260mm

600mm

衛部藥製字第059704號
本藥須由醫師處方使用

泰達扶膜衣錠
Teno B Tablets

警告：使用此藥可能出現乳酸中毒和嚴重脂肪變性肝腫大以及治療後肝炎重度急性惡化。
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）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」(5.2)]。

1 適應症與用法 (依文獻紀載)

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的慢性 B 型肝炎的成人與12歲及以上小兒患者。

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 型肝炎成人患者 [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患者中進行評估。[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(依文獻紀載)

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

對中度至重度腎損傷受試者進行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，對於基線肌酸酐清除率<50 mL/min的患者，Tenofovir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要進行劑量調整（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肌酸酐清除率、血清磷濃度、尿糖與尿蛋白監測 [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[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）。應在完成透析後服用Tenofovir。

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為錠劑。每錠含有300 mg tenofovir disoproxil fumarate有效成份，相當於 245 mg tenofovir disoproxil。藥錠為亮黃色杏仁狀，外表為包衣薄膜，一側有凹進文字「Teno B」和「1307」，另一側為「300」。

4 禁忌症

無

5 警告(依文獻紀載)

5.1 乳酸中毒/嚴重脂肪變性腫大

已有報告顯示，單獨使用核苷類似物（包括Tenofovir）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）。大多數病例為婦女。肥胖症患者及延長核苷用藥可能會存在風險。在具有已知肝臟疾病危險因素的情況下，對任何患者進行核苷類似物給藥時都應特別謹慎。但是，無已知風險因素的患者中也報告有這些病例。對於其臨床或實驗室檢查結果可能有乳酸性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的用藥。

5.2 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感染患者在停止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嚴密追蹤。如果合適，可能須再度進行抗 B 型肝炎治療。

5.3 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患者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（包括此前接受 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。

對於肌酸酐清除率小於 50 mL/min 的所有患者，建議調整Tenofovir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」（7.4）]。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。

若持續出現骨頭疼痛或疼痛增加、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。

5.4 與其他產品合併用藥

Tenofovir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。

在開始使用Tenofovir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

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。

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治療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）】。

6 不良反應 (依文獻紀載)

下列不良反應在其他相應標題下論述：

- 乳酸中毒/嚴重脂肪變性肝腫大 [參見紅框警語、「警告與注意事項」(5.1)]。
- 肝炎嚴重急性惡化 [參見紅框警語、「警告與注意事項」(5.2)]。
- 新發生腎功能不全或腎功能不全惡化 [參見「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符。

慢性 B 型肝炎且為代償性肝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，更多受試者在為期 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：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 治療（48 到384 週）的開放標記階段中，少於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：48週的3-4級實驗室檢查異常摘要在表8中提供。3級和4級實驗室檢查異常與繼續在本試驗中接受Tenofovir治療長達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）

	TENOFOVIR(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：>990U/L）：（女性：>845 U/L）	2%	3%
血清澱粉酵素(>175 U/L)	4%	1%
尿糖(≥3+)	3%	<1%
天門冬胺酸轉胺酵素(AST)（男性：>180 U/L）：（女性：>170 U/L）	4%	4%
丙胺酸轉胺酵素(ALT)（男性：>215 U/L）：（女性：>170 U/L）	10%	6%

治療中 ALT 值持續升高(ALT flares)（定義為血清 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 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4–8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 或其它抗病毒藥物治療【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腹痛（22%）、嘔心（20%）、失眠症（18%）、瘙癢症（16%）、嘔吐（13%）、頭暈（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。

在這項研究中，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 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 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 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。骨骼生長（身高）方面似乎並未受到影響【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：過敏反應，包括血管性水腫

