

核准日期：2012 年 12 月 31 日

修改日期：2015 年 10 月 28 日

2016 年 08 月 24 日

2017 年 09 月 13 日

2018 年 04 月 04 日

2019 年 06 月 21 日

XXXX 年 XX 月 XX 日

恩曲他滨替诺福韦片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警告：治疗停药后乙型肝炎严重急性恶化；在尚未诊断但已经早期 **HIV-1** 感染的患者中使用恩曲他滨替诺福韦片作为 **HIV-1** 暴露前预防给药导致的病毒耐药风险。

- 已有报告指出，感染 **HBV** 且停用恩曲他滨替诺福韦片的患者出现了乙型肝炎病毒（**HBV**）严重急性恶化。对于感染 **HBV** 且停用恩曲他滨替诺福韦片的患者，应当严密监测肝功能，包括至少持续数月的临床和实验室随访。如果条件适当，可以准许患者开始抗乙肝病毒治疗（参见【注意事项】）。
- 使用恩曲他滨替诺福韦片进行 **HIV-1** 暴露前预防时，只能处方给确认 **HIV** 感染状态呈阴性的人群（在开始治疗前确认阴性以及使用期间定期（至少每 3 个月重复一次）确认阴性）。在尚未诊断出、但已经急性 **HIV-1** 感染的患者中使用了恩曲他滨替诺福韦片进行 **HIV-1** 暴露前预防后，检测出了 **HIV-1** 耐药性突变。如果出现急性 **HIV-1** 感染的体征或症状，不得使用恩曲他滨替诺福韦片进行 **HIV-1** 暴露前预防，除非已确认其感染状态为阴性（参见【注意事项】）。

【药品名称】

通用名称：恩曲他滨替诺福韦片

商品名称：舒发泰 Truvada

英文名称：Emtricitabine and Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets

汉语拼音：Enqutabin Tinuofuwei Pian

【成份】

本品为复方制剂。每片含 200mg 恩曲他滨和 300mg 富马酸替诺福韦二吡呋酯。

【性状】

本品为淡蓝色薄膜衣片，除去包衣后显白色或类白色。

【适应症】

HIV-1 感染的治疗

恩曲他滨替诺福韦适用于与其他抗反转录病毒药物联用，治疗成人和 12 岁（含）以上儿童的 HIV-1 感染。

HIV-1 暴露前预防（PrEP）

恩曲他滨替诺福韦适用于同时结合安全的性行为措施，进行暴露前预防（PrEP），降低成人和青少年（体重至少在 35kg 以上）通过高风险性行为获得 HIV-1 的风险。开始使用恩曲他滨替诺福韦片进行 HIV-1 暴露前预防之前，使用人群的 HIV-1 检测结果必须呈阴性（参见【用法用量】）。

- 如果存在与急性病毒感染一致的临床症状且怀疑近期（<1个月）有暴露，则至少延迟一个月开始暴露前预防，并且重新确认 HIV-1 感染状态或是采用国家药品监督管理局批准的检测方法作为诊断 HIV-1 感染的辅助手段，包括急性或原发 HIV-1 感染（参见【注意事项】、【特殊人群】和【临床研究】）。

考虑使用恩曲他滨替诺福韦片进行 HIV-1 暴露前预防时，有助于识别有风险个体的因素可能包括：

- 有已知感染 HIV-1 的伴侣，或
- 在患病率高的区域或通过社交网络进行性行为以及存在 HIV-1 感染的附加风险因素，例如：
 - 未一直使用安全套或不使用安全套
 - 诊断有性传播感染
 - 以商品（如金钱、食物、住所或毒品）为目的的性交易
 - 使用违禁药或有酒精依赖
 - 监禁
 - 伴侣 HIV-1 状态未知且有上述任一因素

【规格】

200mg 的恩曲他滨，300mg 的富马酸替诺福韦二吡呋酯

【用法用量】

开始使用恩曲他滨替诺福韦片治疗 HIV-1 感染之前或开始进行 HIV-1 暴露前预防之前需进行的检测

开始使用恩曲他滨替诺福韦片之前需检测患者乙肝病毒感染情况（参见【注意事项】）。开始使用恩曲他滨替诺福韦片之前或使用期间，按照适当的临床计划表，需评估所有患者的血清肌酐、肌酐清除率估计值、尿糖和尿蛋白。有慢性肾

脏疾病患者还需评估血清磷（参见【注意事项】）。

使用恩曲他滨替诺福韦片进行 HIV-1 暴露前预防需进行 HIV-1 筛选

开始使用恩曲他滨替诺福韦片进行 HIV-1 暴露前预防之前以及使用恩曲他滨替诺福韦片期间（至少每 3 个月一次），需对所有人群全部进行 HIV-1 感染的筛选（参见【适应症】、【禁忌】和【注意事项】）。

用于治疗成人和儿童（年龄 12 岁及以上，体重至少为 35kg）HIV-1 感染的推荐剂量

恩曲他滨替诺福韦片是两种药物的固定剂量复方制剂，含有恩曲他滨（FTC）和富马酸替诺福韦二吡呋酯（TDF）。成人和 12 岁（含）以上、体重大于或等于 35kg 的儿童患者，本品的推荐剂量为每日口服一次，每次一片（200mg 恩曲他滨和 300mg 富马酸替诺福韦二吡呋酯），随食物或不随食物服用均可。

用于 HIV-1 暴露前预防的推荐剂量

在未感染 HIV-1 的成人和青少年（体重至少为 35kg）中，恩曲他滨替诺福韦片的剂量为每日口服一次，每次一片（含 200mg 恩曲他滨和 300mg 富马酸替诺福韦二吡呋酯），随食物或不随食物服用均可。

肾功能损害患者中的剂量调整

HIV-1 感染的治疗

表 1 列出了肾功能损害患者的给药间期调整。轻度肾功能损害（肌酐清除率 50-80mL/min）的 HIV-1 感染患者无需调整剂量。在中度肾功能损害（肌酐清除率 30-49mL/min）患者中，尚未对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】）。

对于肾功能损害的儿童患者，没有提供建议剂量的可用数据。

表 1 对肌酐清除率发生改变的 HIV-1 感染成人患者的给药间期调整

	肌酐清除率（mL/分钟） ^a		
	≥50	30-49	<30 （包括需要血液透析的患者）
推荐给药间期	每 24 小时	每 48 小时	不应服用恩曲他滨替诺福韦片

a. 使用理想（瘦）体重计算。

HIV-1 PrEP

对于估计肌酐清除率低于 60 mL/min 的未感染 HIV-1 的人群，不推荐使用恩曲他滨替诺福韦片进行 HIV-1 暴露前预防（参见【注意事项】）。

如果使用恩曲他滨替诺福韦片进行 HIV-1 暴露前预防期间观察到未感染人群的肌酐清除率估计值降低，则评估潜在原因、重新评估继续用药的潜在风险和获益（参见【注意事项】）。

【不良反应】

临床试验经验

因为临床试验是在各种不同条件下进行的，在某种药物的临床试验中所观察到的不良反应发生率不能直接与另一种药物临床试验中的发生率进行比较，且可能无法反映出实际观察到的发生率。

临床试验中 HIV-1 感染受试者的不良反应

成人受试者的临床试验经验

在研究 934 中，511 名未经抗反转录病毒治疗的受试者接受依非韦伦(EFV)联合恩曲他滨+富马酸替诺福韦二吡呋酯 (N=257) 或齐多夫定 (AZT) /拉米夫定 (3TC) (N=254) 治疗 144 周。最常见的不良反应（发生率大于或等于 10%，所有分级）为腹泻、恶心、疲劳、头痛、头晕、抑郁、失眠、异常梦魇和皮疹。在任一治疗组大于或等于 5%受试者中发生的治疗中出现的不良反应(2 至 4 级)的发生率见表 2。

皮肤变色，表现为色素沉着过度，发生于 3%的使用恩曲他滨+富马酸替诺福韦二吡呋酯的患者中，通常为轻度和无症状的。该机制和临床显著性尚不清楚。

表 2 研究 934 中任一治疗组发生率≥5%的选定不良反应^a (2-4 级) (0-144 周)

	FTC+TDF+EFV ^b	AZT/3TC+EFV
	N=57	N=254
疲劳	9%	8%
抑郁	9%	7%
恶心	9%	7%
腹泻	9%	5%
头晕	8%	7%
上呼吸道感染	8%	5%
鼻窦炎	8%	4%
皮疹事件 ^c	7%	9%
头痛	6%	5%
失眠	5%	7%
鼻咽炎	5%	3%
呕吐	2%	5%

a. 不良反应发生率基于所有治疗中出现的不良事件，无论其是否与研究药物相关。

b. 该试验的第 96 到 144 周，接受恩曲他滨+富马酸替诺福韦二吡呋酯合并依非韦伦的受试者改为接受恩曲他滨替诺福韦片合并依非韦伦。

c. 皮疹事件包括皮疹、剥落性皮疹、全身性皮疹、斑疹、斑丘疹、痒疹和水疱疹。

实验室异常：此项试验中观察到的实验室异常与其他使用恩曲他滨和/或富马酸替诺福韦二吡呋酯开展的试验中观察到的结果基本一致（表 3）。

表 3 研究 934 中任一治疗组发生率≥1%受试者的重大实验室异常(0-144 周)

