



Baraclude® Oral Solution 0.05 mg/mL  
Baraclude® Tablets 0.5 mg, 1 mg  
貝樂克 膜衣錠0.05毫克/毫升  
貝樂克 膜衣錠0.5毫克、1毫克

1320925A34

1320925A3

貝樂克 膜衣錠0.5毫克、1毫克  
貝樂克 口服液劑0.05毫克/毫升  
Baraclude® Tablets 0.5 mg, 1 mg  
Baraclude® Oral Solution 0.05 mg/mL



本藥須由醫師處方使用

0.5毫克 衛署藥輸字第024468號  
1毫克 衛署藥輸字第024468號  
0.05毫克/毫升 衛署藥輸字第024467號

**貝樂克 膜衣錠0.5毫克、1毫克**  
**貝樂克 口服液劑0.05毫克/毫升**  
Baraclude® Tablets 0.5 mg, 1 mg  
Baraclude® Oral Solution 0.05 mg/mL  
(entecavir)

<div><div><div><div><div><span></span></div></div></div></div></div>	警語
<div><div><div><div><div><span></span></div></div></div></div></div>	<b>B</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>B</b> 型肝炎病毒的患者、乳酸血症及肝腫大。
<div><div><div><div><div><span></span></div></div></div></div></div>	曾有患者停止抗 <b>B</b> 型肝炎治療(包括entecavir)以後 <b>B</b> 型肝炎發生嚴重急性惡化的報告。停止抗 <b>B</b> 型肝炎治療之後，應以臨床及實驗室追蹤檢查密切監測患者的肝功能。至少持續幾個月。適合的話，可能需要恢復抗 <b>B</b> 型肝炎治療[請見 <b>警語及注意事項(5.1)</b> ]
<div><div><div><div><div><span></span></div></div></div></div></div>	目前臨床經驗建議，若在未曾接受治療的HIV人類免疫不全病毒(感染患者)身上，使用BARACLUDE以治療其慢性 <b>B</b> 型肝炎疾病(HBV)感染，則可能促使其發展出對HIV核糖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 <b>警語及注意事項(5.2)</b> ]
<div><div><div><div><div><span></span></div></div></div></div></div>	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 <b>警語與注意事項(5.3)</b> ]

## 1 適應症

治療有**B**型肝炎病毒感染複製跡象的成人及2歲以上兒童的慢性**B**型肝炎患者。

說明：

• 在開始以BARACLUDE進行治療前，應考慮以下幾點：在成人患者中，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歲以上的兒童患者中，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**型肝炎病毒血症跡象或已知具lamivudine或telbivudine抗藥性突變rM204I/V含或不含 rL180M、rL80I/V或rV173L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患者，BARACLUDE建議劑量為1毫克，每日一次。

## 2.3 兒童患者建議劑量

對於2歲以上且體重至少10公斤的兒童患者，表1提供BARACLUDE的建議劑量。體重30 kg以內的患者應使用口服液劑。

<b>表1：兒童患者的服藥時程表</b>	
	每日一次口服液劑建議劑量(mL)
	未曾接受治療的患者*
<b>體重(Kg)</b>	
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患者，由於肌酐廓清率降低，因此entecavir的擬似口服廓清率降低[請見**臨床藥理學(12.3)**]。建議肌酐廓清率低於50 mL/min的患者調整劑量，包括接受血液透析或連續動靜性腹膜透析(CAPD)的患者在內，如表2所示。建議優先使用每日一次的治療方式。

<b>表2：BARACLUDE用於腎功能不全成人患者之建議劑量</b>		
<b>肌酐廓清率(mL/min)</b>	<b>一般劑量(0.5 mg)</b>	<b>Lamivudine治療無效或肝臟功能代償不全(1 mg)</b>
≥50	0.5 mg每日一次	1 mg每日一次
	0.25 mg每日一次*	0.5 mg每日一次
30至<50	0.5 mg每48小時	1 mg每48小時
	0.15 mg每日一次*	0.3 mg每日一次*
	或	或
10至<30	0.5 mg每72小時*	1 mg每72小時*
	0.5 mg每日一次*	0.1 mg每日一次*
	或	或
<10	0.5 mg每七日	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患者提出具體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

肝功能不全患者無須調整劑量。

## 2.6 治療期間

目前仍不清楚使用BARACLUDE治療慢性**B**型肝炎病毒感染之患者的最佳治療期，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BARACLUDE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BARACLUDE膜衣錠，為粉紅色，三角形，一面刻有「BMS」，另一面則為「1612」。

0.5毫克/毫升的BARACLUDE口服液劑，為立即可用，具有橙香，透明無色至淡黃色的水溶液。10毫升的口服液劑可提供0.5毫克劑量，20mL可提供1毫克的entecavir劑量。

## 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

曾有患者停止抗**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，應藉由臨床及實驗室檢查密切監測患者的肝功能。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型肝炎病毒的患者

尚未評估使用BARACLUDE於同時感染HIV/HBV且未同時接受有效的HIV治療之患者身上。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)感染患者身上，使用BARACLUDE以治療其慢性**B**型肝炎病毒感染，則可能促使其發展出對HIV核糖反轉錄酶抑制劑之抗藥性[請見**處生藥物學(12.4)**]。因此，並不建議使用BARACLUDE，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的患者。在開始進行BARACLUDE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BARACLUDE是否可治療HIV感染，亦不建議此種用藥方式。

### 5.3 乳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BARACLUDE)，或合併使用抗反轉錄病毒劑，均會出現乳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患者。可能的危險因子包括肥胖與過長的核糖抑制劑暴露。使用核苷酸類似物抑制劑於已知有任何肝病風險因子的患者時，應特別小心；不過，在不具已知風險因子的患者中，亦曾發生上述病症。

乳酸血症與BARACLUDE的使用間聯曾被通報，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患者出現乳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血症或顯著肝毒性的患者(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BARACLUDE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

副作用的評估乃是根據四個臨床試驗(AI463014、AI463022、AI463026與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患者受試者。在AI463022/AI463027試驗中，接受BARACLUDE治療的患者治療期中位數為69週，接受lamivudine治療者為63週；在AI463026與AI463014試驗中，接受BARACLUDE治療之患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與lamivudine的安全性差不多。

