核准日期：2021 年 12 月 31 日
修改日期：2023 年 06 月 19 日
2023 年 06 月 26 日

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：治疗后乙型肝炎急性加重

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乙型肝炎急性加重。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】

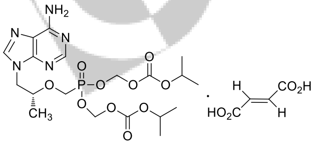
通用名称：富马酸替诺福韦二吡呋酯片
英文名称：Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets
汉语拼音：Fumasuan Tinuofuwei’erbifuzhi Pian

【成份】

本品主要成份为富马酸替诺福韦二吡呋酯。

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
- 比克替拉韦/恩曲他滨/丙酚替诺福韦
- 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慢性乙肝感染时，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】

说明书中的其他小节中，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】）
- 骨质流失和矿化障碍。（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
	N=299	N=301
全身		
头痛	14%	17%
疼痛	13%	12%
发热	8%	7%
腹痛	7%	12%
背痛	9%	8%
乏力	6%	7%
消化系统		
腹泻	11%	13%
恶心	8%	9%
消化不良	4%	5%
呕吐	5%	9%
代谢疾病		
脂肪代谢障碍[2]	1%	8%
肌肉骨骼		
关节痛	5%	7%
肌痛	3%	5%
神经系统		
抑郁	11%	10%
失眠	5%	8%
头晕	3%	6%
周围神经病变[3]	1%	5%
焦虑	6%	6%
呼吸		
肺炎	5%	5%
皮肤和皮下组织疾病		
皮疹事件[4]	18%	12%

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

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（除手指和脚趾骨折外）。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
	N=257	N=254
胃肠道疾病		
腹泻	9%	5%
恶心	9%	7%
呕吐	2%	5%
全身性疾病和用药部位疾病		
疲劳	9%	8%
感染和寄生虫		
鼻窦炎	8%	4%
上呼吸道感染	8%	5%
鼻咽炎	5%	3%
神经系统疾病		
头痛	6%	5%
头晕	8%	7%
精神疾病		
抑郁	9%	7%
失眠	5%	7%
皮肤和皮下组织疾病		
皮疹事件[3]	7%	9%

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

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%
皮肤和皮下组织疾病				
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（0-48 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/mm^3）	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他成人 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。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】“骨质流失和矿化障碍”**）。

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估。

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他抗反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
- 比克替拉韦/恩曲他滨/丙酚替诺福韦
- 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
- 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。

骨质流失和矿化障碍

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，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】

妊娠

妊娠暴露登记项目

妊娠暴露登记项目监测了妊娠期间 TDF 暴露女性的妊娠结局。医生可拨打 910-679-1598 向抗反转录病毒妊娠登记库（APR）进行患者登记。

风险综述

APR 现有的数据显示，妊娠早期富马酸替诺福韦二吡呋酯（TDF）暴露人群的出生缺陷率（2.1%）

与美国亚特兰大先天性缺陷项目（MACDP）中参考人群的背景出生缺陷率（2.7%）总体风险未见升高（参见“数据”）。APR 中没有各种药物暴露人群的流产率统计。据估计对于美国普通人群，在经临床确认的妊娠中流产的背景发生风险为 15-20%。

已公开发表的 HBV 感染人群的研究中，妊娠晚期 TDF 暴露者的妊娠相关风险未见升高（参见“数据”）。

动物生殖研究中，以大于等于人每日推荐剂量暴露 14 倍（TDF）和 2.7 倍（替诺福韦）的剂量给药，未观察到对胚胎发育产生不良影响（参见“数据”）。

数据

人体数据

基于 APR 项目的前瞻性报告，评估了女性妊娠期 TDF 暴露后的妊娠结局。其中孕早期暴露 3,342 例，重大出生缺陷发生率为 2.3%（95% CI：1.8%-2.8%）；孕中晚期暴露 1,475 例，重大出生缺陷发生率为 2.1%（95%CI：1.4%～3.0%）。从 APR 项目中获得的人体数据并未显示 TDF 引起重大出生缺陷的风险高于参考人群（MACDP）的背景发生率（2.7%）。

