

 坦立普膜衣錠 Tenof Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets 250mg	衛部藥輸字第027375號 本藥須由醫師處方使用
--	--

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）的B型肝炎病人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）的B型肝炎病人至少進行數月的肝功能最嚴密監測。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(依文獻記載) 慢性B型肝炎 Tenofovir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歲及以上小兒病人。當開始使用Tenofovir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使 用過治療且對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型肝炎成人病人【參見「臨床研究」(13.1)】。 - Tenofovir的功效在少數的慢性B型肝炎且為失代償性肝臟疾病病人者中 進行評估，【參見「不良反應」(6.1)和「臨床研究」(13.1)】。 - 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」(13.1)】。 2用量與用法(依文獻記載) 2.1成人和12歲（含12歲）以上小兒（35 kg或以上）病人的建議服用劑量 對於治療慢性B型肝炎：Tenofovir 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歲的小兒病人或體重低於35 kg的病人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 對中度至重度腎臟病受試者進行Tenofovir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，對於基線肌酐清除率<50 mL/min的病人，Tenofovir給藥間隔時間根據表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病人）受試者的單劑量藥物動力學模型確定。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病人進行臨床評估；因此應嚴密監測這些病人的治療臨床反應和腎功能。【參見「警告與注意事項」(5.3)】。 輕微腎功能不全病人不需要進行劑量調整（肌酐清除率50–80 mL/min），應對輕度腎功能不全病人經常執行常規肌酐清除率、血清磷濃度、尿酸與尿蛋白監測【參見「警告與注意事項」(5.3)】。	表1. 隨肌酐清除率改變調整病人的劑量 <table><tr><th rowspan="2">300 mg劑量建議給藥時間間隔</th><th colspan="3">肌酐肝清除率（mL/min）^a</th><th rowspan="2">血液透析病人</th></tr><tr><th>≥ 50</th><th>30-49</th><th>10-29</th></tr><tr><td></td><td>每隔24小時</td><td>每隔48小時</td><td>每隔72至96小時</td><td>每隔7天一次，或進行透析的大約12小時後^b</td></tr></table>	300 mg劑量建議給藥時間間隔	肌酐肝清除率（mL/min） ^a			血液透析病人	≥ 50	30-49	10-29		每隔24小時	每隔48小時	每隔72至96小時	每隔7天一次，或進行透析的大約12小時後 ^b							
300 mg劑量建議給藥時間間隔	肌酐肝清除率（mL/min） ^a			血液透析病人																	
	≥ 50	30-49	10-29																		
	每隔24小時	每隔48小時	每隔72至96小時	每隔7天一次，或進行透析的大約12小時後 ^b																	
^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）。 完成透析後服用Tenofovir。 Tenofovir的藥物動力學尚未在肌酐清除率低於10 mL/min的非血液透析病人中進行評估；因此，對於這些病人無劑量建議。12歲（含12歲）以上小兒腎功能不全病人無建議服用劑量資料。																					
3劑型與劑量 本藥品為膜衣錠，每錠含有300 mg Tenofovir disoproxil fumarate有效成份，相當於245 mg tenofovir disoproxil，藥錠為淡藍色杏仁狀，一側有凹進文字“H”，另一側為“123”。																					
4禁忌症 無。																					
5警告與注意事項(依文獻記載) 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）可能導致隨後的肝炎嚴重急性惡化。HBV感染病人在停止Tenofovir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最嚴密追蹤。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用藥的相關報告指出病人出現 腎功能不全的情況，包括急性腎衰竭和范康尼氏症候群（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進行治療前及用藥治療期間，建議對所有病人執行 肌酐肝清除率監測，應對有腎功能不全風險的病人（包括 直接接受HEPSERA用藥期間出現過腎不良事件的病人）經常執行常規肌酐清除率、血清磷濃度、尿酸與尿蛋白監測。 對於肌酐肝清除率低於50 mL/min的所有病人，建議調整Tenofovir給藥的間隔時間並進行腎功能最嚴密監測【參見「用量與用法」(2.2)】。目前尚沒有腎功能不全病人採用這些劑量指示服用Tenofovir的安全性或療效性資料，因此應將Tenofovir治療的潛在益處與潛在腎臟毒性風險相比較進行評估。 Tenofovir應避免與具有腎毒性之藥物（例如：高劑量或多重之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」(7.4)】。當病人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，則須快速的評估與服藥的病人的腎功能。 5.3 乳劑中毒/嚴重脂肪性肝腫大 已有報告顯示，單藥使用核苷類似物（包括tenofovir DF）或與其他抗反轉錄酶藥物合併用藥會出現乳劑中毒和嚴重肝腫大伴有脂肪性（包括致命病例）。對於其臨床或實驗室檢查結果可能有乳劑中毒或明顯肝毒性（可能包括肝腫大和脂肪變性，即使沒有明顯的轉氨酶升高）的任何病人，都應暫停 Tenofovir的用藥。 5.4 與其他產品合併用藥 Tenofovir不應與其他含有tenofovir DF或tenofovir alafenamide成份的藥物合併併用，包括ATRIPLA、BIKTARYV、COMPLERA、DESCOVY、GENVOYA、ODEFSEY、STRIBILD、TRUVADA或VEMLIDY合併使用。 Tenofovir也不應與HEPSERA（含adefovir dipivoxil）合併使用【參見「藥物交互作用」(7.4)】。 5.5 HIV-1和HBV混合感染的病人 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病人採取的抗反轉錄酶藥物合併用藥方案中使用Tenofovir。 在開始使用Tenofovir治療前，應為所有HBV感染病人提供HIV-1抗體監測，在開始使用Tenofovir進行治療前，也建議對所有HIV-1病人進行慢性B型肝炎測定。 