本藥須由醫師處方使用

肝裕膜衣錠 0.5毫克　衛部藥製字第058542號
肝裕膜衣錠 1毫克　衛部藥製字第058541號
Hepuri F.C. Tablets 0.5mg/ 1mg

警語(依文獻記載)
B型肝炎的嚴重急性惡化、合併感染人類免疫不全病毒及B型肝炎病毒的病患、乳酸酸血症及肝腫大。
曾有病人停止抗B型肝炎治療(包括entecavir)以後B型肝炎發生嚴重急性惡化的報告。停止抗B型肝炎治療之後，應以臨床及實驗室追蹤檢查密切監測病人的肝功能，至少持續幾個月。適合的話，可能需要恢復抗B型肝炎治療[*請見警語及注意事項(5.1)*]。
目前的臨床經驗建議，若在未曾接受治療的HIV(人類免疫不全病毒)感染病人身上，使用entecavir以治療其慢性B型肝炎病毒(HBV)感染，則可能促成其發展出對HIV核酸反轉錄酶抑制劑之抗藥性。同時感染HIV/HBV且未接受高效抗反轉錄病毒療法(HAART)的病人不建議使用entecavir進行治療[*請見警語及注意事項(5.2)*]。
單獨使用核苷類似物抑制劑，或與抗反轉錄病毒劑併用，曾有發生乳酸性酸中毒和伴有脂肪變性的嚴重肝腫大之報告，包括死亡案例[*請見警語與注意事項(5.3)*]。

1 適應症
治療有B型肝炎病毒複製跡象的成人及2歲以上兒童的慢性B型肝炎病人。
說明：
- 在開始以entecavir進行治療前，應考慮以下幾點：在成人病人中，此適應症是以下列受試者的臨床試驗資料為基礎：未曾接受核苷抑制劑治療與具lamivudine抗藥性、HBeAg陽性及HBeAg陰性之B型肝炎病毒感染且尚有代償性肝功能以及少數肝臟功能代償不全之受試者。[*請見臨床試驗(14.1)*]。
- 在2歲以上的兒童病人中，此適應症是以下列受試者的臨床試驗資料為基礎：未曾接受核苷抑制劑治療，具有HBeAg陽性之慢性HBV感染且肝臟尚具代償能力之受試者[*請見臨床試驗(14.2)*]。

2 用法用量
2.1 服藥時間
Entecavir應空腹服用(飯前至少2小時及飯後至少2小時)。
2.2 成人建議劑量
肝臟尚具代償能力(Compensated Liver Disease)
對於未曾接受核苷抑制劑治療的成人和16歲以上青少年，治療慢性B型肝炎病毒感染的entecavir建議劑量是0.5毫克每日一次。對於在lamivudine治療期間有B型肝炎病毒血症跡象或已知具lamivudine或telbivudine抗藥性突變rtM204I/V合或不含 rtL180M、rtL80I/V或rtV173L的成人和青少年中(至少16歲)，entecavir的建議劑量是每日一次1毫克。
肝臟功能代償不全(Decompensated Liver Disease)
對於慢性B型肝炎病毒感染以及肝臟功能代償不全的成人肝病病人，entecavir建議劑量為1毫克，每日一次。
2.3 兒童病人建議劑量
對於2歲以上且體重至少10公斤的兒童病人，表1提供entecavir的建議劑量。體重30 kg以內的病人應使用口服液劑。

表1：兒童病人的服藥時程表

	每日一次口服液劑建議劑量(mL)
體重(kg)	未曾接受治療的病人[a]
10至11	3
大於11至14	4
大於14至17	5
大於17至20	6
大於20至23	7
大於23至26	8
大於26至30	9
大於30	10

[a] 體重大於30 kg的兒童應服用10 mL (0.5毫克)口服液劑或1錠0.5毫克錠劑，每日一次。

2.4 腎功能不全
在腎功能不全的成人病人，由於肌酸酐廓清率降低，因此entecavir的擬似口服廓清率降低[*請見臨床藥理學 (12.3)*]。建議肌酸酐廓清率低於50 mL/min的病人調整劑量，包括接受血液透析或連續移動性腹膜透析(CAPD)的病患在內，如表2所示。建議優先使用每日一次的治療方式。

表2：Entecavir用於腎功能不全成人病人之建議劑量

肌酸酐廓清率(mL/min)	一般劑量(0.5 mg)	Lamivudine治療無效或肝臟功能代償不全(1 mg)
≥50	0.5 mg每日一次	1 mg每日一次
30至<50	0.25 mg每日一次[a] 或 0.5 mg每48小時	0.5mg每日一次 或 1 mg每48小時
10至<30	0.15 mg每日一次[a] 或 0.5 mg每72小時	0.3 mg每日一次[a] 或 1 mg每72小時
<10 血液透析[b]或CAPD	0.05 mg每日一次[a] 或 0.5 mg每七日	0.1 mg每日一次[a] 或 1 mg每七日

[a] 對於小於0.5 mg的劑量，建議使用entecavir口服液劑
[b] 若在血液透析當天給予entecavir，則在血液透析後給藥
雖然現有資料不足，無法針對腎功能不全的兒童病人提出具體entecavir劑量調整建議，但應考慮如成人一般調降劑量或延長用藥間隔。

2.5 肝功能不全
肝功能不全病人無須調整劑量。
2.6 治療期間
目前仍不瞭解使用entecavir治療慢性B型肝炎病毒感染之病人的最佳治療期程，以及治療與長期結果(例如：硬化與肝細胞癌)間的關係。

3 劑型與劑量
- 0.5毫克的entecavir膜衣錠，為白色，三角形，一面刻有「STD」，另一面則為「948」。
- 1毫克的entecavir膜衣錠，為粉紅色，三角形，一面刻有「STD」，另一面則為「949」。

4 禁忌(依文獻記載)
無

5 警語與注意事項(依文獻記載)
5.1 B型肝炎的嚴重急性惡化
曾有病人停止抗B型肝炎治療(包括entecavir治療)後B型肝炎急性惡化的報告[*請見不良反應(6.1)*]。停止抗B型肝炎治療以後至少幾個月，應藉由臨床及檢驗追蹤密切監測病人的肝功能。適合的話，可能需要恢復抗B型肝炎治療。
5.2 合併感染人類免疫不全病毒與B型肝炎病毒的病人
尚未評估使用entecavir於同時感染HIV/HBV且未同時接受有效的HIV治療之病人身上。目前的臨床經驗告訴我們，若在未接受治療的HIV (人類免疫不全病毒)感染病人身上，使用entecavir以治療其慢性B型肝炎病毒感染，則可能促成其發展出對HIV核酸反轉錄酶抑制劑之抗藥性[*請見微生物學(12.4)*]。因此，並不建議使用entecavir，治療同時受到人類免疫不全病毒/B型肝炎病毒感染且並未使用HARRT的病人。在開始進行entecavir治療之前，應先對所有病患進行HIV抗體測試。目前未有任何試驗研究entecavir是否可治療HIV感染，亦不建議此種用藥方式。
5.3 乳酸酸血症及併發脂肪變性的嚴重肝腫大
單獨使用核苷酸類似物抑制劑(包含entecavir)，或合併使用抗反轉錄病毒劑，均曾出現乳酸酸血症及併發脂肪變性的嚴重肝腫大的通報，包括致命案例。大部分案例均發生於女性病人。可能的危險因子包括肥胖與過長的核酸抑制劑暴露。使用核苷酸類似物抑制劑於已知有任何肝病風險因子的病人時，應特別小心；不過，在不具已知風險因子的病人中，亦曾發生上述病症。乳酸酸血症與entecavir的使用關聯曾被通報，通常與肝臟功能代償不全、其他嚴重醫療狀況，或藥物暴露有關。肝臟功能代償不全的病人出現乳酸酸血症的風險可能較高。對於任何經由臨床或實驗室發現顯示具有乳酸酸血症或顯著肝毒性的病人(可能包括肝腫大及脂肪變性，即使未出現明顯的轉氨酶濃度上升)，應暫停entecavir治療。