接受BARACLUDE治療的受試者最常見，不論其嚴重程度(23%)，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。在這些四個臨床試驗中，1%接受BARACLUDE治療的患者和4%接受lamivudine治療的患者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。

<b>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*</b>				
	<b>BARACLUDE</b>	<b>Lamivudine</b>	<b>BARACLUDE</b>	<b>Lamivudine</b>
<b>身體系統/ 不良反應</b>	<b>0.5 mg n=679</b>	<b>100 mg n=688</b>	<b>1 mg n=183</b>	<b>100 mg n=190</b>
任何等級2至4的不良反應*	15%	18%	22%	23%
<b>胃腸</b>				
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
<b>一般</b>				
疲倦	1%	1%	3%	3%
<b>神經系統</b>				
頭痛	2%	2%	4%	1%
頭暈	<1%	<1%	0	1%
嗜睡	<1%	<1%	0	0
<b>精神障礙</b>				
失眠	<1%	<1%	0	<1%

\* 失眠

• 可能包括、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，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患者中，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，擱置於治療期間內，治療後出現的實驗室檢測異常，頻率如下。

<b>表4：在2年期的四個Entecavir臨床試驗治療期間*報告的實驗室檢驗異常摘要</b>				
	<b>BARACLUDE</b>	<b>Lamivudine</b>	<b>BARACLUDE</b>	<b>Lamivudine</b>
	<b>0.5 mg n=679</b>	<b>100 mg n=688</b>	<b>1 mg n=183</b>	<b>100 mg n=190</b>
<b>檢驗</b>				
任何3至4級檢驗異常*	35%	36%	37%	45%
ALT值> 10 x ULN且> 2 x基準值	2%	4%	2%	1%
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 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%
高血鉀，空腹> 250 mg/dL	2%	1%	3%	1%
糖尿*	4%	3%	4%	6%
血尿*	9%	10%	9%	6%
血小板< 50,000/mm3	<1%	<1%	<1%	<1%

\* 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基準值以外，所有的參數值從基準值惡化到第三級或第四級。

• AI463022和AI463027試驗。

• 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患者中，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、胰臟炎酵素與尿液分析。

• 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倍基準濃度，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<sub>10</sub> mL，而後者發生在ALT升高之前或同時。在治療期間應定期監測肝功能。

### 停止治療後肝炎惡化

在第三期臨床試驗中，有一次族群(subset)患者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(基準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治療無效的患者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。如果不管治療反應就停用BARACLUDE，停止治療後肝炎突發的比率會更高。[也請見**警語與注意事項(5.1)**]

<b>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</b>		
	<b>BARACLUDE</b>	<b>Lamivudine</b>
	<b>ALT值升高&gt; 10 x ULN且&gt; 2 x參考值*</b>	
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

\* 參考值為基準濃度最小值或前次結束治療的測量值。接受BARACLUDE治療的患者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)的成人患者中，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，任何嚴重度的不良反應，不管其真正造成之原因，為過飽水腫(16%)、腹水(15%)、發燒(14%)、肝性腦病徵(10%)以及上呼吸道的感染(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中硬酸鹽濃度下降(2%)以及腎功能衰竭(< 1%)。

相較於肝臟尚具代償能力受試者之患者，在罹患肝臟功能代償不全患者，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(造成原因不拘)。因此，應密切監測這些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%)於治療期的前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、肝腎衰竭以及上消化道出血。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發炎的現象 (ALT > 2 x 基準值且 > 10 x 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5.0 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)者所得到的安全性資料十分相近；此結果並非與HIV感染的受試者相近[請見**警語與注意事項(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BARACLUDE治療的65位受試者中[請見**用於特殊族群(8.6)**]，不良事件的頻率和性質與肝臟移植患者的預期情況以及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BARACLUDE治療，並接受治療時間中位數為72週。在接受BARACLUDE治療的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、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暴露有關的因果關係。

免疫系統疾病：類過敏性反應。

代謝與營養疾病：乳酸酸血症。

肝臟疾病：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

接受肝臟移植者[請見**臨床藥理學(12.3)**]，因此BARACLUDE若與會降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BARACLUDE與此類藥物併用時，應密切監測患者有無不良反應。

## 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)或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，並無胚胎一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、胚胎一胎兒毒性(吸收)、胎兒體重較輕、尾巴與椎椎畸形、骨化減少(椎骨、胸骨節與肋骨)、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，觀察到胚胎一胎兒毒性(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994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

目前不清楚BARACLUDE是否會分泌至人乳汁中；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，應決定是否停止哺乳或停止使用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BARACLUDE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)**]。對於接受lamivudine治療的兒童患者，使用BARACLUDE的資料有限。由於部分的兒童患者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**處生藥物學(12.4)**]

**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，腎功能不全患者發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

對於肌酐廓清率<50 mL/min的患者，包括接受血液透析或CAPD治療中的患者，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時HBV去氧核糖核酸(DNA)低於172 IU/mL (約1000 copies/mL)，則接受BARACLUDE 1 mg每次一次合併例行移植後處