来自 APR 的前瞻性报告比较了 TDF 妊娠暴露的总体重大出生缺陷率和美国的背景重大出生缺陷率。APR 方法的局限性包括使用 MACDP 作为外部的对照组。使用外部对照的局限性包括方法、人群的差异，以及由于基础疾病引起的混淆。

三项已公布的对照临床研究（NCT01488526，NCT01745822，NCT01312012）显示，共 327 名妊娠 28-32 周至产后 1-2 个月的慢性 HBV 感染的妊娠女性接受了 TDF，患者在分娩后随访 12 个月。与 HBV 感染成人中已知的 TDF 安全性相比，孕妇中无新的安全性发现。TDF 暴露的婴儿中有两例死产，一例重大出生缺陷（畸形足），一例多重先天性异常（无进一步随访信息），未观察到与妊娠相关不良结局风险增加。分娩后随访婴儿 12 个月，在妊娠晚期 TDF 暴露的婴儿中，无临床相关的药物安全性发现。

动物数据

在大鼠（根据体表面积对比以高达 14 倍于人体暴露的剂量）和家兔（根据体表面积对比以高达 19 倍于人体暴露的剂量）中使用 TDF 进行了生殖研究，分别在妊娠期第 7-17 天和第 6-18 天经口给予妊娠大鼠（以 0、50、150 或 450 mg/kg/天）和家兔（以 0、30、100 或 300 mg/kg/天）TDF，未观察到明显的毒副作用。在大鼠的产前/产后发育研究中，以高达 600 mg/kg/天的剂量口服给药，幼鼠经母乳获得的 TDF 暴露约为人体每日推荐剂量暴露的 2.7 倍，未见任何不良影响。

哺乳期妇女用药

风险综述

已发布的数据显示，替诺福韦会分泌到人类母乳中（参见“数据”）。替诺福韦是否会影响产奶或对母乳喂养的孩子产生影响，尚不明确。

HIV-1 感染治疗

美国疾病控制和预防中心不建议 HIV-1 感染的母亲母乳喂养，以避免 HIV-1 的产后传播风险。理由如下：（1）可能发生 HIV 传播（HIV 阴性婴儿中）；（2）可能发生病毒耐药性（HIV 阳性婴儿中）；（3）母乳喂养的婴儿存在潜在的药物不良反应风险（与成人服药类似），哺乳期妇女服用 TDF 治疗 HIV-1 期间不应进行母乳喂养。

HBV 感染治疗

哺乳期用药需综合评估母乳喂养给婴儿带来的发育和健康的获益、母亲对 TDF 的临床需求及所有潜在的 TDF 风险，方可在用药期间进行母乳喂养。

数据

一项纳入 50 名未感染 HIV，在产后 1-24 周（中位 13 周）使用含替诺福韦方案的哺乳期妇女的研究中，在母亲治疗 7 天后，大多数婴儿的血浆中均无法检出替诺福韦，且未在母亲或婴儿中观察到严重不良事件。

【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】

影响肾功能的药物

因为替诺福韦主要通过肾脏清除，因此富马酸替诺福韦二吡呋酯与肾小管主动分泌清除的药物合用，可能会增加替诺福韦和/或合用药物的浓度。此类药物包括但不限于阿昔洛韦、阿德福韦酯、更昔洛韦、伐昔洛韦、缬更昔洛韦、氨基糖苷类（例如庆大霉素）和大剂量或者多种 NSAID（参见【注意事项】）。使肾功能减弱的药物可能会增加替诺福韦的浓度。

