

核准日期:2018年12月17日

修改日期:2022年07月29日 2024年11月25日

代韦®

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】

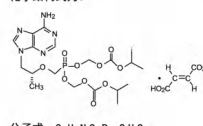
通用名称:富马酸替诺福韦二吡呋酯片

英文名称:Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets

汉语拼音:Fumasuan Tīnǎofúwēi® erbífúzhǐ Pīàn

【成份】

本品主要成份为富马酸替诺福韦二吡呋酯,其化学名称为:9-[(R)-2-[[[双[[[(异丙氧基氨基)氨基]甲氧基]氧磷基]甲氧基]-丙基]噁唑啉]富马酸盐(1:1)。



分子式: C₁₈H₂₄N₄O₁₀P₂ · C₄H₄O₄

分子量: 635.52

【性状】

本品为薄膜衣片,除去包衣后显白色或类白色。

【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逆转录病毒药物联用,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:

- 依非韦林/恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯
- 利韦韦林/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
- 艾维鲁韦/考比司他/恩曲他滨/丙酚替诺福韦
- 恩曲他滨/利韦韦林/丙酚替诺福韦
- 艾维鲁韦/考比司他/恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯

在肌酐清除率<10毫升/分钟的反血清学患者中,尚未对替诺福韦的药代动力学进行评估,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】)
新发带状疱疹的侵袭。(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】)
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慢性乙肝患者中进行过评价。故不能将在某种肝病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比较,可能无法观察到实际观察到的发生率。

肾功能密度的变化。
研究903A组的HIV-1感染成年受试者,与接受齐他夫定+拉米夫定+依非韦林的受试者相比(-1.0,-2.4+/-4.6),接受富马酸替诺福韦二吡呋酯+齐他夫定+依非韦林治疗的受试者第144周腰椎BMD较基线下降的百分比均值明显更高(-2.2%±3.9%)。

成人HIV-1感染患者临床试验
临床数据: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药治疗或其他抗逆转录病毒药联合治疗。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生最常见不良反应(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 and 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片,或齐他夫定(N=301)与拉米夫定和非齐林联合治疗(研究903),其中最常见的不不良反应为轻度至中度的胃肠道事件和头痛。

轻度不良事件(1级)很常见,两组的发生率相似,包括头痛、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—治疗组中发生率≥5%且经筛选的治疗期间出现的不良反应(2-4级) (0-144周)