5.6 骨骼影響 骨質密度(BMD) 目前並不確知與Tenofovir相關之BMD變化及生化指標變化對長期骨骼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鬆症或骨質流失之風險的成人和12歲（含12歲）以上小兒病人，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病人都是有利的。如果懷疑有骨質異常，則應進行適當的會診。 礦化作用不足： 已有報告出現與Tenofovir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的腎功能不全風險病人出現持續性或更劇烈的骨頭痛或肌肉疼痛時，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)】。 6 不良反應(依文獻記載) 下列不良反應在其他相應標題下論述： - 肝炎嚴重急性惡化【參見紅框警告語，「警告與注意事項」(5.1)】。 - 新主腎功能不全或腎功能不全惡化【參見「警告與注意事項」(5.2)】。 - 乳劑中毒/嚴重脂肪性肝腫大【參見黑框警告語，「警告與注意事項」(5.3)】。 - 骨骼影響【參見「警告與注意事項」(5.6)】。 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。 慢性B型肝炎且為代償性肝臟疾病的成人病人臨床試驗 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治療受試者在為期48週的雙盲試驗中出現噁心反應；Tenofovir治療組佔9%，而HEPSERA治療組僅佔2%。Tenofovir組中大於5%受試者報告的其他臨床處置出現之不良反應包括：腰痛、頭痛、頭暈、疲勞、鼻膜炎、胃痛和皮疹。 在0102號和0103號研究中的Tenofovir治療（48和384週）的開放標記階段中，2%的受試者（13/585）發生延遲血清肌酐從基線增加5 mg/dL的狀況，在最後384週的繼續治療中，未發見前受試者特徵的明顯變化。 實驗室檢查異常：48週的3-4級實驗室檢查異常摘要在表2中提供，3-4級實驗室檢查異常與繼續在本試驗中接受Tenofovir治療達384週的受試者類似。 表2. 0102和0103號研究服用Tenofovir的治療組中，≥1%受試者報告的3-4級實驗室檢查異常（0至48週） <table><tr><th></th><th>Tenofovir (N=426)</th><th>HEPSERA (N=215)</th></tr><tr><td>任何≥ 3級的實驗室檢查異常</td><td>19%</td><td>13%</td></tr><tr><td>肌酐激酶素（男性：> 990 U/L；女性：> 845 U/L）</td><td>2%</td><td>3%</td></tr><tr><td>血清澱粉酶素（≥ 175 U/L）</td><td>4%</td><td>1%</td></tr><tr><td>尿酸（≥ 3+）</td><td>3%</td><td><1%</td></tr><tr><td>天门冬氨酸轉氨酶素（AST）（男性：> 180 U/L；女性：> 170 U/L）</td><td>4%</td><td>4%</td></tr><tr><td>丙氨酸轉氨酶素（ALT）（男性：> 215 U/L；女性：> 170 U/L）</td><td>10%</td><td>6%</td></tr></table> 治療中ALT值嚴重升高（ALT flares）（定義為加滿ALT濃度> 2倍基線值並> 10xULN，且伴有或未伴有相應症狀）的整體發生率在Tenofovir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4-8週，同時伴有延遲DNA數下降。未發見任何受試者出現代償失調者，ALT值嚴重升高在不改變治療藥物的情況下於隨後的4-8週內消退。 在患有慢性B型肝炎、對lamivudine具抗藥性並接受Tenofovir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之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病人臨床試驗 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或其他抗病毒藥物治療【參見「臨床研究」(13.1)】，在接受Tenofovir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腰痛（22%）、噁心（20%）、失眠症（18%）、癱瘓症（16%）、嘔吐（13%）、頭痛（13%）、發熱（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和失代償性肝臟疾病都可能影響腎功能，所以難以確定Tenofovir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（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治療的小兒受試者中觀察到的不良反應與成人Tenofovir臨床試驗中觀察到的一致。 在該項研究中，經過72週的治療之後，Tenofovir治療組與安慰劑治療組的平均腰膝BMD都有整體性增加現象，和青少年人口的預期表現一樣。在使用Tenofovir治療的受試者中，第72週時的腰膝BMD與全身BMD較基線值增加的幅度（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組的受試者與2位安慰劑組的受試者出現腰膝BMD明顯流失（超過4%）的現象。在基礎時期，隨機分配進入Tenofovir組之受試者的平均腰膝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，平均腰膝BMD Z分數為-0.28，平均全身BMD Z分數為-0.26，在接受Tenofovir治療72週的受試者中，腰膝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感染病人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治療受試者骨骼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：過敏反應，包括血管性水腫 新陳代謝異常和營養失調：乳劑中毒、低血鉀症、低磷酸鹽血症 呼吸道、胸腔和縱膈膜功能障礙：呼吸困難 腸胃疾病：胰臟炎、澱粉酶素升高、腹痛 肝臟疾病：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：皮疹 肌肉骨骼及結締組織疾病：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、肌肉肉變		Tenofovir (N=426)	HEPSERA (N=215)	任何≥ 3級的實驗室檢查異常	19%	13%	肌酐激酶素（男性：> 990 U/L；女性：> 845 U/L）	2%	3%	血清澱粉酶素（≥ 175 U/L）	4%	1%	尿酸（≥ 3+）	3%	<1%	天门冬氨酸轉氨酶素（AST）（男性：> 180 U/L；女性：> 170 U/L）	4%	4%	丙氨酸轉氨酶素（ALT）（男性：> 215 U/L；女性：> 170 U/L）	10%	6%
	Tenofovir (N=426)	HEPSERA (N=215)																			
任何≥ 3級的實驗室檢查異常	19%	13%																			
肌酐激酶素（男性：> 990 U/L；女性：> 845 U/L）	2%	3%																			
血清澱粉酶素（≥ 175 U/L）	4%	1%																			
尿酸（≥ 3+）	3%	<1%																			
天门冬氨酸轉氨酶素（AST）（男性：> 180 U/L；女性：> 170 U/L）	4%	4%																			
丙氨酸轉氨酶素（ALT）（男性：> 215 U/L；女性：> 170 U/L）	10%	6%																			