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。

已确定的和有意义的相互作用

表 9 提供了已确定的或具有临床意义的药物相互作用列表。所述药物相互作用基于针对富马酸替诺福韦二吡呋酯进行的研究。

表 9. 已确定的或有意义的[1]药物相互作用：可能基于药物相互作用试验建议调整剂量或治疗方案

伴随用药类别：药物名称	对浓度的影响[2]	临床注释
NRTI：去羟肌苷	↑去羟肌苷	患者同时接受富马酸替诺福韦二吡呋酯和去羟肌苷时，应该密切监测与去羟肌苷-相关不良反应。如果患者发生与去羟肌苷-相关不良反应，应该停用去羟肌苷。较高浓度的去羟肌苷可能会导致去羟肌苷-相关不良反应，包括胰腺炎和神经病变。在同时接受富马酸替诺福韦二吡呋酯与去羟肌苷 400 mg/天同时给药的患者中，观察到 CD4+细胞计数抑制。 在体重超过 60 Kg 的患者中，同时接受富马酸替诺福韦二吡呋酯给药时，去羟肌苷剂量应该减至 250 mg。在体重低于 60 Kg 的患者中，同时接受富马酸替诺福韦二吡呋酯给药时，去羟肌苷剂量应该减至 200 mg。富马酸替诺福韦二吡呋酯和去羟肌苷 EC 同时给药时，可以在空腹状态下或与清淡食物（低于 400 kcal，20%脂肪）服用。
HIV-1 蛋白酶抑制剂： 阿扎那韦 洛匹那韦/利托那韦 阿扎那韦/利托那韦 地瑞那韦/利托那韦	↓ 阿扎那韦 ↑ 替诺福韦	与富马酸替诺福韦二吡呋酯合用时，阿扎那韦 300 mg 应该与利托那韦 100 mg 同时给药。 对于同时接受富马酸替诺福韦二吡呋酯与洛匹那韦/利托那韦、经利托那韦-增强的阿扎那韦或经利托那韦-增强的地瑞那韦伴随用药的患者，监测富马酸替诺福韦二吡呋酯相关不良反应。对于出现富马酸替诺福韦二吡呋酯相关不良反应的患者，应停用富马酸替诺福韦二吡呋酯。
丙型肝炎抗病毒药： 索磷布韦/维帕他韦 索磷布韦/维帕他韦/伏西瑞韦 来迪派韦/索磷布韦	↑ 替诺福韦	对于接受富马酸替诺福韦二吡呋酯与索磷布韦/维帕他韦或索磷布韦/维帕他韦/伏西瑞韦伴随用药的患者，监测与富马酸替诺福韦二吡呋酯相关的不良反应。 对于接受富马酸替诺福韦二吡呋酯与来迪派韦/索磷布韦伴随用药，但不联合 HIV-1 蛋白酶抑制剂/利托那韦或 HIV-1 蛋白酶抑制剂/考比司他复方制剂的患者，监测与富马酸替诺福韦二吡呋酯相关的不良反应。若患者接受富马酸替诺福韦二吡呋酯伴随来迪派韦/索磷布韦和 HIV-1 蛋白酶抑制剂/利托那韦或 HIV-1 蛋白酶抑制剂/考比司他复方制剂给药，由于在此方案中替诺福韦浓度增加的安全性尚未得到确定，应考虑 HCV 或抗反转录病毒治疗替代治疗方案。若需合用，应监测与富马酸替诺福韦二吡呋酯相关的不良反应。

1. 此表并未包含全部信息。
2. ↑=升高， ↓=降低

【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、去羟肌苷、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肌苷治疗的 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 10 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 10 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 11）；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 11 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。

其他毒性

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份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 2541ng•小时/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 值分别为 328ng/毫升和 2460ng•小时/毫升。

在富马酸替诺福韦二吡呋酯剂量为 75-600mg 之间时，替诺福韦的药代动力学和剂量呈比例关系，不受重复给药的影响。

食物对口服吸收的影响：在进食高脂肪餐（~700 至 1000kcal，含 40%-50%的脂肪）后，口服富马酸替诺福韦二吡呋酯 300mg，口服生物利用度增加，替诺福韦 $AUC_{0-\infty}$ 增加约 40%，C_{max} 增加约 14%。然而富马酸替诺福韦二吡呋酯和清淡食物一起给药时，与空腹给药相比，对替诺福韦的药代动力学没有显著影响。食物使替诺福韦到达 C_{max} 的时间延迟了大约 1 小时。在进食状态下，不控制食物的成份，富马酸替诺福韦二吡呋酯 300mg 每天一次，多次给药后替诺福韦的 C_{max} 和 AUC 分别是 0.33±0.12μg/毫升和 3.32±1.37μg•小时/毫升。