	TFV+3TC+EFV (N=299)	4dI+3TC+EFV (N=301)
全身		
头痛	14%	11%
腹泻	12%	12%
恶心	8%	7%
疼痛	7%	12%
抑郁	6%	6%
乏力	6%	3%
疲劳	5%	5%
失眠	11%	13%
心悸	6%	1%
消化不良	4%	2%
便秘	3%	2%
寒战	3%	2%
肌肉疼痛	3%	2%
腹痛	3%	2%
口干	3%	2%
嗜睡	3%	2%
头晕	3%	2%
流感样症状	1%	0%
皮疹	8%	7%
背痛	2%	2%
腹痛	2%	2%
头痛	11%	10%
腹泻	11%	10%
恶心	7%	7%
疼痛	7%	7%
抑郁	6%	6%
乏力	6%	3%
疲劳	5%	5%
失眠	11%	13%
心悸	6%	1%
消化不良	4%	2%
便秘	3%	2%
寒战	3%	2%
肌肉疼痛	3%	2%
腹痛	3%	2%
口干	3%	2%
嗜睡	3%	2%
头晕	3%	2%
流感样症状	1%	0%
皮疹	8%	7%
背痛	2%	2%
腹痛	2%	2%
头痛	11%	10%
腹泻	11%	10%
恶心	7%	7%
疼痛	7%	7%
抑郁	6%	6%
乏力	6%	3%
疲劳	5%	5%
失眠	11%	13%
心悸	6%	1%
消化不良	4%	2%
便秘	3%	2%
寒战	3%	2%
肌肉疼痛	3%	2%
腹痛	3%	2%
口干	3%	2%
嗜睡	3%	2%
头晕	3%	2%
流感样症状	1%	0%
皮疹	8%	7%
背痛	2%	2%
腹痛	2%	2%
头痛	11%	10%
腹泻	11%	10%
恶心	7%	7%
疼痛	7%	7%
抑郁	6%	6%
乏力	6%	3%
疲劳	5%	5%
失眠	11%	13%
心悸	6%	1%
消化不良	4%	2%
便秘	3%	2%
寒战	3%	2%
肌肉疼痛	3%	2%
腹痛	3%	2%
口干	3%	2%
嗜睡	3%	2%
头晕	3%	2%
流感样症状	1%	0%
皮疹	8%	7%
背痛	2%	2%
腹痛	2%	2%
头痛	11%	10%
腹泻	11%	10%
恶心	7%	7%
疼痛	7%	7%
抑郁	6%	6%
乏力	6%	3%
疲劳	5%	5%
失眠	11%	13%
心悸	6%	1%
消化不良	4%	2%
便秘	3%	2%
寒战	3%	2%
肌肉疼痛	3%	2%
腹痛	3%	2%
口干	3%	2%
嗜睡	3%	2%
头晕	3%	2%
流感样症状	1%	0%
皮疹	8%	7%
背痛	2%	2%
腹痛	2%	2%
头痛	11%	10%
腹泻	11%	10%
恶心	7%	7%
疼痛	7%	7%
抑郁	6%	6%
乏力	6%	3%
疲劳	5%	5%
失眠	11%	13%
心悸	6%	1%
消化不良	4%	2%
便秘	3%	2%
寒战	3%	2%
肌肉疼痛	3%	2%
腹痛	3%	2%
口干	3%	2%
嗜睡	3%	2%
头晕	3%	2%
流感样症状	1%	0%
皮疹	8%	7%
背痛	2%	2%
腹痛	2%	2%
头痛	11%	10%
腹泻	11%	10%
恶心	7%	7%
疼痛	7%	7%
抑郁	6%	6%
乏力	6%	3%
疲劳	5%	5%
失眠	11%	13%
心悸	6%	1%
消化不良	4%	2%
便秘	3%	2%
寒战	3%	2%
肌肉疼痛	3%	2%
腹痛	3%	2%
口干	3%	2%
嗜睡	3%	2%
头晕	3%	2%
流感样症状	1%	0%
皮疹	8%	7%
背痛	2%	2%
腹痛	2%	2%
头痛	11%	10%
腹泻	11%	10%
恶心	7%	7%
疼痛	7%	7%
抑郁	6%	6%
乏力	6%	3%
疲劳	5%	5%
失眠	11%	13%
心悸	6%	1%
消化不良	4%	2%
便秘	3%	2%
寒战	3%	2%
肌肉疼痛	3%	2%
腹痛	3%	2%
口干	3%	2%
嗜睡	3%	2%
头晕	3%	2%
流感样症状	1%	0%
皮疹	8%	7%
背痛	2%	2%
腹痛	2%	2%
头痛	11%	10%
腹泻	11%	10%
恶心	7%	7%
疼痛	7%	7%
抑郁	6%	6%
乏力	6%	3%
疲劳	5%	5%
失眠	11%	13%
心悸	6%	1%
消化不良	4%	2%
便秘	3%	2%
寒战	3%	2%
肌肉疼痛	3%	2%
腹痛	3%	2%
口干	3%	2%
嗜睡	3%	2%
头晕	3%	2%
流感样症状	1%	0%
皮疹	8%	7%
背痛	2%	2%
腹痛	2%	2%
头痛	11%	10%
腹泻	11%	10%
恶心	7%	7%
疼痛	7%	7%
抑郁	6%	6%
乏力	6%	3%
疲劳	5%	5%
失眠	11%	13%
心悸	6%	1%
消化不良	4%	2%
便秘	3%	2%
寒战	3%	2%
肌肉疼痛	3%	2%
腹痛	3%	2%
口干	3%	2%
嗜睡	3%	2%
头晕	3%	2%
流感样症状	1%	0%
皮疹	8%	7%
背痛	2%	2%
腹痛	2%	2%
头痛	11%	10%
腹泻	11%	10%
恶心	7%	7%
疼痛	7%	7%
抑郁	6%	6%
乏力	6%	3%
疲劳	5%	5%
失眠	11%	13%
心悸	6%	1%
消化不良	4%	2%
便秘	3%	2%
寒战	3%	2%
肌肉疼痛	3%	2%
腹痛	3%	2%
口干	3%	2%
嗜睡	3%	2%
头晕	3%	2%
流感样症状	1%	0%
皮疹	8%	7%
背痛	2%	2%
腹痛	2%	2%
头痛	11%	10%
腹泻	11%	10%
恶心	7%	7%
疼痛	7%	7%
抑郁	6%	6%
乏力	6%	3%
疲劳	5%	5%
失眠	11%	13%
心悸	6%	1%
消化不良	4%	2%
便秘	3%	2%
寒战	3%	2%
肌肉疼痛	3%	2%
腹痛	3%	2%
口干	3%	2%
嗜睡	3%	2%
头晕	3%	2%
流感样症状	1%	0%
皮疹	8%	7%
背痛	2%	2%
腹痛	2%	2%
头痛	11%	10%
腹泻	11%	10%
恶心	7%	7%
疼痛	7%	7%
抑郁	6%	6%
乏力	6%	3%
疲劳	5%	5%
失眠	11%	13%
心悸	6%	1%
消化不良	4%	2%
便秘	3%	2%
寒战	3%	2%
肌肉疼痛	3%	2%
腹痛	3%	2%
口干	3%	2%
嗜睡	3%	2%
头晕	3%	2%
流感样症状	1%	0%
皮疹	8%	7%
背痛	2%	2%
腹痛	2%	2%
头痛	11%	10%
腹泻	11%	10%
恶心	7%	7%
疼痛	7%	7%
抑郁	6%	6%
乏力	6%	3%
疲劳	5%	5%
失眠	11%	13%
心悸	6%	1%
消化不良	4%	2%
便秘	3%	2%
寒战	3%	2%
肌肉疼痛	3%	2%
腹痛	3%	2%
口干	3%	2%
嗜睡	3%	2%
头晕	3%	2%
流感样症状	1%	0%
皮疹	8%	7%
背痛	2%	2%
腹痛	2%	2%
头痛	11%	10%
腹泻	11%	10%
恶心	7%	7%
疼痛	7%	7%
抑郁	6%	6%
乏力	6%	3%
疲劳	5%	5%
失眠	11%	13%
心悸	6%	1%
消化不良	4%	2%
便秘	3%	2%
寒战	3%	2%
肌肉疼痛	3%	2%
腹痛	3%	2%
口干	3%	2%
嗜睡	3%	2%
头晕	3%	2%
流感样症状	1%	0%
皮疹	8%	7%
背痛	2%	2%
腹痛	2%	2%
头痛	11%	10%
腹泻	11%	10%
恶心	7%	7%
疼痛	7%	7%
抑郁	6%	6%
乏力	6%	3%
疲劳	5%	5%
失眠	11%	13%
心悸	6%	1%
消化不良	4%	2%
便秘	3%	2%
寒战	3%	2%
肌肉疼痛	3%	2%
腹痛	3%	2%
口干	3%	2%
嗜睡	3%	2%
头晕	3%	2%
流感样症状	1%	0%
皮疹	8%	7%
背痛	2%	2%
腹痛	2%	2%
头痛	11%	10%
腹泻	11%	10%
恶心	7%	7%
疼痛	7%	7%
抑郁	6%	6%
乏力	6%	3%
疲劳	5%	5%
失眠	11%	13%
心悸	6%	1%
消化不良	4%	2%
便秘	3%	2%
寒战	3%	2%
肌肉疼痛	3%	2%
腹痛	3%	2%
口干	3%	2%
嗜睡	3%	2%
头晕	3%	2%
流感样症状	1%	0%
皮疹	8%	7%
背痛	2%	2%
腹痛	2%	2%
头痛	11%	10%
腹泻	11%	10%
恶心	7%	7%
疼痛	7%	7%
抑郁	6%	6%
乏力	6%	3%
疲劳	5%	5%
失眠	11%	13%
心悸	6%	1%
消化不良	4%	2%
便秘	3%	2%
寒战	3%	2%
肌肉疼痛	3%	2%
腹痛	3%	2%
口干	3%	2%
嗜睡	3%	2%
头晕	3%	2%
流感样症状	1%	0%
皮疹	8%	7%
背痛	2%	2%
腹痛	2%	2%
头痛	11%	10%
腹泻	11%	10%
恶心	7%	7%
疼痛	7%	7%
抑郁	6%	6%
乏力	6%	3%
疲劳	5%	5%
失眠	11%	13%
心悸	6%	1%
消化不良	4%	2%
便秘	3%	2%
寒战	3%	2%
肌肉疼痛	3%	2%
腹痛	3%	2%
口干	3%	2%
嗜睡	3%	2%
头晕	3%	2%
流感样症状	1%	0%
皮疹	8%	7%
背痛	2%	2%
腹痛	2%	2%
头痛	11%	10%
腹泻	11%	10%
恶心	7%	7%
疼痛	7%	7%
抑郁	6%	6%
乏力	6%	3%
疲劳	5%	5%
失眠	11%	13%
心悸	6%	1%
消化不良	4%	2%
便秘	3%	2%
寒战	3%	2%
肌肉疼痛	3%	2%
腹痛	3%	2%
口干	3%	2%
嗜睡	3%	2%
头晕	3%	2%
流感样症状	1%	0%
皮疹	8%	7%
背痛	2%	2%
腹痛	2%	2%
头痛	11%	10%
腹泻	11%	10%
恶心	7%	7%
疼痛	7%	7%
抑郁	6%	6%
乏力	6%	3%
疲劳	5%	5%
失眠	11%	13%
心悸	6%	1%
消化不良	4%	2%
便秘	3%	2%
寒战	3%	2%
肌肉疼痛	3%	2%
腹痛	3%	2%
口干	3%	2%
嗜睡	3%	2%
头晕	3%	

