

本藥須由醫師處方使用

0.5 毫克 衛署藥輸字第 024469 號

1 毫克 衛署藥輸字第 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(5.1)]。

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 BARACLUDGE 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 BARACLUDGE 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 BARACLUDGE 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

BARACLUDGE 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 型肝炎病毒血症跡象或已知具 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 ^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 ^a 或	0.5 mg 每日一次 或
	0.5 mg 每 48 小時	1 mg 每 48 小時
10 至<30	0.15 mg 每日一次 ^a 或	0.3 mg 每日一次 ^a 或
	0.5 mg 每 72 小時	1 mg 每 72 小時
<10 血液透析 ^b 或 CAPD	0.05 mg 每日一次 ^a 或	0.1 mg 每日一次 ^a 或
	0.5 mg 每七日	1 mg 每七日

^a 對於小於 0.5 mg 的劑量，建議使用 BARACLUDGE 口服液劑

^b 若在血液透析當天給予 BARACLUDGE，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 BARACLUDGE 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 BARACLUDGE 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：硬化與肝細胞瘤)間的關係。

3 劑型與劑量

- 0.5 毫克的 BARACLUDGE 膜衣錠，為白色至灰白色，三角形，一面刻有「BMS」，另一面則為「1611」。
- 1 毫克的 BARACLUDGE 膜衣錠，為粉紅色，三角形，一面刻有「BMS」，另一面則為「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 BARACLUDGE 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 BARACLUDGE 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 BARACLUDGE，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 BARACLUDGE 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 BARACLUDGE 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 BARACLUDGE)，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 BARACLUDGE 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 BARACLUDGE 治療。

6 不良反應

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 BARACLUDGE 0.5 mg/日(n = 679)、BARACLUDGE 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 BARACLUDGE 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 BARACLUDGE 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，BARACLUDGE 和 lamivudine 的安全性差不多。

接受 BARACLUDGE 治療的受試者最常見、不論其嚴重程度($\geq 3\%$)，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^a

身體系統/ 不良反應	未曾接受核苷抑制劑治療 ^b		Lamivudine 治療無效 ^c	
	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 ^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 BARACLUDE 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 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。

實驗室檢驗異常

表 4 列出比較 BARACLUDE 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

檢驗	未曾接受核苷抑制劑治療 ^b		Lamivudine 治療無效 ^c	
	BARACLUDE 0.5 mg n=679	Lamivudine 100 mg n=668	BARACLUDE 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 AI463026 試驗和 AI463014 試驗的 BARACLUDE 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 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。

^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 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 log₁₀/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 BARACLUDGE，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 × ULN 且 > 2 x 參考值 ^a	
	BARACLUDGE	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 BARACLUDGE 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 BARACLUDGE 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 BARACLUDGE 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 BARACLUDGE 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(BARACLUDGE 組內共 11 人、adefovir dipivoxil 組內共 16 人)的造成原因與肝臟相關，例如肝臟功能衰竭、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 BARACLUDGE 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 > 2 x 基線值且 > 10 x 正常上限值)。在 48 週期間，102 位接受 BARACLUDGE 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 BARACLUDGE (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 BARACLUDGE 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 BARACLUDGE 的已知安全性概況相符。

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。

BARACLUDGE 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 BARACLUDGE 治療，並接受治療時間中位數為 72 週。在接受 BARACLUDGE 治療的兒童受試者中觀察到的不良反應與在 BARACLUDGE 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。

6.2 上市後經驗

在上市後 BARACLUDGE 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 BARACLUDGE 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 BARACLUDGE 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。BARACLUDGE 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 BARACLUDGE 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 級在孕婦中並無適當且具有良好對照的 BARACLUDGE 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 BARACLUDGE (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 BARACLUDGE 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 BARACLUDGE 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 BARACLUDGE 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 BARACLUDGE。

8.4 兒童之使用

已在兩項兒童臨床試驗中評估 BARACLUDGE 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 BARACLUDGE 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 BARACLUDGE 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 BARACLUDGE 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 BARACLUDGE 的療效與安全性。並未評估此年齡族群使用 BARACLUDGE 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