	FTC+TDF+EFV ^a	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%
AST (男性: >180U/L) (女性: >170U/L)	3%	3%
ALT (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 RBC/HPF)	3%	2%
糖尿 (≥3+)	<1%	1%
嗜中性细胞 (<750/mm ³)	3%	5%
空腹甘油三酯 (>750mg/dL)	4%	2%

- a. 该试验的第 96 到 144 周，接受恩曲他滨+富马酸替诺福韦二吡呋酯合并依非韦伦的受试者改为接受恩曲他滨替诺福韦片合并依非韦伦。

12 岁（含）以上儿童受试者中进行的临床试验

恩曲他滨：在较大的两项开放标签、无对照的儿童临床试验（N=116）中，除了在成人中所报告的不良反应外，在接受恩曲他滨治疗的儿童（3 月龄至小于 18 岁）受试者中，分别观察到 7%和 32%的受试者出现贫血和色素沉着过度。

富马酸替诺福韦二吡呋酯：在一项对 12 岁以上、18 岁以下的受试者进行的儿童临床试验中（研究 321），在接受富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗的儿童受试者中所观察到的不良反应和成人临床试验结果相似（参见【注意事项】）。

研究 321 中（12 至 18 岁以下），富马酸替诺福韦二吡呋酯组第 48 周的平均 BMD 增加率低于安慰剂组。6 名富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗受试者、1 名安慰剂组受试者第 48 周时出现显著的（大于 4%）腰椎 BMD 损失。富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗 96 周的 28 名受试者中，腰椎和全身 BMD Z 评分分别较基线改变 -0.341 和 -0.458。这项试验显示骨骼生长（身高）未受到影响。

临床试验中未感染的受试者使用恩曲他滨替诺福韦片进行 HIV-1 暴露前预防的不良反应

成人受试者临床试验

基于两项随机、安慰剂对照临床试验（iPrEx、伴侣暴露前预防）（2,830 名未

感染 HIV-1 的成人使用恩曲他滨替诺福韦片每日一次进行 HIV-1 暴露前预防)，使用恩曲他滨替诺福韦片进行 HIV-1 暴露前预防的安全性特征与 HIV 感染受试者临床试验中观察到的安全性特征相似。受试者中位随访时间分别为 71 周和 87 周。表 4 列出了 iPrEx 试验任一治疗组≥2%受试者发生的选定不良事件（发生率大于安慰剂组）。

表 4 iPrEx 试验中任一治疗组≥2%受试者报告的发生率大于安慰剂组的选定不良事件（所有分级）

	恩曲他滨替诺福韦片 (N=1251)	安慰剂 (N=1248)
头痛	7%	6%
腹痛	4%	2%
体重减轻	3%	2%

在伴侣暴露前预防试验中，恩曲他滨替诺福韦片组不良事件发生率通常小于安慰剂组或与安慰剂组相同。

实验室检测异常：表 5 列出了 iPrEx 试验和伴侣暴露前预防试验中观察到的 2-4 级实验室检测异常。伴侣暴露前预防试验中含富马酸替诺福韦二吡呋酯组有 6 名受试者因血清肌酐升高停止试验，安慰剂组没有受试者停止试验。iPrEx 试验中恩曲他滨替诺福韦片组一名受试者因血清肌酐升高停止试验，另一名受试者因血清磷水平低停止试验。在 iPrEx 试验和伴侣暴露前预防试验中，使用恩曲他滨替诺福韦片受试者的 2-3 级蛋白尿（2-4+）和/或糖尿（3+）发生率低于 1%。

表 5 iPrEx 试验和伴侣暴露前预防试验中的实验室检测异常（每名受试者报告的最高毒性等级）

2-4 级 ^a	iPrEx 试验		伴侣暴露前预防试验	
	恩曲他滨替诺福韦片 (N=1251)	安慰剂 (N=1248)	恩曲他滨替诺福韦片 (N=1579)	安慰剂 (N=1584)
肌酐 (>1.4 × ULN)	<1%	<1%	<1%	<1%
磷 (<2.0mg/dL)	10%	8%	9%	9%
AST (>2.6 × ULN)	5%	5%	<1%	<1%
ALT (>2.6 × ULN)	7%	7%	<1%	<1%
血红蛋白 (<9.4mg/dL)	1%	2%	2%	2%
中性粒细胞 (<750/mm ³)	<1%	<1%	5%	3%

a 按 DAIDS 标准分级。

骨矿物质密度变化：在未感染 HIV-1 受试者的临床试验中，观察到 BMD 下降。iPrEx 试验中的亚组研究显示（503 名受试者）与安慰剂组相比，恩曲他滨替诺福韦片组的全髋关节、脊柱、股骨颈和转子部位 BMD 较基线平均变化范围为 -0.4%至-1.0%，停止治疗后恢复至基线水平。治疗期间，13%的恩曲他滨替诺福韦片组受试者、6%的安慰剂组受试者脊柱 BMD 损失至少 5%。恩曲他滨替诺福韦片组 1.7%的受试者报告了骨折，安慰剂组为 1.4%。未观察到 BMD 与骨折之间存在相关性（参见【临床研究】）。伴侣暴露前预防试验显示，治疗组和安慰剂

组之间的骨折发生率相似（分别为 0.8%和 0.6%）；这项试验未进行 BMD 评估（参见【临床研究】）。

青少年受试者的临床试验

在一项单臂、开放标签临床试验（ATN 113）中，67 名未感染 HIV-1 的青少年（15 至 18 岁，男男性行为者）每日一次使用恩曲他滨替诺福韦片进行 HIV-1 暴露前预防，恩曲他滨替诺福韦片的安全性特征与成人中观察到的结果相似。恩曲他滨替诺福韦片暴露的中位持续时间为 47 周（参见【特殊人群】）。

ATN 113 试验中，自基线至第 48 周中位 BMD 增幅为：腰椎+2.58%，全身 +0.72%。第 24 周时，1 名受试者出现显著的（≥4%）全身 BMD 损失。第 48 周时，腰椎和全身 BMD Z 评分较基线的中位变化分别为 0.0 和 -0.2。第 24 周或第 48 周时，3 名受试者的腰椎或全身 BMD Z 评分较基线有下降（从 > -2 变为 ≤ -2）。但是，这些数据可能与至第 48 周时恩曲他滨替诺福韦片的依从性较低相关。

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。在恩曲他滨获批后的使用过程中没有发现额外的不良反应。由于上市后反应是自发报告，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，包括血管性水肿

代谢和营养疾病

乳酸性酸中毒、低钾血症、低磷血症

呼吸、胸部和纵隔疾病

呼吸困难

胃肠道疾病

胰腺炎、淀粉酶增加和腹痛

肝胆疾病

脂肪肝、肝炎、肝酶升高（最常见的 AST、ALT、GGT）

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

急性肾衰、肾衰、急性肾小管坏死、Fanconi 综合征、近端肾小管病变、间

质性肾炎（包括急性病例）、肾性尿崩症、肾功能不全、肌酐升高、蛋白尿、多尿

全身性疾病和给药部位疾病

衰弱

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】

在 HIV-1 状态未知或阳性的人群中禁止使用恩曲他滨替诺福韦片进行 HIV-1 暴露前预防（参见【注意事项】）。

【注意事项】

1. HBV 感染患者中乙型肝炎的重度急性恶化

开始使用恩曲他滨替诺福韦片之前或开始使用时，应检测所有患者的慢性乙型肝炎病毒（HBV）感染情况（参见【用法用量】）。

停用恩曲他滨替诺福韦片的 HBV 感染患者报告了乙型肝炎的重度急性恶化（例如，肝功能失代偿和肝功能衰竭）。停用恩曲他滨替诺福韦片的 HBV 感染患者，应在停止治疗后接受至少数月的临床和实验室随访以进行密切监测。若适用，可能需要开始抗乙肝治疗，尤其是在晚期肝病或肝硬化患者中，因为治疗后肝炎恶化可能导致肝功能失代偿和肝功能衰竭。未感染 HBV 的人群应进行疫苗接种。

2. 使用恩曲他滨替诺福韦片进行 HIV-1 暴露前预防是降低 HIV-1 感染风险和减少发生 HIV-1 耐药风险的综合管理

使用恩曲他滨替诺福韦片进行 HIV-1 暴露前预防仅是作为综合预防策略的一部分，综合策略中还包括其他预防措施（如更安全的性行为），因为恩曲他滨替诺福韦片并不能保证完全有效预防 HIV-1 感染（参见【临床研究】）。

- 建议未感染者进行更安全的性行为，包括坚持正确使用安全套、了解自己和伴侣的 HIV-1 状态、了解 HIV-1 阳性伴侣的病毒学抑制的重要性，以及定期检测可促使 HIV-1 传播的其他性传播感染（如梅毒、衣原体感染和淋病）。
- 告知未感染者要减少有风险的性行为，并支持其减少有风险的性行为的措施。

仅可在确认 HIV 呈阴性的人群中使用恩曲他滨替诺福韦片降低 HIV-1 感染风险。在未发现 HIV-1 感染的且仅使用恩曲他滨替诺福韦片的人群中，可能出现 HIV-1 耐药突变，因为单独使用恩曲他滨替诺福韦片并非完整的 HIV-1 治疗方案（参见【药理毒理】）；因此，对于 HIV 感染患者应当谨慎，使药物暴露最小化。

- 多种 HIV-1 检测方法（如快速检测）可检测抗 HIV 抗体，但在急性感染期可能无法诊断出 HIV-1。在开始使用恩曲他滨替诺福韦片进行 HIV-1 暴露前预防之前，对血清反应呈阴性者要评估当前或近期是否存在与

