

恩替卡韦颗粒说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警示语

- 有报告患者在停止乙肝抗病毒治疗(包括恩替卡韦)后,发生病情严重急性恶化,HIV和HBV合并感染患者,乳酸性酸中毒伴肝肿大
•HBV合并感染HIV并且没有同时进行高效抗逆转录病毒治疗(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有可能会出现HIV核苷逆转录酶抑制剂耐药。
•有核苷类似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]

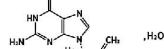
通用名称:恩替卡韦颗粒
英文名称:Entecavir Granules 汉语拼音:Entikawei Keli

[成 分]

本品主要成份为恩替卡韦。

化学名称:2-氨基-9-[1S,3R,4S]-4-羟基-3-羟基-2-亚甲基环戊基]-1,9-二氢-6H-嘌呤-6-酮一水合物。

化学结构式:



分子式:C₁₂H₁₃N₃O₃·H₂O

分子量:295.30

[性 状] 本品为可溶性颗粒,味微甜。

[适 应 症]

恩替卡韦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乙型肝炎的治疗(包括代偿及失代偿期肝病患者)。

也适用于治疗2岁至<18岁慢性HBV感染代偿性肝病的核苷初治儿童患者,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和/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] 患者应在有经验的医生指导下服用恩替卡韦。

口服,将每袋内容物用10~30ml温水溶解后服用。恩替卡韦应空腹服用(餐前或餐后至少2小时)。

[推 荐 制 剂]

成人

口服恩替卡韦,每天一次,每次0.5mg(一袋)。拉米夫定治疗时发生病毒血症或出现拉米夫定耐药突变的患者为每天一次,每次1mg(两袋)。

失代偿期肝病患者,每天一次,每次1mg(两袋)。

儿童

体重32.6kg或以上患者每日剂量应服用恩替卡韦0.5mg,用药剂型可选择颗粒剂、口服溶液剂或片剂,体重大于10kg且小于32.6kg患者应使用颗粒剂或口服溶液剂。恩替卡韦颗粒推荐的每日剂量见表1。

儿童患者的治疗决定应该仔细考虑个体患者的需要,并参考现行儿童治疗指南,包括有价值的基线组织学信息。连续治疗的长期病毒学抑制获益必须权衡延长治疗的风险,包括耐药乙型肝炎病毒的出现。

HBeAg阳性慢性乙型肝炎代偿性肝病儿童患者,治疗前血清ALT升高应该至少持续6个月;HBeAg阴性儿童患者治疗前血清ALT升高至少持续12个月。

表1. 2-18岁(不包括18岁)核苷类药物初治的儿科患者推荐剂量

(取袋恩替卡韦颗粒内容物用温水冲泡溶解至20ml,每日一次推荐剂量如下:)

体重 ^a	每日一次推荐剂量(毫升) ^b
10.0-14.1kg	8
14.2-15.8kg	9
15.9-17.4kg	10
17.5-19.1kg	11
19.2-20.8kg	12
20.9-22.5kg	13
22.6-24.1kg	14
24.2-25.8kg	15
25.9-27.5kg	16
27.6-29.1kg	17
29.2-30.8kg	18
30.9-32.5kg	19
≥32.6kg ^c	20

^a体重应四舍五入到最近的0.1kg

^b体重32.6kg或以上患者每日剂量应服用恩替卡韦0.5mg,用药剂型可选择颗粒剂、口服溶液剂或片剂。

^c儿童患者的治疗持续时间

尚不清楚最佳治疗持续时间。按照现行儿童治疗指南可考虑停止治疗的情况如下:

•HBeAg阳性的患者的治疗应该持续到达HBV DNA不可测水平和HBsAg血清学转换(至少间隔3-6个月的2次连续血清样本HBeAg消失和抗-HBc阳性)后至少12个月或直至HBsAg血清学转换或疗效丧失。停止治疗后应该定期随访血清ALT和HBV DNA水平(参见[注意事项])。

•HBeAg阴性的患者的治疗应该持续至HBsAg血清学转换或有疗效丧失的证据。

肾功能或肝功能损伤(儿童患者中尚未进行药代动力学研究)。

肾功能不全

在肾功能正常的患者中,恩替卡韦的表现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/min的患者[包括接受血液透析或持续性非卧床腹膜透析(CAPD)治疗的患者]应调整用药剂量。口服溶液用药物调整参见口服溶液说明书。在没有口服溶液时,作为替代治疗可通过延长给药间隔来调整剂量,详见表2。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,应该密切监测药物学应答。