6 不良反應(依文獻記載)
下述不良反應則在本仿單的其他節討論，其標題為：
·停止治療後肝炎惡化[*請見警語,與注意事項(5.1)*]。
·乳酸酸血症及併發脂肪變性的嚴重肝腫大[*請見警語與注意事項(5.3)*]。
6.1 成人中的臨床試驗經驗
因為臨床試驗進行時的各項條件有很大不同，臨床試驗中觀察到的藥物不良反應率無法直接和另一藥物的臨床試驗得到的數據相比較，且也可能與臨床實務中觀察到的比率不相符。
肝臟尚具代償能力
對副作用的評估乃是根據四個臨床試驗(AI463014、AI463022、AI463026和AI463027)，其中包含1720名接受entecavir 0.5 mg/日(n = 679)、entecavir 1 mg/日(n = 183)或lamivudine (n = 858)雙盲治療最多2年的慢性B型肝炎病毒且肝臟尚具代償能力的肝病受試者。在AI463022和AI463027試驗中，接受entecavir治療的病人治療期中位數為69週，接受lamivudine治療者為63週；在AI463026和AI463014試驗中，接受entecavir治療者的治療期中位數為73週，接受lamivudine治療者為51週。在這些臨床試驗中，entecavir和lamivudine的安全性差不多。
接受entecavir治療的受試者最常見、不論其嚴重程度(≥3%)，且至少與研究藥物可能相關的不良反應為頭痛、疲倦、頭暈和噁心。在使用lamivudine治療的受試者中最常見的不良反應為頭痛、疲倦和頭暈。在這四個臨床試驗中，1%接受entecavir治療的病人和4%接受lamivudine治療的病人因為副作用或實驗室檢驗結果異常而停止治療。
表3列出比較entecavir與lamivudine的四個臨床試驗中，於治療期間出現且被認為至少可能與治療相關的中-重度臨床不良反應。

表3：在2年期的四個Entecavir臨床試驗中出現的中-重度(等級2至等級4)臨床不良反應[a]

	未曾接受核苷抑制劑治療[b]		Lamivudine 治療無效[c]	
身體系統/ 不良反應	Entecavir 0.5 mg n=679	Lamivudine 100 mg n=668	Entecavir 1 mg n=183	Lamivudine 100 mg n=190
任何等級 2 至4 的不良反應[a]	15%	18%	22%	23%
胃腸				
腹瀉	<1%	0	1%	0
消化不良	<1%	<1%	1%	0
噁心	<1%	<1%	<1%	2%
嘔吐	<1%	<1%	<1%	0
一般				
疲倦	1%	1%	3%	3%
神經系統				
頭痛	2%	2%	4%	1%
頭暈	<1%	<1%	0	1%
嗜眠	<1%	<1%	0	0
精神障礙				
失眠	<1%	<1%	0	<1%

[a] **包括可能、很可能、確定或不知道是否與治療有關之副作用。**
[b] **AI463022和AI463027試驗。**
[c] **包括AI463026試驗和AI463014試驗的entecavir 1 mg及lamivudine治療組，A1463014試驗是第二期多國多中心、隨機、雙盲試驗，在lamivudine治療期間病毒血症復發的病人中，比較三種entecavir劑量(0.1、0.5、1 mg)每日一次和繼續使用lamivudine 100 mg每日一次長達52週的效果。**

實驗室檢驗異常
表4列出比較entecavir與lamivudine的四個臨床試驗中，擷選於治療期間內，治療後出現的實驗室檢測異常，頻率如下。

表4：在2年期的四個Entecavir臨床試驗治療期間[a]報告的實驗室檢驗異常摘要

	未曾接受核苷抑制劑治療[b]		Lamivudine 治療無效[c]	
檢驗	Entecavir 0.5 mg n=679	Lamivudine 100 mg n=668	Entecavir 1 mg n=183	Lamivudine 100 mg n=190
任何3至4級檢驗異常[d]	35%	36%	37%	45%
ALT值> 10 x ULN且> 2 x基線值	2%	4%	2%	11%
ALT值> 5.0 x ULN	11%	16%	12%	24%
白蛋白< 2.5 g/dL	<1%	<1%	0	2%
總膽紅素>2.5 x ULN	2%	2%	3%	2%
脂酶≥ 2.1 x ULN	7%	6%	7%	7%
肌酸酐> 3.0 x ULN	0	0	0	0
證實肌酸酐增加≥ 0.5 mg/dL	1%	1%	2%	1%
高血糖，空腹> 250 mg/dL	2%	1%	3%	1%
糖尿[e]	4%	3%	4%	6%
血尿[f]	9%	10%	9%	6%
血小板< 50,000/mm^3	<1%	<1%	<1%	<1%

[a] 在治療期間，除了白蛋白(治療期間任何一次檢驗值<2.5 g/dL)、證實肌酸酐增加≥ 0.5 mg/dL、以及ALT值>10 x ULN且>2 x基線值以外，所有的參數值從基線值惡化到第三級或第四級。
[b] AI463022和AI463027試驗。
[c] 包括A1463026試驗和AI463014試驗的entecavir 1 mg及lamivudine治療組，AI463014試驗是第二期多國多中心、隨機、雙盲試驗，在lamivudine治療期間病毒血症復發的病人中，比較三種entecavir劑量(0.1、0.5、1 mg)每日一次和繼續使用lamivudine 100 mg每日一次長達52週的效果。
[d] 包括血液學、常規化學、腎與肝功能檢查、胰臟炎酵素與尿液分析。
[e] 等級3 = 3+，大量，≥ 500 mg/dL；等級4 = 4+，顯著的，重度。
[f] 等級3 = 3+，大量；等級4 = ≥ 4+，顯著的，重度，許多。
ULN =正常值上限。

在這些試驗內使用entecavir治療的受試者中，在治療時出現的ALT濃度上升超過正常上限(ULN)10倍且高於2倍基期濃度，一般可隨治療持續而獲得緩解。這些症狀惡化的現象大多伴有病毒量降低≥ 2 $\log_{10}$/mL，而後者發生在ALT升高之前或同時。在治療期間應該定期監測肝功能。

停止治療後肝炎惡化
在第三期臨床試驗中，有一次族群(subset)病人若可達到計畫書定義的治療反應，便允許他們在52週停止治療。肝炎惡化或ALT濃度驟升(ALT flare)的定義為濃度上升超過正常上限(ULN)10倍且高於2倍受試者參考值(基期濃度最小值或前次結束治療的測量值)。針對所有停止治療的受試者(無論原因為何)，表5列出各試驗中發生ALT濃度驟升的受試者比例。Lamivudine治療無效的病人有資格停止治療的人數很少，因此無法確定停止治療後肝炎突發的比率。如果不管治療反應就停用entecavir，停止治療後肝炎突發的比率會更高。[*也請見【警語與注意事項(5.1)】*]。

表5：在AI463022及AI463027和AI463026試驗中，在治療後的追蹤期間肝炎惡化的比例

	ALT值升高> 10 x ULN且> 2 x參考值[a]	
	Entecavir	Lamivudine
未曾接受核苷抑制劑治療		
HBeAg 陽性	4/174 (2%)	13/147 (9%)
HBeAg 陰性	24/302 (8%)	30/270 (11%)
Lamivudine 治療無效	6/52 (12%)	0/16

[a] 參考值為基期濃度最小值或前次結束治療的測量值。接受entecavir治療的病人從停止治療到肝炎惡化的時間中位數為23週，接受lamivudine治療者則為10週。

肝臟功能代償不全
AI463048試驗是一個隨機、開放性試驗，在慢性HBV感染以及出現肝臟功能代償不全(定義為Child-Turcotte-Pugh (CTP)分數等於或大於7)的成人病人中，比較entecavir 1 mg每日一次與adefovir dipivoxil 10 mg每日一次治療共48週的效果[*請見【臨床研究(14.1)】*]。102位接受entecavir治療的受試者中，在48週期間最常見、任何嚴重度的不良反應，不管其真正造成之原因，為週邊水腫(16%)、腹水(15%)、發燒(14%)、肝性腦病變(10%)以及上呼吸道感染(10%)。未列於表3但於48週期間曾觀察到的其他臨床不良反應包括血中重碳酸鹽濃度下降(2%)以及腎功能衰竭(< 1%)。
相較於肝臟尚具代償能力受試者之比率，在罹患肝臟功能代償不全疾病，尤其是達到Child Turcotte Pugh (CTP) C級疾病的受試者中，觀察到的嚴重肝臟不良事件發生率較高(造成之原因不拘)。因此，應密切監測此病人族群的臨床及實驗室參數。
102位接受entecavir治療的受試者中有18位(18%)受試者以及89位接受adefovir dipivoxil治療的受試者中有18位(20%)於治療期的前48週內死亡。大部分死亡案例(entecavir組內共11人、adefovir dipivoxil組內共16人)的造成原因與肝臟相關，例如肝功能衰竭、肝性腦病變、肝腎症候群以及上消化道出血。在48週期間，接受entecavir治療的受試者罹患肝癌(HCC)的比例為6% (6/102)、接受adefovir dipivoxil治療的受試者則為8% (7/89)。在48週期間，治療組內有5%受試者因不良反應而停止接受治療。
在48週期間，兩治療組內均無受試者於接受治療期間出現肝臟發炎的現象 (ALT > 2x基線值且 > 10x正常上限值)。在48週期間，102位接受entecavir治療的受試者中有11位(11%)受試者以及11/89 (13%)位接受adefovir dipivoxil治療的受試者，其血清肌酸酐濃度增加0.5 mg/dL。

