

芙甘寧膜衣錠 300 毫克 Fofnir F.C. Tablets 300 mg

網號：E247

【成分】 Each F.C. tablet contains:

Tenofovir disoproxil fumarate 300 mg (eq. to Tenofovir disoproxil 245 mg)

完整處方資訊
警告：使用此藥可能出現治療後肝炎惡化。

已有報告顯示，停止抗 B 型肝炎治療（包括使用 Tenofovir disoproxil fumarate）的 B 型肝炎患者有出現肝炎嚴重急性惡化的病例。應對停止抗 B 型肝炎治療（包括使用 Tenofovir disoproxil fumarate）的 B 型肝炎患者至少進行數月的肝功能嚴密監測，這包括臨床觀察及實驗室檢驗的密切追蹤。如果合適，可能須再度進行抗 B 型肝炎治療【參見「警告與注意事項」（5.1）】。

1【適應症與用法】
1.1 HIV-1 感染

Tenofovir disoproxil fumarate 適用於與其他抗反轉錄病毒藥物合併使用於成人 HIV-1 感染之治療。

Tenofovir disoproxil fumarate 適用於與其他抗反轉錄病毒藥物併用，治療對 NRTI 產生抗藥性，或因毒性反應無法使用第一線藥物治療之 HIV-1 感染的 12 歲（含）至 18 歲小兒患者。

說明：當開始使用 Tenofovir disoproxil fumarate 治療 HIV-1 感染時，應考量下列因素：

- Tenofovir disoproxil fumarate 不得與 ATRIPLA[®]、BIKTARVY[®]、COMPLERA[®]、DESCOVY[®]、GENVOYA[®]、ODEFSEY[®]、STRIBILD[®]、TRUVADA[®] 或 VEMPLIDY[®]合併使用【參見「警告與注意事項」（5.4）】。

1.2 慢性 B 型肝炎

Tenofovir disoproxil fumarate 用於治療具有病毒複製及活動性肝臟發炎證據之慢性 B 型肝炎的成人與 12 歲及以上小兒患者。

說明：當開始使用 Tenofovir disoproxil fumarate 治療 B 型肝炎感染時，應考量下列因素：

- 該成人適應症主要基於未曾使用核苷藥物治療的受試者以及少數曾接受過治療且對 lamivudine 有抗藥性的受試者的治療資料得出。受試者為 HBeAg 陽性及 HBeAg 陰性且為代償性肝臟疾病的慢性 B 型肝炎成人患者【參見「臨床研究」（13.2）】。
- Tenofovir disoproxil fumarate 的功效在少數的慢性 B 型肝炎且為失代償性肝臟疾病患者中進行評估。【參見「不良反應」（6.1）和「臨床研究」（13.2）】。
- 臨床試驗中，基線上存在 adefovir 抗藥性相關置換的受試者人數極少，因此對此族群無法作出療效結論【參見「微生物學」（11.3）和「臨床研究」（13.2）】。

2【用量與用法】本藥須由醫師處方使用。
2.1 成人和 12 歲（含 12 歲）以上小兒（35 kg 或以上）患者的建議服用劑量

對於治療 HIV-1 或慢性 B 型肝炎：Tenofovir disoproxil fumarate 300 mg 藥錠，每天口服一次，毋須理會進食時間。

對於慢性 B 型肝炎的治療，最佳治療期間尚未知。此藥對未滿 12 歲的小兒患者或體重低於 35 kg 的患者的安全性和有效性目前尚未確定。

2.2 成人腎功能不全的劑量調整

對中度至重度腎功能不全受試者進行 Tenofovir disoproxil fumarate 給藥治療時，出現較高的藥物暴露量【參見「臨床藥理學」（11.2）】。因此，對於基線肌酸酐清除率<50 mL/min 的患者，Tenofovir disoproxil fumarate 給藥間隔時間應根據表 1 中的建議進行調整。這些給藥間隔時間建議基於對非 HIV 感染或非 HBV 感染的不同程度腎功能不全（包括需要透析的末期腎疾病患者）受試者的單劑量藥物動力學模式確定。這些給藥間隔時間的調整建議的安全性與有效性暫未針對中度或重度腎功能不全患者進行臨床評估；因此應緊密監測這些患者的治療臨床反應和腎功能【參見「警告與注意事項」（5.3）】。

輕微腎功能不全患者不需調整劑量（肌酸酐清除率 50～80 mL/min）。應對輕度腎功能不全患者經常執行常規監測估計肌酸酐清除率、血清磷濃度、尿糖與尿蛋白【參見「警告與注意事項」（5.3）】。

表 1. 隨肌酸酐清除率改變調整患者的劑量

	肌酸酐清除率（mL/min） ^a			血液透析患者
	≥50	30 - 49	10 - 29	
300 mg 劑量建議給藥時間間隔	每隔 24 小時	每隔 48 小時	每隔 72 至 96 小時	每 7 天一次，或進行透析的大約 12 小時後。
a. 按理想（瘦）體重計算。 b. 通常每週一次（假定一週進行三次血液透析並大約持續 4 小時）。應在完成透析後服用 Tenofovir disoproxil fumarate。				

Tenofovir 的藥物動力學尚未在肌酸酐清除率低於 10 mL/min 的非血液透析患者中進行評估；因此，對於這些患者無劑量建議。

12 歲（含 12 歲）以上小兒腎功能不全患者無建議服用劑量資料。

3【劑型與劑量】

Tenofovir disoproxil fumarate 為錠劑。每錠含有 300 mg tenofovir disoproxil fumarate 有效成分，相當於 245 mg tenofovir disoproxil。

4【禁忌】（參考文獻）無。
5【警告與注意事項】（參考文獻）
5.1 停止治療後肝炎惡化

停止抗 B 型肝炎治療（包括使用 Tenofovir disoproxil fumarate）可能導致隨後的肝炎嚴重急性惡化。HBV 感染患者在停止 Tenofovir disoproxil fumarate 用藥治療後的至少數月內，應進行密切肝功能監測，這包括臨床觀察及實驗室檢驗的嚴密追蹤。如果合適，可能須再度進行抗 B 型肝炎治療。

5.2 新發生的腎功能不全或腎功能不全惡化

Tenofovir 主要透過腎排除。已有 Tenofovir disoproxil fumarate 用藥的相關報告指出患者出現腎功能不全的情況，包括急性腎衰竭和范厄尼氏症候群（嚴重低磷血症併腎小管功能不全）【參見「不良反應」（6.2）】。

在開始使用 Tenofovir disoproxil fumarate 進行治療前及用藥治療期間，建議對所有患者執行肌酸酐清除率監測。應對有腎功能不全風險的患者（包括之前接受 HEPSERA 用藥期間出現過腎不良事件的患者）經常執行常規肌酸酐清除率、血清磷濃度、尿糖與尿蛋白監測。

對於肌酸酐清除率低於 50 mL/min 的所有患者，建議調整 Tenofovir disoproxil fumarate 給藥的間隔時間並進行腎功能嚴密監測【參見「用量與用法」（2.2）】。目前尚沒有腎功能不全患者採用這些劑量指示服用 Tenofovir disoproxil fumarate 的安全性或療效性資料，因此應將 Tenofovir disoproxil fumarate 治療的潛在益處與潛在腎臟毒性風險相比較進行評估。

Tenofovir disoproxil fumarate 應避免與具有腎毒性之藥物（例如：高劑量或多重的非類固醇類抗發炎藥物（NSAIDs））同時併服或在相近時間內服用【參見「藥物交互作用」（7.1）】。曾有接受穩定劑量 tenofovir DF 的腎功能不全之 HIV 患者併用高劑量或多重的非固醇類抗發炎藥物（NSAIDs）後出現急性腎衰竭，有些患者需要住院或腎臟替代性治療（renal replacement therapy）。當患者有腎功能不全的風險，需要使用非固醇類抗發炎藥物（NSAIDs）時，則需考慮其替代藥物。若持續出現骨頭痛或疼痛增加、末端疼痛、骨折及／或肌肉疼痛或身體虛弱可能是鄰近腎小管病變的證據，則須快速的評估具風險的患者的腎功能。

5.3 乳酸中毒／嚴重脂肪變性肝腫大

已有報告顯示，單獨使用核苷類似物(包括 Tenofovir disoproxil fumarate)或與其他抗反轉錄病毒藥物合併用藥會出現乳酸中毒和嚴重肝腫大伴有脂肪變性(包括致命病例)。對於其臨床或實驗室檢查結果可能有乳酸中毒或明顯肝毒性（可能包括肝腫大和脂肪變性，即使沒有明顯的轉氨酵素升高）的任何患者，都應暫停 Tenofovir disoproxil fumarate 的用藥。

5.4 與其他產品合併用藥

Tenofovir disoproxil fumarate 不應與其他含有 Tenofovir disoproxil fumarate 或 Tenofovir alafenamide 成分的藥物合併併用，包括 ATRIPLA[®]、BIKTARVY[®]、COMPLERA[®]

、DESCOVY[®]、GENVOYA[®]、ODEFSEY[®]、STRIBILD[®]、TRUVADA 或 VEMPLIDY 合併使用。Tenofovir disoproxil fumarate 也不應與 HEPSERA（含 adefovir dipivoxil）合併使用【參見「藥物交互作用」（7.1）】。

5.5 HIV-1 和 HBV 混合感染的患者

因為存在形成 HIV-1 治療抗藥性的風險，因此應僅對混合感染 HIV-1 和 HBV 患者採取的抗反轉錄病毒藥物合併用藥方案中使用 Tenofovir disoproxil fumarate。

在開始使用 Tenofovir disoproxil fumarate 治療前，應為所有 HBV 感染患者提供 HIV-1 抗體監測。在開始使用 Tenofovir disoproxil fumarate 進行治療前，也建議對所有 HIV-1 患者進行慢性 B 型肝炎測定。

5.6 骨骼影響
骨質密度

在針對感染 HIV-1 之成人所進行的臨床試驗中，和對照組相比，Tenofovir disoproxil fumarate 組中的骨質密度(BMD)降低幅度及骨代謝生化指標升高幅度略為較大，這表示骨轉換率有升高的現象。在接受 Tenofovir disoproxil fumarate 治療的受試者中，血清副甲狀腺素濃度及 1,25 維生素 D 濃度也有較高的現象【參見「不良反應」（6.1）】。針對兒童與青少年受試者進行評估 Tenofovir disoproxil fumarate 的臨床試驗。在一般情況下，兒童病患的 BMD 會快速升高，而在 2 歲至 18 歲以下的感染 HIV-1 的受試者中，骨骼影響和成人受試者中的觀察結果類似，這表示骨轉換率有升高的現象。另在感染 HIV-1 並使用 Tenofovir disoproxil fumarate 治療的兒童受試者中，全身 BMD 的增加幅度要比對照組小，而在感染慢性 B 型肝炎的 12 歲至 18 歲以下的青少年受試者中也觀察到類似的趨勢。在所有的兒童試驗中，骨齡生長（身高）似乎都未受到影響【參見「不良反應」（6.1）】。

目前並不確知與 Tenofovir disoproxil fumarate 相關之 BMD 變化及生化指標變化對長期骨齡健康及未來骨折風險的影響。對具有病理性骨折病史或有其他骨質疏松症或骨質流失之風險的成人和 12 歲（含 12 歲）以上小兒患者，應考慮進行 BMD 評估。雖然尚未對補充鈣和維他命 D 的影響進行研究，但是這些補充可能對所有患者都是有益的。如果懷疑有骨骼異常，則應進行適當的會診。

酸化作用不足：

已有報告出現與 Tenofovir disoproxil fumarate 用藥相關的軟骨病病例（與近端腎小管病變有關，其表現為骨骼疼痛或四肢疼痛，並可能導致骨折）【參見「不良反應」（6.2）】。

在某些近端腎小管病變的報告中已出現關節疼痛及肌肉疼痛或身體虛弱。當接受 tenofovir DF 的腎功能不全風險患者出現持續性或更劇烈的骨頭或肌肉疼痛時，可能導致低磷血症及鄰近腎小管病變引起的軟骨病【參見「警告與注意事項」（5.3）】。

