



富马酸伏诺拉生片说明书

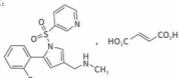
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称: 富马酸伏诺拉生片
英文名称: Vonoprazan Fumarate Tablets
汉语拼音: Fumasuan Funuolasheng Pian

【成份】

本品活性成份为富马酸伏诺拉生。
化学名称: 1-[5-(2-氟苯基)-1-(吡啶-3-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-N-甲基甲胺单富马酸盐
化学结构式:



分子式: $C_{17}H_{16}FN_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$

分子量: 461.46

辅料: 甘露醇、微晶纤维素、富马酸、羟丙纤维素、交联羟丙纤维素、硬脂酸镁、薄膜包衣预聚体(胃溶型)。

【性状】

本品为薄膜包衣片, 除去包衣后呈白色。

【适应症】

反流性食管炎。
与适当的抗生素联用以根除幽门螺杆菌。

【规格】

按 $C_{17}H_{16}FN_2O_5$ 计(1) 10mg (2) 20mg

【用法用量】

口服。
反流性食管炎
成人每日1次, 每次20mg。大部分患者通常4周可获益, 如果疗效不佳, 疗程最多可延长至8周。
用于反复发作的反流性食管炎患者的维持治疗时, 每次10mg, 每日一次; 如果疗效不佳, 可增加至每次20mg, 每日一次。
与适当的抗生素联用以根除幽门螺杆菌
伏诺拉生20mg, 每日两次, 通常与阿莫西林1g、克拉霉素0.5g和枸橼酸铋钾0.6g(相当于铋0.22g)每日两次联合服用14天。

【不良反应】

重要不良反应(频率未知)

休克、类速发过敏反应、全血细胞减少、粒细胞缺乏症、白细胞减少、血小板减少、肝功能损害、中毒性表皮坏死脱落症、史蒂文斯-约翰逊综合征、多形性红斑、严重的结缔组织炎伴如艰难梭菌相关性腹泻。

临床试验

伏诺拉生单用时:

下表列出了本品国内外临床试验期间报告的不良反。发生频率按使用以下惯例并依据国际医学科学组织委员会(CIOMS)指南: 十分常见($\geq 1/10$); 常见($\geq 1/100$ 至 $< 1/10$); 偶见($\geq 1/1,000$ 至 $< 1/100$); 罕见($\geq 1/10,000$ 至 $< 1/1,000$); 十分罕见($< 1/10,000$); 不详(无法根据可用数据进行估计)。

表1 伏诺拉生临床试验期间的不良反应

发生频率/系统器官分类	十分常见	常见	偶见	罕见
胃肠道疾病	--	便秘 腹泻	恶心 腹胀	--
检查值	--	--	Y-谷氨酰转氨酶升高 天门冬氨酸转氨酶(AST)升高 丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高 碱性磷酸酶(ALP)升高 乳酸脱氢酶(LDH)升高	--
神经系统疾病	--	--	头痛	--
皮肤和皮下组织疾病	--	--	皮疹	--
其他	--	--	水肿 嗜酸性粒细胞增多	--

伏诺拉生与阿莫西林、克拉霉素和枸橼酸铋钾联用时

以下是在伏诺拉生与阿莫西林、克拉霉素和枸橼酸铋钾联用的临床试验中报告的不良反($> 1\%$), 且在伏诺拉生单独使用时未观察到, 这些不良反严重程度均为轻度。

心脏器官疾病: 心悸;

代谢及营养类疾病: 高脂血症;
各类神经系统疾病: 味觉倒错;
各类检查: 尿蛋白阳性, 血红蛋白升高, 血清升高。
关于阿莫西林、克拉霉素或枸橼酸铋钾的不良反更多的信息, 详见其药品说明书。

上市后经验

以下是在上市后观察到的但未上文未包括的不良反, 频率未知。
免疫系统疾病: 药物超敏反应(包括过敏性休克)、药物性皮炎、荨麻疹。
肝胆系统疾病: 肝毒性、黄疸。

【禁忌】

1. 对本品中任何成份过敏的患者禁用。
2. 正在接受阿扎那韦或利匹韦林治疗的患者禁用(参见【药物相互作用】)。
3. 关于与伏诺拉生联合使用的药物(克拉霉素、阿莫西林和枸橼酸铋钾)禁忌的信息, 请参见其说明书中的禁忌项。