腎和泌尿系統疾病 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）、腎原性尿崩症、腎功能不全、肌酐肝升高、蛋白尿、多尿症 全身性的障礙和投藥部位狀況：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（分離以上不同身體系統疾病）：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藥物交互作用(依文獻記載) 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」(5.2)】，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於表3，表中所列藥品交互作用根據基於tenofovir DF所做的研究【參見「臨床藥理學」(11.2)】。 表3已確立及具意義的藥品交互作用：劑量或療程的調整建議係根據藥品交互作用試驗 <table><tr><th>併用藥品類別：藥品名</th><th>對濃度的影響^a</th><th>臨床建議</th></tr><tr><td>C型肝炎抗病毒劑：sofosbuvir/velpatasvir、sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir</td><td>↑ tenofovir</td><td>對於接受tenofovir治療又併用EPCUSA[®]（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。</td></tr><tr><td>ledipasvir/sofosbuvir</td><td></td><td>對同時接受tenofovir 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，應考慮使用其它的非HCV蛋白酶抑制劑治療劑，因為上述的藥品併用是會影響tenofovir濃度升高。其安全性尚未確立，如果此併用是必要的，應監測是否發生tenofovir DF相關不良反應。</td></tr></table>	併用藥品類別：藥品名	對濃度的影響 ^a	臨床建議	C型肝炎抗病毒劑：sofosbuvir/velpatasvir、sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	↑ tenofovir	對於接受tenofovir治療又併用EPCUSA [®] （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。	ledipasvir/sofosbuvir		對同時接受tenofovir 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，應考慮使用其它的非HCV蛋白酶抑制劑治療劑，因為上述的藥品併用是會影響tenofovir濃度升高。其安全性尚未確立，如果此併用是必要的，應監測是否發生tenofovir DF相關不良反應。	表3已確立及具意義的藥品交互作用：劑量或療程的調整建議係根據藥品交互作用試驗 <table><tr><th>併用藥品類別：藥品名</th><th>對濃度的影響^a</th><th>臨床建議</th></tr><tr><td>C型肝炎抗病毒劑：sofosbuvir/velpatasvir、sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir</td><td>↑ tenofovir</td><td>對於接受tenofovir治療又併用EPCUSA[®]（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。</td></tr><tr><td>ledipasvir/sofosbuvir</td><td></td><td>對同時接受tenofovir 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，應考慮使用其它的非HCV蛋白酶抑制劑治療劑，因為上述的藥品併用是會影響tenofovir濃度升高。其安全性尚未確立，如果此併用是必要的，應監測是否發生tenofovir DF相關不良反應。</td></tr></table>	併用藥品類別：藥品名	對濃度的影響 ^a	臨床建議	C型肝炎抗病毒劑：sofosbuvir/velpatasvir、sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	↑ tenofovir	對於接受tenofovir治療又併用EPCUSA [®] （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。	ledipasvir/sofosbuvir		對同時接受tenofovir 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，應考慮使用其它的非HCV蛋白酶抑制劑治療劑，因為上述的藥品併用是會影響tenofovir濃度升高。其安全性尚未確立，如果此併用是必要的，應監測是否發生tenofovir DF相關不良反應。							
併用藥品類別：藥品名	對濃度的影響 ^a	臨床建議																								
C型肝炎抗病毒劑：sofosbuvir/velpatasvir、sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	↑ tenofovir	對於接受tenofovir治療又併用EPCUSA [®] （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。																								
ledipasvir/sofosbuvir		對同時接受tenofovir 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，應考慮使用其它的非HCV蛋白酶抑制劑治療劑，因為上述的藥品併用是會影響tenofovir濃度升高。其安全性尚未確立，如果此併用是必要的，應監測是否發生tenofovir DF相關不良反應。																								
併用藥品類別：藥品名	對濃度的影響 ^a	臨床建議																								