BARACLUDGE 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 BARACLUDGE 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 BARACLUDGE 的安全性與療效。符合資格的受試者若於移植時 HBV 去氧核糖核酸(DNA)低於 172 IU/mL(約 1000 copies/mL)，則接受 BARACLUDGE 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 陰性疾病人者。

65 位受試者中有 4 位接受 BARACLUDGE 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 BARACLUDGE 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 <50 IU/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 BARACLUDGE (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 BARACLUDGE 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 BARACLUE 治療，則在開始 BARACLUE 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)]。

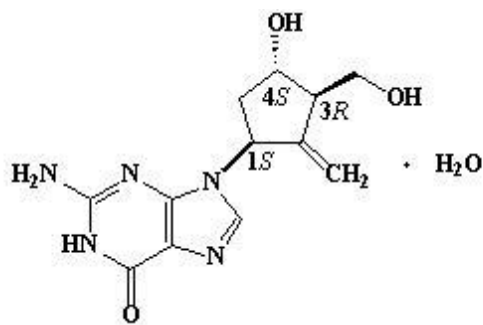
10 過量

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

BARACLUE[®]是(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(guanosine)類似物。Entecavir 的化學名為 2-amino-1,9-dihydro-9-[(1*S*,3*R*,4*S*)-4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-2-methylenecyclopentyl]-6H-purin-6-one, monohydrate。其分子式為 C₁₂H₁₅N₅O₃·H₂O，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。

BAMCLUE 膜衣錠的 entecavir 含量有 0.5 mg 和 1 mg 兩種。BAMCLUE 0.5 mg 與 1 mg 膜衣錠均含有下列非活性成分：單水乳糖、微晶性纖維素、交聯聚乙炔吡咯烷酮(crospovidone)、聚乙炔吡咯烷酮(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)、油酸聚醇山梨酯 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 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。BARACLUDGE 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) (CV%)	6.31 (30)	14.48 (31)
AUC ₍₀₋₂₄₎ (ng•h/mL) (CV%)	18.33 (27)	38.58 (26)
C _{min} (ng/mL) (CV%)	0.28 (22)	0.47 (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)				嚴重受損用 血液透析 ^a 治療	嚴重受損用 CAPD 治療
	未受損 >80	輕微受損 >50≤80	中度受損 30-50	嚴重受損 <30		
n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=4	
C _{max} (ng/mL) (CV%)	8.1 (30.7)	10.4 (37.2)	10.5 (22.7)	15.3 (33.8)	15.4 (56.4)	16.6 (29.7)
AUC _(0-T) (ng•h/mL) (CV)	27.9 (25.6)	51.5 (22.8)	69.5 (22.7)	145.7 (31.5)	233.9 (28.4)	221.8 (11.6)
CLR (mL/min) (SD)	383.2 (101.8)	197.9 (78.1)	135.6 (31.6)	40.3 (10.1)	NA	NA
CLT/F (mL/min) (SD)	588.1 (153.7)	309.2 (62.6)	226.3 (60.1)	100.6 (29.1)	50.6 (16.5)	35.7 (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 BARACLUDGE 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：BARACLUDGE 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)]

12.3 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(messenger 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， K_i 值從 18 至 $> 160 \mu\text{M}$ 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 $0.004 \mu\text{M}$ 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 $0.026 \mu\text{M}$ (範圍 0.010 - $0.059 \mu\text{M}$)。

同時投予 HIV 核苷/核苷酸反轉錄酶抑制劑(NRTIs)與 BARACLUDGE 不可能減少 BARACLUDGE 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 $>10\mu M$ 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 BARACLUDGE 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 7×10^5 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 BARACLUDGE 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 EC₅₀ 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

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。

這些齧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

14.1 成人中的結果

第 48 週

BARACLUDGE 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 BARACLUDGE 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 BARACLUDGE 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 log₁₀ 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 BARACLUDGE 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 log₁₀ 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，BARACLUDGE 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)	
	BARACLUDGE 0.5 mg n=314 ^a	Lamivudine 100 mg n=314 ^a	BARACLUDGE 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)	
	BARACLUDGE 0.5 mg n=354	Lamivudine 100 mg n=355	BARACLUDGE 0.5 mg n=325	Lamivudine 100 mg n=313
B 型肝炎病毒去氧核糖核酸(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 BARACLUDGE 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 BARACLUDGE 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 log₁₀ 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，BARACLUDGE 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