【注意事项】

1. 肝毒性: 临床试验中已经报告了肝功能异常(包括肝损伤)。上市后也已观察到此类报告, 其中许多发生在治疗开始后不久, 应进行密切观察, 如有肝功能异常证据或出现提示肝功能不全的体征或症状, 应采取包括停药在内的适当措施。
2. 伏诺拉生会导致胃内pH升高, 因此不建议本品与吸收依赖于胃内pH的药物同服(参见【禁忌】、【药物相互作用】)。
3. 服用本品有可能掩盖恶性肿瘤的症状, 开始使用本品前应排除恶性肿瘤的可能。
4. 多项国外开展的观察性研究(主要涉及住院患者)报告在接受质子泵抑制剂治疗的患者中, 艰难梭菌引起的艰难梭菌感染风险增加。艰难梭菌相关性腹泻可能是根除幽门螺杆菌时合使用了抗生素, 如果出现腹痛或腹泻, 应采取包括停药在内的适当措施, 欲了解更多信息, 请参见相关服用抗生素(克拉霉素和阿莫西林)说明书中的【注意事项】。
5. 国外开展的几项观察性研究报道, 质子泵抑制剂治疗期间骨质疏松相关性腕关节、腕关节或椎骨骨折的风险增加。接受骨质疏松治疗(≥ 1 年)治疗的患者骨折风险增加更为明显。
6. 治疗时应密切观察疾病进展, 并根据病情使用最低必要治疗剂量。
7. 肝脏疾病患者和肝脏疾病患者慎用伏诺拉生, 因为伏诺拉生的代谢和排泄可能会延迟, 从而导致血液中伏诺拉生浓度升高。
8. 已有研究报道, 长期给予本品期间观察到良性胃溃疡。
9. 长期使用本品时, 定期进行内镜检查等应进行密切观察。
10. 反流性食管炎维持治疗仅用于反复复发的患者。对于不需要维持治疗的患者, 应避免使用本品。如果在较长时期内维持缓解且无复发风险, 应考虑将每次20mg剂量下调至10mg剂量或停药。
11. 当本品用于根除幽门螺杆菌的治疗时, 应考虑四联疗法中所有药物间可能的药物相互作用。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠期

迄今为止尚未在妊娠期受试者中进行评价伏诺拉生的临床研究。在一项大鼠毒理学研究中, 以暴露量超过伏诺拉生最大临床剂量(40mg/天)或暴露量(AUC)约28倍时观察到胚胎-胎儿毒性。

注意, 除非为了预期的治疗获益超过任何可能的风险, 否则妊娠或可能妊娠的患者不应服用伏诺拉生。

哺乳期

迄今为止尚未在哺乳期受试者中进行评价伏诺拉生的临床研究。尚不清楚伏诺拉生是否排泄到乳汁中。在动物研究中已经证明伏诺拉生可排泄到乳汁中。

建议在哺乳期避免服用伏诺拉生, 必须给药时, 应首先停止哺乳。

【儿童用药】

未进行该项试验且无可靠参考文献。

【老年用药】

由于老年患者的整体生理机能(如肝功能)下降, 因此, 老年患者应慎用本品。

【药物相互作用】

伏诺拉生会导致胃内pH升高, 提示对于胃内pH是口服生物利用度重要决定因素的药物, 伏诺拉生可能影响其吸收。伏诺拉生不应与阿扎那韦、利匹韦林同服, 应谨慎与非那雄酮、伊曲康唑、酪氨酸激酶抑制剂(吉非替尼、厄洛替尼、厄洛替尼)同服, 因为这些药物的作用可能减弱。伏诺拉生应谨慎与地高辛、甲基地高辛同服, 因为这些药物的作用可能会增强。

伏诺拉生主要通过肝脏胆汁代谢酶CYP3A4进行代谢, 部分通过CYP2B6、CYP2C19和CYP2D6代谢。伏诺拉生应谨慎与CYP3A4抑制剂克拉霉素同服, 因为伏诺拉生的血药浓度可能会升高。

在健康受试者中, 联用唑仑(一种CYP3A4敏感药物)与伏诺拉生多次给药的联合用药导致唑仑的血药浓度增加1.9倍。伏诺拉生应谨慎与CYP3A4敏感药物(尤其窄治疗指数药物)同服, 因为可能会发生这些药物的血药浓度增加。

