本藥須由醫師處方使用

0.5 毫克 衛署藥字第 024469 號
1 毫克 衛署藥字第 024468 號

貝樂克膜衣錠 0.5 毫克、1 毫克

Baraclude® Tablets 0.5 mg, 1 mg
(entecavir)

警語

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 型肝炎病毒的病人，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 (5.2)*]。
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 BARACLUDE 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 BARACLUDE 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 [*請見警語及注意事項 (5.3)*]。

1 適應症

治療有 B 型肝炎病毒複製證象的成人及 2 歲以上兒童的慢性 B 型肝炎病人。
說明：
- 在開始以 BARACLUDE 進行治療前，應考慮以下種點：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

BARACLUDE 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 BARACLUDE 建議劑量是 0.5 毫克每日一次。
對於在 lamivudine 治療期間有 B 型肝炎病毒血症證象或已知具 lamivudine 或 telbivudine 抗藥性突變 rtM204I/V 含或不含 rtL180M、rtL80I/V 或 rtV173L 的成人和青少年中 (至少 16 歲)，BARACLUDE 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人者，BARACLUDE 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 BARACLUDE 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

體重 (kg)	每日一次口服液劑建議劑量 (mL) 未曾接受治療的病人 *
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

* 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�short 口服劑清率等低 [*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) 的病人在內，如表 2 所示，建議優先使用每日一次的治療方式。

表 2：BARACLUDE 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 * 或 0.5 mg 每 48 小時	0.5 mg 每日一次 或 1 mg 每 48 小時
10 至 <30	0.15 mg 每日一次 * 或 0.5 mg 每 72 小時	0.3 mg 每日一次 * 或 1 mg 每 72 小時
<10 血液透析 † 或 CAPD	0.05 mg 每日一次 * 或 0.5 mg 每七日	0.1 mg 每日一次 * 或 1 mg 每七日

* 對於小於 0.5 mg 的劑量，建議使用 BARACLUDE 口服液劑
† 若在血液透析當天給予 BARACLUDE，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 BARACLUDE 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 BARACLUDE 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 BARACLUDE 膜衣錠，為白色至灰白色、三角形、一面刻有「BMS」，另一面刻為「1611」。
- 1 毫克的 BARACLUDE 膜衣錠，為粉紅色、三角形、一面刻有「BMS」，另一面刻為「1612」。

4 禁忌

無

5 警語與注意事項

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 BARACLUDE 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 BARACLUDE 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 [*請見安全性評 (12.4)*]。因此，並不建議使用 BARACLUDE，治療同時感染到人類免疫不全病毒 及 B 型肝炎病毒感染且並未使用 HARRT 的病人，在開始進行 BARACLUDE 治療之前，應先對所有病人進行 HIV 抗體測試。目前未有任何試驗研究 BARACLUDE 是否可治療 HIV 感染，亦不建議此種用藥方式。

5.3 乳酸酸血症及伴發脂肪變性的嚴重肝腫大

核苷類似物單獨使用 BARACLUDE 的情況下曾有報告 (包含 BARACLUDE) ，或合併使用抗反轉錄病毒劑，均曾出現乳酸酸血症及伴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 BARACLUDE 的使用期間尚未建立關聯，通常與肝臟功能代償不全、其他藥物暴露有關，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，即便未出現明顯的轉氨酶濃度上升)，應暫停 BARACLUDE 治療。

6 不良反應

下述不良反應所在本節的其他節討論，其標題為：
- 停止治療後肝炎惡化 [*請見警語 (5.1)*]。
- 乳酸酸血症及伴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等。

肝臟尚具代償能力
對新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 BARACLUDE 0.5 mg/ 日 (n = 679)、BARACLUDE 1 mg/ 日 (n = 183) 或 lamivudine (n = 858) 雙盲治療毒多 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 BARACLUDE 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 BARACLUDE 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，BARACLUDE 和 lamivudine 的安全性差不多。
接受 BARACLUDE 治療的受試者最常見，不論其重量程度 (≤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 BARACLUDE 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 BARACLUDE 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 *[1]

	未曾接受核苷抑制劑治療 †			
身體系統 / 不良反應	**BARACLUDE 0.5 mg n=679**	**Lamivudine 100 mg n=668**	**BARACLUDE 1 mg n=183**	**Lamivudine 100 mg n=190**
任何等級 2 至 4 的不良反應 *	15%	18%	22%	23%
胃腸				
腹痛	<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%
嗜睡	<1%	<1%	0	0
精神障礙				
失眠	<1%	<1%	0	<1%

* 包括可能、很可能、確定或不知道是否與治療有關之副作用。
† AI463022 和 AI463027 試驗。
‡ 包括 AI463026 試驗和 AI463014 試驗的 BARACLUDE 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 BARACLUDE 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。
# 包括血液學、常規化學、腎與肝功能檢查、胰臟淀粉素與尿液分析。
* 等級 3 = 3+、大量、≥ 500 mg/dL；等級 4 = 4+、顯著的、重度。
† 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 BARACLUDE 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。在治療期間發生這類惡化的頻率類似於 lamivudine 治療。

