平升高相关)。大部分病例属轻度至中度,但严重病例的情况(包括致命性病例)可能在停止乙型肝炎治疗之前发生。在停止乙型肝炎治疗至少9个月内,通过临床和实验室指标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。

在晚期肝病或肝硬化患者中,不建议停止治疗,因为在治疗肝后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。

2. HBV再激活
慢性乙型肝炎自发加重相对较为常见,特别是血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)显著增加。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。纤维化患者在肝炎复发后出现肝功能失代偿的风险可能更高,因此,应在开始治疗前加以严密监测。

3. 必须告知患者富马酸丙酚替诺韦韦片不能预防通过血液或体液污染的方式传播HBV的风险,必须继续采取适当预防措施。

4. 失代偿性肝病
慢性乙型肝炎自发加重相对较为常见,特别是血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)显著增加。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。纤维化患者在肝炎复发后出现肝功能失代偿的风险可能更高,因此,应在开始治疗前加以严密监测。

5. 肾功能损害
单独使用替诺韦韦类似物(包括富马酸替诺韦韦或其他替诺韦韦前体药物)治疗或使用其它逆转录病毒药物进行治疗时,曾有发生乳酸中毒和严重脂肪性肝肿大的报告,包括出现致命病例。任何患者的临床或实验室检查结果如果提示有乳酸性酸中毒或严重的肝毒性,可能包括肝肿大和脂肪变性,即使转氨酶水平升高,应当暂停富马酸丙酚替诺韦韦片治疗。

6. 肾功能损害
单独使用替诺韦韦类似物(包括富马酸替诺韦韦或其他替诺韦韦前体药物)治疗或使用其它逆转录病毒药物进行治疗时,曾有发生乳酸中毒和严重脂肪性肝肿大的报告,包括出现致命病例。任何患者的临床或实验室检查结果如果提示有乳酸性酸中毒或严重的肝毒性,可能包括肝肿大和脂肪变性,即使转氨酶水平升高,应当暂停富马酸丙酚替诺韦韦片治疗。

7. 合并感染HIV和HBV
富马酸丙酚替诺韦韦片在合并感染HIV和HBV的患者中的安全性和疗效,在开始富马酸丙酚替诺韦韦片治疗前,应为所有HBV感染者进行HIV状况检查,如果阳性,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。

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韦韦片用于HIV-1感染的治疗。尚未确定富马酸丙酚替诺韦韦片在合并感染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韦韦片治疗前,应为所有HBV感染者进行HIV状况检查,如果阳性,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
富马酸丙酚替诺韦韦片不应与含丙酚替诺韦韦、富马酸替诺韦韦或阿德福韦韦片的药品合用。

10. 乳糖不耐受
富马酸丙酚替诺韦韦片含有乳糖,患有乳糖不耐受、乳糖酶完全缺乏症或葡萄糖-半乳糖吸收不良的孕妇和哺乳期妇女应避免使用此药品。

11. 对驾驶及操作机械能力的影响
富马酸丙酚替诺韦韦片对驾驶和操作机械的能力无影响或影响可忽略。应告知患者在富马酸丙酚替诺韦韦片治疗期间已有头晕报告。

富马酸丙酚替诺韦韦片在成人中进行了相互作用研究。

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

丙酚替诺韦韦不是CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19或CYP2D6的抑制剂。在体外,丙酚替诺韦韦不是CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19或CYP2D6的抑制剂。在体外,丙酚替诺韦韦不是人尿中二氢蝶啶嘧啶核苷酸(UGT1A1)的抑制剂。尚不清楚丙酚替诺韦韦是否通过其他UGT的抑制剂。

在体外,丙酚替诺韦韦不是人尿中二氢蝶啶嘧啶核苷酸(UGT1A1)的抑制剂。尚不清楚丙酚替诺韦韦是否通过其他UGT的抑制剂。

在体外,丙酚替诺韦韦不是人尿中二氢蝶啶嘧啶核苷酸(UGT1A1)的抑制剂。尚不清楚丙酚替诺韦韦是否通过其他UGT的抑制剂。