

恒沐<sup>®</sup>

核准日期：2021 年 06 月 22 日

修改日期：2021 年 10 月 18 日

2022 年 06 月 02 日

2023 年 02 月 01 日

2023 年 06 月 12 日

2024 年 09 月 24 日

2025 年 06 月 17 日

## 艾米替诺福韦片说明书

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：艾米替诺福韦片

商品名称：恒沐

英文名称：Tenofovir Amibufenamide Tablets

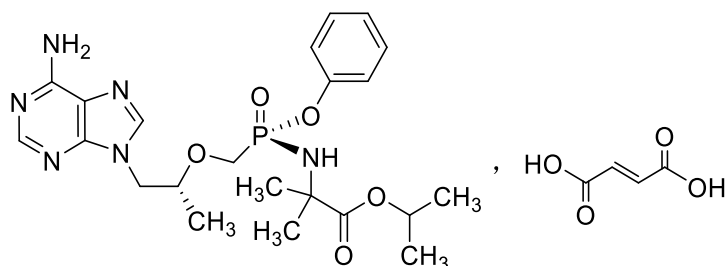
汉语拼音：Aimitinuofuwei Pian

### 【成份】

本品主要成份为富马酸艾米替诺福韦。

化学名称：9-[(R)-2-[[[(S)-[[[1-(异丙氧基羰基)-1-甲基]乙基]氨基]苯氧基氧磷基]甲氧基]丙基]腺嘌呤富马酸盐

化学结构式：



分子式：C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>P·C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

分子量：606.56

### 【性状】

本品为白色薄膜衣片，除去包衣后显白色或类白色。

### **【适应症】**

本品适用于慢性乙型肝炎成人患者的治疗。

### **【规格】**

25mg（按  $C_{22}H_{31}N_6O_5P$  计）

### **【用法用量】**

本品应当在具备慢性乙型肝炎治疗经验的医生指导下使用。

每日一次，每次一片（25mg），口服，需随食物服用。

#### *漏服*

如果在通常服药时间 18 小时内漏服一剂艾米替诺福韦，患者应尽快补服一片，并恢复正常服药时间；如果已超过通常服药时间 18 小时以上，不应补服药物，仅按正常时间。

如果患者服用艾米替诺福韦后 1 小时内呕吐，应再服用一片；如果服药后超过 1 小时发生呕吐，则无需补服。

#### *特殊人群的剂量调整*

##### *老年用药*

尚无艾米替诺福韦片在 65 岁及以上人群中的安全性和有效性数据。

##### *肾功能损害*

肌酐清除率（CLCr）估计值  $\geq 50$  mL/min 的成人患者，无需调整艾米替诺福韦片剂量。肌酐清除率（CLCr）估计值  $< 50$  mL/min 患者使用本品的安全性和有效性尚不明确。（参见**【注意事项】**和**【药代动力学】**）

##### *肝功能损害*

轻中度肝功能损害（依据 Child-Pugh 方法）的成人患者，无需调整艾米替诺福韦片剂量。重度肝功能损害患者使用本品的安全性和有效性尚不明确。（参见**【注意事项】**和**【药代动力学】**）

##### *儿童用药*

尚无艾米替诺福韦片在 18 岁以下儿童人群的安全性和有效性数据。

### **【不良反应】**

不良反应评估是基于一项 III 期临床研究的安全性数据。这是一项大样本、随机、双盲、阳性药对照、非劣效 III 期临床试验，目的是评估艾米替诺福韦 25mg 每日一次（QD）相对于富马酸替诺福韦二吡呋酯（TDF）300mg QD 治疗 HBeAg 阳性或阴性慢性乙型肝炎患者

的安全性和疗效。研究中共有 666 名乙型肝炎病毒（HBV）感染患者接受了艾米替诺福韦 25mg QD，在 96 周双盲治疗期间，研究药物暴露的中位持续时间为 670 天。艾米替诺福韦常见（≥5%）不良反应为丙氨酸氨基转移酶（ALT）升高（11.1%）、低磷酸血症（10.5%）、血甲状旁腺素升高（8.1%）、天门冬氨酸氨基转移酶（AST）升高（7.2%）、血肌酸磷酸激酶升高（5.0%）和高尿酸血症（5.0%）（见表 1）。

