

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03月20日
修改日期:2024年09月24日
修改日期:2025年07月02日
修改日期:2026年01月04日



富马酸丙酚替诺福韦片说明书

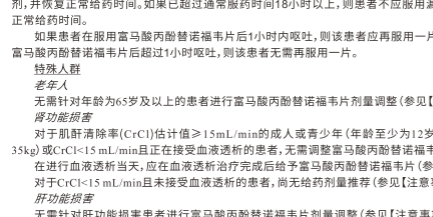
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【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 Bingfenfeninuofowei 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)-((R)-1-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)-氧化]甲基(苯氧基)磷酸基)-L-丙氨酸酯,(2E)-丁-2-烯二酸(2:1)
化学结构式:



【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,并恢复至正常给药时间。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,仅应恢复至正常给药时间。
如果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35kg)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治疗(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】)。

【不良反应】

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25mg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%)和疲乏(6%)。第96周时,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测定的变化。在双期第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生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”)包括从富马酸丙酚替诺福韦片转换至25mg丙酚替诺福韦片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测定的变化。至第48周,未发生富马酸丙酚替诺福韦片剂的其他不良反应。

不良反总结表

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($\geq 1/10$)、常见($\geq 1/100$ 至 $< 1/10$)或少见($\geq 1/1,000$ 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
	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
	未知	急性肾损伤 ² 、急性肾小管坏死 ² 、近端肾小管病 ² 、范可尼综合征 ²
全身性疾病与用药部位状况	常见	疲乏

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。
2 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,而替诺福韦组显示所有参数的中位值均降低。在最初随机分配至替诺福韦组并在第96周转换为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组并在第96周转换为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(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周转换为开放标签丙酚替诺福韦组),继续接受丙酚替诺福韦的患者第144周血脂参数与第96周相似;而在第96周时从替诺福韦组转换为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。在开放标签期,对于继续接受丙酚替诺福韦的患者和第96周时从替诺福韦组转换为丙酚替诺福韦组的患者,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0.0(-0.2,0.4)和0.2(-0.2,0.6)。

在研究4018中,在两治疗组中均观测到了空腹血脂参数自基线至第48周的中位值变化。在从替诺福韦片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治疗的组显示空腹总胆固醇、LDL和甘油三酯的中位值降低及LDL的中位值轻微升高(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、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。

2 上市后经验:在批准使用富马酸丙酚替诺福韦片或其他含有丙酚替诺福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愿报告的,尚不能准确估计其发生率并确定与药品的因果关系。

【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、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、肝区恶化
停止治疗后复发
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(通常与血清中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。

2、失代偿性肝病患者
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,特别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数据。这些患者出现严重肝区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区和肾脏各项指标和参数(参见【药理毒理】)。

4、乳酸酸中毒/严重脂肪性肝病
单独使用核苷类似物(包括富马酸丙酚替诺福韦或其他替诺福韦前体药物)治疗或联用其它抗病毒药物时,曾有发生乳酸酸中毒和严重脂肪性肝病的报告,包括出现致死病例。任何患者的临床或实验室检查结果提示有乳酸酸中毒或严重的毒性(可能包括肝肿大和脂肪变性,即便转氨酶没有显著升高),应立即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限于有有限的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感染患者的安全性和数据。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、已有使用含丙酚替诺福韦(TAF)药品的肾功能损害的上市后病例报告,包括急性肾损伤、近端肾小管病(PRT)和范可尼(Fanconi)综合征。虽然大多数病例存在可能与肾功能损害有关的潜在混杂因素,但这些因素可能使患者更容易发生与替诺福韦相关的不良反应。

肾功能损害患者和使用肾毒性药物(包括非肾毒性抗真菌药)的患者,其使用替诺福韦前体药物发生肾脏相关不良反应的风险增加。

在富马酸丙酚替诺福韦片治疗之前或者治疗起始,以及按照临床治疗方案使用本品治疗期间,评估所有患者的血清肌酐、估计肌酐清除率、尿酸和肌酐白蛋白。对于患有慢性肾脏疾病的患者,还应评估血清肌酐。发生具有临床意义的肾功能下降或有范可尼综合征证据的患者应当停用本品。