**巴樂克 膜衣錠0.5毫克、1毫克**
Bataclavde® Tablets 0.5 mg, 1 mg

**巴樂克 口服液劑0.05毫克/毫升**
Bataclavde® Oral Solution 0.05 mg/mL

**巴樂克 膜衣錠0.5毫克、1毫克**
Bataclavde® Tablets 0.5 mg, 1 mg

**巴樂克 口服液劑0.05毫克/毫升**
Bataclavde® Oral Solution 0.05 mg/mL

**巴樂克 膜衣錠0.5毫克、1毫克**
Bataclavde® Tablets 0.5 mg, 1 mg

**巴樂克 口服液劑0.05毫克/毫升**
Bataclavde® Oral Solution 0.05 mg/mL

**巴樂克 膜衣錠0.5毫克、1毫克**
Bataclavde® Tablets 0.5 mg, 1 mg

**巴樂克 口服液劑0.05毫克/毫升**
Bataclavde® Oral Solution 0.05 mg/mL

**巴樂克 膜衣錠0.5毫克、1毫克**
Bataclavde® Tablets 0.5 mg, 1 mg

**巴樂克 口服液劑0.05毫克/毫升**
Bataclavde® Oral Solution 0.05 mg/mL

**巴樂克 膜衣錠0.5毫克、1毫克**
Bataclavde® Tablets 0.5 mg, 1 mg

**巴樂克 口服液劑0.05毫克/毫升**
Bataclavde® Oral Solution 0.05 mg/mL

**巴樂克 膜衣錠0.5毫克、1毫克**
Bataclavde® Tablets 0.5 mg, 1 mg

**巴樂克 口服液劑0.05毫克/毫升**
Bataclavde® Oral Solution 0.05 mg/mL

**巴樂克 膜衣錠0.5毫克、1毫克**
Bataclavde® Tablets 0.5 mg, 1 mg

**巴樂克 口服液劑0.05毫克/毫升**
Bataclavde® Oral Solution 0.05 mg/mL

**巴樂克 膜衣錠0.5毫克、1毫克**
Bataclavde® Tablets 0.5 mg, 1 mg

**巴樂克 口服液劑0.05毫克/毫升**
Bataclavde® Oral Solution 0.05 mg/mL

**巴樂克 膜衣錠0.5毫克、1毫克**
Bataclavde® Tablets 0.5 mg, 1 mg

**巴樂克 口服液劑0.05毫克/毫升**
Bataclavde® Oral Solution 0.05 mg/mL

**巴樂克 膜衣錠0.5毫克、1毫克**
Bataclavde® Tablets 0.5 mg, 1 mg

**巴樂克 口服液劑0.05毫克/毫升**
Bataclavde® Oral Solution 0.05 mg/mL

**巴樂克 膜衣錠0.5毫克、1毫克**
Bataclavde® Tablets 0.5 mg, 1 mg

**巴樂克 口服液劑0.05毫克/毫升**
Bataclavde® Oral Solution 0.05 mg/mL

**巴樂克 膜衣錠0.5毫克、1毫克**
Bataclavde® Tablets 0.5 mg, 1 mg

**巴樂克 口服液劑0.05毫克/毫升**
Bataclavde® Oral Solution 0.05 mg/mL

**巴樂克 膜衣錠0.5毫克、1毫克**
Bataclavde® Tablets 0.5 mg, 1 mg

**巴樂克 口服液劑0.05毫克/毫升**
Bataclavde® Oral Solution 0.05 mg/mL

**巴樂克 膜衣錠0.5毫克、1毫克**
Bataclavde® Tablets 0.5 mg, 1 mg

**巴樂克 口服液劑0.05毫克/毫升**
Bataclavde® Oral Solution 0.05 mg/mL

**巴樂克 膜衣錠0.5毫克、1毫克**
Bataclavde® Tablets 0.5 mg, 1 mg

**巴樂克 口服液劑0.05毫克/毫升**
Bataclavde® Oral Solution 0.05 mg/mL

**巴樂克 膜衣錠0.5毫克、1毫克**
Bataclavde® Tablets 0.5 mg, 1 mg

**巴樂克 口服液劑0.05毫克/毫升**
Bataclavde® Oral Solution 0.05 mg/mL

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
0.05毫克/毫升 衛署藥輸字第024467號

**貝樂克 膜衣錠0.5毫克、1毫克**
Bataclavde® Tablets 0.5 mg, 1 mg

**貝樂克 口服液劑0.05毫克/毫升**
Bataclavde® Oral Solution 0.05 mg/mL (entecavir)

**貝樂克 膜衣錠0.5毫克、1毫克**
Bataclavde® Tablets 0.5 mg, 1 mg

**貝樂克 口服液劑0.05毫克/毫升**
Bataclavde® Oral Solution 0.05 mg/mL

**貝樂克 膜衣錠0.5毫克、1毫克**
Bataclavde® Tablets 0.5 mg, 1 mg

**貝樂克 口服液劑0.05毫克/毫升**
Bataclavde® Oral Solution 0.05 mg/mL

**貝樂克 膜衣錠0.5毫克、1毫克**
Bataclavde® Tablets 0.5 mg, 1 mg

**貝樂克 口服液劑0.05毫克/毫升**
Bataclavde® Oral Solution 0.05 mg/mL

**貝樂克 膜衣錠0.5毫克、1毫克**
Bataclavde® Tablets 0.5 mg, 1 mg

**貝樂克 口服液劑0.05毫克/毫升**
Bataclavde® Oral Solution 0.05 mg/mL

**貝樂克 膜衣錠0.5毫克、1毫克**
Bataclavde® Tablets 0.5 mg, 1 mg

**貝樂克 口服液劑0.05毫克/毫升**
Bataclavde® Oral Solution 0.05 mg/mL

**貝樂克 膜衣錠0.5毫克、1毫克**
Bataclavde® Tablets 0.5 mg, 1 mg

**貝樂克 口服液劑0.05毫克/毫升**
Bataclavde® Oral Solution 0.05 mg/mL

**貝樂克 膜衣錠0.5毫克、1毫克**
Bataclavde® Tablets 0.5 mg, 1 mg

**貝樂克 口服液劑0.05毫克/毫升**
Bataclavde® Oral Solution 0.05 mg/mL

**貝樂克 膜衣錠0.5毫克、1毫克**
Bataclavde® Tablets 0.5 mg, 1 mg

**貝樂克 口服液劑0.05毫克/毫升**
Bataclavde® Oral Solution 0.05 mg/mL

**貝樂克 膜衣錠0.5毫克、1毫克**
Bataclavde® Tablets 0.5 mg, 1 mg

**貝樂克 口服液劑0.05毫克/毫升**
Bataclavde® Oral Solution 0.05 mg/mL

**貝樂克 膜衣錠0.5毫克、1毫克**
Bataclavde® Tablets 0.5 mg, 1 mg

**貝樂克 口服液劑0.05毫克/毫升**
Bataclavde® Oral Solution 0.05 mg/mL

**貝樂克 膜衣錠0.5毫克、1毫克**
Bataclavde® Tablets 0.5 mg, 1 mg

**貝樂克 口服液劑0.05毫克/毫升**
Bataclavde® Oral Solution 0.05 mg/mL

**貝樂克 膜衣錠0.5毫克、1毫克**
Bataclavde® Tablets 0.5 mg, 1 mg

**貝樂克 口服液劑0.05毫克/毫升**
Bataclavde® Oral Solution 0.05 mg/mL

**貝樂克 膜衣錠0.5毫克、1毫克**
Bataclavde® Tablets 0.5 mg, 1 mg

**貝樂克 口服液劑0.05毫克/毫升**
Bataclavde® Oral Solution 0.05 mg/mL

**貝樂克 膜衣錠0.5毫克、1毫克**
Bataclavde® Tablets 0.5 mg, 1 mg

**貝樂克 口服液劑0.05毫克/毫升**
Bataclavde® Oral Solution 0.05 mg/mL

**貝樂克 膜衣錠0.5毫克、1毫克**
Bataclavde® Tablets 0.5 mg, 1 mg

**貝樂克 口服液劑0.05毫克/毫升**
Bataclavde® Oral Solution 0.05 mg/mL

**貝樂克 膜衣錠0.5毫克、1毫克**
Bataclavde® Tablets 0.5 mg, 1 mg