急性病毒感染一致的体征或症状（例如，发热、疲乏、肌痛、皮疹），并询问之前一个月内发生的潜在暴露事件（如与HIV-1感染伴侣的无保护性行为或安全套破损）。

- 如果存在与急性病毒感染一致的临床症状，且怀疑近期（<1个月）有暴露，则至少延迟一个月开始HIV-1暴露前预防，然后重新确认HIV-1感染状态或使用国家药品监督管理局批准的检测方法诊断HIV-1感染，包括急性或原发HIV-1感染。

在使用恩曲他滨替诺福韦片进行 HIV-1 暴露前预防时，应至少每 3 个月重复一次 HIV-1 筛选检测，在诊断出任何性传播感染时也要进行相应检测。部分人群（如青少年）可能从更频繁的访视和咨询中获益（参见【特殊人群】）。

- 如果筛选检测结果表明可能存在HIV-1感染，或者潜在暴露事件后出现了与急性HIV-1感染一致的症状，则将HIV-1暴露前预防方案转换为HIV治疗方案，直至使用国家药品监督管理局批准的检验方法确认HIV-1感染状态为阴性，包括急性或原发HIV-1感染。

建议未感染者严格遵守推荐的恩曲他滨替诺福韦片方案。在临床试验中，血药浓度检测结果已证明，恩曲他滨替诺福韦片降低 HIV-1 感染风险的有效性与依从性密切相关（参见【特殊人群】、【药理毒理】和【临床研究】）。

3. 新出现的或更严重的肾功能损害

恩曲他滨和替诺福韦主要通过肾脏排泄。使用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的组分）时，曾有其引起肾功能损害的报告，包括出现急性肾衰竭和 Fanconi 综合征（肾小管损伤伴严重的低磷血症）的病例（参见【不良反应】）。

在开始使用恩曲他滨替诺福韦片之前和使用期间，根据适当的临床计划表，评估所有患者的血清肌酐、肌酐清除率估计值、尿糖和尿蛋白。在慢性肾脏疾病患者中还要评估血清磷。

应避免恩曲他滨替诺福韦片与肾毒性剂（如高剂量或多种非甾体抗炎药（NSAID））同时使用或使用时间太接近（参见【药物相互作用】）。在富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗中表现稳定且具有肾功能障碍风险的 HIV 感染患者中，已报告开始高剂量或多种 NSAID 治疗后出现急性肾衰竭的病例。一些患者需要住院并接受肾脏替代治疗。如果患者有肾功能障碍风险，必要时，应考虑 NSAID 的替代品。

骨痛、四肢疼痛、骨折和/或肌肉疼痛或肌无力持续出现或加重可能是近端肾小管病变的临床表现，应建议有肾功能损害风险的患者接受肾功能评估。

HIV-1 感染的治疗

建议对所有估计肌酐清除率为 30-49mL/min 的患者调整恩曲他滨替诺福韦片的给药间隔，并密切监测肾功能（参见【用法用量】）。在按照此剂量指导接受恩曲他滨替诺福韦片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，所以应当对恩曲他滨替诺福韦片治疗的潜在获益和肾毒性的潜在风险进行

评估。对估计肌酐清除率低于 30mL/min 或需血液透析的患者，不建议服用恩曲他滨替诺福韦片。

HIV-1 暴露前预防

对于肌酐清除率估计值低于 60mL/min 的未感染者，不建议使用恩曲他滨替诺福韦片进行 HIV-1 暴露前预防。如果使用恩曲他滨替诺福韦片进行 HIV-1 暴露前预防期间观察到肌酐清除率估计值降低，则评估潜在原因并重新评估继续用药的潜在风险和获益（参见【用法用量】）。

4. 免疫重建炎性综合征

在接受包括恩曲他滨替诺福韦片在内的抗反转录病毒联合治疗的 HIV-1 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、耶氏肺孢子菌肺炎（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，曾有在免疫重建的过程中发生自身免疫失调（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月内发生。

5. 骨丢失和骨矿化问题

骨矿物质密度

在针对 HIV-1 感染成人的临床试验和针对 HIV-1 未感染者的临床试验中，富马酸替诺福韦二吡呋酯（恩曲他滨替诺福韦片的组分）与骨矿物质密度（BMD）降幅略有增加以及骨代谢生化标记物增加相关，表示相对于对照组骨转换有所增加（参见【不良反应】）。此外，接受富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗的受试者中血清甲状旁腺激素水平和 1, 25 维生素 D 水平也较高。

在儿童和青少年受试者中进行了评估富马酸替诺福韦二吡呋酯的临床试验。在正常情况下，儿童患者的BMD迅速升高。年龄为2岁至不满18岁的HIV-1感染受试者中的骨效应与在成人受试者中观察到的骨效应相似，显示骨转换增加。相对于对照组，接受富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗的HIV-1感染儿童受试者的全身BMD增加量较小。在年龄为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了类似趋势。在所有儿童试验中，骨骼生长（身高）显示不受影响。

富马酸替诺福韦二吡呋酯相关的BMD和生化标记物变化对长期骨健康和未来骨折风险的影响尚不清楚。在有病理性骨折或有骨质疏松或骨流失风险的其他风险因素的成人和儿童患者中，应考虑进行BMD评估。尽管没有对补充钙和维生素D的作用进行研究，但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

曾报告出现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，表现为骨痛或四肢疼痛，可能导致骨折）病例（参见【不良反应】）。

近端肾小管病变病例中已报告关节痛和肌肉疼痛或肌无力。对于存在肾功能障碍风险且接受含富马酸替诺福韦二吡呋酯产品治疗期间骨或肌肉症状持续出现或加重的患者，应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】）。

6. 乳酸性酸中毒/重度肝肿大伴脂肪变性

使用核苷类似物时（包括恩曲他滨和富马酸替诺福韦二吡呋酯、恩曲他滨替诺福韦片单用或与其他抗反转录病毒药物联合使用），已报告了乳酸性酸中毒和重度肝肿大伴脂肪变性（包括致死性病例）的病例。如果任何患者或感染者的临床或实验室检测结果提示乳酸性酸中毒或明显肝毒性（可能包括肝肿大和脂肪变性，即使转氨酶没有显著升高），则应当暂停恩曲他滨替诺福韦片治疗。

7. 药物相互作用导致不良反应的风险

恩曲他滨替诺福韦片与其他药物联用可能导致已知的或显著的药物相互作用，其中一些可能因伴随用药更大暴露引起具有临床意义的不良反应（参见【药物相互作用】）。

有关预防或管理这些可能的和已知的显著药物相互作用的措施（包括给药建议），请参见表 4。在恩曲他滨替诺福韦片治疗前和治疗期间要考虑到药物相互作用的可能性；在恩曲他滨替诺福韦片治疗期间要评估伴随药物；监测与伴随药物相关的不良反应。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

妊娠暴露登记处：

妊娠暴露登记处（APR）监测妊娠期间暴露于恩曲他滨替诺福韦片女性的妊娠结局。欢迎医疗人员登陆网址 www.apregistry.com 联系登记处。

风险总结

观察性研究中妊娠期间使用恩曲他滨替诺福韦片数据显示，重大出生缺陷的风险没有增加。APR 的现有数据显示，与美国亚特兰大主要城市先天性缺陷计划（MACDP）参考人群中 2.7% 的重大先天缺陷背景发生率相比，恩曲他滨（FTC）（2.3%）或富马酸替诺福韦二吡呋酯（TDF）（2.1%）早期妊娠暴露后总体重大出生缺陷风险没有增加（参见【药理毒理】）。APR 中未报告单一药物所致流产率。在美国一般人群中，临床确认妊娠发生流产的背景风险估计值为 15%-20%。

在动物生殖研究中未观察到不良发育影响，分别以恩曲他滨替诺福韦片推荐日剂量的 ≥ 60 倍（恩曲他滨）、 ≥ 14 倍（富马酸替诺福韦二吡呋酯）和 2.7 倍（替诺福韦）剂量/暴露量单独给予恩曲他滨替诺福韦片组分（参见【药理毒理】）。

临床考虑

疾病相关母体和/或胚胎/胎儿风险

HIV-1 暴露前预防：已发表的研究表明，妊娠期间 HIV-1 感染风险升高，急

性 HIV-1 感染期间母婴传播的风险升高。在有 HIV-1 感染风险女性中，应考虑预防 HIV 感染的方法，包括妊娠期间继续或开始使用恩曲他滨替诺福韦片进行 HIV-1 暴露前预防。

数据

人体数据

用于 HIV-1 暴露前预防的恩曲他滨和富马酸替诺福韦二吡呋酯：在报告的前瞻性观察研究中（报告至 APR），78 名妊娠期间暴露于恩曲他滨替诺福韦片的 HIV 血清阴性女性，产下无重大畸形的活产儿。除 1 例外，其余均为早期妊娠暴露，中位暴露持续时间为 10.5 周。与接受其他抗反转录病毒药物治疗的 HIV-1 感染女性相比，使用恩曲他滨替诺福韦片进行 HIV-1 暴露前预防女性中没有新的安全性结果。