含併感染HIV/HBV
在AI463038試驗中，24週的盲化測試，針對同時感染HIV/HBV的受試者，接受1 mg entecavir (n=51)者與接受安慰劑(n=17)者所得到的安全性資料十分相近；此結果並與非HIV感染之受試者相近[*請見警告與注意事項(5.2)*]。

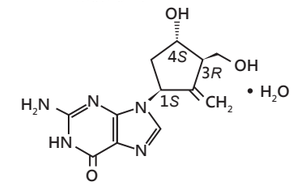
接受肝臟移植者
在一項開放性、肝臟移植後試驗中接受entecavir治療的65位受試者中[*請見使用於特殊族群(8.8)*]，不良事件的頻率和性質與肝臟移植病人的預期情況以及entecavir的已知安全性概況相符。
6.2 兒童受試者中的臨床試驗經驗
因為臨床試驗進行時的各項條件有很大不同，臨床試驗中觀察到的藥物不良反應率無法直接和另一藥物的臨床試驗得到的數據相比較，且也可能與臨床實務中觀察到的比率不相符。
Entecavir在2歲至未滿18歲兒童受試者中的安全性，是以兩項針對慢性HBV感染受試者的進行中臨床試驗(一項第二期藥動學試驗[AI463028]及一項第三期試驗[AI463189])為基礎。有168位HBeAg陽性受試者在這些試驗中接受entecavir治療，並接受治療時間中位數為72週。在接受entecavir治療的兒童受試者中觀察到的不良反應與在entecavir的成人臨床試驗中觀察到的情況一致。兒童受試者中通報頻率高於1%的藥物不良反應包括腹痛、皮疹事件、適口性不佳(「藥品味道異常」)、噁心、腹瀉及嘔吐。
6.3 上市後經驗
在上市後entecavir的使用，曾出現以下不良反應。因為這些反應係來自未知大小之族群的自主性報告，因此無法可靠地估計發生率或建立與entecavir暴露間的因果關係。
免疫系統疾病：**類過敏性反應。**
代謝與營養疾病：**乳酸酸血症。**
肝膽疾病：**轉氨酶濃度增加。**
皮膚與皮下組織疾病：**禿髮，*皮疹*。**

7 藥物交互作用(依文獻記載)
Entecavir主要由腎臟排除[*請見臨床藥理學(12.3)*]，因此entecavir若與會減低腎功能或競爭主動腎小管分泌的藥物併用，可能會造成entecavir或併用藥物的血清濃度升高。Entecavir與lamivudine、adefovir dipivoxil或tenofovir disoproxil fumarate併用不會引起顯著的藥物交互作用。entecavir與其他經由腎臟排除或已知會影響腎功能的藥物併用的影響尚未經評估，因此當entecavir與此類藥物併用時，應密切監測病人有無不良反應。

8 用於特殊族群(依文獻記載)
8.1 懷孕
懷孕用藥分級C級
在孕婦中並無適當且具有良好對照的entecavir研究。因為動物生殖研究未必能預測人體的反應，所以只有在潛在效益高於對胎兒的潛在風險時，方能於懷孕期間使用entecavir。
動物資料
在大鼠與兔子中進行的動物生殖試驗並未顯示entecavir有致畸胎性跡象。已在大鼠與兔子中進行胚胎發生的毒性試驗。當妊娠大鼠與兔子接受的entecavir約為28倍(大鼠)與212倍(兔子)之人體最高暴露劑量(人體最高建議劑量(1 mg/day)下的暴露劑量)時，並無胚胎－胎兒或母體毒性的現象。在大鼠，當母體暴露量是人體暴露量的3100倍時，觀察到母體毒性、胚胎－胎兒毒性(吸收)、胎兒體重較輕、尾巴與脊椎畸形、骨化減少(脊椎、胸骨節與指骨)、以及多餘的腰椎與肋骨。在兔子，當母體暴露量是人體暴露量的883倍時，觀察到胚胎－胎兒毒性(吸收)、骨化減少(舌骨)、第13肋骨的發生率增加。在出生時與出生後的試驗中，當大鼠之entecavir口服暴露劑量高於人體的94倍時，在後代中並未出現不良反應。
8.2 分娩與生產
沒有在孕婦進行的研究，也沒有entecavir對HBV母子垂直感染之影響的資料。因此應該採取適當的介入方法，防止新生兒感染HBV。
8.3 授乳的母親
目前並不清楚entecavir是否會分泌至人類乳汁中；然而，entecavir確實會分泌至哺乳大鼠的乳汁中。因為許多藥物會分泌到人類乳汁中，且因為entecavir在哺乳時的潛在嚴重不良反應，在考量B型肝炎治療對母親的重要性以及哺乳的已知效益後，應決定是否終止哺乳或停止使用entecavir。
8.4 兒童之使用
已在兩項兒童臨床試驗中評估entecavir的療效，該兩項試驗針對2歲以上、HBeAg陽性之慢性HBV感染且肝臟尚具代償能力的兒童受試者執行。試驗AI463028中，分別針對未曾接受核苷抑制劑治療及曾接受lamivudine治療之2歲以上、HBeAg陽性之慢性HBV感染且肝臟尚具代償能力的兒童受試者，評估0.015 mg/kg (最高達0.5毫克每日一次)或0.03 mg/kg (最高達1毫克每日一次)的entecavir暴露量。試驗AI463189 (一項隨機分配、安慰劑對照治療試驗)則在未曾接受治療的兒童受試者中證實選取劑量的安全性與療效[*請見適應症(1)、用法用量(2.3)、不良反應(6.2)、臨床藥理學(12.3)及臨床試驗(14.2)*]。
對於曾接受lamivudine治療的兒童病人，使用entecavir的資料有限。由於部分的兒童病人可能需要長期或甚至終生的慢性活動性B型肝炎治療，應考慮到entecavir對未來治療選擇的影響[*請見微生物學(12.4)*]。
在未滿2歲的兒童中尚未確立entecavir的療效與安全性。並未評估此年齡族群使用entecavir的療效乃是因為極少需要在此年齡族群中治療HBV。
8.5 老年人之使用
Entecavir的臨床試驗所包含的65歲以上老年人不夠多，因此無法確定他們的反應是否不同於年輕人。Entecavir主要由腎臟排除，腎功能不全病人產生毒性反應的危險性比較大。由於老年人比較可能有腎功能減退的情況，故應小心選擇劑量，監測腎功能可能有幫助[*請見用法用量(2.4)*]。
8.6 種族/民族群
Entecavir的藥動學沒有顯著的種族差異。
8.7 腎功能不全
對於肌酸酐廓清率<50 mL/min的病人，包括接受血液透析或CAPD治療中的病人，建議調整entecavir的劑量[*請見用法用量(2.4)及臨床藥理學(12.3)*]。
8.8 接受肝臟移植者
在針對65位因慢性B型肝炎病毒(HBV)感染併發症而接受肝臟移植的受試者進行的一項單組、開放性試驗中，評估entecavir的安全性與療效。符合資格的受試者若於移植時HBV去氧核醣核酸(DNA)低於172 IU/mL (約1000 copies/mL)，則接受entecavir 1 mg每天一次合併例行移植後處置(包括B型肝炎免疫球蛋白)的治療。試驗族群為82%男性、39%高加索人種及37%亞洲人種，平均年齡為49歲；89%的受試者在移植時為HBeAg陰性疾病病人。
65位受試者中有4位接受entecavir治療的時間在4週以下(2位死亡、1位重新移植，以及1位不符合試驗計劃書規定)認定為不可評估。在接受entecavir治療超過4週的61位受試者中，60位接受移植後B型肝炎免疫球蛋白治療。53位受試者(佔65位接受治療受試者的82%)完成試驗，並於移植後治療達72週或之後進行HBV DNA測量。這53位受試者的HBV DNA均<50IU/毫升(約300 copies/毫升)。有8位可評估受試者缺乏第72週時的HBV DNA資料，包括3位試驗完成前死亡的受試者。接受entecavir (加上B型肝炎免疫球蛋白)治療期間，無任何受試者的HBV DNA數值≥50 IU/毫升。這61位可評估受試者的HBsAg均於移植後消失；其中2位受試者再次出現可測得的HBsAg，但無HBV病毒血症復發的情形。本試驗的設計並非是要判定在B型肝炎免疫球蛋白治療中加入entecavir後，相較於B型肝炎免疫球蛋白單一治療，是否可降低移植後可測得HBV DNA的受試者比例。
***對於曾經接受或正在接受可能會影響腎功能的免疫抑制劑(例如cyclosporine或tacrolimus)治療的肝臟移植病人，如果需要entecavir治療，則在開始entecavir治療之前與治療期間，均應小心監測評估其腎功能[請見用法用量(2.4)以及臨床藥理學(12.3)]*。**

