核准日期：2019年04月03日
修改日期：2019年11月14日
2020年01月17日

拉福韦® 富马酸替诺福韦二吡呋酯片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警告：治疗后肝炎恶化

在中止抗乙肝治疗（包括富马酸替诺福韦二吡呋酯片）的HBV感染患者中已有报告发生重度肝炎急性加重。对于中止抗乙肝治疗（包括富马酸替诺福韦二吡呋酯片）的患者，应在至少数月的临床和实验室随访中，对肝功能进行密切监测。必要时，可对患者重新进行抗乙肝治疗【参见注意事项】。

【药品名称】

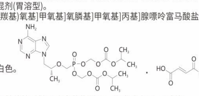
通用名称：富马酸替诺福韦二吡呋酯片
英文名称：Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets
汉语拼音：Fumasuan Tinuofuwei'erbifuzhi Pian

【成份】

本品主要成份为富马酸替诺福韦二吡呋酯。辅料为乳糖、微晶纤维素、羟丙甲纤维素、交联羧甲基纤维素钠、硬脂酸镁、薄膜包衣预混剂(胃溶型)。

化学名称：9-[(R)-2-[[双[[(异丙氧羰基)氧基]甲氧基]氧膦基]甲氧基]丙基]腺嘌呤富马酸盐（1:1）

化学结构式：



分子式：$C_{19}H_{30}N_5O_{10}P\cdot C_4H_4O_4$

分子量：635.52

【性状】

本品为薄膜衣片，除去包衣后显白色。

【适应症】

HIV-1感染

富马酸替诺福韦二吡呋酯适用于与其他抗反转录病毒药物联用，治疗成人HIV-1感染。

使用富马酸替诺福韦二吡呋酯开始治疗HIV-1感染时，应考虑以下几点：

富马酸替诺福韦二吡呋酯不应与含有替诺福韦的固定剂量复方制剂联用，包括：依非韦伦/恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯；利匹韦林/恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯；恩曲他滨/丙酚替诺福韦；艾维雷韦/考比司他/恩曲他滨/丙酚替诺福韦；恩曲他滨/利匹韦林/丙酚替诺福韦；艾维雷韦/考比司他/恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯；恩曲他滨替诺福韦；丙酚替诺福韦。

慢性乙型肝炎

富马酸替诺福韦二吡呋酯适用于治疗慢性乙肝成人和≥12岁的儿童患者。

在开始使用富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗HBV感染时，应考虑到以下要点：成人患者中该适应症的确立基于从初次接受核苷治疗的受试者和既往接受过治疗且证实拉米夫定耐药的受试者中获得的安全性和疗效数据。受试者为肝功能代偿的HBeAg阳性和HBeAg阴性慢性乙肝成人受试者。富马酸替诺福韦二吡呋酯在数量有限的患有失代偿期肝病的慢性乙肝受试者中进行过评价。临床试验中基线时存在阿德福韦相关突变的受试者数量太少，因此尚无法对疗效下结论。

【规格】

300mg

【用法用量】

对HIV-1成人患者的推荐剂量：对成人HIV-1的治疗：剂量为每次300mg（一片），每日一次，口服，不受饮食影响。

对治疗慢性乙肝成人和≥12岁儿童患者的推荐剂量：对慢性乙肝的治疗：剂量为每次300mg（一片），每日一次，口服，不受饮食影响。对于慢性乙肝的治疗，最佳疗程尚未明确。体重小于35kg的慢性乙肝儿童患者中的安全性和疗效尚未研究。

成人肾功能损害者使用剂量的调整：在中至重度肾功能损害的受试者中给予富马酸替诺福韦二吡呋酯时，药物暴露显著增加（参见【药代动力学】）。对基线肌酐清除率<50毫升/分钟的患者，应按照（表1）调整富马酸替诺福韦二吡呋酯的给药间期。在此推荐的给药间期是根据在不同肾功能损害级别的非HIV和非HBV感染受试者，包括需要血液透析的晚期肾病的患者中单次给药的药代动力学数据模型得出。在中度到重度肾功能损害的患者中，尚未对这些给药间期调整建议的安全性和疗效进行临床评价，因此在这些患者中应当密切监测对治疗的临床反应和肾功能（参见【注意事项】）。对轻度肾功能损害（肌酐清除率50-80毫升/分钟）的患者无需调整剂量。在这些患者中应定期监测肌酐清除率估算值、血清磷、尿糖和尿蛋白（参见【注意事项】）。

表1 对肌酐清除率发生改变患者的剂量调整

	肌酐清除率(毫升/分钟)[1]			血液透析患者
	≥50	30-49	10-29	
推荐300mg给药间隔时间	每24小时一次	每48小时一次	每72-96小时一次	每7天一次或共透析约12小时后[2]

1.使用理想（偏瘦）体重计算。

2.一般每周一次（假定每周3次血液透析，每次大约持续4小时）。富马酸替诺福韦二吡呋酯应当在完成透析后给药。

在肌酐清除率<10毫升/分钟的非血液透析患者中，尚未对替诺福韦的药代动力学进行评价，所以对这些患者没有给药建议。尚无≥12岁肾功能损害儿童患者给药建议数据。

【不良反应】

说明书中的其它小节中，也对以下不良反应进行了讨论：严重急性乙肝恶化（参见【注意事项】）。新发作或恶化的肾损害（参见【注意事项】）。乳酸酸中毒/伴有脂肪变性的重度肝肿大（参见【注意事项】）。骨影响（参见【注意事项】）。免疫重建炎性综合征（参见【注意事项】）。

由于临床试验在各种不同条件下进行，故不能将在某种药物的临床试验中观察到的不良反应发生率与另一种药物临床试验中的发生率直接作比较，可能反映不出实际观察到的发生率。

成人HIV-1感染患者临床试验

临床试验：在为期28天-215周的临床试验和记名供药计划中，有12,000多名受试者接受了富马酸替诺福韦二吡呋酯单独治疗或与其他抗反转录病毒药品联合治疗。在临床试验中，总共有1,544名受试者接受了富马酸替诺福韦二吡呋酯300mg每天一次的治疗；在记名供药计划中有11,000多名受试者接受了富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗。在这三大对照临床试验中发现最常见不良反应（发生率大于或等于10%，2-4级）包括皮疹、腹泻、头痛、疼痛、抑郁、乏力和恶心。

未接受过治疗的患者

研究903-治疗引发的不良反应：在600名未接受过治疗的受试者中进行了双盲对照试验，患者接受了为期144周的富马酸替诺福韦二吡呋酯（N=299）或司他夫定（N=301）与拉米夫定和依非韦伦联合治疗（研究903），其中最常见的不良反应为轻至中度的胃肠道事件和头晕。

轻度不良反应（1级）很常见，两组的发生率相似，包括头晕、腹泻和恶心。经筛选的治疗期间出现的中至重度不良反应总结见（表2）。

表2 研究903任一治疗组中发生率≥5%且经筛选的治疗期间出现的不良反应[1]（2-4级）（0-144周）

	TDF+3TC+EFV	d4T+3TC+EFV		TDF+3TC+EFV	d4T+3TC+EFV
	N=299	N=301		N=299	N=301
全身			**肌肉骨骼**		
头痛	14%	17%	关节痛	5%	7%
疼痛	13%	12%	肌痛	3%	5%
发热	8%	7%	**神经系统**		
腹痛	7%	12%	抑郁	11%	10%
背痛	9%	8%	失眠	5%	8%
乏力	6%	7%	头晕	3%	6%
消化系统			周围神经病变[3]	1%	5%
腹泻	11%	13%	焦虑	6%	6%
恶心	8%	9%	**呼吸**		
消化不良	4%	5%	肺炎	5%	5%
呕吐	5%	9%	**皮肤和附属器**		
代谢疾病			皮疹事件[4]	18%	12%
脂肪代谢障碍[2]	1%	8%			

1.不良反应发生率是基于所有治疗期间出现的不良事件且不论其是否与研究药物有关。

2.脂肪代谢障碍代表了研究者描述的各种不良事件，并不是试验方案定义的综合征。

3.周围神经病变包括周围神经炎和神经病变。

4.皮疹事件包括皮疹、瘙痒、斑丘疹、荨麻疹、水疱疹、脓疱疹。

实验室异常：司他夫定组除了空腹胆固醇和空腹甘油三酯升高（分别为40%和9%）比富马酸替诺福韦二吡呋酯组（分别为19%和1%）更常见以外，该研究观察到的其他实验室异常在富马酸替诺福韦二吡呋酯和司他夫定治疗组的发生频率相似。3级和4级实验室异常总结见（表3）。

