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　2026年06月16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

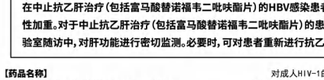
英文名称：Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets

汉语拼音：Fumasuan Tinuofuwei' erbifuzhi Pian

[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）。

化学结构式为：



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

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

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没有未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阴性毒株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）			血液透析患者
≥50	30-49	10-29	
推荐 300mg 给药间期[1]	每 24 小时 一次	每 48 小时 一次	每7次一次，或在透析后 72 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在透析后给药。

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岁青少年肌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]**）

新发伴或恶化的肾损害，（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 N=299	d4T+3TC+EFV N=301
全身		
头痛	14%	17%
疼痛	13%	12%
乏热	8%	7%
腹痛	7%	12%
衰弱	6%	7%
乏力	6%	7%
消化系统		
腹泻	11%	13%
恶心	8%	7%
消化不良	6%	7%
呕吐	5%	9%
代谢机能		
脂肪分解增强	1%	8%
精神系统		
抑郁	11%	10%
失眠	5%	8%
头晕	3%	6%
局部异常感觉	2%	5%
焦虑	6%	4%
呼吸		
鼻炎	5%	5%
皮肤和附属器		
皮肤事件	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 N=299	d4T+3TC+EFV N=301
所有 3-5 级的实验室异常	36%	42%
空腹甘油三酯（>246mg.dL）	11%	12%
总胆固醇（>310mg.dL）	9%	8%
谷丙转氨酶（男性：>990U./L）（女性：>1410U./L）	5%	7%
血清淀粉酶（>175U./L）	9%	8%
谷草转氨酶（男性：>1010U./L）（女性：>1720U./L）	4%	5%
总胆红素（>85.5mg.dL）	1%	3%
中性粒细胞（<750/mm³）	3%	1%
空腹甘油三酯（>750mg.dL）	10%	6%

1. 在试验的第96周至144周期间，受试者接受恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯单药治疗，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）(0-48周)

	TDF（N=368）(0-24 周)	安慰剂（N=182）(0-24 周)	TDF（N=368）(0-48 周)	安慰剂后续转 TDF（N=170）(24-48 周)
全身				
衰弱	7%	6%	11%	7%
疼痛	7%	7%	12%	4%
乏热	3%	5%	6%	2%
腹痛	6%	3%	7%	6%
背痛	3%	3%	4%	2%
胸痛	3%	2%	4%	2%
发热	2%	2%	3%	4%
消化系统				
腹泻	11%	10%	16%	11%
恶心	8%	5%	11%	7%

两个治疗组腰骨的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Ⅰ端肽和尿Ⅰ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+FTC+EFV N =287	AZT/3TC+EFV N =284
胃肠道疾病		
恶心	7%	9%
腹泻	6%	7%
呕吐	3%	4%
全身性疾病和给药部位疾病		
疲劳	8%	8%
感染和寄生虫		
鼻窦炎	4%	4%
上呼吸道感染	4%	5%
鼻咽炎	3%	3%
代谢和营养		
脂肪分解增强	1%	10%
神经系统		
头痛	8%	7%
头晕	3%	5%
皮肤和皮下组织疾病		
皮疹事件[2]	8%	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. 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%的总量表实验室异常(0-144周)

	TDF+FTC+EFV N=287	AZT/3TC+EFV N=284
所有 3-5 级的实验室异常	30%	36%
空腹胆固醇（>240mg.dL）	22%	24%
脂酸酶 （男性：>990U./L）（女性：>1410U./L）	9%	7%
血清淀粉酶（>175U./L）	8%	4%
碱性磷酸酶（>1650U./L）	1%	4%
谷丙转氨酶 （男性：>1080 U./L）（女性：>1720 U./L）	3%	3%
谷丙转氨酶 （男性：>2160 A./L）（女性：>1720 U./L）	2%	3%
总胆红素（>34.2mg.dL）	1%	3%
高血糖症（>250mg.dL）	2%	1%
血尿（>75 个红细胞/高倍视野）	3%	3%
蛋白尿	<1%	1%
中性粒细胞（<750/mm³）	3%	5%
空腹甘油三酯（>750mg.dL）	10%	6%

1. 在试验的第96周至144周期间，受试者接受恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯单药治疗，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）(0-48周)

	TDF（N=368）(0-24 周)	安慰剂（N=182）(0-24 周)	TDF（N=368）(0-48 周)	安慰剂后续转 TDF（N=170）(24-48 周)
全身				
衰弱	7%	6%	11%	7%
疼痛	7%	7%	12%	4%
乏热	3%	5%	6%	2%
腹痛	6%	3%	7%	6%
背痛	3%	3%	4%	2%
胸痛	3%	2%	4%	2%
发热	2%	2%	3%	4%
消化系统				
腹泻	11%	10%	16%	11%
恶心	8%	5%	11%	7%