5.7 免疫重建症候群

在接受抗反轉錄病毒藥物合併用藥治療(包括 Tenofovir disoproxil fumarate)的 HIV 感染患者中，已報告有免疫重建症候群病例。在併用抗反轉錄病毒藥物治療的初始階段，對於進展緩慢或殘留伺機性感染(例如鳥型結核桿菌(Mycobacterium avium)感染、巨細胞病毒、肺囊蟲肺炎(Pneumocystis jirovecii pneumonia, PCP) 或肺結核)，患者的免疫系統反應可能會發展成炎症反應，將有必要進一步進行評估和治療。自體免疫疾病(如葛瑞夫茲氏症(Graves' disease)、多肌炎和 Guillain-Barre 氏症候群)已報告出現於免疫重建環境中，但是發病時間更多變，並可能在開始治療數月後出現。

5.8 早期病毒控制失敗

對 HIV 感染患者的臨床試驗已表明，某些僅用三種核苷反轉錄酵素抑制劑(NRTI)的合併給藥方案在功效上不及用兩種 NRTI 合併一種非核苷反轉錄酵素抑制劑或一種 HIV-1 蛋白酶抑制劑的三藥合併用藥方案。特別是，前者報告有早期病毒控制失敗和較高比率的抗藥性置換發生。因此應謹慎使用合併三種核苷反轉錄酵素用藥方案。應對僅使用三種核苷反轉錄酵素用藥方案的患者進行密切監測，並可考慮變換治療方案。

6【不良反應】（參考文獻）

下列不良反應在其他相應標題下論述：

- 肝炎嚴重急性惡化【參見黑框警告、「警告與注意事項」（5.1）】。
- 新生腎功能不全或腎功能不全惡化【參見「警告與注意事項」（5.2）】。
- 乳酸中毒／嚴重脂肪變性肝腫大【參見黑框警告、「警告與注意事項」（5.3）】。
- 骨骼影響【參見「警告與注意事項」（5.6）】。
- 免疫重建症候群【參見「警告與注意事項」（5.7）】。

6.1 臨床試驗中出現的不良反應

因為臨床試驗是在多種不同條件下執行的，因此在某藥物臨床試驗中觀察到的不良反應比率不能直接與另一藥物臨床試驗的比率相較，並且臨床試驗中的這些比率也許與實際治療中的比率並不相同。

HIV-1 感染成人患者臨床試驗

在臨床試驗及擴展評估項目中，對超過 12,000 位受試者單獨使用 Tenofovir disoproxil fumarate 或合併使用其他抗反轉錄酵素病毒藥品進行研究，研究期間從 28 天至 215 週不等。在臨床試驗中，共有 1,544 位受試者每天接受一次 Tenofovir disoproxil fumarate 300 mg；在擴展評估項目中，超過 11,000 位受試者服用 Tenofovir disoproxil fumarate。

在 3 項大型對照臨床試驗中發現的最常見不良反應（發生率≥10%，嚴重等級 2 至 4 級）包括：皮疹、腹瀉、頭痛、疼痛、憂鬱反應、虛弱和噁心。

治療離期患者
903 號研究－臨床處置出現之不良反應：903 號研究（600 位初次治療患者合併使用 lamivudine、efavirenz 和 Tenofovir disoproxil fumarate (N=299)或 stavudine (N=301)，治療 144 週）一臨床處置出現之不良反應：在此雙盲、比較、對照試驗中最常見的不良反應為輕度至中度腸胃疾病和頭暈。輕度不良反應（1 級）在兩組中具有類似發生率，並包括頭暈、腹瀉和噁心。表 2 概述了部份臨床處置出現之中度至嚴重不良反應。

表 2. 903 號試驗中任一治療組，臨床處置報告≥5%的不良反應[®]（2 至 4 級）（0 至 144 週）

	Tenofovir disoproxil fumarate+3TC+EFV	d4T+3TC+EFV
	N=299	N=301
全身性		
頭痛	14%	17%
疼痛	13%	12%
發燒	8%	7%
腹痛	7%	12%
背痛	9%	8%
虛弱	6%	7%
消化系統		
腹瀉	11%	13%
噁心	8%	9%
消化不良	4%	5%
嘔吐	5%	9%
代謝異常		
脂肪代謝失調 ^b	1%	8%
肌肉骨骼系統		
關節痛	5%	7%
肌痛	3%	5%
神經系統		
抑鬱症	11%	10%
失眠症	5%	8%
頭暈	3%	6%
週圍神經疾病	1%	5%
焦慮	6%	6%
呼吸系統		
肺炎	5%	5%
皮膚及附屬組織		
皮疹事件 ^c	18%	12%
a. 不良反應的發生率基於所有臨床處置出現之不良事件，而無論其與研究藥物有何關係。		
b. 脂肪代謝失調代表研究人員描述的多種不良事件，而不是試驗計劃定義的症候群。		
c. 週圍神經疾病包括週圍神經炎和神經病變。		
d. 皮疹事件包括皮疹、瘙癢症、斑丘疹、蕁麻疹、水皰丘疹和膿皰疹。		

*實驗室檢查異常：*除空腹膽固醇和空腹三酸甘油脂的升高在 Stavudine 組（40%和 9%）比 Tenofovir disoproxil fumarate 組（19%和 1%）更常見外，此項試驗中觀察到的實驗室檢查異常在 Tenofovir disoproxil fumarate 組和 Stavudine 組治療中發生的頻率相似。表 3 概述了 3 級和 4 級實驗室檢查異常。

表 3. 903 號試驗中服用 Tenofovir disoproxil fumarate 治療的患者中，≥1%人數報告的 3 至 4 級實驗室檢查異常（0 至 144 週）

	Tenofovir disoproxil fumarate+3TC+EFV	d4T+3TC+EFV
	N=299	N=301
任何≥3 級的實驗室檢查異常	36%	42%
空腹膽固醇（>240 mg/dL）	19%	40%
肌酸激酵素（男性：>990 U/L；女性：>845 U/L）	12%	12%
血清澱粉酵素（>175 U/L）	9%	8%
天門冬胺酸轉胺酵素（AST）（男性：>180 U/L；女性：>170 U/L）	5%	7%
丙胺酸轉胺酵素（ALT）（男性：>215 U/L；女性：>170 U/L）	4%	5%
血尿（>100 RBC/HPF）	7%	7%
嗜中性白血球（<750/mm³）	3%	1%
空腹三酸甘油脂（>750 mg/dL）	1%	9%

*934 號研究－臨床處置出現之不良反應：*在 934 號試驗中，511 位先前未進行過抗反轉錄酵素病毒治療的受試者接受 stavudine+lamivudine+efavirenz 治療的受試者(-1.0%±4.6)。在這兩個治療組之間，髕骨 BMD 的變化大致相當(Tenofovir disoproxil fumarate 組為-2.8%±3.5，stavudine 組為-2.4%±4.5)。在這兩個治療組中，大部份的 BMD 降低現象都是發生於最初 24 至 48 週試驗期間，且此降低現象會一直持續到第 144 週。有 28%使用 Tenofovir disoproxil fumarate 治療的受試者與 21%使用 stavudine 治療的受試者出現脊椎 BMD 流失至少 5%或髕骨 BMD 流失至少 7%的現象。有 4 位 Tenofovir disoproxil fumarate 組受試者與 6 位 stavudine 組受試者通報發生臨床相關骨折(不含手指與腳趾骨折)。此外，和 stavudine 組相比較，Tenofovir disoproxil fumarate 組的骨代謝生化指標(血清骨特異性鹼性磷酸酶、血清骨鈣素、血清破滅性肌及尿中氮端胜肽)有明顯升高的現象，血清副甲狀腺素濃度及 1,25 維生素 D 濃度也較高；不過，除了骨特異性鹼性磷酸酶之外，這些變化的數值仍在正常範圍之內【參見「警告與注意事項」,(5.6)】。

表 4. 934 號研究中任一治療組，5%受試者報告的臨床處置出現之不良反應[®]（2 至 4 級）≥（0 至 144 週）

	Tenofovir disoproxil fumarate ^b +FTC+EFV	AZT/3TC+EFV
	N=257	N=254
腸胃不適		
腹瀉	9%	5%
噁心	9%	7%
嘔吐	2%	5%
全身性的障礙和投藥部位狀況		
疲倦	9%	8%
感染		
鼻竇炎	8%	4%
上呼吸道感染	8%	5%
鼻咽炎	5%	3%
神經系統異常		
頭痛	6%	5%
頭暈	8%	7%
精神方面異常		
抑鬱症	9%	7%
失眠症	5%	7%
皮膚及皮下組織異常		
皮疹事件 ^c	7%	9%

a. 不良反應的發生率基於所有臨床處置出現之不良事件，而無論其與研究藥物有何關係。

b. 從試驗第 96 週至 144 週，受試者接受 TRUVADA 合併 efavirenz 而不是 Tenofovir disoproxil fumarate+EMTRIVA 合併 efavirenz。

c. 皮疹事件包括皮疹、剝脫性皮疹、全身性皮疹、紅斑疹、斑狀丘、瘙癢疹和水皰疹)。

	Tenofovir disoproxil fumarate +FTC+EFV	AZT/3TC+EFV
	N=257	N=254
任何≥3 級的實驗室檢查異常	30%	26%
空腹膽固醇（>240 mg/dL）	22%	24%
肌酸激酵素（男性：>990 U/L；女性：>845 U/L）	9%	7%
血清澱粉酵素（>175 U/L）	8%	4%
鹼性磷酸酵素（>550 U/L）	1%	0%
天門冬胺酸轉胺酵素（AST）（男性：>180 U/L；女性：>170 U/L）	3%	3%
丙胺酸轉胺酵素（ALT）（男性：>215 U/L；女性：>170 U/L）	2%	3%
血紅素（<8.0 mg/dL）	0%	4%
高血糖（>250 mg/dL）	2%	1%
血尿（>75 RBC/HPF）	3%	2%
尿糖（≥3+）	<1%	1%
嗜中性白血球（<750/mm³）	3%	5%
空腹三酸甘油脂（>750 mg/dL）	4%	2%
a. 從試驗第 96 週至 144 週，受試者接受 TRUVADA 合併 efavirenz 而不是 Tenofovir disoproxil fumarate+EMTRIVA 合併 efavirenz。		

有治療經驗患者
臨床處置出現之不良反應：通常，在有治療經驗受試者中觀察到的不良反應與初次治療受試者中觀察到的一致，包括輕度至中度腸胃道疾病，例如噁心、腹瀉、嘔吐和脹氣。少於 1%的受試者在臨床試驗中由於腸胃不良反應而退出（907 號研究）。表 6 概述了 907 號試驗前 48 週內臨床處置出現之中度至嚴重不良反應。

表 6. 907 號試驗中任一治療組，≥3%受試者報告的臨床處置出現之不良反應[®]（2 至 4 級）（0 至 48 週）

	Tenofovir disoproxil fumarate (N=368) (0-24 週)	安慰劑 (N=182) (0-24 週)	Tenofovir disoproxil fumarate (N=368) (0-48 週)	安慰劑與 Tenofovir disoproxil fumarate 交叉服用 (N=170) (24-48 週)
全身性				
虛弱	7%	6%	11%	1%
疼痛	7%	7%	12%	4%
頭痛	5%	5%	8%	2%
腹痛	4%	3%	7%	6%
背痛	3%	3%	4%	2%

胸痛	3%	1%	3%	2%
發燒	2%	2%	4%	2%
消化系統				
腹瀉	11%	10%	16%	11%
噁心	8%	5%	11%	7%
嘔吐	4%	1%	7%	5%
厭食	3%	2%	4%	1%
消化不良	3%	2%	4%	2%
脹氣	3%	1%	4%	1%
呼吸系統				
肺炎	2%	0%	3%	2%
神經系統				
抑鬱症	4%	3%	8%	4%
失眠症	3%	2%	4%	4%
週圍神經疾病 ^b	3%	3%	5%	2%
頭暈	1%	3%	3%	1%
皮膚及附屬組織				
皮疹事件 ^c	5%	4%	7%	1%
出汗	3%	2%	3%	1%
肌肉骨骼系統				
肌痛	3%	3%	4%	1%
新陳代謝				
體重減輕	2%	1%	4%	2%

a. 不良反應的發生率基於所有臨床處置出現之不良事件，而無論其與研究藥物有何關係。
b. 週圍神經疾病包括週圍神經炎和神經病變。
c. 皮疹事件包括皮疹、瘙癢症、斑丘疹、蕁麻疹、水皰丘疹和膿疱疹。