表3 研究903富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗的受试者中发生率≥1%的3级/4级实验室异常（0-144周）

	TDF+3TC+EFV	d4T+3TC+EFV		TDF+3TC+EFV	d4T+3TC+EFV
	N=299	N=301		N=299	N=301
所有≥3级的实验室异常	36%	42%	谷丙转氨酶（男性：>215U/L）（女性：>170U/L）	4%	5%
空腹胆固醇（>240mg/dL）	19%	40%	血尿（>100个红细胞/高倍视野）	7%	7%
肌酸激酶（男性：>990U/L）（女性：>845U/L）	12%	12%	中性粒细胞（<750/mm³）	3%	1%
血清淀粉酶（>175U/L）	9%	8%	空腹甘油三酯（>750mg/dL）	1%	9%
谷草转氨酶（男性：>180U/L）（女性：>170U/L）	5%	7%			

研究934-治疗期间出现的不良反应：在研究934中，511名未接受过抗反转录病毒治疗的受试者接受富马酸替诺福韦二吡呋酯+恩曲他滨与依非韦伦（N=257）联合用药或齐多夫定/拉米夫定与依非韦伦（N=254）联合用药。该试验中观察到的不良反应总体上与先前对接受过治疗或未接受过治疗的受试者进行的研究中所观察到的一致（表4）。

骨矿物质密度的变化：研究903入组的是HIV-1感染成年受试者，与接受司他夫定＋拉米夫定＋依非韦伦的受试者相比（-1.0%±4.6），接受富马酸替诺福韦二吡呋酯＋拉米夫定＋依非韦伦治疗的受试者第144周腰椎BMD较基线下降的百分比均值明显更高（-2.2%±3.9）。两个治疗组髋骨的BMD变化值接近（富马酸替诺福韦二吡呋酯组是-2.8%±3.5，司他夫定组是-2.4%±4.5）。两组的BMD下降大部分是在试验的第24-48周出现，并且持续至第144周。富马酸替诺福韦二吡呋酯组28%的受试者较之司他夫定组21%的受试者，脊柱BMD至少下降5%，或者髋骨BMD下降7%。富马酸替诺福韦二吡呋酯组的4位受试者、司他夫定组的6位受试者报告具有临床意义的骨折（除外手指和脚趾骨折）。此外，和司他夫定组相比，富马酸替诺福韦二吡呋酯组的骨代谢生物标记物（血清骨特异性碱性磷酸酶、血清骨钙蛋白、血清C端肽和尿N端肽）显著升高，血清甲状旁腺激素和1,25维生素D的水平升高；但是骨特异性碱性磷酸酶除外，这些指标变化后的数值仍在正常范围内（参见【注意事项】）

表4 研究934任一治疗组中发生率≥5%且经筛选的治疗期间出现的不良反应[1]（2-4级）（0-144周）

	TDF[2]+FTC+EFV	AZT/3TC+EFV		TDF[2]+FTC+EFV	AZT/3TC+EFV
	N=257	N=254		N=257	N=254
胃肠道疾病			**神经系统疾病**		
腹泻	9%	5%	头痛	6%	5%
恶心	9%	7%	头晕	8%	7%
呕吐	2%	5%	**精神疾病**		
全身性疾病和用药部位疾病			抑郁	9%	7%
疲劳	9%	8%	失眠	5%	7%
感染和寄生虫			**皮肤和皮下组织疾病**		
鼻窦炎	8%	4%	皮疹事件[3]	7%	9%
上呼吸道感染	8%	5%			
鼻咽炎	5%	3%			

1.不良事件的频率基于治疗期间发生的所有不良事件，无论其是否与治疗药物相关。

2.在试验的第96周至144周期间，受试者接受恩曲他滨替诺福韦+依非韦伦，取代富马酸替诺福韦二吡呋酯+恩曲他滨+依非韦伦。

3.皮疹事件包括皮疹、剥脱性皮疹、全身皮疹、斑疹、斑丘疹、瘙痒、水疱疹。

实验室异常：在该试验中观察到的实验室异常与在先前的研究中观察到的大体上一致（表5）。

表5 研究934任一治疗组中发生率≥1%的显著实验室异常（0-144周）

	TDF[1]+FTC+EFV	AZT/3TC+EFV		TDF[1]+FTC+EFV	AZT/3TC+EFV
	N=257	N=254		N=257	N=254
所有≥3级的实验室异常	30%	26%	血红蛋白（<8.0mg/dL）	0%	4%
空腹胆固醇（>240mg/dL）	22%	24%	高血糖症（>250mg/dL）	2%	1%
肌酸激酶（男性：>990U/L）（女性：>845U/L）	9%	7%	血尿（>75个红细胞/高倍视野）	3%	2%
血清淀粉酶（>175U/L）	8%	4%	尿糖（≥3+）	<1%	1%
碱性磷酸酶（>550U/L）	1%	0%	中性粒细胞（<750/mm³）	3%	5%
谷草转氨酶（男性：>180U/L）（女性：>170U/L）	3%	3%	空腹甘油三酯（>750mg/dL）	4%	2%
谷丙转氨酶（男性：>215U/L）（女性：>170U/L）	2%	3%			

1.在试验的第96周至144周期间，受试者接受恩曲他滨替诺福韦+依非韦伦，取代富马酸替诺福韦二吡呋酯+恩曲他滨+依非韦伦。

接受过治疗的患者

治疗期间出现的不良反应：接受过治疗的受试者中出现的不良反应通常与在未接受治疗的受试者中观察到的一致，包括轻至中度的胃肠道事件，例如恶心、腹泻、呕吐和胃肠胀气。因胃肠道不良反应终止临床试验的受试者比例低于1%（研究907）。

研究907中前48周内发生的中至重度治疗引发的不良反应总结见（表6）。

表6 研究907任一治疗组中发生率≥3%且于治疗期间出现的不良反应[1]（2至4级）（0至48周）

	TDF（N=368）（0-24周）	安慰剂（N=182）（0-24周）	TDF（N=368）（0-48周）	安慰剂过渡到TDF（N=170）（24-48周）
全身				
衰弱	7%	6%	11%	1%
疼痛	7%	7%	12%	4%
头痛	5%	5%	8%	2%
腹痛	4%	3%	7%	6%
背痛	3%	3%	4%	2%
胸痛	3%	1%	3%	2%
发热	2%	2%	4%	2%
消化系统				
腹泻	11%	10%	16%	11%
恶心	8%	5%	11%	7%
呕吐	4%	1%	7%	5%
厌食	3%	2%	4%	1%
消化不良	3%	2%	4%	2%
胃肠胀气	3%	1%	4%	1%
呼吸				
肺炎	2%	0%	3%	2%
神经系统				
抑郁	4%	3%	8%	4%
失眠	3%	2%	4%	4%
周围神经病变[2]	3%	3%	5%	2%
头晕	1%	3%	3%	1%
皮肤和附属器				
皮疹事件[3]	5%	4%	7%	1%
出汗	3%	2%	3%	1%
肌肉骨骼				
肌痛	3%	3%	4%	1%
代谢				
体重降低	2%	1%	4%	2%

1.不良反应发生率是基于所有治疗期间出现的不良事件且不论其是否与研究药物有关。

2.周围神经病变包括外周神经炎和神经病变。

3.皮疹事件包括皮疹、瘙痒、斑丘疹、荨麻疹、水疱丘疹、脓疱疹。

实验室异常：在该试验中观察到的实验室异常与在富马酸替诺福韦二吡呋酯和安慰剂治疗组中观察到的实验室异常发生频率相似。3级和4级实验室异常总结见（表7）。

表7 研究907富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗的受试者中发生率≥1%的3级/4级实验室异常（0至48周）

	TDF（N=368）(0-24周)	安慰剂（N=182）(0-24周)	TDF（N=368）(0-48周)	安慰剂过渡到TDF（N=170）(24-48周)
	(%)	(%)	(%)	(%)
所有≥3级的实验室异常	25%	38%	35%	34%
甘油三酯（>750mg/dL）	8%	13%	11%	9%
肌酸激酶（男性：>990U/L）（女性：>845U/L）	7%	14%	12%	12%
血清淀粉酶（>175U/L）	6%	7%	7%	6%
尿糖（≥3+）	3%	3%	3%	2%
谷草转氨酶（男性：>180U/L）（女性：>170U/L）	3%	3%	4%	5%
谷丙转氨酶（男性：>215U/L）（女性：>170U/L）	2%	2%	4%	5%
血糖（>250U/L）	2%	4%	3%	3%
中性粒细胞（<750/mm³）	1%	1%	2%	1%