【药物过量】

尚未进行本项研究, 目前尚无关于过量使用本品的文献报道。
伏诺拉生不能通过血液透析去除。如果发生用药过量, 应给予对症的支持性治疗。

【临床药理】

药理学

1. 抑制胃酸分泌作用

在健康成年男性受试者中伏诺拉生以10mg或20mg剂量给药7天后, 24小时内pH值维持在 ≥ 4 水平的百分比分别为63.9%和83.17%。

2. 对血清胃泌素和胃粘膜内分泌细胞密度的影响

(1) 伏诺拉生10mg或20mg, 每日一次, 口服给药, 血清胃泌素水平持续高于基线15mg组。在日本进行的临床试验中, 胃溃疡或十二指肠溃疡患者给药治疗后2-8周血清胃泌素水平恢复正常。

(2) 在日本进行的反流性食管炎维持治疗临床试验中, 伏诺拉生10mg或20mg, 每日一次, 口服给药, 连续52周, 未观察到胃粘膜中的内泌细胞密度明显增加趋势。

药代动力学

1. 单次给药条件下的药代动力学

下表列出了在空腹和餐后接受单次给予伏诺拉生20mg的健康成年男性受试者中伏诺拉生的药代动力学参数(均值 \pm S.D.)。

剂量条件	中国人(平行试验设计)		日本人(交叉试验设计)	
	空腹 (n=11)	餐后 (n=10)	空腹 (n=12)	餐后 (n=12)
T _{max} (h)	2.0(0.75,4.0)	2.5(0.75,4.0)	1.5(1.0,3.0)	3.0(1.0,4.0)
C _{max} (ng/mL)	18.2±4.5	25.2±10.0	24.3±6.6	26.8±9.6
t _{1/2α} (h)	7.0±1.0	7.1±0.7	7.7±1.0	7.7±1.2
AUC _{0-∞} (h·ng/mL)	188.1±43.1	226.8±67.1	225.3±71.9	241.8±73.5

T_{max}表示为中位数(最小值和最大值)

2. 连续给药条件下的药代动力学

健康成年男性受试者每日一次接受伏诺拉生10mg或20mg,连续给药7天,AUC_{0-∞}和C_{max}随着剂量的增加而按比例地增加,并在给药第5天达到稳态。日本人群在给药第3天达到稳态。此外,伏诺拉生的药代动力学不具有时间依赖性。下表给出了给药第7天伏诺拉生的药代动力学参数(均值±S.D.)。

剂量	中国人			日本人	
	10mg QD (n=12)	20mg QD (n=11)	20mg BID (n=10)	10mg QD (n=9)	20mg QD (n=9)
T _{max} (h)	1.50 (0.75,3.02)	2.00 (0.75,3.00)	3.00 (0.75,4.00)	1.5 (0.75,3.0)	1.5 (0.75,3.0)
C _{max} (ng/mL)	11.0±3.49	23.4±6.14	37.9±10.9	12.0±1.8	23.3±6.6
t _{1/2α} (h)	7.6±1.3	7.6±0.7	5.3±1.0	7.0±1.6	6.1±1.2
AUC _{0-∞} (h·ng/mL)	93.9±28.1	213±57.2	273±71.8	79.5±16.1	151.6±40.3

T_{max}表示为中位数(最小值和最大值)

3. 蛋白结合率

将0.1-10mg/mL范围内的¹⁴C伏诺拉生加入入血浆中(体外),测得的蛋白结合率为85.2%-88.0%。

4. 代谢

(1) 伏诺拉生主要通过肝脏药物代谢酶CYP3A4进行代谢,部分通过CYP2B6、CYP2C19和CYP2D6进行代谢。伏诺拉生还通过磺基转移酶SULT2A1进行代谢(体外)。

(2) 伏诺拉生在体外表现出针对CYP2B6、CYP2C19和CYP3A4/5的时间依赖性抑制作用。此外,伏诺拉生对CYP1A2显示了轻微的浓度依赖性诱导效应,而对CYP2B6和CYP3A4/5则几乎没有任何诱导作用(体外)。

5. 排泄

非日本健康成年男性受试者接受放射性标记药物(伏诺拉生15mg)口服给药后168小时,98.5%的放射性药物排泄至尿液和粪便中;67.4%药物排泄至尿液,31.1%药物排泄至粪便。

6. 肝功能障碍患者的药代动力学

比较肝功能正常受试者与轻度、中度和重度肝功能障碍患者的伏诺拉生药代动力学作用的国外临床试验显示,受试者接受伏诺拉生20mg时,轻度、中度和重度肝功能障碍患者的AUC_{0-∞}和C_{max}分别为肝功能正常受试者的1.2-2.6倍以及1.2-1.8倍。