恩曲他滨：基于 APR 的前瞻性报告，这些报告包括产下活产儿的 3,749 例妊娠期间暴露于含恩曲他滨方案（包括早期妊娠暴露 2,614 例，中期/晚期妊娠暴露 1,135 例），与美国 MACDP 参考人群中 2.7% 的背景先天缺陷率相比，使用恩曲他滨治疗的重大出生缺陷率总体未增加。活产儿主要出生缺陷的患病率如下：早期妊娠暴露于含恩曲他滨方案为 2.3%（95% CI：1.8%至 2.9%），中期/晚期妊娠暴露于含恩曲他滨方案为 2.1%（95% CI：1.4%至 3.1%）。

富马酸替诺福韦二吡呋酯：基于 APR 的前瞻性报告，这些报告包括产下活产儿的 4,817 例妊娠期间暴露于含富马酸替诺福韦二吡呋酯方案（包括早期妊娠暴露 3,342 例，中期/晚期妊娠暴露 1,475 例），与美国 MACDP 参考人群中 2.7% 的背景先天缺陷率相比，使用富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗的重大出生缺陷率总体未增加。活产儿主要出生缺陷的患病率如下：早期妊娠暴露于含富马酸替诺福韦二吡呋酯方案为 2.3%（95% CI：1.8%至 2.8%），中期/晚期妊娠暴露于含富马酸替诺福韦二吡呋酯的方案为 2.1%（95% CI：1.4%至 3.0%）。

APR 的方法学限制包括使用 MACDP 作为外部对照组。MACDP 人群不是疾病特定人群，评估了有限地理区域的妇女和婴儿，没有包括妊娠<20 周的出生结局。

此外，已发表的关于恩曲他滨和替诺福韦妊娠暴露的观察性研究未显示重大畸形风险增加。

动物数据

恩曲他滨：在器官形成期（分别为妊娠第 6 天至第 15 天、第 7 天至第 19 天），妊娠小鼠（0、250、500 或 1,000 mg/kg/天）和兔（0、100、300 或 1,000 mg/kg/天）经口给予恩曲他滨。在恩曲他滨胚胎-胎仔毒性研究中，当小鼠和兔的暴露量（AUC）分别约为推荐人体日剂量暴露的 60 倍和 120 倍时，未观察到显著毒理学效应。在小鼠产前/产后发育研究中经口给予恩曲他滨剂量高达 1,000mg/kg/天；每日暴露量（AUC）约为推荐人体日剂量下暴露的 60 倍从出生前（子宫中）至性成熟期间每日暴露的后代中没有观察到与药物直接相关的显著不良效应。

富马酸替诺福韦二吡呋酯：在器官形成期（分别为妊娠第 7 天至第 17 天、

第 6 天至第 18 天)，妊娠大鼠（0、50、150 或 450mg/kg/天）和兔（0、30、100 或 300mg/kg/天）经口给予富马酸替诺福韦二吡呋酯。在富马酸替诺福韦二吡呋酯胚胎-胎仔毒性研究中，当大鼠和兔的剂量分别高达人体剂量 14 倍和 19 倍（基于体表面积比较）时，未观察到显著毒理学效应。在大鼠产前/产后发育研究中经口给予富马酸替诺福韦二吡呋酯剂量高达 600mg/kg/天直至哺乳期；替诺福韦暴露量约为恩曲他滨替诺福韦片推荐人体日剂量暴露的 2.7 倍时，后代中没有观察到不良效应。

哺乳

风险总结

根据已公布数据，显示恩曲他滨和替诺福韦存在于人乳汁中（参见【药理毒理】）。尚不清楚恩曲他滨替诺福韦片组分是否影响产奶量或是否对母乳喂养婴儿产生影响。

HIV-1 感染的治疗：

美国疾病控制和预防中心建议 HIV-1 感染母亲不应以母乳喂养婴儿，以避免产后 HIV-1 传播风险。

由于可能存在以下情况：（1）HIV 传播（HIV 阴性婴儿中）；（2）出现病毒耐药性（HIV 阳性婴儿中）；（3）母乳喂养婴儿的不良反应与成人中观察到的不良反应相似，应当要求母亲在使用恩曲他滨替诺福韦片治疗 HIV-1 时不要进行母乳喂养。

HIV-1 暴露前预防：

在未感染 HIV 的女性中，应考虑母乳喂养在发育和健康方面的受益与母亲对使用恩曲他滨替诺福韦片进行 HIV-1 暴露前预防的临床需要，并结合以下因素进行考虑：恩曲他滨替诺福韦片对母乳喂养儿童的任何潜在不良影响，依从性不佳和后续母婴传播导致的 HIV-1 感染风险。

如果怀疑发生急性 HIV-1 感染，由于存在 HIV-1 传播给婴儿的风险，母亲不应进行母乳喂养。

数据

*HIV-1 暴露前预防：*在产后 1 至 24 周期间（中位数 13 周）使用恩曲他滨替诺福韦片进行 HIV-1 暴露前预防的 50 名哺乳女性研究中，经过 7 天治疗，大多数婴儿血浆中未检测到替诺福韦，但检测到恩曲他滨。这些婴儿的平均恩曲他滨血浆浓度低于 HIV 感染婴儿（最大 3 个月）使用恩曲他滨治疗剂量（3mg/kg/天）时观察到的恩曲他滨 C_{max} 的 1%。未发生严重不良事件。2 名婴儿（4%）出现轻度腹泻不良事件，随后恢复。

【儿童用药】

HIV-1 感染的治疗

未进行儿童临床试验评估恩曲他滨替诺福韦片治疗 HIV-1 感染的安全性和有效性。既往恩曲他滨和富马酸替诺福韦二吡呋酯单药试验数据为推荐恩曲他滨

替诺福韦片剂量提供了支持。有关其他信息，请参见恩曲他滨和富马酸替诺福韦二吡呋酯的处方信息。

只能对年龄在 12 岁（含）以上、体重大于或等于 35kg 且可以吞咽整片药物的 HIV-1 感染儿童患者使用恩曲他滨替诺福韦片。由于恩曲他滨替诺福韦片为固定剂量复方片剂，因此无法对体重更低的患者调整其剂量（参见【注意事项】、【不良反应】、【药代动力学】）。恩曲他滨替诺福韦片（200mg 恩曲他滨和 300mg 富马酸替诺福韦二吡呋酯）未获批用于 12 岁以下或体重低于 35kg 的儿童患者。

HIV-1 暴露前预防

有风险的青少年（体重至少 35kg）使用恩曲他滨替诺福韦片进行 HIV-1 暴露前预防的安全性和有效性具有以下数据的支持：成人使用恩曲他滨替诺福韦片进行 HIV-1 暴露前预防的充分、良好对照研究的数据、既往试验中 HIV-1 感染成人和儿童受试者使用恩曲他滨和富马酸替诺福韦二吡呋酯单药治疗的安全性和药代动力学研究附加数据（参见【用法用量】、【不良反应】、【药理毒理】和【临床研究】）。

在一项单臂、开放标签临床试验（ATN 113）中评估了安全性、依从性和耐药性，研究中 67 名未感染 HIV-1、有男男性行为、有感染风险的男性青少年使用恩曲他滨替诺福韦片进行 HIV-1 暴露前预防，每日一次。受试者平均年龄为 17 岁（范围：15 至 18 岁）；46% 为西班牙裔，52% 为黑人，37% 为高加索人。ATN 113 中恩曲他滨替诺福韦片的安全性特征与成人 HIV-1 暴露前预防试验中观察到的安全性特征相似（参见【不良反应】）。

在 ATN 113 试验中，3 名受试者发生 HIV-1 血清转化。干血斑检验中的二磷酸替诺福韦（TFV-DP）水平表明这些受试者的依从性差。从 3 名血清转化受试者中分离病毒，未检测到与替诺福韦或恩曲他滨相关的 HIV-1 耐药性突变（参见【药理毒理】）。

第 12 周后，当受试者从每月一次访视变为每季度一次访视时，研究药物依从性（通过干血斑检验中的 TFV-DP 水平证明）显著下降，表明青少年可以从更频繁的访视和咨询中获益。

【老年用药】

恩曲他滨和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应答有所不同。

【药物相互作用】

影响肾功能的药物

恩曲他滨和替诺福韦主要通过肾小球过滤和肾小管主动清除结合的方式经肾脏清除（参见【药代动力学】）。未观察到因肾清除竞争产生的药物相互作用；但是，恩曲他滨替诺福韦片与通过肾小管主动清除的药物合用，能够使恩曲他滨、替诺福韦和/或合并药物的浓度升高。此类药物包括但不限于阿昔洛韦、阿德福韦酯、西多福韦、更昔洛韦、伐昔洛韦、缬更昔洛韦、氨基糖苷类（如庆大霉素）以及高剂量或多种 NSAID（参见【注意事项】）。能够降低肾功能的药物也有可

能增加恩曲他滨和/或替诺福韦的血清浓度。

已确定的和有意义的相互作用

表 6 列出了已确定的或有临床意义的药物相互作用列表。所述药物相互作用是基于使用恩曲他滨替诺福韦片、恩曲他滨替诺福韦片组分（恩曲他滨和富马酸替诺福韦二吡呋酯）作为单药和/或联合用药开展的研究，或者是恩曲他滨替诺福韦片给药时预期可能出现的药物相互作用（参见【药代动力学】）。