實驗室檢查異常^a：此項試驗中觀察到的實驗室檢查異常與 Tenofovir disoproxil fumarate 組和安慰劑組治療中發生的頻率相似。表 7 概述了 3 級和 4 級實驗室檢查異常。

表 7. 907 號試驗中服用 Tenofovir disoproxil fumarate 治療的患者中，≥1%人數報告的 3 至 4 級實驗室檢查異常（0 至 48 週）

	Tenofovir disoproxil fumarate (N=368) (0-24 週)	安慰劑 (N=182) (0-24 週)	Tenofovir disoproxil fumarate (N=368) (0-48週)	安慰劑與 Tenofovir disoproxil fumarate 交叉服用 (N=170) (24-48 週)
任何≥3 級的實驗室檢查異常	25%	38%	35%	34%
三酸甘油酯 (>750 mg/dL)	8%	13%	11%	9%
肌酸激酵素 (男性： ^a >990 U/L；女性： ^a >845 U/L)	7%	14%	12%	12%
血清澱粉酵素 (>175 U/L)	6%	7%	7%	6%
尿酸 (≥3+)	3%	3%	3%	2%
天門冬胺酸轉胺酵素 (AST) (男性： ^a >180 U/L；女性： ^a >170 U/L)	3%	3%	4%	5%
丙胺酸轉胺酵素 (ALT) (男性： ^a >215 U/L；女性： ^a >170 U/L)	2%	2%	4%	5%
血糖 (>250 U/L)	2%	4%	3%	3%
腫中性白血球 (<750/mm ³)	1%	1%	2%	1%

感染 HIV-1 的 12 歲 (含 12 歲) 以上小兒受試者的臨床試驗

不良反應評估是依據 87 位接受 48 週以 Tenofovir disoproxil fumarate (N=45) 或安慰劑 (N=42) 併用抗逆轉錄藥物治療的 HIV-1 感染受試者（12 到 18 歲）的隨機試驗（321 號研究）。

此項研究在接受 Tenofovir disoproxil fumarate 治療的受試者中觀察到的不良反應與成人臨床試驗中觀察到的一致。

骨質密度的變化^a：

針對感染 HIV-1 之兒童與青少年所進行的臨床試驗評估 BMD 方面的變化。在 321 號研究（12 歲至 18 歲以下）中，第 48 週時，Tenofovir disoproxil fumarate 治療組的平均 BMD 增加幅度要比安慰劑治療組小，且有 6 位使用 Tenofovir disoproxil fumarate 治療的受試者與 1 位使用安慰劑治療的受試者出現腰椎 BMD 明顯流失（超過 4%）的現象。在 28 位使用 Tenofovir disoproxil fumarate 治療 96 週的受試者中，腰椎 BMD Z 分數和基礎值相比較的變化為-0.341，全身 BMD Z 分數和基礎值相比較的變化為-0.458。骨髓生長（身高）似乎並未受到影響【參見「警告與注意事項」（5.6）】。

慢性 B 型肝炎且為代償性肝臟疾病的成人患者臨床試驗

臨床處置出現之不良反應：在對 641 位慢性 B 型肝炎受試者進行的對照臨床試驗（0102 號和 0103 號研究）中，較多的 Tenofovir disoproxil fumarate 治療受試者是在為期 48 週的雙盲試驗中出現惡心反應：Tenofovir disoproxil fumarate 治療組佔 9%，而 HEPSERA 治療組僅佔 2%。Tenofovir disoproxil fumarate 組中>5%受試者報告的其他臨床處置出現之不良反應包括：腹痛、腹瀉、頭痛、頭暈、疲勞、鼻咽炎、背痛和皮疹。

在 0102 號和 0103 號研究中的 Tenofovir disoproxil fumarate 治療（48 到 384 週）的開放標記階段中，2%的受試者（13/585）發生確認血清肌酸酐從基線增加 0.5 mg/dl 的狀況。在最長達 384 週的繼續治療中，未發現耐受性特徵的明顯變化。

實驗室檢查異常^a：48 週的 3 至 4 級實驗室檢查異常摘要在表 8 中提供。3 至 4 級實驗室檢查異常與繼續在本試驗中接受 Tenofovir disoproxil fumarate 治療長達 384 週的受試者類似。

表 8. 0102 和 0103 號研究服用 Tenofovir disoproxil fumarate 的治療組中，≥1%受試者報告的 3 至 4 級實驗室檢查異常（0 至 48 週）

	Tenofovir disoproxil fumarate (N=426)	HEPSERA (N=215)
任何≥3 級的實驗室檢查異常	19%	13%
肌酸激酵素 (男性： ^a >990 U/L；女性： ^a >845 U/L)	2%	3%
血清澱粉酵素 (>175 U/L)	4%	1%
尿酸 (≥3+)	3%	<1%
天門冬胺酸轉胺酵素 (AST) (男性： ^a >180 U/L；女性： ^a >170 U/L)	4%	4%
丙胺酸轉胺酵素 (ALT) (男性： ^a >215 U/L；女性： ^a >170 U/L)	10%	6%

治療中 ALT 值嚴重升高（ALT flares）（定義為血清 ALT 濃度>2 倍基線值並>10×ULN，且伴有或未伴有相應症狀）的整體發生率在 Tenofovir disoproxil fumarate 組（2.6%）和 HEPSERA 組（2%）中相似。ALT 值嚴重升高通常出現在治療開始的最初 4 至 8 週，同時伴有 HBV DNA 數值下降。未發現任何受試者出現代償失調。ALT 嚴重增高在不改變研究藥物的情況下於隨後的 4 至 8 週內消退。在患有慢性 B 型肝炎、對 lamivudine 具抗藥性並接受 Tenofovir disoproxil fumarate 治療的受試者中所觀察到的不良反應和在其他針對成人所進行之 B 型肝炎臨床試驗中所觀察到的不良反應大致相同。

慢性 B 型肝炎且為失代償性肝臟疾病的成人患者臨床試驗

在一項為期 48 週的小規模的隨機、雙盲、活性成分對照試驗（0108）中，慢性 B 型肝炎且為失代償性肝臟疾病受試者接受 Tenofovir disoproxil fumarate 或其它抗病毒藥物治療【參見「臨床研究」（13.2）】。在接受 Tenofovir disoproxil fumarate 的 45 例受試者中，最多報導，不論其嚴重程度的臨床處置出現之不良反應為腹痛（22%）、噁心（20%）、失眠症（18%）、瘙癢症（16%）、嘔吐（13%）、頭暈（13%）、發燒（11%）。45 例受試者中有兩例（4%）於 48 週試驗期間死於肝病惡化。45 例受試者中有三例（7%）因不良事件而被停藥。45 例受試者中有四例（9%）的血清肌酸酐被證實升高≥0.5 mg/dL（其中一例的血清磷濃度在 48 週亦被證實下降至 2 mg/dL 以下）。這些受試者中有三例（每例加入研究時的 Child-Pugh 評分高於或等於 10、MELD 評分高於或等於 14）發生腎衰竭。因為 Tenofovir disoproxil fumarate 和

失代償性肝臟疾病都可能影響腎功能，所以難以確定 Tenofovir disoproxil fumarate 對此族群的腎功能不全的影響程度。

45 例受試者中有一例在 48 週試驗期間內經歷了一次治療中肝炎加劇（hepatic flare）。**感染慢性 B 型肝炎的 12 歲 (含 12 歲) 以上小兒受試者臨床試驗**

不良反應評估是依據 106 位接受 72 週的 Tenofovir disoproxil fumarate(N=52)或安慰劑(N= 54)治療的慢性 B 型肝炎感染小兒受試者(12 到小於 18 歲)的隨機研究 (GS-US-174-0115 號研究)。此項研究在接受 Tenofovir disoproxil fumarate 治療的小兒受試者中觀察到的不良反應與成人 Tenofovir disoproxil fumarate 臨床試驗中觀察到的一致。

在這項研究中，經過 72 週的治療之後，Tenofovir disoproxil fumarate 治療組與安慰劑治療組的平均腰椎 BMD 都有整體性增加的現象，和青少年人口的預期表現一樣。在使用 Tenofovir disoproxil fumarate 治療的受試者中，第 72 週時的腰椎 BMD 與全身 BMD 較基礎值增加的幅度（分別為+5%與+3%）要低於在使用安慰劑治療之受試者中所觀察到的 BMD 增加幅度（分別為+8%與+5%）。第 72 週時，有 3 位 Tenofovir disoproxil fumarate 組的受試者與 2 位安慰劑組的受試者出現腰椎 BMD 明顯流失（超過 4%）的現象。在基礎期時，隨機分配進入 Tenofovir disoproxil fumarate 組之受試者的平均腰椎 BMD Z 分數為-0.43，平均全身 BMD Z 分數為-0.20，在隨機分配進入安慰劑組的受試者中，平均腰椎 BMD Z 分數為-0.28，平均全身 BMD Z 分數為-0.26。在接受 Tenofovir disoproxil fumarate 治療 72 週的受試者中，腰椎 BMD Z 分數的平均變化為-0.05，全身 BMD Z 分數的平均變化為-0.15，在接受安慰劑治療的受試者中則分別為+0.07 與 +0.06。和在針對小兒 HIV 感染患者所進行之研究中的觀察結果一樣，骨骼生長（身高）似乎並未受到影響【參見「警告與注意事項」（5.6）】。

與安慰劑相比，Tenofovir disoproxil fumarate 治療受試者骨質礦物質密度增長的平均速率低一些【參見「警告與注意事項」（5.6）】。

6.2 上市後情況

Tenofovir disoproxil fumarate 在正式核准上市後的使用過程中已發現下列不良反應。因為上市後不良反應來自於未知規模族群的自發性通報，所以無法對其出現頻率進行可靠評估，也無法確定其與藥物暴露量間的因果關係。

免疫系統功能異常^a：

過敏反應，包括血管性水腫。

新陳代謝異常和營養失調^a：

乳酸中毒、低血鉀症、低磷酸鹽血症。

呼吸道、胸腔和縱膈膜功能障礙^a：

呼吸困難。

腸胃疾病^a：

胰臟炎、澱粉酵素升高、腹痛。

肝臟疾病^a：

肝臟脂肪變性、肝炎、肝酵素升高（最常見為 AST、ALT、γ-GT 升高）。

皮膚及皮下組織異常^a：

皮疹。

肌肉骨骼及結締組織疾病^a：

橫紋肌溶解症、軟骨病（表現為骨疼痛並可能引起骨折）、肌肉萎縮、肌肉病變。

腎和泌尿系統疾病^a：

急性腎衰竭、腎衰竭、急性腎小管壞死、范康尼氏症候群、鄰近腎小管病變、間質性腎炎（包括急性病例）、腎源性尿管症、腎功能不全、肌酸酐升高、蛋白尿、多尿症。**全身性的障礙和投藥部位狀況**^a：

虛弱。

下列不良反應可能作為鄰近腎小管病變的後續症狀出現（分屬以上不同身體系統病症）：橫紋肌溶解症、軟骨病、低鉀血症、肌肉無力、肌病變、低磷酸鹽血症。

7.1 藥物交互作用）（參考文獻）

7.1 影響腎功能的藥物

因為 tenofovir 主要透過腎排除【參見「臨床藥理學」（11.2）】，因此 Tenofovir disoproxil fumarate 與經由主動腎小管分泌而排除的藥物合併用藥時，可能會使 tenofovir 及（或）併用藥物的濃度升高。這些藥物包括（但不限於）acyclovir、cidofovir、valacyclovir、ganciclovir、valganciclovir、aminoglycosides（如 gentamicin）、以及高劑量或多種 NSAIDs【參見「警告與注意事項」（5.3）】。會降低腎功能的藥品可能會升高 tenofovir 濃度。

在對慢性 B 型肝炎進行治療時，不應將 Tenofovir disoproxil fumarate 與 HEPSERA（adefovir dipivoxil）合併用藥。

7.2 已確立及具意義的交互作用

已確立或具臨床意義的藥品交互作用列表於表 9。表中所列藥品交互作用根據於以 Tenofovir disoproxil fumarate 所做的研究【參見「臨床藥理學」（12.3）】

