

核准日期:2012年06月01日  
修改日期:2018年11月15日  
修改日期:2018年12月04日  
修改日期:2019年04月15日  
修改日期:2019年11月13日  
修改日期:2020年05月12日  
修改日期:2022年03月30日



# 恩替卡韦胶囊

说明书

## 请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

### 警示语

**乙型肝炎严重急性恶化、肝衰竭和HBV合并感染者。乳酸性酸中毒伴肝肿大\***  
\*有患者在停止乙型肝炎病毒治疗(包括恩替卡韦)后,发生病情严重急性恶化。对停止乙型肝炎病毒治疗的患者,应密切监测肝功能至少持续几个月。如有必要,需重新开始抗病毒治疗。

**HBV合并感染HIV且没有同时进行高效抗逆转录病毒药物联合治疗(HAART)的患者,不建议使用恩替卡韦。**这是由于此部分患者使用恩替卡韦治疗时可能会出现HIV病毒复制酶抑制剂的耐药。

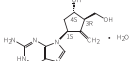
**\*有报告类似药物治疗后发生乳酸性酸中毒和重度肝肿大伴脂肪变性,甚至死亡的病例报告。**

### 【药品名称】

通用名称:恩替卡韦胶囊  
英文名称:Entecavir Capsules  
汉语拼音:Entekavai Jiaonang

### 【成份】

本品主要成份为恩替卡韦。  
化学名称:2-氨基-6-[(1S,3R,4S)-4-羟基-3-异丙基-2-亚甲基环庚基]-1,9-二氢-2H-嘧啶[4,5-b]嘧啶-5(1H)-酮水合物  
化学结构式:



分子式: C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O  
分子量: 295.3

本品为白色胶囊剂,内容为白色或类白色颗粒或粉末。

### 【适应症】

本品适用于病毒复制活跃、血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)持续升高或肝脏组织学显示有活动性病变的慢性成人乙型肝炎患者的治疗。

也适用于治疗2岁至18岁慢性HBV感染或代偿性肝硬化(核骨)的儿童患者,有病毒复制活跃和血清ALT水平持续升高的证据或中度至重度炎症/或纤维化的组织学证据。其具体使用方法参见【用法用量】。

规格:0.5mg

### 【用法用量】

本品应在有经验的医生指导下服用本品。  
本品应空腹服用(餐前或餐后至少2小时)。

推荐剂量:

成人  
口服本品,每次一次,每次0.5mg(一次)。拉米夫定治疗时发生病毒血症或同时服用拉米夫定药物突变的患者为每次一次,每次1mg(两次)。

### 儿童

儿童患者的治疗决定应该综合考虑个体的需要,并参考现行儿童乙型肝炎指南,包括有关病毒载体的慢性和乙型肝炎的长期指南药物制剂必须经权威卫生机构的批准。包括恩替卡韦乙型肝炎患者的出现。

HBeAg阳性慢性乙型肝炎代偿性肝硬化儿童患者,治疗前血ALT升高至少持续6个月;HBeAg阴性儿童患者至少为12个月。

体重≥32.6kg或以上患者每日剂量应为本品0.5mg,伴或不伴食物给药。体重小于32.6kg患者应使用口服溶液。

儿童患者应持续服用本品。

儿童患者最佳治疗持续时间,按照现行儿童治疗指南可考虑停止治疗的情况如下:

• HBeAg阳性患者的治疗应该持续达到HBV DNA不可测水平和HBeAg血清学转换(至少连续3个周期的2次连续血清样本中HBeAg消失并HBeIcT)后至少12个月并在HBeAg血清学转换或疗效失败。停止治疗后应定期监测血清ALT和HBeAg水平,参见【警示语】和【注意事项】。

• HBsAg阳性患者的治疗应持续到HBeAg血清学转换或有效疗效失败证据。患者应定期监测肝功能(患者中并未进行药代动力学研究)。

肾功能不全

在肾功能不全的患者中,恩替卡韦口服清除率随肌酐清除率的降低而降低(参见【药代动力学】)。肌酐清除率<50ml/分的患者(包括接受透析治疗的患者)非特异性膜透滤剂(CAPD)治疗的患者应调整药物剂量。口服溶液用药物剂量调整参见口服溶液说明文件。在没有口服溶液时,作为替代治疗可通过延长给药间隔进行治疗调整,详见表1。推荐的剂量调整是基于有限数据的推论,尚未对其安全性和有效性进行临床评估。因此,应密切监测肾功能每3个月。

表1: 肾功能不全患者用法用量

肌酐清除率 (ml/min)	恩替卡韦片剂*		拉米夫定治疗无效
	恩替卡韦	拉米夫定	
≥50	0.5mg一次, 每日一次	1mg一次, 每日一次	
30-49	0.25mg一次, 每日一次	0.5mg一次, 每日一次	
	0.5mg一次, 隔48小时一次	0.5mg一次, 隔48小时一次	
10-29	0.15mg一次, 每日一次	0.3mg一次, 每日一次	
	0.5mg一次, 隔72小时一次	0.5mg一次, 隔48小时一次	
<10 (透析或CRP)	0.05mg一次, 每日一次	0.1mg一次, 每日一次	
	0.5mg一次, 隔72小时一次	0.5mg一次, 隔72小时一次	