经过144周治疗，富马酸替诺福韦二吡呋酯组有11名受试者、司他夫定组有9名受试者出现新的ODC4不良事件。

研究94:拉米夫定+依非韦韦比较

研究94是一项随机、开放标签、活性药物对照的多中心试验，在511例未接受过抗反转录病毒治疗的受试者中，对恩曲他滨+富马酸替诺福韦二吡呋酯与非韦韦联合用药，与齐多夫定/拉米夫定固定剂量复方制剂与非韦韦联合用药进行比较，报告了144周期间的数据。试验第90周至第144周期间，受试者接受恩曲他滨和富马酸替诺福韦二吡呋酯固定剂量复方制剂与非韦韦联合治疗。受试者中平均年龄为38岁（范围为18–80），86%为男性，59%为白人，23%为黑人。基线CD4+细胞计数平均值为245个细胞/mm³（范围为2–1191），基线血浆HIV-1 RNA中位值是5.01log¹⁰拷贝/毫升（范围为3.56–6.54）。根据基线CD4+细胞计数（≥200个细胞/mm³）对受试者进行分层；41%受试者CD4+细胞计数<200个细胞/mm³，51%受试者基线病毒载量>100,000拷贝/毫升。基线无依非韦韦耐药受试者在48周和144周时的治疗结果见表10。