表 6 已确定的和有意义的^a药物相互作用：可基于药物相互作用试验的建议剂量或方案改变

伴随药物类别： 药物名称	对浓度的影响 ^b	临床评价
NRTI: 去羟肌苷 ^c	↑去羟肌苷	<p>对于使用恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯和去羟肌苷的患者，应严密监测与去羟肌苷相关的不良反应。在出现去羟肌苷相关不良反应的患者中，停用去羟肌苷。较高浓度的去羟肌苷可增强去羟肌苷相关不良反应，包括胰腺炎和神经病变。在使用富马酸替诺福韦二吡呋酯和去羟肌苷 400mg/天的患者中，观察到 CD4⁺ 细胞计数抑制。</p> <p>体重 60kg 以上患者给予去羟肌苷合用恩曲他滨替诺福韦片时，将去羟肌苷剂量减至 250mg。体重低于 60kg 成人或儿童患者中，尚无去羟肌苷剂量调整建议的相关数据。联合给药时，可在空腹状态下或伴清淡膳食（小于 400 千卡，20%脂肪）使用恩曲他滨替诺福韦片和去羟肌苷。</p>
HIV-1 蛋白酶抑制剂: 阿扎那韦 ^c 洛匹那韦/利托那韦 ^c 阿扎那韦/利托那韦 ^c 达芦那韦/利托那韦 ^c	↓阿扎那韦 ↑替诺福韦	<p>与恩曲他滨替诺福韦片合用时，应同时给予阿扎那韦 300mg 和利托那韦 100mg。</p> <p>对于恩曲他滨替诺福韦片合用洛匹那韦/利托那韦、利托那韦增强阿扎那韦或利托那韦增强达芦那韦患者，监测富马酸替诺福韦二吡呋酯相关不良反应。在出现富马酸替诺福韦二吡呋酯相关不良反应的患者中，停用恩曲他滨替诺福韦片。</p>

丙型肝炎抗病毒药： 索磷布韦/维帕他韦 ^c 索磷布韦/维帕他韦/ 伏西瑞韦 ^c 来迪派韦/索磷布韦 ^c	↑替诺福韦	对于恩曲他滨替诺福韦片合用索磷布韦/维帕他韦或索磷布韦/维帕他韦/伏西瑞韦患者，监测富马酸替诺福韦二吡呋酯相关不良反应。 对于恩曲他滨替诺福韦片合用来迪派韦/索磷布韦但无 HIV-1 蛋白酶抑制剂/利托那韦或 HIV-1 蛋白酶抑制剂/考比司他的患者，监测富马酸替诺福韦二吡呋酯相关不良反应。对于恩曲他滨替诺福韦片合用来迪派韦/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/考比司他的患者，考虑 HCV 或抗反转录病毒替代治疗，因为尚未确定此情况下替诺福韦浓度升高的安全性。若需联合给药，应监测富马酸替诺福韦二吡呋酯相关不良反应。
---	-------	---

a 此表并未包含全部信息。

b ↑=升高，↓=下降。

c 表示开展了药物间相互作用试验。

药物相互作用评估

与单独用药相比，恩曲他滨和替诺福韦的稳态药代动力学未受合并用药的影响。

体外研究及临床药代动力学药物相互作用试验表明，恩曲他滨和替诺福韦与其他药品之间存在 CYP 介导的相互作用的可能性很小。

富马酸替诺福韦二吡呋酯是 P-糖蛋白（P-gp）和乳腺癌耐药蛋白（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抑制剂合用时，可能观察到吸收增加。未观察到恩曲他滨与泛昔洛韦、茚地那韦、司他夫定、富马酸替诺福韦二吡呋酯及齐多夫定之间存在有临床意义的药物相互作用（表 7 和表 8）。同样，在健康受试者中进行的试验中，未观察到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、利巴韦林或索磷布韦之间存在有临床意义的药物相互作用。（表 9 和表 10）。

表 7 药物相互作用：存在合用药物时，恩曲他滨的药代动力学参数变化^a

合用药物	合用药物剂量 (mg)	恩曲他滨剂量 (mg)	N	恩曲他滨药代动力学参数的变化百分比 ^b (90%可信区间)		
				C _{max}	AU C	C _{min}
富马酸替诺福韦二吡呋酯	300，每日 1 次 ×7 天	200，每日 1 次 ×7 天	17	⇔	⇔	↑20 (↑12 至↑29)
齐多夫定	300，每日 2 次 ×7 天	200，每日 1 次 ×7 天	27	⇔	⇔	⇔
茚地那韦	800×1	200×1	12	⇔	⇔	NA
泛昔洛韦	500×1	200×1	12	⇔	⇔	NA

司他夫定	40×1	200×1	6	⇔	⇔	NA
------	------	-------	---	---	---	----

a. 所有药物相互作用的试验均在健康志愿者中开展。

b. ↑=升高；⇔=无影响；NA=不适用。

表 8 药物相互作用：存在恩曲他滨时，合用药物的药代动力学参数变化^a

合用药物	合用药物剂量 (mg)	恩曲他滨剂量 (mg)	N	合用药物药代动力学参数的变化百分比 ^b (90%可信区间)		
				C _{max}	AUC	C _{min}
富马酸替诺福韦二吡呋酯	300，每日1次 ×7天	200，每日1次 ×7天	17	⇔	⇔	⇔
齐多夫定	300，每日2次 ×7天	200，每日1次 ×7天	27	↑17 (↑0至↑38)	↑13 (↑5至↑20)	⇔
茚地那韦	800×1	200×1	12	⇔	⇔	NA
泛昔洛韦	500×1	200×1	12	⇔	⇔	NA
司他夫定	40×1	200×1	6	⇔	⇔	NA

a. 所有药物相互作用的试验均在健康志愿者中开展。

b. ↑=升高；⇔=无影响；NA=不适用。

表 9 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^a

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百分比 ^b (90%可信区间)		
			C _{max}	AUC	C _{min}
阿扎那韦 ^c	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 ^c	300/100 每日一次	12	↑34 (↑20至↑51)	↑37 (↑30至↑45)	↑29 (↑21至↑36)
达芦那韦/ 利托那韦 ^d	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 ^{e,f}	90/400	24	↑47 (↑37至↑58)	↑35 (↑29至↑42)	↑47 (↑38至↑57)
来迪派韦/ 索磷布韦 ^{e,g}	每日1次×10天	23	↑64 (↑54至↑74)	↑50 (↑42至↑59)	↑59 (↑49至↑70)
来迪派韦/ 索磷布韦 ^h	90/400 每日1次×14天	15	↑79 (↑56至↑104)	↑98 (↑77至↑123)	↑163 (↑132至↑197)
来迪派韦/ 索磷布韦 ⁱ	90/400 每日1次×10天	14	↑32 (↑25至↑39)	↑40 (↑31至↑50)	↑91 (↑74至↑110)
来迪派韦/ 索磷布韦 ^j	90/400 每日一次 ×10天	29	↑61 (↑51至↑72)	↑65 (↑59至↑71)	↑115 (↑105至↑126)
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/	1000/100 每日	35	⇔	⇔	↑23

利托那韦	两次×14 天				(↑16 至↑30)
索磷布韦 ^k	400 单剂量	16	↑25 (↑8 至↑45)	↔	↔
索磷布韦/ 维帕他韦 ^l	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 ^m	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 ⁿ	400/100/100+伏西 瑞韦 100 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 ^p	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)

- a. 受试者接受富马酸替诺福韦二吡呋酯 300mg 每日一次。
- b. 升高=↑；降低=↓；无影响=↔。
- c. 阿扎那韦处方信息。
- d. 达芦那韦处方信息。
- e. 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。
- f. 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。
- g. 以达芦那韦/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。
- h. 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。
- i. 对恩曲他滨/利匹韦林/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。
- j. 对恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯+多替拉韦与来迪派韦/索磷布韦联合用药进行的研究。
- k. 对利匹韦林/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。
- l. 对利匹韦林/恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯与索磷布韦/维帕他韦联合用药进行的研究；当富马酸替诺福韦二吡呋酯以依非韦伦/恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯、艾维雷韦/考比司他/恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯、恩曲他滨替诺福韦片+阿扎那韦/利托那韦或恩曲他滨替诺福韦片+达芦那韦/利托那韦形式给药时，与索磷布韦/维帕他韦联合给药产生的替诺福韦暴露量增幅相当。
- m. 以拉替拉韦+恩曲他滨/富马酸替诺福韦二吡呋酯形式给药。
- n. 以达芦那韦+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。
- o. 额外使用伏西瑞韦 100mg 开展研究，以达到 HCV 感染患者中的预期伏西瑞韦暴露量。
- p. 替拉那韦处方信息。

使用恩曲他滨替诺福韦片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 10 药物相互作用：存在替诺福韦时，合用药物的药代动力学参数变化

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 ^a (90%可信区间)
------	----------------	---	---