C型肝炎抗病毒劑：sofosbuvir/velpatasvir、sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	↑ tenofovir	對於接受tenofovir治療又併用EPCUSA [®] （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。																								
ledipasvir/sofosbuvir		對同時接受tenofovir 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，應考慮使用其它的非HCV蛋白酶抑制劑治療劑，因為上述的藥品併用是會影響tenofovir濃度升高。其安全性尚未確立，如果此併用是必要的，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 特殊族群的用藥(依文獻記載) 8.1 懷孕 懷孕分級類別（Pregnancy Category）B 抗反轉錄酶病毒病毒登記表（APR）：為了監測服用Tenofovir的妊娠婦女的胎兒結果，已建立抗反轉錄酶病毒病毒登記表，鼓勵醫務人員援助病人在萬維網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75/5229位（2.3%）及301/480位（2%）發生活產兒缺陷。第一孕期暴露於藥物之活產兒缺陷发生率比未暴露者不同於第二及或第三孕期開始暴露於藥物之活產兒缺陷发生率。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酶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14~19倍，顯示無Tenofovir引起的生育能力損傷或胎兒傷害跡象。 8.2 哺乳期間餵 哺乳母親：在母乳餵養的嬰兒中的影響目前尚未知，應告知母親在服用Tenofovir期間不要為嬰兒哺乳。 8.3 對小兒的用藥 感染慢性B型肝炎的12歲（含12歲）以上小兒病人 於試驗115中，106位HBeAg陽性（9%）和HBeAg陰性（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週治療（接受Tenofovir 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治療的受試者中，20位受試者未曾接受過核苷酸藥物治療，32位受試者有過核苷酸藥物治療經驗。32位有過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組中有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的受試者在72週達到正常的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治療的受試者發生持續性HBsAg消失和抗HBs血清轉化。Tenofovir對感染慢性B型肝炎的未滿12歲的小兒病人或體重小於35 kg的病人的安全性和有效性目前尚未確立。 8.4 對老年人的用藥 Tenofovir的臨床試驗未包含充足的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，應謹慎選擇老年病人的劑量，記住老年人具有更高頻率的肝、腎或心功能下降及併發疾病/其他藥物治療的情形。 8.5 腎功能不全病人 對於估計肌酐清除率小於50 mL/min或需要透析的終末期腎病（ESRD）病人，建議調整Tenofovir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(依文獻記載) 高於Tenofovir 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 DF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知。 在進行藥物過量時，必須對病人進行毒性現象監測，必要時應進行標準支持治療。 Tenofovir可能由提取後數天約為54%的血液透析有效排除。在Tenofovir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測量的10%。																										
10 描述 Tenofovir Disoproxil Fumarate是Tenofovir衍生的的一種雙異丙氧氮原基甲酯基（bis isopropoxycarbonyloxymethyl ester）的延胡索酸鹽。Tenofovir Disoproxil Fumarate在活體內轉化為Tenofovir，它是一種5'，單磷酸鹽基的無環核核苷酸鹽（核苷酸）類似物。Tenofovir Disoproxil Fumarate的化學名稱為9-[R]-2-[[bis[[isopropoxycarbonyl)oxy]methyl]phosphinyl] methoxy] propyl]adenine fumarate (1:1)，其分子式為C₁₆H₂₄N₆O₈PC₂H₄O₆，分子量為635.52，下面是它的分子結構圖：																										
Tenofovir Disoproxil Fumarate為白色至乳白色晶狀粉末，25℃下在蒸餾水中的溶解度為13.4 mg/mL，在25℃下，它的辛醇/磷酸鹽緩衝液（pH 6.5）之分配係數（log p）為1.25。 Tenofovir錠劑用於口服。每錠含有300 mg Tenofovir disoproxil fumarate有效成份（相當於245 mg tenofovir disoproxil），並含有以下非有效成份：Croscarmellose sodium、Lactose monohydrate、Microcrystalline cellulose、Pregelatinized starch、Purified water、Magnesium stearate、Opasol II Light Blue (Y-30-10671-A)，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(依文獻記載) 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 DF是有效成份tenofovir的可溶於水的二酯前驅藥，Tenofovir於空腹病人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 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分別為0.38 ± 0.09 µg/mL和12.29 ± 0.69 µg·hr/mL。 