结果	0-24周		0-48周		0-144周	
	替诺福韦+依非韦韦 (N=368)	恩曲他滨+替诺福韦 (N=182)	替诺福韦+依非韦韦 (N=368)	恩曲他滨+替诺福韦 (N=182)	替诺福韦+依非韦韦 (N=370)	恩曲他滨+替诺福韦 (N=177)
HIV-1 RNA <400拷贝/毫升 (95% CI)	40%	11%	28%	20%	42%	28%
血清HBeAg转阴	6%	6%	21%	23%	24%	23%
血清HBsAg转阴	3%	3%	5%	5%	5%	5%
血清HBV DNA转阴	2%	2%	5%	5%	1%	1%

- 分别为第24周和第48周HIV-1 RNA<400拷贝/毫升和没有中止先前研究药物的受试者。
- 分别为第24周和第48周HIV-1 RNA>400拷贝/毫升发生失败或退出HIV-1 RNA没有失败的受试者。
- 包括失访、受试者中途退出、依从性不良、违反方案以及其他原因。

与非韦韦组相比，治疗24周时的富马酸替诺福韦二吡呋酯受试者HIV-1 RNA<50拷贝/毫升的比例较高（分别为19%和1%）。至第24周，富马酸替诺福韦二吡呋酯组CD4+细胞计数平均变化为+11个细胞/mm³，安慰剂组为-5个细胞/mm³。在第48周，富马酸替诺福韦二吡呋酯组CD4+细胞计数平均变化为+4个细胞/mm³。根据基线CD4+细胞计数（≥200个细胞/mm³）对受试者进行分层；41%受试者CD4+细胞计数<200个细胞/mm³，51%受试者基线病毒载量>100,000拷贝/毫升。基线无依非韦韦耐药受试者在48周和144周时的治疗结果见表10。

结果	第48周		第144周	
	FTC +3TC +EFV (N=246)	A1T 3TC +EFV (N=242)	FTC +3TC +EFV (N=222)	A1T 3TC +EFV (N=222)
完全应答率*	64%	75%	71%	58%
血清HBsAg转阴	3%	4%	3%	5%
血清HBeAg转阴	0%	3%	3%	5%
血清HBV DNA转阴	1%	1%	1%	1%
血清HBsAg转阴	1%	1%	1%	1%
血清HBeAg转阴	4%	9%	3%	12%
血清HBV DNA转阴	1%	1%	2%	2%

- 作为第48周或第96周期间的应答者（HIV-1 RNA<400拷贝/毫升）但不再继续接受治疗的受试者不在分析范围内。
- 在48周和144周期间的受试者达到并维持经确认的HIV-1 RNA<400拷贝/毫升的水平。
- 包括在48周和144周期间确认的病毒反弹和不能达到<400拷贝/毫升的水平。
- 包括失访、受试者中途退出、依从性不良、违反方案以及其他原因。

截至48周时，恩曲他滨+富马酸替诺福韦二吡呋酯组和齐多夫定/拉米夫定组分别有84%和73%的受试者达到并维持HIV-1 RNA<400拷贝/毫升（截至144周时分别为71%和58%）。在这个开放标签试验中，截至48周时达到并维持HIV-1 RNA<400拷贝/毫升水平的受试者的比例有差异，主要是因为齐多夫定/拉米夫定组中因不良事件和其他原因而中断治疗的患者数量多。此外，在恩曲他滨+富马酸替诺福韦二吡呋酯组和齐多夫定/拉米夫定组分别有80%和70%的受试者在第48周达到并维持HIV-1 RNA<50拷贝/毫升的水平（截至144周时分别为64%和54%）。在第48周，恩曲他滨+富马酸替诺福韦二吡呋酯组的CD4+细胞计数相对于基线值增加的平均值为190个细胞/mm³，而齐多夫定/拉米夫定组为158个细胞/mm³（在第144周时分别为312和271细胞/mm³）。

截至48周治疗时，富马酸替诺福韦二吡呋酯+恩曲他滨组有7名受试者，齐多夫定/拉米夫定组有5名受试者出现新的ODC4不良事件（截至第144周时分别有10名和6名受试者）。

接受过治疗的成年患者

研究907:富马酸替诺福韦二吡呋酯+标准背景治疗 (SBT) 与安慰剂+标准背景治疗对比

研究907是一个为期24周、双盲、安慰剂对照的多中心试验，在557名接受过治疗的受试者中将富马酸替诺福韦二吡呋酯加至稳定的抗反转录病毒药物背景治疗方案中。经过24周的首次随访治疗后，对所有继续参加试验的受试者，给予开放标签的富马酸替诺福韦二吡呋酯，再持续24周。受试者基线CD4+细胞计数平均值为427个细胞/mm³（范围23–1385），基线血浆HIV-1 RNA中位值为2340（范围50–75,000）拷贝/毫升，先前接受HIV-1治疗的时间平均为4.5年。受试者平均年龄为42岁，85%为男性，69%为白人，17%为黑人，12%为西班牙裔。