表2 肾功能不全患者用法用量

肌酐清除率(ml/min)	恩替卡韦剂量	
	核苷类药物初治患者	拉米夫定治疗失败
≥50	0.5mg每日一次	1mg每日一次
30-49	0.25mg每日一次或0.5mg每48小时一次	0.5mg每日一次
10-29	0.15mg每日一次或0.5mg每72小时一次	0.3mg每日一次或0.5mg每48小时一次
<10	0.05mg每日一次或0.5mg每5-7天一次	0.1mg每日一次或0.5mg每72小时一次

*血液透析当日的血液透析之后应用恩替卡韦。

肝功能不全

肝功能不全患者无需调整用药剂量。

治疗期

关于恩替卡韦的最佳治疗时间,以及与长期的治疗结果的关系,如肝硬化、肝癌等,目前尚未明了。

[不良反应]

a. 安全性概述

在代偿性肝病患者的临床研究中,可能与恩替卡韦相关的常见不同程度不良反应为头痛(9%)、疲劳(6%)、眩晕(4%)和恶心(3%)。恩替卡韦治疗期间与停药后的肝炎急性发作也有报告(见[注意事项]和[选择性不良反应的描述])。

b. 不良反应列表

对不良反应的评价基于4项全球的临床试验:AI463014, AI463022, AI463026, AI463027以及3项在中国进行的临床试验(AI463012, AI463023, AI463056)。在这项研究中,共有2596例慢性乙型肝炎患者入选。在与拉米夫定对照的研究中,恩替卡韦与拉米夫定的不良事件和实验室检查异常情况相似。

在国外进行的研究中,恩替卡韦最常见的不良事件有: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。在该项研究中,分别有1%的恩替卡韦治疗的患者和4%拉米夫定治疗的患者由于不良事件和实验室检测指标异常而退出研究。

根据上市后积累的药物警戒经验以及4项临床研究,对不良反应进行评估,临床研究中,1,720名慢性乙型肝炎患者与失代偿肝病患者进行了双盲恩替卡韦(n=82)或拉米夫定(n=858)治疗研究,研究为期10周。对照研究中,对于恩替卡韦0.5mg/日(167名HBeAg阳性或慢性乙型核苷类药物初治患者,治疗中位时间为53周)、恩替卡韦1.0mg/日(183名拉米夫定耐药患者,治疗中位时间为69周)及拉米夫定三组患者,药品安全性结果(包括实验室检查指标异常)类似。

根据身体系统器官,对于所有可能与恩替卡韦治疗相关的不良反应进行分类。将频率分别定义为非常常见(>1/10);常见(>1/100至<1/10);不常见(>1/1,000至<1/100);罕见(>1/10,000至<1/1,000)。各频率组中的不良反应按照其严重程度以降序排列。

免疫系统: 罕见:类过敏反应

精神/感觉: 常见:失眠

神经系统: 常见:头痛、眩晕、嗜睡

胃肠道: 常见:呕吐、腹泻、恶心、消化不良

肝胆: 常见:氨基转移酶升高

皮肤及皮下组织: 不常见:皮疹、脱发

全身性异常以及用药部位反应: 常见:疲勞

已有乳酸血症报告,此类情况通常与肝炎代偿以及严重疾病或药物使用有关(见[注意事项])。

治疗超过48周,恩替卡韦治疗持续至中位时间96周,未发现任何新的安全问题。

国外临床试验中的不良事件

表3比较了在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临床不良事件作为较为指的。

表3:四项为期数周的恩替卡韦临床研究中,中到重度(2至4级)的临床不良事件*

	核苷初治患者 ^b	拉米夫定治疗失败患者 ^c
全身系统/不良事件	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
任意2-4级不良事件 ^d	15% 18%	22% 23%

肠胃

腹泻 <1% 0

消化不良 <1% <1%

恶心 <1% <1%

呕吐	<1%	<1%	<1%	0
全身	1%	1%	3%	3%
神经系统				
头痛	2%	2%	4%	1%
头晕	<1%	<1%	0	1%
嗜睡	<1%	<1%	0	0
精神/病学				
失眠	<1%	<1%	0	<1%

*包括可能、很可能、相关或不清楚是否与治疗方法相关的不良事件。

^bAI463022和AI463027研究。

^c包括AI463026和AI463014, AI463014研究是一个多国家的、随机双盲的II期研究。该研究在使用拉米夫定治疗复发病程的患者中进行,这些患者或改为每日一次服用三种不同剂量的恩替卡韦(0.1,0.5和1.0mg),或继续每日一次服用100mg拉米夫定,持续52周。

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倍的正常值上限和基线值的2倍时,通常继续用药一段时间,ALT恢复正常,在此之前或同时伴随有病毒载量2对数值的下降。故在用药期间,需定期检测肝功能。

