

核准日期：2007 年 02 月 14 日
修改日期：2007 年 09 月 04 日
2008 年 04 月 14 日
2009 年 01 月 04 日
2009 年 07 月 17 日
2010 年 11 月 12 日
2011 年 03 月 21 日
2013 年 04 月 15 日
2015 年 01 月 14 日
2017 年 04 月 01 日
2018 年 06 月 07 日
2020 年 04 月 29 日
2022 年 01 月 29 日

替比夫定片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警告

核苷类似物在单独或与其他抗逆转录病毒药物联合使用时，已经有乳酸性酸中毒和重度的肝肿大伴脂肪变性，包括死亡病例的报告。

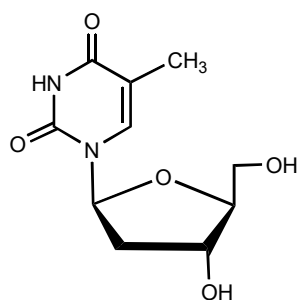
当慢性乙型肝炎病人停止抗乙型肝炎治疗后，已经发现有重度急性肝炎发作的报道，包括素比伏（替比夫定）在内。应当从临床和实验室检查等方面严密监测停止抗乙型肝炎治疗的病人的肝功能情况，并且至少随访数月。如必要，可重新恢复抗乙型肝炎的治疗（参见【注意事项】警告）。

[药品名称]

通用名称：替比夫定片
商品名称：素比伏[®]
英文名称：Telbivudine Tablets
汉语拼音：Tibifuding Pian

[成份]

活性成份：替比夫定
化学名称：1-(2-去氧-β-L-呋喃核糖)-5-甲尿嘧啶
化学结构式：



分子式: $C_{10}H_{14}N_2O_5$

分子量: 242.23

[性状]

本品为薄膜衣片, 除去包衣后显白色至微黄色。

[适应症]

替比夫定用于有病毒复制证据以及有血清转氨酶 (ALT 或 AST) 持续升高或肝组织活动性病变证据的慢性乙型肝炎成人患者。

本适应症基于核苷类似物初治的、HBeAg 阳性和 HBeAg 阴性的、肝功能代偿的、慢性乙型肝炎成年患者的病毒学、血清学、生化学和组织学应答结果。当开始替比夫定治疗时, 应考虑以下要点: 对于 HBeAg 阳性患者而言, 基线 HBV DNA $< 9 \log_{10}$ 拷贝/mL 及基线 ALT ≥ 2 倍正常值上限 (ULN) 方可开始替比夫定治疗。对于 HBeAg 阴性患者而言, 基线 HBV DNA $< 7 \log_{10}$ 拷贝/mL 方可开始替比夫定治疗。未在合并获得性免疫缺陷病毒 (HIV)、丙型肝炎病毒 (HCV) 或丁型肝炎病毒 (HDV) 感染的乙型肝炎患者中评估过替比夫定的作用。未在肝移植患者或失代偿肝病中评估过替比夫定的作用。对核苷类似物逆转录酶抑制剂耐药的慢性乙型肝炎患者, 尚无应用替比夫定的设计良好的对照研究, 但估计其可能与拉米夫定存在交叉耐药。

[规格]

600mg

[用法用量]

成人和青少年 (≥ 16 岁) 由于在病毒未被完全抑制的患者中长期治疗, 可使耐药的发生率增高; 因此, 仅能在治疗前符合如下 HBV DNA 和 ALT 检测结果的患者人群中开始治疗:

对于 HBeAg 阳性患者而言, 使用替比夫定治疗前, 患者的 HBV DNA 应小于 $9 \log_{10}$ 拷贝数/mL 并且 ALT 大于等于正常值上限 (ULN) 的两倍。

对于 HBeAg 阴性患者而言, 使用替比夫定治疗前, 患者的 HBV DNA 应小于 $7 \log_{10}$ 拷贝数/mL。

在治疗 24 周时应监测患者的 HBV DNA 水平，以确保病毒被完全抑制（HBV DNA 低于 300 拷贝数/mL）。治疗 24 周后，若患者体内仍可检出 HBV DNA，则应开始替代治疗。应通过进一步的耐药性检测，引导最佳治疗。

本品治疗慢性乙型肝炎的推荐剂量为 600 mg（一片），每天一次，口服、餐前或餐后均可，不受进食影响。

本品最佳治疗疗程尚未确定。

肾功能受损者

本品可用于有肾功能受损的慢性乙型肝炎患者。对于肌酐清除率 ≥ 50 mL/min 的患者，无须调整推荐剂量。对于肌酐清除率 < 50 mL/min 的患者及正接受血透治疗的终末期肾病 (ESRD) 患者需要调整给药间隔（表 1）。对于终末期肾病患者，应在血透后服用本品。

表 1 替比夫定在肾功能不全患者中的给药间隔调整

肌酐清除率 (mL/min)	替比夫定剂量
≥ 50	600 mg 每天一次
30~ 49	600 mg 每 48 小时一次
< 30 (无须透析)	600 mg 每 72 小时一次
ESRD*	600 mg 每 96 小时一次

*ESRD: 终末期肾疾病

肝功能受损者

对于有肝功能受损的患者无需调整替比夫定推荐剂量。

[不良反应]

以下不良反应讨论见说明书其他章节：[\[见黑框警告和注意事项\]](#)

- 乳酸性酸中毒和重度肝肿大伴脂肪变性
- 停止治疗后乙型肝炎病情的加重
- 肌病
- 周围神经病变

临床试验中的药物不良反应

约有 1500 名受试者在临床研究中接受了剂量为每天 600mg 的替比夫定治疗。不良反应的评估主要基于两项研究（007 GLOBE 和 NV-02B-015），共有 1,699 名慢性乙型肝炎患者在双盲状

态下，接受了替比夫定 600 mg/天 (n=847) 或拉米夫定 100 mg/天 (n=852) 的 104 周治疗。在这些研究中，替比夫定和拉米夫定的安全性大致相当。

在 104 周临床试验中，总体而言替比夫定耐受性良好，大多数不良事件为轻度或中度。

表 2 按系统器官分类和发生频率列出了 007 GLOBE 和 NV-02B-015 研究 104 周治疗过程中记录的不良反应。发生频率定义为：十分常见 ($\geq 1/10$)；常见 ($\geq 1/100$ ； $< 1/10$)；偶见 ($\geq 1/1,000$ ； $< 1/100$)；罕见 ($\geq 1/10,000$ ； $< 1/1,000$)；十分罕见 ($< 1/10,000$)。在每个系统器官分类中，药物不良反应按照严重程度降序列出。

表 2 替比夫定 600 mg 治疗慢性乙型肝炎患者报告的临床不良反应 (汇总分析 104 周 007 GLOBE 和 NV-02B-015 研究的数据)

神经系统	
常见	眩晕，头痛
偶见	周围神经病变
胃肠道	
常见	腹泻，恶心
皮肤和皮下组织	
常见	皮疹
肌肉骨骼、结缔组织和骨	
偶见	肌病，肌炎，关节痛，肌痛
全身性病患及给药部位	
常见	疲劳
偶见	身体不适
检查	
常见	血肌酸激酶升高，丙氨酸转氨酶 (ALT) 升高，血淀粉酶升高，脂肪酶升高
偶见	天冬氨酸氨基转氨酶 (AST) 升高