\*剂量小于0.5mg的, 建议服用恩替卡韦口服溶液;

\*肾功能不全者应在当日的血液透析之后应用恩替卡韦。

肝功能不全

肝功能不全者无需调整药物剂量。

治疗期

关于本品的最佳治疗时间,以及与其长期的治疗结果的关系,如肝硬化、肝腹症,目前尚不明确。

### 【不良反应】

儿童患者

基于2项进行中的慢性HBV感染2岁至<18岁儿童患者的临床研究,1项2期替代药代动力学研究(研究A463028)和一项3期研究(研究A463189),获得恩替卡韦治疗儿童患者的安全性数据。这2项研究提供了195名HBeAg阳性核苷初治患者应用恩替卡韦治疗的安全性,中位治疗时间为99周。应用恩替卡韦治疗儿童患者中所观察到的不良反应与成人恩替卡韦临床研究中所观察到的一致。

成人患者

对不良反应的评价基于4项全球的临床试验: A463014, A463022, A463026, A463027以及3项在中国进行的临床试验(A463012, A463023, A463056)。在这7项研究中,共有259位慢性乙型肝炎患者入选。在与拉米夫定对照研究期间,恩替卡韦与拉米夫定不良反应的实验室检查异常率相当。

在国外的研究中,恩替卡韦最常见的不良反应事件有:头痛、疲劳、眩晕、恶心、拉米夫定治疗的患者普遍出现的不良事件有:头痛、疲劳、眩晕。在3项对照研究中,分别有1%的患者和4%的患者发生重大不良事件。由于不良事件和实验室检查指标异常而未进行研究。

基于中国临床试验中的不良事件  
表2: 比较了4项临床研究中恩替卡韦和拉米夫定的不同。其中选择了中到重度不良事件和治疗过程中发生的至少有可能与治疗相关的不良事件作为比较的指标。  
表2: 四项为两年期的恩替卡韦临床研究,中到重度(2至4级)的临床不良事件:

全身系统/不良事件	核苷类药物治疗患者*		拉米夫定治疗失败患者*	
	恩替卡韦 0.5mg n=679	拉米夫定 100mg n=668	恩替卡韦 1mg n=183	拉米夫定 100mg n=190
总发生率	15%	18%	22%	22%
不良事件				
头痛	<1%	0	1%	0
消化不良	<1%	<1%	1%	0
恶心	<1%	<1%	<1%	2%
眩晕	<1%	<1%	<1%	0
疲劳	1%	1%	3%	3%
神经系統				
头痛	<1%	2%	4%	1%
头晕	<1%	0	0	1%
恶心	<1%	<1%	0	0
精神异常				
失眠	<1%	<1%	0	<1%

\*包括可能、很可能、相当或不确定是否与治疗方法相关的不良事件。

包括A463022和A463027研究。  
包括A463026和A463014, A463014研究是一个多国家的、随机双盲的III期研究,该研究在使用拉米夫定治疗失败病毒血症的患者中进行,这些患者或为每日一次服用三种不同剂量的恩替卡韦(0.1,0.5或1.0mg),或连续每日一次服用100mg拉米夫定,持续52周。

### 国外临床试验的实验室检查异常

表3: 比较了四项临床试验中使用恩替卡韦和拉米夫定治疗失败患者实验室检查异常的发生频率:

检测	核苷类药物治疗患者*		拉米夫定治疗失败患者*	
	恩替卡韦 0.5mg n=679	拉米夫定 100mg n=668	恩替卡韦 1.0mg n=183	拉米夫定 100mg n=190
总发生率	35%	30%	37%	40%
ALT>10倍ULN(白蛋白结合)	2%	4%	2%	17%
ALT>5倍ULN	11%	16%	12%	24%
AST>5倍ULN	5%	8%	5%	17%
总胆红素>2倍ULN	<1%	<1%	0	2%
总胆红素>2.5倍ULN	2%	2%	3%	2%
胆红素>3倍ULN	2%	2%	3%	2%
总胆红素>3倍ULN	7%	6%	7%	7%
肌酐>3倍ULN	0	0	0	0
肌酐清除率<30ml/min	1%	1%	2%	1%
血清肌酐增加>25mg/dl	2%	1%	3%	1%
血糖	4%	3%	4%	6%
血清总胆固醇<500mg/dl	<1%	<1%	<1%	<1%

\*治疗期间,除白蛋白(<2.5g/dl),肌酐升高≥0.5mg/dl,ALT>10倍ULN和>2倍基线水平以外所有有指征实验室检查异常≥3级或4级  
\*A463022和A463027研究

包括A463026和A463014, A463014研究是一个多国家的、随机双盲的III期研究,该研究在使用拉米夫定治疗失败中重度病毒血症的患者中进行,这些患者或为每日一次服用三种不同剂量的恩替卡韦(0.1,0.5,1.0mg),或连续每日一次服用100mg拉米夫定,持续52周。