成人慢性乙肝和代偿性肝病受试者临床试验

治疗期间出现的不良反应：641名慢性乙肝受试者的对照临床试验（研究0102和0103）显示，富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗组48周双盲治疗期间出现恶心的受试者较多：富马酸替诺福韦二吡呋酯组9%，阿德福韦酯组2%。富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗组5%以上受试者报告的其他治疗期间出现的不良反应包括：腹痛、腹泻、头痛、头晕、乏力、鼻咽炎、背痛和皮疹。

研究0102和0103中开放性富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗期间（第48-384周），有2%受试者（13/585）出现确认的血清肌酐相对基线升高0.5mg/dL。持续治疗384周期间，未观察到耐受性特征发生显著变化。

实验室异常结果：截至第48周时，3级和4级实验室检查异常总结见（表8）。上述研究中持续富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗384周受试者出现的3/4级实验室异常结果相似。

表8 研究0102和0103富马酸替诺福韦二吡呋酯组≥1%受试者报告的3/4级实验室异常（0-48周）

	富马酸替诺福韦二吡呋酯（N=426）	阿德福韦酯（N=215）
任何≥3级实验室异常	19%	13%
肌酸激酶（M：>990U/L；F：>845U/L）	2%	3%
血清淀粉酶（>175U/L）	4%	1%
尿糖（≥3+）	3%	<1%
AST（M：>180U/L；F：>170U/L）	4%	4%
ALT（M：>215U/L；F：>170U/L）	10%	6%

M：男性，F：女性。

治疗期间ALT反跳总发生率（即血清ALT大于2×基线值，且大于10×ULN，伴有或不伴有相关症状），富马酸替诺福韦二吡呋酯组（2.6%）与阿德福韦酯组（2%）相似。ALT反跳常在治疗的前4-8周内出现，并伴HBV DNA浓度下降。没有受试者显示出失代偿的证据。未经调整研究药物治疗，典型的ALT反跳在4至8周内基本缓解。

接受富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗的拉米夫定耐药的慢性乙肝受试者出现的不良反应与其它成人HBV临床试验中的不良反应一致。

中国成人慢性乙肝患者临床试验

一项随机、双盲、阳性对照试验（研究LOC114648）中，富马酸替诺福韦二吡呋酯与阿德福韦酯安全性比较评价显示，富马酸替诺福韦二吡呋酯组治疗48周的中国患者不良反应与其他HBV临床试验相近。最常报告的不良事件为上呼吸道感染，富马酸替诺福韦二吡呋酯组（8.2%），阿德福韦酯组（6.7%）。经研究者判断为与研究药物相关的不良事件的发生率富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗组（3.9%）与阿德福韦酯组（4.8%）相近。两组中均无任何（1%）以上患者报告的与药物相关的不良反应。富马酸替诺福韦二吡呋酯组（16%）、阿德福韦酯组（10%）受试者报告治疗期间出现的3级或4级实验室异常。富马酸替诺福韦二吡呋酯组（9%）报告3级/4级ALT异常的受试者比例高于阿德福韦酯组（7%）。本研究中无3级/4级血清肌酐异常。

成人慢性乙肝和失代偿肝病受试者临床试验

一项小型随机、双盲、阳性对照试验（研究0108）中，CHB和失代偿肝病受试者接受富马酸替诺福韦二吡呋酯或其他抗病毒药物治疗达48周（参见【临床研究】）。富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗组45名受试者中，最常见治疗期间出现的不良反应（任何等级）为腹痛（22%）、恶心（20%）、失眠（18%）、瘙痒（16%）、呕吐（13%）、头晕（13%）和发热（11%）。截至试验第48周时，2/45（4%）例受试者因肝病进展死亡。3/45（7%）例受试者因不良事件终止治疗。4/45（9%）例受试者出现确证的血清肌酐升高（0.5mg/dL）（截至第48周时1例受试者也出现确证的血清磷浓度小于2mg/dL）。其中3例受试者（入组时其Child-Pugh评分大于或等于10，MELD评分大于或等于14）出现肾衰。由于富马酸替诺福韦二吡呋酯和失代偿肝病均可能影响肾功能，因此难以确定富马酸替诺福韦二吡呋酯对该人群的肾损害影响。

48周试验期间，45例受试者中有1例出现治疗期间肝炎发作。

12岁及12岁以上慢性乙肝儿童受试者临床试验

不良反应评估基于一项106例儿童慢性乙肝感染受试者（12至18岁以下）接受富马酸替诺福韦二吡呋酯（N=52）或安慰剂（N=54）72周治疗的随机研究（研究GS-US-174-0115）。富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗组儿童受试者中不良反应与成人富马酸替诺福韦二吡呋酯临床试验中观察结果一致。

这项研究显示，72周内富马酸替诺福韦二吡呋酯组和安慰剂治疗组的腰椎BMD均值总体升高，符合青少年患者群的预期变化。关于从基线至第72周腰椎和整个身体的BMD增加值，富马酸替诺福韦二吡呋酯组（分别是+5%和+3%）低于安慰剂组受试者（分别是+8%和+5%）。第72周时，富马酸替诺福韦二吡呋酯组的3位受试者、安慰剂组的2位受试者出现腰椎BMD显著下降（大于4%）。基线时，随机分配至富马酸替诺福韦二吡呋酯的受试者，BMD Z-评分均值分别是腰椎-0.43、整个身体-0.20，随机分配至安慰剂组的受试者，BMD Z-评分均值分别是腰椎-0.28和整个身体-0.26。接受富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗72周的受试者，腰椎和整个身体的BMD Z-评分变化均值分别是-0.05和-0.15，安慰剂组分别是+0.07和0.06。和HIV感染儿科患者研究观察到的结果一样，骨骼生长（身高）似乎未受影响。（参见【注意事项】"骨影响"）。

上市后经验：在富马酸替诺福韦二吡呋酯获批后的使用过程中发现了下列不良反应。由于上市后反应是自发性报告，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之间的因果关系。

免疫系统疾病：过敏反应，包括神经性水肿；

代谢和营养疾病：低磷血症、低钾血症、乳酸性酸中毒；

呼吸、胸和纵隔疾病：呼吸困难；

胃肠道疾病：腹痛、淀粉酶升高和胰腺炎；

肝胆疾病：脂肪肝、肝酶升高（最常见的谷草转氨酶、谷丙转氨酶、γ-谷酰转肽酶）、肝炎；

皮肤和皮下组织疾病：皮疹；

肌肉骨骼和结缔组织疾病：横纹肌溶解症、骨软化症（表现为骨痛，可能造成骨折）、肌无力、肌病；

肾和泌尿疾病：肾功能不全、肾衰、急性肾衰、Fanconi综合征、近端肾小管病变、蛋白尿、肌酐升高、急性肾小管坏死、肾性尿崩症、多尿和间质性肾炎（包括急性病例）；

全身性疾病与用药部位状况：无力

以下不良反应（已在上述身体系统标题下列出），可能由近端肾小管病变引起：横纹肌溶解症、骨软化症、低钾血症、肌无力、肌病、低磷血症。

【禁忌】

富马酸替诺福韦二吡呋酯禁用于先前对本药物中任何一种成份过敏的患者。

【注意事项】

中断治疗后乙肝恶化：对感染HBV但中断富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗的患者必须严密监测，包括临床及实验室随访在停止治疗后还要持续至少几个月的时间。如果条件适当，可以准许患者重新开始抗乙肝病毒治疗。

新出现的或更严重的肾功能损害：替诺福韦主要通过肾脏清除。使用富马酸替诺福韦二吡呋酯时，曾有其引起肾功能损害的报告，包括出现急性肾衰和Fanconi综合征（肾小管损伤伴严重低磷酸血症）的病例（参见【不良反应】"上市后经验"）。

建议在开始治疗前以及使用富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗期间临床上适当时对所有患者进行评估肌酐清除率。对有肾功能不全风险的患者，包括先前在接受阿德福韦酯治疗时经历过肾脏不良事件的患者，应定期监测计算出的肌酐清除率和血清磷。在富马酸替诺福韦二吡呋酯开始治疗前评估肌酐清除率估算值、血清磷、尿糖和尿蛋白，并在富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗期间定期重复评估这些指标。