**表 1 治疗 96 周常见（≥5%）不良反应**

系统器官分类 首选术语	整体人群	
	艾米替诺福韦 25mg (N=666)	TDF 300mg (N=336)
	n (%)	n (%)
<b>各类检查</b>		
丙氨酸氨基转移酶升高	74(11.1)	34(10.1)
血甲状旁腺素升高	54(8.1)	26(7.7)
骨密度降低	30(4.5)	34(10.1)
天门冬氨酸氨基转移酶升高	48(7.2)	29(8.6)
血肌酸磷酸激酶升高	33(5.0)	15(4.5)
<b>代谢及营养类疾病</b>		
低磷酸血症	70(10.5)	31(9.2)
高尿酸血症	33(5.0)	7(2.1)

备注：不良反应指与试验药物的关系判断为“肯定有关”、“可能有关”和“无法判定”的不良事件

截至第 96 周，3 级及以上不良反应（≥1%）在艾米替诺福韦组为 ALT 升高（3.8%）和 AST 升高（1.8%），TDF 组相应为 2.7%和 2.7%。

其他关注的不良事件：艾米替诺福韦组血脂异常的不良事件发生率高于 TDF 组（分别为 14.4%和 4.8%），包括高甘油三酯血症（分别为 6.2%和 3.3%）、高脂血症（分别为 4.4%和 0.3%）和低密度脂蛋白升高（分别为 3.0%和 0%），严重程度多为 1~2 级，部分可自行恢复。其中艾米替诺福韦组 3.9%的血脂异常不良事件经研究者判断与试验药物相关。艾米替诺福韦组 ALT 骤升（即血清 ALT 大于 2×基线值，且大于 10×正常上限，伴有或不伴有相关症状）发生率为 1.7%，低于 TDF 组（3.0%）。（参见【注意事项】）

在 144 周治疗期间（前 96 周双盲治疗和随后的 48 周开放标签艾米替诺福韦治疗），研究药物暴露的中位持续时间为 1002 天。艾米替诺福韦常见（≥5%）不良反应为低磷酸血症（13.5%）、ALT 升高（13.4%）、血甲状旁腺素升高（10.1%）、AST 升高（8.6%）、高尿酸血症（8.4%）、骨密度降低（7.8%）和血肌酸磷酸激酶升高（6.0%）。

#### 上市后经验

在艾米替诺福韦获批后的使用过程中发现了下列不良反应。由于上市后报告主要为反馈数据及自发报告，其来源的人群大小未知，所以无法可靠估计其发生频率或建立其与药物暴露量之间的因果关系。

上市后不良反应：食欲减退、恶心、腹痛、糜烂性胃炎、十二指肠溃疡、胃溃疡、呕吐、骨髓抑制，肾功能损害等。

### **【禁忌】**

艾米替诺福韦禁用于对本品活性成分或任何一种辅料过敏的患者。

### **【注意事项】**

#### **肝炎恶化**

##### **停止治疗后突发肝炎恶化**

**警告：**已有报道乙型肝炎患者停止治疗后出现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，但也可能出现病情恶化的情况（包括致命性结局）。应在停止治疗后至少 6 个月内，定期进行肝功能监测，必要时可以恢复抗乙肝病毒治疗。

不建议进展期肝病或肝硬化患者停止治疗，因为停止治疗后肝炎加重可能导致肝功能失代偿。肝功能失代偿期的患者肝炎急性发作后果尤其严重，甚至可能导致死亡。

##### **治疗期间突发肝炎恶化**

慢性乙型肝炎治疗期间出现肝炎自发性加重的情况较为常见。在代偿性肝病患者中，血清 ALT 升高通常不伴有血清胆红素升高或肝功能失代偿；肝硬化患者肝炎恶化后出现肝功能失代偿的风险较高。在治疗期间应加以严密监测。

#### **HBV 传播**

必须告知患者艾米替诺福韦不能预防 HBV 传播（如性接触或血液污染等方式），必须采取适当预防措施。

#### **失代偿性肝病患者**

对于患有失代偿性肝病以及 Child-Pugh 评分>9（即 C 级）的 HBV 感染患者，尚无艾米替诺福韦安全性和有效性方面的数据。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，应严密监测此类患者的肝胆和肾脏各项指标。