新陳代謝異常和營養失調：乳酸性酸中毒、低鉀血症、低磷酸鹽血症

呼吸道、胸腔和縱隔膜功能障礙：呼吸困難

腸胃病：胰臟炎、澱粉酵素升高、腹痛

肝膽疾病：肝臟脂肪變性、肝炎、肝酵素升高（最常見為 AST、ALT、Y-GT 升高）

皮膚及皮下組織疾病：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、肌肉病變

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、肌酸酐升高、蛋白尿、多尿症

全身性的障礙及投藥部位狀況：虛弱

下列不良反應可能作為近端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 藥物交互作用

本部份說明臨床上與Tenofovir相關的藥物交互作用。藥物交互作用研究在其他章節相應標題下論述 [參見「臨床藥理學」(11.2)]。

7.1 C型肝炎抗病毒藥物

將tenofovir disoproxil fumarate與HARVONI（ledipasvir/sofosbuvir）合併投予已證實會升高tenofovir 的暴露量【參見「臨床藥理學」（11.2）】。

對同時接受Tenofovir與HARVONI 治療但未合併使用HIV-1 蛋白酶抑制劑/ritonavir或HIV-1蛋白酶抑制劑/cobicistat 的患者，應監測是否發生與tenofovir disoproxilfumarate相關的不良反應。

對同時接受Tenofovir與HARVONI 治療並合併使用HIV-1 蛋白酶抑制劑/ritonavir 或HIV-1 蛋白酶抑制劑/cobicistat 的患者，應考慮改用其他的HCV治療藥物或抗反轉錄病毒藥物，因為在這種情況下出現tenofovir 濃度升高現象的安全性尚未確立。如果必須合併用藥，應監測是否發生與tenofovir disoproxil fumarate相關的不良反應。

7.2 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與降低腎功能或競爭主動腎小管分泌的藥物合併用藥時，可能會使 tenofovir 及（或）其他腎排除藥物的血清濃度升高。這些藥物包括（但不限於）cidofovir、acyclovir、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）】。

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。

8 對特殊族群的用藥

8.1 懷孕

懷孕分級類別（Pregnancy Category）B

暫未對懷孕婦女進行充分和良好控制的此類研究。因為動物繁殖研究並非總是預測人體反應，所以應僅在明確需要時才在懷孕期間使用Tenofovir。

抗反轉錄酵素病毒妊娠登記：為了監測服用Tenofovir 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。

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 哺乳期母親

哺乳期母親：在母乳喂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TENOFOVIR300 mg（N=52）或安慰劑（N=54））。在進入試驗時，HBV DNA平均值為8.1 $\log_{10}$ 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藥物治療，32位受試者有過核苷藥物治療經驗。32位有過核苷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74%（26/35）接受TENOFOVIR的受試者在72週轉為正常的ALT，而在安慰劑組則有31%（13/42）於7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 歲的小兒患者或且體重小於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

高於TENOFOVIR 300mg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。

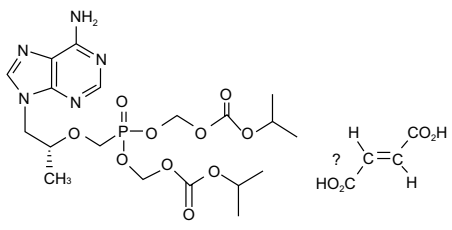
出現藥物過量時，必須對患者進行毒性跡象監測，必要時施行標準支援治療。

Tenofovir可經由提取係數大約為54%的血液透析有效地排除。在TENOFOVIR單次300mg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

Tenofovir disoproxil fumarate 是 tenofovir 衍生的一種雙異丙氧羰氧甲基酯(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'-單磷酸腺苷的無環核苷磷酸鹽（核苷酸）類似物。

Tenofovir disoproxil fumarate 的化學名稱為9-[(R)-2-[[bis[[(isopropoxycarbonyl)oxy]methoxy]phosphinyl]methoxy]propyl]adenine fumarate (1:1)。其分子式為 $C_{19}H_{30}N_5O_{10}P \cdot C_4H_4O_4$，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245mg tenofovir disoproxil），並含有以下非有效成份： croscarmellose sodium、lactose、magnesium stearate、microcrystalline cellulose 、 pregelatinized starch、Opadry II White、Riboflavin、Cyanocobalamin。