表 9. 已確立及具意義 ^a 的藥品交互作用：劑量或療程的調整建議係根據藥品交互作用試驗		
併用藥品類別：藥品名	對濃度的影響	臨床建議
核苷類反轉錄酶抑制劑（NRTI）： didanosine	↑ didanosine	對於接受 Tenofovir disoproxil fumarate 及 didanosine 合併治療的病人，應密切監測是否發生 didanosine 相關不良反應，一旦發生應停用 didanosine。較高的 didanosine 濃度會增加相關不良反應的發生，包括胰臟炎和神經病變。曾經於 Tenofovir disoproxil fumarate 併用 didanosine（每日 400 毫克）的病人觀察到 CD4+細胞數下降。 體重大於 60 公斤的病人併用 Tenofovir disoproxil fumarate 及 didanosine 時，didanosine 的劑量應調降至 250 毫克，體重小於 60 公斤的病人則調降至 200 毫克。併用時，Tenofovir disoproxil fumarate 及 Videx EC 可空腹服用或與輕食（熱量低於 400 大卡、脂肪 20%）併服。
HIV-1 蛋白酶抑制劑： atazanavir lopinavir/ritonavir atazanavir/ritonavir darunavir/ritonavir	↓ atazanavir ↑ tenofovir	與 Tenofovir disoproxil fumarate 併用時，atazanavir 300 毫克應再加上 ritonavir 100 毫克。 對於接受 Tenofovir disoproxil fumarate 治療又併用 lopinavir/ritonavir、atazanavir（以 ritonavir 增強作用）或 darunavir（以 ritonavir 增強作用）的病人，應監測是否發生 tenofovir DF 相關不良反應，一旦發生應停用 Tenofovir disoproxil fumarate。
C 型肝炎抗病毒劑 ^a ： sofosbuvir/ velpatasvir sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprevir ledipasvir/ sofosbuvir	↑ tenofovir	對於接受 Tenofovir disoproxil fumarate 治療又併用 EPCLUSA [®] （sofosbuvir/velpatasvir）或 VOSEVI [®] （sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir）的病人，應監測是否發生 tenofovir DF 相關不良反應。 對同時接受 Tenofovir disoproxil fumarate 及 HARVONI [®] （ledipasvir/sofosbuvir）治療但未併用 HIV-1 蛋白酶抑制劑/ritonavir 或 HIV- 蛋白酶抑制劑/cobicistat 的病人，應監測是否發生 tenofovir DF 相關不良反應。對同時接受 Tenofovir disoproxil fumarate 及 HARVONI 治療且併用 HIV-1 蛋白酶抑制劑/ritonavir 或 HIV- 蛋白酶抑制劑/cobicistat 的病人，應考慮改用其它的 HCV 或抗反轉錄病毒治療劑，因為上述的藥品併用組合會使 tenofovir 濃度升高，其安全性尚未確立。如果此種併用是必要的，應監測是否發生 tenofovir DF 相關不良反應。

a. 本表未包含所有的

b. ↑ =增加，↓ =降低

8【對特殊族群的用藥】（參考文獻）

8.1 懷孕

懷孕分級類別（Pregnancy Category）B

抗反轉錄酵素病毒妊娠登記 (APR) 為了監測服用 Tenofovir disoproxil fumarate 的妊娠婦女的胎兒結果，已建立抗反轉錄酵素病毒妊娠登記。鼓勵醫務人員援助患者在萬維網 www.apregistry.com註冊。

臨床考量

至 2017 年一月為止，APR 主要的前瞻性分析顯示，活產兒於第一孕期或於第二/三孕期暴露於含 tenofovir 藥物者，分別有 75/3229 位（2.3%）及 30/1480 位（2%）發生活產兒缺陷。第一孕期暴露於藥物之活產兒缺陷盛行率並未明顯不同於第二及/或第三孕期開始暴露於藥物之活產兒缺陷盛行率。在審查全部的 APR 前瞻性登記缺陷通報時（資料來自暴露於抗反轉錄病毒藥物的臨床研究及回溯報告），並未發現第一孕期暴露於藥物時的特定缺陷發生率有任何明顯升高的現象，也無任何跡象顯示共同導因。若有需要，可考慮於懷孕期間使用 Tenofovir disoproxil fumarate。

動物資料

已在大鼠和兔中進行繁殖研究，劑量最高達到相當於人體劑量按身體表面積的 14 至 19 倍，顯示無 tenofovir 引起的生育能力損傷或胎兒傷害跡象。

8.2 哺乳期母親

哺乳期母親：美國疾病控制與防治中心建議感染 HIV-1 的母親患者不要對嬰兒哺乳，以避免嬰兒出生後 HIV-1 傳染的風險。在產後第一週，五名感染 HIV-1 的母親患者的母乳樣品顯示 tenofovir 在母乳中分泌。在母乳餵養的嬰兒中的影響目前尚未知。因為哺乳嬰兒存在潛在的 HIV-1 傳染及嚴重不良反應的風險，應告知母親在服用 Tenofovir disoproxil fumarate 期間不要為嬰兒哺乳。

8.3 對小兒的用藥

感染 HIV-1 的 12 歲 (含 12 歲) 以上小兒患者

12 至 18 歲小兒患者接受 Tenofovir disoproxil fumarate 治療的安全性，由接受過 Tenofovir disoproxil fumarate 治療的感染 HIV-1 受試者的治療經驗隨機試驗數據支持。在這個試驗中，Tenofovir disoproxil fumarate 的藥物動力學特徵與在成人臨床試驗中觀察到的安全性及有效性相似【參見「臨床藥理學」（11.2）】。

於試驗 321 中，87 位有治療經驗的 12 至 18 歲病人接受為期 48 週的 Tenofovir disoproxil fumarate (N=45) 或安慰劑 (N=42) 合併一個最佳背景療法（optimized background regimen, OBR）治療。受試者之平均值基線 CD4 細胞數為 374 cells/mm³，平均數基線血漿 HIV-1 RNA 為 4.6 log₁₀ copies/mL。在基線上，90%受試者的 HIV-1 病毒分離群具有 NRTI 抗藥性相關之置換。總體來說，該試驗未顯示 Tenofovir disoproxil fumarate 和安慰劑治療組的病毒反應有差異。次族群分析顯示，病毒反應無差異可能歸因於各治療組在基線病毒對 Tenofovir disoproxil fumarate 和 OBR 的敏感性不平衡所造成。

儘管這些具有高度治療經驗的受試者的 HIV-1 RNA 改變值不如預期，藥物動力學和安全性資料與成人觀察到的資料相當仍可支持 Tenofovir disoproxil fumarate 在體重大於或等於 35 kg，並且 HIV-1 病毒分離株對 Tenofovir disoproxil fumarate 敏感的 12 歲（含 12 歲）以上小兒患者中使用。【參見「警告與注意事項」（5.6）、「不良反應」（6.1）和「臨床藥理學」（11.2）】。Tenofovir disoproxil fumarate 對感染 HIV-1 且未滿 12 歲的小兒患者的安全性和有效性目前尚未確立。

感染慢性 B 型肝炎的 12 歲 (含 12 歲) 以上小兒患者

於試驗 115 中，106 位 HBeAg 陰性(9%)和 HBeAg 陽性(91%)的 12 至未滿 18 歲感染慢性 HBV 的受試者被隨機分配接受 72 週盲性治療（接受 Tenofovir disoproxil fumarate 300 mg(N=52)或安慰劑(N=54)）。在進入試驗時，HBV DNA 平均值為 8.1 log₁₀ copies/ mL，ALT 平均值為 101 U/L。52 位接受 Tenofovir disoproxil fumarate 治療的受試者中，20 位受試者未曾接受過核苷/核苷酸藥物治療，32 位受試者有過核苷/核苷酸藥物治療經驗。32 位有過核苷/核苷酸藥物治療經驗的受試者中，有 31 位先前接受過 lamivudine 治療。在第 72 週，Tenofovir disoproxil fumarate 中有 88%(46/52)的受試者，以及安慰劑組中有 0%(0/54)的受試者，具 HBV DNA 小於 400 copies/mL。在基線具有異常 ALT 的受試者中，74%(26/35)接受 Tenofovir disoproxil fumarate 的受試者是在 72 週轉為正常的 ALT，而在安慰劑組則有 31%(13/42)於 72 週 ALT 轉為正常。在參與試驗的前 72 週期間，一位接受 Tenofovir disoproxil fumarate 治療的受試者發生持續性 HBsAg 消失和抗 HBs 血清轉化。

Tenofovir disoproxil fumarate 對感染慢性 B 型肝炎的未滿 12 歲的小兒患者或體重小於 35 kg 的患者的安全性和有效性目前尚未確立。

8.4 對老年人的用藥

Tenofovir disoproxil fumarate 的臨床試驗未包括充足的 65 歲及以上的受試者人數以確定其是否與年輕受試者的反應不同。通常，應謹慎選擇老年患者的劑量，記住老年人具有更高頻率的肝、腎或心功能下降及伴隨疾病/其他藥物治療的情形。

8.5 腎功能不全患者

對於估計肌酸酐清除率小於 50 mL/min 或需要透析的終末期腎病（ESRD）患者，建議調整 Tenofovir disoproxil fumarate 給藥的間隔時間【參見「用量與用法」（2.2）、「臨床藥理學」（11.2）】。

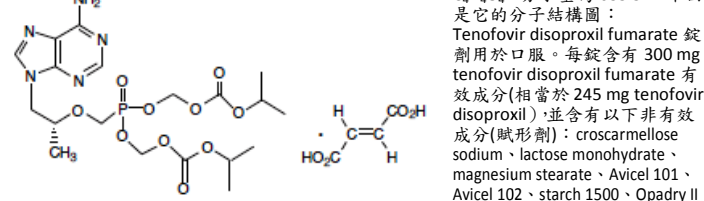
9【藥物過量】（參考文獻）

高於 Tenofovir disoproxil fumarate 300 mg 治療劑量給藥的臨床經驗目前仍有限。在 901 號研究中，採用 600 mg Tenofovir disoproxil fumarate 劑量對 8 位受試者進行為期 28 天的口服給藥。無嚴重不良反應報告。更高劑量的療效目前尚未未知。出現藥物過量時，必須對患者進行毒性跡象監測，必要時施行標準支援治療。Tenofovir 可經由提取係數大約為 54%的血液透析有效地排除。在 Tenofovir disoproxil fumarate 單次 300 mg 口服給藥後，持續 4 小時的血液透析期間將排除約已服 tenofovir 劑量的 10%。

10【描述】

Fofinir F.C. Tablets 300 mg 是 tenofovir disoproxil fumarate（tenofovir 的一種前驅藥）的商品名，tenofovir disoproxil fumarate 是 tenofovir 衍生成的一種雙異丙氧羧基甲酯（bis isopropoxycarbonyloxymethyl ester）的延胡索鹽。Tenofovir disoproxil fumarate 在活體內轉化為 tenofovir，它是一種 5'-單磷酸核苷酸的無環核苷磷酸鹽（核苷酸）類似物。Tenofovir 顯示有對 HIV-1 反轉錄酶的抑制活性。

Tenofovir disoproxil fumarate 的化學名稱為 9-[[R]-2-[[bis[[[(isopropoxycarbonyl)oxy]methoxy]phosphiny]methoxy]propyl] adenine fumarate (1:1)。其分子式為 C₁₉H₃₀N₆O₁₀P·C₄H₄O₄，分子量為 635.52。下面是它的分子結構圖：



Blue 32K605003 (HPMC 2910/ HYPROMELLOSE、lactose monohydrate、titanium dioxide、triacetin、FD&C Blue#2/ Indigo Carmine Aluminum Lake、FD&C Yellow#6/SUNSET YELLOW FCF ALUMINUM LAKE)、Water purified（不殘留於最終產品）。

除非另有註明，本說明中的所有劑量都以 Tenofovir disoproxil fumarate 表示。

11【臨床藥理學】（參考文獻）

11.1 作用機轉

Tenofovir disoproxil fumarate 是一種抗病毒藥【參見「臨床藥理學」（11.3）】。

11.2 藥物動力學

Tenofovir disoproxil fumarate 的藥物動力學已在健康受試者和 HIV-1 感染者中進行了評估。Tenofovir 的藥物動力學在這些族群中是類似的。

吸收

Tenofovir disoproxil fumarate 是有效成份 tenofovir 的可溶於水的二酯前驅藥。Tenofovir disoproxil fumarate 的 tenofovir 於空腹患者的口服生體可用率約為 25%。HIV-1 感染受試者在空腹狀態單次口服 Tenofovir disoproxil fumarate 300 mg 後，在 1.0±0.4 小時內達到血清最高濃度(C_{max})。C_{max}和 AUC 值分別為 0.30±0.09 µg/mL和 2.29±0.69 µg·hr/mL。