**貝樂克 口服液劑0.05毫克/毫升**
Bataclavde® Oral Solution 0.05 mg/mL

0.5毫克/毫升的BARACLUDE口服液劑，為立即可用。具有橙香，透明無色至淡黃色的水溶液。10毫升的口服液劑可提供0.5毫克劑量，20mL可提供1毫克的entecavir劑量。

## 4 禁忌

## 無

## 5 驚語與注意事項

### 5.1 B型肝炎的嚴重急性惡化

曾有患者停止抗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患者的肝功能。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及B型肝炎病毒的患者**
尚未評估使用BARACLUDE於同時感染HIV/HBV且未同時接受有效的HIV治療之患者身上。目前的臨床經驗告訴我們，若在接受治療的HIV (人類免疫不全病毒)感染患者身上，使用BARACLUDE以治療其慢性B型肝炎病毒感染，則可能促使其發展出對HIV核殼反轉錄酶抑制劑之抗藥性[請見**感染生物學(12.4)**]。因此，並不建議使用BARACLUDE，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的患者。在開始進行BARACLUDE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BARACLUDE)，或合併使用抗反轉錄酶毒劑，均會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急性患者。可能的危險因子包括肥胖與過長的核糖核苷酸類藥物暴露。使用核苷酸類似物抑制劑於已知有任何肝病風險因子的患者時，應特別小心；不過，在不具已知風險因子的患者中，亦曾發生上述病症。

乳酸酸血症與BARACLUDE的使用關係曾被通報，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患者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患者(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BARACLUDE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**警告語與注意事項(5.1)**]
- 乳酸酸血症及併發脂肪變性的嚴重肝腫大[請見**警告語與注意事項(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

副作用的評估乃是根據四個臨床試驗(AI463014、AI463022、AI463026與AI463027)，其中包含1720名接受BARACLUDE 0.5 mg/d (n = 679)、BARACLUDE 1 mg/d (n = 183)與lamivudine (n = 868)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/AI463027試驗中，接受BARACLUDE治療的患者治療期中位數為63週，接受lamivudine治療者為63週；在AI463026與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與lamivudine的安全性差不多。

接受BARACLUDE治療的受試者最常見，不論其嚴重程度(23%)，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治療的患者和4%接受lamivudine治療的患者因為副作用或實驗室檢驗結果異常而停止治療。

表列出比較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。

身體系統/不良反應*	未曾用接受核苷抑制劑治療 <sup>†</sup>		Lamivudine治療無效 <sup>‡</sup>	
	BARACLUDE 0.5 mg n=679	Lamivudine 100 mg n=688	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%
<b>胃腸</b>				
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
<b>一般</b>				
疲倦	1%	1%	3%	3%
<b>神經系統</b>				
頭痛	2%	2%	4%	1%
頭暈	<1%	<1%	0	1%
嗜睡	<1%	<1%	0	0
<b>精神障礙</b>				
失眠	<1%	<1%	0	<1%
* 可能包括、很可能、確定或不知道是否與治療有關之副作用。				
<sup>†</sup> 包括A163022和AI463027試驗。				
<sup>‡</sup> 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患者中，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，擱選於治療期間內，治療後出現的實驗室檢測異常，頻率如下。

檢驗	未曾用接受核苷抑制劑治療 <sup>†</sup>		Lamivudine治療無效 <sup>‡</sup>	
	BARACLUDE 0.5 mg n=679	Lamivudine 100 mg n=688	BARACLUDE 1 mg n=183	Lamivudine 100 mg n=190
任何3至4級檢驗異常*	35%	36%	37%	45%
ALT值> 10 x ULN且> 2 x基準值	2%	4%	2%	1%
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 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%
血糖 <sup>†</sup>	4%	3%	4%	6%
尿酸 <sup>†</sup>	9%	10%	9%	6%
血小便< 50,000/mm3	<1%	<1%	<1%	<1%

\* 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基準值以外，所有的參數值從基準值惡化到第三級或第四級。

<sup>†</sup> AI463022和AI463027試驗。

<sup>‡</sup> 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患者中，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。

<sup>†</sup> 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。

<sup>\*</sup> 等級3 = 3+，大量，≥ 500 mg/dL；等級4 = 4+，顯著的，重度。

<sup>†</sup> 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倍基準濃度，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<sub>10</sub>/mL，而後者發生在ALT升高之前或同時。在治療期間應定期監測肝功能。

### 停止治療後肝炎惡化

在第三期臨床試驗中，有一次族群(subset)患者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(基準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治療無效的患者有資格停止治療的人數更少，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BARACLUDE，停止治療後肝炎突發的比率會更高。(也請見【**警告語與注意事項(5.1)**】)。

	ALT值升高> 10 x ULN且> 2 x參考值*	
	BARACLUDE	Lamivudine
未曾用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
<sup>*</sup> 參考值為基準濃度最小值或前次結束治療的測量值。接受BARACLUDE治療的患者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)的成人患者中，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，任何嚴重度的不良反應，不管其真正造成之原因，為過飽水腫(16%)、腹水(15%)、發燒(14%)、肝性腦病徵(10%)以及上呼吸道感染(10%)。未於第三期但於48週期間會觀察到的肝臟不良反應包括血中中硬脂酸濃度下降(2%)以及腎功能衰竭(< 1%)。