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. 周围神经病变包括周围神经炎和神经病变。

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先前的研究中观察到的大体一致（表5）。

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)	安慰剂后续转 TDF（N=170）(24-48 周)
	(%)	(%)	(%)	(%)
所有 3-5 级的实验室异常	25%	38%	35%	34%
空腹胆固醇（>240mg.dL）	8%	13%	11%	9%
脂酸酶 （男性：>990U./L）（女性：>1410U./L）	7%	14%	12%	12%
血清淀粉酶（>175U./L）	6%	7%	7%	6%
碱性磷酸酶（>1650U./L）	2%	3%	3%	2%
谷丙转氨酶 （男性：>1080 U./L）（女性：>1720 U./L）	3%	3%	4%	5%
谷丙转氨酶 （男性：>2160 A./L）（女性：>1720 U./L）	2%	3%	4%	5%
总胆红素（>34.2mg.dL）	1%	2%	2%	3%
中性粒细胞（<750/mm³）	1%	3%	2%	3%

1. 在试验的第96周至144周期间，受试者接受恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯单药治疗，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=213）
	19%	13%
脂酸酶（男性：>990U./L；女性：>1410U./L）	2%	2%
血清淀粉酶（>175U./L）	4%	1%
尿糖（3+3+）	2%	<1%
ALT（男性：>1300U./L；女性：>1700U./L）	4%	4%
ALT（男性：>2210U./L；女性：>1700U./L）	10%	6%

N：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，未经调整肾损害治疗，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DC011146研）中，富马酸替诺福韦二吡呋酯与阿德福韦酯治疗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1/2级上的患者报告的与药物相关的不良事件。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。

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)	安慰剂后续转 TDF（N=170）(24-48 周)
	(%)	(%)	(%)	(%)
所有 3-5 级的实验室异常	25%	38%	35%	34%
空腹胆固醇（>240mg.dL）	8%	13%	11%	9%
脂酸酶 （男性：>990U./L）（女性：>1410U./L）	7%	14%	12%	12%
血清淀粉酶（>175U./L）	6%	7%	7%	6%
碱性磷酸酶（>1650U./L）	2%	3%	3%	2%
谷丙转氨酶 （男性：>1080 U./L）（女性：>1720 U./L）	3%	3%	4%	5%
谷丙转氨酶 （男性：>2160 A./L）（女性：>1720 U./L）	2%	3%	4%	5%
总胆红素（>34.2mg.dL）	1%	2%	2%	3%
中性粒细胞（<750/mm³）	1%	3%	2%	3%

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周发生率最高的其他药物不良反应为皮疹（3%）和头痛（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感染人群未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-谷胱转肽酶）、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HIV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至少数月。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的患者必须监测肾功能损害的报告，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以肌酐清除率、对有肾功能不全风险患者，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测量肾脏重评估这些指标。

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非甾体类抗炎药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。

骨痛伴随存在或者加重、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。

乳酸性脑中毒/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两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耐药毒株的临床证据，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HIV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，提示骨转换加快已经观察到。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相对减慢。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。

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项固有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病（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和9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感染的妇女为了避免将生后HIV-1传播的风险，应该在HIV-1感染妇女产后一周内的第1个标本，显示曾经感染过HIV-1传播和产重的不良反应都有可能在哺乳期儿中发生，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8.11log$_{10}$拷贝/毫升，平均ALT值为1010U/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答案不同。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]

去羟肌肝

富马酸替诺福韦二吡呋酯与去羟肌肝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肝有关的不良事件。在出现与去羟肌肝相关的不良反应的患者中，应当停用去羟肌肝。

与富马酸替诺福韦二吡呋酯联合给药时，去羟肌肝的最大血清浓度（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。较高的去羟肌肝浓度有可能导致与去羟肌肝有关的不良反应，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肝每天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，去羟肌肝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，去羟肌肝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肝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肝联合用药的更多信息，请参考去羟肌肝的完整说明书。

HIV-1重自稳抑制剂

富马酸替诺福韦二吡呋酯能够降低阿扎那韦的AUC和C_{max}（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，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索磷布韦/维帕他韦时，应监测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/艾维雷韦组合，在此方案中往往观察不出观察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