包括血肌酐、肌酐生成、肾功能和肾功能检查、血糖和尿常规  
3级=3+4级; ≥500 mg/dl; 4级=4+, 严重、严重  
3级=3+4级; ≥4+, 显著、严重、大量  
ULN:正常值上限

在这些研究中,使用恩替卡韦的患者在治疗过程中发生ALT增高至10倍的正常上限和肌酐浓度的2倍时,通常继续用药一段时间,ALT可恢复正常;肌酐浓度上限和同时伴随病毒载量≥2个对数值下降。如在用药期间,定期监测肝

功能。

### 停止治疗后仍加剧或ALt复燃(警示语)

肝炎急性状态加剧或ALt复燃的统一定义为:ALT大于10倍的正常值上限和大于2倍患者的参考水平(患者在停药时最后一次检测测定的最小值)。在所有停止治疗(无论何原因)的患者中,出现了ALT复燃的患者例数均记录在表4中。这些研究中,如果在停药2周之后或为了解所规定的停药适应症,可允许另一组患者停药。如果未发生停药适应症则停用恩替卡韦,则停药后发生ALT复燃的可能性可能更高。

表4: 在A463022、A463027和A463026研究中,核苷类药物初治患者在停药后随访访视患者的肝炎恶化

核苷类药物治疗患者*	ALT高于上次检测正常上限和大于患者参考值患者	
	恩替卡韦	拉米夫定
总发生率	47.42%	13.01%
HBeAg阳性	24.02%	8.07%
拉米夫定治疗失败	45.02%	0/16

\*恩替卡韦是指停药或停药后最后一次检测测定的最小值。停药适应症的中位时间为2个月。恩替卡韦治疗组为23%,而拉米夫定治疗组的患者为10%。

合并感染HIV和HBV  
A463038双盲对照研究中观察到,HBeV合并感染HIV的患者接受恩替卡韦1mg(N=51)或安慰剂(N=17)治疗24周,两组的安全性相似,并且与未合并感染HIV患者中观察到的安全性相似(见【警示语】)。

肝移植受体患者  
在一项非随机的肝移植后随访中,65名受体者接受了恩替卡韦治疗,其中,不良事件的发生率与接受肝移植的患者中预期的反应和恩替卡韦的安全性特征一致。

失代偿性肝病  
研究A463048是一项随机、开放性研究,比较恩替卡韦每日一次每次1mg与阿德福韦酯每日一次每次10mg,疗程长达48周治疗,研究对象为有肝功能失代偿证据(定义为Child-Turcotte-Pugh(CTP)评分为7级以上)的慢性HBV感染患者。在10名接受恩替卡韦治疗的患者中,不与研究药物的相关疾病,48周治疗中出现的不良事件包括:外周性水肿(16%)、腹水(15%)、发热(14%)、肝性脑病(10%)和呼吸感染(10%)。表中未列出48周内观察到的临床不良反应包括血磷降低(10%)和肾功能衰竭(4%)。

102名慢性卡韦治疗的受试者中18名(18%)以及89名经阿德福韦酯治疗的受试者中18名(20%)在前48周治疗期间死亡。大部分死亡(恩替卡韦组11名,阿德福韦酯组16名)是由于与肝脏相关的原因,例如肝细胞炎、肝性脑病、肾功能不全和出血性脑出血。48周内经恩替卡韦治疗的患者中,经恩替卡韦治疗中出现的不良事件包括:外周性水肿(16%)、腹水(15%)、发热(14%)、肝性脑病(10%)和呼吸感染(10%)。表中未列出48周内观察到的临床不良反应包括血磷降低(10%)和肾功能衰竭(4%)。

48周内任一治疗组中均没有受试者发生急性肾损伤(ALT>10倍基线)或>10倍正常上限)。在48周内102名经恩替卡韦治疗的受试者中11名(11%)以及89名经阿德福韦酯治疗的受试者中11名(13%)发生急性肾功能升高0.5 mg/dL。

在中国进行的临床研究中,恩替卡韦最常见的不良反应为:ALT升高、疲劳、眩晕、恶心、头痛、消化不良、腹痛、肝区不适、肌痛、失眠和风湿。这些不良事件大多轻微中度。在与拉米夫定对照的研究中,恩替卡韦不良反应的发生率与拉米夫定相当。

上市后的不良反应

恩替卡韦上市后的临床应用中报告有以下不良反应。鉴于不良反应与不良反应发生人数,人数不详,故不能可靠地评估该不良反应的发生频率或与恩替卡韦暴露量之间的因果联系。

免疫系统相关:过敏反应。

皮肤和皮下组织:不良皮疹、脱发、皮疹。

肝肾功能异常:有乳酸血症、肾功能衰竭、多形和肝功能代偿或其他严重疾病或药物暴露相关。肝功能失代偿患者乳酸血症和肝区疼痛。

肝肾功能异常:肾衰转移综合征。

【禁忌】 恩替卡韦制剂中任何成份过敏者禁用。

### 【注意事项】

#### 警示语

1. 乙型肝炎严重急性恶化  
有患者在停止乙型肝炎病毒治疗(包括恩替卡韦)后,发生病情严重急性恶化。对停止乙型肝炎病毒治疗的患者,应密切监测肝功能至少持续几个月。如有必要,需重新开始抗病毒治疗。