^d选择性不良反应描述

实验室检查指标异常:对核苷类药物初治患者的临床研究中,5%患者的ALT升高超过3倍基线值;不到1%的患者的ALT升高超过2倍基线值,且总胆红素超过2倍正常范围高限(ULN)和2倍基线值。白蛋白水平小于2.5g/dl的患者比例不到1%,2%患者的淀粉酶水平超过3倍基线值,11%患者的脂肪酶水平超过3倍基线值,不到1%患者的血小板小于50,000/mm³。

国外临床试验中的实验室检测指标异常

表4:四项临床试验中使用恩替卡韦和拉米夫定治疗试验中,2年治疗期间急实验室检查异常。

表4: 四项恩替卡韦临床试验中,2年治疗期间急实验室检查异常^a

检测	核苷初治患者 ^b		拉米夫定治疗失败患者 ^c	
	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
任3-4级的实验室检查异常 ^d	35%	36%	37%	45%
ALT>10倍ULN且>2倍基线值	2%	4%	2%	11%
ALT>5.0倍ULN	11%	16%	12%	24%
AST>5.0倍ULN	5%	8%	5%	17%
白蛋白<2.5g/dl	<1%	<1%	0	2%
总胆红素>2.5倍ULN	2%	2%	3%	2%
淀粉酶>2.1倍ULN	2%	2%	3%	3%
脂肪酶>2.1倍ULN	7%	6%	7%	7%
肌酐>3.0倍ULN	0	0	0	0
确诊肝酶增高≥0.5mg/dl	1%	1%	2%	1%
高血糖症,空腹血糖>250mg/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治疗期间,除蛋白白(<2.5g/dl),肌酐增高≥0.5mg/dl, ALT>10倍ULN和>2倍基线水平以外所有指标较基线值变差达3级或4级

^bAI463022和AI463027研究。

^c包括AI463026和AI463014, AI463014研究是一个多国家的、随机双盲的II期研究。该研究在使用拉米夫定治疗复发病毒感染的患者中进行,这些患者或改为每日一次服用三种不同剂量的恩替卡韦(0.1,0.5和1.0mg),或继续每日一次服用100mg拉米夫定,持续52周。

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倍的正常值上限和基线值的2倍时,通常继续用药一段时间,ALT恢复正常,在治疗期间急实验室检查异常。

表4: 四项恩替卡韦临床试验中,核苷类药物初治患者在停药后随访期发生的肝炎恶化

表5:在AI463022、AI463027和AI463026研究中,核苷类药物初治患者在停药后随访期发生的肝炎恶化

ALT增高大于10倍正常值上限和大于2倍参考值^a的患者

恩替卡韦 拉米夫定

核苷类药物初治	4/174 (2%)	13/147 (9%)
HBeAg阳性	24/302 (8%)	30/270 (11%)
HBeAg阴性	6/52 (12%)	0/16

^a参考值是指基线或停药时最后一次检测值中的最小值。停药后恶化的中位时间对于恩替卡韦治疗的患者为23周,而对于拉米夫定治疗的患者为10周。

临床试验中,只有患者达到预定应答反应时,才终止恩替卡韦治疗。所以如果不考虑应答反应即终止治疗,治疗后ALT恶化的比例会更高。

^b儿童患者

基于2项进行中的慢性乙型肝炎治疗2岁至<18岁儿童患者的临床研究,1项二期药代动力学研究(AI463028)和一项三期研究(研究#AI63189),获得恩替卡韦治疗儿童患者的的安全性数据。这项研究提供了195名HBeAg阳性核苷类药物初治患者的应用恩替卡韦的治疗经验,中位持续时间为99周。应用恩替卡韦治疗儿童受试者中所观察到的不良反应与成人恩替卡韦治疗研究中观察到的一致。

^c其他特殊人群

对于代偿性肝病患者的经验证,采用非盲随机对比试验,对恩替卡韦在失代偿性肝病患者中的安全性进行评估。该研究中,患者接受1mg/日的恩替卡韦(n=102)或者10mg/日的阿德福韦酯(n=89) [研究编号048号]。除了不良反应外,接受治疗恩替卡韦治疗在48周的患者中发现了一项新的不良反应(血液碳酸氢盐的降低)(2%)。

研究中,累积死亡率为23/(23/102),死亡原因一般与肝脏相关,与该人群的预期死亡原因一致。研究中肝细胞坏死(HCC)的累积发生率为1.2%(12/102)。严重不良事件一般与肝脏相关。研究中的累积发生频率为69%。基线CTP评分高的患者发展成严重不良反应的风险更高(见[注意事项])。

实验室检查指标异常:恩替卡韦在失代偿性肝病患者的48周治疗中,未见患者发生ALT升高超过10倍ULN和2倍基线值,1%患者的ALT升高超过2倍基线值并伴有总胆红素超过2倍ULN和2倍基线值。30%患者的白蛋白水平小于2.5g/dl,10%患者脂肪酶水平超过3倍基线值,20%患者血小板小于50,000/mm³。