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CDDC类不良事件。

研究934:富马酸替诺福韦二吡呋酯+恩曲他滨+依非韦伦齐多夫定/拉米夫定+依非韦伦比较

研究934是一项随机、开放标签、活性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依非韦伦和齐多夫定/拉米夫定固定剂量复方制剂与依非韦伦合用进行比较，报告了144周期间的数据。试验第96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依非韦伦联合治疗代替恩曲他滨+富马酸替诺福韦二吡呋酯与依非韦伦联合治疗代替齐多夫定/拉米夫定复方制剂与依非韦伦联合治疗。受试者平均年龄为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（<或≥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。基线无依非韦伦耐药受试者在48周和144周时的治疗结果见表10。

表10 第48周和第144周随机治疗结果（研究934）

结果	第48周			第144周		
	FTC +TDF +EFV (N=244)	AZT/3TC +EFV (N=242)	FTC +TDF +EFV (N=227)	AZT/3TC +EFV (N=229)		
应答者[1]	84%	73%	71%	58%		
病毒学失败[2]	2%	4%	3%	6%		
无法评估	1%	3%	2%	3%		
从未接种组	0%	0%	0%	0%		
抗反转录病毒治疗方案改变	1%	1%	1%	1%		
死亡	<1%	<1%	<1%	1%		
因为不良事件停药	4%	9%	5%	12%		
由于其他原因停药[3]	10%	14%	20%	22%		

1. 作为第48或第96周期间的应答者（HIV-1 RNA<400拷贝/毫升）但不同意继续进行试验的受试者不在分析范围之内。
2. 在48周和144周期间受试者达到并维持确认的HIV-1 RNA<400拷贝/毫升的水平。
3. 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。
4. 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周时分别有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周时分别有64%和56%）。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CDDC类事件（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550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周的盲法试验治疗后，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2347.3拷贝/毫升（范围50~75,000）拷贝/毫升。先前接受HIV-1治疗的平均时间为6.4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。

表11 随机治疗结果（研究907）

结果	0-24 周		0-48 周		24-48 周	
	TDF (N=368)	安慰剂 (N=182)	TDF (N=368)	安慰剂/富马酸TDF (N=176)	TDF (N=176)	
HIV-1 RNA <400 拷贝/毫升[1]	49%	11%	39%	35%		
临床学失败[2]	13%	84%	41%	44%		
因为不良事件停药	3%	3%	5%	3%		
由于其他原因停药[3]	3%	3%	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。
2. 分别为第24周和第48周HIV-1 RNA>400拷贝/毫升或先前研究HIV-1 RNA值缺失的受试者。
3. 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。

与安慰剂组相比，治疗24周时的富马酸替诺福韦二吡呋酯组受试者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+细胞绝对计数平均变化为+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+细胞绝对计数平均变化为+4个细胞/mm³。

经过24周治疗，富马酸替诺福韦二吡呋酯组有1名受试者、安慰剂组没有受试者出现新的CDDC类事件。

慢性乙肝感染初治成年患者

HBeAg阳性慢性乙肝

研究0102是一项随机、双盲、阳性对照3期试验，在376名HBeAg+（抗HBe+）的代偿性肝病受试者中比较富马酸替诺福韦二吡呋酯300mg与阿德福韦酯10mg治疗，大多数患者为核苷初治者。受试者与治疗前44岁，77%男性，25%亚裔，65%高加索裔，17%α-干扰素经治者，18%核苷经治者（16%拉米夫定经治者）。基线时，受试者Knodell炎症坏死评分值为7.8，血浆HBV DNA平均值6.9 log_{10}拷贝/毫升，血清ALT平均值为140U/L。

HBeAg阳性慢性乙肝

研究0103是一项随机、双盲、阳性对照3期试验，在266名核苷初治、HBeAg+代偿肝病患者中比较富马酸替诺福韦二吡呋酯300mg与阿德福韦酯10mg治疗。受试者平均年龄34岁，69%男性，36%亚裔，52%高加索裔，16%α-干扰素经治者，<5%核苷经治者。基线时，受试者Knodell炎症坏死评分值为8.4，血浆HBV DNA平均值为8.7 log_{10}拷贝/毫升，血清ALT平均值为147U/L。

所有受试者完成48周治疗后主要数据分析，结果总结如下。

两项试验中的主要疗效终点均为完全治疗应答，即第48周时HBV DNA<400拷贝/毫升（691U/毫升）、Knodell炎症坏死评分改善至少2分且未出现Knodell 纤维化恶化（表12）。

