

核准日期:2023年04月17日

修改日期: 年 月 日

溴夫定片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

溴夫定不得用于近期接受过、正在接受或计划接受(4周内)含有5-氟尿嘧啶(5-FU)包括其局部用制剂、前体药物(例如卡培他滨、替加氟),以及含有这些活性成份的复方制剂或其他氟尿嘧啶类药物的癌症化疗患者。

溴夫定不得用于近期接受过或正在接受氟胞嘧啶(5-氟尿嘧啶的前体药物)抗真菌治疗的患者。

溴夫定与氟尿嘧啶类(例如卡培他滨、5-氟尿嘧啶、替加氟、氟胞嘧啶等)的相互作用可能致命,此类药物相互作用已有致命病例报道。使用溴夫定治疗结束与开始使用5-氟尿嘧啶类药物治疗(例如卡培他滨、5-氟尿嘧啶、替加氟、氟胞嘧啶等)之间必须至少有4周等待期。

如果近期接受过或正在接受氟尿嘧啶类药物治疗的患者误服了溴夫定,应立即停止使用所有药物并采取有效措施以减少氟尿嘧啶类药物的毒性反应:立即就医并采取所有措施以预防全身感染和脱水。必须尽快联系专门的中毒中心(若有),以采取针对氟尿嘧啶中毒的适当措施。

【药品名称】

通用名称:溴夫定片

英文名称:Brivudine Tablets

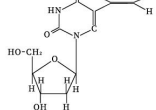
汉语拼音:Xiufuding Pian

【成份】

本品活性成份为溴夫定。

化学名称:(E)-5-(2-溴乙烯基)-2'-脱氧尿苷(BVDU)

化学结构式:



分子式: $C_{10}H_{13}BrN_2O_5$

分子量:333.14

辅料:微晶纤维素、乳糖、聚维酮K30、硬脂酸镁

【性状】

本品为白色或类白色片。

【适应症】

免疫功能正常的成年急性带状疱疹患者的早期治疗。

【规格】125mg

【用法用量】

成人每日一次,每次125mg,连续7天。患者应尽早应用本品,于出现皮肤表现(通常为皮疹)72小时内或水疱出现48小时内使用。每日尽量在相同时间服药。7天疗程内,如果症状没有缓解或情况恶化,请咨询医生。建议短期应用溴夫定片,在服用第一个治疗周期(7天)后,不应再服用第二个治疗周期。对于肝功能不全及肾功能不全的患者,不需调整剂量(见【药代动力学】)。

特殊人群

肾功能或肝功能不全患者

未观察到肾功能或肝功能不全可使溴夫定的全身暴露量发生显著变化;因此,对于中度至重度肾功能不全及中度至重度肝功能不全的患者,无需调整剂量(见【药代动力学】)。

老年患者

老年患者(年龄大于65岁)不必调整剂量(见【老年用药】)和本肾肾功能或肝功能不全患者)。

儿童患者

因溴夫定在该年龄组中的安全性和疗效未完全得到证实,因此不用于0至18岁的儿童(见【禁忌】和【儿童用药】)。

【不良反应】

在入组3900例以上患者的临床研究中使用溴夫定。最严重的反应是肝炎,但是罕有发生。上市后监测期间也报告了该反应。

最常见的不良反应为恶心(2.1%)。其次最常见的药物不良反应(不常见和罕见)属于系统器官分类(SOCs)里的各类神经系统(CNS)和精神类疾病。通过上市后监督数据可知溴夫定对CNS产生影响。皮肤及皮下组织类疾病在溴夫定临床应用期间以及上市后监督数据中有所报告。

溴夫定不良反应发生率以及性质与同类药物相似。下表为应用溴夫定可能发生的不良反应列表,按身体系统以严重性降序排列:

系统器官分类	常见(≥1%且<10%)	不常见(≥0.1%且<1%)	罕见(≥0.01%且<0.1%)	不详(无法根据现有数据估计)
血液及淋巴系统疾病		粒细胞减少,嗜酸粒细胞增多,贫血,淋巴细胞增多,单核细胞增多	血小板减少	
免疫系统疾病		过敏/超敏反应(外周水肿以及舌、唇、眼睑、喉和面部水肿,瘙痒,皮疹,多汗,咳嗽,呼吸困难,支气管收缩)		