对于合并感染HIV的患者,在数量有限的使用拉米夫定HAART(高活性抗逆转录病毒治疗)治疗的HIV/HBV合并感染患者中,恩替卡韦的安全性与仅感染HIV患者(^f注意事项)中的安全性相似。

性别/年龄: 恩替卡韦的安全性未显示与性别(临床研究中约25%女性)或年龄(约5%患者的年龄超过65岁)相关的明显差异。

疑似不良反应的报告:药品获批后的疑似不良反应报告具有重要作用。不良反应报告有利于药品获益/风险平衡的持续监测。要求医护人员报告所有疑似不良反应。

合并感染HIV和HBV

AI463038双盲研究中观察到,HBV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[注意事项])。

肝移植受体患者

在一項开放性的肝移植后试验中,65名受试者接受了恩替卡韦治疗,其中,不良事件的频率和性质与接受肝移植的患者中预期的反应和恩替卡韦的已知的安全特征一致。

失代偿性肝病

研究AI463048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代偿的患者(定义为Child-Turcotte-Pugh (CTP)评分≤7分(或以上的)慢性HIV感染成人受试者)。在102名接受恩替卡韦的受试者中,不论与研究药物的因果关系,48周治疗后观察到的最常见不良事件包括外周性水肿(16%),腹水(15%),发热(14%),肝性脑病(10%)和上呼吸道感染(10%)。表2中未列出的48周内观察到的临床不良反应包括碳酸氢盐下降(2%)和肾功能衰竭(<1%)。

102名经恩替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(恩替卡韦组中11名(11%)以及89名经阿德福韦酯组中11名(13%))发生在确认的血清转氨酶升高(SGPT

免疫系统失调：类过敏反应。

皮肤和皮下组织的不良反应：脱发、皮疹。

代谢及营养障碍：有乳酸酸中毒报道，多和肝功能失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酸中毒的风险较高。

肝胆系统异常：氨基转移酶升高。

【禁忌】 对恩替卡韦或制剂中任何成份过敏者禁用。

【注意事项】

警语

1.乙型肝炎严重急性恶化

有报告患者在停止乙肝抗病毒治疗（包括恩替卡韦）后，发生病情严重急性加剧。对停止乙肝抗病毒治疗的患者，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HIV合并HIV感染且未接受有效的HIV治疗的患者中评价恩替卡韦。有限的临床经验提示，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核苷逆转录酶抑制剂的耐药。因此，不建议HIV合并感染HIV且未接受高效抗逆转录病毒治疗（HAA RT）的患者使用恩替卡韦。开始恩替卡韦治疗前，应该检测所有患者的HIV抗体。尚未进行恩替卡韦治疗HIV感染的研究，因此，不建议将恩替卡韦用于抗HIV治疗。

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使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药物治疗肝炎疾病时，均应特别注意；然而，此类事件也曾发生在不存在这些危险因素的患者中。

接受恩替卡韦治疗的患者，有乳酸中毒报道。多和肝肿大伴脂肪变性伴随严重疾病或药物暴露相关。肝功能失代偿患者乳酸中毒的风险较高。如果有临床实验室检查结果提示其发生了乳酸性酸中毒或明显的肝脏毒性（可能包括肝肿大和脂肪变性，甚至氨基转移酶未见明显升高）时，应暂停服用恩替卡韦。

注意事项

肾功能不全的患者

肌酐清除率<50mL/min,包括血液透析或CAPD的患者，建议调整恩替卡韦的给药剂量（见【用法用量】）。

肝移植受体患者

恩替卡韦治疗肝移植受体的安全性和有效性尚不清楚。如果认为肝移植受体需要接受恩替卡韦治疗，其曾经或正在接受可能影响肾功能的免疫抑制剂，如：环孢素或他克莫司的治疗，应在恩替卡韦给药前及给药过程中严密监测肾功能。（见【药代动力学】）

耐药性和拉米夫定治疗失败者的特别注意事项

HBV聚合酶的拉米夫定耐药位点突变可能导致耐药突变，包括恩替卡韦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就存在恩替卡韦耐药的风险高于无拉米夫定耐药患者。在拉米夫定治疗失败研究中，恩替卡韦治疗1, 2, 3, 4和5年后，恩替卡韦基因型耐药的累积发生率分别为6%，15%，36%，47%和51%。

儿童患者

基线HBV DNA>8.01log₁₀ IU/ml的儿童患者中观察到的病毒学应答率（HBV DNA<50 IU/ml）较低。只有当潜在状态过于对儿童的风险（例如耐药）时，这些患者才应使用恩替卡韦。因为有些儿童患者可能需要长期、甚至终生治疗慢性乙型肝炎，要考虑到恩替卡韦对未来发展治疗的影响。