#### **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二吡呋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。如果任何患者的临床或实验室结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），应当暂停艾米替诺福韦治疗。

#### **肾功能损害患者**

尚无使用艾米替诺福韦治疗肌酐清除率（CrCl）<50mL/min 的 HBV 感染患者的安全性数据。

#### **肾毒性**

尚无长期使用艾米替诺福韦引起肾毒性的证据。

## 血脂异常

艾米替诺福韦组血脂异常的不良事件发生率高于 TDF 组（截至第 48 周，分别为 11.4% 和 3.0%；截至第 96 周，分别为 14.4% 和 4.8%），建议用药期间定期监测血脂，具体处理措施咨询专科医生。

## HBV 合并 HCV 或 HDV 感染患者

尚无艾米替诺福韦治疗 HBV 合并丙型肝炎病毒（HCV）或丁型肝炎病毒（HDV）感染患者的安全性和有效性数据。应遵循相关联合用药指南。

## HBV 和 HIV 合并感染患者

尚无艾米替诺福韦治疗 HBV 合并人类免疫缺陷病毒（HIV）感染患者的安全性和有效性数据。不建议将艾米替诺福韦用于 HBV 合并 HIV 感染的治疗。在艾米替诺福韦开始治疗前，所有 HBV 感染患者应进行 HIV 抗体检测，如果为阳性，应使用相应抗逆转录病毒联合方案。

## 与其他药物联用

艾米替诺福韦不应与含富马酸丙酚替诺福韦、富马酸替诺福韦二吡呋酯或阿德福韦酯的产品合用。

## 乳糖不耐受

艾米替诺福韦含有  $\alpha$  乳糖。因此，患有半乳糖不耐受、乳糖酶缺乏症或葡萄糖-半乳糖吸收不良的罕见遗传疾病的患者不应服用本品。

## 对驾驶及操作机械能力的影响

尚无艾米替诺福韦对驾驶和操作机器能力的影响的数据。艾米替诺福韦治疗期间有头晕报告，建议患者在服用本品期间应谨慎驾驶或操作机器。

## 【孕妇及哺乳期妇女用药】

### 妊娠

目前使用艾米替诺福韦后妊娠的数据非常有限（截至 144 周，仅 3 例妊娠分娩），未出现与艾米替诺福韦相关的新生儿畸形。艾米替诺福韦对胎儿可能的毒性目前尚不明确。仅在预期获益超过胎儿潜在风险时，可在妊娠期间使用。如妊娠期间服用艾米替诺福韦，须告知其对胎儿可能的危害。育龄期妇女在服用艾米替诺福韦期间，建议同时采取有效的避孕措施。

关于生殖毒性的动物研究结果参见【药理毒理】。

### 哺乳

尚不清楚艾米替诺福韦是否会分泌到人乳汁中。动物研究结果显示替诺福韦可分泌至乳汁中。尚不清楚替诺福韦对新生儿或婴儿是否存在影响，也不能排除对哺乳期儿童的风险。因此，哺乳期间不应使用艾米替诺福韦。

## 生育力

目前尚无艾米替诺福韦对于人生育能力影响的相关数据。

### 【儿童用药】

目前尚无 18 岁以下患者使用艾米替诺福韦的安全性和有效性数据。

### 【老年用药】

目前尚无 65 岁及以上患者使用艾米替诺福韦的安全性和有效性数据。

### 【药物相互作用】

由于艾米替诺福韦是 P-糖蛋白 (P-gp) 的底物, 考察了 P-gp 的强效诱导剂 (卡马西平) 或强效抑制剂 (考比司他) 与艾米替诺福韦的药物相互作用。结果显示: 艾米替诺福韦与 P-gp 强效诱导剂 (卡马西平) 联用, 降低了艾米替诺福韦的血浆浓度; 艾米替诺福韦与 P-gp 强效抑制剂 (考比司他) 联用, 增加了艾米替诺福韦的血浆浓度 (见表 2)。