2. 合并感染HIV  
尚未在HBeV合并HIV感染且并未接受有效的HIV治疗的患者中评价恩替卡韦。有积极的临床研究显示,如果恩替卡韦用于慢性乙型肝炎合并HIV感染且未经抗HIV治疗的患者,有可能出现对HIV逆转录酶抑制剂耐药的风险。因此,不建议HBeV合并感染HIV并接受有效抗逆转录病毒药物联合治疗(HAART)的患者使用恩替卡韦,并应密切监测肝功能。在恩替卡韦治疗期间,尚未进行合并感染HIV患者治疗的安全性研究,因此,不建议将恩替卡韦用于治疗HIV。

3. 乳酸性酸中毒和重度肝肿大伴脂肪变性  
有单独核苷类似物治疗或与抗逆转录病毒药物联合应用后发生乳酸性酸中毒和肝肿大伴脂肪变性、甚至死亡的病例报告。发生此类事件的大部分患者为女性,肥胖和延长使用核苷类似物可能是此类不良事件的危险因素。存在这些危险因素的患者,在使用核苷类似物药物时,均应特别留意。

然而,此类事件也可能发生在未使用核苷类似物、多形和肝功能代偿或其他严重疾病或药物暴露相关。肝功能代偿患者乳酸血症和肝区疼痛。如果在临床或实验室检查检查提示其发生了乳酸性酸中毒或明显的肝毒性(可能包括肝肿大和脂肪变性,甚至氨基转移酶也未见明显升高)时,应暂停使用本品。

#### 注意事项

肾功能不全的患者  
恩替卡韦口服溶液(0.5mg/5ml)的肌酐清除率<50ml/min,建议调整恩替卡韦的给药剂量(见【用法用量】)。

恩替卡韦肝移植受体患者的安全性和有效性尚不明确。如果认为肝移植受体需要接受恩替卡韦治疗,其最佳剂量在接受可能影响肝功能的情况下尚不清楚,如环孢素或他克莫司的治疗,应在恩替卡韦给药时及给药过程中严密监测肝功能。(见【药代动力学】)

肝移植受体患者  
恩替卡韦肝移植受体患者的安全性和有效性尚不明确。如果认为肝移植受体需要接受恩替卡韦治疗,其最佳剂量在接受可能影响肝功能的情况下尚不清楚,如环孢素或他克莫司的治疗,应在恩替卡韦给药时及给药过程中严密监测肝功能。(见【药代动力学】)

肝移植受体患者  
恩替卡韦肝移植受体患者的安全性和有效性尚不明确。如果认为肝移植受体需要接受恩替卡韦治疗,其最佳剂量在接受可能影响肝功能的情况下尚不清楚,如环孢素或他克莫司的治疗,应在恩替卡韦给药时及给药过程中严密监测肝功能。(见【药代动力学】)

肝移植受体患者  
恩替卡韦肝移植受体患者的安全性和有效性尚不明确。如果认为肝移植受体需要接受恩替卡韦治疗,其最佳剂量在接受可能影响肝功能的情况下尚不清楚,如环孢素或他克莫司的治疗,应在恩替卡韦给药时及给药过程中严密监测肝功能。(见【药代动力学】)

肝移植受体患者  
恩替卡韦肝移植受体患者的安全性和有效性尚不明确。如果认为肝移植受体需要接受恩替卡韦治疗,其最佳剂量在接受可能影响肝功能的情况下尚不清楚,如环孢素或他克莫司的治疗,应在恩替卡韦给药时及给药过程中严密监测肝功能。(见【药代动力学】)

耐药相关位点的突变。

少数拉米夫定治疗失败的患者在基线时即为恩替卡韦耐药相关位点rtR184、nS202/rM250变异。拉米夫定耐药的患者随后在恩替卡韦耐药的风险高于无拉米夫定治疗失败的患者。在拉米夫定治疗失败研究中，恩替卡韦耐药率为1.2%，3年内，恩替卡韦基因型耐药的累积发生率分别为6%、15%、40%和51%。

**1.患者**  
HBV DNA > 8.0 log<sub>10</sub> IU/ml的儿童患者中观察到很低的病毒学应答率 (HBV DNA < 50 IU/ml)。只有在有获益超过12周的儿童(即耐药者)中，这些患者才应用恩替卡韦。因为有些儿童患者可能接受长期、甚至终生治疗，患者活性应予以监测。要考虑到恩替卡韦对儿童治疗选择的影响。