	BARACLUDGE 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%

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

	BARACLUDGE 1 mg n=124 ^a	Lamivudine 100 mg n=116 ^a
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： AI463026 試驗中，Lamivudine 治療無效的病人第 48 週的特定病毒學、生化及血清學指標

	BARACLUDGE 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 BARACLUDGE 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 BARACLUDE 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 BARACLUDE 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 log₁₀ copies/mL，且平均 ALT 濃度為 100 U/L；54% 的受試者為 HBeAg-陽性；35% 有基因證據顯示具 lamivudine 抗藥性。基期的平均 CTP 分數為 8.6。第 24 週與第 48 週指定試驗指標的結果列於表 12。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	
	BARACLUDE 1 mg n=100	Adefovir Dipivoxil 10 mg n=91	BARACLUDE 1 mg n=100 ^a	Adefovir Dipivoxil 10 mg n=91 ^a
B 型肝炎病毒去氧核糖核酸(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(≤1 X ULN)	46/78 (59%)*	28/71 (39%)	49/78 (63%)*	33/71 (46%)
白蛋白(≥1 X LLN)	20/82 (24%)	14/69 (20%)	32/82 (39%)	20/69 (29%)
膽紅素(≤1 X ULN)	12/75 (16%)	10/65 (15%)	15/75 (20%)	18/65 (28%)
凝血酶原時間(≤1 X 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：BARACLUDE 為 17.1，adefovir dipivoxil 為 15.3。

^d 分母為在基線時數值異常的病人。

* 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 BARACLUDGE 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 BARACLUDGE 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 BARACLUDGE 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 log₁₀ 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 log₁₀ 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 BARACLUDGE 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

	BARACLUDGE 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(BARACLUDGE 的 n = 35，安慰劑的 n = 12)

對於初始接受 BARACLUDGE 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 log₁₀ 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

BARACLUDGE 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 BARACLUDGE 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 BARACLUDGE 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人，180 位(74%)使用 BARACLUDGE 的病人與 60 位(37%)使用 lamivudine 的病人在結束治療時(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 BARACLUDGE 的病人達到 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 BARACLUDGE 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 BARACLUDGE 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 BARACLUDGE 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 BARACLUDGE 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 BARACLUDGE 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 BARACLUDGE 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 BARACLUDGE，與 84 位(34%)使用 lamivudine 的病人，達到 ALT ≤ 1 x ULN 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 位病人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 抗藥性的病人當中(AI463026 試驗)，77 位(55%)使用 BARACLUDGE 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 BARACLUDGE 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 BARACLUDE 的安全性與抗病毒療效，這項仍在進行中的 BARACLUDE 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 BARACLUDE 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，HBVDNA 的平均值為 8.1 log₁₀ 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 HBVDNA <50 IU/mL 的複合指標。BARACLUDE 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 BARACLUDE 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 HBVDNA <50 IU/mL。67% (55/82)接受 BARACLUDE 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 BARACLUDE 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

BARACLUDE® (entecavir)錠劑有下述劑量與劑型的防孩童開啟塑膠瓶可供選擇：

產品劑量 與劑型	說明	數量
0.5 毫克膜衣錠	白色至灰白色、三角形，一面刻有「BMS」，另一邊則為「1611」。	30 錠
1 毫克膜衣錠	粉紅色、三角形，一面刻有「BMS」，另一邊則為「1612」。	30 錠

貯存

貝樂克膜衣錠應儲存於 30°C 以下。

USPI Jun 2018=CCDS Mar2018

貝樂克膜衣錠 0.5 毫克 衛署藥輸字第 024469 號

貝樂克膜衣錠 1 毫克 衛署藥輸字第 024468 號

製造廠：AstraZeneca Pharmaceuticals LP

製造廠址：4601 Highway 62 East, Mount Vernon, Indiana 47620, USA

分包裝廠：Catalent Anagni S.R.L.

分包裝廠址：Localita' Fontana del Ceraso snc, Strada Provinciale 12 Casilina, 41, Anagni (FR), 03012, Italy

藥商：台灣必治妥施貴寶股份有限公司

地址：台北市健康路 156 號 5 樓