Tenofovir的藥物動力學在75至600 mg的劑量範圍內與劑量成比例，並且不受進餐給藥影響。 分布 在Tenofovir濃度介於0.01至25 µg/mL範圍內時，體外結合到入血漿或血清蛋白的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布體積分別為1.3±0.6 L/kg和1.2±0.4 L/kg。 代謝與排除 體外顯示顯示，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後，Tenofovir的最終排除半衰期約為17小時，每日一次口服Tenofovir（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經由腎小管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±1000 kcal，含40至50%脂肪）後服用Tenofovir 300 mg錠劑，將提高口服生體可用率（Tenofovir 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與輕食併服不會對Tenofovir的藥物動力學產生明顯影響。進食將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（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）以上小兒病人：Tenofovir的穩定藥物動力學在8位感染HIV-1的小兒受試者（12-18歲）中評估，C_{max}和AUC的平均值（±SD）分別為0.38 ± 0.13 µg/mL和1.39 ± 1.22 µg·hr/mL，在這些接受口服Tenofovir 300 mg每日劑量的小兒受試者中的Tenofovir暴露量與接受每日一次Tenofovir 300 mg的成人受試者的Tenofovir暴露量相似。 在52位感染HBV並接受每日一次口服Tenofovir 300 毫克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。 老年人：藥物動力學試驗尚未在老年（超過65歲）病人中執行。 腎功能不全病人：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)】。在肌酐肝清除率小於50 mL/min或需要透析的終末期腎病（ESRD）病人中，Tenofovir的C_{max}和AUC_{0-∞}會有所升高（參見表4）。因此，對於估計肌酐清除率小於50 mL/min的病人或需要透析的ESRD病人，建議調整Tenofovir的給藥間隔時間【參見「用量與用法」(2.2)】。 表4. 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） <table><tr><th>基礎肌酐清除率（mL/min）</th><th>> 80 (N=3)</th><th>50-80 (N=10)</th><th>30-49 (N=8)</th><th>12-29 (N=11)</th></tr><tr><td>C_{max} (µg/mL)</td><td>0.34±0.03</td><td>0.33±0.06</td><td>0.37±0.16</td><td>0.60±0.19</td></tr><tr><td>AUC_{0-∞} (µg·hr/mL)</td><td>2.18±0.26</td><td>3.06±0.93</td><td>6.01±2.50</td><td>15.98±7.22</td></tr><tr><td>CL/F (mL/min)</td><td>1043.7±115.4</td><td>807.7±279.2</td><td>444.4±209.8</td><td>177.0±97.1</td></tr><tr><td>CL_{CR} (mL/min)</td><td>243.5±33.3</td><td>168.6±27.5</td><td>100.6±27.5</td><td>43.0±31.2</td></tr></table>	基礎肌酐清除率（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 _{CR} (mL/min)	243.5±33.3	168.6±27.5	100.6±27.5	43.0±31.2	
基礎肌酐清除率（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 _{CR} (mL/min)	243.5±33.3	168.6±27.5	100.6±27.5	43.0±31.2																						
^a 300 mg，Tenofovir單次劑量 Tenofovir可能由提取係數大約為54%的血液透析有效地排除。在Tenofovir單次300 mg口服給藥後，持續4小時的血液透析期間將排除的已服Tenofovir劑量的10%。 肝功能不全病人：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給藥後的藥物動力學研究，與無肝功能不全受試者比較，肝功能不全受試者的Tenofovir藥物動力學無實質性改變。患有肝功能不全的病人所需的Tenofovir劑量不變。 藥物交互作用評估 在濃度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同功酵素作為媒介的體外藥物代謝：CYP3A4、CYP2D6、CYP2C9或CYP2E1。 然而，觀察到CYP1A受質的代謝會有所下降（6%），從統計學上看為有意義的下降。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。 表5和表6概述了併服藥物對Tenofovir的藥物動力學影響，及Tenofovir對併服藥物的藥物動力學影響。 TDF是T種蛋白（P-glycoprotein, P-gp）及乳糖抗性蛋白（breast cancer resistance protein, BCRP）運輸蛋白的受質，當TDF與這些運輸蛋白的抑制劑併用時，可能會觀察到吸收增加。 尚未在臨床試驗觀察到Tenofovir與efavirenz、methadone、nelfinavir、口服避孕藥、ribavirin或sofosbuvir之間重要的藥物交互作用。																										

