

# 恩替卡韦颗粒说明书

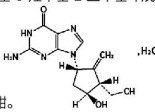
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

## 警示语

- 乙型肝炎严重急性恶化, HIV和HBV合并感染患者, 乳酸性酸中毒伴肝肿大**
- 有报告患者在停止乙型肝炎抗病毒治疗(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。**
- 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  
【成份】  
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-羟甲基-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: C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O

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成人乙型肝炎的治疗(包括代偿期和失代偿期肝病患者)。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I类患者, 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。

## 【用法用量】

【规格】10.5mg  
【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)。  
【推荐剂量】:

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)。  
失代偿性肝病患者, 每天一次, 每次1mg(两袋)。

儿童  
体重≥32.6kg或以上患者每日剂量服用恩替卡韦0.5mg, 用剂型可选择颗粒剂、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, 包括有价值的基因组织学信息。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。

HBsAg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; HBsAg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)核苷类药物治疗的儿童患者推荐剂量  
(取1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*	每日一次推荐剂量(毫升)°
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°	20

\*体重应四舍五入到最接近的0.1kg  
°恩替卡韦32.6kg或以上患者每日剂量服用恩替卡韦0.5mg, 用剂型可选择颗粒剂、口服溶液剂或片剂。  
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:  
•HBsAg阳性患者的治疗应该持续至达到HBV DNA不可测水平或HBsAg血清学转换(至少间隔3-6个月的2次连续血清标本HBsAg消失和抗-HBe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】)。

•HBsAg阴性患者的治疗应该持续至HBsAg血清学转换或有效丧失的证据。  
肾功能不全/肝功能损伤 I类患者中尚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/分钟的患者(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)应调整药物剂量。口服溶液剂用剂量调整参见口服溶液剂说明书。在没有口服溶液剂, 作为替代治疗可通过延长给药间隔进行调整剂量, 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, 应该密切监测病毒学应答。

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	
	核苷类药物治疗患者	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	0.5mg每日一次
	或0.5mg每48小时一次	
10-29	0.15mg每日一次	0.1mg每日一次
	或0.5mg每72小时一次	
<10	0.05mg每日一次	0.1mg每日一次
血液透析或CAPD*	或0.5mg每5-7天一次	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药物剂量。  
治疗期  
关于恩替卡韦的最佳治疗时间, 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%)、疲乏(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c. 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: A1463014, A1463022, A1463026, A1463027以及3项在中国进行的临床试验(A1463012, A1463023, A1463056)。在这7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。

在国内外进行的研究中, 恩替卡韦最常见的不良事件有: 头痛、疲乏、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、疲乏、眩晕。在这4项研究中, 分别有1%的恩替卡韦治疗的患者和4%的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=862)或拉米夫定(n=858)治疗研究, 研究为期107周。对照研究中, 对于恩替卡韦0.5mg/日(679名HBeAg阳性或阴性核苷类药物治疗患者, 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3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(>1/100); 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:  
免疫过激反应  
精神病学:  
精神障碍:  
神经系统:  
神经衰弱:  
胃肠道:  
肝胆:  
皮肤及皮下组织:  
全身性异常以及用药部位反应:  
常见: 疲乏

已有乳酸血症报告, 此类情况通常与肝失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。

国际临床试验中的不良事件  
表3总结了在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比较指标。

表3: 四项为期两年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\*

全身系统/不良事件	核苷初治患者		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
任意2-4级不良事件*	15%	18%	22%	23%
疲劳	<1%	0	1%	0
腹泻	<1%	<1%	1%	0
消化不良	<1%	<1%	<1%	2%
恶心	<1%	<1%	<1%	2%

	<1%	<1%	<1%	0
呕吐	<1%	<1%	<1%	0
全身疲弱	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。  
°A1463022和A1463027研究。  
°包括A1463026和A1463014, A1463014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中复发病毒血症的患者中进行, 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倍正常值上限和基线值的2倍时, 通常继续用药一段时间, ALT可恢复正常; 在此之前或同时伴有病毒载量2个对数值的下降。故在用药期间, 需定期检测肝功能。

c. 选择性不良反应描述  
实验室检查指标异常: 对核苷类药物治疗患者的临床研究中, 5%患者的ALT升高超过3倍基线值; 不到1%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(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/mm<sup>3</sup>。

国外临床试验中的实验室检测指标异常

表4: 四项恩替卡韦临床研究中, 2年治疗期间危急实验室检查异常

检测	核苷初治患者		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
任意3-4级的实验室检查异常*	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	1%
确认肝酶增高>0.5mg/dl	1%	1%	2%	0
高血糖症, 空腹血糖>250mg/dl	2%	1%	3%	1%
糖尿*	4%	3%	4%	6%
血尿*	9%	10%	9%	6%
血小板<50,000/mm <sup>3</sup>	<1%	<1%	<1%	<1%

\*治疗期间, 除白蛋白(<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化达3级或4级  
°A1463022和A1463027研究

°包括A1463026和A1463014, A1463014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中复发病毒血症的患者中进行, 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

\*包括血常规、常规生化、肾功能和肝功能检查、尿糖和尿常规  
°3级=3+大量; 4级=4+, 显著、严重  
°3级=3+大量; 4级=4+, 显著、严重、多量  
ULN: 正常值上限