建议对所有肌酐清除率低于50毫升/分钟的患者调整富马酸替诺福韦二吡呋酯的给药间期，并密切监测其肾功能（参见【用法用量】）。在按照剂量调整指导接受富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗的肾功能损害患者中，目前还没有可用的安全性或疗效数据，所以应当对接受富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗的潜在受益和肾毒性的潜在风险进行评价。

如果目前或近期曾使用过有肾毒性的制剂（例如大剂量或者多剂量非甾体类抗炎药[NSAIDs]），应当避免使用富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗，（参见【药物相互作用】）。具有肾功能不全危险因素、使用富马酸替诺福韦二吡呋酯病情稳定的HIV感染患者，曾有开始给予大剂量或者多剂量NSAIDs后报告急性肾衰竭的病例。有些患者需要住院甚至是肾脏替代疗法。如果需要，具有肾功能不全风险的患者可以考虑非甾体类抗炎药的替代药品。

骨痛持续存在或者加重、四肢痛、骨折和/或肌肉疼痛或者无力可能是近端肾小管病变的表现，应该立即评估风险患者的肾功能。

乳酸性酸中毒/严重肝肿大伴脂肪变性：单独使用包括富马酸替诺福韦二吡呋酯在内的核苷类似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肝肿大伴脂肪变性的报告，包括出现致死病例。任何患者的临床或实验室结果如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），应当暂停富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗。

与其他药物联用：富马酸替诺福韦二吡呋酯不应与含有富马酸替诺福韦二吡呋酯或丙酚替诺福韦的其他药物联合用药，包括：依非韦伦/恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯；利匹韦林/恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯；恩曲他滨/丙酚替诺福韦；艾维雷韦/考比司他/恩曲他滨/丙酚替诺福韦；恩曲他滨/利匹韦林/丙酚替诺福韦；艾维雷韦/考比司他/恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯；恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯或丙酚替诺福韦。

富马酸替诺福韦二吡呋酯不应与阿德福韦酯联合给药（参见【药物相互作用】）。

HIV-1和HBV合并感染的患者

因存在HIV-1耐药风险，富马酸替诺福韦二吡呋酯仅可作为抗反转录病毒联合治疗方案的一部分用于HBV和HIV-1合并感染患者。所有HBV感染患者开始富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗前应进行HIV-1抗体检查。也建议所有HIV-1感染患者开始富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗前进行慢性乙肝的检查。

骨影响：

骨矿物质密度：HIV-1感染成年患者的临床试验中，和对照药物相比，富马酸替诺福韦二吡呋酯的骨矿物质密度（BMD）下降的程度略高、骨代谢的生化标记物升高，提示骨转换高于对照药物。富马酸替诺福韦二吡呋酯组受试者的血清甲状旁腺激素水平和1,25维生素D水平也更高（参见【不良反应】）。

在儿童和青少年受试者中开展评估富马酸替诺福韦二吡呋酯的临床试验。正常情况下，儿科患者的BMD快速上升。HIV-1感染受试者的年龄是12岁至不满18岁，骨影响与成年受试者接近，提示骨转换升高。和对照组相比，富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗的HIV-1感染儿科受试者，整个身体的BMD增量更低。在12岁至不满18岁的慢性乙型肝炎感染青少年受试者中观察到类似的趋势。所有儿科试验受试者的骨骼生长（身高）似乎都不受影响（参见【不良反应】）。

尚不明确富马酸替诺福韦二吡呋酯相关的BMD和生化标记物变化对骨骼长期健康和未来骨折风险的影响。在有病理性骨折或有骨硬化症或有骨流失风险的成人及12或12岁以上儿童患者中，应当考虑BMD。尽管没有对补充钙和维生素D的作用进行研究，但这样的补充可能对所有患者都有益。如果怀疑有骨异常，应当进行适当的会诊。

矿化缺陷：曾经报道过与使用富马酸替诺福韦二吡呋酯有关的骨软化症病例，与近端肾小管病变有关，表现为骨痛或者四肢痛，并可能造成骨折病例。（参见【不良反应】"上市后经验"）近端肾小管病变病例也有关节痛、肌肉疼痛或者无力的报告。具有肾功能不全危险的患者，含富马酸替诺福韦二吡呋酯的药物治疗期间，骨骼或者肌肉症状持续存在或者恶化，这时应该考虑继发于近端肾小管病变的低磷血症和骨软化症。（参见【注意事项】）

免疫重建炎性综合征：接受包括富马酸替诺福韦二吡呋酯在内抗反转录病毒联合治疗的HIV感染患者中，曾经报告过免疫重建炎性综合征。在抗反转录病毒联合治疗的初期，免疫系统应答的患者有可能对顽固性或残余的机会性感染（例如鸟结核分枝杆菌感染、巨细胞病毒、肺孢子菌肺炎（PCP），或结核）产生炎症性应答，对此有必要更进一步评价和治疗。

此外，曾有在免疫重建时发生自身免疫失调（例如格雷夫斯病、多肌炎和格林-巴利综合征）的报告，然而，发病的时间更多样化，也可能在开始治疗后数个月内发生。

早期病毒学失败：HIV感染受试者中的临床试验证明，与包含两种核苷反转录酶抑制剂和一种非核苷反转录酶抑制剂或一种HIV蛋白酶抑制剂的三联药物治疗方案相比，某些只包含三种核苷类反转录酶抑制剂（NRTI）的药物治疗方案总体上效用性较弱。尤其应考虑到已有早期病毒学失败和高耐药性的报告。因而应谨慎使用三联核苷治疗方案。对使用三联核苷类方案治疗的患者，应仔细监测并考虑改进疗法。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

美国妊娠分级B类：在大鼠和家兔中进行了生殖研究，根据体表面积比较的剂量最高分别为人的14倍和19倍，结果显示没有证据表明因为替诺福韦造成生育力受损害或对胚胎有伤害。然而，没有在妊娠妇女中进行过充分及有良好对照的研究。由于动物生殖研究并不是总能预测人的反应，因此应该在明确需要时才用于妊娠患者。

哺乳妇女：美国疾病控制和预防中心建议，HIV-1感染的妇女不应以母乳喂养她们的婴儿，以避免出生后HIV-1传播的风险。取五名HIV-1感染妇女产后一周内的乳汁标本，显示替诺福韦被分泌到人乳中。这种暴露对哺乳期婴儿的影响尚未明确。因为HIV-1传播和严重的不良反应都有可能在哺乳婴儿中发生，**所以母亲如果正在接受富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗，应当要求她们不要以母乳喂养。**

【儿童用药】

研究115中，106名HBeAg阴性（9%）和阳性（91%）12至18岁以下慢性HBV感染受试者随机接受富马酸替诺福韦二吡呋酯300mg（N=52）或安慰剂（N=54）双盲治疗72周。研究入选时，平均HBV DNA值为8.1$\log_{10}$拷贝/毫升，平均ALT值为101U/L。富马酸替诺福韦二吡呋酯组52名受试者中，20名核苷/核苷酸初治受试者，32名核苷/核苷酸经治受试者。32名核苷/核苷酸经治受试者中31人接受过拉米夫定治疗。72周时，富马酸替诺福韦二吡呋酯组88%（46/52）受试者和安慰剂组0%（0/54）受试者达HBV DNA<400拷贝/毫升（69IU/毫升）。基线时ALT异常的受试者中，富马酸替诺福韦二吡呋酯组74%（26/35）受试者在第72周时ALT复常，而安慰剂组为31%（13/42）受试者。富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗组1名受试者在研究前72周期间出现持续HBsAg转阴和抗HBs血清转换。富马酸替诺福韦二吡呋酯在12岁以下或体重低于35kg的慢性乙肝儿童患者中的安全性和有效性尚未确定。

【老年人用药】

富马酸替诺福韦二吡呋酯的临床试验没有入选足够数量的年满65岁或以上的受试者，无法判定他们的应答是否与较年轻的受试者的应答不同。一般而言，老年患者选择剂量应当谨慎，切记他们肝、肾、心功能下降，并发疾病或正在使用其他药物治疗的几率增加。