由于不良事件造成停药的患者比例在替比夫定组与拉米夫定组均为 4%。替比夫定组最常见的导致停药的不良事件包括 CK 升高、恶心、腹泻、疲劳、肌痛和肌病。替比夫定单药治疗的患者周围神经病变的发生率 $< 1\%$ (2/847)。 $< 1\%$ (5/847) 的替比夫定单药治疗的患者被诊断为肌病/肌炎 (表现为肌肉无力)。

实验室检查异常

007GLOBE 和 NV-02B-015 研究中出现的异常的实验室检查见表 3。

表 3 007GLOBE 和 NV-02B-015 研究中慢性乙型肝炎患者治疗 104 周出现的 3 ~4 级实验室异常¹

	替比夫定	拉米夫定

检测	600 mg (n=847)	100 mg (n=852)
CK \geq 7.0 x ULN	13%	4%
ALT > 10.0 x ULN 和 2.0 x 基线值 ²	5%	8%
ALT (SGPT) >3.0 x 基线值	7%	13%
AST (SGOT) >3.0 x 基线值	6%	10%
脂肪酶 >2.5 x ULN	2%	4%
淀粉酶 > 3.0 x ULN	<1%	<1%
总胆红素 >5.0 x ULN	<1%	<1%
中性粒细胞减少 (ANC \leq 749/mm ³)	2%	2%
血小板减少 (血小板 \leq 49,999/mm ³)	<1%	<1%

¹治疗期间从基线值进展到 3 或 4 级。

²美国肝脏病研究协会 (AASLD) 定义的急性肝炎加重

CK 升高

CK 升高在替比夫定治疗组发生更为频繁。在 007 GLOBE 和 NV-02B-015 的汇总分析中，在 104 周治疗期间，79%的替比夫定治疗的患者和 47%的拉米夫定治疗的患者发生 1~4 级 CK 升高。13%的替比夫定治疗的患者（总人数 847 名）和 4%的拉米夫定治疗的患者发生 3 或 4 级 CK 升高。大部分 CK 升高没有症状，替比夫定组患者平均恢复时间长于拉米夫定组患者。

在 2206 位中国患者中开展了一项开放标签的研究 (CLDT600ACN03)，第 52 周时接受替比夫定治疗的患者中有 3.1%报告了 3/4 级 CK 升高。

在出现 1~4 级 CK 升高患者中，分别有 10%替比夫定治疗的和 5%拉米夫定治疗的患者发生了肌肉骨骼的不良事件。共有 2% (13/847) 替比夫定治疗的患者因为 CK 升高或者肌肉骨骼不良事件暂停或者停止替比夫定治疗。

208 周时的结果

接受替比夫定治疗 104 周后，007 GLOBE 研究中 78%的患者 (530/680) 以及 NV-02B-015 研究中 82%的患者 (137/167) 进入延长研究 CLDT600A2303 (见【临床试验】)，继续接受替比夫定治疗，直至治疗时间达 208 周。CLDT600A2303 研究长期安全性人群由 655 位患者组成 (包括 007 GLOBE 研究的 518 位患者以及 NV-02B-015 研究的 137 位患者)。

104 周和 208 周的汇总分析得到了相似的整体安全性特征。在 CLDT600A2303 研究中，接受替比夫定治疗的患者有 15.9% (104/655) 出现 3/4 级 CK 升高。绝大多数 3/4 级 CK 升高是无症状的 (74%患者没有任何与肌肉相关的不良反应) 和一过性的 (97.5%的升高仅持续一或两个访

视期（访视间隔时间为2~12周），并且86.6%患者仅出现一至两次升高）。大多数3/4级CK升高（93.2%）自行恢复或降至基线水平。在接受替比夫定治疗的655位患者中报告了2例肌病和2例肌炎病例。

治疗期间ALT反跳

ALT反跳，即ALT>10倍ULN且高于2倍基线水平，在治疗的前6个月内两组发生率相近（3%）。24周后，替比夫定组ALT反跳发生率（2%）低于拉米夫定组（5%）。推荐在慢性乙型肝炎治疗期间定期检测肝功能。

停止治疗后乙型肝炎病情的加重

当慢性乙型肝炎病人停止抗乙型肝炎治疗后，已经有重度急性肝炎发作的报道。尚无充足数据证明停止替比夫定治疗后肝炎病情加重。

另一临床试验中，非疗效原因提前停药或选择不再继续服药的患者，有9/154(6%)的替比夫定患者和10/180（6%）的拉米夫定患者在停止治疗后4个月内发生了肝炎恶化（ALT>10xULN且高于2倍基线水平）。

上市后临床应用

以下药物不良反应基于上市后临床应用替比夫定的自发性病例报告和文献病例报告。因为该不良反应是来自数量无法确定人群的自发报告,不能确切估计其发生频率。按照系统器官分类严重性降序列出药物不良反应。

表4 自发性病例报告和文献病例报告中的药物不良反应（发生频率未知）

肌肉骨骼、结缔组织和骨组织疾患
横纹肌溶解
代谢及营养失调
乳酸性酸中毒
神经系统
周围神经病变，感觉减退

[禁忌]

对替比夫定或其任何辅料过敏者禁用。

替比夫定不得与聚乙二醇干扰素 α -2a合用，因为二者合用可增加周围神经病变风险（见【注意事项】警告和【药物相互作用】）。

[注意事项]

警告

1 乳酸性酸中毒

在核苷类似物单独应用或与其他抗病毒药物联合应用时，有乳酸性酸中毒和重度肝肿大伴脂肪变性、包括致命性病例的报告。女性、肥胖和延长核苷类似物暴露可能是危险因素。给有已知肝病危险因素的患者服用抗乙型肝炎病毒的核苷类似物逆转录酶抑制剂时需谨慎，然而也有无已知危险因素的患者发生乳酸性酸中毒和重度肝肿大伴脂肪变性、包括致命性病例的报告。服用本品的患者，出现任何临床或实验室结果提示乳酸性酸中毒或者有明显的肝脏毒性（包括肝肿大、肝脂肪变性，即使没有明显的转氨酶升高）时需要停药。

也报告了替比夫定的上市后乳酸酸中毒病例。病例更常见于继发其他严重病情（例如横纹肌溶解）和/或与肌肉相关事件（例如肌病、肌炎）有关联。在某些病例中报告了继发于横纹肌溶解的乳酸酸中毒的致死性结局。如果临床或实验室发现提示发生了乳酸酸中毒，应终止替比夫定治疗。

2 停止治疗后的病情加重

在停止抗乙型肝炎治疗的患者中，有重度急性肝炎发作的报道，包括替比夫定。对于停止抗乙肝治疗的病人的肝功能情况应从临床和实验室检查等方面严密监测，并且至少随访数月。如必要，可重新恢复抗乙肝病毒的治疗。