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(依文獻紀載)

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 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是有效成份Tenofovir 的可溶於水的二酯前藥。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 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 的劑量範圍內與劑量成比例，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量分別為 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後，tenofovir 的最終排除半衰期約為 17 小時。每日多次口服Tenofovir（單次劑量 300 mg）（在已進食狀態下），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 300 mg，將提高口服生體可用率（Tenofovir 之 $AUC_{0-\infty}$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，每天在進食狀態下多次服用Tenofovir（單次劑量 300 mg）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（12-18 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 300 mg日常劑量的小兒受試中的 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），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」(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 $AUC_{0-\infty}$會有所升高（參見表3）。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的給藥間隔時間*[*參見「用量與用法」*(2.2)]*。

表3. Tenofovir[a]在具有不同程度腎功能損傷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
$AUC_{0-\infty}$ (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單次劑量

Tenofovir 可經由提取係數大約為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 藥物動力學無實質改變。患有肝功能不全的患者所需的TENOFOVIR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。

表4 和表5 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。目前並不確知此交互作用的發生機轉。尚未在臨床上觀察到TENOFOVIR與efavirenz、methadone、nelfinavir、oral contraceptives、ribavirin 或sofosbuvir 之間重要的藥物交互作用。

表4. 藥物交互作用：合併用藥時Tenofovir 的藥物動力學參數變化[a]

併用藥物	併用藥物之劑量(mg)	N	Tenofovir的藥物動力學參數變化%[b] (90% CI)		
			C_{max}	AUC	C_{min}
Atazanavir[c]	400，每天1次×14天	33	↑14 (↑8至↑20)	↑24 (↑21至↑28)	↑22 (↑15至↑30)
Atazanavir/Ritonavir[c]	300/100，每天1次	12	↑34 (↑20至↑51)	↑37 (↑30至↑45)	↑29 (↑21至↑36)
Darunavir/Ritonavir[d]	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[e,f]	90/400，每天1次×10天	24	↑47 (↑37至↑58)	↑35 (↑29至↑42)	↑47 (↑38至↑57)
Ledipasvir/Sofosbuvir[e,g]		23	↑64 (↑54至↑74)	↑50 (↑42至↑59)	↑59 (↑49至↑70)
Ledipasvir/Sofosbuvir[h]	90/400，每天1次×14天	15	↑79 (↑56至↑104)	↑98 (↑77至↑123)	↑163 (↑132至↑197)
Ledipasvir/Sofosbuvir[i]	90/400，每天1次×10天	14	↑32 (↑25至↑39)	↑40 (↑31至↑50)	↑91 (↑74至↑110)
Lopinavir/Ritonavir	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[j]	400，單劑	16	↑25 (↑8至↑45)	⇔	⇔
Tacrolimus	0.05mg/kg，每天2次×7天	21	↑13 (↑1至↑27)	⇔	⇔
Tipranavir/Ritonavir[k]	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 300 mg 1次。
b. 升高=↑:降低=↓:無影響= ⇔ :未計算= NC
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. 以投予atazanavir/ritonavir + emtricitabine/tenofovir DF時的暴露量為基礎所進行的比較。

This Artwork is property of : Bora	
Type: Circular	Front Color: K 金紅
Product name: 泰達扶膜依錠	
Item code: B015531002	
Pharma code:	Back Color: K 金紅
Size: 260x600 m/m	
Date(mm/dd/yy): 06/13/18 11:55	
Long Yih Printing Company TEL : (02) 77091988 0935874015	WARNING: Proof color may not reflect true Pantone color. Artworks may not be altered.