患者须知  
患者在医生的指导下服用恩替卡韦，并告知医生任何新的症状及合并用药情况。应当告知医生如果服用时会出现耐药病情加重，所以在医生的指导下进行停药。

患者在开始接受卡韦治疗前，需要进行HIV抗体的检测。告知医生如果检测了HIV而未接受有效的HIV药物治疗。恩替卡韦可能会加重HIV药物治疗的机会(见【警告】)。

使用恩替卡韦并不能防止经性接触或污染血液传播HBV的危险性。因此，需要采取适当的防护措施。  
若外包装密封破损，请勿使用。

**【孕妇和哺乳期妇女用药】**  
关于恩替卡韦对妊娠结局影响的研究尚不充分。只有当对胎儿潜在的风险评估超过充分的获益后，方可使用本品。

目前尚无资料显示恩替卡韦可能影响HBV的母婴传播，因此，应采取适当的干预措施以防止新生儿感染HBV。

恩替卡韦不能从大量乳汁分泌。但乳中是否有分泌仍不清楚，所以不推荐服用本品的母乳喂养。

**【儿童用药】** 2岁至<18岁儿童患者的临床数据来源于恩替卡韦国外的临床试验。

#### 【老年用药】

由于没有足够龄的65岁及以上的老年患者参加恩替卡韦的临床研究，尚不清楚老年患者与年轻患者之间的反应有何不同。其他的临床试验也没有观察到老年患者与年轻患者之间的不同。恩替卡韦主要通过肾脏排泄，在肾功能较差的患者中，可能发生毒性的反应的危险性更高。因此老年患者多数肾功能可能有所下降，因此注意药物剂量的选择，并监测肾功能。

#### 【药物相互作用】

体外试验评价了恩替卡韦的代谢途径。恩替卡韦不是细胞色素P450 (CYP450) 酶系统的底物。抑制剂或诱导剂。在浓度达人体血浆浓度约1000倍时，恩替卡韦不能抑制任何重要的CYP450酶：1A2、2C9、2C19、2D6、3A4、2B6和2E1。在浓度达人体血浆浓度约3400倍时，恩替卡韦不诱导任何CYP450酶：1A2、2C9、2C19、3A4、3A5和2E6。同时服用通过抑制或诱导CYP450系统而代谢的药物对恩替卡韦的代谢动力学没有影响。而且，同时服用恩替卡韦对其它CYP药物的代谢动力学也没有影响。

恩替卡韦与华法林、阿司匹林和替格瑞格有相互作用时，发现恩替卡韦与这些药物相互作用对药效学没有影响。

由于恩替卡韦主要通过肾脏排泄，服用降低肾功能或竞争性通过主动小球的药物的同时，服用恩替卡韦可能增加两个药物的药物浓度。同时服用恩替卡韦与拉米夫定、阿德福韦、替诺福韦可能引起药物的相互作用。同时服用恩替卡韦与其通过主动前清通道已影响前清通道的药物的相互作用尚未研究。患者在同时服用恩替卡韦与此类药物时应密切监测不良反应的发生。

#### 【药物过量】

单次口服恩替卡韦与过量的相关报道。在健康人群中单次给药140mg或连续14天多次给药520mg/天，未见不良反应和体征学改变。如果发生药物过量，请监测患者的毒理学指标，必要时进行血液支持治疗。

单次给药1mg恩替卡韦后，4个小时的血浆透析可清除约13%的恩替卡韦。

#### 【药理毒理】

##### 药理作用

##### 生物学作用

恩替卡韦属于核苷类似物，对乙型肝炎病毒 (HBV) 多聚酶具有抑制作用。它能够通过抑制或转化为具有活性的三磷酸盐，三磷酸盐在细胞内的半衰期为15小时。通过与HBV多聚酶的天然底物二磷酸腺苷鸟嘌呤核苷酸，恩替卡韦三磷酸盐能抑制病毒多聚酶(逆转录酶)的所有三种活性：(1) HBV多聚酶的正向链；(2) 前基因组mRNA逆转录链的合成；(3) HBV DNA正链的合成。恩替卡韦三磷酸盐对细胞dGp、β-DNA多聚酶和线性DNA多聚酶抑制作用较弱，*K<sub>i</sub>*值为18至大于100pM。

##### 抗病毒活性

在体外对野生型乙型肝炎病毒患者的体内HBV复制中，恩替卡韦抑制50%病毒DNA合成所需浓度 (EC<sub>50</sub>) 为0.04nM。恩替卡韦对拉米夫定耐药病毒株 (nL180R, nM204V) 的EC<sub>50</sub>中位值是0.026nM(范围0.01至0.059nM)。

在HBV体外联合应用中，发现在大范细胞内的阿巴卡韦，去替盲，拉米夫定，司他夫定，替诺福韦或齐多夫定对恩替卡韦的抗HBV活性没有干扰作用。在体外HIV抗药性分析中，恩替卡韦在摩尔级浓度时，对四种核苷逆转录酶抑制剂NRTI或恩替他滨的抗HIV作用没有影响。