Tenofovir 的藥物動力學在 75 至 600 mg 的 Tenofovir disoproxil fumarate 劑量範圍內劑量成比例，並且不受重複給藥影響。

分佈

在 tenofovir 濃度介於 0.01 至 25 µg/mL 範圍內時，體外結合到人血漿或血清蛋白的 tenofovir 分別低於 0.7 和 7.2%。靜脈注射 tenofovir 1.0 mg/kg 和 3.0 mg/kg 後，其在穩定狀態下的分佈體積分別為 1.3±0.6 L/kg 和 1.2±0.4 L/kg。

代謝與排除

體外研究顯示，tenofovir disoproxil 和 tenofovir 都不是 CYP 酵素的受質。

靜脈注射 tenofovir 後，約有 70%至 80%的藥量在給藥 72 小時內以未改變的 tenofovir 形式經由尿液排出。單次口服 Tenofovir disoproxil fumarate 後，tenofovir 的最終排除半衰期約為 17 小時。每日一次口服 Tenofovir disoproxil fumarate（單次劑量 300 mg）（在已進食狀態下），服用數個劑量後，將有 32±10%的服用藥量在 24 小時內藉由尿液排出。Tenofovir 經由腎小球過濾及主動腎小管分泌聯合排除。因此，它與其他也透過腎排除的化合物之間可能存在競爭。

食物對口服吸收的影響

高脂肪進食(約 700 至 1000 kcal，含 40 至 50%脂肪)後服用 Tenofovir disoproxil fumarate 300 mg 錠劑，將提高口服生理體可用率(Tenofovir 之 AUC_{0-∞}大約升高 40%，C_{max}大約升高 14%)。但是，與空腹服用藥物相比較，Tenofovir disoproxil fumarate 與輕食併服不會對 tenofovir 的藥物動力學產生明顯影響。進食會將 tenofovir 達到 C_{max} 的時間向後延遲約 1 小時。

在不控制進餐食物時，每天在進食狀態下服用一次 Tenofovir disoproxil fumarate（單次劑量 300 mg）服用數個劑量後 tenofovir 的 C_{max}和 AUC 分別為 0.33±0.12 µg/mL 和 3.32±1.37 µg·hr/mL。

特殊族群

種族：除白種人外，暫時還沒有充足的其他種族和族群人數來充分確定給藥後在這些族群之間的藥物動力學差異。

性別：Tenofovir 的藥物動力學在男性與女性受試者中類似。

12 歲（含 12 歲）以上小兒患者：Tenofovir 的穩定藥物動力學在 8 位感染 HIV-1 的小兒受試者（12 至 18 歲）中評估。C_{max}和 AUC_{tau}的平均值（±SD）分別為 0.38±0.13 µg/mL 和 3.39±1.22 µg·hr/mL。在這些接受口服 Tenofovir disoproxil fumarate 300 mg 每日劑量的小兒受試中的 Tenofovir 暴露量與接受每日一次 Tenofovir disoproxil fumarate 300 mg 的成人受試者的 Tenofovir 暴露量相似。

Tenofovir disoproxil fumarate 300 mg 錠劑的藥物動力學試驗尚未在 12 歲以下小兒中執行。

在 52 位感染 HBV 並接受每日一次口服 Tenofovir disoproxil fumarate 300 mg 錠劑治療之小兒受試者（12 歲至 18 歲以下）中，tenofovir 的暴露量和感染 HIV-1 並接受每日一次 300 毫克劑量治療之成人與青少年所達到的暴露量相當。

老年患者：藥物動力學試驗尚未在老年（超過 65 歲）患者中執行。

腎功能不全患者：在腎功能不全受試者中，tenofovir 的藥物動力學有所不同【參見「警告與注意事項」（5.3）】。在肌酸酐清除率小於 50 mL/min 或需要透析的終末期腎病（ESRD）患者中，tenofovir 的 C_{max}和 AUC_∞會有所升高（參見表 10）。因此，對於估計肌酸酐清除率小於 50 mL/min 的患者或需要透析的 ESRD 患者，建議調整 Tenofovir disoproxil fumarate 的給藥間隔時間【參見「用量與用法」（2.2）】。

表 10. Tenofovir 在具有不同程度腎功能不全受試者體內的藥物動力學參數(平均值±標準差)					
基礎肌酸酐清除率(mL/min)	>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-∞} (µg·hr/mL)	2.18±0.26	3.06±0.93	6.01±2.50	15.98±7.22	
CL/F (mL/min)	1043.7±115.4	807.7±279.2	444.4±209.8	177.0±97.1	
CL _{renal} (mL/min)	243.5±33.3	168.6±27.5	100.6±27.5	43.0±31.2	

a. 300 mg，Tenofovir disoproxil fumarate 單次劑量

Tenofovir 可經由抽取係數大約為 54%的血液透析有效地排除。在 Tenofovir disoproxil fumarate 單次 300 mg 口服給藥後，持續 4 小時的血液透析期間將排除約已服 tenofovir 劑量的 10%。

肝功能不全患者：已在非 HIV 感染的中度至嚴重肝功能不全受試者中，進行了 300 mg 劑量 Tenofovir disoproxil fumarate 給藥後 tenofovir 的藥物動力學研究。與無肝功能不全受試者比較，肝功能不全受試者的 tenofovir 藥物動力學無實質改變。患有肝功能不全的患者所需的 Tenofovir disoproxil fumarate 劑量不變。

藥物交互作用評估

在濃度遠遠高於活體內觀察到的濃度（約 300 倍）時，tenofovir 不會抑制由下列任何人類 CYP 同功酶素作為媒介的體外藥物代謝：CYP3A4、CYP2D6、CYP2C9 或 CYP2E1。然而，觀察到 CYP1A 受質的代謝會有較小下降（6%），這從統計學上看則為明顯下降。根據體外試驗的結果及已知 tenofovir 的排除路徑，CYP 引起 tenofovir 與其他藥物之間交互作用的可能性較低。

Tenofovir disoproxil fumarate 與其他反轉錄病毒藥物和伴隨藥物合併使用的效果已在健康的自願者中評估。表 11 和表 12 概述了併服藥物對 tenofovir 的藥物動力學影響，及 Tenofovir disoproxil fumarate 對併服藥物的藥物動力學影響。

Tenofovir disoproxil fumarate 是 P 糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)及乳腺癌抗性蛋白(breast cancer resistance protein, BCRP)運輸蛋白的受質，當 Tenofovir disoproxil fumarate 與這些運輸蛋白的抑制劑併用時，可能會觀察到吸收增加。

尚未在臨床上觀察到 Tenofovir disoproxil fumarate 與 efavirenz、methadone、nelfinavir、口服避孕藥、ribavirin 或 sofosbuvir 之間重要的藥物交互作用。

表 11. 藥物交互作用：合併用藥時 Tenofovir 的藥物動力學參數變化

併用藥物	併用藥物的劑量 (mg)	N	Tenofovir 的藥物動力學參數變化 ^a (% (90% CI))		
			C _{max}	AUC	C _{min}
Atazanavir ^o	400，每天 1 次×14 天	33	↑ 14 (↑ 8 至 ↑ 20)	↑ 24 (↑ 21 至 ↑ 28)	↑ 22 (↑ 15 至 ↑ 30)
Atazanavir/Ritonavir ^o	300/100，每天 1 次	12	↑ 34 (↑ 20 至 ↑ 51)	↑ 37 (↑ 30 至 ↑ 45)	↑ 29 (↑ 21 至 ↑ 36)
Darunavir ^o	300/100，每天 2 次	12	↑ 24 (↑ 8 至 ↑ 42)	↑ 22 (↑ 10 至 ↑ 35)	↑ 37 (↑ 19 至 ↑ 57)
Indinavir	800，每天 3 次×7 天	13	↑ 14 (↓ 3 至 ↑ 33)	↔	↔
Ledipasvir/Sofosbuvir ^o	90/400，每天 1 次×10 天	24	↑ 47 (↑ 37 至 ↑ 58)	↑ 35 (↑ 29 至 ↑ 42)	↑ 47 (↑ 38 至 ↑ 57)
Ledipasvir/Sofosbuvir ^o	90/400，每天 1 次×14 天	15	↑ 64 (↑ 54 至 ↑ 74)	↑ 50 (↑ 42 至 ↑ 59)	↑ 59 (↑ 49 至 ↑ 70)
Ledipasvir/Sofosbuvir ^o	90/400，每天 2 次×14 天	24	↑ 79 (↑ 56 至 ↑ 104)	↑ 98 (↑ 77 至 ↑ 123)	↑ 163 (↑ 132 至 ↑ 197)
Lopinavir/Ritonavir ^o	400/100，每天 2 次×14 天	24	↔	↑ 32 (↑ 25 至 ↑ 38)	↑ 51 (↑ 37 至 ↑ 66)
Saquinavir/Ritonavir	1000/100，每天 2 次×14 天	35	↔	↔	↑ 23 (↑ 16 至 ↑ 30)
Sofosbuvir	400，單劑	16	↑ 25 (↑ 8 至 ↑ 45)	↔	↔
Sofosbuvir/Velpatasvir ^o	400/100，每天 1 次	24	↑ 44 (↑ 33 至 ↑ 55)	↑ 40 (↑ 34 至 ↑ 46)	↑ 84 (↑ 76 至 ↑ 92)
Sofosbuvir/Velpatasvir ^o	400/100，每天 1 次	30	↑ 46 (↑ 39 至 ↑ 54)	↑ 40 (↑ 34 至 ↑ 45)	↑ 70 (↑ 61 至 ↑ 79)
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir ^o	400/100/100+Voxilaprevir ^m 100，每天 1 次	29	↑ 48 (↑ 36 至 ↑ 61)	↑ 39 (↑ 32 至 ↑ 46)	↑ 47 (↑ 38 至 ↑ 56)
Tacrolimus	0.05 mg/kg，每天 2 次×7 天	21	↑ 13 (↑ 1 至 ↑ 27)	↔	↔
Tipranavir/Ritonavir ^o	500/100，每天 2 次	22	↓ 23 (↓ 32 至 ↓ 13)	↓ 2 (↓ 9 至 ↑ 5)	↑ 7 (↓ 2 至 ↑ 17)
	750/200，每天 2 次(23劑)	20	↓ 38 (↓ 46 至 ↓ 29)	↑ 2 (↓ 6 至 ↑ 10)	↑ 14 (↑ 1 至 ↑ 27)

a. 受試者每天服用 Tenofovir disoproxil fumarate 300 mg 1 次。

b. 升高=↑；降低=↓；無影響=↔

c. Reyataz 處方資訊。

d. Prezista 處方資訊。

e. 與 HARVONI(ledipasvir/sofosbuvir)同時投藥所獲得的資料。錯開投藥（間隔 12 小時）的結果大致相同。

f. 以授予 atazanavir/ritonavir+emtricitabine/tenofovir DF 時的暴露量為基礎所進行的比較。

g. 以授予 darunavir/ritonavir+emtricitabine/tenofovir DF 時的暴露量為基礎所進行的比較。
h. 將 ATRIPLA (efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF) 與 HARVONI 合併授予所進行的研究。Tenofovir disoproxil fumarate 以 COMPLERA 或 TRUVADA+dolutegravir 的形式與 HARVONI 併用時，也會造成 tenofovir 暴露量相當程度的升高。
i. 將 ATRIPLA 與 SOVALDI^o (sofosbuvir) 合併授予所進行的研究。
j. 將 COMPLERA 與 EPLUSA 合併授予所進行的研究：Tenofovir disoproxil fumarate 以 ATRIPLA、STRIBILD、TRUVADA+atazanavir/ritonavir 或 TRUVADA+darunavir/ritonavir 的形式與 EPLUSA 併用時，也會造成 tenofovir 暴露量相當程度的升高。
k. 授予 raltegravir+emtricitabine/tenofovir DF。
l. 以授予 darunavir+ritonavir+emtricitabine/tenofovir DF 時的暴露量為基礎所進行的比較。
m. 額外授予 voxilaprevir 100 毫克使 voxilaprevir 暴露量達 HCV 感染病人預期量所進行的研究。
n. Aptivus 處方資訊。

