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

代韦宁®

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

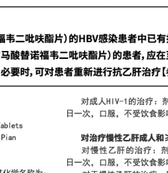
英文名称:Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets

汉语拼音:Fumasuan Tinzufuwei 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,应考虑以下因素:

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/丙酸替诺福韦

艾维雷韦/考比司他/恩曲他滨/丙酸替诺福韦

恩曲他滨/利匹韦林/丙酸替诺福韦

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

丙酸替诺福韦

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抗来沃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抗HBe抗体的受试者数量太少,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

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,药物暴露量要增加(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
推荐300mg替诺福韦酯间隔时间	50-80 每48小时一次	30-49 每72小时一次	10-29 每96小时一次	每7天一次 或高度新月小时数[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动学进行评价,所以对这些患者没有给药建议。

尚无≥12岁青少期肾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脏大(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48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、疲乏、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皮疹。

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+FTC+EFV N=299	d4T+3TC+EFV N=301
全身		
头痛	14%	17%
疲倦	13%	12%
皮肤	8%	7%
皮疹	7%	12%
瘙痒	5%	3%
红斑	4%	1%
消化系统		
腹泻	11%	13%
恶心	8%	9%
消化不良	4%	5%
呕吐	5%	4%
代谢系统		
脂肪代谢障碍[2]	1%	8%
精神系统		
失眠	5%	7%
抑郁	3%	3%
神经系统		
眩晕	11%	10%
头痛	5%	8%
感觉异常	3%	6%
周围神经病变	1%	5%
熟睡	4%	4%
呼吸		
鼻炎	5%	6%
皮肤和附属物		
皮疹重度不良反应事件	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、红斑、皮疹、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组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+FTC+EFV N=299	d4T+3TC+EFV 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%
总甘油三酯 (男性:>1800/L (女性:>1750/L)	9%	8%
空腹血糖 (>250mg/dL)	1%	1%
血小板计数 (<50千个细胞/毫升)	2%	2%
血糖 (<40)	1%	1%
中性粒细胞 (<750/mm³)	1%	1%
空腹甘油三酯 (>750mg/dL)	1%	1%

1. 在试验的第96周至144周期间,受试者接受富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗的受试者中,有126/141位受试者(89%)的HIV DNA<400拷贝/毫升,79位基线时ALT异常受试者中,49位(62%)ALT复常。在随机分配至富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗组的HBeAg阳性受试者中,在96周时,10/45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HBVDNA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,基线时具有阴性基线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5.8log_{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12/26(46%)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0.0C114648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35岁,83%男性,40%HBeAg阳性,95%核苷(酸)初治者。基线时,HBeAg阳性患者血聚HBV DNA两治疗组均为8.7log_{10}拷贝/毫升,血清ALT平均值富马酸替诺福韦二吡呋酯组199U/L,阿德福韦酯组189U/L。基线时,HBeAg阴性患者血聚HBV DNA的值富马酸替诺福韦二吡呋酯组6.9log_{10}拷贝/毫升,阿德福韦酯组7.0log_{10}拷贝/毫升,血清ALT平均值富马酸替诺福韦二吡呋酯组133U/L,阿德福韦酯113U/L。

所有患者死成48周治疗后进行主要数据分析,结果总结如下(表13)。

表13 研究LOC114648第48周时组织学、病毒学、生化和血清学应答

	HBeAg阳性		HBeAg阴性	
	富马酸替诺福韦二吡呋酯 (N=154)	阿德福韦酯 (N=154)	富马酸替诺福韦二吡呋酯 (N=103)	阿德福韦酯 (N=99)
HBV DNA (400拷贝/毫升) (691U/毫升)	97%	71%	77%	78%
组织学 (纤维化改善)[1]	71% (32/45)	68% (34/50)	82% (31/38)	80% (39/49)
ALT 复常[2]	88%	88%	86%	86%
血清学 (HBeAg转阴血清转换)	8.4[3]	8.4[3]	17%[1]8%	10%/9%