相較於臨床尚具代償能力受試者之比率，在罹患肝臟功能代償不全患者，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，應密切監測患者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%)於治療的前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、肝昏迷候群以及上消化道出血。在48週期間，接受BARACLUDE治療的受試者罹患真菌(HCO)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，兩治療組內均未受試者於接受治療期間出現肝臟發炎的現象 (ALT > 2 x 基準值且 > 10 x 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5.0 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)者所得到的安全性資料十分相近；此結果並非與HBV感染之受試者相近[請見**警告語與注意事項(6.2)**]。

### 接受肝臟移植者

在一項開放性、肝臟移植後試驗中接受BARACLUDE治療的65位受試者中[請見**用於特殊族群(8.6)**]，不良事件的頻率和性質與肝臟移植患者的預期情況以及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BARACLUDE治療，並接受治療時間中位數為72週。在接受BARACLUDE治療的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頭痛、皮膚事件、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暴露量的因果關係。
**免疫系統疾病**：類過敏性反應。
**代謝與營養異常**：乳酸酸血症。
**肝臟疾病**：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若與會降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BARACLUDE與此類藥物併用時，應密切監測患者有無不良反應。

### 8 用於特殊族群

#### 8.1 懷孕

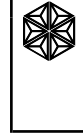
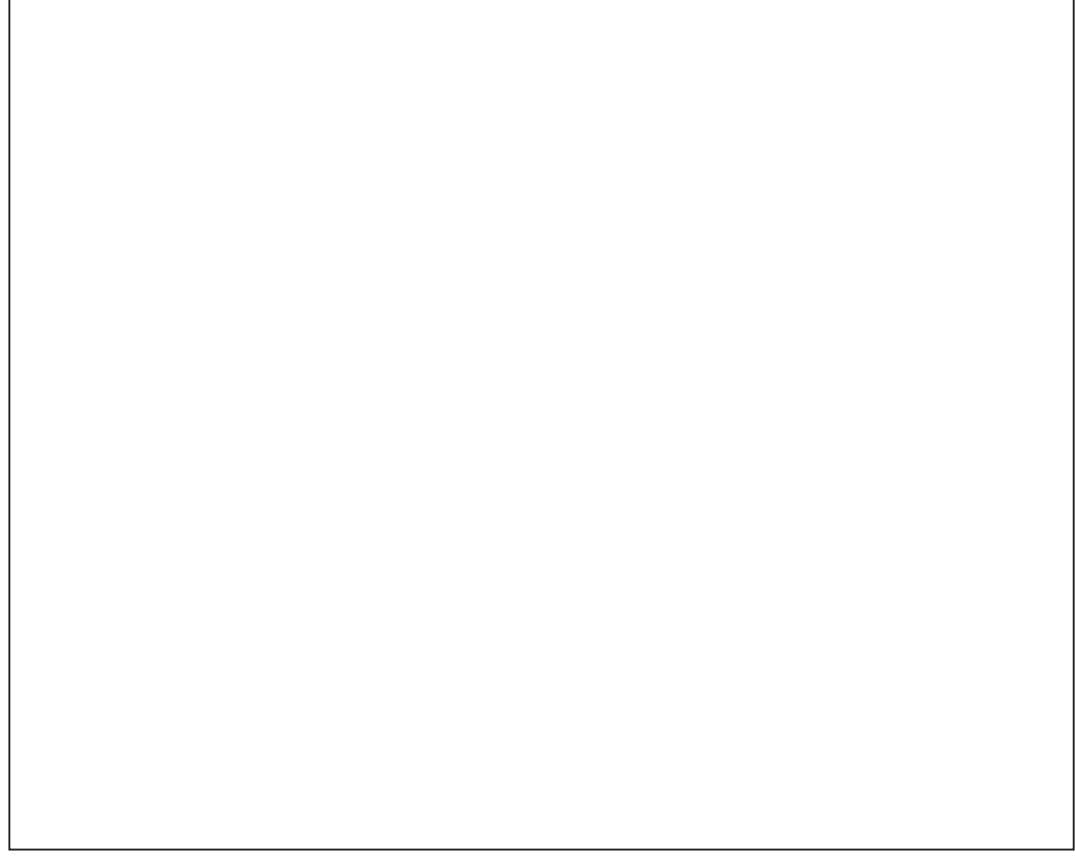
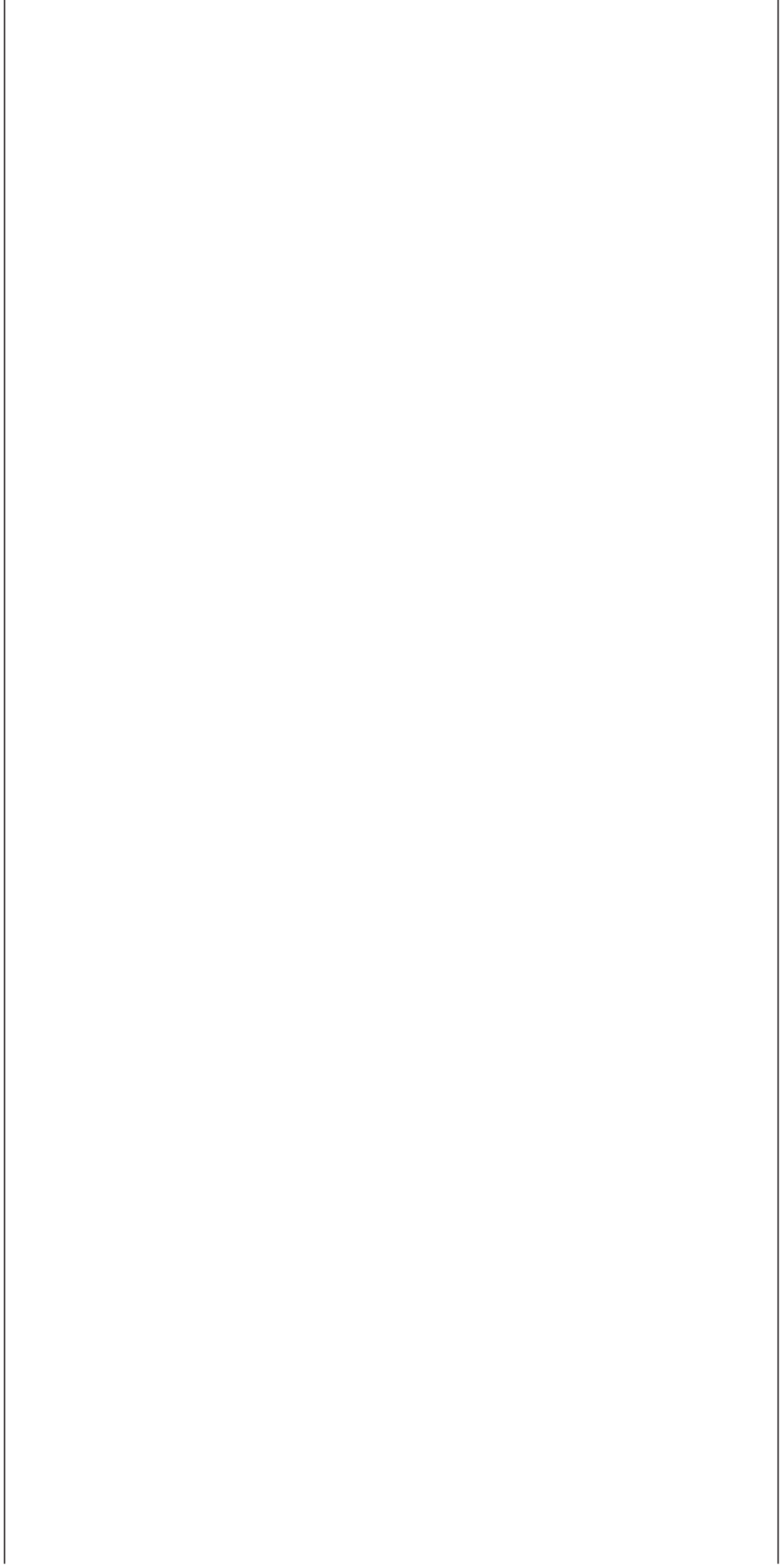
#### 懷孕用藥分級C級