7. 肾功能障碍患者的药代动力学

比较肾功能正常受试者与轻度、中度和重度肾功能障碍患者以及终末期肾病(ESRD)患者接受伏诺拉生药代动力学作用的国外临床试验显示,受试者接受伏诺拉生20mg给药后,轻度、中度和重度肾功能障碍患者的AUC_{0-∞}和C_{max}分别为肾功能正常受试者的1.3-2.4倍以及1.2-1.8倍,显示伏诺拉生的暴露量随着肾功能的降低而升高。ESRD患者的AUC_{0-∞}和C_{max}分别为肾功能正常患者的1.3倍和1.2倍。

8. 药物相互作用

(1) 伏诺拉生和克拉霉素合并用药的药代动力学

在非日本健康成年男性受试者中进行的药物相互作用研究中,受试者于第1天和第8天早餐后30分钟接受单剂伏诺拉生40mg给药,并于第3-9天早餐后30分钟和晚餐后30分钟接受克拉霉素500mg(等效)每日两次重复给药,研究结果显示,与克拉霉素合并用药的伏诺拉生的AUC_{0-∞}和C_{max}分别为单独给药的1.6倍和1.4倍。

(2) 伏诺拉生、阿莫西林和克拉霉素合并用药的药代动力学

此项药物相互作用研究中,健康成年男性受试者接受伏诺拉生20mg与阿莫西林750mg(等效)和克拉霉素400mg(等效)合并用药,每日两次,持续7天,研究显示原形阿莫西林的药代动力学并未受到影响,但伏诺拉生的AUC_{0-∞}和C_{max}分别提高了1.8倍和1.9倍,原形克拉霉素的AUC_{0-∞}和C_{max}分别提高了1.5倍和1.6倍。

(3) 伏诺拉生、低剂量阿司匹林或伏诺拉生、NSAID合并用药的药代动力学

此项药物相互作用研究中,健康成年男性受试者接受伏诺拉生40mg与阿司匹林100mg或NSAID(洛索洛芬钠60mg,双氯芬酸钠25mg或美洛昔康10mg)合并给药。研究结果显示,低剂量阿司匹林或NSAID对伏诺拉生的药代动力学并无明确影响,伏诺拉生对低剂量阿司匹林或NSAID的药代动力学亦无明确影响。

(4) 伏诺拉生和咪达唑仑合并用药的药代动力学

此项药物相互作用研究中,健康成年男性和女性受试者于第1天和第9天接受咪达唑仑2mg给药一次,并于第2天至第10天接受伏诺拉生20mg每日两次重复给药。研究显示,与咪达唑仑单独给药相比,咪达唑仑的血浆浓度C_{max}和AUC_{0-∞}分别提高了93%和89%。同样地,1-羟基咪达唑仑(由CYP3A4介导的咪达唑仑主要活性代谢物)的稳态血浆C_{max}和AUC提高了25%-37%。合用咪达唑仑的全身暴露量增加不到两倍,因此伏诺拉生被归类为CYP3A4弱抑制剂。

(5) 伏诺拉生、阿莫西林、克拉霉素和枸橼酸铋钾合并用药的药代动力学

38名可评估的幽门螺杆菌阳性的中国健康男性和女性受试者于第1天至第14天分别口服给予枸橼酸铋钾(0.6g)、克拉霉素(0.5g)、阿莫西林(1g)和伏诺拉生(20mg)(n=20),每天两次,或枸橼酸铋钾(0.6g)、克拉霉素(0.5g)、阿莫西林(1g)和阿莫美拉唑(20mg)(n=18),每天两次,伏诺拉生组的血浆暴露量与阿莫美拉唑组相比,C_{max}:42.79ng/mL vs 32.90ng/mL,几何均值为1.30,90%CI为(0.94,1.81),AUC_{0-∞}:146.5ng·h/mL vs 136.8ng·h/mL,几何均值为1.07,90%CI为(0.82,1.40)。

遗传药理学

已在临床研究中评估了CYP2C19多态性,基于CYP2C19代谢型状态,伏

诺拉生的药代动力学无显著性差异。

【药理毒理】

药理作用

伏诺拉生以钾离子竞争性方式可逆性抑制H⁺-K⁺-ATP酶活性,可长时间抑制胃壁细胞部位而抑制胃酸的形成,可有效抑制胃酸道上部黏膜损伤的形成。

毒理学研究

遗传毒性

伏诺拉生 Ames 试验、中国仓鼠肺成纤维细胞染色体畸变试验、大鼠微核试验结果均为阴性。

生殖毒性

伏诺拉生剂量在30、100、300mg/kg/日时,对雄性和雌性大鼠生育力及早期胚胎发育未见影响。≥100mg/kg/日剂量下后代动物可见母体毒性,包括300mg/kg/日剂量下F2/42只雄性动物死亡,瞳孔放大、颤抖、俯卧位、外阴被毛污秽、活动减少、红色尿染及血性、体重减轻及摄食量减少;100mg/kg/日剂量下F2/40只雌性和雄性动物母体毒性的NOAEL为30mg/kg/天,对生殖物和早期胚胎发育的NOAEL为≥300mg/kg/天。