【药物相互作用】

去羟肌酐：富马酸替诺福韦二吡呋酯与去羟肌酐联合给药时应当谨慎，接受联合用药的患者应当密切监测与去羟肌酐有关的不良事件。在出现与去羟肌酐相关的不良反应的患者中，应当停用去羟肌酐。与富马酸替诺福韦二吡呋酯联合给药时，去羟肌酐的最大血清浓度（C_{max}）和血浆浓度时间曲线下面积（AUC）显著升高（参见【药代动力学】）。这种相互作用的机制尚未明确。较高的去羟肌酐浓度有可能导致与去羟肌酐有关的不良反应，包括胰腺炎和神经病变。在接受富马酸替诺福韦二吡呋酯和去羟肌酐每天400mg的患者中，观察到CD4⁺细胞计数下降。在体重>60kg的患者中，与富马酸替诺福韦二吡呋酯联用时，去羟肌酐肠溶剂的剂量应当减至每天250mg。在体重<60kg的患者中，与富马酸替诺福韦二吡呋酯联用时，去羟肌酐肠溶剂的剂量应当减至每天200mg。联合给药时，富马酸替诺福韦二吡呋酯和去羟肌酐肠溶剂可以在空腹状态下或与清淡食物（<400Kcal，20%脂肪）同时给药。如需查阅富马酸替诺福韦二吡呋酯和去羟肌酐联合用药的更多信息，请参考去羟肌酐的完整说明书。

HIV-1蛋白酶抑制剂：富马酸替诺福韦二吡呋酯能够降低阿扎那韦的AUC和C_{min}（参见【药代动力学】）。与富马酸替诺福韦二吡呋酯合用时，建议阿扎那韦300mg与利托那韦100mg同时给药。富马酸替诺福韦二吡呋酯不应该仅与阿扎那韦联用（没有同时联用利托那韦）。研究显示洛匹那韦/利托那韦、阿扎那韦联合利托那韦，地瑞那韦联合利托那韦，会升高替诺福韦的浓度（参见【药代动力学】）。富马酸替诺福韦二吡呋酯是P-糖蛋白（Pgp）和乳腺癌耐药蛋白（BCRP）转运体的底物。如果富马酸替诺福韦二吡呋酯与这些转运体的抑制剂联用，就会观察到富马酸替诺福韦二吡呋酯的吸收增加。接受富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗的患者，如果同时使用洛匹那韦/利托那韦、经利托那韦增强的阿扎那韦、或者经利托那韦增强的地瑞那韦，应该监测富马酸替诺福韦二吡呋酯的相关不良事件。如果患者出现富马酸替诺福韦二吡呋酯相关不良事件，应当停用富马酸替诺福韦二吡呋酯。

丙型肝炎抗病毒药物：富马酸替诺福韦二吡呋酯，索磷布韦/维帕他韦和来迪派韦/索磷布韦联合用药时，会增加替诺福韦的暴露量（参见【药代动力学】）。若患者合用富马酸替诺福韦二吡呋酯和索磷布韦/维帕他韦时，应监测富马酸替诺福韦二吡呋酯相关的不良反应。若患者合用富马酸替诺福韦二吡呋酯和来迪派韦/索磷布韦时，未使用HIV-1蛋白酶抑制剂/利托那韦或HIV-1蛋白酶抑制剂/考比司他药品组合，应监测富马酸替诺福韦二吡呋酯相关的不良反应。若患者合用富马酸替诺福韦二吡呋酯和来迪派韦/索磷布韦时，使用了HIV-1蛋白酶抑制剂/利托那韦或HIV-1蛋白酶抑制剂/考比司他药品组合，在此方案中替诺福韦浓度增加的安全性未得到确认，应考虑HCV或抗反转录病毒治疗替代方案。若需要联合用药，则应监测富马酸替诺福韦二吡呋酯的相关不良反应。

影响肾功能的药物：因为替诺福韦主要通过肾脏清除，所以富马酸替诺福韦二吡呋酯与能够导致肾功能减低或与肾小管主动清除竞争的药物合用，能够使替诺福韦的血清浓度升高和/或使其他经肾脏清除的药物浓度增高。此类药物包括但不限于阿德福韦酯、西多福韦、阿昔洛韦、伐昔洛韦、更昔洛韦、缬更昔洛韦、氨基糖苷类（例如庆大霉素）和大剂量或者多剂量的NSAIDs（参见【注意事项】）。富马酸替诺福韦二吡呋酯不应与阿德福韦酯联合给药治疗慢性乙肝。

【药物过量】

在高于富马酸替诺福韦二吡呋酯300mg治疗剂量时的临床经验很有限。研究901中，有8名受试者接受了持续28天的口服富马酸替诺福韦二吡呋酯600mg治疗。没有发生严重不良反应的报告。更高剂量可能产生的影响尚不清楚。如果发生服用过量，必须监测患者是否有中毒的证据，如有必要，应采用标准的支持性治疗方案。替诺福韦能够被血液透析有效清除，萃取系数大约为54%。富马酸替诺福韦二吡呋酯300mg单次给药后，一次4小时的血液透析大约能清除替诺福韦给药剂量的10%。

【药理毒理】

药理作用

作用机制：富马酸替诺福韦酯是一种一磷酸腺苷的开环核苷膦化二酯结构类似物。富马酸替诺福韦二吡呋酯首先需要经二酯的水解转化为替诺福韦，然后通过细胞酶的磷酸化形成二磷酸替诺福韦，可以终止 DNA的合成。二磷酸替诺福韦通过与天然底物5'-三磷酸脱氧腺苷竞争，并且在与 DNA整合后终止 DNA链，从而抑制HIV-1反转录酶和HBV反转录酶的活性。二磷酸替诺福韦对哺乳动物 DNA聚合酶α、β和线粒体 DNA聚合酶γ是弱抑制剂。

抗HIV活性

抗病毒活性：在淋巴母细胞系、原代单核细胞/巨噬细胞和外周血淋巴细胞中评估了替诺福韦抗实验室和临床分离HIV-1抗病毒活性。替诺福韦的EC_{50}（50%有效浓度）值在0.04μM至8.5μM之间。在替诺福韦与核苷反转录酶抑制剂（阿巴卡韦、去羟基苷、拉米夫定、司他夫定、扎西他滨、齐多夫定）、非核苷反转录酶抑制剂（地拉韦定、依非韦伦、奈韦拉平）、蛋白酶抑制剂（安普那韦、茚地那韦、奈非那韦、利托那韦、沙奎那韦）联合用药的研究中，替诺福韦没有拮抗作用。在细胞培养中替诺福韦对HIV-1的亚型A、B、C、D、E、F、G、O有抗病毒活性（EC_{50}值范围为：0.5μM至2.2μM），对HIV-2有因病毒株而异的活性（EC_{50}值范围为：1.6μM至5.5μM）。

耐药性：在细胞培养中挑选出了对替诺福韦敏感性降低的HIV-1分离病毒株。这些病毒的反转录酶都出现K65R突变，对替诺福韦的敏感性降低了2-4倍。此外，替诺福韦增加了HIV-1反转录酶的K70E取代，导致其对替诺福韦敏感性降低。在对未接受过治疗的受试者进行的研究903中（富马酸替诺福韦二吡呋酯+拉米夫定+依非韦伦与司他夫定+拉米夫定+依非韦伦），对144周内病毒学失败受试者中分离的病毒株进行了基因分析结果显示与依非韦伦和拉米夫定耐药有关的突变最为常见，两个治疗组之间没有差异。在所分析的患者分离病毒株中，富马酸替诺福韦二吡呋酯组中K65R突变的发生率为8/47（17%），司他夫定组为2/49（4%）。富马酸替诺福韦二吡呋酯组144周内病毒出现K65R的8名受试者中，有7名发生在治疗的前48周内，另1名发生在第96周。富马酸替诺福韦二吡呋酯组有1名受试者的分离病毒株发生K70E突变。该研究中没有发现其他导致对富马酸替诺福韦二吡呋酯耐药的突变。在对未经治疗的受试者进行的研究934中（富马酸替诺福韦二吡呋酯+恩曲他滨+依非韦伦与齐多夫定/拉米夫定+依非韦伦），对所有在第144周HIV-1 RNA>400拷贝/毫升确认病毒学应答失败的或提前终止治疗的受试者中分离出的HIV-1进行了基因型分析。结果显示出现依非韦伦耐药相关的突变最为常见，两个治疗组中相似。在所分析的受试者分离病毒株中，与恩曲他滨和拉米夫定耐药有关的M184V突变在富马酸替诺福韦二吡呋酯+恩曲他滨组发生频率为2/19，在齐多夫定/拉米夫定组为10/29。在持续144周的研究 934中，使用标准的基因型分析，没有在受试者的HIV-1中检测到K65R突变。