拉米夫定治疗失败患者的临床研究中, 4%患者的ALT升高超过3倍基线值, 不到1%的患者ALT升高超过2倍基线值, 且总胆红素超过2倍ULN和2倍基线值。2%患者的淀粉酶水平超过3倍基线值, 18%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/mm<sup>3</sup>。

治疗期间的急性恶化  
对核苷类药物治疗患者的临床研究中, 恩替卡韦治疗组中, 2%的患者治疗期间ALT升高超过10倍ULN与2倍基线值, 而拉米夫定治疗组中, 该比例为4%。对拉米夫定治疗失败患者的临床研究中, 恩替卡韦治疗组中, 2%的患者治疗期间ALT升高超过10倍ULN与2倍基线值, 而拉米夫定治疗组中, 该比例为11%。恩替卡韦治疗组中, 治疗期间, ALT复燃的中位时间为4-5周, 通常继续用药一段时间, ALT可恢复正常, 而且, ALT复燃之前或ALT复燃之时, 大多数病例通常会伴有病毒载量2log<sub>10</sub>/ml以上的下降。建议治疗期间定期检测肝功能。

停药后的肝炎急性恶化(见【注意事项】)  
慢性肝炎急性加重或ALT复燃的定义为: ALT大于10倍正常值上限和大于2倍患者的参考水平(基线值或停药前最后一次检测值中的最小值)。所有停止治疗(无论何种原因)的患者中, 出现了ALT复燃的患者数均记录在表5中。这些研究中, 如果在第52周或之后达到实验室所规定的治疗应答后, 可允许一组患者停药。如果未达到治疗应答而停用恩替卡韦, 则停药后发生ALT复燃的概率可能更高。

表5: 在A1463022、A1463027和A1463026研究中, 核苷类药物治疗患者在停药后随访期发生的肝炎急性恶化  
ALT增高大于10倍正常值上限和大于2倍参考值的患者

核苷类药物治疗	恩替卡韦		拉米夫定	
	恩替卡韦	拉米夫定	恩替卡韦	拉米夫定
HBsAg阳性	4/174 (2%)	13/147 (9%)		
HBsAg阴性	24/302(8%)	30/270(11%)		
拉米夫定失败	6/52(12%)	0/16		

\*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。

临床研究中, 只有患者达到预设应答反应时, 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, 治疗期间ALT恶化的比例会更高。

d. 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期药代动力学研究(研究A1463028)和一项3期研究(研究A1463189), 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HBsAg阳性核苷初治患者使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患者中所观察到的不良反应与成人恩替卡韦临床研究中观察到的一致。

e. 其他特殊人群  
用于失代偿性肝病患者的经验: 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10mg/日的阿德福韦酯(n=89)(研究号048)。除不良事件列表中所列出的不良反应外, 接受治疗恩替卡韦治疗至48周的患者中发生了一项新的不良反应(血液尿酸盐的降低(2%))。

研究中, 累积死亡率为23%(23/102), 死亡原因一般与肝脏相关, 与人群的预期死亡原因一致。研究中心肝细胞肝癌(HCC)的累积发生率是12%(12/102)。严重不良事件一般与肝脏相关, 研究中的累积发生率为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与2倍基线值, 1%患者的ALT升高超过2倍基线值, 1%患者的总胆红素超过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/mm<sup>3</sup>。

对于合并感染HIV患者的经验: 在数量有限的使用含拉米夫定HAART(高活性抗逆转录病毒药物)疗法和HIV合并感染患者中, 恩替卡韦的安全性仅与仅感染HIV患者(【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。

合并感染HIV和HBV  
A1463038双盲研究观察到, 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患者中观察到的一致性相似(见【注意事项】)。肝移植受体患者  
在一项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安全特征一致。

失代偿性肝病  
研究A1463048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性肝病(定义为Child-Turcotte-Pugh(CTP)评分为I或II)的慢性HBV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周治疗中出现的6项严重不良事件包括外周性水肿(16%)、腹水(15%)、发热(14%)、肝性脑病(10%)和呼吸衰竭(10%)。表2中未列出的48周内观察到的临床不良事件包括血尿酸盐下降(2%)和肝功能衰竭(<1%)。

102名恩替卡韦治疗的受试者中18名(18%)以及89名仅阿德福韦酯治疗的受试者中18名(20%)在48周内治疗期间死亡。大部分死亡(恩替卡韦组中11名, 阿德福韦酯组中16名)是由于与肝脏相关的因素, 例如肝功能衰竭、肝性脑病、肾衰竭和/或消化道出血。48周内肝细胞肝癌(HCC)的发病率: 恩替卡韦治疗的受试者为6%(6/102), 经阿德福韦酯治疗的受试者为8%(7/89)。两组中均有5%的受试者在48周内因不良事件而终止治疗。

48周内任一治疗组中均没有受试者发生治疗中肝功能复燃(ALT>2倍基线且>10倍正常值上限)。在48周内102名恩替卡韦治疗的受试者中11名(11%)以及89名仅阿德福韦酯治疗的受试者中11名(13%)发生经确认的血清肌酐升高0.5mg/dL。

在中国进行的临床试验中, 恩替卡韦最常见的不良事件有: ALT升高、疲乏、眩晕、恶心、腹痛、腹部不适、上腹痛、肝区不适、肌痛、失眠和风湿。这些不良事件多为轻到中度。在与拉米夫定对照的试验中, 恩替卡韦不良事件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使用中报告有以下不良反应。鉴于该不良反应为自发报告, 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关系。