3 肌病

有替比夫定开始治疗后数周到数月发生肌病/肌炎的病例报告。使用这类药物中的其他产品也有肌病的报告。本品上市后应用中有横纹肌溶解的个案报告。

使用替比夫定治疗的患者中有单纯性肌痛（uncomplicated myalgia）发生的报告。肌病定义为持续的原因未明的肌肉疼痛和/或肌无力伴随 CK 值升高，任何出现弥漫的肌肉疼痛、肌肉触痛或肌肉无力的患者均应考虑发生了肌病。在发生替比夫定相关的肌病患者中，其 CK 值升高的程度或时间并没有一致的规律。另外，接受替比夫定治疗的患者发生肌病的易感因素尚不清楚。建议患者出现原因未明的肌肉酸痛、疼痛、触痛或无力时及时进行报告。如果怀疑发生肌病则应该暂停替比夫定治疗，而如果诊断为肌病，则应停止替比夫定治疗。在使用这类药物的同时合用其他一些与发生肌病有关的药物，包括但不限于皮质类固醇、氯喹、羟氯喹、某些 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A（HMGCoA）还原酶抑制剂、苯氧酸类衍生物、青霉胺、齐多夫定、环孢菌素、红霉素、烟酸和/或吡咯抗真菌药时，尚不清楚是否会增加发生肌病的风险。同时使用任何与肌病发生相关的药物时，医生应该严密监测患者出现任何原因未明的肌痛、触痛或无力的体征或症状。

4 周围神经病变

有替比夫定单用，或与聚乙二醇干扰素 α -2a 及其他干扰素合用时发生周围神经病变的报告。在一项临床试验中，与单独服用替比夫定相比，合用聚乙二醇干扰素 α -2a 发生周围神经病变的风险及严重程度增加。不排除其他剂量的聚乙二醇干扰素 α -2a 或其他干扰素 α （普通干扰素或聚乙二醇干扰素）与替比夫定联用导致此风险的可能性。替比夫定合用聚乙二醇干扰素或其他干扰素治疗慢性乙型肝炎的有效性和安全性尚未得到证明。建议患者出现任何上/下肢麻木，刺痛和烧灼感，伴或不伴步行障碍，均应向医生报告。如果怀疑发生周围神经病变，应暂停替比夫定治疗，如果确诊为周围神经病变，应该停止替比夫定治疗。

一般注意事项

肾功能

替比夫定主要通过肾脏排泄而消除，因此推荐肌酐清除率 <50 mL/min 的患者及正在接受血液透析的患者调整给药间隔(参见【用法用量】)。此外，替比夫定与其它影响肾功能的药物合用可能会影响替比夫定和/或合用药物的血药浓度(参见【药物相互作用】)。

对乙型肝炎的抗病毒药物耐药的患者

尚无足够的对照性研究观察替比夫定治疗耐拉米夫定的乙型肝炎病毒感染者的疗效。体外实验中，替比夫定对含有 rtM204V/ rtL180M 双重突变或单一 rtM204I 突变的 HBV 病毒株无活性(参见【药理毒理】药理作用)。

尚无足够的对照性研究观察替比夫定治疗耐阿德福韦酯的乙型肝炎病毒感染者的疗效。

接受肝移植的患者

替比夫定在接受肝移植者中的安全性及疗效尚不清楚。替比夫定与环孢素合用多次给药后，其稳态下的药代动力学未发生改变。对于接受肝移植的患者已经接受或正在接受可能影响肾功能的免疫抑制剂治疗（如环孢素或他克莫司），如果确定替比夫定治疗是必须的，则应该在治疗前及治疗中监测肾功能（参见【药代动力学】特殊人群和【药物相互作用】）。

特殊人群

尚没有研究观察替比夫定对合并其他感染的乙型肝炎患者（如，同时患有 HIV、HCV 或 HDV 的感染）的疗效。

老年患者用药（65 岁及以上）

替比夫定的临床研究中未包括足够数量的年龄 ≥ 65 岁的患者，无法确定老年患者的治疗应答是否不同于年轻受试者。一般来说，考虑到老年患者因伴随疾病或使用其它药物导致肾功能下降的可能性较高，这类患者使用替比夫定治疗时必须慎重。老年患者应该监测肾功能，并且按照肾功能进行剂量调整（参见【用法用量】）。

患者须知

患者应该在医师的指导下服用本品。对于新发症状或合用其他药物，应该咨询他们的经治医师。

应建议患者在出现无法解释的肌无力、触痛或疼痛时及时报告给医生。

本品并不是治愈乙型肝炎的药物，目前尚不清楚替比夫定的长期治疗效益，尤其不清楚初始的治疗应答与疾病的最终转归（例如肝细胞癌和失代偿性肝硬化）之间的关系。

如果停止治疗在某些病例中有可能发生肝脏疾病的恶化。

目前尚不能证明服用本品可以减少通过性接触或血液污染传染 HBV 的风险（参见【孕妇及哺乳期妇女用药】分娩）。

对驾驶和机械操作能力的影响

在接受本品治疗的过程中出现头晕或疲劳的患者不应该驾驶或使用机器。

[药物滥用和药物依赖]

替比夫定不属于受管制药品，也没有观察到对替比夫定的依赖性。

[孕妇及哺乳期妇女用药]

妊娠期用药

替比夫定属于美国 FDA 药物妊娠安全性分类的 B 类药物。

临床前研究中替比夫定无致畸性，且显示其对胚胎和胎仔发育无不良作用。对妊娠大鼠和家兔的研究显示替比夫定可以通过胎盘。对大鼠和家兔的发育毒理学研究表明，在剂量达每天 1000 mg/kg，暴露量分别高出人体治疗剂量（600 mg/日）的6倍和37倍时，未观察到对胎仔有损害的证据。

对妊娠妇女还没有足够的良好对照的研究。因为动物生殖毒性研究并不总能够预示人体反应，所以只有在利益大于风险时方可在妊娠期间使用替比夫定。

分娩期用药

没有在孕妇中进行研究，也没有替比夫定对HBV母婴传播的影响的数据。因此，应采取恰当的干预措施以防止新生儿HBV感染。

哺乳期用药

在大鼠试验中，替比夫定能通过乳汁分泌。替比夫定是否能通过人类的乳汁分泌尚不清楚。如果母亲接受了替比夫定的治疗应该指导她们不要进行母乳喂养。

[儿童用药]

尚未在 16 岁以下儿童中进行替比夫定的研究。目前不推荐在儿童中使用替比夫定。

[老年用药]

尚无数据支持对超过 65 岁的患者给予特殊推荐的剂量(参见【注意事项】)。

[药物相互作用]

替比夫定主要通过被动扩散消除，所以替比夫定与其他通过肾排泄消除的药物产生相互作用的可能性很低。但因为替比夫定主要通过肾排泄消除，所以同时服用可改变肾功能的药物可能影响替比夫定的血浆浓度。

在比人体浓度高 12 倍的体外试验情况下，替比夫定并没有抑制通过以下任何人肝微粒体细胞色素 P450 (CYP) 同功酶介导的药物的代谢：1A2、2C9、2C19、2D6、2E1 和 3A4。基于以上结果和已知的替比夫定消除途径，替比夫定与其它通过 CYP450 代谢的药物产生相互作用的可能性很低。

拉米夫定、阿德福韦酯、环孢素、聚乙二醇干扰素 α -2a 或富马酸替诺福韦酯对替比夫定的药代动力学无影响。另外，替比夫定也不会影响拉米夫定、阿德福韦酯、环孢素或富马酸替诺福韦酯的药代动力学。由于聚乙二醇干扰素 α -2a 的药物浓度存在很大的个体差异，因此尚不能针对替比夫定对聚乙二醇干扰素 α -2a 的药代动力学的影响作出确切结论。