交叉耐药性：某些特定反转录酶抑制剂之间存在着交叉耐药性。由替诺福韦筛选出的K65R和K70E突变在一些接受阿巴卡韦或去羟基苷治疗的HIV-1感染受试者中也被筛选出来。含有这种突变的HIV分离病毒株对恩曲他滨和拉米夫定的敏感性下降。因此，在携有K65R或K70E突变的患者中可能发生对这些药物的交叉耐药。从20名平均出现3种与齐多夫定相关的反转录酶突变（M41L、D67N、K70R、L210W、T215Y/F、K219Q/E/N）的受试者中分离出的HIV-1病毒株显示，对替诺福韦的敏感性下降了3.1倍。在对接受过治疗的受试者进行的研究 902和907中（富马酸替诺福韦二吡呋酯+标准背景治疗（SBT）与安慰剂+标准背景治疗），第96周期间接受富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗发生病毒学失败的受试者有14/304（5%），对替诺福韦的敏感性下降超过1.4倍（中位值为2.7倍）。对在基线和失败时分离出的病毒株进行基因型分析的结果表明，HIV-1反转录酶基因中出现了K65R突变。在参加研究902和907的接受过治疗的受试者中，在基线病毒基因型（N=222）方面评价了患者对富马酸替诺福韦二吡呋酯的病毒学反应。在这些临床试验中，94%接受评价参与者的基线HIV-1分离病毒株表达了至少一种核苷反转录酶抑制剂（NRTI）突变。在基因亚型研究中，受试者病毒学反应与总体试验结果相似。几项探索性分析评价了特定突变和突变模式对病毒学结果的影响。因为存在大量的比较方式，所以没有进行统计学检验。富马酸替诺福韦二吡呋酯对先前存在的与齐多夫定耐药相关的突变（M41L、D67N、K70R、L210W、T215Y/F、或K219Q/E/N）呈现不同程度交叉耐药性，其程度与特定突变的数目与种类相关。接受富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗、出现3种或以上齐多夫定耐药相关突变（包含了M41L或L210W反转录酶突变）的HIV-1受试者对富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗的应答降低；然而与安慰剂相比，这些受试者应答仍显示改善。D67N、K70R、T215Y/F、K219Q/E/N突变的出现，似乎不影响对富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗的应答。病毒出现L74V取代基因突变但无齐多夫定耐药相关取代基因突变的受试者（N=8）对富马酸替诺福韦二吡呋酯应答下降。病毒表达Y115F（N=3）、Q151M（N=2）取代基因突变或T69插入基因突变（N=4）的受试者相关数据有限，所有受试者应答均下降。在试验方案规定的分析中，出现与阿巴卡韦/恩曲他滨/拉米夫定耐药相关的M184V突变的HIV-1受试者对富马酸替诺福韦二吡呋酯的病毒学应答没有降低。这些患者中HIV-1 RNA反应在第48周期间持续存在。

研究902和907表型分析：接受过治疗的受试者（N=100）基线HIV-1表型分析表明，基线病毒对富马酸替诺福韦二吡呋酯的敏感性和患者对富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗的应答之间存在相关性。（表9）按照基线富马酸替诺福韦二吡呋酯的敏感性总结了HIV-1 RNA的应答。

表9 第24周时HIV-1 RNA的应答，根据基线富马酸替诺福韦二吡呋酯的敏感性分组（意向治疗）[1]

基线富马酸替诺福韦二吡呋酯的敏感性[2]	HIV-1 RNA的变化[3]（N）
<1	-0.74（35）
>1且≤3	-0.56（49）
>3且≤4	-0.3（7）
>4	-0.12（9）

1.使用重组表型Antivirogram™检验（Virco）测定替诺福韦的敏感性。

2.相对于野生型耐药株敏感性的改变倍数。

3.在第24周期间HIV-1 RNA相对于基线值的平均变化（$DAVG_{24}$），单位为$\log_{10}$拷贝/毫升。

抗HBV活性

抗病毒活性：在HepG22.2.15细胞系中对替诺福韦抗HBV的抗病毒活性进行评估，替诺福韦的EC_{50}值在0.14~1.5μM之间，CC_{50}（50%细胞毒性浓度）值大于100μM。在细胞培养中研究替诺福韦与核苷类HBV反转录酶抑制剂恩替卡韦、拉米夫定和替比夫定，以及与核苷类HIV-1反转录酶抑制剂恩曲他滨联合用药的抗病毒活性，未观察到任何拮抗作用。

耐药性：对于研究0102、0103、0106、0108、0121和LOC114648中接受富马酸替诺福韦二吡呋酯单药治疗至少24周但在每研究年末时（或终止富马酸替诺福韦二吡呋酯单药治疗时）病毒血症HBV DNA仍大于或等于400拷贝/毫升（69IU/毫升）的受试者，用其治疗前和治疗期间配对的分离HBV反转录酶氨基酸序列（部分或全段序列）样本进行每年一次至384周的富马酸替诺福韦二吡呋酯累积基因型耐药评估。研究0102和0103核苷初治人群中，HBeAg阳性受试者基线病毒载量高于HBeAg阴性受试者，并且在富马酸替诺福韦二吡呋酯单药治疗末次给药时间点时仍呈现病毒血症受试者比率显著较高（分别为15%和5%）。仍呈现病毒血症受试者的HBV分离株显示有治疗期间出现的突变（表10）；但是，并未出现发生率高且与富马酸替诺福韦二吡呋酯耐药（基因型和表型分析）相关的特定突变。

表10 富马酸替诺福韦二吡呋酯各项HBV治疗试验中病毒血症受试者氨基酸突变

	代偿性肝病			失代偿性肝病（N=39）[4]
	核苷初治者（N=659）[1]	阿德福韦经治者（N=247）[2]	拉米夫定耐药者（N=136）[3]	
富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗末次时间点时存在病毒血症	63/659（9%）	37/247（15%）	9/136(7%)	7/39（18%）
治疗引发的氨基酸突变[5]	19[6]/43(44%)	11[7]/31（35%）	6[8]/8(75%)	3/5（60%）

1.研究0102（N=246）、0103（N=171）接受富马酸替诺福韦二吡呋酯达384周的核苷初治受试者。研究LOC114648（N=242）治疗48周的数据。

2.研究0102/0103（N=195）和0106（N=52）中阿德福韦酯经治、在将阿德福韦酯换为富马酸替诺福韦二吡呋酯后接受富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗达336周受试者。研究0106是一项已完成的为期168周的随机、双盲2期试验。

3.研究0121(N=136）中拉米夫定耐药受试者从拉米夫定换成富马酸替诺福韦二吡呋酯后接受富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗达96周。

4.研究0108中患有失代偿期肝病、接受富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗达48周的受试者（N=39）。

5.分母包括富马酸替诺福韦二吡呋酯单药治疗末次时间点时患有病毒血症并且具有可评价的配对基因型数据受试者。

6.18例受试者在研究0102和0103中治疗期间出现的氨基酸突变，其中5例受试者出现保守位点变化，13例受试者仅出现多态位点变化，8例受试者为一过性突变其突变在末次治疗时间点未能检测出。研究LOC114648中仅1例受试者富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗48周期间出现突变。

7.11名阿德福韦经治受试者出现治疗期间出现氨基酸突变，2例受试者出现保守位点变化，其中8名仅出现多态位点变化。

8.6名拉米夫定耐药受试者在研究0121治疗期间出现的氨基酸突变，其中3例受试者仅出现多态位点变化，3例受试者出现保守位点变化。

交叉耐药：在HBV核苷/核苷酸类似物反转录酶抑制剂之间观察到交叉耐药。基于细胞试验，拉米夫定和替比夫定耐药相关rtV173L、rtL180M和rtM204I/V突变的HBV病毒株对替诺福韦的敏感性为野生型病毒的0.7至3.4倍。rtL180M和rtM204I/V双突变后对替诺福韦的敏感性降低3.4倍。恩替卡韦耐药相关rtL180M、rtT184G、rtS202G/I、rtM204V和rtM250V突变的HBV病毒株对替诺福韦的敏感性为野生型病毒的0.6至6.9倍。阿德福韦耐药相关rtA181V和/或rtN236T突变的HBV病毒株对替诺福韦的敏感性为野生型病毒的2.9至10倍，携带rtA181T突变基因的病毒株对替诺福韦的敏感性为野生型病毒的0.9至1.5倍。研究0102、0103、0106、0108和0121中有152名受试者在开始接受富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗时HBV携带已知对HBV核苷/核苷酸类似物反转录酶抑制剂耐药的突变基因：14名携带阿德福韦耐药相关突变基因（rtA181S/T/V和/或rtN236T），135名携带拉米夫定耐药相关突变基因（rtM204I/V），3名携带阿德福韦和拉米夫定耐药相关突变基因。随访至富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗384周后，10/14名阿德福韦耐药HBV受试者、124/135名拉米夫定耐药HBV受试者和2/3名阿德福韦和拉米夫定耐药HBV受试者均达到并维持病毒抑制（HBV DNA小于400拷贝数/毫升［69IU/毫升］）。3/5名携带rtA181T/V和rtN236T突变病毒的受试者仍有病毒血症。