分布：在替诺福韦浓度范围 0.01-25μg/毫升之间，其在体外与人血浆或血清蛋白的体内结合率分别小于 0.7%和 7.2%。替诺福韦以 1.0mg/kg 和 3.0mg/kg 的剂量静脉注射给药后，稳态分布容积分别是 1.3±0.6L/kg 和 1.2±0.4L/kg。

代谢和清除：体外研究表明，替诺福韦二吡呋酯和替诺福韦都不是 CYP 酶的底物。

替诺福韦静脉注射给药后 72 小时内，在尿液中以替诺福韦药物原型的形式大约回收了给药剂量的 70%-80%。富马酸替诺福韦二吡呋酯单次口服给药后，替诺福韦的终末半衰期大约为 17 小时。富马酸替诺福韦二吡呋酯 300mg 每天一次多次口服给药后（进食状态下），24 小时内在尿液中可回收给药剂量的 32±10%。

替诺福韦通过肾小球滤过和肾小管主动分泌相结合的方式被清除。与其他通过肾脏被清除的药物可能产生清除方面的竞争。

特殊人群

种族：高加索人和中国人之间替诺福韦药代动力学相似。

性别：在男性和女性受试者中，替诺福韦的药代动力学相似。

儿童：52 例 HBV 感染儿童受试者（12 至<18 岁）口服富马酸替诺福韦二吡呋酯 300mg 片每日一次后，替诺福韦的暴露量与 HIV-1 感染成人及儿童暴露量相似。

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：在中度到重度肝功能损害的非 HIV 感染受试者中，富马酸替诺福韦二吡呋酯 300mg 单次给药后，对替诺福韦的药代动力学进行了研究。与没有肝功能损害的受试者相比，肝功能损害的患者中替诺福韦的药代动力学没有实质性的改变。在肝功能损害的患者中不需要改变富马酸替诺福韦二吡呋酯的给药剂量。

肾功能损害：肾功能损害的受试者中替诺福韦的药代动力学发生改变（**参见【注意事项】“肾功能损害”**）。在肌酐清除率低于 50 毫升/分钟或终末期肾病（ESRD）要求透析的受试者中，替诺福韦的 C_{max} 和 $AUC_{0-\infty}$ 增加（表 11）。建议在肌酐清除率估算值<50 毫升/分钟的患者中或在患终末期肾病需要透析的患者中调整富马酸替诺福韦二吡呋酯的给药间期（**参见【用法用量】**）。

表 12 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}（μg/mL）	0.34±0.03	0.33±0.06	0.37±0.16	0.60±0.19
$AUC_{0-\infty}$（μg hr/mL）	2.18±0.26	3.06±0.93	6.01±2.50	15.98±7.22
CL/F（mL/分钟）	1043.7±115.4	807.7±279.2	444.4±209.8	177.0±97.1
清除率（mL/分钟）	243.5±33.3	168.6±27.5	100.6±27.5	43.0±31.2

*富马酸替诺福韦二吡呋酯 300mg，单次给药

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%。

药物相互作用

在明显高于（~300 倍）体内所观察到的浓度时，替诺福韦在体外没有对下列任何一种人 CYP 异构体介导的体外药物代谢产生抑制作用：CYP3A4、CYP2D6、CYP2C9 或 CYP2E1。然而，在 CYP1A 底物的代谢中观察到小幅度（6%）但具有统计学意义的降低。根据体外实验结果和已知的替诺福韦清除途径，替诺福韦与其他药品之间存在由 CYP 介导的相互作用的可能性很小。

在健康志愿者中，评价富马酸替诺福韦二吡呋酯与其他抗反转录病毒药物和潜在合并用药治疗。表 13 和表 14 总结了合用药物对替诺福韦药代动力学的影响以及富马酸替诺福韦二吡呋酯对合用药物药代动力学的影响。

富马酸替诺福韦二吡呋酯是 P 糖蛋白（P-gp）乳腺癌耐药蛋白（BCRP）转运体的底物。当富马酸替诺福韦二吡呋酯与这些转运体的抑制剂合用时，可能会观察到吸收增加。