一项探索性临床研究提示联合使用替比夫定每日 600 mg 与每周一次皮下注射聚乙二醇干扰素 α -2a 180 μ g 会增加周围神经病变的发生风险(参见【禁忌】和【注意事项】警告)。

[药物过量]

替比夫定过量的病例非常有限，有一名受试者曾无意中过量服用，而没有出现症状。健康受试者接受替比夫定 1800 mg/日为期 4 天的剂量，没有出现不良事件增多或意料之外的不良事件。替比夫定的最大耐受剂量尚未确定。如果服药过量，患者应该停止服用替比夫定，并针对中毒表现对患者进行监测，必要时给予适当的一般支持治疗。

如果服用过量，可以考虑进行血液透析。在单次服用替比夫定 200mg 后的 2 小时内，进行血液透析 4 小时可以清除约 23% 的替比夫定。

[临床试验]

国内的临床试验

1. 007 GLOBE 和 NV-02B-015 研究中国患者的合并分析

在中国进行了两项 III 期临床研究，一项为国际多中心 007 研究（又称作 GLOBE 研究），全球总共入选 1367 名患者，其中中国患者有 373 名。015 研究是仅在中国进行的临床研究，总共入选 332 名患者。

两项研究的方案设计几乎是相同的。在下文中的“国外的临床试验”中会详述研究人群入选标准。因此，将来自于两项研究中总共 705 名（590 名 HBeAg 阳性和 115 名 HBeAg 阴性）中国患者意向性人群（Intent to treat, ITT）的数据合并在一起进行了分析。组织学资料仅来自于 007 GLOBE 研究（将在下文中的国外的临床试验中提供）。

将上述两项研究的中国患者合并后进行分析，基线时 590 名 HBeAg 阳性患者的平均年龄为 29 岁，78% 为男性，平均血清 HBV DNA 水平为 $9.47 \log_{10}$ 拷贝/mL，平均血清 ALT 水平为 158 IU/L；115 名 HBeAg 阴性患者的平均年龄为 35 岁，86% 为男性，基线时平均血清 HBV DNA 的水平为 $7.37 \log_{10}$ 拷贝/mL，平均血清 ALT 水平为 152 IU/L。

主要疗效指标为 52 周的治疗应答，是一项复合的血清学指标，要求 HBV DNA 的水平下降到 $5 \log_{10}$ 拷贝/mL 以下，同时伴有血清 HBeAg 转阴或 ALT 正常。关键的次要疗效指标是与基线比较治疗 52 周时 HBV DNA 的下降。其他的次要疗效指标包括 HBV DNA PCR 检测不到、病毒学反弹、ALT 复常、组织学应答（仅适用于 007 GLOBE 研究）和其他抗病毒疗效指标。

主要疗效指标

在上述合并人群的 HBeAg 阳性患者中，替比夫定的治疗应答率为 82.3%，拉米夫定为 69.9%。在有限的 HBeAg 阴性患者中，替比夫定的治疗应答率与拉米夫定分别为 86.3% 和 88.1%。

次要疗效指标

病毒学、生化及血清学疗效指标的观察结果见表 5。

表 5 治疗 52 周时病毒学、生化和血清学指标（007 GLOBE 研究和 015 研究的中国患者的合并分析结果）

	HBeAg 阳性 (n = 590)	HBeAg 阴性 (n = 115)
疗效指标		

	替比夫定 600 mg (n = 299)	拉米夫定 100 mg (n = 291)	替比夫定 600 mg (n = 59)	拉米夫定 100 mg (n = 56)
与基线比较平均 HBV DNA 下降值 (log ₁₀ 拷贝/mL) ± 标准误 ¹	-6.37 ± 0.13	-5.54 ± 0.13	-4.93 ± 0.29	-4.50 ± 0.30
PCR ¹ 检测不到 HBV DNA 的患者比例	62%	44%	90%	76%
ALT 复常患者的比例	86%	82%	88%	80%
HBeAg 转阴患者的比例	28%	23%	---	---
HBeAg 血清学转换患者的比例	25%	21%	---	---

¹采用罗氏 COBAS Amplicor[®]PCR 方法进行 HBV DNA 检测，定量下限 (LLOQ) ≤300 拷贝/mL。

2. NV-02B-015 研究

NV-02B-015 研究是一项随机、双盲、III 期研究，对替比夫定 600 mg 每日一次与拉米夫定 100 mg 每日一次进行比较，治疗 104 周，共有 332 名核苷初治的慢性乙型肝炎 HBeAg 阳性和 HBeAg 阴性中国患者。主要疗效终点为 52 周血清 HBV DNA 的下降，定义为血清 HBV DNA 较基线的减少值（单位为 log₁₀ 拷贝/mL）。治疗应答为关键次要终点。

NV-02B-015 研究 52 周临床结果

表 6 中给出了选用的病毒学、生化学和血清学测定结果。第 52 周时，NV-02B-015 的疗效结果与 007GLOBE 研究的结果一致。

表 6 52 周的病毒学、生化学和血清学终点 (NV-02B-015)

应答指标	HBeAg-阳性 (n = 290)		HBeAg-阴性 (n = 42)	
	替比夫定 600 mg (n = 147)	拉米夫定 100 mg (n = 143)	替比夫定 600 mg (n = 20)	拉米夫定 100 mg (n = 22)
HBV DNA 较基线的平均下降值 (log ₁₀ 拷贝/mL) ± SEM ¹	-6.33 (0.18)	-5.49 (0.18)	-5.49 (0.40)	-4.81 (0.38)
HBV DNAPCR 检测不到的患者%	67%*	38%	85%	77%

ALT 复常 ²	87%	75%	100%	78%
HBeAg 血清学转换 ³	25%	18%	NA	NA
HBeAg 转阴 ³	31%*	20%	NA	NA
治疗应答	85%**	62%	100%	82%

1 Roche COBAS AmpliCor®PCR 分析 (LLOQ≤300 拷贝/mL)

2 替比夫定组和拉米夫定组分别为 n = 142 和 n = 135。只对基线 ALT> ULN 的患者进行了 ALT 复常的评价。

3 对替比夫定和拉米夫定组各 138 例基线 HBeAg 检测到的患者，进行了 HBeAg 血清学转阴和血清学转换的评价。

* P < 0.05 **P < 0.0001

NV-02B-015 研究 104 周临床结果

HBeAg 阳性患者结果为：替比夫定具有一致的较高的应答率，具体为治疗应答 (66% vs 41%; P<0.0001)，HBV DNA 平均下降的 log₁₀ 值 (-5.47 vs -3.92; P=0.0001)，PCR 检测不到率 (58% vs 34%; P<0.0001)，ALT 复常率 (73% vs 59%)，HBeAg 转阴率 (40% vs 28%, P < 0.05) 和 HBeAg 血清学转换率 (29% vs 20%)。

HBeAg 阴性患者结果为：替比夫定在 104 周关键疗效终点上具有一致的较高的应答率 (治疗应答: 90% vs 68%; HBV DNA 平均下降的 log₁₀ 值: -5.59 vs -4.20; PCR 检测不到率: 90% vs 68%; ALT 复常率: 95% vs 78%)。由于 HBeAg 阴性患者的样本量少 (n=42)，关于该亚组人群的有效性结果无法得到最终结论。