260mm

g. 以投予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。
i. 將COMPLERA（ emtricitabine/rilpivirine/tenofovir DF）與HARVONI合併投予所進行的研究。
j. 將ATRIPLA與SOVALDI（sofosbuvir）合併投予所進行的研究。
k. 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	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[b]	400，每天1次×14天	34	↓21 (↓27至↓14)	↓25 (↓30至↓19)	↓40 (↓48至↓32)
Atazanavir[b]	Atazanavir/Ritonavir 300/100，每天1次×42天	10	↓28 (↓50至↑5)	↓25[c] (↓42至↓3)	↓23[c] (↓46至↑10)
Darunavir[d]	Darunavir/Ritonavir 300/100，每天1次	12	↑16 (↓6至↑42)	↑21 (↓5至↑54)	↑24 (↓10至↑69)
Didanosine[e]	250，1次，與Tenofovir及輕食[f]併服	33	↓20[g] (↓32至↓7)	⇔	NA
Didanosine[d]	250/次，Tenofovir與便餐同時服用[e]	33	↓20[f] (↓32至↓7)	⇔	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 Ritonavir	Lopinavir/Ritonavir 400/100，每天2次×14天	24	⇔ ⇔	⇔ ⇔	⇔ ⇔
Saquinavir Ritonavir	Saquinavir/Ritonavir 1000/100，每天2次×14天	32	↑22 (↑6至↑41) ⇔	↑29[h] (↑12至↑48) ⇔	↑47[h] (↑23至↑76) ↑23 (↑3至↑46)
Tacrolimus	0.05，每天2次×7天	21	⇔	⇔	⇔
Tipranavir[i]	Tipranavir/Ritonavir 500/100，每天2次	22	↓17 (↓26至↓6)	↓18 (↓25至↓9)	↓21 (↓30至↓10)
	Tipranavir/Ritonavir 750/200，每天2次(23劑)	20	↓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®處方資訊
c. 在感染HIV的受試者中，與單獨atazanavir 400 mg用藥相比較，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

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HBV反轉錄酵素的活性。Tenofovir diphosphate是哺乳動物DNA多聚酵素物α、ß和粒腺體DNA多聚酵素物γ的弱抑制劑。

抗HBV活性

抗病毒活性

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EC_{50}值介於0.14至1.5 μM之間，細胞毒性CC_{50}（50% cytotoxicity concentration）值> 100 μM。在細胞培養中使用抗HBV核苷反轉錄酵素抑制劑、entecavir、lamivudine和telbivudine 及HIV核苷反轉錄酵素抑制劑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群的成對HBV反轉錄酵素氨基酸序列執行了累加TENOFOVIR基因型抗藥性分析。0102 和0103 號研究中沒有核苷治療經驗的HBeAg+ 受試者，在TENOFOVIR單一治療期的最後時間點的基線病毒載量高於HBeAg- 受試者且明顯高於部分受試者（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6）；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6. TENOFOVIR的HBV試驗中Viremic受試者的Amino Acid置換

	代償性肝臟疾病			失代償性肝臟疾病（N=39）[d]
	未接受過核苷藥物治療（N=417）[a]	有HEPSERA治療經驗（N=247）[b]	對Lamivudine具抗藥性（N=136）[c]	
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[f]/32（56%）	11[g]/31（35%）	6[h]/8（75%）	3/5（60%）

a. 0102號（N=246）和0103號（N=171）研究中未接受過核苷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，168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位受試者的置換僅發生於多型區，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酵素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 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酵素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置換的受試者仍有毒血症維持。

12 非臨床毒理學 (依文獻紀載)

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，進行到相當於約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。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2-20 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(依文獻紀載)

13.1 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 300mg 與HEPSERA 10mg 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）。試者的基線肝臟壞死性炎症指數（Knodell necroinflammatory score）均值為7.8；平均血漿HBV DNA為6.9 log_{10} copies/mL；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藥物治療經驗的受試者中進行TENOFOVIR 300mg 與HEPSERA 10mg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；平均血漿HBV DNA為8.7 log_{10} copies/mL；平均血清ALT濃度為147 U/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7）。