表12 第48周时组织学、病毒学、生化和血清学应答

	0102 Q4 begin[1]		0103 Q4 begin[1]	
	富马酸替诺福韦二吡呋酯 (N=250)	阿德福韦酯 (N=133)	富马酸替诺福韦二吡呋酯 (N=176)	阿德福韦酯 (N=90)
完全应答率	71%	49%	67%	12%
组织学应答[2]				
组织学应答[2]	72%	69%	74%	68%
HBV DNA <400 拷贝/毫升 (691 U/毫升)	93%	63%	76%	13%
ALT ALT 复常[3]	76%	77%	68%	54%
血清学				
HBeAg 转阴/血清转换	NA[4]	NA[4]	20%/19%	10%/16%
HBeAg 转阴/血清转换	0/0	0/0	3%/1%	0/0

1. Knodell炎症坏死评分改善至少2分，未出现Knodell纤维化恶化。
2. 用于从1型肝穿分析的人群仅包括基线时ALT超出正常值上限的受试者。
3. NA=不适用

治疗超过48周

研究0102（HBeAg阴性）和0103（HBeAg阳性）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酯治疗的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，期间不中断治疗。

研究0102中347名进入开放性阶段的受试者有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HBV DNA<400拷贝/毫升（691U/毫升）、63%ALT复常。随机纳入阿德福韦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80%受试者达HBV DNA<400拷贝/毫升（691U/毫升）70%ALT复常。第384周时，两个治疗组HBeAg转阴和血清转换的患者比例均大约是1/3。

研究0103中238名进入开放性阶段的受试者有146名（61%）持续参加研究直至第384周。随机纳入富马酸替诺福韦二吡呋酯组受试者中，截至第384周49%受试者达到HBV DNA<400拷贝/毫升（691U/毫升）、42%ALT复常、28%HBeAg转阴（13%抗HBe血清转换）随机纳入阿德福韦酯组之后接受开放性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HBV DNA<400拷贝/毫升（691U/毫升）、50%ALT复常、28%HBeAg转阴（19%抗HBe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、HBeAg转阴率和抗HBe血清转换率分别是11%和8%。最初随机接受阿德福韦酯的受试者HBeAg转阴率以及抗HBe血清转换率分别是12%和10%。

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，其肝组织学穿刺数据可用于基线、第48期和第240周的分析。第240周肝穿刺数据亚组受试者与继续接受富马酸替诺福韦二吡呋酯开放性治疗无肝穿刺数据的受试者之间，无明显可能会影响第240周组织病理学检查结果的差异。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0~4），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。基线时有肝硬化受试者，在第48周和第240周分别有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维持研究人群得出确切结论。

拉米夫定耐药的慢性乙肝患者

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≥1,000IU/毫升）、基因型检查证明有拉米夫定耐药（rtM204I/V+/-rtL180M）的受试者中，评价富马酸替诺福韦二吡呋酯与其它抗病毒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单药治疗组，分配至该治疗组中受试者的平均年龄为47岁（范围为18~73岁），74%为男性，59%为高加索裔，37%为亚裔，在基线时，54%受试者为HBeAg阴性、46%为HBeAg阳性、56%为ALT异常。受试者在基线时的平均HBV DNA为6.4 log_{10}拷贝/毫升，平均血清ALT为711U/L。

经过96周治疗后，在随机分配至富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗组的受试者中，有126/141位受试者（89%）的HBV DNA<400拷贝/毫升（691U/毫升），7位基线时ALT异常受试者中，4位（62%）ALT复常。在随机分配至富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗组的HBeAg阳性受试者中，在96周时，10/65位受试者（15%）出现了HBeAg转阴，7/65位受试者（11%）出现了抗HBe血清转换。96周时HBV DNA低于400拷贝/毫升（691U/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。

综合分析慢性乙型肝炎的临床试验，基线时具有阿德福韦耐药相关突变的受试者数量不足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，在患有失代偿肝病的慢性乙肝受试者中评价富马酸替诺福韦二吡呋酯48周治疗相对其他抗病毒药物安全性（研究0108）。

45名成人受试者（男37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HBeAg呈阴性，31%HBeAg呈阳性。受试者基线时Child-Pugh评分均值为7，MELD评分均值为12，HBV DNA均值为5.8 log_{10}拷贝/毫升，ALT均值为61U/L。试验终点为因不良事件中止治疗和经确认的血清肌酐增加≥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2/26（4%）例受试者达HBV DNA<400拷贝/毫升（691U/毫升）和ALT复常。试验设计不包括评价治疗对临床终点的影响，如肝病进展、肝移植需求或死亡。