国外临床试验

007 GLOBE 研究

007GLOBE 研究是一项随机、双盲、国际多中心的 III 期研究，将替比夫定每日一次 600 mg 与拉米夫定每日一次 100 mg 进行比较，治疗 104 周，共有 1 367 名核苷初治的慢性乙型肝炎 HBeAg 阳性和 HBeAg 阴性患者。在所有患者达到 52 周时进行主要数据分析。

HBeAg 阳性患者：平均患者年龄为 32 岁，74%为男性，82%为亚洲人，12%为高加索人，6%曾接受过 α 干扰素治疗。患者基线的平均 Knodel1 坏死炎症评分 ≥7，用 Roche COBAS AmpliCor® PCR 方法测定的平均血清 HBV DNA 为 9.52 log₁₀ 拷贝/mL，平均血清 ALT 约为 153 IU/L。86%患者同时具有治疗前后的足够的肝脏活检标本。

HBeAg 阴性患者：平均患者年龄为 43 岁，79%为男性，65%为亚洲人，23%为高加索人，11%曾接受过 α 干扰素治疗。患者基线的平均 Knodel1 坏死炎症评分 ≥7，用 Roche COBAS AmpliCor® PCR 方法测定的平均血清 HBV DNA 为 7.54 log₁₀ 拷贝/mL，平均血清 ALT 约为 140 IU/L。92%患者同时具有治疗前后的足够的肝脏活检标本。

007 GLOBE 研究 52 周临床结果

分别对 007 研究的 HBeAg 阳性和 HBeAg 阴性人群的临床和病毒学有效性终点进行了评价。主要终点是 52 周治疗应答，为复合的血清学终点，要求将 HBV DNA 抑制到 $5 \log_{10}$ 拷贝/ml 以下，并伴有血清 HBeAg 转阴或 ALT 复常。次要终点包括组织学应答、ALT 复常及多种抗病毒活性的测定。

在 HBeAg 阳性患者中，替比夫定的治疗应答优于拉米夫定（75.3% vs. 67.0%； $P=0.0047$ ），在 HBeAg 阴性患者中，替比夫定统计学上非劣效于拉米夫定（75.2% vs. 77.2%； $P=0.6187$ ）。

表 7 列出了病毒学、生化学和血清学结果。在 HBeAg 阳性和 HBeAg 阴性患者中，通过 HBV DNA 抑制来评价替比夫定的抗病毒活性，都优于拉米夫定。在 HBeAg 阳性或 HBeAg 阴性患者中，分别早在第 12 周（ $P=0.0157$ ）或第 8 周（ $P=0.0242$ ），替比夫定显示出较拉米夫定更明显的病毒载量的下降。

表 7 52 周的病毒学、生化学和血清学终点（007GLOBE 研究）

应答指标	HBeAg-阳性 (n = 921)		HBeAg-阴性 (n = 446)	
	替比夫定 600 mg (n = 458)	拉米夫定 100 mg (n = 463)	替比夫定 600 mg (n = 222)	拉米夫定 100 mg (n = 224)
HBV DNA 较基线的平均下降值 (\log_{10} 拷贝/mL) \pm SEM ^{1,2}	-6.45 (0.11) *	-5.54 (0.11)	-5.23 (0.13) *	-4.40 (0.13)
HBV DNAPCR 检测不到的患者%	60%*	40%	88%*	71%
ALT 复常 ³	77%	75%	74%	79%
HBeAg 血清学转换 ⁴	23%	22%	NA	NA
HBeAg 转阴 ⁴	26%	23%	NA	NA

¹ Roche COBAS AmpliCor® PCR 分析，LLOQ \leq 300 拷贝/mL。

² 替比夫定组和拉米夫定组分别为：HBeAg 阳性：n = 443 和 444，HBeAg 阴性：n = 219 和 219。由于排除了因疗效而停止治疗或开始使用非研究用抗 HBV 药物的患者，所以导致存在人群差异。

³ HBeAg 阳性：n = 440 和 446，HBeAg 阴性 n = 203 和 207，分别为替比夫定和拉米夫定组。只对基线 ALT > ULN 的患者进行了 ALT 复常的评价。

⁴ 替比夫定和拉米夫定组分别有 432 例和 442 例患者基线可检测到 HBeAg，进行了 HBeAg 转阴和血清学转换的评价

* $P < 0.0001$

如表 8 所示，在 HBeAg 阳性患者中，替比夫定在关键次要疗效终点——组织学应答上优于拉米夫定。在 HBeAg 阴性患者中，在组织学应答上，替比夫定统计学上非劣效于拉米夫定。

表 8 52 周的组织学改善以及 Ishak 纤维化评分的变化 (007 GLOBE 研究)

	HBeAg-阳性 (n = 921)		HBeAg-阴性 (n = 446)	
	替比夫定 600 mg (n = 384) ¹	拉米夫定 100 mg (n = 386) ¹	替比夫定 600 mg (n = 199) ¹	拉米夫定 100 mg (n = 207) ¹
组织学应答 ²				
改善	71%*	61%	71%	70%
无改善	17%	24%	21%	24%
Ishak 纤维化评分 ³				
改善	42%	47%	49%	45%
无变化	39%	32%	34%	43%
加重	8%	7%	9%	5%
未进行 52 周活检	12%	15%	9%	7%

¹ 使用了 ≥1 次研究药物，并且具有可评价的基线肝脏活检和基线 Knodel1 组织学活动指数 (HAI) 评分 >3 的患者。

² 组织学应答定义为 Knodel1 坏死炎症评分较基线降低 ≥2 分并且 Knodel1 纤维化评分没有恶化

³ 对于 Ishak 纤维化评分，改善定义为从基线到第 52 周，Ishak 纤维化评分降低 ≥1 分

* $P = 0.0024$

007 GLOBE 研究 104 周临床结果

总的来说，替比夫定治疗的患者在第 104 周的临床结果与第 52 周是一致的，证实了继续进行替比夫定治疗的患者能维持疗效。

在 HBeAg 阳性患者中，治疗应答 (63% vs 48%; $P < 0.0001$) 和关键次要终点 (HBV DNA 平均下降 \log_{10} 值: -5.74 vs -4.42; $P < 0.0001$, PCR 检测不到率: 56% vs 39%; $P < 0.0001$ 以及平均 ALT 复常率 70% vs 62%) 证实了第 104 周时替比夫定和拉米夫定之间差异较大; 还观察到以替比夫定治疗的 HBeAg 转阴率 (35% vs 29%) 和血清学转换率 (30% vs 25%) 也较高。替比夫定在适合干扰素治疗的患者 (筛选时 ALT ≥ 2 × ULN; n=320) 中比总体 HBeAg 阳性人群在各方面均表现出更好的应答, 包括替比夫定组患者在第 104 周时 HBeAg 血清学转换率显著高于拉米夫定组患者 (分别为 36% vs 28%, $P < 0.05$)。大多数由于疗效好而停药的 HBeAg 阳性患者中, 停药后 52 周仍能保持 HBeAg 血清学转换。

HBeAg 阴性患者 104 周的治疗应答 (78% vs 66%) 和关键的次要终点 (HBV DNA 下降的平均 \log_{10} 值: -5.00 vs -4.17; PCR 检测不到率: 82% vs 57%; $P < 0.0001$) 替比夫定组较高。104 周的 ALT 复常率替比夫定比例上高于拉米夫定 (78% vs 70%)。