患者须知

患者应在此的指导下服用恩替卡韦，并告知医生任何新出现的症状及合并用药情况。应告知患者如果停药有时会出现在肝脏病情加重，所以应在医生的指导下改变治疗方法。

患者在开始恩替卡韦治疗前，需要进行HIV抗体的检测。应告知患者如果感染了HIV而未接受有效的HIV药物治疗，恩替卡韦可能会增加对HIV药物治疗的机会。

使用恩替卡韦治疗并不能降低经性接触或污染血源传播HIV的危险性。因此，需要采取适当的防护措施。

若内包装开封或破损，请勿使用。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

恩替卡韦对妊娠妇女影响的研究尚不充分。只有当对胎儿潜在的风险利益作出充分的权衡后，方可使用恩替卡韦。

目前尚无资料提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。

恩替卡韦可从大鼠乳汁分泌。但人乳中是否有分泌仍不清楚，所以不推荐服用恩替卡韦的母亲哺乳。

【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对恩替卡韦的应用有何不同。其他的临床试验报告也未发现老年患者与年轻患者之间的不同。

恩替卡韦主要由肾脏排泄，在肾功能损伤的患者中，可能发生毒性的风险性更高。因为老年患者多数肾功能有所下降，因此应注意药物剂量的选择，并监测肾功能。

【药物相互作用】

体内和体外试验评价了恩替卡韦的代谢情况。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。在浓度达到人体内浓度约10000倍时，恩替卡韦不抑制任何主要的人CYP450酶：1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, 2B6和2E1，在浓度达到人体内浓度约340倍时，恩替卡韦不诱导人CYP450酶；1A2, 2C9, 2C19, 3A4, 3A5和2B6，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药代动力学没有影响。而且，同时服用恩替卡韦对已知的CYP底物的药代动力学也没有影响。

研究恩替卡韦与拉米夫定、阿德福韦和替诺福韦的相互作用时，发现恩替卡韦与其相互作用药物的稳态药代动力学几乎没有改变。

由于恩替卡韦主要通过肾脏清除，服用降低肾功能或竞争性通过主动肾小球分泌的药物的同时，服用恩替卡韦可能增加这两个药物的血药浓度。同时服用恩替卡韦与拉米夫定、阿德福韦、替诺福韦不会引起明显的药效相互作用。同时服用恩替卡韦与其他通过肾脏清除或已知影响肾功能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要密切监测不良反应的发生。

儿童患者

仅在成人中进行了药物相互作用研究。

【药物过量】

目前尚无使用恩替卡韦过量的相关报道。在健康人群中单次给药达40mg或连续14天多次给药20mg/天后，未观察到不良事件发生的增多。如果发生药物过量，须监测患者的毒性指标，必要时进行标准支持疗法。

单次给药1mg恩替卡韦后，4个小时的血液透析可清除约13%的恩替卡韦。

【药理毒理】

药理作用

微生物学

作用机制

本品为鸟嘌呤核苷类似物，对乙型肝炎病毒(HBV)多聚酶具有抑制作用。它能够通过磷酸化成为具有活性的二磷酸盐，三磷酸盐在细胞内的半衰期为15小时。通过与HBV多聚酶的天然底物三磷酸脱氧鸟嘌呤核苷竞争，恩替卡韦三磷酸盐能抑制病毒多聚酶(反转录酶)的所有三种活性：(1)HBV多聚酶的启动；(2)前基因组mRNA逆转录负链的形成；(3)HBV DNA正链的形成。恩替卡韦三磷酸盐对细胞的 α 、 β 、SDNA多聚酶和线粒体DNA多聚酶抑制作用较弱，K_i值为18至大于160μM。

抗病毒活性：

在转染了野生型乙型肝炎病毒的人类1E9G2细胞中，恩替卡韦抑制50%病毒DNA合成所需浓度(E₅₀)为0.0041μM，恩替卡韦对拉米夫定耐药病毒株(rtL180M, rtM204V)的E₅₀中位值是0.026μM(范围0.01至0.059μM)。

在HBV体外联合应用分析中，发现在大范围浓度内阿巴卡韦，去羟肌苷，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活性均无拮抗作用。在外体HBV抗病毒分析中，恩替卡韦在微摩尔浓度时，对这六种核苷类逆转录抑制剂(NRTI)或恩替卡韦的抗HBV作用仍然没有影响。