10 過量(依文獻記載)
病人服用entecavir過量的經驗有限。健康的受試者接受高達40 mg之單一劑量或高達20 mg/日的多劑量長達14天之後，副作用並未增加，亦未發生預期外的副作用。如果發生過量，必須監測病人有無中毒跡象，需要時給予標準的支持性治療。
投予entecavir 1 mg單一劑量之後，歷時4小時的血液透析約可除去13%的entecavir劑量。

11 成分(依文獻記載)
Entecavir是一種對B型肝炎病毒(HBV)具有選擇性活性的鳥嘌呤核苷(guanosine)類似物。Entecavir的化學名為2-amino-1,9-dihydro-9-[(*1S,3R,4S*)-4-hydroxy-3- (hydroxymethyl)-2-methylenecyclopentyl]-6H-purin-6-one, monohydrate。其分子式為$C_{12}H_{15}N_5O_3{\bullet}H_2O$，分子量為295.3。Entecavir結構式如下：



Entecavir是白色至灰白色結晶粉末，略溶於水(2.4 mg/mL)，25°± 0.5℃時飽和水溶液的酸鹼度為7.9。
Entecavir膜衣錠的entecavir含量有0.5 mg和1 mg兩種。Entecavir 0.5 mg與1 mg膜衣錠均含有下列非活性成分：lactose spray dried、microcrystalline cellulose、crospovidone、magnesium stearate、hydroxypropylmethyl cellulose、titanium dioxide、polyethylene glycol 4000、talc及iron oxide red (只有1 mg錠含此成分)。

12 臨床藥理學(依文獻記載)
12.1 作用機轉
Entecavir是一種抗病毒藥物[*請見微生物學(12.4)*]。
12.3 藥動學
Entecavir的單一劑量與多劑量藥動學已在健康受試者與慢性B型肝炎病人做過評估。
吸收
在健康受試者口服投予entecavir之後，entecavir的最高血漿濃度於0.5至1.5小時之間出現。投予多次0.1-1.0 mg的每日劑量之後，穩定狀態C_{max}和濃度時間曲線下面積(AUC)的增加與劑量成正比。每日投予一次，6-10天後可達穩定狀態，大概有2倍的蓄積。以0.5 mg的口服劑量而言，穩定狀態C_{max}為4.2 ng/mL，波谷血漿濃度(C_{trough})為0.3 ng/mL。以1 mg的口服劑量而言，穩定狀態C_{max}為8.2 ng/mL，波谷血漿濃度(C_{trough})為0.5 ng/mL。
在健康受試者，與口服液劑比較，錠劑的生體可用率為100%。口服液劑和錠劑可以彼此互換。
食物對口服吸收之影響：Entecavir 0.5 mg與標準的高脂食物(945 kcal，脂質54.6 g)或清淡食物(379 kcal，脂質8.2)併服，結果吸收比空腹服用時略微延遲(餐後是1.0-1.5小時，空腹是0.75小時)，C_{max}降低44%-46%，AUC減少18%-20% [*請見用法用量(2)*]。
分佈
口服投予後，根據entecavir的藥動學性質估計其擬似分佈體積超過全身水分，表示entecavir廣泛分佈於組織內。
Entecavir*在體外*與人類血清蛋白質結合的比率大概是13%。
代謝與排除
對人類和大白鼠投予^{14}C-entecavir之後，沒有觀察到氧化或乙醯化代謝產物，有少量的第二階段代謝產物(尿苷酸和硫酸結合物)。Entecavir不是細胞色素P450 (CYP450)酵素系統的受質、抑制劑或誘發劑[*請見藥物交互作用*]。
達到最高濃度之後，entecavir的血漿濃度呈雙指數下降，終端排除半衰期約128-149小時。以每天一次的方式給藥，觀察到的藥物蓄積指數約為2倍，表示有效蓄積半衰期約24小時。
Entecavir主要由腎臟排除，穩定狀態時以原型在尿中回收的約為投予劑量的62%-73%。腎廓清率與劑量無關，在360至471 mL/min的範圍內，推測entecavir進行腎絲球過濾和腎小管分泌[*請見藥物交互作用(7)*]。
特殊族群
性別：Entecavir的藥動學沒有顯著的性別差異。
種族：Entecavir的藥動學沒有顯著的種族差異。
老年人：對年輕和年老的自願受試者投予1 mg的單一口服劑量之後，評估年齡對entecavir藥動學的影響。Entecavir在老年受試者的AUC比年輕受試者大29.3%。老年人與年輕人之間的不同很可能是腎功能的差別造成的。Entecavir的劑量調整依據應該是病人的腎功能，而不是年齡[*請見用法用量(2.2)*]。
兒童：已針對未曾接受核苷抑制劑治療及曾接受lamivudine治療、HBeAg陽性且肝臟尚具代償能力的2歲至未滿18歲兒童受試者，評估entecavir的穩定狀態藥動學。結果如表6所示。對於未曾接受核苷抑制劑治療的受試者，其entecavir暴露量與服用每日一次0.5毫克劑量的成人達到的暴露量相似。對於曾接受lamivudine治療的受試者，其entecavir暴露量與服用每日一次1毫克劑量的成人達到的暴露量相似。

表6：兒童受試者的藥動學參數

	未曾接受核苷抑制劑治療[a]	曾接受lamivudine治療[b]
	n=24	n=19
C_{max} (ng/mL)	6.31	14.48
(CV%)	(30)	(31)
AUC(0–24) (ng•h/mL)	18.33	38.58
(CV%)	(27)	(26)
C_{min} (ng/mL)	0.28	0.47
(CV%)	(22)	(23)

[a] 受試者服用0.015 mg/kg每日一次的劑量，最高達0.5 mg。
[b] 受試者服用0.030 mg/kg每日一次的劑量，最高達1 mg。

腎功能不全 ： 在具有不同程度腎功能不全的病人(無慢性B型肝炎感染)，包括接受血液透析或連續可活動性腹膜透析(CAPD)治療的病人，投予entecavir 1 mg單一劑量之後，研究entecavir的藥動學，結果列於表7 [*請見用法用量(2.4)*]。

表7：Entecavir在不同程度腎功能的受試者的藥動學參數

	腎功能群					
	基線肌酸酐廓清率(mL/min)					
	未受損 >80 n=6	輕微受損 >50-80 n=6	中度受損 30-50 n=6	嚴重受損 <30 n=6	嚴重受損用血液透析[a]治療 n=6	嚴重受損用CAPD治療 n=4
C_{max} (ng/mL)	8.1	10.4	10.5	15.3	15.4	16.6
(CV%)	(30.7)	(37.2)	(22.7)	(33.8)	(56.4)	(29.7)
$AUC_{(0\text{-}T)}$ (ng•h/mL)	27.9	51.5	69.5	145.7	233.9	221.8
(CV)	(25.6)	(22.8)	(22.7)	(31.5)	(28.4)	(11.6)
CLR (mL/min)	383.2	197.9	135.6	40.3	NA	NA
(SD)	(101.8)	(78.1)	(31.6)	(10.1)		
CLT/F (mL/min)	588.1	309.2	226.3	100.6	50.6	35.7
(SD)	(153.7)	(62.6)	(60.1)	(29.1)	(16.5)	(19.6)