48周期间HIV-1 RNA<400拷贝/毫升的受试者百分比以及受试者结果总结见表11。

结果	0-24周		0-48周		0-144周	
	替诺福韦+依非韦韦 (N=368)	恩曲他滨+替诺福韦 (N=182)	替诺福韦+依非韦韦 (N=368)	恩曲他滨+替诺福韦 (N=182)	替诺福韦+依非韦韦 (N=370)	恩曲他滨+替诺福韦 (N=177)
HIV-1 RNA <400拷贝/毫升 (95% CI)	40%	11%	28%	20%	42%	28%
血清HBeAg转阴	6%	6%	21%	23%	24%	23%
血清HBsAg转阴	3%	3%	5%	5%	5%	5%
血清HBV DNA转阴	2%	2%	5%	5%	1%	1%

- 分别为第24周和第48周HIV-1 RNA<400拷贝/毫升和没有中止先前研究药物的受试者。
- 分别为第24周和第48周HIV-1 RNA>400拷贝/毫升发生失败或退出HIV-1 RNA没有失败的受试者。
- 包括失访、受试者中途退出、依从性不良、违反方案以及其他原因。

与非韦韦组相比，治疗24周时的富马酸替诺福韦二吡呋酯受试者HIV-1 RNA<50拷贝/毫升的比例较高（分别为19%和1%）。至第24周，富马酸替诺福韦二吡呋酯组CD4+细胞计数平均变化为+11个细胞/mm³，安慰剂组为-5个细胞/mm³。在第48周，富马酸替诺福韦二吡呋酯组CD4+细胞计数平均变化为+4个细胞/mm³。根据基线CD4+细胞计数（≥200个细胞/mm³）对受试者进行分层；41%受试者CD4+细胞计数<200个细胞/mm³，51%受试者基线病毒载量>100,000拷贝/毫升。基线无依非韦韦耐药受试者在48周和144周时的治疗结果见表10。

结果	第48周		第144周	
	FTC +3TC +EFV (N=246)	A1T 3TC +EFV (N=242)	FTC +3TC +EFV (N=222)	A1T 3TC +EFV (N=222)
完全应答率*	64%	75%	71%	58%
血清HBsAg转阴	3%	4%	3%	5%
血清HBeAg转阴	0%	3%	3%	5%
血清HBV DNA转阴	1%	1%	1%	1%
血清HBsAg转阴	1%	1%	1%	1%
血清HBeAg转阴	4%	9%	3%	12%
血清HBV DNA转阴	1%	1%	2%	2%

- 作为第48周或第96周期间的应答者（HIV-1 RNA<400拷贝/毫升）但不再继续接受治疗的受试者不在分析范围内。
- 在48周和144周期间的受试者达到并维持经确认的HIV-1 RNA<400拷贝/毫升的水平。
- 包括在48周和144周期间确认的病毒反弹和不能达到<400拷贝/毫升的水平。
- 包括失访、受试者中途退出、依从性不良、违反方案以及其他原因。

截至48周时，恩曲他滨+富马酸替诺福韦二吡呋酯组和齐多夫定/拉米夫定组分别有84%和73%的受试者达到并维持HIV-1 RNA<400拷贝/毫升（截至144周时分别为71%和58%）。在这个开放标签试验中，截至48周时达到并维持HIV-1 RNA<400拷贝/毫升水平的受试者的比例有差异，主要是因为齐多夫定/拉米夫定组中因不良事件和其他原因而中断治疗的患者数量较多。此外，在恩曲他滨+富马酸替诺福韦二吡呋酯组和齐多夫定/拉米夫定组分别有80%和70%的受试者在第48周达到并维持HIV-1 RNA<50拷贝/毫升的水平（截至144周时分别为64%和54%）。在第48周，恩曲他滨+富马酸替诺福韦二吡呋酯组的CD4+细胞计数相对于基线值增加的平均值为190个细胞/mm³，而齐多夫定/拉米夫定组为158个细胞/mm³（在第144周时分别为312和271细胞/mm³）。

截至48周治疗时，富马酸替诺福韦二吡呋酯+恩曲他滨组有7名受试者，齐多夫定/拉米夫定组有5名受试者出现新的ODC4不良事件（截至第144周时分别有10名和6名受试者）。

结果	0102 (n=347)		0103 (n=347)	
	富马酸替诺福韦二吡呋酯 (N=202)	安慰剂 (N=133)	富马酸替诺福韦二吡呋酯 (N=172)	安慰剂 (N=162)
完全应答率*	71%	46%	76%	52%
血清HBsAg转阴	7%	6%	7%	6%
血清HBeAg转阴	9%	6%	7%	13%
血清HBV DNA转阴	1%	1%	1%	1%
血清HBsAg转阴	7%	6%	6%	5%
血清HBeAg转阴	NA [†]	NA [†]	20%/19%	16%/16%
血清HBV DNA转阴	0.0	0.0	28%/1%	0.0

- Knodell炎症评分改善至少2分，未出现Knodell纤维化恶化。
- 用于ALT复常分析的人群仅包括基线时ALT超出正常上限的受试者。
- NA=不适用。