抗HIV病毒活性：

全面分析恩替卡韦对一组实验室分离毒株以及临床分离的I型人类免疫缺陷病毒(HIV-1)的抑制活性。在不同细胞及实验条件下获得的E₅₀值范围是0.026到>10μM；当病毒水平降低时观察到更低的E₅₀值。在细胞培养中，恩替卡韦在微摩尔浓度水平时可选择出HIV逆转录酶的M184V位点置换，在恩替卡韦高浓度水平时证实了抑制作用。含M184V位点置换的HIV变异株对恩替卡韦失去敏感性。

耐药性

细胞培养

位于逆转录酶区的rtM204I/V和rtL180M位点置换的拉米夫定耐药株(LVD)对恩替卡韦的敏感性较rtL180M位点降低了8倍。合并额外恩替卡韦耐药基因型氨基酸rtT184, rtS202或rtM250位点改变的，在细胞培养后发现，对恩替卡韦的敏感性降低。合并额外(rtT184A,C,F,I,L,M,S;rtS202 C,G或I;和/或rtM250 I,V)位点置换的临床分离株与野型相比，对恩替卡韦的敏感性进一步降低了16至74倍。单独出现(rtT184, rtS202和rtM250)恩替卡韦耐药位点置换的病毒株对恩替卡韦的敏感性仅有适度影响，在超过10例没有拉米夫定耐药位点置换的患者中未观察到敏感性减弱。细胞培养中发现，耐药性是通过改变HBV逆转录酶减少竞争结合而介导的，耐药的HBV复制能力减弱。

临床研究

临床研究中对初始接受恩替卡韦0.5mg(核苷初治)或1mg(拉米夫定失效)治疗，并且在治疗24周或之后有治疗中的HBV DNA PCR检测值的患者均进行耐药监测。

核苷类药物初治患者：核苷类药物初治患者中恩替卡韦长达24周治疗发现有rtT184, rtS202和/或rtM250恩替卡韦耐药位点置换基因检测证据的患者为3例，其中两例发生病毒突破(见表6)。发现这些位点的置换仅在出现拉米夫定耐药位点(rtM24V和rtL180M)的基础上发生恩替卡韦耐药。

表6: 核苷类药物初治患者治疗5年出现的恩替卡韦基因型耐药的情况

	1年	2年	3年 ^a	4年 ^a	5年 ^a
治疗和检测耐药性的患者数 ^b	663	278	149	121	108
特定年份中出现下列情况的患者 ^c	1	1	1	0	0
出现恩替卡韦基因型耐药的患者数 ^c	1	0	1	0	0
恩替卡韦耐药 ^d 导致的病毒学突破 ^e 的患者数 ^c	0.2%	0.5%	1.2%	1.2%	1.2%
恩替卡韦耐药 ^d 导致病毒学突破 ^e 的发生率 ^f	0.2%	0.2%	0.8%	0.8%	0.8%

结果反映了一项延续治疗研究中，第3年147/149名患者和第4、第五年所有患者使用1mg恩替卡韦的疗效，其中，第3年130/149名患者和第4年1/121名患者分别使用恩替卡韦-拉米夫定联合用药(恩替卡韦长期治疗后)20周和1周。

^b包括在治疗期间至少进行过一次PCR HBV DNA检测的患者，检测可在24周时或24-58周(第1年)、58-102周(第2年)、102-156周(第3年)、156-204周(第4年)，或204-252周(第5年)进行。

^c患者还在LVD位点置换。

^dPCR检测HBV DNA从最低点上升≥1log₁₀由连续检测确认或在时间窗结束时得到的检测值。

^e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其基线病毒分离株中发现已有恩替卡韦耐药位点置换的18例中有10例，占5%，显示之前拉米夫定治疗能够选择出这些耐药位点并在恩替卡韦治疗前以低水平状态存在。治疗24周，10名患者中的3名发生病毒突破(比最低检测值升高>1 log₁₀)。治疗24周拉米夫定失效患者研究中发生恩替卡韦耐药的情况在表7中概括。

表7: 拉米夫定治疗失效患者治疗5年出现的恩替卡韦基因型耐药的情况

	1年	2年	3年 ^a	4年 ^a	5年 ^a
治疗和检测耐药性的患者数 ^b	187	146	80	52	33
特定年份中出现下列情况的患者 ^c	11	12	16	6	2
因恩替卡韦耐药 ^d 导致的病毒学突破 ^e 的患者数 ^c	2 ^f	14 ^e	13 ^e	1 ^e	
累积发生率 ^f	6.2%	15%	36.3%	46.6%	51.45%
因恩替卡韦耐药 ^d 导致病毒学突破 ^e 的发生率 ^f	1.1%	10.7%	27%	41.3%	43.6%

^a结果反映了一项延续治疗研究中，第3年147/149名患者和第4、第五年所有患者使用1mg恩替卡韦的疗效，其中，第3年130/149名患者和第4年1/121名患者分别使用恩替卡韦-拉米夫定联合用药(恩替卡韦长期治疗后)20周和1周。