1. 基线Knodell坏死炎症评分大于或等于2的受试者,Knodell坏死炎症评分改善至少2分且无Knodell纤维化恶化。
2. 基线和第48周时在部分研究中心进行评估。
3. 用于ALT复常分析的人群仅包括基线时ALT超出正常值上限的患者。
4. NA=不适用

48周治疗HBeAg阳性患者中均无HBsAg消失或HBsAg血清转换。

【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'-三磷酸脱氧腺苷酸(dATP)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(阿巴韦夫、去羟基苷、拉米夫定、司他夫定、扎西他宗、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elfinavir、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有因病毒株所异的活性(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周内病毒学失效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

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=197	AZT/3TC+EFV N=204
胃肠系统紊乱		
腹泻	9%	5%
恶心	8%	7%
呕吐	2%	5%
全身性疾病和给药部位疾病		
疲倦	5%	3%
神经系统紊乱		
头痛	8%	4%
上呼吸道感染		
鼻咽炎	5%	3%
皮肤及皮下组织疾病		
皮疹	4%	3%
红斑	2%	3%
代谢		
体重降低	2%	1%

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高与敏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5。

表5 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=348) (0-48周)	安慰剂 (N=162) (0-48周)	TDF (N=348) (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%	18%	31%	34%
空腹三酯 (>750mg/dL)	8%	1%	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%	1%	7%	6%
总胆固醇 (>300mg/dL)	3%	3%	2%	2%
空腹血糖 (>250mg/dL)	2%	4%	3%	5%
中性粒细胞 (<750/mm³)	1%	2%	2%	2%
血清脂肪酶 (>550U/L)	2%	0%	2%	0%
血清磷 (<1.0mg/dL)	1%	0%	2%	1%

1. 基线Knodell坏死炎症评分大于或等于2的受试者,Knodell坏死炎症评分改善至少2分且无Knodell纤维化恶化。
2. 基线和第48周时在部分研究中心进行评估。
3. 用于ALT复常分析的人群仅包括基线时ALT超出正常值上限的患者。
4. NA=不适用

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+FTC+EFV (N=102) (0-48周)	安慰剂 (N=102) (0-48周)	富马酸替诺福韦二吡呋酯 (N=176) (0-48周)	安慰剂过渡到TDF (N=170) (24-48周)
全身				
头痛	8%	7%	12%	7%
疲倦	7%	7%	12%	7%
腹痛	4%	3%	6%	2%
背痛	3%	3%	4%	2%
消化系统				
腹泻	7%	8%	12%	8%
恶心	8%	7%	9%	7%
呕吐	3%	2%	4%	2%
皮肤和附属物				
皮疹重度不良反应事件	8%	6%	6%	6%
神经系统				
眩晕	4%	3%	4%	2%
感觉异常	3%	2%	4%	2%
呼吸				
鼻炎	3%	2%	4%	5%
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≥3%的3级/4级实验室异常(0-48周)

	TDF (N=348) (0-48周)	安慰剂 (N=162) (0-48周)	TDF (N=348) (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%	18%	31%	34%
空腹三酯 (>750mg/dL)	8%	1%	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%	1%	7%	6%
总胆固醇 (>300mg/dL)	3%	3%	2%	2%
空腹血糖 (男性:>250U/L) (女性:>250U/L)	2%	4%	3%	5%
血清脂肪酶 (>550U/L)	2%	0%	2%	0%
中性粒细胞 (>750/mm³)	1%	2%	2%	2%
血清磷 (<1.0mg/dL)	1%	0%	2%	1%