			C _{max}	AUC	C _{min}
阿巴卡韦	300, 1 次	8	↑12 (↓1 至↑26)	↔	NA
阿扎那韦 ^b	400, 每日 1 次 ×14 天	34	↓21 (↓27 至↓14)	↓25 (↓30 至↓19)	↓40 (↓48 至↓32)
阿扎那韦 ^b	阿扎那韦/利托那韦 300/100, 每日 1 次 ×42 天	10	↓28 (↓50 至↑5)	↓25 ^c (↓42 至↓3)	↓23 ^c (↓46 至↑10)
达芦那韦 ^d	达芦那韦/利托那韦 300/100, 每日 1 次	12	↑16 (↓6 至↑42)	↑21 (↓5 至↑54)	↑24 (↓10 至↑69)
去羟肌苷 ^e	250, 1 次, 与富马酸 替诺福韦二吡呋酯和 清淡食物 ^f 同时服用	33	↓20 ^g (↓32 至↓7)	↔ ^g	NA
恩曲他滨	200, 每日 1 次 ×7 天	17	↔	↔	↑20 (↑12 至↑29)
茚地那韦	800, 每日 3 次 ×7 天	12	↓11 (↓30 至↑12)	↔	↔
恩替卡韦	1, 每日 1 次 ×10 天	28	↔	↑13 (↑11 至↑15)	↔
拉米夫定	150, 每日 2 次 ×7 天	15	↓24 (↓34 至↓12)	↔	↔
沙奎那韦	沙奎那韦/利托那韦 1000/100, 每日 2 次×14 天	32	↑22 (↑6 至↑41)	↑29 ^h (↑12 至↑48)	↑47 ^h (↑23 至↑76)
利托那韦			↔	↔	↑23 (↑3 至↑46)
他克莫司	0.05mg/kg, 每日 2 次 ×7 天	21	↔	↔	↔
替拉那韦 ⁱ	替拉那韦/利托那韦, 500/100 每日 2 次	22	↓17 (↓26 至↓6)	↓18 (↓25 至↓9)	↓21 (↓30 至↓10)
	替拉那韦/利托那韦, 750/200 每日 2 次 (23 剂)	20	↓11 (↓16 至↓4)	↓9 (↓15 至↓3)	↓12 (↓22 至 0)

a 升高=↑; 降低=↓; 无影响=↔; NA=不适用。

b 阿扎那韦处方信息。

c 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。

d 达芦那韦处方信息。

e 去羟基苷处方信息, 受试者接受去羟肌苷肠溶胶囊。去羟肌苷 250 mg 肠溶胶囊与富马酸替诺福韦二吡呋酯联合给药时的去羟肌苷全身暴露量与空腹状态下单用 400 mg 肠溶胶囊观察到的暴露量相似。

f 373kcal, 8.2g 脂肪。

- g 与空腹状态下去羟肌苷（肠溶）400mg 单用时相比。
- h 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与经利托那韦增强的沙奎那韦合用时，无需调整剂量。
- i 替拉那韦处方信息。

【药物过量】

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。

恩曲他滨：恩曲他滨给药后 1.5 小时内开始进行为期 3 小时的血液透析，透析治疗约能清除 30% 的恩曲他滨剂量（血液流速：400mL/min；透析液流速：600mL/min）。恩曲他滨是否可通过腹膜透析清除尚不清楚。

富马酸替诺福韦二吡呋酯：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%。

【临床研究】

临床试验综述

表 11 总结了研究中评价的恩曲他滨替诺福韦片有效性和安全性。

表 11 采用恩曲他滨替诺福韦片用于 HIV-1 治疗和 HIV-1 暴露前预防时开展的各项试验

试验	人群	研究组 (N) ^a	时间点
研究 934 ^b (NCT00112047)	感染 HIV 的成人初治者	FTC+TDF+EFV (257) AZT/3TC+EFV (254)	48 周
iPrEx ^c (NCT00458393)	HIV-血清阴性的男（或变性女人）男性行为者	FTC/TDF (1,251) 安慰剂 (1,248)	4,237 人年
伴侣暴露前预防 ^c (NCT00557245)	异性恋 HIV 单阳伴侣	FTC/TDF (1,583) 安慰剂 (1,586)	7,827 人年

a 随机分配和给药。

b 随机、开放标签、阳性对照试验。

c 随机、双盲、安慰剂对照试验。

治疗 HIV-1 的临床试验结果：研究 934

研究 934 是一项随机、开放标签、阳性药物对照的多中心试验，在 511 例未接受过抗反转录病毒治疗的成人受试者中，对恩曲他滨+富马酸替诺福韦二吡呋酯与依非韦伦合用，与齐多夫定/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。在该试验的 96 周至 144 周期间，恩曲他滨替诺福韦片与依非韦伦合用代替恩曲他滨+富马酸替诺福韦二吡呋酯与依非韦伦合用。受试者平均年龄为 38 岁（范围为 18-80）；86% 为男性，59% 为高加索人，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/mL（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/mL。48 周和 144 周期间在基线时未出现依非韦伦耐药性的受试者的治疗结果见表 12。

表 12 第 48 周和第 144 周随机治疗的病毒学结果（研究 934）

结果	第 48 周		第 144 周	
	FTC+TDF +EFV (N=244)	AZT/3TC +EFV (N=243)	FTC+TDF +EFV (N=227) ^a	AZT/3TC +EFV (N=229) ^a
应答者 ^b	84%	73%	71%	58%
病毒学失败 ^c	2%	4%	3%	6%
反弹	1%	3%	2%	5%
从未获得抑制	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%
由于不良事件停药	4%	9%	5%	12%
由于其它原因中断 ^d	10%	14%	20%	22%

- 作为第 48 或第 96 周期间（HIV-1 RNA<400 拷贝/mL）的应答者但不同意在第 48 或第 96 周后继续进行试验的受试者不在分析范围之内。
- 在 48 周和 144 周期间受试者达到并维持 HIV-1 RNA<400 拷贝/mL 的水平。
- 包括在 48 周和 144 周期间确认的病毒反弹和不能达到<400 拷贝/mL 的水平。
- 包括失访、受试者中途退出、依从性不良、违反方案以及其他原因。

在第 48 周期间，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/mL（在第 144 周期间分别有 71%和 58%）。在这个开放标签试验中，48 周期间达到并维持 HIV-1 RNA<400 拷贝/mL 水平的受试者的比例有差异，主要是因为齐多夫定/拉米夫定组中因不良事件和其他原因而中断研究的患者数量较多。此外，在恩曲他滨+富马酸替诺福韦二吡呋酯组和齐多夫定/拉米夫定组分别有 80%和 70%的受试者，在第 48 周达到并维持 HIV-1 RNA<50 拷贝/mL 的水平（在第 144 周期间分别有 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 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）。

经过 48 周治疗，恩曲他滨+富马酸替诺福韦二吡呋酯组有 7 名受试者、齐多夫定/拉米夫定组有 5 名受试者出现新的 CDC C 类事件（经过 144 周治疗，分别有 10 和 6 名受试者）。

HIV-1 暴露前预防的临床试验结果：iPrEx

iPrEx 试验是一项随机、双盲、安慰剂对照、多国家研究，在 2,499 名 HIV 血清阴性但有男男性行为的、有 HIV-1 感染风险高危行为证据的男性或变性女性中评估恩曲他滨替诺福韦片。高危行为证据包括在研究筛选前 6 个月内报告发生以下任何一项：与 HIV-1 阳性伴侣或 HIV 状态未知伴侣进行肛交期间未使用安全套；与 3 名以上性伴侣进行肛交；为了交换金钱、礼物、住所或药物而进行的

肛交；与男性伴侣发生性行为并诊断有性传播感染；与已知 HIV-1 阳性性伴侣性交期间没有始终使用安全套。

所有受试者均接受每月一次的 HIV-1 检测、风险降低咨询、安全套和管理处置性传播感染。在 2,499 名入组受试者中，1,251 名接受恩曲他滨替诺福韦片，1,248 名接受安慰剂。受试者的平均年龄为 27 岁；5% 为亚洲人，9% 为黑人，18% 为高加索人，72% 为西班牙人/拉丁美洲人。

受试者随访时间达 4,237 人年。主要结局指标为记录到 HIV 血清转化的发生率。治疗结束时，在 131 名受试者中观察到新发生的 HIV-1 血清转化，其中 48 名发生在恩曲他滨替诺福韦片组，83 名发生在安慰剂组，表明风险降低了 42%（95% CI：18-60%）。筛选时报告既往发生过无保护肛交（URAI）的受试者中观察到更高的风险降低程度（53%；95% CI：34-72%）（恩曲他滨替诺福韦片组和安慰剂组分别有 732 和 753 名受试者在筛选前 12 周内报告了 URAI）。一项血浆和细胞内药物水平事后病例对照研究中（涉及约 10% 研究受试者），在可检测到细胞内 TFV-DP 浓度的受试者中显示风险降低程度最大。因此，疗效与依从性的关联性很大。

HIV-1 暴露前预防的临床试验结果：伴侣暴露前预防

伴侣暴露前预防试验是一项随机、双盲、安慰剂对照、3 臂试验，在肯尼亚和乌干达的 4,758 对异性恋 HIV-1 单阳伴侣中开展，旨在未感染伴侣中与安慰剂（N=1,586）相比较，评估富马酸替诺福韦二吡呋酯（N=1,589）和恩曲他滨替诺福韦片（N=1,583）预防 HIV-1 感染的疗效和安全性。

所有未感染伴侣受试者均接受每月一次的 HIV-1 检测、依从性评估、性行为评估和安全性评估。每月还对女性进行一次妊娠试验。试验期间怀孕的女性在妊娠和哺乳期间中断研究药物。未感染伴侣受试者主要为男性（在所有研究药物组中占 61-64%），平均年龄为 33-34 岁。