[a] 血液透析後立即給藥

CLR =腎廓清率；CLT/F =擬似口服廓清率。

在施行血液透析之前2小時投予Entecavir 1 mg的單一劑量以後，血液透析在4小時內約移除13%的entecavir劑量。連續可活動性腹膜透析(CAPD)在七天內約除去0.3%的劑量[*請見用法用量(2.4)*]。

肝功能不全： Entecavir用於中重度肝功能不全(Child-Turcotte-Pugh B級或C級)成人病人(無慢性B型肝炎病毒感染)的藥動學，已在投予entecavir 1 mg的單一劑量之後進行研究。Entecavir的藥動學在肝功能不全病人與健康的對照組受試者相似，因此肝功能不全病人無須調整entecavir的劑量。在肝功能不全的兒童受試者中尚未研究過entecavir的藥動學。

肝臟移植後：Entecavir用於接受肝臟移植者的安全性與療效資料有限。然而，一個小型的實驗性研究顯示，肝臟移植後接受cyclosporine A (n=5)或tacrolimus穩定劑量的HBV感染者(n=4)，其entecavir暴露量約為腎功能正常的健康受試者的2倍。這些病人的entecavir暴露量增加乃是腎功能改變造成的。在entecavir和cyclosporine A或tacrolimus之間發生藥動學交互作用的可能性尚未經正式評估[*請見使用於特殊族群(8.8)*]。

藥物交互作用

曾在體外及活體內試驗評估entecavir的代謝。Entecavir不是細胞色素P450 (CYP450)酵素系統的受質、抑制劑或誘發劑。Entecavir在大約比人體濃度高10,000倍的濃度下，對人的主要CYP450酵素1A2、2C9、2C19、2D6、3A4、2B6和2E1均無抑制作用。Entecavir在大約比人體濃度高340倍的濃度下，也不會誘發人的主要CYP450酵素1A2、2C9、2C19、3A4、3A5和2B6。同時投予被CYP450酵素系統代謝、抑制或誘發CYP450酵素系統的藥物不會影響Entecavir的藥動學。同樣地，CYP受質的藥動學也不會被同時投予entecavir所影響。

在entecavir與下列藥物的交互作用研究中，entecavir和同時投予藥物的穩定狀態藥動學都沒有改變lamivudine、adefovir dipivoxil及tenofovir disoproxil fumarate。[*請見藥物交互作用(7)*]

12.4 微生物學

作用機轉

Entecavir是一種鳥嘌呤核苷類似物，對HBV反轉錄酶(rt)具有抑制活性，它在多種細胞都能有效磷酸化，形成有活性的三磷酸型式，其在細胞內的半衰期為15小時。藉著與天然受質三磷酸去氧鳥嘌呤競爭，三磷酸entecavir在功能上抑制HBV反轉錄酶的三種活性：(1)鹼基引發，(2)從前基因體信使核糖核酸(mesenger RNA)反轉錄複製HBV負股，和(3) HBV正股DNA的合成。三磷酸entecavir是細胞DNA聚合酶α、β、δ及粒線體DNA聚合酶γ的弱抑制劑，Ki值從18至> 160 μM不等。

抗病毒活性

在轉殖野生型HBV的人類肝臟HepG2細胞，當entecavir的濃度為0.004 μM時(減少50%，EC_{50})可抑制HBV DNA的合成。Entecavir抑制lamivudine抗藥性HBV (rtL180M、rtM204V)之EC_{50}的中位數為0.026 μM (範圍0.010-0.059 μM)。

同時投予HIV核苷/核苷酸反轉錄酶抑制劑(NRTIs)與entecavir不可能減少entecavir對HBV或這些藥物對HIV的抗病毒活性。在體外HBV組合測定中，abacavir、didanosine、lamivudine、stavudine、tenofovir或zidovudine在寬廣的濃度範圍內，不會拮抗entecavir的抗HBV活性。在HIV抗病毒測定中，entecavir在大於100倍entecavir (1mg) C_{max}時，不會拮抗這六種NRTIs或emtricitabine對HIV的細胞培養抗病毒活性。

對HIV的抗病毒活性

藉由數種不同的細胞與檢驗條件，廣泛分析entecavir對來自實驗室或臨床上第一型HIV(HIV-1)分離株之抑制活性，所得到的EC_{50}值介在0.026到>10μM之間；檢測中使用的病毒量減低，會觀察到較低的EC_{50}值。在細胞培養中發現，在微莫耳濃度的條件下對具M184I取代之HIV反轉錄酶有抑制效果的entecavir，高濃度時仍保有其抑制力。entecavir對具M184V取代的HIV變異株不具敏感性。

抗藥性

細胞培養

以細胞為基礎的檢測顯示，lamivudine抗藥性病毒株對entecavir的表現感受性降低了8～30倍。Entecavir表現感受性進一步的降低(> 70倍)需要HBV反轉錄酶有原發性lamivudine抗藥性胺基酸取代(rtM204I/V含或不含rtL180M)，另外還需要在rtT184、rtS202或rtM250殘基有取代，或聯合這些取代伴有或未伴有rtI169取代。含有rtL180M 加rtM204V 的lamivudine 抗藥性病毒株與胺基酸取代rtA181C 相結合，使entecavir 表現感受性降低16 至122 倍。

臨床試驗

未曾接受核苷抑制劑治療的病人： 於未曾接受核苷抑制劑治療的562名以entecavir治療96週的受試者中，針對其可評估的樣本(>300 copies/毫升血清HBV DNA)進行基因型評估(AI463022、AI463027與長期追蹤試驗AI463901)。在第96週時，在2名受試者(2/562 = <1%)的HBV中證實出現rtS202G加上rtM204V和rtL180M胺基酸取代，其中1名出現病毒性反彈(病毒量從最低點增加≥1個對數)。此外，在3名(3/562 = <1%)出現病毒性反彈的受試者中，在其HBV出現rtM204I/V和rtL180M、rtL80I或rtV173L胺基酸取代(在rtT184、rtS202或rtM250未出現改變的情況下，造成對entecavir表型敏感性下降)。對於持續治療超過48週的受試者，有75% (202/269)在投藥結束時(長達96週)的HBV DNA <300 copies/mL。

在長期追蹤試驗中，對之前96週內未達試驗定義之完全反應的HBeAg陽性(n=243)及陰性(n=39)初次接受治療的受試者，提供持續性的entecavir治療。HBeAg陽性的完全反應指的是血清B型肝炎病毒DNA <0.7 MEq/mL (約7 x 10^5 copies/mL)與HBeAg消失；而HBeAg陰性的完全反應指的是B型肝炎病毒DNA<0.7 MEq/mL與ALT轉為正常。受試者每天接受1毫克entecavir一次，長達144週。在這282位受試者中，共有141位HBeAg陽性與8位HBeAg陰性受試者進入長期追蹤試驗，並接受entecavir抗藥性的評估。在這149位進入長期追蹤試驗的受試者中，在144週，192週，與240週時(包括投藥結束)，分別有88% (131/149)，92% (137/149)，與92% (137/149)之受試者的血清HBV DNA <300 copies/mL。比較可評估之分離株與其個別之基期分離株的基因型，並未找到與基因取代有關的新興entecavir抗藥性。在48、96、144、192與240週，出現rtT184、rtS202或rtM250之entecavir抗藥性相關取代的累積百分比(在出現rtM204V與rtL180M取代下)，分別為0.2%、0.5%、1.2%、1.2%與1.2%。

Lamivudine治療無效的病人： 在lamivudine治療無效的HBV (AI463026、AI463014、AI463015及長期追蹤試驗AI463901)中，針對以entecavir治療96週的190名受試者可評估的樣本進行基因型評估。在第96週，rtM204I/V (含或不含rtL180M)、rtL80V或rtV173L/M胺基酸取代且與rtS202、rtT184或rtM250，含或不含rtI169變化取代相關的抗藥物出現於22名受試者的HBV (22/190 = 12%)，其中16名出現病毒性反彈(病毒量從最低點增加≥1個對數)，4名從未達到<300 copies/毫升。其中4名受試者的HBV在基期時具有entecavir抗藥性的取代而必須在entecavir治療上作進一步變更。除了這22名受試者外，3名受試者在rtM204I/V和rtL180M、rtL80V或rtV173L/M出現的同時出現病毒性反彈。將出現抗藥性取代(n=19)且發生病毒性反彈的受試者分離，其entecavir EC_{50}相較於參考值的改變幅度中位數分別為基期的19倍及發生病毒性反彈時的106倍。對於持續治療超過48週的受試者，有40% (31/77)在投藥結束時(長達96週)的HBV DNA <300 copies/mL。