##### 抗HIV活性

体外分析恩替卡韦对一组实验室分离病毒株以及临床分离的HIV-1免疫缺陷病毒株 (HIV-1) 的抑制活性。在不同细胞及实验条件下获得的EC<sub>50</sub>值范围是0.026到>10μM。当病毒水平降低时观察到更低的EC<sub>50</sub>值。在细胞培养中，恩替卡韦在摩尔级浓度水平时可选择出HIV复制缺陷的H84细胞克隆。在恩替卡韦高浓度水平时证实了抑制作用。含1M84位点置换的HIV变异株对恩替卡韦失去敏感性。

##### 耐药性

##### 细胞耐药

位于核苷酸区域有nM204V/nL180M位点置换的拉米夫定耐药株 (LVDr) 对恩替卡韦的敏感性较HBV野毒株下降8倍。合并其他恩替卡韦耐药氨基酸rtR184、nS202r/或nM250位点改变的，在细胞培养中发现，对恩替卡韦的敏感性降低。合并部分 (nT184c、c.F.G.I.L.M或S；nS202C、G或r/或nM250L) 位点置换的临床分离病毒株与野毒株相比，对恩替卡韦的敏感性进一步降低了16倍74倍。单独出nT184c、nM250或nM250恩替卡韦耐药位点置换的病毒株对恩替卡韦的敏感性仅轻微降低。在超过1000例有拉米夫定耐药位点置换的患者中观察到敏感性降低。细胞培养证实，有拉米夫定耐药位点置换病毒株竞争结合而介导，耐药的HBV病毒复制活性减弱。

##### 临床研究

临床试验中对初始接受恩替卡韦0.5mg(核苷酸)或1mg(拉米夫定等效)治疗，并且在治疗24周或之前有治疗中的HBV DNA PCR检测的患者均进行的药理学监测。

**核苷类药物治疗患者：**核苷类药物初始患者研究中恩替卡韦长达240周治疗发现其nT184、n202和/或nM250恩替卡韦位置置换基因检测到的患者为3例。其中两例发生病毒学失败(见【警告】)。发现这些位点的置换仅出现在未达治疗终点(nM204V和nL180M)的患者发生恩替卡韦耐药。

#### 5. 核苷类药物初始患者5年内出现的恩替卡韦基因型耐药的情况

治疗和监测时点的患者数*	1年	2年	3年	4年	5年
治疗及监测时点的患者数†	663	278	149	121	108
<b>特定亚组中观察到下列情况的患者：</b>					
出现恩替卡韦基因型耐药的初始患者	1	1	1	0	0
恩替卡韦耐药导致病毒学监测失败患者	1	0	1	0	0

##### 累积发生率

恩替卡韦耐药导致病毒学监测失败患者	0.2%	0.5%	1.2%	1.2%	1.2%
出现恩替卡韦耐药导致病毒学监测失败患者	0.2% <td>0.7%<td>0.8%<td>0.8%<td>0.6%</td></td></td></td>	0.7% <td>0.8%<td>0.8%<td>0.6%</td></td></td>	0.8% <td>0.8%<td>0.6%</td></td>	0.8% <td>0.6%</td>	0.6%

a)结果反映了第一项连续治疗性研究中，第3期14749名患者和4年、第4期15052名患者和5年内出现的恩替卡韦耐药情况。其中，第3期130149名患者和4年内、第4期15052名患者和5年内出现的恩替卡韦耐药情况。

b)患者在治疗期间至少进行了1-PCR和HBV DNA检测。检测可在治疗期间第1、5、8、12周(第4年)、58、102(第3年)、102-156(第3年)、156-204(第4年)、或204-252(第5年)进行。

c)患者未发生HIV感染。

d)PCR检测HBV DNA最低检出率 > 1 log<sub>10</sub>。由连续检测失败或在治疗期间未检测到病毒。

#### 6. 拉米夫定治疗失败患者治疗5年内出现的恩替卡韦基因型耐药的情况

治疗和监测时点的患者数*	1年	2年	3年	4年	5年
治疗及监测时点的患者数†	187	146	80	52	38
<b>特定亚组中观察到下列情况的患者：</b>					
出现恩替卡韦基因型耐药的初始患者	11	12	16	6	2
恩替卡韦耐药导致病毒学监测失败患者	2	3*	13*	9*	1*

拉米夫定治疗失败的患者：恩替卡韦治疗拉米夫定失败、并进行耐药监测的患者。恩替卡韦治疗失败患者中恩替卡韦耐药位点置换的187例中有10例，占5%。显示为拉米夫定治疗失败患者选择出这些耐药位点在恩替卡韦治疗前以低水平状态存在。治疗240周，10名患者中有3名发生病毒学失败(最低检测限低于10<sup>6</sup> IU/ml)。治疗240周拉米夫定失败患者研究发生恩替卡韦耐药的情况在表6中。