随访时间达到 7,827 人年后，报告了 82 例新发生的 HIV-1 血清转化，总体观察到的血清发病率为 1.05/100 人年。在 82 例血清转化中，随机分配接受恩曲他滨替诺福韦片和安慰剂的伴侣受试者分别占 13 例和 52 例。恩曲他滨替诺福韦片组 13 例血清转化中的 2 例、安慰剂组 52 例血清转化中的 3 例发生在女性妊娠的治疗中断期间。恩曲他滨替诺福韦片相对于安慰剂的风险降低 75%（95% CI：55-87%）。一项血浆药物水平事后病例对照研究中（涉及约 10% 研究受试者），在可检测血浆替诺福韦浓度的受试者中显示风险降低程度最大。因此，疗效与依从性的关联性很大。

【药理毒理】

药理作用

本品为抗病毒药恩曲他滨和富马酸替诺福韦二吡呋酯的固定剂量复方制剂。

作用机制

恩曲他滨：恩曲他滨是一种合成的胞嘧啶核苷类似物，经细胞酶磷酸化后生成 5'-三磷酸恩曲他滨。5'-三磷酸恩曲他滨通过与天然底物 5'-三磷酸脱氧胞苷竞争

并且整合到新合成的病毒DNA中使链终止，从而抑制HIV-1反转录酶（RT）的活性。5'-三磷酸恩曲他滨对哺乳动物DNA聚合酶 α 、 β 、 ϵ 和线粒体DNA聚合酶 γ 的抑制活性弱。

富马酸替诺福韦二吡呋酯：富马酸替诺福韦二吡呋酯是一磷酸腺苷的非环状核苷磷酸化二酯类似物。富马酸替诺福韦二吡呋酯先进行二酯酶水解转化成替诺福韦，然后通过细胞酶的磷酸化形成二磷酸替诺福韦。二磷酸替诺福韦通过与天然底物5'-三磷酸脱氧腺苷竞争，然后与DNA整合后终止DNA链，从而抑制HIV-1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 的抑制活性弱。

抗病毒活性

恩曲他滨和富马酸替诺福韦二吡呋酯：通过细胞培养评估恩曲他滨和替诺福韦联合抗病毒活性，结果显示恩曲他滨和替诺福韦具有协同抗病毒效应。

恩曲他滨：在类淋巴母细胞系、MAGI-CCR5 细胞系和外周血单核细胞中评估了恩曲他滨对实验室和临床分离的 HIV-1 病毒株的抗病毒活性。恩曲他滨的EC₅₀ 值在 0.0013~0.64 μ M (0.0003~0.158 μ g/mL) 之间。在恩曲他滨与核苷反转录酶抑制剂（阿巴卡韦、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、奈非那韦、利托那韦、沙奎那韦）联合用药的试验中，显示有相加至协同作用。恩曲他滨在细胞培养中显示出对 HIV-1 亚型 A、B、C、D、E、F 和 G 的抗病毒活性（EC₅₀ 值在 0.007~0.075 μ M 之间），并显示对 HIV-2 有毒株特异性的活性（EC₅₀ 值在 0.007~1.5 μ M 之间）。

富马酸替诺福韦二吡呋酯：在类淋巴母细胞系、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对实验室和临床分离的 HIV-1 病毒株的抗病毒活性。替诺福韦的 EC₅₀ 值在 0.04~8.5 μ M 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）、非反转录酶抑制剂（地拉韦定、依非韦伦、奈韦拉平）和蛋白酶抑制剂（安普那韦、茚地那韦、奈非那韦、利托那韦和沙奎那韦）联合用药的试验中，显示有相加至协同作用。在细胞培养中替诺福韦显示出对 HIV-1 亚型 A、B、C、D、E、F、G 和 O 的抗病毒活性（EC₅₀ 值在 0.5~2.2 μ M 之间），并显示对 HIV-2 有毒株特异性的活性（EC₅₀ 值在 1.6~5.5 μ M 之间）。

耐药性

恩曲他滨和富马酸替诺福韦二吡呋酯：在细胞培养中筛选出了对恩曲他滨及替诺福韦联合用药敏感性下降的 HIV-1 分离病毒株，对这些病毒株的基因型分析显示，病毒反转录酶出现了 M184V/I 和/或 K65R 氨基酸替代。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。

在一项初次接受治疗的受试者中开展的临床试验（934 号研究）中，对从所有证实抗病毒治疗失败的受试者中分离的 HIV-1 病毒株进行了耐药性分析。这些受试者在 144 周或提前终止用药时 HIV-1 RNA 大于 400 拷贝/mL。与依非韦伦相关的耐药性变异发生率最高，且该变异在各治疗组之间的发生率相近。在恩曲他滨 + 富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗组分离的 19 例分析样本中观察到 2 例

出现 M184V 氨基酸替代，而齐多夫定/拉米夫定治疗组分离的 29 例分析样本中观察到 10 例，该氨基酸替代与恩曲他滨和拉米夫定耐药性相关。934 号研究的 144 周过程中，对受试者进行标准基因型分析，未检测到 HIV-1 病毒株中产生 K65R 或 K70E 置换。

恩曲他滨：通过细胞培养和在人体内筛选到了对恩曲他滨产生耐药性的 HIV-1 病毒株。对这些病毒株的基因型分析显示其对恩曲他滨敏感性降低与 HIV-1 反转录酶基因上 184 位点的密码子发生碱基置换有关，该置换导致甲硫氨酸被缬氨酸或异亮氨酸(M184V/I)替代。

富马酸替诺福韦二吡呋酯：通过细胞培养分离到了对替诺福韦敏感性降低的 HIV-1 病毒株。这些病毒株的反转录酶出现 K65R 置换，且对替诺福韦的敏感性下降 2 至 4 倍。

在初次接受治疗的受试者中，富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗组在 144 周的治疗过程中，有 8/47 (17%) 出现 K65R 置换；其中 7 例发生在治疗的前 48 周，1 例发生在第 96 周。在以往接受过富马酸替诺福韦二吡呋酯治疗的受试者中，14/304 (5%) 在 96 周之内治疗失败，其病毒株对替诺福韦的敏感性下降超过 1.4 倍(中位值 2.7 倍)。对产生耐药性的病毒株进行基因型分析，显示有 HIV-1 反转录酶基因置换，导致 K65R 氨基酸替代。

交叉耐药性

恩曲他滨和富马酸替诺福韦二吡呋酯：目前已确认有些核苷反转录酶抑制剂 (NRTI) 之间会产生交叉耐药性。从细胞培养中筛选出恩曲他滨和替诺福韦合用后发生 M184V/I 和/或 K65R 置换病毒株，此类变异病毒株在替诺福韦与拉米夫定或恩曲他滨联合用药、以及替诺福韦与阿巴卡韦、去羟肌苷联合用药治疗失败的患者分离的病毒株中也有发现。因此，交叉耐药性可在携带含一个或两个此类(置换) 基因突变病毒的患者中产生。

恩曲他滨：恩曲他滨耐药病毒株 (M184V/I) 对拉米夫定和扎西他滨产生交叉耐药性，但其在细胞培养中对去羟肌苷、司他夫定、替诺福韦、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) 仍保持敏感性。接受阿巴卡韦、去羟肌苷、替诺福韦和扎西他滨治疗的患者中分离出的含有 K65R 置换的 HIV-1 病毒株，其对恩曲他滨抑制作用的敏感性降低。对齐多夫定和司他夫定 (M41L、D67N、K70R、L210W、T215Y/F、K219Q/E 置换) 和去羟肌苷 (L74V 置换) 敏感性降低的 HIV-1 病毒仍保持对恩曲他滨的敏感性。含有与非核苷反转录酶抑制剂耐药性相关的 K103N 置换的 HIV-1 病毒株对恩曲他滨仍敏感。

富马酸替诺福韦二吡呋酯：由替诺福韦筛选出的 HIV-1 RT 中的 K65R 替代，在一些接受阿巴卡韦或去羟肌苷治疗的 HIV-1 感染患者中也被筛选出来。含有 K65R 和 K70E 取代的 HIV-1 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 取代的患者中可能发生对这些 NRTI 的交叉耐药。从 20 例受试者中分离出的平均带有 3 种与齐多夫定相关的反转录酶氨基酸置换 (M41L、D67N、K70R、L210W、T215Y/F 或 K219Q/E/N) 的 HIV-1 病毒株对替诺福韦的敏感性下降了 3.1 倍。产生 L74V 置换但无齐多夫定耐药性相关置换的受试者 (N=8) 对富马酸替诺福韦二吡呋酯的疗效反应降低。有限资料显示，含

有 Y115F 置换 (N = 3)、Q151M 置换 (N=2) 或 T69 插入 (N=4) 的患者疗效反应均降低。

毒理研究

恩曲他滨:

遗传毒性: 恩曲他滨 Ames 试验、小鼠淋巴瘤试验、小鼠微核试验结果为阴性。

生殖毒性: 雄性大鼠给予恩曲他滨人推荐剂量 200mg/日的约 140 倍暴露量, 或雄/雌性小鼠给予人推荐剂量的约 60 倍暴露量时, 对生育力未见影响。胚胎-胎仔毒性试验中, 小鼠、家兔分别给予人推荐剂量的约 60 倍、120 倍的暴露量(AUC) 时, 未见胎仔异常和畸形的发生率升高。子代小鼠从出生前(胎仔)到性成熟期间每日给予人推荐剂量 (200mg/日) 的约 60 倍暴露量 (AUC), 小鼠子代生育力正常。

致癌性: 恩曲他滨口服给药的长期致癌性试验中, 小鼠给药剂量达 750 mg/kg/天(相当于治疗剂量 200 mg/天下的人全身暴露量的 26 倍)或大鼠给药剂量达 600 mg/kg/天(相当于治疗剂量下的人全身暴露量的 31 倍)时未发现与药物相关的肿瘤发生率升高。