治疗超过48周

研究0102 (n=347名) 和0103 (n=347名) 中完成双盲治疗的受试者（分别为最初随机化接受富马酸替诺福韦二吡呋酯和阿德福韦福韦治疗的389和196名受试者）入选开放性富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗组，期间不间断治疗。研究0102中347名进入开放性阶段的受试者中266名（77%）完成截至第384周的研究。随机纳入富马酸替诺福韦二吡呋酯组之后接受富马酸替诺福韦二吡呋酯开放性治疗的受试者中，第384周时73%受试者达到HBV DNA<400拷贝/毫升（69 IU/毫升），63%ALT复常。随机纳入阿德福韦福韦组之后接受富马酸替诺福韦二吡呋酯开放性治疗的受试者中，

第384周时80%受试者达到HBV DNA<400拷贝/毫升（69 IU/毫升）70%ALT复常。第384周时，两个治疗组HBsAg转阴和血清转换的受者比例均大约为1%。

研究0103中238名进入开放性阶段的受试者有146名（61%）持续参加富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗。在第384周时，接受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组6.9log¹⁰拷贝/毫升，阿德福韦福韦组7.0log¹⁰拷贝/毫升，血清ALT平均值为71.0U/L。在第384周时，最初随机接受富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗的受试者中，截至第384周56%受试者达到HBV DNA<400拷贝/毫升（69 IU/毫升），50%ALT复常，28%HBsAg转阴（19%抗HBs血清转换）。第384周时，最初随机接受富马酸替诺福韦二吡呋酯的患者，HBsAg转阴率与HBs血清转换率分别是11%和8%，最初随机接受阿德福韦福韦的受试者HBsAg转阴率以及抗HBs血清转换率分别是12%和10%。

在两项研究中，最初随机接受治疗的641例受试者中有328名受试者继续接受富马酸替诺福韦二吡呋酯单药开放性治疗，其组织学穿刺数据可用于基线、第48周和第240周的分析。第240周穿刺数据仅适用于与继续接受富马酸替诺福韦二吡呋酯开放性治疗无肝穿穿刺数据的受试者之间，无明显差异会影响第240周组织病理学检查结果差异。328名接受评价的受试者中，第48周和第240周组织病理学应答率分别为80%和88%。基线时无肝硬化受试者中（Ishak纤维化评分<4），92%（216/235）和95%（223/235）受试者分别在第48周和第240周的Ishak纤维化评分得到改善或无变化。基线时有肝硬化受试者中（Ishak纤维化评分5–6），97%（90/93）和99%（92/93）受试者分别在第48周和第240周的Ishak纤维化评分得到改善或无变化。基线时无肝硬化受试者中，在第48周和第240周ALT异常改善者分别为29%（27/93）和72%（67/93）受试者转归，Ishak纤维化评分至少下降2分。无法对未参加该亚组分析的随机研究人群得出确切结论。

HIV DNA <400拷贝/毫升 (95% CI)	HIV-1 RNA中位值		HIV-1 RNA中位值	
	富马酸替诺福韦二吡呋酯 (N=192)	安慰剂 (N=92)	富马酸替诺福韦二吡呋酯 (N=192)	安慰剂 (N=92)
血清HBeAg转阴	7%	7%	24%	18%
血清HBsAg转阴	0%	0%	3%	3%
血清HBV DNA转阴	0%	0%	0%	0%
ALT异常改善*	68%	68%	68%	68%
血清HBsAg转阴	NA [†]	NA [†]	17%/16%	10%/1%

- 基线Knodell坏死性炎症评分大于或等于2的受试者，Knodell坏死性炎症评分改善至少2分且无Knodell纤维化恶化。
- 基线第48周时在部分研究中心行评估。
- 用于ALT复常分析的人群仅包括基线时ALT超出正常上限的患者。
- NA=不适用。

48周治疗HBsAg阳性和HBsAg阴性患者中均无HBsAg消失或HBsAg血清转换。

拉米夫定耐药的慢性B肝患者

研究121是一项随机双盲的活性药物对照试验，在病毒血症 (HBV DNA >1,000 IU/毫升) 的基因型鉴定为拉米夫定耐药 (rtM204I/V+/-rtL180M) 的受试者中，评价富马酸替诺福韦二吡呋酯与其他抗核苷药物的安全性和有效性。有141位成人受试者随机分配至富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗组中，分至接受治疗组+安慰剂组的平均年龄为47岁（范围为17–73岁），74%为男性，59%为高加索裔，37%为亚裔。在基线时，54%受试者为HBsAg阳性，46%为HBsAg阴性，56%为ALT异常。受试者在基线时的平均HBV DNA为6.4log¹⁰拷贝/毫升，平均血清ALT为71U/L。

经过96周治疗时，在随机分配至富马酸替诺福韦二吡呋酯组的受试者中，有126/141名受试者（89%）的HBV DNA<400拷贝/毫升（69 IU/毫升），79%基线时ALT异常改善者中，49位（62%）ALT复常。在随机分配至富马酸替诺福韦二吡呋酯组治疗的HBsAg阳性受试者中，在96周时，10/65位受试者（15%）出现了HBsAg转阴，7/65位受试者（11%）出现了抗HBs血清转换。96周时HBVDNA于400拷贝/毫升（69 IU/毫升）的患者比例，富马酸替诺福韦二吡呋酯单药治疗组和对照组相近。