表7. 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%
丙胺酸轉胺酵素（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%
HBsAg 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=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。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組的受試者中，到第384 週，有49%的HBVDNA < 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0-4）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5-6）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 log_{10} 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，因此無法確定該類受試者的用藥功效。

第48週失代償性肝臟疾病患者的：試驗GS-US-174-0108 是用於評估tenofovir disoproxil fumarate（n=45）、emtricitabine合併tenofovir disoproxil fumarate（n=45）和entecavir（n=22）治療失代償性肝臟疾病患者的療效和安全性的一項隨機、雙盲、活性成分對照試驗。在tenofovir disoproxil fumarate治療組中，CPT 之平均評分為7.2、平均HBV DNA為5.8 log_{10} copies/ml、基線上平均血清ALT 濃度為61 U/l。42%受試者（19/45）最少接受過6個月的lamivudine 治療，20%受試患者（9/45）接受過adefovir dipivoxil，45例受試患者中9例（20%）在基線上有lamivudine 和／或adefovir dipivoxil 的抗藥性突變。共同主要終點是因不良事件而中止試驗或確認的血清肌酸酐增加≥ 0.5 mg/dl 或血清磷酸鹽< 2 mg/dl。CPT評分≤ 9 的受試患者中，接受tenofovir disoproxil fumarate 治療組中的74%（29/39）和接受emtricitabine合併tenofovir disoproxil fumarate 治療組中的94%（33/35），經過48 週治療後達到HBV DNA < 400 copies/ml。

總的來說，本研究所得資料有限，不足以對使用emtricitabine合併tenofovir disoproxil fumarate 和使用tenofovir disoproxil fumarate 的比較作出任何確切的結論，（參見下表8）。

表8. 48週的失代償性肝臟疾病患者的安全性和療效參數

	試驗174-0108		
參數	Tenofovir disoproxil 245mg (藥名fumarate) (n=45)	Emtricitabine 200mg/ tenofovir disoproxil 245mg (藥名fumarate) (n=45)	Entecavir (0.5mg或1 mg) n=22
耐受性喪失n(%)[a]	3(7%)	2(4%)	2(9%)
確定血清肌酸酐從基線增加≧0.5mg/dl或確定的血清磷鹽< 2 mg/dl n(%)[b]	4(9%)	3(7%)	1(5%)
HBV DNA n (%) <400 copies/ml n (%)	31/44(70%)	36/41(76%)	16/22(73%)
ALT n (%) 正常ALT	25/44(57%)	31/41(76%)	12/22(55%)
從基線≧2點CPT降低 n (%)	7/27(26%)	12/25(48%)	5/12(42%)
從基線的CPT評分平均變化	-0.8	-0.9	-1.3
從基線的MELD評分平均變化	-1.8	-2.3	-2.6

a. 比較合併含tenofovir組與entecavir組的P值=0.622
b. 比較合併含tenofovir組與entecavir組的P值=1.000

14 供應方式／儲存與處理

Teno B 300 mg 藥錠為亮黃色杏仁狀，外表為包衣薄膜，藥錠含有300 mg tenofovir disoproxil fumarate，與245 mg tenofovir disoproxil 相等，一側有凹進文字「Teno B」和「1307」，另一側為「300」。每瓶含有30 顆藥錠，一個乾燥劑（Silica gel Canister 或sachet），用兒童安全蓋封好。

- 30錠瓶裝
  儲存溫度為30℃以下。
- 保存期2年
  瓶口密封破損或遺失時，請勿使用瓶內藥錠。
- 有效期限
  標示於外盒及瓶身。

製造廠：保瑞藥業股份有限公司
地址：台南市官田區二鎮里工業西路54號
藥商：法諾亞生技藥品股份有限公司
地址：台北市大安區延吉街253巷2弄6號1樓

600mm