停止治療後肝炎惡化
在第二期臨床試驗中，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。肝炎惡化定義為 ALT 濃度顯升 (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 濃度顯升的受試者比例。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惡化的比率。如果不曾治療反應就停用 BARACLUDE，停止治療後肝炎突發的比率會更高。[*也請見 [請請見注意事項 (5.1)*]]。

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

	ALT 值升高 > 10 × ULN 且 > 2 × 參考值 *	
	BARACLUDE	**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

* 參考值為基期濃度最小值或前次結束治療的測量值，接受 BARACLUDE 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 BARACLUDE 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 BARACLUDE 治療的受試者中，在 48 週期間最常見的不良反應，不曾其實正造成之原因，為頭痛水腫 (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，觀察到的重要肝臟不良事件發生率較高 (造成之原因不明)。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 BARACLUDE 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%) 於治療期間 48 週內死亡。大部分死亡案例 (BARACLUDE 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 BARACLUDE 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失代償的現象 (ALT > 2 × 基線值且 > 10 × 正常上限值)。在 48 週期間，102 位接受 BARACLUDE 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。

合併感染 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 BARACLUDE (n=51) 者與接受安慰劑 (n=17) 者所得到安全性資料十分相近；此結果呈與非 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、肝臟移植試驗中接受 BARACLUDE 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 BARACLUDE 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。
BARACLUDE 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 (一項第二期隨機學試驗 [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 BARACLUDE 治療，並接受治療時間中位數為 72 週。在接受 BARACLUDE 治療的兩位兒童受試者中觀察到的不良反應與在 BARACLUDE 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、週口性不佳 (『無品味道異常』)、噁心、嘔漱及噁心。

6.3 上市後經驗

在上市後 BARACLUDE 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 BARACLUDE 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

Entecavir 主要由腎臟排除 [*請見臨床藥理學 (12.3)*]。因此 BARACLUDE 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 併用不會引起臨審的藥物交互作用。BARACLUDE 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 BARACLUDE 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

8.1 懷孕

懷孕用藥分級 C 級
在孕鼠中並無證實具有良好對照的 BARACLUDE 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 BARACLUDE (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 有致畸胎性證象，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) 之人體最高建議劑量 (1 mg/day) 下的無露劑量) 時，並無胚胎、胎兒或母體毒性的現象。在大鼠、畜母體無露量是人體無露量的 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、肋骨前與指骨)、以及多胚的體積與外觀。在兔子、畜母體無露量是人體無露量的 883 倍時，觀察到胚胎、胎兒毒性 (吸收)、骨化減少 (舌骨)。第 13 胎骨的發生率增加，在出生時與出生後的試驗中，當大鼠之 entecavir 口服藥劑量高於人體的 94 倍時，在後代中並未出現不良反應。

8.2 兮授與生產

沒有在孕婦進行的研究，也沒有 BARACLUDE 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 BARACLUDE 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 BARACLUDE 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 BARACLUDE。

8.4 兒童之使用

已在兩項兒童臨床試驗中評估 BARACLUDE 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 A1463028 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為對象，接受 lamivudine 的病人進入研究時，或者改用 BARACLUDE 1 mg 每日一次 (最高達 5 毫克每日一次) 的 BARACLUDE 劑量繼，試驗 A1463189 (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更取劑量的安全性與療效 [*請見臨床研究 (14.2)、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 BARACLUDE 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 BARACLUDE 對未來治療選擇的影響 [*請見療生物學 (12.4)*]。
在未滿 2 歲的兒童中尚未確立 BARACLUDE 的療效與安全性。在未評估此年齡族群使用 BARACLUDE 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

BARACLUDE 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，對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 BARACLUDE 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

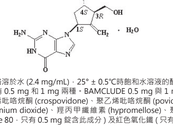
在針對 65 位因慢性 B 型肝炎病毒 (HBV) 感染併發症而接受肝臟移植的受試者進行的一項單組、開放性試驗中，評估 BARACLUDE 的安全性與療效，符合資格的受試者若於移植前 HBV 去氧核糖酸核酸 (DNA) 低於 172 IU/mL (約 1000 copies/mL)，則接受 BARACLUDE 1 mg 每天一次合併例行移植排盡藥 (包括 B 型肝炎免疫球蛋白)。試驗族群為 82% 男性、39% 高加索人種及 37% 亞洲人種。平均年齡為 49 歲；89% 的受試者在移植時為 HBeAg 陰性疾病人者；65 位受試者中有 4 位接受 BARACLUDE 治療的時間在 4 週以下 (2 位死亡、1 位重新移植、以及 1 位不符合試驗計劃書規定) 認定為未可評估。在接受 BARACLUDE 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 (在 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 <50 IU/ 毫升 (約 300 copies/ 毫升)、有多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 BARACLUDE (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 位可評估受試者內沒有任何 HBeAg。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 BARACLUDE 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。
對於曾經接受正在接受可能會影響胃功能的免疫抑制劑 (例如 cyclosporine 或 tacrolimus) 治療的肝臟移植病人、如果需要 BARACLUDE 治療、則在開始 BARACLUDE 治療之前與治療期間、均應小心監測肝功能異常的情況 [請見用法用量 (2.4) 以及臨床藥理學 (12.3)]。