表 2 艾米替诺福韦与其他药物之间的相互作用

合用药物	合用药物剂量 (mg)	艾米替诺福韦剂量 (mg)	N	艾米替诺福韦 PK 参数的几何均数比 (90%置信区间); 无影响=1	
				C <sub>max</sub>	AUC
卡马西平	300mg, 每日两次	25mg, 每日一次	15	0.36 (0.28~0.47)	0.40 (0.33~0.49)
考比司他	150mg, 每日一次	10mg, 每日一次	19	2.86 (2.26~3.62)	2.91 (2.49~3.39)

#### P-gp 诱导剂

治疗期间应避免与 P-gp 强效诱导作用的药物 (如卡马西平、奥卡西平、苯巴比妥和苯妥英钠等) 联合使用。

#### P-gp 抑制剂

治疗期间应避免与 P-gp 强效抑制作用的药物 (如伊曲康唑和考比司他等) 联合使用。

### 【药物过量】

尚无本品过量用药后出现特殊症状和体征的报告及相关临床治疗经验。若发生药物过量, 应对患者进行密切监测, 在医生指导下给予适当的对症治疗。

在 Ia 期临床研究中, 有部分受试者单次服用艾米替诺福韦的剂量达到 40mg (6 例) 和 80mg (6 例), 均未发生不良反应。在 Ib 期临床研究中, 有 9 例 HBV 感染患者多次服用艾米替诺福韦 40mg 后, 出现 2 例转氨酶升高的事件, 未采取治疗措施, 自行恢复。

艾米替诺福韦药物过量的处理措施包括监测生命体征以及观察患者的临床症状等。

### 【临床试验】

HS-10234-301 研究是一项大样本、随机、双盲、阳性药对照、非劣效 III 期临床试验。目的是评估艾米替诺福韦 25mg QD 相对于 TDF 300mg QD 治疗 HBeAg 阳性或阴性慢性乙型肝炎患者的安全性和疗效。患者按照 2:1 的比例随机分配接受艾米替诺福韦或 TDF 治疗, 在完成 96 周双盲治疗后, 所有受试者接受 48 周开放标签的艾米替诺福韦治疗。

#### HBeAg 阳性慢性乙肝患者

在 732 名 HBeAg 阳性患者中比较了艾米替诺福韦 25mg 与 TDF 300mg 的疗效，其中 486 名患者接受艾米替诺福韦治疗，246 名患者接受 TDF 治疗。患者平均年龄为 34 岁，71% 为男性，93.3% 为汉族，6.4% 为干扰素经治者，28.9% 为核苷类似物经治者。基线时，患者血清 HBV DNA 平均值为  $7.3 \log_{10}$  IU/mL，血清 ALT 平均值为 136U/L。60.7% 和 38.8% 的患者 HBV 基因型分别为 C 型和 B 型。

### HBeAg 阴性慢性乙肝患者

在 270 名 HBeAg 阴性患者中比较了艾米替诺福韦 25mg 与 TDF 300mg 的疗效。其中 180 名患者接受艾米替诺福韦治疗，90 名患者接受 TDF 治疗。患者平均年龄为 42.8 岁，75.2% 为男性，93.7% 为汉族，7.0% 为干扰素经治者，28.5% 为核苷类似物经治者。基线时，患者血清 HBV DNA 平均值为  $5.8 \log_{10}$  IU/mL，血清 ALT 平均值为 121U/L。53.3% 和 42.6% 的患者 HBV 基因型分别为 B 型和 C 型。

试验主要疗效终点为 48 周时具有完全病毒抑制的受试者比例，即第 48 周时血清 HBV DNA 水平低于 20 IU/mL 的受试者比例。所有受试者完成 48 周核心试验期治疗后进行数据分析，在主要疗效终点上，无论是在 HBeAg 阳性人群还是 HBeAg 阴性人群，艾米替诺福韦（25mg QD）均非劣于 TDF（见表 3）；在次要疗效终点上，两组受试者完成 96 周治疗后的疗效相似，保持了完全病毒抑制、生化和血清学应答（见表 4）。