24 周时 HBV DNA 检测不到和/或 ALT 正常的患者，在 1 和 2 年时，更容易达到 e 抗原血清学转换、HBV DNA 检测不到、ALT 正常以及较低的耐药。

CLDT600A2303 研究-208 周临床结果

CLDT600A2303 研究是一项为期 104 周的开放性延长研究，在这项研究中，007 GLOBE 研究和 NV-02B-015 研究中接受替比夫定治疗的患者继续给药直至 208 周。对 502 名患者亚组进行了分析（293 名 HBeAg 阳性患者，209 名 HBeAg 阴性患者，入选 CLDT600A2303 研究时排除了发生病毒学突破以及确认有基因型耐药的患者）。在第 156 周和第 208 周时，多数患者保持了检测不到 HBV DNA (< 300 拷贝/ml) 以及 ALT 正常。在 24 周时检测不到 HBV DNA 的患者于 156 周和 208 周的治疗结果更好（表 9）。

在 293 名 HBeAg-阳性患者中，累计 HBeAg 血清转换率随着治疗持续时间的延长而升高：52 周时为 27.6%，104 周时为 41.6%，156 周时为 48.5%，208 周时为 53.2%。在 24 周时检测不到 HBV DNA 的 HBeAg 阳性患者中血清转换率更高（52 周为 40.1%，108 周为 52.5%，156 周为 59.3%，208 周为 65.4%）（表 9）。

表 9 208 周内病毒学、生物化学和血清学终点（CLDT600A2303 研究）

	第 52 周	第 104 周	第 156 周	第 208 周
HBeAg 阳性患者 (N=293*)				
保持检测不到 HBV DNA (< 300 拷贝/ml)	70.3%	77.3%	75.0%	76.2%
24 周时检测不到 HBV DNA 患者中 (n=162) 保持检测不到 HBV DNA (< 300 拷贝/ml)	99.4%	94.9%	86.7%	87.9%
累计 HBeAg 血清转换率	27.6%	41.6%	48.5%	53.2%
24 周时检测不到 HBV DNA 患者中 (n=162) 累计 HBeAg 血清转换率	40.1%	52.5%	59.3%	65.4%
保持 ALT 正常	81.4%	87.5%	82.9%	86.4%
HBeAg 阴性患者 (n=209*)				
保持检测不到 HBV DNA (< 300 拷贝/ml)	95.2%	96.5%	84.7%	86.0%
24 周时检测不到 HBV DNA 患者中 (n=179) 保持检测不到 HBV DNA (< 300 拷贝/ml)	97.8%	96.5%	86.7%	87.5%
保持 ALT 正常	80.3%	89.0%	83.5%	89.6%

肝脏组织学应答- CLDT600ACN04E1 研究

CLDT600ACN04E1 研究评价了 57 名患者接受替比夫定治疗 5 年后的肝组织学改变（具有基线及 5 年成对肝组织活检）。与基线相比较，Knodell 坏死炎症评分和 Ishak 纤维化评分的改善具有统计学意义（表 10）。治疗后，98.2% 患者无或有轻微的肝脏坏死性炎症（Knodell 坏死炎症评分 ≤ 3），84.2% 患者无或有轻微的肝脏纤维化（Ishak 纤维化评分 ≤ 1）。

表 10 患者接受替比夫定治疗 5 年后的组织学改善

N=57	基线 均数 (标准 差)	治疗后 均数 (标准 差)	治疗后较基线降低 均数 (标准差)	P
Knodel 坏死炎症评分	7.6 (2.9)	1.4 (0.9)	6.3 (2.8)	<0.0001
Ishak 纤维化评分	2.2 (1.1)	0.9 (1.0)	1.3 (1.3)	<0.0001

治疗终止后的持续应答- CLDT600A2303 研究

在 CLDT600A2303 研究中, 对 007 GLOBE 研究和 NV-02B-015 研究中的 59 名 HBeAg 阳性患者进行了治疗结束后随访。这些患者至少接受了 52 周替比夫定治疗, HBeAg 转阴至少为 24 周, 且在最后一次治疗中访视时 HBV DNA < 5 log₁₀ 拷贝/ml。中位治疗时间为 104 周。治疗结束后 (中位随访时间 120 周), 大多数患者 (83.3%) 持续 HBeAg 阴性并且持续获得 HBeAg 血清学转换 (79.2%)。在持续获得 HBeAg 血清学转换的患者中, HBV DNA 均数为 3.3 log₁₀ 拷贝/ml; 73.7% 的患者 HBV DNA 小于 4 log₁₀ 拷贝/mL。

肾小球滤过率 (GFR) - 007 GLOBE 研究和 CLDT600A2303 研究

007 GLOBE 研究和 CLDT600A2303 研究中, 在应用替比夫定治疗 104 周期间, GFR 获得稳步改善 (表 11); 尤其是基线 GFR 介于 60 至 90 mL/min 的大多数患者 (72.3%) GFR 可升高至 > 90 mL/min/1.73 m²。之后 GFR 仍持续获得改善, 与基线值相比, 208 周时 GFR 平均升高 14.9 mL/min/1.73 m² (表 11)。

表 11 接受替比夫定治疗患者的 GFR 改善

治疗时 间	研究	患者数量	GFR 基线平 均值 (MDRD)	GFR 较基 线的改变	GFR 改变的患者 比例 自基线 60-90 至 >90mL/min	
1 年	007 GLOBE:	LDT	680	98.3	5.1 ^a	61.7% (n=256)
		LAM	687	99.8	-1.0 ^a	-
2 年	007 GLOBE:	LDT	680	98.3	6.7 ^a	72.3% (n=256)
		LAM	687	99.8	-1.8 ^a	-
4 年	2303	LDT	511	95 ^b	14.9	

a. 最小二乘方平均值改变, 替比夫定 (LDT) 相对于拉米夫定 (LAM), P<0.0001

b. 基于具有基线 GFR 值的 655 位患者

NV-02B-018 研究

NV-02B-18 研究是一项随机、开放、多中心的 IIIb 期研究, 将替比夫定每日一次 600 mg 与阿德福韦酯每日一次 10 mg 进行比较, 治疗期为 52 周, 共有 135 名 HBeAg 阳性肝功能代偿的慢性乙型肝炎患者。主要终点为 24 周血清 HBV DNA 较基线的下降值, 次要疗效指标是 52 周较基线的 HBV DNA 下降值。

在NV-02B-018研究中，受试者平均年龄为32岁，76%为男性，92%为亚洲人，4%为高加索人，1%曾接受过 α 干扰素治疗。基线95%的受试者在 ≥ 9 年前诊断为慢性乙型肝炎，用Roche COBAS AmpliCor® PCR方法检测平均血清HBV DNA为 $9.67 \log_{10}$ 拷贝/mL，平均血清ALT约为173 IU/L。

24周替比夫定 (n= 45) 和阿德福韦酯 (n=90) 的平均血清HBV DNA较基线的下降值分别为-6.29 vs -4.92 \log_{10} 拷贝/mL ($P < 0.001$)。

心脏安全性

无证据表明替比夫定有心脏毒性。在健康受试者中进行的完整的QTc延长临床试验中，替比夫定多次给药每日服用的最大剂量达1,800 mg时，对QT间期或其它心电图参数均无影响。

[药理毒理]