中国慢性乙肝感染患者

研究0CC114648是一项随机、双盲、阳性对照3期研究，评价富马酸替诺福韦二吡呋酯300mg与阿德福韦酯10mg在509名中国HBeAg阳性或阴性代偿性慢性乙肝受试者中的疗效和安全性。患者平均年龄为32岁，83%男性，40%HBeAg阳性，95%核苷（酸）初治者。基线时，HBeAg阳性患者血浆HBV DNA两治疗组均为8.7 log_{10}拷贝/毫升，血清ALT平均值富马酸替诺福韦二吡呋酯组1990U/L，阿德福韦酯组189U/L。基线时，HBeAg阴性患者血浆HBV DNA均值富马酸替诺福韦二吡呋酯组6.9 log_{10}拷贝/毫升，阿德福韦酯组7.0 log_{10}拷贝/毫升，血清ALT平均值富马酸替诺福韦二吡呋酯组1330U/L，阿德福韦酯组133U/L。

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，其肝组织学穿刺数据可用于基线、第48期和第240周的分析。第240周肝穿刺数据亚组受试者与继续接受富马酸替诺福韦二吡呋酯开放性治疗无肝穿刺数据的受试者之间，无明显可能会影响第240周组织病理学检查结果的差异。328名接受评价的受试者中，第48期和第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0~4），92%（216/235）和95%（223/235）受试者分别在第48期和第240期的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期和第240期的Ishak纤维化评分得到改善或无变化。基线时有肝硬化受试者，在第48期和第240周分别有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维持研究人群得出确切结论。

拉米夫定耐药的慢性乙肝患者

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≥1,000IU/毫升）、基因型检查证明有拉米夫定耐药（rtM204I/V+/-rtL180M）的受试者中，评价富马酸替诺福韦二吡呋酯与其它抗病毒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单药治疗组，分配至该治疗组中受试者的平均年龄为47岁（范围为18~73岁），74%为男性，59%为高加索裔，37%为亚裔，在基线时，54%受试者为HBeAg阴性、46%为HBeAg阳性、56%为ALT异常。受试者在基线时的平均HBV DNA为6.4 log_{10}拷贝/毫升，平均血清ALT为711U/L。

经过96周治疗后，在随机分配至富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗组的受试者中，有126/141位受试者（89%）的HBV DNA<400拷贝/毫升（691U/毫升），7位基线时ALT异常受试者中，4位（62%）ALT复常。在随机分配至富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗组的HBeAg阳性受试者中，在96周时，10/65位受试者（15%）出现了HBeAg转阴，7/65位受试者（11%）出现了抗HBe血清转换。96周时HBV DNA低于400拷贝/毫升（691U/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。

综合分析慢性乙型肝炎的临床试验，基线时具有阿德福韦耐药相关突变的受试者数量不足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，在患有失代偿肝病的慢性乙肝受试者中评价富马酸替诺福韦二吡呋酯48周治疗相对其他抗病毒药物安全性（研究0108）。

45名成人受试者（男37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HBeAg呈阴性，31%HBeAg呈阳性。受试者基线时Child-Pugh评分均值为7，MELD评分均值为12，HBV DNA均值为5.8 log_{10}拷贝/毫升，ALT均值为61U/L。试验终点为因不良事件中止治疗和经确认的血清肌酐增加≥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2/26（4%）例受试者达HBV DNA<400拷贝/毫升（691U/毫升）和ALT复常。试验设计不包括评价治疗对临床终点的影响，如肝病进展、肝移植需求或死亡。

中国慢性乙肝感染患者

研究0CC114648是一项随机、双盲、阳性对照3期研究，评价富马酸替诺福韦二吡呋酯300mg与阿德福韦酯10mg在509名中国HBeAg阳性或阴性代偿性慢性乙肝受试者中的疗效和安全性。患者平均年龄为32岁，83%男性，40%HBeAg阳性，95%核苷（酸）初治者。基线时，HBeAg阳性患者血浆HBV DNA两治疗组均为8.7 log_{10}拷贝/毫升，血清ALT平均值富马酸替诺福韦二吡呋酯组1990U/L，阿德福韦酯组189U/L。基线时，HBeAg阴性患者血浆HBV DNA均值富马酸替诺福韦二吡呋酯组6.9 log_{10}拷贝/毫升，阿德福韦酯组7.0 log_{10}拷贝/毫升，血清ALT平均值富马酸替诺福韦二吡呋酯组1330U/L，阿德福韦酯组133U/L。

交叉耐药性：某些特定耐录病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经特录酶突变（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临床学失败的受试者中4/34（5%）、3/5携带阿昔洛韦耐药相关突变的敏感性下降。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经特录酶突变（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临床学失败的受试者中4/34（5%）、3/5携带阿昔洛韦耐药相关突变的敏感性下降。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经特录酶突变（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。

交叉耐药性：某些特定耐录病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