毒理研究

遗传毒性：富马酸替诺福韦二吡呋酯在体外小鼠淋巴试验中能导致基因突变，在Ames试验中结果为阴性。在一项体内小鼠微核试验中，富马酸替诺福韦二吡呋酯对雄性小鼠给药结果为阴性。

生殖毒性：根据体表面积比较，在大鼠中以相当于人10倍的剂量给予富马酸替诺福韦二吡呋酯，雄性大鼠在交配前连续28天给予药物、雌性大鼠在交配前15天到妊娠第7天连续给药，结果显示富马酸替诺福韦二吡呋酯对生育能力、交配行为和早期胚胎发育均未见影响。然而，在雌性大鼠中出现发情周期的改变。

致癌性：在小鼠和大鼠中进行了富马酸替诺福韦二吡呋酯的长期经口给药致癌性研究，暴露水平最高大约分别为人体HIV-1感染治疗剂量的16倍（小鼠）和5倍（大鼠）。雌性小鼠在高剂量下（暴露水平比人高16倍）肝脏腺瘤增加。大鼠最高暴露水平是人治疗剂量5倍时，未见致癌性。

其它毒性：在毒理学研究中，以大于或等于6倍的人体暴露水平（以AUC计）对大鼠、犬、猴给予替诺福韦和富马酸替诺福韦二吡呋酯，出现了骨毒性。在猴中，骨毒性被诊断为骨软化症。在猴中，替诺福韦减量或停用后，骨软化症呈现出可逆性。在大鼠和犬中，骨毒性表现为骨矿物质密度降低。骨毒性的潜在机制未知。在4种动物中发现了肾毒性的证据。在这些动物中，观察到了不同程度的血清肌酐、尿素氮、糖尿、蛋白尿、磷酸盐尿、和/或钙尿增加以及血磷降低。这些毒性是在比人高2~20倍的暴露水平（以AUC计）下观察到的。肾脏异常尤其是磷酸盐尿与骨毒性的关系未知。

【药代动力学】

在健康志愿者和HIV-1感染者中评估了富马酸替诺福韦二吡呋酯的药代动力学。这些人群中替诺福韦的药代动力学相似。

吸收：富马酸替诺福韦二吡呋酯是活性成分替诺福韦的水溶性双酯前体药物。在空腹服用富马酸替诺福韦二吡呋酯的受试者中，替诺福韦的口服生物利用度大约为25%。在空腹状态下，HIV-1感染受试者单次口服富马酸替诺福韦二吡呋酯300mg，在1.0±0.4小时内达到最高血清浓度（C_{max}）。C_{max}和AUC值分别是296±90ng/毫升和2287±685ng·小时/毫升。中国健康志愿者空腹单次口服富马酸替诺福韦二吡呋酯300mg后，0.75小时达平均血清峰浓度（C_{max}）。C_{max}和AUCτ值分别为249ng/毫升和2541 ng·hr/毫升。中国健康志愿者空腹富马酸替诺福韦二吡呋酯300mg多次口服给药后，C_{max}和AUCτ

1.受试者接受富马酸替诺福韦二吡呋酯300mg每日一次
2.升高=↑；降低=↓；无影响=   ；NC=未计算
3.Reyataz处方信息
4.Prezista处方信息
5.数据来自同时给药来迪派韦/索磷布韦。错开给药（间隔12小时）得到类似结果。
6.以阿扎那韦/利托那韦+恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯给药条件下基于暴露量的比较。
7.以地瑞那韦/利托那韦+恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯给药条件下基于暴露量的比较。
8.对依法韦伦/恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯与来迪派韦/索磷布韦联合用药进行的研究。
9.对恩曲他滨/利匹韦林/富马酸替诺福韦二吡呋酯与来迪派韦/索磷布韦联合用药进行的研究。
10.对恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯+度鲁特韦与来迪派韦/索磷布韦联合用药进行的研究。
11.对依非韦伦/恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯与索磷布韦联合用药进行的研究。
12.以阿扎那韦/利托那韦+恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯形式给药时基于暴露量的比较。
13.以地瑞那韦/利托那韦+恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯形式给药时下基于暴露量的比较。
14.对依非韦伦/恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯与索磷布韦/维帕他韦联合用药进行的研究。
15.对艾维雷韦/考比司他/恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯与索磷布韦/维帕他韦联合用药进行的研究。
16.对利匹韦林/恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯与索磷布韦/维帕他韦联合用药进行的研究。
17.以雷特格韦+恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯形式给药。
18.Aptivus处方信息。

使用替诺福韦二吡呋酯时未见对下列合用药物药代动力学参数的影响：阿巴卡韦、去羟肌苷（分散片）、恩曲他滨、恩替卡韦和拉米夫定。

表11 在不同肾功能级别的患者中替诺福韦*的药代动力学参数（均值±标准差）

基线肌酐清除率（毫升/分钟）	>80（N=3）	50-80（N=10）	30-49（N=8）	12-29（N=11）
C_{max}（g/毫升）	0.34±0.03	0.33±0.06	0.37±0.16	0.60±0.19
$AUC_{0-\infty}$（g·hr/毫升）	2.18±0.26	3.06±0.93	6.01±2.50	15.98±7.22
CL/F（毫升/分钟）	1043.7±115.4	807.7±279.2	444.4±209.8	177.0±97.1
清除率（毫升/分钟）	243.5±33.3	168.6±27.5	100.6±27.5	43.0±31.2

表12 药物相互作用：存在合用药物时，替诺福韦的药代动力学参数变化[1]

合用药物	合用药物剂量（mg）	N	%替诺福韦药代动力学参数的变化[2]（90%CI）		
			C_{max}	AUC	C_{min}
阿扎那韦[3]	400每日一次×14天	33	↑14（↑8至↑20）	↑24（↑21至↑28）	↑22（↑15至↑30）
阿扎那韦/利托那韦[3]	300/100每日一次	12	↑34（↑20至↑51）	↑37（↑30至↑45）	↑29（↑21至↑36）
地瑞那韦/利托那韦[4]	300/100每日两次	12	↑24 [illegible]	↑22 [illegible]	↑37（↑19至↑57）
茚地那韦	800每日三次×7天	13	↑14 [illegible]	⇔	⇔
来迪派韦/索磷布韦	90/400每日1次×10天	24	↑47（↑37至↑58）	↑35（↑29至↑42）	↑47（↑38至↑57）
来迪派韦/索磷布韦[5,7]		23	↑64（↑54至↑74）	↑50（↑42至↑59）	↑59（↑49至↑70）
来迪派韦/索磷布韦[8]	90/400每日1次×14天	15	↑79（↑56至↑104）	↑98（↑77至↑123）	↑163（↑132至↑197）
来迪派韦/索磷布韦[9]	90/400每日1次×10天	14	↑32（↑25至↑39）	↑40（↑31至↑50）	↑91（↑74至↑110）
来迪派韦/索磷布韦[10]	90/400每日1次×10天	29	↑61（↑51至↑72）	↑65（↑59至↑71）	↑115（↑105至↑126）
洛匹那韦/利托那韦	400/100每日两次×14天	24	⇔	↑32（↑25至↑38）	↑51（↑37至↑66）
沙奎那韦/利托那韦	1000/100每日两次×14天	35	⇔	⇔	↑23（↑16至↑30）
索磷布韦[11]	400单剂量	16	↑25（↑8至↑45）	⇔	⇔
索磷布韦/维帕他韦[12]	400/100每日一次	24	↑55（↑43至↑68）	↑30（↑24至↑36）	↑39（↑31至↑48）
索磷布韦/维帕他韦[13]	400/100每日一次	29	↑55 [illegible]	↑39（↑33至↑44）	↑52（↑45至↑59）
索磷布韦/维帕他韦[14]	400/100每日一次	15	↑77（↑53至↑104）	↑81（↑68至↑94）	↑121（↑100至↑143）
索磷布韦/维帕他韦[15]	400/100每日一次	24	↑36（↑25至↑47）	↑35（↑29至↑42）	↑45（↑39至↑51）
索磷布韦/维帕他韦[16]	400/100每日一次	24	↑44（↑33至↑55）	↑40（↑34至↑46）	↑84（↑76至↑92）
索磷布韦/维帕他韦[17]	400/100每日一次	30	↑46（↑39至↑54）	↑40（↑34至↑45）	↑70（↑61至↑79）
他克莫司	0.05mg/kg每日两次×7天	21	↑13（↑1至↑27）	⇔	⇔
替拉那韦/利托那韦[10]	500/100每日两次	22	↓23（↓32至↓13）	↓2（↓9至↑5）	↑7（↓2至↑17）
	750/200每日两次（23剂）	20	↓38（↓46至↓29）	↑2（↓6至↑10）	↑14（↑1至↑27）