對lamivudine治療無效且在96週未達試驗定義之完全反應的受試者(n=157)，提供持續性的entecavir治療。受試者每天接受1毫克entecavir一次，長達144週。在這些受試者中，共有80位受試者進入長期追蹤試驗，並接受entecavir抗藥性的評估。在144週、192週與240週(包括投藥結束)，分別有34% (27/80)、35% (28/80)與36% (29/80)的B型肝炎病毒DNA < 300 copies/mL。在48、96、144、192及240週，出現rtT184、rtS202或rtM250之entecavir抗藥性相關取代物的累積百分比(出現rtM204I/V含或不含rtL180M取代)分別為6.2%、15%、36.3%、46.6%與51.5%。在使用entecavir時，6位受試者的B型肝炎病毒出現rtA181C/G/S/T胺基酸取代物，且其中4位在rtT184、rtS202或rtM250出現與entecavir抗藥性有關的取代，且1位在基期曾出現rtT184S取代。在基期時之B型肝炎病毒出現rtA181取代的7位受試者中，有2位在基期時，亦於rtT184、rtS202或rtM250出現取代，且另外有2位是在使用entecavir治療時，出現這些取代。

在17 項第二期和第三期臨床試驗中對entecavir 抗藥性資料進行核准後綜合分析，在接受entecavir 治療期間，1461 名受試者中有5 名(0.3%) 檢測到出現entecavir 抗藥性相關的rtA181C 取代。僅在有存在lamivudine 抗藥性相關的rtL180M 加rtM204V 取代時，才能檢測到此種取代。

交叉抗藥性

曾在HBV核苷類似物抑制劑之間觀察到交叉抗藥性。以細胞為基礎的檢測顯示，entecavir抑制有lamivudine和telbivudine抗藥性突變rtM204V/I含或不含rtL180M之HBV複製的作用比抑制野生型病毒複製的作用弱8至30倍。與lamivudine和telbivudine抗藥性相關的rtM204I/V含或不含rtL180M、rtL80I/V或rtV173L，同樣造成對entecavir表型敏感性下降。在臨床試驗中尚未證實entecavir在對抗帶有adefovir抗藥性相關的HBV取代的療效。從lamivudine治療無效，用entecavir治療也失敗之病人得到的HBV分離株在體外對adefovir有感受性，但對lamivudine仍有抗藥性。出現與adefovir抗藥性相關取代之重組HBV基因體，不論是在rtN236T或rtA181V，在細胞培養中對entecavir敏感度分別有0.3和1.1倍的改變。

13 非臨床毒理學(依文獻記載)

13.1 致癌性、致突變性、生殖力受損

致癌性

對小鼠和大鼠進行entecavir的長期口服致癌性試驗，entecavir的暴露量高達人體使用最高劑量1 mg/日之暴露量的42倍(小鼠)和35倍(大鼠)。在小鼠和大鼠實驗中，entecavir的致癌性結果是陽性。

在小鼠、雄小鼠和雌小鼠在暴露量相當於人體暴露量的3倍和40倍時，肺腺瘤的發生率增加。雄小鼠和雌小鼠在暴露量相當於人體暴露量的40倍時，肺癌的發生率增加。雄小鼠在暴露量相當於人體暴露量的3倍，雌小鼠的暴露量相當於人體暴露量的40倍時，肺腺瘤和肺癌的複合發生率增加。在肺部腫瘤發生之前，肺細胞會先增生，這種現象在接受entecavir的大鼠、狗或猴子身上並未見到，證實在小鼠觀察到的肺腫瘤可能是物種特異性事件這個結論。雄小鼠在暴露量相當於人體暴露量的42倍時，肝細胞癌的發生率增加，肝腺瘤和肝癌的複合發生率也會增加。雌小鼠在暴露量相當於人體暴露量的40倍時，血管腫瘤(卵巢和子宮的血管瘤，以及脾臟的血管肉瘤)的發生率增加。在大鼠，雌大鼠在暴露量相當於人體暴露量的24倍時，肝細胞腺瘤的發生率增加；腺瘤和癌瘤的複合發生率也會增加。雄大鼠和雌大鼠在暴露量相當於人體暴露量的35倍和24倍時，會誘發腦神經膠質瘤。雌大鼠在暴露量相當於人體暴露的4倍時，會發生皮膚纖維瘤。

這些囓齒類動物致癌性研究的觀察結果能否預測人體反應仍未知。

致突變性

Entecavir在人類淋巴細胞培養中會導致染色體斷裂。Entecavir在用*沙門氏桿菌(S. typhimurium)*和*大腸桿菌(E. coli)*菌株，伴有或沒有代謝性活化所做的Ames氏細菌逆突變測試、哺乳動物細胞基因突變測試及黃金鼠(Syrian hamster)胚胎細胞轉型測試中都沒有致突變性。Entecavir在大鼠口服微核試驗和口服DNA修復試驗中也是陰性。

生殖力受損

在長達4週的entecavir生殖毒性試驗中，給予動物的劑量高達30 mg/kg，其全身暴露量高於人體最高建議劑量(1 mg/day) 90倍的公鼠與母鼠中，並未觀察到影響生殖力的證據。在齧齒目動物與狗的毒性試驗中，在達到或超過人體暴露量35倍時，可觀察到睪丸細精管的退化。猴子則沒有明顯的睪丸變化。

14 臨床試驗(依文獻記載)

14.1 成人中的結果

第48週

Entecavir在成人中的安全性與療效曾在三個第三期活性對照臨床試驗進行評估。這些臨床試驗包含1633名16歲以上有B型肝炎病毒複製跡象(用bDNA雜交法或PCR法可檢測到血清HBV DNA)的慢性B型肝炎病人(血清HBsAg陽性至少六個月)。受試者的ALT值持續大於或等於正常值上限(ULN)的1.3倍，而且肝組織切片有慢性發炎，符合慢性病毒性肝炎的診斷。另一個針對191位感染HBV且肝臟功能代償不全的肝病受試者的試驗以及一個針對68位合併感染HBV與HIV受試者的試驗亦進行entecavir的安全性與療效評估。

未曾接受核苷抑制劑治療，肝臟尚具代償能力的肝病受試者

HBeAg陽性：AI463022試驗是一個多國、隨機分配、雙盲臨床試驗，針對709名(715人被隨機分組)未曾接受核苷抑制劑治療、肝臟尚具代償能力、血中可檢測到HBeAg的慢性B型肝炎病毒感染受試者，比較entecavir 0.5 mg每日一次和lamivudine 100 mg每日一次治療最少52週的療效。病人的平均年齡為35歲，75%是男性，57%是亞洲人，40%是白種人，13%以前接受過α干擾素治療。病人在基線Knodell壞死發炎指數的平均值為7.8，以Roche COBAS Amplicor® PCR檢測法測得血清HBV DNA的平均值為9.66 $\log_{10}$ copies/mL，血清ALT值的平均值為143 U/L。在89%病人收集到成對且適當的肝組織切片樣本。

HBeAg陰性(抗Hbe-陽性/HBV DNA-陽性)： AI463027試驗是一個多國、隨機分配、雙盲臨床試驗，在638名(648人被隨機分組)未曾接受核苷抑制劑治療、HBeAg陰性(HBeAb陽性)、肝臟尚具代償能力的慢性B型肝炎病毒感染受試者中，比較entecavir 0.5 mg每日一次和lamivudine 100 mg每日一次治療最少52週的療效。病人的平均年齡為44歲，76%是男性，39%是亞洲人，58%是白種人，13%以前接受過α干擾素治療。病人在基線Knodell壞死發炎指數的平均值為7.8，以Roche COBAS Amplicor PCR檢測法測得血清HBV DNA的平均值為7.58 $\log_{10}$ copies/mL，血清ALT值的平均值為142 U/L。在88%病人收集到成對且適當的肝組織切片樣本。

在AI463022和AI463027臨床試驗中，在肝臟組織學的改善(定義為第48週時Knodell壞死發炎指數降低≥2分，Knodell纖維化指數未惡化)這個主要療效指標方面，並在病毒量降低和ALT值正常化的次要療效測量值方面，entecavir的效果都比lamivudine好。組織學的改善和Ishak纖維化計分的變化列於表8。特定病毒學、生化及血清學結果測量值列於表9。