大鼠胚胎-胎仔发育毒性试验中,伏诺拉生剂量达100mg/kg/日未见发育毒性,300mg/kg/日剂量下可见发育毒性,包括胎仔体重降低及尾椎数减少、尾畸形、红门缺损、腹部查间隔缺损及输尿管下动脉起源异常等外表及内脏异常发生率增加。≥100mg/kg/日剂量下可见母体毒性,包括300mg/kg/日剂量下1/20动物死亡,瞳孔放大、颤抖、摄食、量减少、被毛污秽和流涎;≥100mg/kg/日剂量母体体重增长缓慢、组织学偏低。免胚胎-胎仔发育毒性试验中,伏诺拉生剂量在3、10、30mg/kg/日时,对胚胎-胎仔未见影响。≥10mg/kg/日剂量下可见母体毒性,包括摄食减少、体重增加减少、摄食量减少;30mg/kg/日剂量下可见F2雌流产,1只母体完整胎仔死亡。

大鼠围产期毒性试验中,剂量达10mg/kg/日未见对母体和F1子代发育的明显影响。100mg/kg/日剂量下可见母体和胎仔毒性,对胎仔的影响包括体重降低、出生后第4天肝脏有尾状叶白色(白色和黑色)。≤100mg/kg/日剂量对F2代幼仔中的生存期、发育或生长均未见异常影响。伏诺拉生及其代谢产物可通过乳汁分泌,并可通过胎盘屏障。

致敏性

小鼠2年致癌性试验中,灌胃给予伏诺拉生6、20、60、200mg/kg/日。在伏诺拉生200mg/kg/日剂量下存活率低,雄性存活动物数不足20只时(第88周)开始停药,不足15只时(第90周)对所有存活动物实施提前剖检。在≥6mg/kg/日剂量下雌性动物及≥60mg/kg/日剂量下雄性动物可见脾脏内分生组织肿瘤,200mg/kg/日剂量下可见肾脏肿瘤;≥20mg/kg/日剂量下雄性动物及≥60mg/kg/日剂量下雌性动物可见肝细胞腺瘤;≥60mg/kg/日剂量下雄性动物及200mg/kg/日剂量下雌性动物可见肝细胞癌。

大鼠2年致癌性试验中,灌胃给予伏诺拉生5、15、50、150mg/kg/日,≥5mg/kg/日剂量下可见肾神经内分泌组织肿瘤;≥50mg/kg/日剂量下可见肝细胞肿瘤,50和150mg/kg/日剂量下分别可见1只雄性动物肝细胞腺瘤和3只雄性动物肝细胞癌。

相关肿瘤的发生认为与抑制胃酸分泌引起的胃高泌酸血症有关。肝细胞肿瘤可能是啮齿类动物特有的结果,与肝酶的诱导有关。

【贮藏】

密闭,不超过30°C保存。

请将本品放在儿童不能接触的地方。

【包装】

铝塑乙状固体药用片及铝片铝箔包装。
20mg规格:7片/版×1版/盒;7片/版×2版/盒;7片/版×3版/盒;7片/版×4版/盒。

10mg规格:14片/版×1版/盒;14片/版×2版/盒。

【有效期】24个月

【执行标准】YBH18762025

【批文号】

(1) 20mg规格: 国药准字H20255045

(2) 10mg规格: 国药准字H20255046

【上市许可持有人】

名称: 海南皇隆制药股份有限公司

注册地址: 海南省海口国家高新技术产业开发区谷谷三横路8号

电话编码: 570311

电话号码: 0898-68616800

传真号码: 0898-68616811

网 址: <http://www.hnhuanglong.com>

【生产企业】

企业名称: 海南皇隆制药股份有限公司

生产地址: 海南省海口国家高新技术产业开发区谷谷三横路8号

电话编码: 570311

电话号码: 0898-68616800

传真号码: 0898-68616811

网 址: <http://www.hnhuanglong.com>