**表 3 治疗 48 周时病毒学、血生化和血清学应答**

	HBeAg 阳性患者		HBeAg 阴性患者	
	艾米替诺福韦 (N=486)	TDF (N=246)	艾米替诺福韦 (N=180)	TDF (N=90)
HBV DNA < 20 IU/mL	52.8%	55.9%	90.2%	92.9%
ALT 复常比例	83.6%	78.4%	89.2%	90.8%
HBeAg 转阴/血清转换	17.6%/10.0%	17.2%/8.9%	NA	NA
HBsAg 转阴/血清转换	0/0	0/0	0.6%/0	0/0

- 用于 ALT 复常分析的人群仅包括基线时 ALT 超出正常值上限的患者。
- NA=不适用

**表 4 治疗 96 周时病毒学、血生化和血清学应答**

	HBeAg 阳性患者		HBeAg 阴性患者	
	艾米替诺福韦 (N=486)	TDF (N=246)	艾米替诺福韦 (N=180)	TDF (N=90)
HBV DNA < 20 IU/mL	71%	71.2%	93.1%	94%
ALT 复常比例	89.4%	85.1%	91.4%	91.7%
HBeAg 转阴/血清转换	28.6%/16.5%	26.8%/14.1%	NA	NA
HBsAg 转阴/血清转换	0.2%/0	0.4%/0	1.2%/0	0/0

- 用于 ALT 复常分析的人群仅包括基线时 ALT 超出正常值上限的患者。
- NA=不适用

### 骨密度的变化

治疗 48 周后，艾米替诺福韦组患者腰椎骨密度（BMD）相对于其基线的平均百分比增加了 0.07%，髌部 BMD 相对于其基线的平均百分比降低了 0.46%；TDF 组患者腰椎 BMD 相对于其基线的平均百分比降低了 1.93%，髌部 BMD 相对于其基线的平均百分比降低了 2.06%。

治疗 96 周后，艾米替诺福韦组患者腰椎 BMD 相对于其基线的平均百分比增加了 0.04%，髌部 BMD 相对于其基线的平均百分比降低了 0.45%；TDF 组患者腰椎 BMD 相对于其基线的平均百分比降低了 2.14%，髌部 BMD 相对于其基线的平均百分比降低了 2.47%。

96 周后继续接受艾米替诺福韦治疗的患者中，第 144 周腰椎 BMD 相对于其基线的平均百分比增加了 0.29%，髌部 BMD 相对于其基线的平均百分比降低了 0.49%；在 96 周后 TDF 转换至艾米替诺福韦治疗的患者中，第 144 周腰椎 BMD 相对于其基线的平均百分比降低了 0.82%，髌部 BMD 相对于其基线的平均百分比降低了 1.78%。

### 肾功能指标的变化

治疗 48 周后，艾米替诺福韦组患者血清肌酐相对于其基线平均增加了 0.60 $\mu$ mol/L，TDF 组患者血清肌酐相对于其基线平均增加了 1.51 $\mu$ mol/L；艾米替诺福韦组患者肌酐清除率相对于其基线平均降低了 0.1384mL/min，TDF 组患者肌酐清除率相对于其基线平均降低了 5.2001mL/min。

治疗 96 周后，艾米替诺福韦组患者血清肌酐相对于其基线平均增加了 3.09 $\mu$ mol/L，TDF 组患者血清肌酐相对于其基线平均增加了 3.17 $\mu$ mol/L；艾米替诺福韦组患者肌酐清除率相对于其基线平均降低了 5.0068mL/min，TDF 组患者肌酐清除率相对于其基线平均降低了 8.6426mL/min。

96 周后继续接受艾米替诺福韦治疗的患者中，第 144 周血清肌酐相对于其基线平均增加了 2.39 $\mu$ mol/L，在 96 周后 TDF 转换至艾米替诺福韦治疗的患者中，第 144 周血清肌酐相对于其基线平均增加了 2.00 $\mu$ mol/L；在 96 周后继续接受艾米替诺福韦治疗的患者中，第 144 周肌酐清除率相对于其基线平均降低了 4.5083mL/min，在 96 周后 TDF 转换至艾米替诺福韦的患者中，第 144 周肌酐清除率相对于其基线平均降低了 5.0007mL/min。