综合分析受试者乙型肝炎的临床试验，基线时具有阿德福韦福韦耐药相关突变的慢性B型肝炎患者以确定该亚组中的疗效。

慢性乙肝和失代偿肝病患者

一项小型随机、双盲、阳性对照研究中，在患有失代偿性病的慢性乙肝受试者中评价富马酸替诺福韦二吡呋酯与安慰剂对其他抗病毒药物安全性（研究0108）。

45名成人受试者（男3名，女8名）随机纳入富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗组。基线时，69%受试者为HBsAg呈阴性，31%HBsAg呈阳性。受试者基线Child-Pugh评分平均为7，MELD评分均为12，HBV DNA中位值为8.1log¹⁰拷贝/毫升，ALT平均值为10.1U/L。试验组为因不良事件停止治疗和经确认的血清肝酶增加≥0.5mg/dL，或确认血清无机磷<2mg/dL。（参见【不良反应】）

截至第48周时，富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗组中分别有31/44（70%）和12/26（46%）例受试者达到HBV DNA<400拷贝/毫升（69 IU/毫升）且ALT复常。试验组不包括治疗前对临床终点的监测，如肝纤维进展、肝移植需求或死亡。

中国慢性乙肝感染患者

研究L0C114648是一项随机、双盲、阳性对照期研究，评价富马酸替诺福韦二吡呋酯300mg与阿德福韦福韦10mg在509名中国HBsAg阳性或阴性代偿性慢性乙肝受试者中的疗效和安全性。患者平均年龄36岁，83%男性，40%HBsAg阳性，95%核苷（酸）初治者。基线时，HBeAg阳性患者血清HBV DNA平均值为8.71log¹⁰拷贝/毫升，血清ALT平均值为71.0U/L。在分析受试者时，富马酸替诺福韦二吡呋酯组6.9log¹⁰拷贝/毫升，阿德福韦福韦组7.0log¹⁰拷贝/毫升，血清ALT平均值为71.0U/L。在第384周时，最初随机接受富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗的受试者中，截至第384周56%受试者达到HBV DNA<400拷贝/毫升（69 IU/毫升），50%ALT复常，28%HBsAg转阴（19%抗HBs血清转换）。第384周时，最初随机接受富马酸替诺福韦二吡呋酯的患者，HBsAg转阴率与HBs血清转换率分别是11%和8%，最初随机接受阿德福韦福韦的受试者HBsAg转阴率以及抗HBs血清转换率分别是12%和10%。

在两项研究中，最初随机接受治疗的641例受试者中有328名受试者继续接受富马酸替诺福韦二吡呋酯单药开放性治疗，其组织学穿刺数据可用于基线、第48周和第240周的分析。第240周穿刺数据仅适用于与继续接受富马酸替诺福韦二吡呋酯开放性治疗无肝穿穿刺数据的受试者之间，无明显差异会影响第240周组织病理学检查结果差异。328名接受评价的受试者中，第48周和第240周组织病理学应答率分别为80%和88%。基线时无肝硬化受试者中（Ishak纤维化评分<4），92%（216/235）和95%（223/235）受试者分别在第48周和第240周的Ishak纤维化评分得到改善或无变化。基线时有肝硬化受试者中（Ishak纤维化评分5–6），97%（90/93）和99%（92/93）受试者分别在第48周和第240周的Ishak纤维化评分得到改善或无变化。基线时无肝硬化受试者中，在第48周和第240周ALT异常改善者分别为29%（27/93）和72%（67/93）受试者转归，Ishak纤维化评分至少下降2分。无法对未参加该亚组分析的随机研究人群得出确切结论。

确认病毒学应答失败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。结果显示出现非韦韦耐药药相关的突变最为常见，两个治疗组中相似。在分析受试者时，富马酸替诺福韦二吡呋酯组199U/L，阿德福韦福韦组189U/L。基线时，接受参加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组6.9log¹⁰拷贝/毫升，阿德福韦福韦组7.0log¹⁰拷贝/毫升，血清ALT平均值为71.0U/L。在第384周时，最初随机接受富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗的受试者中，截至第384周56%受试者达到HBV DNA<400拷贝/毫升（69 IU/毫升），50%ALT复常，28%HBsAg转阴（19%抗HBs血清转换）。第384周时，最初随机接受富马酸替诺福韦二吡呋酯的患者，HBsAg转阴率与HBs血清转换率分别是11%和8%，最初随机接受阿德福韦福韦的受试者HBsAg转阴率以及抗HBs血清转换率分别是12%和10%。

所有患者完成48周治疗后进行主要数据分析，结果总结如下（表3）。

HIV DNA <400拷贝/毫升 (95% CI)	HIV-1 RNA中位值		HIV-1 RNA中位值	
	富马酸替诺福韦二吡呋酯 (N=192)	安慰剂 (N=92)	富马酸替诺福韦二吡呋酯 (N=192)	安慰剂 (N=92)
血清HBeAg转阴	7%	7%	24%	18%
血清HBsAg转阴	0%	0%	3%	3%
血清HBV DNA转阴	0%	0%	0%	0%
ALT异常改善*	68%	68%	68%	68%
血清HBsAg转阴	NA [†]	NA [†]	17%/16%	10%/1%