表8：AI463022與AI463027試驗中未曾接受核苷抑制劑治療的病人第48週時組織學的改善和Ishak纖維化計分的變化

	AI463022 試驗(HBeAg 陽性)		AI463027 試驗(HBeAg 陰性)	
	Entecavir 0.5 mg n=314[a]	Lamivudine 100 mg n=314[a]	Entecavir 0.5 mg n=296[a]	Lamivudine 100 mg n=287[a]
組織學的改善(Knodell 指數)				
改善[b]	72%	62%	70%	61%
無改善	21%	24%	19%	26%
Ishak 纖維化計分				
改善[c]	39%	35%	36%	38%
無變化	46%	40%	41%	34%
惡化[c]	8%	10%	12%	15%
漏失第 48 週組織切片	7%	14%	10%	13%

[a] 有可評估的基線組織學的病人(基線Knodell壞死發炎指數≥ 2)。

[b] Knodell壞死發炎指數比基線值降低≥ 2分，而且Knodell纖維化計分未惡化。

[c] 以Ishak纖維化計分來說，改善=比基線值降低≥ 1分，惡化=比基線值升高≥ 1分。

表9：AI463022與AI463027試驗中，未曾接受核苷抑制劑治療的病人第48週的病毒學、生化及血清學指標

	AI463022 試驗(HBeAg 陽性)		AI463027 試驗(HBeAg 陰性)	
	Entecavir 0.5 mg n=354	Lamivudine 100 mg n=355	Entecavir 0.5 mg n=325	Lamivudine 100 mg n=313
B型肝炎病毒去氧核醣核酸(HBV DNA)[a]				
檢測不到的比例(<300 copies/mL)	67%	36%	90%	72%
從基線值變化的平均值($\log_{10}$ copies/mL)	-6.86	-5.39	-5.04	-4.53
ALT 值正常化(≦ 1 x ULN)	68%	60%	78%	71%
HBeAg 血清轉陰	21%	18%	NA	NA

[a] Roche COBAS Amplicor PCR檢測法[最低定量濃度(LLOQ = 300 copies/mL)]。

組織學改善與基線HBV DNA或ALT值無關。

Lamivudine治療無效且肝臟尚具代償能力的肝病(Compensated liver disease)受試者

AI463026試驗是一個多國、隨機分配、雙盲entecavir臨床試驗，以286名(293人被隨機分組) lamivudine治療無效且肝臟尚具代償能力的慢性B型肝炎病毒受試者為對象。接受lamivudine的病人進入研究時，或者改用entecavir 1 mg每日一次(既無清洗期，亦無重疊期)，或者繼續接受lamivudine 100 mg每日一次治療最少52週。病人的平均年齡為39歲，76%是男性，37%是亞洲人，62%是白種人，52%以前接受過α干擾素治療。先前lamivudine治療期的平均值是2.7年，研究性線性探針檢測(line probe assay)顯示，85%的病人在基線已有lamivudine抗藥性突變。病人在基線Knodell壞死發炎指數的平均值為6.5，以Roche COBAS Amplicor PCR檢測法測得血清HBV DNA的平均值為9.36 $\log_{10}$ copies/mL，血清ALT值的平均值為128 U/L。在87%病人收集到成對且適當的肝組織切片樣本。

在肝臟組織學改善的共同主要指標(用第48週的Knodell指數)方面，entecavir的療效比lamivudine好。這些結果和Ishak纖維化計分的變化列於表10。特定病毒學、生化及血清學指標列於表11。

表10：AI463026試驗中，Lamivudine治療無效的病人第48週的組織學改善和Ishak纖維化計分變化

	Entecavir 1 mg n=124[a]	Lamivudine 100 mg n=116[a]
組織學的改善(Knodell 指數)		
改善[b]	55%	28%
無改善	34%	57%
Ishak 纖維化計分		
改善[c]	34%	16%
無變化	44%	42%
惡化[c]	11%	26%
漏失第48 週組織切片	11%	16%

[a] 有可評估的基線組織學的病人(基線Knodell壞死發炎指數≥ 2)。

[b] Knodell壞死發炎指數比基線值降低≥ 2分，而且Knodell纖維化計分未惡化。

[c] 以Ishak纖維化計分來說，改善=比基線值降低≥ 1分，惡化=比基線值升高≥ 1分。

表11：A1463026 試驗中，Lamivudine 治療無效的病人第48 週的某些病毒學、生化及血清學指標

	Entecavir 1 mg n=141	Lamivudine 100 mg n=145
HBV DNA[a]		
檢測不到的比例(<300 copies/mL)	19%	1%
從基線值變化的平均值($\log_{10}$ copies/mL)	-5.11	-0.48
ALT 值正常化(≦ 1 x ULN)	61%	15%
HBeAg 血清轉化	8%	3%

[a] Roche COBAS Amplicor PCR檢測法(LLOQ = 300 copies/mL)。

組織學改善與基線HBV DNA或ALT值無關。

肝臟功能代償不全(Decompensated liver disease)的受試者

AI463048試驗是一個隨機分配、開放性試驗，在191位(共195位隨機分配受試者) HBeAg呈陽性或陰性、慢性HBV感染以及肝臟無明顯代償能力(定義為Child-Turcotte-Pugh (CTP)分數等於或大於7)的成人病人中，比較entecavir 1 mg每日一次與adefovir dipivoxil 10 mg每日一次的治療效果。受試者為未曾接受過HBV治療或曾接受過以lamivudine或interferon-α為主的治療。

在AI463048試驗中，共有100位受試者隨機分配至接受entecavir治療、91位受試者至接受adefovir dipivoxil治療。在試驗期間，兩位隨機分配至接受adefovir dipivoxil治療的受試者實際上接受entecavir的治療。受試者的平均年齡為52歲，74%是男性，54%是亞洲人，33%是白種人，5%是黑人/非裔美國人。基期時，以PCR測量受試者的平均血清HBV DNA為7.83 $\log_{10}$ copies/mL，

表12：肝臟功能代償不全的受試者第24週與第48週的特定指標

	第24週		第48週	
	Entecavir 1 mg n=100	Adefovir Dipivoxil 10 mg n=91	Entecavir 1 mg n=100[a]	Adefovir Dipivoxil 10 mg n=91[a]
B型肝炎病毒去氧核醣核酸(HBV DNA)[a]				
檢測不到的比例(<300 copies/mL)	49%*	16%	57%	20%
從基線起算，變化量的平均值($\log_{10}$ copies/mL)	-4.48*	-3.40	-4.66	-3.90
CTP分數穩定或改善[b]	66%	71%	61%	67%
終末期肝病模型(MELD)分數				
從基線起算，變化量的平均值[c]	-2.0	-0.9	-2.6	-1.7
HBsAg消失	1%	0	5%	0
正常化：[d]				
ALT值(≦1X ULN)	46/78 (59%)*	28/71(39%)	49/78(63%)*	33/71(46%)
白蛋白(≦1X LLN)	20/82(24%)	14/69(20%)	32/82(39%)	20/69(29%)
膽紅素(≦1X ULN)	12/75(16%)	10/65(15%)	15/75(20%)	18/65(28%)
凝血酶原時間(≦1X ULN)	9/95(9%)	6/82(7%)	8/95(8%)	7/82(9%)

[a] Roche COBAS Amplicor PCR檢測法(LLOQ = 300 copies/mL)。

[b] 定義為CTP分數比基線更低或無變化。

[c] MELD分數的基線平均值：Entecavir為17.1，adefovir dipivoxil為15.3。

[d] 分母為在基線時數值異常的病患。

* p<0.05

ULN =正常值上限。LLN=正常值下限。

合併感染人類免疫不全病毒與B型肝炎病毒的受試者

AI463038試驗是一個隨機分配、雙盲、安慰劑對照試驗，在68名合併感染HIV和HBV，lamivudine治療無效(在接受含lamivudine的高效能抗反轉錄病毒治療[Highly Active Antiretroviral Therapy，HAART]期間復發病毒血症)的病人中比較entecavir和安慰劑的效果。這些病人繼續接受含lamivudine的HAART治療(lamivudine的劑量為300 mg/日)，並且被分配到添加entecavir 1 mg每日一次(51名病人)或安慰劑(17名病人)治療24週，接著是另外24週的開放性治療期，這時所有的病人都要接受entecavir治療。在基線以PCR檢測法測得病人的血清HBV DNA平均值為9.13 $\log_{10}$ copies/mL。百分之九十九的病人在基線是HBeAg陽性，血清ALT值的平均值為71.5 U/L。HIV RNA值的中位數在24週盲性治療期間保持穩定，大約是2 $\log_{10}$ copies/mL。表13中列出第24週時的病毒學與生化學試驗終點。對於同時感染HIV/HBV而未曾接受lamivudine治療的病人，目前尚無資料。目前尚未針對同時感染HIV/HBV且未接受有效HIV治療的病人使用entecavir進行研究。[*請見警告與注意事項(5.2)*]。