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，並無胚胎一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、胚胎一胎兒毒性(吸收、胎兒體重較輕、尾巴與椎椎畸形、骨化減少(脊椎、胸骨節與肋骨)、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，觀察到胚胎一胎兒毒性(吸收)、骨化減少(舌骨)、第13肋骨的生發生率增加。在出生時與出生後的試驗中，當大胎之entecavir口服暴露劑量高於人體的9





Bristol Myers Squibb

**grafimed**  
ARTWORK PROVIDER

Phone contact: +39 06 87934270  
e-mail contact: artwork@grafimed.it  
www.grafimed.it

Live Text:	<input checked="" type="checkbox"/> Yes / <input type="checkbox"/> No	Production Site:	Anagni
Country:	TW	CTM:	Parisi Emiliano
Product Name:	LFT BARACLUDE TAB	Printing Colours:	Pantone 185
Product Code:	1320925A3	Technical Colours:	
Barcode Type:	2/5 (5556)		
Format/Dimension:	670 x 320 (90 x 45) .mm		
Font Size Text:	7 pt		
Min. Font Size Text:	7 pt		
Line Space:	8 pt (2.8 mm)		
Proof No.:	2		
	17.01.2017		
	Pollutri		
	Pag. 1/2		



者的AUC比年輕受試者大29.3%。老年人与年轻人之間很大的不同很可能是腎功能的差別造成的。BARACLUDE的劑量調整依據該患者是否具腎功能，而不是年齡[請見*用法用量*(2.2)]。

兒童：已針對未接受核苷抑制劑治療、但接受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。對於接受entecavir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		
	未接受核苷抑制劑治療 <sup>a</sup>	曾接受lamivudine治療 <sup>b</sup>
	<b>n=24</b>	<b>n=19</b>
C <sub>max</sub> (ng/mL) (CV%)	6.31 (30)	14.48 (31)
AUC <sub>(0–24)</sub> (ng·h/mL) (CV%)	18.33 (27)	38.58 (26)
C <sub>min</sub> (ng/mL) (CV%)	0.28 (22)	0.47 (23)
<sup>a</sup> 受試者服用0.015 mg/kg每日一次的劑量，最高達0.5 mg。		
<sup>b</sup> 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患者(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)治療的患者，給予entecavir 1 mg單劑量之後，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			
	基線肌酐清除率(mL/min)			
	未受損	輕度受損	中度受損	嚴重受損
	<b>&gt;80</b>	<b>&gt;50–80</b>	<b>30–50</b>	<b>&lt;30</b>
	n=6	n=6	n=6	n=6
C <sub>max</sub> (ng/mL) (CV%)	8.1 (30.7)	10.4 (37.2)	10.5 (22.7)	15.3 (33.8)
AUC <sub>0–24</sub> (ng·h/mL) (CV)	27.9 (25.6)	51.5 (28.2)	69.5 (22.7)	145.7 (31.5)
CLR (mL/min)	383.2 (101.8)	197.9 (78.1)	135.6 (31.6)	40.3 (10.1)
CLD (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)
<sup>a</sup> 血液透析後立即給藥				
CLR =腎臟 clearance；CLT/F =擬似口服藥 clearance。				

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用於中度肝功能不全(Child-Turcotte-Pugh B級或C級)成人患者(無慢性B型肝炎病毒感染)的藥動學，已在未投予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患者與健康的對照組受試者中相似，因此肝功能不全患者無須調整BARACLUDE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*：BARACLUDE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。這些患者的entecavir暴露量增加乃是腎功能改善造成的。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[請見用於*特殊族群*(8.2)]。

**藥物交互作用**

曾在離外及活體內試驗評估entecavir的代謝。Entecavir不是細胞色素P450 (CYP450)酶系統的底質、抑制劑或誘發劑。Entecavir在大約比人體暴露量10,000倍濃度下，對人的主要CYP450酵素1A2、2C9、2C19、2D6、3A4、2B6和E1均無抑制作用。Entecavir在大約比人體濃度高340倍濃度下，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、抑制或誘發的CYP450酶系統藥物不會影響entecavir的藥動學。同樣地，CYP受體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與同時投予藥物的穩定狀態藥動學都沒有改變與lamivudine、adefovir dipivoxil及tenofovir disoproxil fumarate。[請見*藥物交互作用*(7)]