10 過量

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證象、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almost可除去 13% 的 entecavir 劑量。

11 成分

BARACLUDE® 錠 (entecavir) 的商標名，它是一種對 B 型肝炎病毒 (HBV) 具有選擇性活性的鳥嘌呤核苷類似物。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 $C_{12}H_{15}N_5O_3 \cdot H_2O$，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°C時飽和水溶液的酸鹼度為 7.9。
BAMCLUDE 膜衣錠的 entecavir 含量有 0.5 mg 和 1 mg 兩種。BAMCLUDE 0.5 mg 與 1 mg 膜衣錠均含有下列非活性成分：單水乳糖、微晶纖維素、交聯聚乙烯吡咯烷酮 (crospovidone)、聚乙烯吡咯烷酮 (povidone)、以及硬脂酸鎂 (magnesium stearate)。膜衣部份含二氧化鈦 (titanium dioxide)、羥丙甲纖維素 (hypromellose)、聚乙二醇 400 (polyethylene glycol 400)、澱粉醣酐山梨酯 80 (polysorbate 80，只有 0.5 mg 錠含此成分) 及紅色氧化鐵 (只有 1 mg 錠含此成分)。

12 臨床藥理學

12.1 作用機轉

Entecavir 是一種抗 B 型肝炎病毒的抗病毒藥物 [*請見微生物學 (12.4)*]。

12.2

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 型肝炎病人做過研究。
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 劑標準的高脂食物 (945 kcal、脂質 54.6 g) 導致消食物 (379 kcal、脂質 8.2) 併服，結果吸收比空腹服用時略微延緩 (餐後至 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)*]。
分布
口服投予後，根據 entecavir 的藥動學性質估計其發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%。
代謝與排放
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 (尿苷醣和硫醣結合物)。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 (7)*]。
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%。腎廓清率與肌酸酐廓清率 (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

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 BARACLUDE 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)、rtL80I/V 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性出現於 22 名受試者中 (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 在基期具有 lamivudine 抗藥性的突變而必須在 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、rtL80I/V 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) 在按解結果時 (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 DNA 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 位在基期具出現 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 抗藥性資料進行根源被綜合分析、在接受 entecavir 治療期間、1461 名受試者中有 5 名 (0.3%) 被測到出現 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 胺替類似物抑制劑之間觀察到交叉抗藥性、以能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將 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、同 entecavir 治療無效的病人身上所得的 HBV 分離株在體外對 adefovir 有感受性、但對 lamivudine 仍有抗藥性；這種 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

13.1 致癌性、致突變性、生殖力受損

致癌性
對小鼠和大鼠進行的長期口服致癌性試驗，entecavir 的雄鼠最高達人體使用最高劑量 1 mg/ 日之雄鼠體重的 42 倍 (小鼠) 和 35 倍 (大鼠)，在小鼠和大鼠實驗中、entecavir 的致癌性結果是陰性。
在小鼠、雄小鼠和雌小鼠在雄鼠體積超過人體雄鼠體重的 3 倍和 40 倍時、肝腫瘤的發生率增加，雌小鼠和雌小鼠在雄鼠體積超過人體雄鼠體重的 40 倍時、肝腫的發生率增加，雄小鼠在雄鼠體積超過人體雄鼠體重的 3 倍、雄小鼠的雄鼠體積超過人體雄鼠體重的 40 倍時、肝腫瘤和肺腫的複合發生率增加，在肝部腫瘤發生之前、肝細胞會先增生、這種現象在接受 entecavir 的大鼠、特或雌子身上是次要到、證實在小鼠觀察到的肝腫瘤可能是物種特異性藥物誘導的結果。雄小鼠在雄鼠體積超過人體雄鼠體重的 42 倍時、肝細胞腺的發生率增加、肝腺瘤和肝癌的複合發生率也會增加，雄小鼠在雄鼠體積超過人體雄鼠體重的 40 倍時、血管腫瘤 (卵巢和子宮的血管瘤、以及睾丸的血管肉瘤) 的發生率增加。在大鼠、雄大鼠在雄鼠體積超過人體雄鼠體重的 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，雄大鼠和雌大鼠在雄鼠體積超過人體雄鼠體重的 35 倍和 24 倍時、會誘發腺神經腺瘤。雄大鼠在雄鼠體積超過人體雄鼠體重的 4 倍時、會發生皮膚纖維瘤。
生殖力受損
在每達 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。在雙向目動物與狗的毒性試驗中、在達到