代谢和营养类疾病		厌食		
精神病学疾病		失眠,焦虑障碍	幻觉,意识模糊状态	谵妄,烦躁不安,情绪波动,情绪低落
各类神经系统疾病		头痛,头晕,眩晕,嗜睡,感觉异常	味觉倒错,震颤	晕厥,平衡障碍,精神运动过度活跃
耳及迷路类疾病			耳痛	
血管类疾病		高血压	低血压	血管炎
胃肠系统疾病	恶心	呕吐,腹泻,消化不良,腹痛,便秘,肠胃气胀		
肝胆系统疾病		脂肪肝,肝酶升高	肝炎,胆红素升高	急性肝衰竭
皮肤和皮下组织类疾病				固定皮疹,剥脱性皮炎,多形性红斑,史蒂文斯-约翰逊综合征
各种肌肉骨骼疾病			骨痛	
全身性疾病及给药部位各种反应		乏力,疲乏,流感样疾病(不适,发热,疼痛,寒战)		

溴夫定可与氟尿嘧啶类化学治疗药物产生相互作用。此类相互作用可导致氟尿嘧啶毒性增加,并且可能致命(见【禁忌】、【注意事项】和【药物相互作用】)。

氟尿嘧啶类药物的中毒反应为恶心、呕吐、腹泻;严重反应为口腔黏膜炎、黏膜炎、中毒性表皮坏死溶解、中性粒细胞减少以及骨髓抑制(见【禁忌】、【注意事项】和【药物相互作用】)。

临床试验和上市后经验中均观察到肝毒性反应。这些反应包括胆汁淤积性或溶解性肝炎、胆汁淤积性黄疸或肝酶升高。大部分肝炎发生在7天治疗结束后3至28天。上市后数据表明,将治疗期延长至超过推荐的7天可增高肝炎风险。

【禁忌】

过敏

对溴夫定或本品其他成份过敏者禁用。

接受氟尿嘧啶类药物抗癌化疗的患者

溴夫定禁用于近期接受过、正在接受或计划接受(4周内)含有5-氟尿嘧啶(5-FU)包括其局部用制剂、前体药物(例如卡培他滨、替加氟),以及含有这些活性成份的复方制剂或其他氟尿嘧啶类药物的癌症化疗患者(见【禁忌】)

免疫功能低下患者章节,【注意事项】、【药物相互作用】和【不良反应】)。

接受氟胞嘧啶抗真菌治疗的患者

溴夫定禁用于近期接受过或正在接受氟胞嘧啶抗真菌治疗的患者,因为氟胞嘧啶是5-氟尿嘧啶(5-FU)的前体药物(见【注意事项】、【药物相互作用】和【不良反应】)。

溴夫定禁用于近期使用过或正在使用或计划接受含氟尿嘧啶基团(5-氟尿嘧啶或其他药物)的抗癌药或抗光化性角化病或鲍温病药物的患者。

溴夫定与氟尿嘧啶类药物(例如卡培他滨、5-氟尿嘧啶等)的相互作用可能致命(见【注意事项】、【药物相互作用】和【不良反应】)。

免疫功能低下患者

溴夫定禁用于免疫功能低下患者(如近期接受过或正在接受癌症化疗或免疫抑制剂治疗的患者)。

儿童用药

因溴夫定在儿童中的安全性和疗效未完全得到证实,因此不用于儿童(见【用法用量】和【儿童用药】)。

孕妇和哺乳期妇女用药

溴夫定禁止用于妊娠和哺乳期妇女(见【孕妇及哺乳期妇女用药】)。

【注意事项】

特别警告:溴夫定不得用于近期接受过、正在接受或计划接受(4周内)含5-氟尿嘧啶(5-FU)包括其局部用制剂、前体药物(例如卡培他滨、替加氟),以及含有这些活性成份的复方制剂或其他氟尿嘧啶类药物的癌症化疗患者(见【禁忌】、【药物相互作用】和【不良反应】)。

溴夫定不得用于近期接受过或正在接受氟胞嘧啶(5-氟尿嘧啶的前体药物)抗真菌治疗的患者。

溴夫定不得用于正在使用或计划接受含氟尿嘧啶基因(5-氟尿嘧啶或其它药物)的抗疣药或抗光化性角化病或鲍温病药物的患者。

溴夫定与氟尿嘧啶类药物(例如卡培他滨、5-氟尿嘧啶、替加氟、氟胞嘧啶等)的相互作用可能致命,此类药物相互作用已有致命病例报道。使用溴夫定治疗结束与开始使用5-氟尿嘧啶类药物(例如卡培他滨、5-氟尿嘧啶、替加氟、氟胞嘧啶等)治疗之间必须至少有4周的等待期(见【禁忌】、【药物相互作用】和【不良反应】)。