- 基线Knodell坏死性炎症评分大于或等于2的受试者，Knodell坏死性炎症评分改善至少2分且无Knodell纤维化恶化。
- 基线第48周时在部分研究中心行评估。
- 用于ALT复常分析的人群仅包括基线时ALT超出正常上限的患者。
- NA=不适用。

48周治疗HBsAg阳性和HBsAg阴性患者中均无HBsAg消失或HBsAg血清转换。

【药理毒理】

作用机制：富马酸替诺福韦酯是一种二磷酸腺苷的开环核苷酸二酯衍生物类似物。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，然后通过磷酸化的磷酸酯形式二磷酸腺苷类似物，可以终止DNA的合成。二磷酸腺苷形式通过与天然底物γ-三磷酸腺苷的竞争性，并且在与DNA聚合酶的活性DNA链，从而抑制HIV-1反转录酶和HBV反转录酶的活性。二磷酸腺苷形式可补充动物DNA聚合酶α、β和线粒体DNA聚合酶γ是抑制剂。

抗HIV活性：

抗病毒活性：在靶B母细胞系、原发性细胞和/或临床细胞和外周血淋巴细胞系中评估了替诺福韦单药和与低浓度分离HIV-1抗病毒活性。替诺福韦的EC₅₀（50%有效浓度）值在0.04 nM至8.5 nM之间。在替诺福韦与核衣壳反转录酶抑制剂（阿巴卡韦、去羟苷、拉米夫定、司他夫定、扎西他韦、齐多夫定）、非核苷反转录酶抑制剂（地拉韦定、依非韦韦、奈韦韦拉）、蛋白酶抑制剂（安普那韦、茚地那韦、奈韦那韦、利托那韦、沙奈那韦）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、H有抗病毒活性（EC₅₀值范围：为0.5 μM至2.2 μM），对HIV-2有因病毒株而异的活性（EC₅₀值范围为1.6 μM至5.5 μM）。

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。这些病毒株的反转录酶突变位点R529K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+依非韦韦与司他夫定+拉米夫定+依非韦韦）的受试者中，对144周期间病毒失败受试者分离出的病毒株进行了基因分型结果显示与依非韦韦和拉米夫定耐药分析的结果最为常见，两个治疗组之间没有差异。在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（31/44（70%）和12/26（46%）例受试者达到HBV DNA<400拷贝/毫升（69 IU/毫升）且ALT复常。试验组不包括治疗前对临床终点的监测，如肝纤维进展、肝移植需求或死亡。

中国慢性乙肝感染患者

研究L0C114648是一项随机、双盲、阳性对照期研究，评价富马酸替诺福韦二吡呋酯300mg与阿德福韦福韦10mg在509名中国HBsAg阳性或阴性代偿性慢性乙肝受试者中的疗效和安全性。患者平均年龄36岁，83%男性，40%HBsAg阳性，95%核苷（酸）初治者。基线时，HBeAg阳性患者血清HBV DNA平均值为8.71log¹⁰拷贝/毫升，血清ALT平均值为71.0U/L。在分析受试者时，富马酸替诺福韦二吡呋酯组6.9log¹⁰拷贝/毫升，阿德福韦福韦组7.0log¹⁰拷贝/毫升，血清ALT平均值为71.0U/L。在第384周时，最初随机接受富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗的受试者中，截至第384周56%受试者达到HBV DNA<400拷贝/毫升（69 IU/毫升），50%ALT复常，28%HBsAg转阴（19%抗HBs血清转换）。第384周时，最初随机接受富马酸替诺福韦二吡呋酯的患者，HBsAg转阴率与HBs血清转换率分别是11%和8%，最初随机接受阿德福韦福韦的受试者HBsAg转阴率以及抗HBs血清转换率分别是12%和10%。

确认病毒学应答失败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。结果显示出现非韦韦耐药药相关的突变最为常见，两个治疗组中相似。在分析受试者时，富马酸替诺福韦二吡呋酯组199U/L，阿德福韦福韦组189U/L。基线时，接受参加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组6.9log¹⁰拷贝/毫升，阿德福韦福韦组7.0log¹⁰拷贝/毫升，血清ALT平均值为71.0U/L。在第384周时，最初随机接受富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗的受试者中，截至第384周56%受试者达到HBV DNA<400拷贝/毫升（69 IU/毫升），50%ALT复常，28%HBsAg转阴（19%抗HBs血清转换）。第384周时，最初随机接受富马酸替诺福韦二吡呋酯的患者，HBsAg转阴率与HBs血清转换率分别是11%和8%，最初随机接受阿德福韦福韦的受试者HBsAg转阴率以及抗HBs血清转换率分别是12%和10%。

在分析受试者时，富马酸替诺福韦二吡呋酯组6.9log¹⁰拷贝/毫升，阿德福韦福韦组7.0log¹⁰拷贝/毫升，血清ALT平均值为71.0U/L。在第384周时，最初随机接受富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗的受试者中，截至第