1. 在试验的第96周至144周期间,受试者接受富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗的受试者中,有126/141位受试者(89%)的HIV DNA<400拷贝/毫升,79位基线时ALT异常受试者中,49位(62%)ALT复常。在随机分配至富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗组的HBeAg阳性受试者中,在96周时,10/45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HBVDNA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,基线时具有阴性基线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5.8log_{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12/26(46%)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0.0C114648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35岁,83%男性,40%HBeAg阳性,95%核苷(酸)初治者。基线时,HBeAg阳性患者血聚HBV DNA两治疗组均为8.7log_{10}拷贝/毫升,血清ALT平均值富马酸替诺福韦二吡呋酯组199U/L,阿德福韦酯组189U/L。基线时,HBeAg阴性患者血聚HBV DNA的值富马酸替诺福韦二吡呋酯组6.9log_{10}拷贝/毫升,阿德福韦酯组7.0log_{10}拷贝/毫升,血清ALT平均值富马酸替诺福韦二吡呋酯组133U/L,阿德福韦酯113U/L。

所有患者死成48周治疗后进行主要数据分析,结果总结如下(表13)。

表13 研究LOC114648第48周时组织学、病毒学、生化和血清学应答

	HBeAg阳性		HBeAg阴性	
	富马酸替诺福韦二吡呋酯 (N=154)	阿德福韦酯 (N=154)	富马酸替诺福韦二吡呋酯 (N=103)	阿德福韦酯 (N=99)
HBV DNA (400拷贝/毫升) (691U/毫升)	97%	71%	77%	78%
组织学 (纤维化改善)[1]	71% (32/45)	68% (34/50)	82% (31/38)	80% (39/49)
ALT 复常[2]	88%	88%	86%	86%
血清学 (HBeAg转阴血清转换)	8.4[3]	8.4[3]	17%[1]8%	10%/9%

1. 基线Knodell坏死炎症评分大于或等于2的受试者,Knodell坏死炎症评分改善至少2分且无Knodell纤维化恶化。
2. 基线和第48周时在部分研究中心进行评估。
3. 用于ALT复常分析的人群仅包括基线时ALT超出正常值上限的患者。
4. NA=不适用

48周治疗HBeAg阳性患者中均无HBsAg消失或HBsAg血清转换。

【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'-三磷酸脱氧腺苷酸(dATP)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(阿巴韦夫、去羟基苷、拉米夫定、司他夫定、扎西他宗、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elfinavir、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有因病毒株所异的活性(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周内病毒学失效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

表14 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[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 (36)
>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周的受试者的可评估的基线耐药性突变,在HBV DNA聚合酶的逆转录(rt)区域中,没有发现任何与富马酸替诺福韦二吡呋酯相关的突变。

表15 富马酸替诺福韦二吡呋酯各项HBV治疗试验中病毒血应变证耐药基础突变

	核苷初治患者 (N=489)[1]	代偿性肝病		失代偿性肝病
		核苷初治患者 (N=247)[1]	拉米夫定耐药患者 (N=136)[1]	失代偿性肝病 (N=29)[1]
富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗的受试者中基线时存在耐药相关突变的受试者数量和受试者比例	65.6% (9/ 9)	37.0% (17/ 1 0)	9.5% (7/ 7)	7.0% (1/ 1)
治疗至48周时 基线耐药突变[2]	19%(43/46)	17.3% (3 8/ 2 2)	6%(7/8)	3.6 (4/8)

1. 研究0102 (N=246)、0103 (N=171)接受富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗的慢性乙肝受试者中,有126例HBeAg阳性和45例HBeAg阴性受试者接受了为期144周的治疗。
2. 研究0102/0103 (N=195) 和0106 (N=52) 中阿德福韦酯治疗,在将阿德福韦酯纳入富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗组以前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7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应证且具有可评价的耐药基因型数据的受试者。
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突变,13例受试者仅出现多态位点突变,6例受试者为一过性突变其突变在末次治疗时间点未能被测出,研究LOC114648中仅1例受试者在研究中期出现了一过性突变。
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例受试者出现多态位点突变。
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突变,3例受试者出现保守位点突变。

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病毒株对富马酸替诺福韦二吡呋酯的敏感性为野生型病毒的0.7至3.4倍,rtL180M和rtM2041/V突变应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(rtM2041/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[691U/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

在理理学研究中,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,骨诺福韦一般被认为是骨毒性最主要的靶位。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