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、丙酚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)表明在直接与富马酸丙酚替诺福韦相关的畸形或胎儿/新生儿毒性。在富马酸丙酚替诺福韦的临床研究未观察到有富马酸丙酚替诺福韦相关的畸形或胎儿/新生儿毒性。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丙酚替诺福韦、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

丙酚替诺福韦与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,这可能对富马酸丙酚替诺福韦片失去效力(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,丙酚替诺福韦不是人尿苷二磷酸葡萄糖基转移酶(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”表示静脉给药)。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

拟议治疗性组合的药品	对药物水平的影响 AUC、C _{max} 、t _{1/2} 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
抗逆转录病毒药		
卡巴替尼 (300mg口服给予,b.i.d.)	丙酚替诺福韦 ↔ AUC:0.96(0.84,1.05) ↔ AUC:0.45(0.40,0.51)	不推荐合用。
丙酚替诺福韦 (25mg口服给予,s.d.)	替诺福韦 ↔ C _{max} :0.70(0.65,0.74) ↔ AUC:0.77(0.70,0.81)	
奥卡韦 单巴比妥	尚未研究相互作用。 剂型: ↓ 丙酚替诺福韦	不推荐合用。
苯妥英	尚未研究相互作用。 剂型: ↓ 丙酚替诺福韦	不推荐合用。
咪达唑仑 ¹ (2.5mg口服给予,s.d.)	咪达唑仑 ↔ C _{max} :1.02(1.02,1.13) ↔ AUC:1.13(1.04,1.23)	无需对咪达唑仑(经口服给予或静脉给予)的剂量进行调整。
丙酚替诺福韦 (25mg口服给予,q.d.)	咪达唑仑 ↔ C _{max} :0.99(0.89,1.11) ↔ AUC:1.08(1.04,1.14)	
咪达唑仑 ¹ (1mgIV,s.d.)	咪达唑仑 ↔ C _{max} :1.12(1.07,1.16) ↔ AUC:1.13(1.06,1.20)	
丙酚替诺福韦 (25mg口服给予,q.d.)	咪达唑仑 ↔ C _{max} :1.10(1.00,1.21) ↔ AUC:1.02(1.00,1.04) ↔ C _{min} :1.01(0.99,1.03)	
曲马多 ¹ (50mg口服给予,s.d.)	曲马多 ↔ C _{max} :1.14(0.94,1.38) ↔ AUC:0.93(0.77,1.13)	
丙酚替诺福韦 (10mg口服给予,q.d.)		
伊曲康唑 口服速释剂型	尚未研究相互作用。 剂型: ↓ 丙酚替诺福韦	不建议合用。
伊曲康唑 缓释剂型	尚未研究相互作用。 剂型: ↓ 丙酚替诺福韦	不建议合用。
利福平 ¹ 利福喷丁 ¹	尚未研究相互作用。 剂型: ↓ 丙酚替诺福韦	不建议合用。
利福布汀 ¹	尚未研究相互作用。 剂型: ↓ 丙酚替诺福韦	不建议合用。
HCV直接抗病毒药		
索磷布韦 (400 mg口服给予,q.d.)	尚未研究相互作用。 剂型: ↔ 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口服给予,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)	无需对来迪派韦/索磷布韦的剂量进行调整。
丙酚替诺福韦 ¹ (25 mg口服给予,q.d.)	索磷布韦 ↔ C _{max} :0.96(0.89,1.04) ↔ AUC:1.05(1.01,1.09) GS-331007 ↔ C _{max} :1.08(1.05,1.11) ↔ AUC:1.12(1.07,1.16) ↔ C _{min} :1.10(1.07,1.13)	无需对富马酸丙酚替诺福韦片或索磷布韦/来迪派韦的剂量进行调整。
索磷布韦/维他韦 (400mg/100 mg口服给予,q.d.)	索磷布韦 ↔ C _{max} :0.95(0.86,1.05) ↔ AUC:1.01(0.97,1.06) ↔ 维他韦 ↑ 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索磷布韦/维他韦的剂量进行调整。
索磷布韦/维他韦/伏西瑞韦 (400 mg/100 mg/100 mg口服给予,q.d.)	索磷布韦 ↔ C _{max} :0.95(0.86,1.05) ↔ AUC:1.01(0.97,1.06) GS-331007 ↔ C _{max} :1.02(0.98,1.06) ↔ AUC:1.04(1.01,1.06)	无需对富马酸丙酚替诺福韦片或索磷布韦/维他韦/伏西瑞韦的剂量进行调整。
丙酚替诺福韦 ¹ (25 mg口服给予,q.d.)	伏西瑞韦 ↔ C _{max} :0.96(0.84,1.11) ↔ AUC:1.12(1.07,1.16) ↔ C _{min} :1.02(0.92,1.12) 替诺福韦 ↔ C _{max} :1.22(1.15,1.29) ↔ AUC:1.32(1.27,1.38) ↔ C _{min} :1.02(0.93,1.12)	
替诺福韦 (0.180 mg/0.215 mg/0.250 mg口服给予,q.d.)	替诺福韦 ↔ C _{max} :1.17(1.07,1.26) ↔ AUC:1.12(1.07,1.17) ↔ C _{min} :1.05(1.04,1.24)	无需对富马酸丙酚替诺福韦片或替诺福韦/伏西瑞韦的剂量进行调整。
替诺福韦 (0.025 mg口服给予,q.d.)	替诺福韦 ↔ C _{max} :1.10(1.02,1.18) ↔ AUC:1.12(1.07,1.16) ↔ C _{min} :1.11(1.01,1.20)	
丙酚替诺福韦 ¹ (25 mg口服给予,q.d.)	替诺福韦 ↔ C _{max} :1.22(1.15,1.29) ↔ AUC:1.32(1.27,1.38) ↔ C _{min} :1.02(0.93,1.12)	