药理作用

替比夫定是一种合成的胸腺嘧啶核苷类似物，具有抑制乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸 (HBV DNA) 聚合酶的活性。替比夫定可被细胞激酶有效地磷酸化，转化为具有活性的三磷酸盐形式，三磷酸盐在细胞内的半衰期为14小时。替比夫定-5'-三磷酸盐通过与HBV DNA聚合酶 (逆转录酶) 的天然底物——胸腺嘧啶-5'-三磷酸盐竞争，抑制该酶活性。替比夫定-5'-三磷酸盐掺入病毒DNA可导致DNA链合成终止，从而抑制HBV复制。替比夫定同时是HBV第一条链 ($EC_{50} = 0.4 \sim 1.3 \mu M$) 与第二条链 ($EC_{50} = 0.12 \sim 0.24 \mu M$) 合成的抑制剂，而且对第二条链的抑制作用更明显。替比夫定-5'-三磷酸盐即使在浓度达到100 μM 时对人细胞DNA聚合酶 α 、 β 或 γ 也没有抑制作用。在人微粒体结构功能和DNA含量相关研究中，替比夫定浓度达10 μM 时未发现任何毒性作用，也没有使体外乳酸生成增多。

在HBV病毒表达的人肝细胞株2.2.15和感染鸭乙型肝炎病毒 (DHBV) 的原代鸭肝细胞中，评价了替比夫定体外抗病毒活性。在两类细胞系统中替比夫定抑制50%病毒合成的浓度 (EC_{50}) 约为0.2 μM 。对于乙型肝炎病毒和相关的肝DNA病毒，替比夫定的抗病毒活性具有特异性。对其他多种RNA和DNA病毒没有观察到活性，包括I型人免疫缺陷病毒 (HIV) (EC_{50} 值 $> 200 \mu M$)。替比夫定对HIV缺乏活性，尚未在临床试验中进行评价。

耐药性

在全球注册的III期试验 (NV-02B-007 GLOBE研究) 的治疗人群分析中，每日接受替比夫定600毫克治疗的初治患者中，第52周时分别有59% (252/430) 的HBeAg阳性患者和89% (202/227) 的HBeAg阴性患者的HBV DNA达到了检测不到的水平 (< 300 拷贝/mL)。在接受治疗超过52周的患者中，分别有58% (243/418) 的HBeAg阳性患者和85% (190/224) 的HBeAg阴性患者的HBV DNA在104周或者两年治疗结束时达到了检测不到的水平。

含可扩增HBV DNA且本品治疗 ≥ 16 周的181名可评价受试者分离的治疗失败病毒株与基线相比的基因型分析显示，rtM204I/V置换与病毒学失败 (HBV DNA $\geq 1,000$ 拷贝数/mL) 和病毒学反弹 (HBV DNA $\geq 1 \log_{10}$, 超过最低点) 有关。从78% (142/181) 可评价受试者分离的病毒株中可检测到rtM204I/V置换，并常伴有rtL80I/V和rtL180M置换。rtM204I/V置换不常伴

有 rtV27A、rtL82M、rtV173L、rtT184I/S、HA200V、HL229F/V/W 和 rtR289K 置换。本品治疗组 16 名受试者的 HBV 出现 rtA181S/T 氨基酸置换，16 名受试者中 8 人的 HBV 出现无 rtA181 置换的 rtM204I/V 置换，1 人的 HBV 同时发生 rtM204I 和 rtA181T 置换。

试验 CLDT600A2303：试验 007 GLOBE 中受试者接受本品单药治疗 2 年后，77%（505/656）受试者入组开放性延长试验 CLDT600A2303 继续接受本品额外治疗 2 年，入组时有 349 名受试者达到 HBV DNA 未检测水平，156 名受试者出现病毒血症。从 83%（39/47）病毒抑制失败和基因型数据可评价的受试者分离的病毒株检测到 rtM204I/V 置换。入组延长试验的可评价的病毒血症受试者中，25/33（76%）人出现 rtM204I/V 置换。总之，本品 2 年延长治疗试验期间，64 名受试者对本品出现有证据表明 rtM204I/V 置换的基因型耐药。

基线病毒载量较高的受试者出现本品基因型耐药率较高，但是第 24 周时 HBV DNA 水平低于 300 拷贝数/mL 的患者出现本品基因型耐药率较低。核苷/核苷酸初治受试者出现本品基因型耐药（出现 rtM204I/V 置换）的累计比率显示，对照试验 007 GLOBE 中第 52 周和第 104 周时分别达 7%和 22%，开放性延长试验（CLDT600A2303）第 156 周和第 208 周时分别达 30%和 35%（表 12）。

167 名受试者（试验 007 GLOBE 中占 25%）接受本品目前推荐的剂量治疗（见【用法用量】），其中，在第 24 周时 84%（140/167）受试者符合继续本品治疗的要求（HBV DNA 小于 300 拷贝数/mL）。该亚组受试者出现本品基因型耐药累计比率的回顾性研究显示，第 52 周、第 104 周、第 156 周和第 208 周分别达 0%、3%、12%和 16%（表 12）。

表 12 208 周治疗期间本品基因型耐药累计比率

试验		基因型耐药累计比率 ¹	
		整体研究人群	接受本品目前推荐剂量治疗的受试者 ²
NV-02B-007 (试验 007 GLOBE)	第 52 周	7%	0%
	第 104 周	22%	3%
CLDT600A2303 (104 周延长试验)	第 156 周	30%	12%
	第 208 周	35%	16%

1. 本品基因型耐药累计比率采用Pawlotsky等（2008）接受的公式计算。

2. 本品推荐给药方法见药品说明书（见【用法用量】）。

交叉耐药

治疗 HBV 感染的核苷类似物间存在交叉耐药现象。在细胞学试验中，对拉米夫定耐药的 rtM204I 突变或者 rtL180M/rtM204V 双突变株对替比夫定的敏感性降低 $\geq 1,000$ 倍。对于与拉米夫定耐药相关的 rtM204V 单一突变株而言，替比夫定保留有类似抗野生株表型的活性（减小 1.2 倍）。在试验 007 GLOBE 中接受拉米夫定治疗的 2 年期间，病毒出现耐拉米夫定置换突变（rtM204I/V）的大部分受试者（92%，155/169），在延长试验 CLDT600A2303 中接受本品治疗 2 年后仍存在病毒血症（HBV DNA > 300 拷贝数/mL），其中 91%（50/55）受试者出现 rtM204V 置换突变。

细胞培养试验显示,对阿德福韦耐药的 rtA181V 置换突变 HBV 对替比夫定的敏感性降低 3~5 倍。rtA181S 和 rtA181T 置换突变导致病毒对替比夫定的敏感性分别下降 2.7 和 3.5 倍。接受阿德福韦和恩替卡韦治疗的 HBV 受试者显示,临床应答率下降与 rtA181T 置换突变有关。对阿德福韦耐药的 rtN236T 置换突变 HBV 对替比夫定仍然保持敏感。

毒理研究

遗传毒性

在体内和体外试验中,替比夫定未显示出遗传毒性。在 Ames 细菌回复突变试验中,使用鼠伤寒沙门氏菌和大肠杆菌(经过或未经代谢活化),未见替比夫定有致突变性。替比夫定在哺乳动物细胞基因突变试验中未显示致染色体断裂,这些试验包括培养的人淋巴细胞和中国仓鼠卵巢细胞(经过或未经代谢活化)试验。而且,替比夫定在小鼠体内微核研究的结果也为阴性。