#### 6. 拉米夫定治疗失败患者治疗5年内出现的恩替卡韦基因型耐药的情况

治疗和监测时点的患者数*	1年	2年	3年	4年	5年
治疗及监测时点的患者数†	187	146	80	52	38
<b>特定亚组中观察到下列情况的患者：</b>					
出现恩替卡韦基因型耐药的初始患者	11	12	16	6	2
恩替卡韦耐药导致病毒学监测失败患者	2	3*	13*	9*	1*

a)结果反映了第一项连续治疗性研究中第3年48/80名患者、第4年150/52名患者和第5年13/38名患者出现的恩替卡韦-拉米夫定联合用药(恩替卡韦长期治疗后)13例、3例和6例患者。

b)患者在治疗期间至少进行了1-PCR和HBV DNA检测。检测可在24周时或<58(第1年)、58-102(第2年)、102-156(第3年)、156-204(第4年)、或204-252(第5年)进行。

c)患者未发生HIV感染。

d)PCR检测HBV DNA最低检出率 > 1 log<sub>10</sub>。由连续检测失败或在治疗期间未检测到病毒。

e)TV在任一时间点出现。病毒学突破在任一时间点出现。

在恩替卡韦治疗拉米夫定失败患者中，观察到治疗失败患者中，64% (9/14)患者在48周内达到nM204V/nS202r 拷贝/ml。与总体研究人群相比，治疗14例患者基因型恩替卡韦耐药患者的发生率仅5%(5年随访的累积发生率有1.8%)。同样，24期时达到nL180V <10<sup>6</sup> IU/ml患者 (PCR检测)的拉米夫定治疗失败患者与未达到的患者相比，前药的耐药发生率(5年累积发生率有17.6%)(nS105/vS60.5%)低。

#### 交叉耐药

在核苷类似物乙型肝炎病毒突破已发生交叉耐药情况。在细胞培养中发现恩替卡韦对恩替他滨和替比韦定耐药性(恩替卡韦nM204V/nL180M)的nT204V变异株的HBV DNA合成的抑制作用比野生病毒株弱至30倍。nM204V/nL180M、nL80M/nVrT173L位点的置换，与拉米夫定和比夫定的耐药有关，也导致对恩替卡韦的表型敏感性降低。细胞培养中，发现恩替卡韦对nN283T或nA18V阿德福韦耐药位点置换的重组乙型肝炎病毒株的敏感性分别降低0.3和1.1倍。未在临床研究中证实恩替卡韦与阿德福韦耐药位点置换的HBV的耐药。细胞培养中显示，拉米夫定和恩替卡韦耐药的患者中分离出交叉耐药病毒株，对阿德福韦敏感，但对拉米夫定依然保持耐药性。

#### 毒理学研究

##### 重复毒性

在人类肝细胞培养物的实验中，发现恩替卡韦是染色体断裂的诱剂。在Ames试验(包括倒易染色体、大腺体突变、显性或隐性突变激活)、基因突变实验和微列位点整合细胞质转移实验中，发现恩替卡韦不能诱发诱剂。在大鼠的经口给药致癌实验和DNA修复实验中，恩替卡韦也呈阴性。

##### 生殖毒性

在生殖毒性研究中，连续4期给予恩替卡韦，剂量最高达30mg/kg，在给药剂量的女性大鼠最高受孕率1.0mg/天的30%时，没有发现生殖毒性大的生殖力受损影响。在恩替卡韦的毒理学条件下，当剂量是人体体重的5倍或以上时，发现致畸动物模型出现了畸胎谱的谱进行观察。在猴实验中，未见致畸大的改变。

在大鼠和兔的生殖毒性研究中，口服本品的剂量达20和16mg/kg/天，没有观察到兔的生殖毒性(对于大鼠、兔)。12倍和212倍相对于人类时，即相当于人体最高剂量1.0mg/天的28倍(对于大鼠、兔)。在兔实验中，未见观察到母体毒性。在犬实验中，当每日的用药量相当于人体体重的310倍时，观察到恩替卡韦对胎儿-胎盘的毒性作用(胎盘的体重和重量、母胎骨椎体异常和骨化水平降低(椎骨、肋骨和指骨))，并观察到胎盘的萎缩和坏死。在家兔实验中，对雌兔的毒性为人体1.0mg/日剂量的0.83倍时，观察到对胎盘-胎盘的毒性作用(吸收)、骨化水平降低(胫骨)，并且第13胎胎儿的发育正常。在对性前出生和出生后小鼠口服恩替卡韦的研究中未发现剂量大于人的1.0mg/日剂量的99%倍对后代产生影响。

恩替卡韦可从大鼠乳汁分泌。

##### 致癌性

在1年期大鼠口服恩替卡韦的长期致癌性研究中，药物剂量最大为分别是大鼠最高推荐剂量(1.0mg/每天)的492倍(大鼠)和305倍(大鼠)。在另外2年中，恩替卡韦致癌性出现阳性结果。