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酸代谢产物。
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症状。
替诺福韦可通过血液透析有效清除,提取率系数约为54%。尚不清楚腹膜透析是否能够有效去除替诺福韦。

【药理毒理】

药理作用
丙酚替诺福韦是替诺福韦(2'-脱氧腺苷三磷酸类似物)的亚磷酸酯前体。丙酚替诺福韦通过被动扩散以及肝脏摄取转运体OATP1B1和OATP1B3进入肝细胞,然后主要通过羧基酯酶1进行水解转化为替诺福韦,随后替诺福韦经细胞内磷酸化成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EC₅₀范围约为3.47至13.44 nM,EC₅₀总体平均值为86.6 nM。HepG2细胞中的CC₅₀ > 44400 nM。在细胞培养中,替诺福韦与HBV核酸逆转录酶抑制剂替卡韦、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)逆转录酶抑制剂的组合分组的抗病毒活性。含拉米夫定耐药性突变(rT173L、rT180M和rT204V)相关的HBV分离株仍对丙酚替诺福韦敏感(EC₅₀变化倍数 < 2)。含恩替卡韦耐药性突变(rT180M、rT204V + rT184G、rT202G或rT250V)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(rA181T、rA181V或rT236T)相关的HBV分离株仍对丙酚替诺福韦敏感。含rA181V+rT236T耐药性突变的HBV分离株对丙酚替诺福韦的敏感性降低(EC₅₀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
雄性大鼠在交配前28天至交配期间,雌性大鼠在交配前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15倍),生育力、交配前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)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)经口服给予丙酚替诺福韦,丙酚替诺福韦的暴露量与人口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口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丙酚替诺福韦的暴露量,因此使用富马酸丙酚替诺福韦进行了慢性毒性试验。富马酸丙酚替诺福韦长期给药毒性试验中,暴露量分别约为富马酸丙酚替诺福韦急性毒性试验乙型肝炎300mg/天剂量下暴露量的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剂量下暴露量的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期暴露量的4倍时,大鼠和犬可见严重程度相当的极低至轻度的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
空腹状态下慢性乙型肝炎成人患者经口服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AUC₀₋₂₄相对于空腹条件,分别为0.22 μ g·h/mL和0.32 μ g·h/mL。丙酚替诺福韦和替诺福韦的稳态C_{min}分别为0.18和0.02 μ g/mL,相对于空腹条件,随高脂膳食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%。

基于二期中国大陆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 μ g·h/mL和0.26 μ g·h/mL。丙酚替诺福韦和替诺福韦的稳态C_{min}分别为0.18和0.02 μ g/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 μ g/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,丙酚替诺福韦主要通过细胞内的羧基酯酶-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,丙酚替诺福韦不会被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清除。

线性/非线性

在8至125mg剂量范围内,丙酚替诺福韦暴露量与剂量成正比。
特殊人群中的药代动力学

年龄、性别和种族
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