生殖毒性

在生殖毒性研究中,给予替比夫定 2000mg/kg/天(全身暴露水平达到人治疗剂量的暴露水平 14 倍)的雄性或雌性大鼠与未给药大鼠交配时,未观察到生育力受损的证据。

另一项研究显示当雄性和雌性大鼠给予替比夫定 500 或 1000mg/kg/天时,生育力减低。与对照组(92%)相比,在 500(76%)或 1000(72%)mg/kg/天给药组大鼠的生育力指数下降。但没有发现精子形态学和功能的异常,亦没有发现睾丸和卵巢出现组织学异常。

一项幼年大鼠毒性试验也对生育力进行了评估,大鼠在第 14 天到第 70 天给予替比夫定,并与同样给药的其他窝仔交配。1000 和 2000mg/kg/天剂量组大鼠从给药到交配的平均天数轻微增加。与对照组(80%)相比,1000(40%)和 2000(50%)mg/kg/天组的生育力指数降低。在该研究中给药动物的交配指数和受孕率轻微降低,然而那些交配成功大鼠的卵巢和子宫的参数并没有受到替比夫定的影响。大鼠给予替比夫定 259mg/kg/天,暴露量为人体治疗剂量下暴露量的 2.5 到 2.8 倍时,生殖力和交配参数没有受到影响。

在临床前研究中,替比夫定没有致畸性,对胚胎和胎仔的发育也没有不良影响。对妊娠大鼠和家兔进行的研究显示替比夫定能通过胎盘。发育毒性研究显示,替比夫定在剂量达 1000 mg/kg/天时没有对大鼠和家兔的胎仔产生不良作用,该剂量下大鼠和家兔的暴露水平分别相当于人体治疗剂量(600mg/天)的 6 和 37 倍。

致癌性

动物实验提示,替比夫定没有潜在的致癌性。在小鼠和大鼠经口给予替比夫定的长期致癌性研究中,暴露剂量最高达到人体治疗剂量(每天 600mg)的 14 倍时,没有发现致癌性。

[药代动力学]

成人药代动力学

在健康受试者和慢性乙型肝炎患者中评价了替比夫定单剂量和多剂量的药代动力学（包括中国在内）。在两组人群中，替比夫定的药代动力学相似。

吸收和生物利用度

健康受试者（n= 12）每日口服一次替比夫定 600mg，稳态血浆浓度在给药后 1~4 小时（中位数 2 小时）达到峰值（ C_{max} 的均数±标准差为 $3.69 \pm 1.25 \mu\text{g/mL}$ ）。药时曲线下面积（AUC）是 $26.1 \pm 7.2 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ （均数±标准差），血浆谷浓度（ C_{trough} ）大约是 $0.2 \sim 0.3 \mu\text{g/mL}$ 。每日给药一次，大约 5 至 7 天后达到稳态，蓄积量约为 1.5 倍，这说明其有效蓄积半衰期大约为 15 小时。

食物对口服吸收的影响

当替比夫定 600mg 单一剂量与高脂（约 55 g）、高热量（约 950 千卡）饮食同时给予患者服用时，替比夫定的吸收和暴露均不受影响。替比夫定在进食或空腹的条件下均可服用。

分布

替比夫定在体外与人血浆蛋白的结合率较低（3.3%）。口服后，估算的表观分布容积超出全身体液量，提示替比夫定广泛分布于全身各组织内。替比夫定在血浆和血细胞间分布均匀。

代谢

健康受试者服用 ^{14}C 标记的替比夫定后，检测不出代谢产物。替比夫定不是细胞色素 P450（CYP450）酶系统的底物或抑制剂（参见【药物相互作用】）。

消除

达到峰值后，替比夫定血药浓度以双指数方式下降，终末消除半衰期（ $T_{1/2}$ ）为 40~49 小时。替比夫定主要以原形通过尿液排泄。其肾清除率接近正常肾小球滤过率，提示主要排泄机制为被动扩散。单剂量口服 600mg 后，约 42% 剂量在给药后的 7 天中通过尿排泄。由于肾排泄是替比夫定的主要消除途径，对于中到重度肾功能不全的患者及那些正在接受血液透析的患者，需要进行给药间隔调整（参见【用法用量】）。

特殊人群

性别

替比夫定药代动力学无显著性别差异。

种族

替比夫定药代动力学无显著种族差异。从中国健康受试者的研究 016 获得的药代动力学参数与其他人群所获得的结果相似。

儿童与老年患者（65 岁及以上）

未在儿童或老年患者中进行替比夫定药代动力学研究。

肾功能受损患者

在有不同程度的肾功能受损者（未患慢性乙型肝炎）中评价了单剂量药代动力学（以肌酐清除率作为评估标准）。根据表 13 的数据，推荐在肌酐清除率小于 50 mL/min 的患者中，需调整替比夫定的给药间隔（参见【用法用量】）。

表 13 替比夫定在不同程度肾功能受损者中的药代动力学参数（均数±标准差）

	肾功能（肌酐清除率，单位 mL/min）				
	正 常 (>80) (n=8) 600 mg	轻 度 损 害 (50~80) (n=8) 600 mg	中 度 损 害 (30~49) (n=8) 400 mg	重 度 损 害 (<30) (n=6) 200 mg	终末期肾病/ 血液透析 (n=6) 200mg
血浆浓度峰值 C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	3.4±0.9	3.2±0.9	2.8±1.3	1.6±0.8	2.1±0.9
药时曲线下面积 AUC_{0-12h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	28.5±9.6	32.5±10.1	36.0±13.2	32.5±13.2	67.4±36.9
肾清除率 (L/h)	7.6±2.9	5.0±1.2	2.6±1.2	0.7±0.4	

接受血透治疗的肾功能不全患者

血透（达 4 小时）可降低替比夫定的全身暴露约 23%。按照肌酐清除率进行给药间隔调整，在常规血透期间无需额外调整剂量（参见【用法用量】）。应在血透后服用替比夫定。

肝功能受损患者

在有不同程度的肝功能受损者（未患慢性乙型肝炎）中评价了单次给药剂量 600mg 药代动力学。肝功能受损者与无肝功能受损者比较，替比夫定的药代动力学未发生改变。这些研究的结果提示，对于肝功能受损的患者无需调整剂量（参见【用法用量】）。

[贮藏]

30° C 以下贮藏。
保存在原包装盒内。
本品必须存放在儿童不可触及的地方。

[包装]

PVC/铝塑泡罩包装，每板含有 7 片薄膜衣片。每盒装有 7 片或 14 片。

[有效期]

24个月。

[执行标准]

国家药品监督管理局标准
WS₁-(X-077)-2010Z-2018

[批准文号]

国药准字 H20070028

[药品上市许可持有人]

名称：辉瑞制药有限公司
注册地址：辽宁省大连经济技术开发区大庆路 22 号
邮政编码：116600
联系方式：0411-88011000
传真：0411-87615444
产品咨询热线：400 910 8830

[生产企业]

委托方：辉瑞制药有限公司
注册地址：辽宁省大连经济技术开发区大庆路 22 号
受托方：北京诺华制药有限公司
生产地址：北京市昌平区永安路 31 号