如果近期接受过或正在接受氟尿嘧啶类药物治疗的患者误服了溴夫定,应立即停止使用所有药物并采取有效措施以减少氟尿嘧啶类药物的毒性反应:立即就医并采取所有措施以预防全身感染和脱水,必须尽快联系专门的中毒中心(若有),以采取针对氟尿嘧啶中毒的适当措施(见【禁忌】、【药物相互作用】和【不良反应】)。

如果皮损表现已经全部形成,不要使用溴夫定。

慢性肝病(例如肝炎)的患者应慎用溴夫定。上市后数据表明,将治疗期延长至超过推荐的7天可增高肝炎风险(见【不良反应】)。

由于辅料中含有乳糖,因此患有半乳糖不耐症、Lapp 乳糖酶缺乏或葡萄糖-半乳糖吸收不良等罕见遗传性疾病的患者不应服用本品。

肾功能或肝功能不全患者

未观察到肾功能或肝功能不全可使溴夫定的全身暴露量发生显著变化;因此,对于中度至重度肾功能不全及中度至重度肝功能不全的患者,无需调整剂量(见【药代动力学】)。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

溴夫定禁止用于妊娠和哺乳期妇女。

动物研究显示没有胚胎毒性以及致畸性,仅在大剂量应用时会出现胎儿毒性。溴夫定在孕妇中的安全性没有进行研究。

动物试验显示溴夫定及其代谢物溴乙烯尿嘧啶(BVU)可以进入乳汁。

【儿童用药】

因溴夫定在儿童中的安全性和疗效还完全没有得到证实,因此不用于儿童。应避免儿童误取!

【老年用药】老年患者(年龄大于65岁)不必调整剂量。

【药物相互作用】

已有描述溴夫定与氟尿嘧啶类药物(例如卡培他滨、5-氟尿嘧啶、替加氟、氟胞嘧啶等)之间有临床显著的相互作用(可能致命)(见【禁忌】、【注意事项】和【不良反应】)。

这种相互作用可增加氟尿嘧啶的毒性,并可能致命。

尽管主要代谢产物为溴乙烯尿嘧啶(BVU),溴夫定表现出不可逆地抑制二氢嘧啶脱氢酶(DPD)。DPD介导核苷酸(如胸腺嘧啶核酸)和基于嘧啶的药物(氟尿嘧啶类)如卡培他滨或5-氟尿嘧啶(5-FU)的代谢。酶的抑制作用导致5-氟尿嘧啶(5-FU)过度暴露,引起毒性增加。

研究显示,健康成人应用溴夫定一个治疗周期(每次125mg,每日一次,连续7天),最后一次剂量后18天DPD功能可完全恢复。

总之,溴夫定不得用于近期接受过、正在接受或计划接受(4周内)含5-氟尿嘧啶(5-FU)包括其局部用制剂、前体药物(例如卡培他滨、替加氟),以及含有这些活性成份的复方制剂或其他氟尿嘧啶类药物的癌症化疗患者(见【禁忌】、【药物相互作用】和【不良反应】)。

溴夫定不得用于近期接受过或正在接受氟胞嘧啶(5-氟尿嘧啶的前体药物)抗真菌治疗的患者。

使用溴夫定治疗结束与开始使用卡培他滨或其它氟尿嘧啶类药物包括氟尿嘧啶治疗之间必须间隔至少4周。

如果近期接受过或正在接受氟尿嘧啶类药物治疗的患者误服了溴夫定,应立即停止使用所有药物并采取有效措施以降低氟尿嘧啶类药物的毒性反应:立即就医并采取所有措施以预防全身感染和脱水,必须尽快联系专门的中毒中心(若有),以采取针对氟尿嘧啶中毒的适当措施(见【禁忌】、【药物相互作用】和【不良反应】)。

氟尿嘧啶类药物的中毒反应为恶心、呕吐、腹泻;严重反应为口腔黏膜炎、黏膜炎、中毒性表皮坏死溶解、中性粒细胞减少以及骨髓抑制。

多巴胺能药物和/或帕金森病

上市后经验表明,溴夫定与抗帕金森多巴胺能药物可能发生相互作用,从而诱发舞蹈症。

其他信息

资料显示,溴夫定不会诱导或抑制肝细胞色素 P450酶系统。

饮食对溴夫定的吸收没有显著影响。

【药物过量】尚不明确。

迄今为止,没有溴夫定应用过量的报道。如故意或偶然发生药物过量应立即就医。

【药理毒理】

左代的活性成份溴夫定是一种与核苷极为相似的物质,可以抑制水痘-带状疱疹病毒(VZV)的复制,VZV 相关病毒株对溴夫定也非常敏感。在病毒感染细胞中,溴夫定进行一系列的磷酸化,在细胞内的磷酸转化过程由病毒胸苷激酶催化,最终形成溴夫定三磷酸盐,可以抑制病毒的复制。