表 5 治疗 48 周时骨密度和血清肌酐自基线变化

	48 周时腰椎 BMD 自基线百分比变化		48 周时髌部 BMD 自基线百分比变化		48 周时血清肌酐自基线变化	
	艾米替诺福韦 (N=652)	TDF (N=328)	艾米替诺福韦 (N=646)	TDF (N=324)	艾米替诺福韦 (N=666)	TDF (N=336)
均值 (标准差)	0.07(4.319) (g/cm <sup>2</sup> )	-1.93(3.347) (g/cm <sup>2</sup> )	-0.46(3.329) (g/cm <sup>2</sup> )	-2.06(3.956) (g/cm <sup>2</sup> )	0.60(8.988) $\mu$ mol/L	1.51(7.975) $\mu$ mol/L



中位数 (q1, q3)	0.00 (-2.10,2.00) (g/cm <sup>2</sup> )	-2.05 (-3.90,0.15) (g/cm <sup>2</sup> )	-0.50 (-2.40,1.40) (g/cm <sup>2</sup> )	-1.90 (-3.90,-0.05) (g/cm <sup>2</sup> )	1.00 (-4.00,6.00) μmol/L	2.00 (-4.00,6.44) μmol/L
最小值,最大值	-20.1,59.5 (g/cm <sup>2</sup> )	-18.1,9.1 (g/cm <sup>2</sup> )	-13.9,16.1 (g/cm <sup>2</sup> )	-13.1,35.7 (g/cm <sup>2</sup> )	-56.0,32.8 μmol/L	-20.0,28.0 μmol/L
最小二乘均值(标准误差)*	0.09(0.181) (g/cm <sup>2</sup> )	-1.90(0.239) (g/cm <sup>2</sup> )	-0.50(0.162) (g/cm <sup>2</sup> )	-2.09(0.213) (g/cm <sup>2</sup> )	0.01(0.375) μmol/L	1.13(0.492) μmol/L
最小二乘均值差值*		1.99 (1.462,2.523)		1.59 (1.117,2.062)		-1.12 (-2.219,-0.027)
P 值		<0.001		<0.001		0.045

## 【药理毒理】

### 药理作用

艾米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,属于核苷类逆转录酶抑制剂。艾米替诺福韦在体内水解酶的作用下转化成替诺福韦,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  $\gamma$ )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

在表达 HBV 病毒的 HepG2.2.15 细胞中评估了艾米替诺福韦的抗病毒活性。艾米替诺福韦的 EC<sub>50</sub> 值为 1.42nM。HepG2 细胞中的 CC<sub>50</sub>>10000 nM。

### 交叉耐药性

尚无艾米替诺福韦的耐药性研究数据。

参考同类药物丙酚替诺福韦在 HepG2 细胞中对含核苷(酸)逆转录酶抑制剂突变的一组分离株的抗病毒活性研究结果。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<sub>50</sub> 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<sub>50</sub> 变化倍数为 3.7)。尚不清楚临床相关性。

### 毒理试验

### 遗传毒性

艾米替诺福韦 Ames 试验、仓鼠肺成纤维细胞染色体畸变试验和小鼠体内微核试验结果均为阴性。

### 生殖毒性

生育力和早期胚胎发育毒性试验中，雄性大鼠于交配前 4 周至交配期结束、雌性大鼠于交配前 2 周至妊娠第 7 天经口给予艾米替诺福韦 25、75 和 225mg/kg (以体表面积计，分别相当于人推荐剂量 25mg/天的 10、29、86 倍),225mg/kg 可引起亲代大鼠体重、摄食量降低，妊娠大鼠子宫重量降低，雄鼠药后可见一过性流涎等，胚胎毒性主要表现为吸收胎数、着床后丢失率及总丢失率升高、活胎数降低。对雄鼠的 NOEL 为 75mg/kg，对雄鼠生育力的 NOAEL 为 225 mg/kg，对雌鼠生育力和早期胚胎发育的 NOAEL 为 75mg/kg。