^b包括在治疗期间至少进行过一次PCR HBV DNA检测的患者，检测可在24周时或24-58周(第1年)、58-102周(第2年)、102-156周(第3年)、156-204周(第4年)，或204-252周(第5年)进行。

^c患者还在LVD位点置换。

^dPCR检测HBV DNA从最低点上升≥1log₁₀由连续检测确认或在时间窗结束时得到的检测值。

^eCTV在任何一年出现，病毒学突破在特定的年份出现。

在基线HBV DNA>10⁷拷贝/ml的拉米夫定治疗失效患者中，64% (9/14)患者在48周时达到HBV DNA<30拷贝/ml。与总体研究人群相比，该14例患者基因型恩替卡韦耐药性的发生率较低。(5%附近)的累积发生率为18.3%。同样，24周时达到HBV DNA<10⁴ log₁₀拷贝/ml/PCR检测的拉米夫定治疗失效患者与未达到的患者相比，耐药的发生率较低(5年累积发生率为17.6% (5) vs 60.5% (n=135))。

^f交叉耐药

在核苷类抗乙型肝炎病毒中已发现有交叉耐药现象。在细胞试验中发现恩替卡韦对含有拉米夫定和恩替卡韦的联合耐药位点变异(rtM204I/V或rtL180M)的乙型肝炎病毒的HBV DNA合成的抑制作用与拉米夫定或恩替卡韦的耐药位点变异(rtT184或rtL180M)的乙型肝炎病毒的HBV DNA合成的抑制作用相当。拉米夫定和恩替卡韦的耐药位点变异(rtT184或rtL180M)的乙型肝炎病毒的HBV DNA合成的抑制作用与拉米夫定或恩替卡韦的耐药位点变异(rtM204I/V或rtL180M)的乙型肝炎病毒的HBV DNA合成的抑制作用相当。

细胞培养中，发现恩替卡韦对有rtT236T或rtA181V或rtL180M或rtV171L或rtL180M或rtV173L位点的置换变异，与拉米夫定和恩替卡韦的耐药位点变异(rtT184或rtL180M)的乙型肝炎病毒的HBV DNA合成的抑制作用相当。

在拉米夫定治疗失效的患者中，未导致对恩替卡韦的表型敏感性降低。

在拉米夫定治疗失效患者中，未发现恩替卡韦治疗的重组乙型肝炎病毒的敏感性降低3.0和1.1倍。然而，在临床研究中证实恩替卡韦治疗有阿德福韦耐药位点置换的HBV的疗效。细胞培养中发现，从拉米夫定和恩替卡韦都失效的患者中分离出来的病毒株，对阿德福韦敏感，但对拉米夫定依然保持耐药性。

毒理研究

遗传毒性

在人类淋巴细胞培养的实验中，发现恩替卡韦是染色体断裂的诱导剂。在Ames实验(使用伤寒杆菌、大肠杆菌、希氏菌，使用或不用代谢激活剂)，基因突变实验和叙利亚仓鼠胎细胞转化实验中，发现恩替卡韦是突变诱发剂。在大鼠的经口给药实验和DNA修复实验中，恩替卡韦呈阴性。

生殖毒性

在生殖毒性研究中，连续4周给予恩替卡韦，剂量最高达30mg/kg，在给药剂量超过人体最高推荐剂量1.0mg/kg的28倍(对于大鼠)和212倍(对于家兔)时，没有发现胚胎和母体毒性。在大鼠实验中，当剂量至人体剂量的30倍时，雄性和雌性小鼠的肺部肿瘤的发生率增加。当剂量至人体剂量的3倍时，雄性和雌性小鼠的肺部肿瘤的发生率增加。当剂量至人体剂量的40倍时，雌性小鼠的肺部肿瘤的发生率增加。当剂量至人体剂量的35倍时，雌性小鼠的肺部肿瘤的发生率增加。当剂量至人体剂量的4倍时，雌性小鼠的肺部肿瘤可能具有种属特异性。当剂量至人体剂量的42倍时，雄性小鼠的肝细胞肿瘤与混合瘤(肿瘤和腺瘤)的发生率增加。当剂量至人体剂量的40倍时，雌性小鼠的血管平滑肌肿瘤(包括卵巢、子宫的血管瘤和平滑肌瘤)发生率增加。在大鼠的试验中，当剂量至人体剂量的24倍时，雌性大鼠的肝细胞癌瘤的发生率增加，混合瘤(肿瘤和腺瘤)的发生率也增加。当剂量至人体剂量的35倍和24倍时，分别在雄性大鼠和雌性大鼠身上发现有胶质瘤。当剂量至人体剂量的4倍时，在雌性大鼠身上发现有皮肤纤维瘤。