## 12.4 藥物學

**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鹽形式，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)從前基因體使核糖核酸(messenger RNA)反轉錄複製entecavir，和(3) HBV正股DNA的合成。三磷酸entecavir是細胞DNA聚合酶α、β、δ及拉鏈體DNA聚合酶的弱抑制劑，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<sub>50</sub>)可抑制HBV DNA的合成。Entecavir抑制lamivudine抗藥性HBV (rtL180M、rtM204V)之EC<sub>50</sub>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BARACLUDE可能減少BARACLUDE對HBV的抗病毒毒性。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[entecavir (1mg) Cmax]時，不會拮抗這六種NRTIs或entricabine對HIV的細胞培養抗病毒毒性。

## 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對來自實驗室或临床上第一型HIV(HIV-1)分離株之複製活性，所得到的EC<sub>50</sub>值介於0.026至>10 μM之間；檢驗中發現的病毒量越低，會觀察到較低的EC<sub>50</sub>值。在細胞培養中發現，在微擾其濃度的條件下對具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變異株不具有敏感性。

## 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的表現受性降低了8 – 30倍。Entecavir表現受性進一步的降低(> 70倍)需要HBV反轉錄酶有原性lamivudine抗藥性胺基酸取代(rtM204I/V含或不含rtL180M)，另外還需要至rtT184、rtS202或rtM250殘基有取代，或聯合這些取代伴有或伴冇rtI169I取代。

## 臨床試驗

*病毒受核苷抑制劑治療的患者*：於未接受核苷抑制劑治療的562名以BARACLUDE治療96週的受試者中，針對其可評估的樣本(>300 copies/mL血清HBV DNA)進行基因型評估(AI463022、AI463027具長期追蹤試驗AI463001)。在96週時，在2名受試者(2/562 = <1%)的HBV中選出出現rtS202G加上rtM204V/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/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表現受性降低)。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B型肝炎病毒DNA<0.7 MEq/mL (約7 x 10<sup>6</sup> 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142位進入長期追蹤試驗的受試者中，共有141位HBeAg陽性受試者進入長期追蹤試驗，並接受entecavir抗藥性的評估。在192位進入長期追蹤試驗的受試者中，在144週、192週、與240週時(包括投藥結果)，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主要分離株的基因型，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(出現在rtM204V與rtL180M取代下)，分別為0.2%、0.5%、1.2%、1.2%與1.2%。

*Lamivudine治療無效的患者*：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96週時，rtM204I/V (含或不含rtL180M)、rtL80V或rtV173L/M胺基酸取代且未rtS202、rtT184或rtM250，含或不含rtI169變化的抗藥物出現於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/mL。其中4名受試者的HBV在基基時具有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<sub>50</sub>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抗藥性相關取代的累積百分比在(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/T/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位在基基曾出現rtT184S取代。在基基時之B型肝炎病毒感染出現rtA181取代的7位受試者中，有2位在基基時，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。

### 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rtM204I/V含或不含rtL180M之HBV複製的作用比抑制同樣複製的作用弱至30倍。與lamivudine和telbivudine抗藥性相關的rtM204I/V含或不含rtL180M、rtL80I/V或rtV173L、同種複製對entecavir表現敏感性下降。在臨床試驗中尚未證實entecavir在對抗病毒adefovir抗藥性相關的HBV取代的療效。從lamivudine治療無效，用entecavir治療也失敗之患者得到的HBV分離株在體外對adefovir有敏感性，但對lamivudine仍有抗性。出現與adefovir抗藥性相關取代之重組HBV基因體，不論是enRN23T突或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 致毒性、致突變性、生殖力受損**

### 致毒性

對小鼠和大鼠進行entecavir的長期口服致毒性試驗，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的致毒性結果是陽性。

在小鼠、雄大鼠和雌小鼠在暴露量相當於人體暴露量的3倍和40倍時，肺腺癌的發生率增加。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。雄小鼠的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，肺腺癌和肺癌的聯合發生率增加。在肺腺癌發生之前，肺腺癌會先增生，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腺癌可能與特殊事件這個概念。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，肝腺癌和肝癌的聯合發生率也會增加。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，雄大鼠在暴露量相當於人體暴露量的24倍時，肝細胞腺癌的發生率增加；腺癌和癌瘤的聯合發生率也會增加。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，會誘發強神經膠質瘤。雌大鼠在暴露量相當於人體暴露量的4倍時，會發生皮膚纖維瘤。

這些癌瘤類動物致毒性研究的觀察結果能否預測人體反應仍未可知。

### 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-I試驗並突變測試、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在大鼠口服喉嚨和口服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。在薩盧目動物狗狗的陰性試驗中，在達到或超過人體暴露量35倍時，可觀察到睪丸組織精密的退化，睪丸則沒有明顯的萎丸變化。

## 14臨床試驗

### 14.1 成人中的結果

#### 第48週

BARACLUDE在成人中的安全性與療效曾在二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型肝炎患者(血清HBeAg陽性至少六個月)。受試者的ALT值在兩端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位原發性HBV肝臟功能代償不全的肝病患者之試驗以及一個針對68位合併感染HBV與HIV受試者的試驗亦進行BARACLUDE的安全性與療效評估。

**未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人被隨機分配)未接受核苷抑制劑治療、肝臟尚具代償能力、血中可检测到HBeAg的慢性B型肝炎病毒感染受試者，比較BARACLUDE 0.5 mg每日一次和lamivudine 100 mg每日一次治療至少52週的療效。患者的平均年齡為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。患者在基線Knodell壞死發炎指數的平均值為7.8，以Roche COBAS Amplicor® PCR檢測測得血清HBV DNA的平均值為9.66 log<sub>10</sub> copies/mL、血清ALT值的平均值為143 ULN。在89%患者收集到成對且適當的肝組織切片樣本。