富马酸替诺福韦二吡呋酯与依非韦伦、美沙酮、奈非那韦、口服避孕药或利巴韦林之间无临床意义药物相互作用。

表 13 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 （↑8至↑42）	↑22 （↑10至↑35）	↑37 （↑19至↑57）
茚地那韦	800 每日三次×7天	13	↑14 （↓3至↑33）	⇔	⇔
来迪派韦/索磷布韦[5,6]	90/400 每日一次×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 每日一次×14天	15	↑79 （↑56至↑104）	↑98 （↑77至↑123）	↑163 （↑132至↑197）
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[9]	400 单剂量	16	↑25 （↑8至↑45）	⇔	⇔
索磷布韦/维帕他韦[10]	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[11]	400/100 每日一次	30	↑46 （↑39至↑54）	↑40 （↑34至↑45）	↑70 （↑61至↑79）
索磷布韦/维帕他韦/伏西瑞韦[12]	400/100/100 + 伏西瑞韦[13] 每日一次	29	↑48 （↑36至↑61）	↑39 （↑32至↑46）	↑47 （↑38至↑56）
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[14]	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. 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. 对依非韦伦/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：当富马酸替诺福韦二吡呋酯以恩曲他滨/利匹韦林/富马酸替诺福韦二吡呋酯或恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯+多替拉韦形式给药时，与来迪派韦/索磷布韦合用也导致替诺福韦暴露量出现相似增加。
9. 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.
10. 针对恩曲他滨/利匹韦仑/富马酸替诺福韦二吡呋酯与索磷布韦/维帕他韦合用开展的研究；当富马酸替诺福韦二吡呋酯以依法韦伦/恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯、埃替拉韦/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 + 阿扎那韦/利托那韦或恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯+地瑞那韦/利托那韦形式给药时，与索磷布韦/维帕他韦合用也导致替诺福韦暴露量出现相似增加。
11. 以拉替拉韦+恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯形式给药。
12. 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基于暴露量的比较。
13. 额外针对伏西瑞韦 100 mg 开展的研究，目的是在 HCV 感染患者中达到伏西瑞韦的预期暴露量。
14. Aptivus 处方信息。

使用富马酸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 14 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 每天一次×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 每天一次×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 每天一次	12	↑16 （↓6 至↑42）	↑21 （↓5 至↑54）	↑24 （↓10 至↑69）
去羟肌苷[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 每天一次×7 天	17	⇔	⇔	↑20 （↑12 至↑29）
恩替卡韦	1mg 每天一次×10 天	28	⇔	↑13 （↑11 至↑15）	⇔
茚地那韦	800 每天三次×7 天	12	↓11 （↓30 至↑12）	⇔	⇔
拉米夫定	150 每天两次×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 每天两次×14 天	24	⇔ ⇔	⇔ ⇔	⇔ ⇔
沙奎那韦 利托那韦	沙奎那韦/利托那韦 1000/100 每天两次×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 每天两次×7 天	21	⇔	⇔	⇔
替拉那韦[9]	替拉那韦/利托那韦 500/100 每天两次	22	↓17 （↓26 至↓6）	↓18 （↓25 至↓9）	↓21 （↓30 至↓10）
	替拉那韦/利托那韦 750/200 每天两次 （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。受试者服用去羟肌苷肠溶胶囊。
6. 373kcal，8.2g 脂肪。
7. 与空腹单独服用去羟肌苷肠溶胶囊 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℃以下干燥处保存。

【包装】铝塑包装，外加铝箔袋。10 片/板×4 板/袋/盒。

【有效期】 24 个月

【执行标准】YBH17012021

【批准文号】国药准字 H20213997

【药品上市许可持有人】

企业名称：苏州东瑞制药有限公司
注册地址：江苏省苏州吴中经济开发区民丰路 268 号

【生产企业】

企业名称：苏州东瑞制药有限公司
生产地址：江苏省苏州吴中经济开发区民丰路 268 号
邮政编码：215124
电话号码：0512-65626868
传真号码：0512-65628688
网　　址：www.dawnrays.com
产品咨询热线：400 030 9000

東瑞制藥 DAWNRAYS