目前尚不清楚本品啮齿类动物致畸性试验的结果能否预测本品对人类的致畸作用。

【药代动力学】

吸收

健康受试者口服给药后，恩替卡韦被迅速吸收，0.5-1.5小时达到峰浓度(C_{max})。每天给药一次，6-10天后可达稳态，累积量约为两倍。

药物对口腔吸收的影响

进食标准高脂餐或高脂餐时同时口服1.5mg恩替卡韦会导致药物吸收的轻微延迟(从原来的0.75小时变为1.0-1.5小时)。C_{max}降低44%-46%，药时曲线下面积(AUC)降低18%-20%。因此，恩替卡韦应空腹服用(餐前或餐后至少2小时)。

分布

药代动力学资料表明，其表观分布容积超过全身液体量，这说明恩替卡韦广泛分布于各组织。体外实验表明恩替卡韦与人血浆白蛋白结合率为13%。

代谢和消除

在人和大鼠服用¹⁴C标记的恩替卡韦后，未观察到恩替卡韦的氧化或乙酰化代谢物。但观察到少量Ⅰ期代谢产物葡萄糖醛酸结合物或硫酸结合物。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。

在达到血浆峰值浓度后，血药浓度以双指数方式下降。达到终末消除半衰期约需128-149小时。药时曲线下面积约每两天给药剂量的2倍，这表明恩替卡韦通过肾小球滤过和肾小管净分泌清除。

性别

本品的药代动力学资料表明，其表观分布容积超过全身液体量，这说明恩替卡韦广泛分布于各组织。体外实验表明恩替卡韦与人血浆白蛋白结合率为13%。

在不同程度将功能不全的患者(无慢性乙型肝炎病毒感染者)，包括使用血液透析或CAPD治疗的患者中，单次给药1mg恩替卡韦后的药代动力学结果显示清除率随肌酐清除率的降低而下降。血液透析前2小时内单次给药1mg恩替卡韦，血液透析4小时能清除约给药剂量的13%，CAPD治疗7天仅能清除约给药剂量的0.3%。恩替卡韦应在血液透析后给药。

肝功能不全

在不同程度将功能不全的患者(无慢性乙型肝炎病毒感染者)中，研究了单次给药1mg恩替卡韦的药代动力学情况。因此，无需在肝功能不全患者中调节恩替卡韦的给药剂量。

肝移植后

目前尚不清楚恩替卡韦在肝移植患者中的安全性和有效性。一个小型的研究中，在使用稳定剂量的环孢素A(n=5)或他克莫司(n=4)治疗HBV感染肝移植患者中，由于肾功能的改变，恩替卡韦在体内的平均肾小球滤过率是正常的健康人的两倍。肾功能的改变是导致恩替卡韦在这些患者中浓度增加的原因。恩替卡韦与环孢素A或他克莫司之间的药物动力学的相互作用尚未被正式评价。

对于曾经或正在接受可能影响肾功能的免疫抑制剂：环孢素A或他克莫司，治疗的肝移植受患者，接受恩替卡韦治疗前和治疗中，应该严密监测肾功能(见【用法用量】项下肾功能不全患者的剂量调整)。

儿童用药

儿童人群：在24名核苷类药物初治，19名既往拉米夫定治疗的HBsAg阳性、2岁至<18岁，代偿性肝病受试者中评价了恩替卡韦生物利用度(研究A143028)。核苷类药物初治受试者口服恩替卡韦0.015mg/g至最高剂量0.5mg每日一次，恩替卡韦暴露量与成人口服0.5mg每日一次达到的暴露量相似。这些受试者的C_{max}、AUC(0-24)和C_t分别为6.31ng/ml、18.33ng·h/ml和0.28ng/ml。既往拉米夫定治疗受试者应用恩替卡韦0.030mg/kg最高剂量达1.0mg每日一次，恩替卡韦暴露量与成人口服1.0mg每日一次达到的暴露量相似。这些受试者的C_{max}、AUC(0-24)和C_t分别为14.48ng/ml、38.58ng·h/ml和0.47ng/ml。

【贮藏】

密封，不超过25°C干燥处保存。

【包装】

聚酯/铝/聚乙烯药品包装用复合膜袋包装。

12袋/盒，28袋/盒。

【有效期】36个月。

【执行标准】国家药品监督管理局标准YH11022021

【批准文号】国药准字H201201039

【药品上市许可持有人】

企业名称：湖南华纳大药厂股份有限公司

注册地址：湖南浏阳生物医药园

【生产企业】

企业名称：湖南华纳大药厂股份有限公司

生产地址：湖南浏阳生物医药园

邮政编码：410331

电话号码：0731-85910590