*HBeAg陽性(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BARACLUDE 0.5 mg每日一次和lamivudine 100 mg每日一次治療至少52週的療效。患者的平均年齡為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。患者在基線Knodell壞死發炎指數的平均值為7.8，以Roche COBAS Amplicor PCR檢測測得血清HBV DNA的平均值為7.58 log<sub>10</sub> copies/mL、血清ALT值的平均值為142 ULN。在88%患者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，BARACLUDE的療效都比lamivudine好。組織學改善和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患者第48週時組織學改善和Ishak纖維化計分的變化				
	AI463022試驗(HBeAg陽性)		AI463027試驗(HBeAg陰性)	
	BARACLUDE 0.5 mg n=314 <sup>a</sup>	Lamivudine 100 mg n=314 <sup>a</sup>	BARACLUDE 0.5 mg n=296 <sup>a</sup>	Lamivudine 100 mg n=287 <sup>a</sup>
<b>組織學改善(Knodell指數)</b>				
改善 <sup>b</sup>	72%	62%	70%	61%
無改善	21%	24%	19%	26%
<b>Ishak纖維化計分</b>				
改善 <sup>c</sup>	39%	35%	36%	38%
無變化	46%	40%	41%	34%
惡化 <sup>c</sup>	8%	10%	12%	15%
遺失第48週組織切片	7%	14%	10%	13%
<sup>a</sup> 有可評估的基線組織學的患者(基線Knodell壞死發炎指數≥2)。				
<sup>b</sup> Knodell壞死發炎指數比基線降低≥2分，而且Knodell纖維化計分未惡化。				
<sup>c</sup> 以Ishak纖維化計分來說，改善=比基線降低≥1分，惡化=比基線升高≥1分。				

表9：AI463022與AI463027試驗中，未曾接受核苷抑制劑治療的患者第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)	
	BARACLUDE 0.5 mg n=354	Lamivudine 100 mg n=355	BARACLUDE 0.5 mg n=325	Lamivudine 100 mg n=313
<b>B型肝炎病毒去氧核糖核酸(HBV DNA)<sup>a</sup></b>				
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 <sub>10</sub> copies/mL)	-6.86	-5.39	-5.04	-4.53
ALT值正常化(≤1 x ULN)	68%	60%	78%	71%
<b>HBeAg血清轉陰</b>				
<sup>a</sup> Roche COBAS Amplicor PCR檢測法[最低定量濃度(LLQ= 300 copies/mL)]。	21%	18%	NA	NA

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BARACLUDE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的患者進入研究時，或者改用BARACLUDE 1 mg每日一次(既無清洗期，亦無無疊期)，或者繼續接受lamivudine 100 mg每日一次治療至少52週。患者的平均年齡為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。先期lamivudine治療期的平均值是2.7年，研究性線性探針檢測(ine probe assay)顯示，85%的患者在基線已具有lamivudine抗藥性突變。患者在基線Knodell壞死發炎指數的平均值為6.5，以Roche COBAS Amplicor PCR檢測測得血清HBV DNA的平均值為9.36 log<sub>10</sub> copies/mL、血清ALT值的平均值為128 ULN。在87%患者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，BARACLUDE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治療無效的患者第48週的組織學改善和Ishak纖維化計分變化**

表10：AI463026試驗中，Lamivudine治療無效的患者第48週的組織學改善和Ishak纖維化計分變化			
	BARACLUDE 1 mg n=124 <sup>a</sup>	Lamivudine 100 mg n=116 <sup>a</sup>	
<b>組織學改善(Knodell指數)</b>			
改善 <sup>b</sup>	55%	28%	
無改善	34%	57%	
<b>Ishak纖維化計分</b>			
改善 <sup>c</sup>	34%	16%	
無變化	44%	42%	
惡化 <sup>c</sup>	11%	26%	
遺失第48週組織切片	11%	16%	
<sup>a</sup> 有可評估的基線組織學的患者(基線Knodell壞死發炎指數≥2)。			
<sup>b</sup> Knodell壞死發炎指數比基線降低≥2分，而且Knodell纖維化計分未惡化。			
<sup>c</sup> 以Ishak纖維化計分來說，改善=比基線降低≥1分，惡化=比基線升高≥1分。			

**表11：AI463026試驗中，Lamivudine治療無效的患者第48週的特定病毒學、生化及血清學指標**

表11：AI463026試驗中，Lamivudine治療無效的患者第48週的特定病毒學、生化及血清學指標			
	BARACLUDE 1 mg n=141	Lamivudine 100 mg n=145	
<b>HBV DNA<sup>a</sup></b>			
檢測不到的比例(< 300 copies/mL)	19%	1%	
從基線值變化的平均值(log <sub>10</sub> copies/mL)	-5.11	-0.48	
ALT值正常化(≤1 x ULN)	61%	15%	
<b>HBeAg血清轉化</b>			
<sup>a</sup> Roche COBAS Amplicor PCR檢測法[LOQ = 300 copies/mL]。	8%	3%	

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)的成人患者中，比較BARACLUDE 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。基基時，以PCR測量受試者的平均血清HBV DNA為7.83 log<sub>10</sub> copies/mL，且平均ALT值為100 ULN，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**

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 <sup>a</sup>	Adefovir Dipivoxil 10 mg n=91 <sup>a</sup>
<b>B型肝炎病毒去氧核糖核酸(HBV DNA)<sup>a</sup></b>				
檢測不到的比例(< 300 copies/mL)	49% <sup>b</sup>	16%	57%	20%
從基線起算，變化量的平均值(log <sub>10</sub> copies/mL)	-4.48 <sup>b</sup>	-3.40	-4.66	-3.90
<b>CTP分數降低或改善<sup>b</sup></b>	66%	71%	61%	67%
終末期肝病模型(MELD)分數	-2.0	-0.9	-2.6	-1.7
從基線起算，變化量的平均值 <sup>b</sup>				
<b>HBsAg消失</b>	1%	0	5%	0
正常化 <sup>c</sup> ：				
ALT值(≤1 x ULN)	46/78 (59%) <sup>b</sup>	28/71 (39%)	49/78 (63%) <sup>a</sup>	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%)

<sup>a</sup> Roche COBAS Amplicor PCR檢測法[LOQ = 300 copies/mL]。

<sup>b</sup> 定義為CTP分數比基線更低或無變化。

<sup>c</sup> MELD分數的基線平均值；BARACLUDE為17.1，adefovir dipivoxil為15.3。

<sup>d</sup> 分母為在基線時數值異常的病患。

<sup>e</sup> p<0.05