表13：AI463038試驗第24週的病毒學和生化指標

	Entecavir 1 mg[a] n=51	安慰劑[a] n=17
HBV DNA[b]		
檢測不到的比例(< 300 copies/mL)	6%	0
從基線值變化的平均值($\log_{10}$ copies/mL)	-3.65	+0.11
ALT 值正常化(≦ 1 x ULN)	34%[c]	8%[c]

[a] 所有的受試者也接受包含lamivudine之HAART治療。

[b] Roche COBAS Amplicor PCR檢測法(LLOQ = 300 copies/mL)。

[c] 在基線ALT異常(> 1 x ULN)而達到ALT正常化病人的百分比(entecavir的n = 35，安慰劑的n = 12)

對於初始接受entecavir的病人，在開放性治療期的最後(第48週)，8%的病人藉由PCR檢測法有HBV DNA<300 copies/ml，HBV DNA在基線平均改變為-4.20 $\log_{10}$ copies/ml，且37%ALT在基線ALT異常的病人成為ALT正常化(≦ 1 x ULN)。

48週後

Entecavir最適當的治療期間未知。按照第三期臨床試驗計畫書的強制標準，治療52週之後，要根據第48週時按照HBV病毒學抑制(用bDNA檢測法，<0.7 MEq/mL)和HBeAg消失(在HBeAg陽性病人)或ALT值正常化(在HBeAg陰性病人，<1.25 x ULN)的定義，停用entecavir或lamivudine。達到病毒抑制但未達血清反應(HBeAg陽性)或ALT < 1.25倍ULN (HBeAg陰性)的受試者，繼續接受盲性投藥直到第96週或達到反應標準。這些試驗計畫書所使用的特定受試者治療準則，並不適合作為臨床實務的準則。達到病毒抑制但未達血清反應(HBeAg陽性)或ALT < 1.25倍ULN (HBeAg陰性)的受試者，繼續接受盲性投藥直到第96週或達到反應標準。這些本試驗計畫書所使用的特定受試者治療準則，並不適合作為臨床實務的準則。

未接受過核苷抑制劑治療的病人

初次接受核苷抑制劑治療的HBeAg陽性病人，臨床試驗AI463022中243位(69%)接受entecavir治療的病人與164位(46%)使用lamivudine的病人，持續接受雙盲的治療直到第96週，這些持續接受雙盲治療到第二年的病患，180位(74%)使用entecavir的病患與60位(37%)使用lamivudine的病患在結束治療時(至多96週)，達到HBV DNA < 300 copies/mL的標準(聚合酶連鎖反應法)，193位(79%)使用entecavir的病患達到ALT ≤ 1 x ULN；相較於使用lamivudine的病人只有112位(68%)達到標準。此外，26位(11%)使用entecavir的病人與20位(12%)使用lamivudine的病人，出現HbeAg血清轉化的現象。

初次接受核苷抑制劑治療的HBeAg陽性病人，74位(21%)使用entecavir的病人與67位(19%)使用lamivudine的病人於第48週時達到所需標準後停藥，停藥後持續追蹤24週。使用entecavir且達到標準的病人，在追蹤期過後有26位(35%)的HBV DNA< 300 copies/mL，55位(74%)的ALT ≤ 1 x ULN，56位(76%)保持HBeAg血清轉化現象。使用lamivudine且達到標準的病人，在追蹤期過後有20位(30%)的HBV DNA < 300 copies/mL，41位(61%)病人的ALT ≤ 1 x ULN，有47位(70%)保持HBeAg血清轉化現象。

初次接受核苷抑制劑治療的HBeAg陰性病人(AI463027試驗)當中，26位(8%)使用entecavir的病人與28位(9%)使用lamivudine的病人，持續接受雙盲治療至第96週。在這一小群接受持續治療到第二年的病人中，22位使用entecavir與16位使用lamivudine的病人，在結束治療後(最多96週)達到HBV DNA < 300 copies/mL (聚合酶連鎖反應法)的標準，此外也分別有7位與6位病人在結束治療後達到ALT ≤ 1 X ULN的標準。

初次接受核苷抑制劑治療的HBeAg陰性病人中，275位(85%)使用entecavir與245位(78%)使用lamivudine的病人於第48週時達到規定的標準後停藥，停藥後持續追蹤24週。這群病人中，每治療分組中只有很少的病人在追蹤期過後達到HBV DNA < 300 copies/mL的標準(聚合酶連鎖反應法)，126位(46%)使用entecavir，與84位(34%)使用lamivudine的病患，達到ALT ≤ 1xULN的標準。

肝臟切片檢查結果： 自未曾接受過核苷抑制劑治療的樞紐試驗AI463022 (HBeAg陽性)與AI463027 (HBeAg陰性)中篩選出參加長期研究的57位病患來評估長期肝臟組織學結果。在樞紐試驗中，Entecavir劑量為每天0.5mg(平均暴露85週)；在接續的長期試驗中，每天1 mg(平均暴露177週)，並且，在長期試驗中有51個病人最初也接受Lamivudine(中位數期間29週)。在這些病人中，55/57(96%)有以前述定義之組織學改善，並且50/57(88%)在Ishak纖維化計分產生≥1分的減少。對於基線值Ishak纖維化計分≥2的病人，25/43(58%)產生≥2分的減少。所有後期肝纖維化或肝硬化(基線值在Ishak纖維化計分為4,5,6)病人(10/10)產生≥1分的減少(自基線值減少的中位數為1.5分)。在長期切片檢查時，所有病人達到HBV DNA<300 copies/ml且49/57(86%)的病人達到血清ALT≤1 x ULN。所有57位病人仍然為HBsAg陽性。

在含有lamivudine抗藥性的病患當中(AI463026試驗)，77位(55%)使用entecavir與3位(2%)使用lamivudine的病人，持續接受雙盲治療至第96週，結束療程後，這些使用entecavir的病人中有31位(40%)達到HBV DNA < 300 copies/mL的標準，有62位(81%)達到ALT ≤ 1 x ULN，有8位(10%)病人仍保持HBeAg血清轉化的現象。

14.2 兒童病人中的結果

AI463189試驗證實entecavir的安全性與抗病毒療效，這項仍在進行中的entecavir試驗針對180位未曾接受核苷抑制劑治療、2歲至未滿18歲的HBeAg陽性且肝臟尚具代償能力及ALT升高的慢性B型肝炎感染兒童病人。病人依2：1的比例隨機分配接受entecavir 0.015 mg/kg至最高0.5 mg/day (N=120)或安慰劑(N=60)的盲性治療。隨機分配結果依年齡族群分層(2歲至6歲；>6歲至12歲；以及>12歲至<18歲)。2個治療組及各年齡族群間的基期人口統計學與HBV疾病特徵均大致相同。進入試驗時，HBV DNA的平均值為8.1 $\log_{10}$ IU/mL而ALT的平均值為103 U/L。主要療效指標為最早完成48週盲性治療之123位病人中，於第48週時達到HBeAg血清轉化及血清HBV DNA <50 IU/mL的複合指標。entecavir治療組中24% (20/82)的病人與安慰劑治療組中2% (1/41)的病人達到主要試驗指標。46% (38/82)接受entecavir治療的病人與2% (1/41)接受安慰劑治療的病人於第48週時達到HBV DNA <50 IU/mL。67% (55/82)接受entecavir治療的病人與22% (9/41)接受安慰劑治療的病人達到ALT正常化；24% (20/82)接受entecavir治療的病人與12% (5/41)接受安慰劑治療的病人出現HBeAg血清轉化。

15 如何供藥/存放與操作

Entecavir錠劑有下述劑量與劑型可供選擇：

0.5毫克的entecavir膜衣錠，為白色，三角形，一面刻有「STD」，另一面則為「948」。

1毫克的entecavir膜衣錠，為粉紅色，三角形，一面刻有「STD」，另一面則為「949」。

貯存

本品應儲存於25℃以下。

包裝

2-1000錠PTP鋁箔盒裝。

藥商/製造廠
PIC/S GMP藥廠
生達化學製藥股份有限公司 二廠
台南市新營區開元路154號

2219480 20190901