胚胎-胎仔发育毒性试验中，妊娠大鼠于胚胎着床至硬腭闭合(妊娠第 6~15 天)经口给予艾米替诺福韦 25、75 和 225 mg/kg (以 AUC 计，分别相当于人推荐剂量 25mg/天时稳态暴露量的 18、74、325 倍)，225 mg/kg 可引起母体毒性及胚胎毒性。母体毒性主要表现为摄食量、体重、体重增长降低；胚胎毒性主要表现为胎仔身长、尾长、体重降低，胎仔骨骼发育迟缓及内脏畸形。对亲代大鼠及胚胎-胎仔发育的 NOAEL 均为 75mg/kg。妊娠兔于妊娠第 6~18 天经口给予艾米替诺福韦 5、25 和 125mg/kg (以 AUC 计，分别相当于人推荐剂量 25mg/天时稳态暴露量的 8、31、129 倍)，125 mg/kg 引起妊娠兔早期吸收胎数、吸收胎总数、死胎数、着床后丢失率、总丢失率、有死胎孕兔百分率升高，胎仔的总胎仔骨骼畸形率、第 5~6 胸骨节融合率、第 1~12 肋骨融合率升高。对亲代兔及其生殖毒性的 NOAEL 均为 125 mg/kg，对胚胎-胎仔发育的 NOAEL 为 25mg/kg。

围产期毒性试验中，大鼠于妊娠第 6 天至哺乳期结束(哺乳第 21 天)经口给予艾米替诺福韦 10、30、100mg/kg (以体表面积计，分别相当于人推荐剂量 25mg/天的 3.9、12、39 倍)，100 mg/kg 对亲代大鼠的分娩和哺乳、子代(F1 代)动物存活和生长发育、神经行为发育及生殖能力未见不良影响，NOAEL 为 100mg/kg。

艾米替诺福韦可透过胎盘屏障。

### 致癌性:

尚未开展艾米替诺福韦的致癌性研究。艾米替诺福韦和富马酸替诺福韦酯均为替诺福韦前药，在大鼠和小鼠体内均快速转化为替诺福韦。艾米替诺福韦的致癌性可参考富马酸替诺福韦酯的致癌性试验。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 300mg 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艾米替诺福韦人用剂量(25mg/天)暴露量的 189 倍(小鼠)和 63 倍(大鼠)。替诺福韦暴露量约为艾米替诺福韦人用剂量(25mg/天)暴露量的 189 倍时，导致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艾米替诺福韦给药后预期暴露量的3倍时，大鼠和犬可见骨密度降低。

### 【药代动力学】

在健康志愿者和 HBV 感染患者中评估了艾米替诺福韦的药代动力学。这些人群中 TFV 的药代动力学相似。

#### 吸收

艾米替诺福韦是 TFV 的前体药物。

在空腹状态下，健康受试者单次口服 5mg~80mg 艾米替诺福韦后吸收迅速，血浆中原形药物在 0.25~0.50 小时之间达峰，作为前药在体内迅速转化，平均消除半衰期在 0.37 ~0.57 小时之间；5mg~80mg 剂量范围内，艾米替诺福韦 1 级速率线性动力学。活性代谢产物 TFV 在 0.75~1.00 小时之间达峰，平均消除半衰期在 30.9~36.70 小时之间；5mg~80mg 剂量范围内，TFV 呈 1 级速率线性动力学。

在空腹状态下，HBV 感染患者单次口服艾米替诺福韦 25mg 后，血浆中原型药物的达峰时间 ( $t_{max}$ ) 中位数为 0.25 小时 (h)。峰浓度 ( $C_{max}$ ) 平均值为 156.6ng/mL，体内暴露量指标  $AUC_{0-24}$ 、 $AUC_{0-t}$  和  $AUC_{0-\infty}$  平均值分别为 101.7ng·h/mL、100.8ng·h/mL 和 101.8ng·h/mL。血浆中代谢产物 TFV 的达峰时间比原型药物有所延迟， $t_{max}$  中位数为 0.88h。达峰浓度降低， $C_{max}$  平均值为 11.7ng/mL，体内暴露量指标  $AUC_{0-24}$ 、 $AUC_{0-t}$  和  $AUC_{0-\infty}$  平均值分别为 105.4ng·h/mL、105.2ng·h/mL 和 227.1ng·h/mL。