这种过程只有在病毒感染细胞中进行,因此溴夫定的抗病毒作用具有高度的选择性。溴夫定三磷酸盐形成以后,可以在细胞内存在大于10小时,并且通过与病毒DNA聚合酶的作用,抑制病毒的复制。耐药性的产生与病毒胸苷激酶(TK)功能的减弱有关。临床上的长期抗病毒治疗以及免疫功能低下的患者容易产生耐药性。对于以上患者不建议采用本品。

体外试验显示,溴夫定抑制病毒的浓度(C₅₀)为0.001μg/ml(0.0003-0.003 μg/ml),对病毒的抑制作用比阿昔洛韦和喷昔洛韦强200-1000倍。患者服用溴夫定片后(125mg,每日一次)的最高血药浓度(C_{max})为1.7μg/ml(相当于体外试验C₅₀的1000倍)以及最低血药浓度(C_{min})为0.06μg/ml(相当于体外试验C₅₀的60倍)。溴夫定具有迅速抑制病毒的作用,50%的抑制病毒复制作用在服药1小时内发生。动物试验结果表明,溴夫定对于猴痘病毒以及1型单纯疱疹病毒(小鼠、豚鼠)有抑制作用,但是对于2型单纯疱疹病毒没有显著的抑制作用。

毒性

根据临床前安全性试验,短期服用本品无遗传毒性、无生殖毒性以及潜在的致癌性。无特殊的危险。

短期服用溴夫定的临床前毒性研究显示,只有在超大剂量服用药物时才会发生毒性反应,动物长期研究的结果与人体短期试验的数据相似。临床前研究显示,肝脏是其毒性敏感器官。

【药代动力学】

吸收

溴夫定口服后迅速吸收。由于溴夫定具有明显的首过效应,口服溴夫定的生物利用度为30%。口服溴夫定125mg后,于1小时后达最高血药浓度1.7μg/ml。食物可轻微延迟吸收时间,但不影响溴夫定的总吸收。

分布

溴夫定的分布体积大,为75升,高度分布在各个组织中。溴夫定血浆蛋白结合率大于95%。

生物转化

溴夫定在嘧啶磷酸化酶的作用下脱去糖以后,形成一个没有活性的溴乙烯尿嘧啶(BVU)。仅BVU可在人血浆中可以检测到,它的气血峰浓度为溴夫定的2倍。

BVU被进一步代谢为极性较大的醋酸尿苷。主要代谢产物存在于尿中,血浆中检测不到。

排除

溴夫定在体内有效清除,其体内清除率为240ml/min。

溴夫定的终末血浆半衰期为16小时。

服用溴夫定以后,65%服用剂量主要以醋酸尿嘧啶和尿素类似物形式从尿中清除。

少于1%的溴夫定以原形从尿中清除。

BVU的半衰期以及清除的药代动力学参数与溴夫定一致。

线性/非线性

溴夫定剂量范围31.25-125mg内呈线性关系。

服用溴夫定片5天后,血药浓度达到稳态。没有资料显示其在体内有蓄积作用。

老年患者和肾功能或肝功能不全患者

对老年患者、中度或重度肾功能不全患者(肌酐清除率分别为2.6-5.0 ml/min/1.73m²及<25ml/min/1.73m²)以及肝功能不全患者(Child-Pugh 分类B-C),溴夫定的主要药代动力学参数(AUC、C_{max}和终末半衰期)与健康患者比较没有改变。因此,以上患者使用溴夫定,无须调整剂量。

【贮藏】避光,室温下保存。

【包装】

聚酰胺/铝/聚氯乙烯冷冲压成型固体药用复合硬片、铝箔泡罩包装。

1片/板×1板/盒,6片/板×1板/盒,7片/板×1板/盒。

【有效期】24个月

【执行标准】国家药品监督管理局标准YBH05222023

【批准文号】国药准字H20233488

【上市许可持有人】

企业名称:湖南华纳大药厂股份有限公司

注册地址:湖南浏阳生物医药园区

邮政编码:410331

电话号码:0731-85910590

传真号码:0731-85910590

网 址:http://www.warrant.com.cn

【生产企业】

企业名称:湖南华纳大药厂股份有限公司

生产地址:湖南浏阳生物医药园区

邮政编码:410331

电话号码:0731-85910590

传真号码:0731-85910590

网 址:http://www.warrant.com.cn