Size: 250 x 650 mm
Colours: Black & PANTONE 485 C

表5. 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	併用藥物之劑量(mg)	N	Tenofovir 的藥物動力學參數變化% (90% CI)		
			C _{max}	AUC	C _{min}
Atazanavir ^a	400, 每天1次×14天	33	↑14 (↑8至↑20)	↑24 (↑21至↑28)	↑22 (↑15至↑30)
Atazanavir/Ritonavir ^a	300/100, 每天1次	12	↑34 (↑20至↑51)	↑37 (↑30至↑45)	↑29 (↑21至↑36)
Darunavir/Ritonavir ^a	300/100, 每天2次	12	↑24 (↑18至↑42)	↑22 (↑10至↑35)	↑37 (↑19至↑57)
Indinavir ^a	800, 每天3次×7天	13	↑14 (↑3至↑33)	↔	↔
Ledipasvir/Sofosbuvir ^a	90/400, 每天1次×10天	24	↑47 (37至↑58)	↑35 (↑29至↑42)	↑47 (↑38至↑57)
Ledipasvir/Sofosbuvir ^a		23	↑64 (↑54至↑74)	↑50 (↑42至↑59)	↑59 (↑49至↑70)
Ledipasvir/Sofosbuvir ^b	90/400, 每天1次×14天	15	↑79 (↑56至↑104)	↑98 (↑77至↑123)	↑163 (↑132至↑197)
Lopinavir/Ritonavir ^a	400/100, 每天2次×14天	24	↔	↑32 (↑25至↑38)	↑51 (↑37至↑66)
Saquinavir/Ritonavir ^a	1000/100, 每天2次×14天	35	↔	↔	↑23 (↑16至↑30)
Sofosbuvir ^a	400, 單劑	16	↑25 (↑8至↑45)	↔	↔
Sofosbuvir/Velpatasvir ^a	400/100, 每天1次	24	↑44 (↑33至↑55)	↑40 (↑34至↑46)	↑84 (↑76至↑92)
Sofosbuvir/Velpatasvir ^a	400/100, 每天1次	30	↑46 (↑39至↑54)	↑40 (↑34至↑45)	↑70 (↑61至↑79)
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir ^a	400/100/100+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 ^a	500/100, 每天2次	22	↓23 (↓32至↓13)	↓2 (↓9至↑5)	↑7 (↓2至↑17)
Ritonavir ^a	750/200, 每天2次 (23期)	20	↓38 (↓46至↓29)	↓2 (↓6至↑10)	↑14 (↑1至↑27)

^a 受試者每天服用Tenofovir 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合併投 予所進行的研究：TDF以COMPLERA或TRUVADA+dolutegravir的形式與HARVONI合併時，也會達tenofovir暴露量相當程度的升高。

ⁱ 將ATRIPLA與SOVALDI™ (sofosbuvir) 合併投予所進行的研究。

^j 將COMPLERA與EPLCLUSA合併投予所進行的研究：TDF以ATRIPLA、STRIBILD、TRUVADA+atazanavir/ritonavir TRUVADA+darunavir/ritonavir的形式與EPLCLUSA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6. 藥物交互作用：與Tenofovir合併用藥時，併用藥品的藥物動力學參數變化

併用藥物	併用藥物之劑量(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 ^a	400, 每天1次×14天	34	↓21 (↓27至↓14)	↓25 (↓30至↓19)	↓40 (↓48至↓32)
Atazanavir ^a	Atazanavir/Ritonavir 300/100, 每天1次×42天	10	↓24 (↓50至↑14)	↓25 (↓42至↓13)	↓23 (↓46至↑10)
Darunavir ^a	Darunavir/Ritonavir 300/100, 每天1次	12	↑16 (↓6至↑42)	↑21 (↓5至↑54)	↑24 (↓10至↑69)
Didanosine ^b	250, 1次, 與Tenofovir及輕食併服	33	↓20 ^c (↓32至↑17)	↔ ^d	NA
Emtricitabin ^e	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 ^a	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	↔	↔	↔
Saquinavir	Saquinavir/Ritonavir 1000/100, 每天2次×14天	32	↓22 (↓6至↑41)	↑29 ^f (↑12至↑48)	↑47 ^g (↑23至↑76)
Ritonavir ^a	750/200, 每天2次(23期)	20	↔	↔	↑23 (↑3至↑46)
Tacrolimus	0.05 mg/kg, 每天2次×7天	21	↔	↔	↔
Tipranavir	Tipranavir/Ritonavir 500/100, 每天2次	22	↓17 (↓26至↓6)	↓18 (↓25至↓9)	↓21 (↓30至↓10)
Tipranavir	Tipranavir/Ritonavir 750/200, 每天2次(23期)	20	↓11 (↓16至↓4)	↓9 (↓15至↓3)	↓12 (↓22至↓6)