25 mg QD 连续给药达稳态后，艾米替诺福韦原型药物在体内的 AUC 蓄积指数 ( $R_{ac,AUC}$ ) 平均值为 1.05，峰浓度蓄积指数 ( $R_{ac,C_{max}}$ ) 平均值为 1.41；血浆中代谢产物替诺福韦  $R_{ac,AUC}$  平均值为 2.86， $R_{ac,C_{max}}$  平均值为 1.98。提示血浆中艾米替诺福韦几乎无蓄积，代谢物 TFV 存在一定程度的蓄积。

艾米替诺福韦 10~40mg 剂量范围内单次给药后，艾米替诺福韦、代谢物 TFV 和外周血单核细胞 (PBMC) 中二磷酸替诺福韦 (TFV-DP) 的药代动力学特征基本呈线性。在艾米替诺福韦 10~40mg 剂量范围内多次给药后，艾米替诺福韦和 TFV  $C_{ss,max}$  和  $AUC_{ss}$  增加比例大于剂量的增加比例，PBMC 中 TFV-DP 的  $C_{ss,max}$  和  $AUC_{ss}$  增加比例略大于剂量增加比例。

食物对口服吸收的影响：相较于空腹给药，在进食高脂肪餐后单次口服艾米替诺福韦 25mg，艾米替诺福韦  $t_{max}$  延迟了 0.67h， $C_{max}$  降低了约 42%，AUC 增加了约 50%；代谢物 TFV 的  $t_{max}$  延迟了 1.25h， $C_{max}$  降低了约 18%，AUC 无明显变化。

#### 分布

体外试验显示艾米替诺福韦体外与人的血浆蛋白结合率为 85.5%。口服给药后在体内分布较广，分布容积大，25mg 艾米替诺福韦的表观分布容积 ( $V_d/F$ ) 为 209.02L。

#### 代谢和清除

在一项健康男性受试者中开展的单次口服 25mg/100 $\mu$ Ci [ $^{14}$ C]HS-10234 胶囊物质平衡试

验中，受试者服药后 0~528h 尿和粪中的放射性物质平均总回收率为 85.0%，其中粪中占 12.7%，尿中占 72.3%。结果显示肾排泄是药物的主要排泄途径，粪便是次要排泄途径。

#### **特殊人群中的药代动力学**

儿童：儿童（<18 岁）中没有进行药代动力学试验。

老年人：老年人（≥65 岁）中没有进行药代动力学试验。

肝功能损害：根据已有的轻中度肝功能损害患者的药代动力学数据，轻中度肝功能损害对 HBV 患者 TFV 的清除率及暴露水平影响较小。在已开展的临床研究中，尚无重度肝功能损害患者服用本品的临床试验数据。群体药代动力学分析结果显示，肝功能指标（ALT 在 18.07-54IU/L 范围内）对患者 TFV 的暴露水平无明显影响。未对肝功能损害患者进行过独立的药代动力学研究。

肾功能损害：本品主要经肾脏从尿中以代谢物形式消除。群体药代动力学分析结果显示，与肾功能正常患者相比，轻中度肾功能损害对 HBV 患者 TFV 的清除率及暴露水平影响较小。在已开展的临床研究中，尚无重度肾功能损害患者服用本品的临床试验数据。未对肾功能损害患者进行过独立的药代动力学研究。

#### **【贮藏】**

不超过 30℃ 密封保存。

#### **【包装】**

铝塑包装：14 片/板×2 板/袋×1 袋/盒。

#### **【有效期】**

36 个月

#### **【执行标准】**

YBH06512022

#### **【批准文号】**

国药准字 H20210029

#### **【药品上市许可持有人】**

名称：江苏豪森药业集团有限公司

地址：江苏省连云港经济技术开发区

#### **【生产企业 1】**

名称：江苏豪森药业集团有限公司

地址：连云港经济技术开发区东晋路 5 号

邮政编码：222069

#### **【生产企业 2】**

名称：常州恒邦药业有限公司

地址：常州市新北区辽河路 1028 号

邮政编码：213000

**【联系方式】**

客户服务电话：4008285227 周一至周五 9:00-17:00（节假日除外）

网址：<http://www.hansoh.cn>

602348B04