1.升高=↑;降低=↓;无影响=   ;NA=不适用
2.REYATAZ处方信息
3.在HIV感染受试者中，将富马酸替诺福韦二吡呋酯加入阿扎那韦300mg＋利托那韦100mg，结果显示阿扎那韦的AUC和C_{min}值分别比阿扎那韦400mg单用时所观测值高2.3倍和4倍。
4.Prezista处方信息
5.Videx肠溶制剂处方信息。受试者服用去羟肌酐肠溶胶囊。
6.373kcal，8.2g脂肪。
7.与空腹单独服用去羟肌酐肠溶胶囊400mg相比
8.因为预计不会出现临床相关的AUC和C_{min}增加，所以富马酸替诺福韦二吡呋酯和以利托那韦增强的沙奎那韦联合用药时，无须调整剂量。
9.Aptivus处方信息。
【贮藏】密封，30°C以下干燥处保存。
【包装】PVC/PE/PVDC复合硬片与药用铝箔泡罩包装，外套聚酯/铝/聚乙烯药品包装用复合袋，10片/板×1板/盒，10片/板×3板/盒。
【有效期】24个月
【执行标准】YBH00712019
【批准文号】国药准字H20193087
【生产企业】
企业名称：海思科制药（眉山）有限公司
生产地址：四川省眉山市经济开发区东区顺江大道南段53号
邮政编码：620000
电话号码：028-38787378
传真号码：028-38787272
网 址：www.haisco.com
上市许可持有人：四川海思科制药有限公司
注册地址：成都市温江区海峡两岸科技产业开发园百利路136号

1.受试者接受富马酸替诺福韦二吡呋酯300mg每日一次
2.升高=↑；降低=↓；无影响=⇔；NC=未计算
3.Reyataz处方信息
4.Prezista处方信息
5.数据来自同时给药来迪派韦/索磷布韦。错开给药（间隔12小时）得到类似结果。
6.以阿扎那韦/利托那韦+恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯给药条件下基于暴露量的比较。
7.以地瑞那韦/利托那韦+恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯给药条件下基于暴露量的比较。
8.对依法韦伦/恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯与来迪派韦/索磷布韦联合用药进行的研究。
9.对恩曲他滨/利匹韦林/富马酸替诺福韦二吡呋酯与来迪派韦/索磷布韦联合用药进行的研究。
10.对恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯+度鲁特韦与来迪派韦/索磷布韦联合用药进行的研究。
11.对依非韦伦/恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯与索磷布韦联合用药进行的研究。
12.以阿扎那韦/利托那韦+恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯形式给药时基于暴露量的比较。
13.以地瑞那韦/利托那韦+恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯形式给药时下基于暴露量的比较。
14.对依非韦伦/恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯与索磷布韦/维帕他韦联合用药进行的研究。
15.对艾维雷韦/考比司他/恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯与索磷布韦/维帕他韦联合用药进行的研究。
16.对利匹韦林/恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯与索磷布韦/维帕他韦联合用药进行的研究。
17.以雷特格韦+恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯形式给药。
18.Aptivus处方信息。

使用替诺福韦二吡呋酯时未见对下列合用药物药代动力学参数的影响：阿巴卡韦、去羟肌苷（分散片）、恩曲他滨、恩替卡韦和拉米夫定。

表13 药物相互作用：存在富马酸替诺福韦二吡呋酯时，合用药物的药代动力学参数的变化

合用药物	合用药物剂量（mg）	N	合用药物药代动力学参数的变化百分比（90%可信区间）[1]		
			C_{max}	AUC	C_{min}
阿巴卡韦	300一次	8	↑12（↓1至↑26）	⇔	NA
阿扎那韦[2]	400每天1次×14天	34	↓21（↓27至↓14）	↓25（↓30至↓19）	↓40（↓48至↓32）
阿扎那韦[2]	阿扎那韦/利托那韦 300/100每天1次×42天	10	↓28（↓50至↑5）	↓25[3]（↓42至↓3）	↓23[3]（↓46至↑10）
地瑞那韦[4]	地瑞那韦/利托那韦 300/100mg每天1次	12	↑16（↓6至↑42）	↑21（↓5至↑54）	↑24（↓10至↑69）
去羟肌酐[5]	250一次 同时服用富马酸替诺福韦二吡呋酯和清淡饮食[6]	33	↓20[7]（↓32至↓7）	⇔[6]	NA
恩曲他滨	200每天1次×7天	17	⇔	⇔	↑20（↑12至↑29）
恩替卡韦	1mg每天1次×10天	28	⇔	↑13（↑11至↑15）	⇔
茚地那韦	800每天3次×7天	12	↓11（↓30至↑12）	⇔	⇔
拉米夫定	150每天2次×7天	15	↓24（↓34至↓12）	⇔	⇔
洛匹那韦 利托那韦	洛匹那韦/利托那韦 400/100 每天2次×14天	24	⇔ ⇔	⇔ ⇔	⇔ ⇔
沙奎那韦 利托那韦	洛匹那韦/利托那韦 1000/100 每天2次×14天	32	↑22（↑6至↑41） ⇔	↑29[8]（↑12至↑48） ⇔	↑47[8]（↑23至↑76） ↑23（↑3至↑46）
他克莫司	0.05mg/kg每天2次×7天	21	⇔	⇔	⇔
替拉那韦[9]	替拉那韦/利托那韦 500/100每天2次	22	↓17（↓26至↓6）	↓18（↓25至↓9）	↓21（↓30至↓10）
	替拉那韦/利托那韦 750/200 每天2次（23次剂量）	20	↓11（↓16至↓4）	↓9（↓15至↓3）	↓12（↓22至0）

1.升高=↑;降低=↓;无影响=⇔;NA=不适用
2.REYATAZ处方信息
3.在HIV感染受试者中，将富马酸替诺福韦二吡呋酯加入阿扎那韦300mg＋利托那韦100mg，结果显示阿扎那韦的AUC和C_{min}值分别比阿扎那韦400mg单用时所观测值高2.3倍和4倍。
4.Prezista处方信息
5.Videx肠溶制剂处方信息。受试者服用去羟肌酐肠溶胶囊。
6.373kcal，8.2g脂肪。
7.与空腹单独服用去羟肌酐肠溶胶囊400mg相比
8.因为预计不会出现临床相关的AUC和C_{min}增加，所以富马酸替诺福韦二吡呋酯和以利托那韦增强的沙奎那韦联合用药时，无须调整剂量。
9.Aptivus处方信息。

【贮藏】

密封，30°C以下干燥处保存。

【包装】

PVC/PE/PVDC复合硬片与药用铝箔泡罩包装，外套聚酯/铝/聚乙烯药品包装用复合袋，10片/板×1板/盒，10片/板×3板/盒。

【有效期】

24个月

【执行标准】

YBH00712019

【批准文号】

国药准字H20193087

【生产企业】

企业名称：海思科制药（眉山）有限公司
生产地址：四川省眉山市经济开发区东区顺江大道南段53号
邮政编码：620000
电话号码：028-38787378
传真号码：028-38787272
药物警戒热线电话：400-888-7653
网 址：www.haisco.com
上市许可持有人：四川海思科制药有限公司
注册地址：成都市温江区海峡两岸科技产业开发园百利路136号