Tenofovir disoproxil fumarate 對下列併用藥物的藥物動力學參數並無任何影響：

abacavir、didanosine（buffered tablets）、emtricitabine、entecavir 和 lamivudine。
表 12. 藥物交互作用：與 Tenofovir disoproxil fumarate 合併用藥時，併用藥品的藥物動力學參數變化

併用藥物	併用藥物的劑量 (mg)	N	併用藥物的藥物動力學參數變化 ^a (% (90% CI))		
			C _{max}	AUC	C _{min}
Abacavir	300/次	8	↑ 12 (↓ 1 至 ↑ 26)	↔	NA
Atazanavir ^o	400，每天 1 次×14 天	34	↓ 21 (↓ 27 至 ↓ 14)	↓ 25 (↓ 30 至 ↓ 19)	↓ 40 (↓ 48 至 ↓ 32)
Atazanavir ^o	Atazanavir/Ritonavir 300/100，每天 1 次×42 天	10	↓ 28 (↓ 50 至 ↑ 5)	↓ 25 ^o (↓ 42 至 ↓ 3)	↓ 23 ^o (↓ 46 至 ↑ 10)
Darunavir ^o	Darunavir/Ritonavir 300/100，每天 1 次	12	↑ 16 (↓ 6 至 ↑ 42)	↑ 21 (↓ 5 至 ↑ 54)	↑ 24 (↓ 10 至 ↑ 69)
Didanosine ^o	250•1 次，與 Tenofovir disoproxil fumarate 及輕食 併服	33	↓ 20 ^o (↓ 32 至 ↑ 7)	↔ ^o	NA
Emtricitabine	200，每天 1 次×7 天	17	↔	↔	↑ 20 (↑ 12 至 ↑ 29)
Entecavir	1，每天 1 次×10 天	28	↔	↑ 13 (↑ 11 至 ↑ 15)	↔
Indinavir	800，每天 3 次×7 天	12	↓ 11 (↓ 30 至 ↑ 12)	↔	↔
Lamivudine	150，每天 2 次×7 天	15	↓ 24 (↓ 34 至 ↓ 12)	↔	↔
Lopinavir	Lopinavir/Ritonavir 400/100，每天 2 次×14 天	24	↔	↔	↔
Ritonavir	Saquinavir/Ritonavir 1000/100，每天 2 次×14 天	32	↑ 22 (↑ 6 至 ↑ 41)	↑ 29 ⁿ (↑ 12 至 ↑ 48)	↑ 47 ⁿ (↑ 23 至 ↑ 76)
Ritonavir	Tipranavir/Ritonavir 500/100，每天 2 次	22	↔	↔	↑ 23 (↑ 3 至 ↑ 46)
Tacrolimus	0.05mg/kg，每天 2 次×7 天	21	↔	↔	↔
Tipranavir ^o	Tipranavir/Ritonavir 750/200，每天 2 次（23劑）	20	↓ 17 (↓ 26 至 ↓ 6)	↓ 18 (↓ 25 至 ↓ 9)	↓ 21 (↓ 30 至 ↓ 10)
			↓ 11 (↓ 16 至 ↓ 4)	↓ 9 (↓ 15 至 ↓ 3)	↓ 12 (↓ 22 至 0)

a. 升高=↑；降低=↓；無影響=↔；不適用=NA。

b. Reyataz^o 處方資訊。

c. 在感染 HIV 的受試者中，與單獨 atazanavir 400 mg 用藥比較，在 atazanavir 300 mg 中加入 tenofovir DF+Ritonavir 100 mg 時分別使其 AUC 值和 C_{min} 值升高 2.3 倍和 4 倍。

d. Prezista 處方資訊。

e. Videx EC 處方資訊。受試者接受 Didanosine 腸衣膠囊。

f. 373 kcal, 8.2 g fat。

g. 與在空腹狀態下單獨服用 Didanosine（腸衣）400 mg 相比。

h. AUC 和 C_{min} 的升高不期望與臨床相關；因此在同時服用 tenofovir DF 和 ritonavir-boosted saquinavir 時，不需要進行劑量調整。

i. Aptivus 處方資訊。

將 Tenofovir disoproxil fumarate 與 didanosine 併用應謹慎【參見「藥物交互作用」（7.2）】。當多次服用定劑量的 Tenofovir disoproxil fumarate 時，400 mg didanosine 的 C_{max} 和 AUC 值均顯著升高。該交互作用的機轉目前尚未知。當 didanosine 250 mg 腸衣膠囊與 Tenofovir disoproxil fumarate 合併用藥時，didanosine 的全身暴露量與 400 mg 腸衣膠囊空腹狀況單獨用藥時觀察到的暴露量相近。

11.3 微生物學

作用機轉

Tenofovir disoproxil fumarate 是腺苷單磷酸鹽的無環核苷酸鹽二酯類似物。

Tenofovir disoproxil fumarate 需要初始二酯水解，使其轉化為 tenofovir，然後藉由細胞酵素磷酸化形成 tenofovir diphosphate，這是一種專性鏈終止子。Tenofovir diphosphate 藉由與天然基質脫氧腺苷-三磷酸鹽競爭結合到 DNA 中，然後藉由 DNA 鏈終止作用來抑制 HIV-1 反轉錄酵素和 HBV 反轉錄酵素的活性。Tenofovir diphosphate 是哺乳動物 DNA 多聚酵素 α、β 和粒腺體 DNA 多聚酵素 γ 的弱抑制劑。

抗 HIV 活性

抗病毒活性

Tenofovir 對 HIV-1 實驗室及臨床分離菌株的抗病毒活性，已在淋巴胚母細胞株、原始單核細胞/巨噬細胞和外週血淋 B 細胞中進行了評估。在合併用藥的研究中，tenofovir 對核苷反轉錄酶抑制劑(abacavir、didanosine、lamivudine、stavudine、zalcitabine、zidovudine)、非核苷反轉錄酶抑制劑(delavirdine、efavirenz、nevirapine)和蛋白酶抑制劑(amprenavir、indinavir、nelfinavir、ritonavir、saquinavir)並不會產生拮抗作用。Tenofovir 在細胞培養中顯示有對 HIV-1 亞型 A、B、C、D、E、F、G 和 O 的抗病毒活性(EC₅₀ 值介於 0.5 µM 至 2.2 µM 之間)，並且具有對 HIV-2 的毒株特異性活(EC₅₀ 值介於 1.6 µM 至 5.5 µM 之間)。

抗藥性

已在細胞培養中選擇對 tenofovir 敏感性下降的 HIV-1 病毒分離群。這些病毒在反轉錄酵素中具有 K65R 置換，並且顯示對 tenofovir 敏感性下降 2 至 4 倍。此外，也曾利用 tenofovir 在 HIV-1 反轉錄酶中篩選出一種 K70E 置換，此置換會使病毒對 tenofovir 的敏感性低落下降。

在對治療離期受試者的 903 號研究（Tenofovir disoproxil fumarate+lamivudine+efavirenz 組與 stavudine+lamivudine+efavirenz 組）中【參見「臨床研究」（13.1）】，對經過 144 週的治療仍病毒控制失敗受試者的病毒分離群的基因型分析顯示，efavirenz 和 lamivudine 相關之抗藥性的置換發展在兩個治療分組中出現都很頻繁，並且沒有差異。在 Tenofovir disoproxil fumarate 研究組的 47 例分析的患者病毒分離群中出現 8 例（17%）K65R 置換，在 Stavudine 研究組的 49 例分析的患者病毒分離群中出現 2 例（4%）。在 144 週期間 Tenofovir disoproxil fumarate 研究組中發展有 K65R 的 8 位受試者中，7 例出現在治療開始的 48 週內，1 例出現在第 96 週。Tenofovir disoproxil fumarate 組有 1 位受試者的病毒出現 K70E 置換。在該試驗中尚未確認出其他引起對 Tenofovir disoproxil fumarate 抗藥性的置換。

在對治療離期受試者的 934 號研究（Tenofovir disoproxil fumarate+EMTRIVA+efavirenz 組與 zidovudine（AZT）/lamivudine（3TC）+efavirenz 組）中。【參見「臨床研究」（13.1）】，對來自在第 144 週 HIV-1 RNA 病毒載量大於 400 copies/mL 或確定病毒控制失敗的所有受試者的 HIV-1 病毒分離群執行的基因型分析顯示，efavirenz 相關之抗藥性的置換發展在兩個治療分組中出現都很頻繁，並且類似。分別在 Tenofovir disoproxil fumarate+EMTRIVA 研究組和 zidovudine/lamivudine 研究組中的 2/19 和 10/29 的已分析受試者病毒分離群中觀察到與 EMTRIVA 和 lamivudine 相關之抗藥性的 M184V 置換。經過 144 週的 934 號研究，透過標準基因型分析，尚未發現有受試者在其 HIV-1 中形成可測到的 K65R 置換。

交叉抗藥性

已確認有特定的核苷反轉錄酶抑制劑（NRTI）間存在交叉抗藥性。由 tenofovir 引起的 K65R 與 K70E 置換也發生在以 abacavir 或 didanosine 治療之 HIV-1 感染受試者中。具

有該置換的 HIV-1 病毒分離群也顯示對 emtricitabine 和 lamivudine 的敏感性降低。因此，在病毒具有 K65R 與 K70E 置換的患者中，就有可能出現這些藥物間的交叉抗藥性。來自其 HIV-1 具有平均 3 種 zidovudine 相關反轉錄酶素置換（M41L、D67N、K70R、L210W、T215Y/F 或 K219Q/E/N）的受試者（N=20）的 HIV-1 病毒分離群顯示，對 tenofovir 的敏感性下降了 3.1 倍。

在對有治療經驗受試者的 902 號和 907 號研究

【Tenofovir disoproxil fumarate+標準背景治療（SBT）與安慰劑+SBT 的比較】中【參見「臨床研究」（13.1）】，於 96 週期間使用 Tenofovir disoproxil fumarate 仍病毒控制失敗的受試者為 14/304（5%），其顯示對 tenofovir 的敏感性下降了超過 1.4 倍（中位數 2.7 倍）。基線及失敗病毒分離群的基因型分析顯示，HIV-1 反轉錄酶素基因中存在 K65R 置換發展。

在對有治療經驗受試者的 902 號和 907 號研究中，根據基線病毒基因型（N=222）對 Tenofovir disoproxil fumarate 治療的病毒控制反應進行了評估。在這些臨床試驗中，94% 的受評估受試者的基線 HIV-1 病毒分離群表現出至少一個 NRTI 置換。基因型研究中，受試者的病毒控制反應類似於整體研究結果。

進行了幾項試驗性分析，以評估特定置換和置換類型對病毒控制結果的影響。由於潛在的比較數量較大，因此未進行統計測試。研究中發現了 Tenofovir disoproxil fumarate 對預先存在的 zidovudine 相關抗藥性置換（M41L、D67N、K70R、L210W、T215Y/F 或 K219Q/E/N）的交叉抗藥性的不同程度，並且這些抗藥性程度可能取決於特定置換的型式和數量。用 Tenofovir disoproxil fumarate 進行治療並且其 HIV-1 顯示 3 種或更多 zidovudine 相關置換(包括 M41L 或 L210W 反轉錄酶素置換)的受試者，顯示對 Tenofovir disoproxil fumarate 治療的反應下降；但是，與安慰劑相比，這些反應仍明顯有所改善。

D67N、K70R、T215Y/F 或 K219Q/E/N 置換的存在可能不會影響 Tenofovir disoproxil fumarate 治療的病毒控制反應。其病毒分析顯示含有 L74V 置換而不含 zidovudine 相關抗藥性置換的受試者（N=8）對 Tenofovir disoproxil fumarate 的病毒控制反應下降。關於其病毒分析顯示含有 Y115F 置換（N=3）、Q151M 置換（N=2）或 T69 插入（N=4）的受試者，其資料非常有限，所有這些受試者的病毒控制反應均有下降。

依據試驗計劃分析，在具有包含 abacavir/emtricitabine/lamivudine 相關之 M184V 置換的 HIV-1 感染受試者中，其對 Tenofovir disoproxil fumarate 的病毒控制反應沒有下降。這些受試者之間的 HIV-1RNA 反應持續了整個 48 週。