^a =↑ =↓ =↔ = NA

^b Reyataz處方資訊。

^c 在感染HIV的受試者中，與單獨atazanavir 400mg用藥相比較，在atazanavir 300 mg中加入tenofovir DF+Ritonavir 100 mg時分別使其AUC值及C_{min}值升高2.3倍和8倍。

^d Prezista處方資訊。

^e Videx EC處方資訊。受試者接受Didanosine膠衣囊藥片。

^f 373 kcal, 8.2 g fat

^g 與在空腹狀態下單獨服用Didanosine (膠衣) 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。

11.3 微生物學

作用機轉

Tenofovir Disoproxil Fumarate是腺苷**單磷酸鹽**的**無環核苷磷酸鹽二酯類**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**核苷酸鹽**磷酸化形成tenofovir diphosphate，這是一種**單磷酸鹽**終止子。Tenofovir diphosphate藉由與天然**基質**腺苷酸、三磷酸鹽競爭結合到DNA中，然後藉由DNA鏈終止作用來抑制**HBV反轉錄酶**的活性。Tenofovir diphosphate是**哺乳動物DNA多聚酶α、β和粒體DNA多聚酶γ**的弱抑制劑。

抗HBV活性

Tenofovir對HBV的抗病毒活性在HepG2 2.2.15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核苷反轉錄酶抑制劑、entecavir、lamivudine和telibivudine及HIV核苷反轉錄酶抑制劑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單一治療，且在研究年年底（或在中止Tenofovir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的成對HBV反轉錄酶氨基酸序列執行了累加Tenofovir基因型抗藥性分析。0102和0103號研究中沒有核苷酸治療經驗的HBeAg+受試者，在Tenofovir單一治療的最後時間點的基線病毒載量高於HBeAg-受試者，且持續有病毒血症的受試者比率也明顯較高（分別為15%比5%）。從這些病毒血症的受試者分離出來的HBV病毒的分離株出現置換（表7）；但是，未出現其頻率足以顯示與Tenofovir抗藥性（基因型或表型分析）相關聯之特定置換。

表7. Tenofovir的HBV試驗中Viremic受試者的Amino Acid置換

	代償性肝臟疾病			
	未接受過核苷酸藥物治療 (N=417) ^a	有HEPSERA治療經驗 (N=247) ^b	對Lamivudine具抗藥性 (N=136) ^c	失代償性肝臟疾病 (N=39) ^d
在Tenofovir最後時間點有病毒血症	35/417 (9%)	37/247 (15%)	9/136 (7%)	7/39 (18%)
治療後出現的Amino Acid置換 ^e	18/32 (56%)	11/31 (35%)	6/8 (75%)	3/5 (60%)

^a 0102號 (N=246) 和0103號 (N=171) 研究中未接受過核苷酸藥物治療的受試者接受384週Tenofovir治療。

^b 0102/0103號 (N=195) 和0106號 (N=52) 研究中有HEPSERA治療經驗的受試者從HEPSERA變換為Tenofovir後，接受336週Tenofovir治療。在0106號研究中，166週第2階段的隨機、雙盲試驗已完成。

^c 0121號研究中對lamivudine具抗藥性的受試者 (N=136) 從lamivudine轉換成Tenofovir之後，而使用Tenofovir進行最長達96週的治療。

^d 0108號研究 (N=39) 中的失代償性肝臟疾病受試者接受48週Tenofovir治療。

^e 分母包括在接受Tenofovir單一療法的最後時間點有病毒血症且有可評估配對的基因型資料。

^f 在0102和0103號研究中有治療後出現的amino acid置換的18位受試者中，5位受試者的置換發生於保守區 (conserved sites)，13位受試者的置換發生於多型區，以及8位受試者只出現在Tenofovir最後時間點未檢測到之暫時性置換。

^g 在有HEPSERA治療經驗且有治療後出現的amino acid置換的11位的受試者中，2位受試者的置換發生於保守區，9位受試者的置換發生於多型區。

^h 在0121號研究期間，於治療後出現置換的對lamivudine具抗藥性的6 位受試者中，3位受試者的置換發生於保守區，3位受試者的置換僅發生於多型區。

交叉抗藥性

已確認，HBV核苷/核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑之間存在交叉抗藥性。

根據細胞分析試驗，表達lamivudine和telbivudine抗藥性相關之rtV173L、rtL180M和rtM204I/V置換的HBV病毒株顯示出，對tenofovir的敏感性變化倍數是野生型病毒的0.7至3.4倍，rtL180M和rtM204I/V雙重置換導致對tenofovir的敏感性下降達3.4倍。

表達entecavir抗藥性相關之rtL180M、rtT184G、rtS202G/I、rtM204V和rtM250V置換的HBV病毒株顯示出，對tenofovir的敏感性變化倍數是野生型病毒的0.6至6.9倍。

表達adefovir抗藥性相關之rtA181V和/或rtN236T置換的HBV病毒株顯示，對tenofovir的敏感性下降倍數是野生型病毒的2.9至10倍，包含rtA181T置換的毒株顯示，對tenofovir的敏感性變化倍數是野生型病毒的0.9至