富马酸替诺福韦二吡呋酯:

遗传毒性: 富马酸替诺福韦二吡呋酯体外小鼠淋巴瘤试验结果为阳性, Ames 试验结果为阴性, 体内小鼠微核试验中, 雄性小鼠给予富马酸替诺福韦二吡呋酯, 结果为阴性。

生殖毒性: 雄性大鼠于交配前 28 天开始给药, 雌性大鼠于交配前 15 天开始给药直至妊娠第 7 天, 富马酸替诺福韦二吡呋酯给药剂量为相当于人用剂量的 10 倍 (以体表面积计算), 未见对生育力、交配能力或早期胚胎发育的影响, 但是雌性大鼠的动情周期发生变化。胚胎-胎仔毒性试验中, 大鼠、家兔分别给予人给药剂量的 14 倍、19 倍 (根据体表面积计算) 时, 未见替诺福韦所致的生育力损害或胎仔毒性。

致癌性: 富马酸替诺福韦二吡呋酯口服给药的长期致癌性试验中, 暴露量最高约为人 HIV-1 感染治疗剂量的 16 倍(小鼠)和 5 倍(大鼠)。雌性小鼠在 16 倍于人暴露量时, 肝脏腺瘤的发生率升高。大鼠在最高达 5 倍人治疗剂量的暴露量时, 致癌性试验结果为阴性。

其他毒性:

毒理学试验中, 大鼠、犬和猴给予高于或等于 6 倍人体暴露量 (基于 AUC) 的替诺福韦和富马酸替诺福韦二吡呋酯, 发现引起骨毒性。猴的骨毒性诊断为骨质疏松症。猴中观察到的骨质疏松症在降低替诺福韦剂量或停用时是可逆的。大鼠和犬中的骨毒性表现为骨矿物质密度减小。引起骨毒性的机制目前尚不清楚。

在四种动物中均观察到了肾脏毒性, 在这些动物中可观察到不同程度的血清肌酐、尿素氮、糖尿、蛋白尿、磷酸盐尿和/或钙尿的升高, 以及血清磷酸盐的降低。这些毒性是在比人体暴露量高2至20 倍的暴露量 (基于AUC) 下观察到的。

肾脏异常（特别是磷酸盐尿）与骨毒性之间的关系尚不清楚。

【药代动力学】

恩曲他滨替诺福韦片：空腹服用一片恩曲他滨替诺福韦片与服用一个恩曲他滨胶囊(200mg)加一片富马酸替诺福韦二吡呋酯(300mg)在健康受试者(N=39)中证明具有可比性。

恩曲他滨：恩曲他滨的药代动力学特性总结在表 13 中。口服恩曲他滨后，恩曲他滨迅速被吸收，并在服药后 1 至 2 小时达到血药峰浓度。体外试验显示恩曲他滨在 0.02 至 200 $\mu\text{g/mL}$ 的浓度范围内，与人血浆蛋白结合率小于 4% 并与浓度无关。服用放射性标记的恩曲他滨后，约 86% 剂量通过尿液排出，13% 以代谢物形式排出。恩曲他滨的代谢物包括 3'-亚砷非对映异构体及葡萄糖醛酸结合物。恩曲他滨经肾小球过滤和肾小管主动吸收这两种方式结合消除。单次口服恩曲他滨后，恩曲他滨的血浆半衰期约为 10 小时。

富马酸替诺福韦二吡呋酯：富马酸替诺福韦二吡呋酯的药代动力学特性总结在表 13 中。口服富马酸替诺福韦二吡呋酯后，替诺福韦的达峰时间为 1.0 ± 0.4 小时。体外试验显示替诺福韦在 0.01 至 25 $\mu\text{g/mL}$ 的浓度范围内，与人血浆蛋白结合率小于 0.7% 并与浓度无关。替诺福韦静脉注射时约 70 至 80% 剂量以原型药物经尿排出。替诺福韦经肾小球过滤和肾小管主动吸收这两种方式结合消除。单剂量口服富马酸替诺福韦二吡呋酯后，替诺福韦的最终消除半衰期约为 17 小时。

表 13 成人中恩曲他滨和替诺福韦的单剂量药代动力学参数^a

	恩曲他滨	替诺福韦
空腹口服生物利用度 ^b (%)	92 (83.1-106.4)	25 (NC-45.0)
血浆最终消除半衰期 ^b (小时)	10 (7.4-18.0)	17 (12.0-25.7)
C_{\max}^c ($\mu\text{g/mL}$)	1.8 ± 0.72^d	0.30 ± 0.09
AUC^c ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	10.0 ± 3.12^d	2.29 ± 0.69
CL/F^c (mL/min)	302 ± 94	1043 ± 115
CL_{renal}^c (mL/min)	213 ± 89	243 ± 33

- a. NC=未计算。
b. 中位值 (范围)。
c. 平均值 (\pm 标准差)。
d. 该数据为稳态条件下获取的数据。

食物对口服吸收的影响

恩曲他滨替诺福韦片可随食物或单独服用。高脂肪饮食(784kcal; 49g 脂肪)或清淡饮食(373kcal; 8g 脂肪)后服用恩曲他滨替诺福韦片，会使替诺福韦 C_{\max} 的达峰时间大约延长 0.75 小时。与空腹服用相比，高脂肪或清淡饮食后服用后替诺福韦的 AUC 和 C_{\max} 平均增加约 35% 和 15%。之前的安全性和疗效研究中，替诺福韦均为在进食状态下服用。不管恩曲他滨替诺福韦片是随高脂肪或是清淡饮食服用，恩曲他滨的全身暴露量 (AUC 和 C_{\max}) 均不受影响。

特殊人群

种族

恩曲他滨：服用恩曲他滨后，未发现与种族相关的药代动力学差异。

富马酸替诺福韦二吡呋酯片：除了高加索人以外，没有足够的种族和民族数据能够充分判断这些人群之间服用富马酸替诺福韦二吡呋酯后可能存在的药代动力学差异。

性别

恩曲他滨和富马酸替诺福韦二吡呋酯：在男性和女性受试者中，恩曲他滨和替诺福韦的药代动力学相似。

儿童患者

HIV-1 感染的治疗：在 12 岁及以上儿童受试者中（体重大于或等于 35 kg），未获得给药恩曲他滨替诺福韦片后替诺福韦和恩曲他滨的药代动力学数据。这一人群中建议的恩曲他滨替诺福韦片剂量是基于这一人群中推荐的恩曲他滨剂量和富马酸替诺福韦二吡呋酯剂量。有关儿童中单个产品的药代动力学信息，请参阅恩曲他滨和富马酸替诺福韦二吡呋酯的处方信息。

对于 12 岁以下或体重低于 35kg（低于 77lb）的 HIV-1 感染儿童患者，不应使用恩曲他滨替诺福韦片。

HIV-1 暴露前预防：在未感染 HIV-1 青少年中（体重 35 kg 及以上），未获得给药恩曲他滨替诺福韦片后替诺福韦和恩曲他滨的药代动力学数据。这一人群中使用恩曲他滨替诺福韦片进行 HIV-1 暴露前预防的建议剂量是基于 ATN 113 试验的安全性和依从性数据（参见【特殊人群】）以及使用富马酸替诺福韦二吡呋酯和恩曲他滨治疗 HIV 感染青少年的已知药代动力学信息。

老年患者

未在老年患者（65 岁及以上）中充分评价恩曲他滨和替诺福韦的药代动力学。

肾功能受损患者

在肾功能受损受试者中，恩曲他滨和替诺福韦的药代动力学发生改变（参见【注意事项】）。在肌酐清除率小于 50mL/min 的成人受试者中，恩曲他滨和替诺福韦的 C_{max} 和 $AUC_{0-\infty}$ 均增加。对于肾功能受损的儿童患者，没有提供建议剂量的数据。

肝功能受损患者

在中度到重度肝功能受损的非 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。与肝功能无受损受试者比较，肝功能受损受试者的替诺福韦药代动力学无实质性改变。尚未在肝功能受损受试者中开展恩曲他滨替诺福韦片或恩曲他滨的药代动力学研究。但是，由于恩曲他滨并非主要通过肝酶代谢，因此肝功能受损对其影响是有限的。

【贮藏】

30℃以下保存。

容器密封。

将本片储存在原容器中。

【包装】

本品包装在带有防儿童开启式瓶盖的瓶内。每瓶内装 30 片，每片含 200mg 恩曲他滨和 300mg 富马酸替诺福韦二吡呋酯(相当于 245mg 替诺福韦二吡呋酯)。

如果瓶盖上的封条损坏或丢失，请勿服用。

【有效期】

48 个月

【执行标准】

进口注册标准：JX20120133

【批准文号】

【药品上市许可持有人】

名称：Gilead Sciences Inc.

注册地址：333 Lakeside Dr, Foster City, CA 94404 United States of America

【生产企业】

企业名称：Patheon Inc.

生产地址：2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario L5N 7K9 CANADA

【包装厂】

包装厂名称：AndersonBrecon Inc.

包装厂地址：4545 Assembly Drive Rockford, IL 61109 USA

【境内联系机构】

名称：吉利德（上海）医药科技有限公司

地址：中国（上海）自由贸易试验区世纪大道 1198 号 31 层

联系方式：4008201135

CN-JUN20-US-MAY18