902 號與 907 號研究表型分析

這些有治療經驗受試者的基線 HIV-1（N=100）的表型分析顯示，對 Tenofovir disoproxil fumarate 的基線敏感性與對 Tenofovir disoproxil fumarate 治療的反應之間存在著相關性。表 13 概述了根據 Tenofovir disoproxil fumarate 基線敏感性產生的 HIV-1 RNA 反應。

意向治療，ITT) ^a	基線 Tenofovir disoproxil fumarate 敏感性 ^b	HIV-1 RNA 的變化 ^c （N）
	<1	-0.74（35）
	>1 且 ≤3	-0.56（49）
	>3 且 ≤4	-0.3（7）
	>4	-0.12（9）

a. Tenofovir 敏感性根據重組表型 Antivirogram 實驗（Virco）來決定。
b. 敏感性的變化倍數來自於野生型。
c. 24 週內（DAVG₂₄）HIV-1 RNA 病毒濃度平均值偏離基線的變化 log₁₀ copies/mL。

抗 HBV 活性

抗病毒活性

Tenofovir 對 HBV 的抗病毒活性在 HepG2.2.15 細胞株中進行了評估。Tenofovir 的 EC₅₀ 值介於 0.14 至 1.5 µM 之間，細胞毒性 CC₅₀（50% cytotoxicity concentration）值 >100 µM。在細胞培養中使用抗 HBV 核苷反轉錄酶素抑制劑 entecavir、lamivudine 和 telbivudine 及 HIV 核苷反轉錄酶素抑制劑 emtricitabine 對 tenofovir 的組合抗病毒活性進行了試驗，未觀察到拮抗活性。

抗藥性

透過一項實際治療分析，在長達 384 週的 0102、0103、0106、0108 及 0121 號研究中，每年對接受 24 週以上的 Tenofovir disoproxil fumarate 單一治療，且在研究年年底(或在中止 Tenofovir disoproxil fumarate 單一治療)時其 HBV DNA 仍 ≥400 copies/mL(69 IU/mL) 的病毒血症受試者的治療前與治療中病毒分離群的成對 HBV 反轉錄酶素氨基酸序列執行了累加 Tenofovir disoproxil fumarate 基因型抗

Tenofovir disoproxil fumarate 在小鼠和大鼠中的長期口服致癌性研究，以相當於約 16 倍（小鼠）和 5 倍（大鼠）於 HIV-1 感染治療劑量下人體內觀察到的暴露量下進行。服用高劑量的雌性小鼠在 16 倍於人體暴露量時，肝臟腺瘤增多。大鼠在不超過相當於 5 倍人體治療劑量觀察到的暴露量時，致癌性研究結果為陰性。

誘變

Tenofovir disoproxil fumarate 在活體外小鼠淋巴瘤化驗中為誘發突變陽性；在活體外細菌突變性試驗（Ames 試驗）中為陰性。在活體小鼠微核分析中，給與雄性小鼠 tenofovir disoproxil fumarate 為陰性反應。

生育能力損傷

在雄性大鼠交配前 28 天中及雌性大鼠前 15 天到受孕第 7 天，tenofovir disoproxil fumarate 給藥劑量按照身體表面積對照等於人體劑量的 10 倍時，對其生育能力、交配能力或早期胚胎發育無影響。但是雌性大鼠之動情週期有變化。

12.2 動物毒理學和（或）藥理學

在對大鼠、狗和猴子毒理學研究中，使用大於或等於 6 倍人體內觀察到的 tenofovir 和 tenofovir disoproxil fumarate 暴露量（根據 AUC），發現藥物會引起骨骼毒性。猴子中的骨骼毒性診斷為軟骨病。猴子中觀察到的軟骨病在減少 tenofovir 劑量或停用時是可逆的。大鼠和狗中的骨骼毒性表現為骨骼礦物質密度減小。引起骨骼毒性的機轉目前尚未知。

腎臟毒性跡象於4種動物物種中被觀察到。在這些動物可觀察到不同程度的血清肌酸酐、血中尿素氮（BUN）、糖尿、蛋白質尿、磷酸鹽尿和（或）鈣尿升高，以及血清磷酸鹽下降。在暴露量（基於AUC值）高於人體內觀察到的2至20倍時，這些毒性比較明顯。腎臟異常（特別是磷酸鹽尿）與骨骼毒性之間的關係目前尚未知。

13【臨床研究】（參考文獻）

13.1 HIV-1 感染成人患者的臨床功效

治療離期成人患者

903 號研究

903 號研究在 144 週內的資料已作出報告。該試驗是雙盲、多中心、活性成分控制試驗，在 600 位先前未進行抗反轉錄病毒治療受試者中進行，給與 Tenofovir disoproxil fumarate（300 mg，每天一次）+lamivudine+efavirenz 用藥，與 stavudine（d4T）+lamivudine+efavirenz 合併用藥進行比較。受試者平均年齡 36 歲（18 至 64 歲），男性 74%，白種人 64%，黑人 20%。受試者之平均值基線 CD4⁺細胞數為 279 cells/mm³（range 3～956），中位數基線血漿 HIV-1 RNA 為 77,600 copies/mL（range 417～5,130,000）。受試者根據基線 HIV-1 RNA 和 CD4⁺細胞數進行分層。43%的受試者具有 >100,000 copies/mL 的基線病毒濃度；39%具有 <200 cells/mm³的 CD4⁺細胞數。表 15 為第 48 週及第 144 週的治療結果。

表 15. 第 48 週及第 144 週之隨機治療結果（903 號研究）

治療結果	第 48 週時		第 144 週時	
	Tenofovir disoproxil fumarate+3TC+EFV(N=299)	d4T+3TC+EFV (N=301)	Tenofovir disoproxil fumarate+3TC+EFV(N=299)	d4T+3TC+EFV (N=301)
反應者 ^a	79%	82%	68%	62%
病毒控制失敗 ^b	6%	4%	10%	8%
回彈	5%	3%	8%	7%
從未得到抑制	0%	1%	0%	0%
加入一種抗反轉錄病毒藥物	1%	1%	2%	1%
死亡	<1%	1%	<1%	2%
因不良事件導致中止參與研究	6%	6%	8%	13%
因其他原因導致研究中止	8%	7%	14%	15%

a. 在 第 48 週和第144 週期間，受試者達到並保持在確認的 HIV-1 RNA <400 copies/mL。b. 包括在第 48 週和第 144 週已確認的病毒回彈及未達到確認的少於 400 copies/mL 標準之受試者。

c. 包括失去追蹤、受試者退出試驗、不遵醫囑、違反試驗計劃和其他原因。

在按照基線 HIV-1 RNA 濃度（>或 ≤100,000 copies/mL）及 CD4⁺細胞數（<或 ≥200 cells/mm³）進行族群分層的兩個治療組之間，在 第 144 週時血漿 HIV-1 RNA 濃度達到< 400 copies/mL 的比例相近。經過 144 週的治療，Tenofovir disoproxil fumarate 治療組和 Stavudine 治療組中的受試者分別有 62%和 58%達到並保持在確認的 HIV-1 RNA <50 copies/mL+CD4⁺細胞數分別從基線平均升高 263 cells/mm³（Tenofovir disoproxil fumarate 組）和 283 cells/mm³（Stavudine 組）。

在 144 週期間，Tenofovir disoproxil fumarate 組中的 11 位受試者與 Stavudine 組中的 9 位受試者出現了新的 CDC Class C 事件。

934 號研究

934 號研究在 144 週內的資料已作出報告。該研究是隨機、開放標記、多中心、活性成分控制試驗，在 511 位先前未進行抗反轉錄病毒治療受試者中進行，給與 Tenofovir disoproxil fumarate+emtricitabine+efavirenz 用藥，與 zidovudine/lamivudine 固定劑量 +efavirenz 合併用藥進行比較。此研究中從 96 週至 144 週，接受 emtricitabine+Tenofovir disoproxil fumarate+efavirenz 合併用藥的受試者變為接受 固定劑量 emtricitabine+tenofovir DF 之複方+efavirenz。受試者平均年齡 38 歲（18 至 80 歲），男性 86%，白種人 59%，黑人 23%。受試者之平均值基線 CD4⁺細胞數為 245 cells/mm³（2～1191 cells/mm³），中位數基線血漿 HIV-1 RNA 為 5.01 log₁₀ copies/mL（range 3.56～6.54）。受試者根據基線 CD4⁺細胞數（<或 ≥200 cells/mm³）；41%具有 <200 cells/mm³的 CD4⁺細胞數；且 51%的受試者具有 >100,000 copies/mL 的基線病毒載量。表 16 列出了 48 週至 144 週期間在基線對 efavirenz 不具有抗藥性的受試者之治療結果。

表 16. 48 週至 144 週之隨機治療結果（934 號研究）

治療結果	第 48 週時		第 144 週時	
	FTC+Tenofovir disoproxil fumarate +EFV(N=244)	AZT/3TC+EFV (N=243)	FTC+Tenofovir disoproxil fumarate +EFV(N=227) ^a	AZT/3TC+EFV (N=229) ^a
反應者 ^a	84%	73%	71%	58%
病毒控制失敗 ^b	2%	4%	3%	6%
回彈	1%	3%	2%	5%
從未得到抑制	0%	0%	0%	0%
抗反轉錄酵素病毒治療給藥方案有變化	1%	1%	1%	1%
死亡	<1%	1%	1%	1%
因不良事件導致中止參與研究	4%	9%	5%	12%
因其他原因導致中止參與研究 ^c	10%	14%	20%	22%

a. 在 48 週或 96 週時有反應（HIV-1 RNA <400 copies/mL）但在 48 週或 96 週後不同意繼續試驗的受試者未包括在分析資料中。

b. 從 第 48 週至 144 週，受試者達到並保持在確認的 HIV-1 RNA <400 copies/mL。

c. 包括在第 48 週至第 144 週已確認的病毒回彈及未達到確認的少於 400 copies/mL 標準之受試者。

d. 包括失去追蹤、受試者退出試驗、不遵醫囑、違反試驗計劃和其他原因。

到 第 48 週，emtricitabine+Tenofovir disoproxil fumarate 組中的 84% 受試者和 zidovudine/lamivudine 組中的 73%受試者已達到並維持在 HIV-1 RNA <400 copies/mL（到第 144 週時分別為 71%和 58%）。此開放標記試驗中，在 48 週期間達到並保持在 HIV-1 RNA <400 copies/mL 的受試者的比例差異主要是由於 zidovudine/lamivudine 組中因不良事件和其他原因中止研究患者的人數較高所造成。另外，到第 48 週時，emtricitabine+Tenofovir disoproxil fumarate 組和 zidovudine/lamivudine 組中的受試者分別有 80%和 70%達到並保持在 HIV-1 RNA <50 copies/mL（到第 144 週時分別為 64%和 56%）。到第 48 週時，CD4⁺細胞數分別從基線平均增加 190 cells/mm³（EMTRIVA+Tenofovir disoproxil fumarate 組）和 158 cells/mm³（zidovudine/lamivudine 組）（到第 144 週時分別為 312 和 271 cells/mm³）。

到 第 48 週時，emtricitabine+Tenofovir disoproxil fumarate 組中的 7 位病人與 zidovudine/lamivudine 組中的 5 位病人出現了新的 CDC Class C 事件（到第 144 週時分別

有 10 位和 6 位這類病人出現）。

有治療經驗成人患者

907 號研究

907 號研究是一項在 550 位有治療經驗病人中進行的雙盲、多中心、安慰劑對照的研究，將 Tenofovir disoproxil fumarate 添加到抗反轉錄病毒劑穩定背景治療方案中，進行為期 24 週的試驗。經過 24 週雙盲試驗後，所有繼續參與試驗的受試者再接受 24 週的開放標記 Tenofovir disoproxil fumarate 試驗。

受試者的 CD4⁺細胞數平均值基線為 427 cells/mm³（範圍 23～1385），中位數基線血漿 HIV-1 RNA 為 2,340 copies/mL（範圍 50～75,000 copies/mL），並且先前的 HIV-1 治療平均持續時間為 5.4 年。受試者平均年齡為 42 歲，85%為男性，69%為白種人，17%為黑人，12%為拉美裔。