率增加；当剂量至人体剂量的40倍时，雄性小鼠的肺部腺癌和肺癌发生率增加；1.6倍观察到肺腺癌，2倍观察到肺腺癌，但给予本品的雌性小鼠、狗和猴中并未发生肺腺癌；这提示在人体内发生肺的肿瘤可能具有物种特异性。当剂量至人体剂量的42倍时，雄性小鼠的肝细胞瘤与混合瘤(肿瘤和腺瘤)的发生率增加。当剂量至人体剂量的40倍时，雌性小鼠的血管性血管瘤(包括肺脏、子宫的血管瘤和肺的血管瘤)发生率增加。在大鼠的试验中，当剂量至人体剂量的24倍时，雌性大鼠的肝细胞瘤的发生率增加，混合瘤(肿瘤和腺瘤)的发生率增加。当剂量至人体剂量的35倍和24倍时，分别观察到雄性和雌性大鼠观察到腺癌瘤。当剂量至人体剂量的40倍时，在雄性大鼠观察到良性腺瘤。

目前尚不清楚本品由动物致癌性试验的结果能否预测本品对人体的致癌作用。

#### 【药代动力学】

##### 吸收

健康受试者口服用药后，本品被迅速吸收，0.5到1.5小时达到峰浓度(C<sub>max</sub>)。口服恩替卡韦1mg，6-10小时后达到稳态，累积剂量约20倍。

##### 食物对口服吸收的影响

进食标准高脂或低脂餐后口服口服0.5mg本品导致药物吸收的轻微延迟(从原来90.75%变为10.0-15.1%)时，C<sub>max</sub>降低4~46%，药时曲线下面积(AUC)降低18~20%。因此，本品空腹或餐后服用(餐前或餐后至少1小时)。

##### 分布

药代动力学资料显示，其血浆蛋白结合率超过13%。这说明本品广泛分布于各组织。

体外试验表明本品与人血清蛋白结合率为13%。

##### 代谢和排泄

在给人和灵长类口服C<sup>14</sup>标记的恩替卡韦后，未观察到本品的氧化或乙酰化代谢物，但观察到少量前代谢物葡萄糖苷酶或结合物和硫酸结合物。恩替卡韦不是细胞色素P450 (CYP450) 酶系统的底物、抑制剂或诱导剂。

在达到血浆峰值后，血药浓度以双指数方式下降，达到未测背景剂量约18-149小时。药物表观清除率为每天一次给药的药物清除，这表观其半衰期为~30分钟(表观清除率)。清除率为给药量的62~73%。清除率为360~471ml/min，并不依赖于给药剂量，这表明恩替卡韦同时通过小球滤过和/或肾小管分泌。

##### 特殊人群

性别：本品的药代动力学不因性别的不同而改变。

种族：本品的药代动力学不因种族的的不同而改变。

老年人：年龄评价与本品药代动力学无相关性。(口服本品1mg)显示老年人在口服健康年轻人中均为29%。这很可能是由于个体药代动力学变异所造成的。老年人的用药剂量参照肾功能不全患者的剂量调整。

##### 肾功能不全

在不同程度肾功能不全的患者(无慢性乙型肝炎病毒感染)，包括使用血液透析或CAPD治疗的患者中，单次给药1mg本品的药代动力学结果显示清除率随肾功能降低而降低。当血液透析2小时时单次给药1mg本品，血液透析2小时时清除率降低约13%。CAPD治疗7天仅能清除约给药剂量的0.3%。本品应在血液透析后进行给药。

在中度和重度肾功能不全 (Child-Pugh分级B或C) 的患者(不包括慢性乙型肝炎病毒感染患者)中，研究了单次给药1mg后恩替卡韦的药代动力学情况。肾功能不全的患者与清除率正常的恩替卡韦的给药学情况类似。因此，无需在肾功能不全患者中调整恩替卡韦的给药剂量。

##### 肝肾功能

目前尚不清楚本品在肝移植患者中的安全性和有效性。一个小型的研究中，在使用免疫抑制剂的环孢素A (n=5) 或他克莫司 (n=4) 治疗肝移植肝移植患者中，由于肾功能的改变，本品在体内的总暴露与肝功能正常的患者类似。

因此，肾功能的改变导致本品在这些患者中浓度增高的原因。本品与环孢素A或他克莫司之间的药物动力学相互作用尚未正式评价。对于肾或肝功能不全或可能影响肾功能的免疫抑制剂，如：环孢素或他克莫司，治疗的肝移植受试者，接受恩替卡韦治疗前和期间，应严密监测肾功能(见【用法用量】) 肾功能不全患者的剂量调整。

##### 儿童用药

尚无儿童患者使用恩替卡韦的代动力学数据。

##### 【包装】

【包装】 药理学包装聚酰胺/聚酰胺-乙丙烯类白色使用更方便；12瓶/4×6盒、12瓶/4×6盒、12瓶/6×6盒、12瓶/6×6盒。

##### 【有效期】

36个月

【执行标准】 国家药品监督管理局注册H06402018

【批准文号】 国药准字N20120038

##### 【上市许可持有人】

企业名称：南京正大天晴制药有限公司  
注册地址：南京经济技术开发区盛德路9号  
注册地址：210038  
电话号码：025-85109999  
传真号码：025-85031212  
网址：www.njtcct.com  
【生产企业】  
企业名称：南京正大天晴制药有限公司  
生产地址：南京经济技术开发区盛德路9号  
注册地址：210038  
电话号码：025-85109999  
传真号码：025-85031212  
网址：www.njtcct.com