1.5倍。

在0102、0103、0106、0108和0121號研究中，152位受試者在開始接受Tenofovir治療時即存在已知會對HBV核苷/核苷酸類似物反轉錄酶抑制劑產生抗藥性之置換：14位與adefovir抗藥性相關之置換 (rtA181S/T/V和/或rtN236T)，135位與lamivudine抗藥性相關之置換 (rtM204I/V)，以及3位同時對adefovir和lamivudine產生抗藥性相關之置換。使用Tenofovir治療384週後，14例攜帶有adefovir抗藥性HBV中的10例、135例帶有lamivudine抗藥性HBV中的124例和3例同時帶有adefovir 和lamivudine抗藥性HBV中的2例達到並維持病毒抑制 (HBV DNA < 400 copies/Ml [69 IU/mL])，5位中的3位病毒存在於rtA181T/V和rtN236T置換的受試者仍有病毒血症維持。

12 非臨床毒理學(依文獻記載)

12.1 致癌、突變及生育能力損傷

致癌作用

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）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，肝臟腫瘤增多，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為陰性反應。

生育能力損傷

在雄性大鼠交配前28天及雌性大鼠前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），發現藥物會引起骨毒性。猴子中的骨毒性診斷為軟骨病，猴子中觀察到的軟骨病在減少tenofovir劑量或停用時是可逆的。大鼠和狗中的骨毒性表現為骨礦物質密度減少，引起骨結構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、蛋白尿、磷酸鹽尿和（或）尿尿升高，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2-20倍時，這些毒性比較明顯。腎臟異常（特別是磷酸鹽尿）與骨毒性之間的關係目前尚未知。

13 臨床研究(依文獻記載)

13.1 慢性B型肝炎成人病人的臨床功效

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 Fumarat 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酸藥物治療。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%之前有過核苷酸藥物治療經驗（其中16%之前接受過lamivudine治療）。試者的基線肝臟壞死性炎症指（Knodell necroinflammatory score）均值為7.8，平均血清HBV DNA為8.7 log₁₀ copies/mL，平均血清ALT濃度為147 U/L。在受試者中，平均血清ALT濃度為140 U/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酸藥物治療經驗的受試者中進行Tenofovir Disoproxil Fumarat 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%此前接受過α-干擾素治療，< 5%此前有過核苷酸藥物治療經驗。受試者的基線肝臟壞死性炎症指數（Knodell necroinflammatory score）均值為8.4，平均血清HBV DNA為8.7 log₁₀ copies/mL，平均血清ALT濃度為147 U/L。在所有受試者均參加第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8）。

表8. 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 (N=250)	HEPSERA (N=125)	tenofovir (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%
丙胺酸轉胺酶素(ALT) ALT ^b 恢復正常	76%	77%	68%	54%
血清學HBeAg消失/血清陰轉	NA ^c	NA ^c	20%/19%	16%/16%
血清學HBeAg消失/血清陰轉	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=

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研究，中間治療無斷中。

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組並隨後參加開放標記Tenofovir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，超過384週治療，兩個治療組中都有約1%的受試者同時出現HBeAg消失及血清轉化的現象。在0103號研究中，226位進入開放標記階段的受試者中有48位（21%）繼續接受研究至第384週，在隨機分配到Tenofovir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%血清轉化出現anti-HBe抗體），在隨機分配到HEPSERA組並隨後參加開放標記Tenofovir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組的受試者中，分別有11%及8%出現HBeAg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HBeAg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，接受持續開放標權的Tenofovir單一療法的328位受試者，其肝臟切片數可在基礎上，第48週和第240週取得分析，以下兩個受試者族群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開放標權試驗且並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0-4）無肝硬化的受試者中，92%（216/235）和99%（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5-6）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，屬於非這個族群分析排除試驗族群群的結論尚未確定。

對Lamivudine具抗藥性的慢性B型肝炎病人

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之安全性和療效，並和一種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治療組，經隨機分配進入Tenofovir組之受試者的平均年齡為47歲（範圍為18-73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，因此無法確定這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病人

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病人評估Tenofovir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位男性和8位女性）被隨機分配進入Tenofovir治療組，在基礎期時，有69%的受試者為HBeAg陽性，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或經過確認的血清肌酸酐< 2 mg/dL【參見「不良反應」（6.1）】。

第48 週時，接受Tenofovir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評估治療對臨床終點指標（如肝臟病惡化、必須進行肝臟移植或死亡）的影響。

14 供應方式/儲存與處理

此藥錠為淡藍色杏仁錠，含有300 mg Tenofovir Disoproxil Fumarate，與245 mg Tenofovir disoproxil相等，一側有文字“H”，另一側為“123”。

包裝：2,100錠HDPE塑膠瓶裝。

儲存：儲存溫度為25 以下。

有效期間：詳見外包装標示。