表 17 概述經過 48 週 HIV-1 RNA 低於 400 copies/mL 的受試者百分比及受試者的治療結果。

表 17. 隨機治療結果（907 號研究）

治療結果	第 0-24 週		第 0-48 週		第 24-48 週	
	Tenofovir disoproxil fumarate (N=368)	安慰劑 (N=182)	Tenofovir disoproxil fumarate (N=368)	安慰劑與 Tenofovir disoproxil fumarate 交叉 (N=170)	安慰劑與 Tenofovir disoproxil fumarate 交叉 (N=170)	安慰劑與 Tenofovir disoproxil fumarate 交叉 (N=170)
HIV-1 RNA <400 copies/mL ^a	40%	11%	28%	30%	30%	30%
病毒控制失敗 ^b	53%	84%	61%	64%	64%	64%
因不良事件導致中止參與研究	3%	3%	5%	5%	5%	5%
因其他原因導致研究中止 ^c	3%	3%	5%	5%	5%	1%

a. 分別在第 24 週和第 48 週 HIV-1 RNA <400 copies/mL，並且之前未中斷使用研究藥物的受試者。

b. 分別在第 24 週和第 48 週HIV-1 RNA ≥400 copies/mL 控制失敗或缺少 HIV-1 RNA 資料的受試者。

c. 包括失去追蹤、受試者退出試驗、不遵醫囑、違反試驗計劃和其他原因。

經過 24 週的治療，Tenofovir disoproxil fumarate 組達到 HIV-1 RNA <50 copies/mL 的受試者比例高於安慰劑組（分別為 19%和 1%）。到第 24 週，Tenofovir disoproxil fumarate 組的 CD4⁺數平均值變化為+11 cells/mm³，安慰劑組的平均值變化為-5 cells/mm³。到第 48 週，Tenofovir disoproxil fumarate 組的絕對 CD4⁺數平均值變化+4 cells/mm³。在 24 週期間，Tenofovir disoproxil fumarate 組中有 1 位受試者而安慰劑組中則無任何受試者出現了新的 CDC Class C 事件。

13.2 慢性 B 型肝炎成人患者的臨床功效

HBeAg 陰性之慢性 B 型肝炎

0102 號研究是一項第三期、隨機、雙盲、活性成分對照試驗，在 375 例 HBeAg 陰性（抗–HBe 陽性）且具有代償性肝功能的受試者中進行 Tenofovir disoproxil fumarate 300 mg 與 HEPSERA 10 mg 的治療功效比較試驗，其中大多數受試者之前未接受過核苷藥物治療。受試者平均年齡為 44 歲，77%為男性，25%為亞洲裔，65%為白種人，17%之前接受過 α-干擾素治療，18%之前有過核苷藥物治療經驗（其中 16%之前接受過 lamivudine 治療）。受試者的基線肝臟壞死性炎症指數（Knodell necroinflammatory score）均值为 7.8 ；平均血漿 HBV DNA 為 6.9 log₁₀ copies/mL；平均血清 ALT 濃度為 140 IU/L。

HBeAg 陽性之慢性 B 型肝炎

0103 號研究是一項第三期、隨機、雙盲、活性成分對照試驗，在 266 例 HBeAg 陽性具有代償性肝功能且無核苷藥物治療經驗的受試者中進行 Tenofovir disoproxil fumarate 300 mg 與 HEPSERA 10 mg 的治療功效比較試驗。受試者平均年齡為 34 歲，69%為男性，36%為亞洲裔，52%為白種人，16%之前接受過 α-干擾素治療，<5%之前有過核苷藥物治療經驗。受試者的基線肝臟壞死性炎症指數（Knodell necroinflammatory score）均值为 8.4 ；平均血漿 HBV DNA 為 8.7 log₁₀ copies/mL；平均血清 ALT 濃度為 147 IU/L。在所有受試者均參加 48 週治療後進行了主要資料分析，結果摘要如下。

兩項試驗的主要療效指標為治療 48 週後之完全治療反應（Complete response），定義為 HBV DNA < 400 copies/mL（69 IU/mL）且肝臟壞死性炎症指數（Knodell necroinflammatory score）改進至少 2 分、並且肝臟纖維化指數（Knodell fibrosis）未惡化作為標準（參見表 18）。

表 18. 第 48 週時的組織學、病毒學、生物化學和血清學反應

	0102（HBeAg 陰性）		0103（HBeAg 陽性）	
	Tenofovir disoproxil fumarate (N=250)	HEPSERA (N=125)	Tenofovir disoproxil fumarate (N=176)	HEPSERA (N=90)
完全反應	71%	49%	67%	12%
組織學				
組織學反應 ^a	72%	69%	74%	68%
HBV DNA				
<400 copies/mL(<69 IU/mL)	93%	63%	76%	13%
丙胺酸轉胺酵素（ALT）ALT 恢復正常	76%	77%	68%	54%
血清學				
HBeAg 消失 / 血清清除	NA ^c	NA ^c	20%/19%	16%/16%
HBsAg 消失 / 血清清除	0/0	0/0	3%/1%	0/0

a. 肝臟壞死性炎症指數（Knodell necroinflammatory score）改進至少 2 分，並且肝臟纖維化指數（Knodell fibrosis）未惡化。

b. 納入 ALT 恢復正常分析的族群僅包括基線 ALT 高於 ULN 的受試者。

c. NA=不適用

48 週後的治療

在 0102 號（HBeAg 陰性）和 0103 號（HBeAg 陽性）研究中，完成雙盲治療（最初隨機分配至接受 Tenofovir disoproxil fumarate 的 389 位和接受 HEPSERA 的 196 位）的受試者，有資格直接參加開放標記 Tenofovir disoproxil fumarate 研究，中間治療無中斷。在 0102 號研究中，347 位進入開放標記階段的受試者中的 266 位（77%）繼續接受研究至第 384 週。在隨機分配到 Tenofovir disoproxil fumarate 組並隨後參加開放標記 Tenofovir disoproxil fumarate 治療的受試者中，到第 384 週有 73%的 HBV DNA <400 copies/mL（69 IU/ml），63% ALT 恢復正常。在隨機分配到 HEPSERA 組並隨後參加開放標記 Tenofovir disoproxil fumarate 治療的受試者中，到第 384 週有 80%達到 HBV DNA < 400 copies/mL（69 IU/ml），70% ALT 恢復正常。經過 384 週治療，兩個治療組中都有約 1%的受試者同時出現 HBsAg 消失及血清轉化的現象。

在 0103 號研究中，238 位進入開放標記階段的受試者中有 146 位（61%）繼續接受研究至第 384 週。在隨機分配到 Tenofovir disoproxil fumarate 組的受試者中，到第 384 週，有 49%的 HBV DNA <400 copies/mL（69 IU/ml），有 42% ALT 恢復正常，20%出現 HBeAg 消失（13%出現 anti-HBe 抗體）。在隨機分配到 HEPSERA 組並隨後參加開放標記 Tenofovir disoproxil fumarate 治療的受試者中，56%的 HBV DNA <400 copies/mL（69 IU/ml），有 50% ALT 恢復正常，28%的 HBeAg 消失（19%血清轉化出現 anti-HBe 抗體）。到第 384 週，在最初隨機分配到 Tenofovir disoproxil fumarate 組的受試者中，分別有 11%及 8%出現 HBsAg 消失及血清轉化的現象，在最初隨機分配到 HEPSERA 組的受試者中，分別有 12%及 10%出現 HBsAg 消失及血清轉化的現象。

最初被隨機分配並接受治療的 641 位受試者的兩個研究中，接受持續開放標籤的 Tenofovir disoproxil fumarate 單一療法的 328 位受試者，其肝臟切片數據可在基線上、第 48 週和第 240 週取得分析。以下兩個受試者次族群無明顯預期會影響第 240 週組織學結果的差異：有肝臟切片資料的受試者，和繼續留於 Tenofovir disoproxil fumarate 開放標籤試驗並且沒有肝臟切片資料的受試者。已評估的 328 位受試者中，觀察到的組織學反應率分別為第 48 週 80%和第 240 週 88%。在基線（Ishak fibrosis 分數為 0 至 4）無肝硬化的受試者中，92%（216/235）和 95%（223/235）Ishak fibrosis 分數分別在第 48 週和第 240 週有改善或無變化。在基線（Ishak fibrosis 分數為 5 至 6）有肝硬化的受試者中，97%（90/93）和 99%（92/93）Ishak fibrosis 分數分別在第 48 週和第 240 週有改善或無變化。29%（27/93）和 72%（67/93）在基線有肝硬化的受試者分別在第 48 週和第 240 週不再出現肝硬化，並且其 Ishak fibrosis 分數至少下降兩分。關於非這個次族群分析的餘留試驗族群的結論尚未確定。

對 Lamivudine 具抗藥性的慢性 B 型肝炎患者

121 號研究是一項針對患有慢性 B 型肝炎、出現持續性病毒血症（HBV DNA ≥1,000 IU/mL）、且基因型證據顯示對 lamivudine 具抗藥性（rtM204I/V +/- rtL180M）的受試者評估 Tenofovir disoproxil fumarate 之安全性與療效，並和一種未核准之抗病毒療法進行比較的隨機、雙盲、活性藥物對照試驗。有 141 位成人受試者被隨機分配進入 Tenofovir disoproxil fumarate 治療組。經隨機分配進入 Tenofovir disoproxil fumarate 組之受試者的

平均年齡為 47 歲（範圍為 18 至 73 歲），有 74%為男性，59%為高加索人，並有 37%為亞洲人。在基礎期時，有 54%的受試者為 HBeAg 陰性，46%為 HBeAg 陽性，並有 56%有 ALT 異常的現象。在基礎期時，受試者的平均 HBV DNA 為 6.4 log₁₀ copies/mL，平均血清 ALT 為 71 U/L。

經過 96 週的治療之後，141 位被隨機分配進入 Tenofovir disoproxil fumarate 組的受試者有 126 位（89%）的 HBV DNA <400 copies/mL（69 IU/mL），79 位基礎期 ALT 異常的受試者有 49 位（62%）的 ALT 恢復正常。在被隨機分配進入 Tenofovir disoproxil fumarate 組的 HBeAg 陽性受試者中，到第 96 週時，有 10/65 位受試者（15%）出現 HBeAg 消失的現象，並有 7/65 位受試者（11%）出現抗 HBe 血清轉化的現象。在 Tenofovir disoproxil fumarate 單一療法組與對照組之間，第 96 週時的 HBV DNA 濃度低於 400 copies/mL（69 IU/mL）的受試者比例大致相當。

在這些組合慢性 B 型肝炎治療試驗中，基線具有 adefovir 抗藥性相關置換的受試者人數太少，因此無法確定該類受試者的用藥功效。

併有慢性 B 型肝炎及失代償性肝臟疾病的患者

有一項為期 48 週的小規模隨機、雙盲、活性成分對照試驗曾進行過 Tenofovir disoproxil fumarate 的研究，這項試驗係針對併有慢性 B 型肝炎及失代償性肝臟疾病的患者評估 Tenofovir disoproxil fumarate 的安全性，並和其他抗病毒藥物進行比較（研究 0108）。有 45 位成人受試者（37 位男性與 8 位女性）被隨機分配進入 Tenofovir disoproxil fumarate 治療組。在基礎期時，有 69%的受試者為 HBeAg 陰性，31%為 HBeAg 陽性。在基礎期時，受試者的平均 Child-Pugh 評分為 7，平均 MELD 評分為 12，平均 HBV DNA 為 5.8 log₁₀ copies/mL，平均血清 ALT 濃度為 61 U/L。試驗的終點指標為因發生不良事件而中止試驗，且經過確認的血清肌酸酐增加幅度 ≥ 0.5 mg/dL 或經過確認的血清磷酸鹽 < 2 mg/dL（參見「不良反應」（6.1））。

第 48 週時，接受 Tenofovir disoproxil fumarate 治療的受試者分別有 31/44 位（70%）及 12/26 位（46%）達到 HBV DNA < 400 copies/mL（69 IU/mL）及 ALT 正常化的效果。這項試驗的設計目的並非為了評估治療對臨床終點指標（如肝臟疾病惡化、必須進行肝臟移植或死亡）的影響。

14【貯存】

請貯存於 30°C 以下。

15【包裝】

2～1000錠HDPE塑膠瓶裝、Al-Al鋁箔盒裝。

中國化學製藥股份有限公司
CHINA CHEMICAL & PHARMACEUTICAL CO., LTD.
總公司：台北市襄陽路 23 號
TEL：(02)23124200
新豐工廠：新竹縣新豐鄉上坑村坑子口 182-1 號⑧