

核准日期: 2014年03月07日
修改日期: 2014年09月24日
2016年04月06日
2017年08月29日
2018年06月27日
2018年11月30日
2020年09月21日
2021年09月08日
2025年06月11日



恩替卡韦分散片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用。

警示语

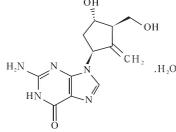
乙型肝炎严重急性恶化, HIV和HBV合并感染者, 乳酸酸中毒伴肝肿大
* 有报告患者在停止乙型肝炎病毒治疗(包括恩替卡韦)后, 发生病情严重急性恶化。对停止乙型肝炎病毒治疗的患者应密切监测肝功能至少持续几个月。如有必要, 需重新开始抗病毒治疗。
* **HBV合并感染HIV并且没有同时进行高效抗逆转录病毒治疗(HAART)的患者, 不建议使用恩替卡韦, 这是由于此部分患者使用恩替卡韦治疗时有可能出现HIV核苷逆转录酶抑制剂耐药。**
* 有核苷类似物治疗后发生乳酸酸中毒和重度肝肿大伴脂肪变性, 甚至死亡的病例报告。

【药品名称】

通用名称: 恩替卡韦分散片
英文名称: Entecavir Dispersible Tablets
汉语拼音: Entikawei Fensanpian

【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-亚氨基环戊基]-1,9-二氢-6H-嘌呤-6-酮一水合物。
化学结构式:



分子式: C₁₂H₁₅N₅O₃·H₂O
分子量: 295.3

【性状】

本品为白色或类白色片。

【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的治疗。
也适用于治疗2岁至<18岁慢性HBV感染代偿性肝病的首选初治儿童患者, 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, 每天一次, 每次0.5mg(一粒)。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(两粒)。
儿童

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抑制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阴性儿童患者至少为12个月。
体重32.6 kg或以上患者每日剂量应该为本品0.5mg, 伴或不伴食物给药。体重小于32.6 kg患者应该使用口服溶液。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考虑停止治疗的情况如下:
* HBeAg阳性患者的治疗应该持续至达到HBV DNA不可测水平和HBeAg血清学转换(至少间隔3-6个月的2次连续血清本HBeAg消失和抗-HBe阳性)后至少12个月或直至HBsAg血清学转换或疗效缺失。停止治疗后应该定期随访血清ALT和HBV DNA水平(参见【警示语】和【注意事项】)。
* HBeAg阴性患者的治疗应该持续至HBsAg血清学转换或有疗效缺失证据。
肾功能或肝肾功能损伤的儿童患者中尚未进行药代动力学研究。
肝功能不全

在肾功能不全的患者中, 恩替卡韦的表观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)应调整用药剂量。口服溶液用药剂量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进行调整剂量。详见表。推荐的剂量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1: 肾功能不全患者用法用量

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

*剂量小于0.5mg的, 建议服用恩替卡韦口服溶液;
**血液透析患者应在当日的血液透析之后服用恩替卡韦。

肝功能不全

肝功能不全患者无需调整用药剂量。

治疗期

关于本品的最佳治疗时间, 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】

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HBeAg阳性核苷初治受试者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: A1463014, A1463022, A1463026, A1463027以及3项在中国进行的中国临床试验(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。在这4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。

国外临床试验中的不良事件

表2比较了在4项临床试验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的指标。

表2: 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	核苷类似物初治患者*		拉米夫定治疗失败患者*	
	恩替卡韦	拉米夫定	恩替卡韦	拉米夫定
任意2-4级不良事件*	n=679	n=668	n=183	n=190
肠胃				
腹泻	<1%	0	1%	0
消化不良	<1%	<1%	1%	0

恶心	<1%	<1%	<1%	2%
呕吐	<1%	<1%	<1%	0
全身				
疲劳	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。

国外临床试验中的实验室检测指标异常

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时, 实验室检查异常的发生频率。

表3: 四项恩替卡韦临床试验中, 2年治疗期间内实验室检查异常*

检测	核苷类似物初治患者*		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%	37%	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
确认肌酐增高 >0.5mg/dl	1%	1%	2%	1%
高血糖症, 空腹血糖 >250mg/dl	2%	1%	3%	1%
糖尿病†	4%	3%	4%	6%
血尿†	9%	10%	9%	6%
血小板 <50,000/mm ³	<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差达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、胰酶和尿常规

* 3级=3+大量、≥500 mg/dL; 4级=4+, 显著、严重

† 3级=3+大量; 4级=≥4+, 显著、严重、多重

ULN 正常值高限

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。停止治疗前应密切监测(见【警示语】)。

肝炎急性加重或ALT复燃的定义为: ALT大于10倍的正常值上限和大于2倍患者的参考水平(基线值或停药时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复燃的患者例数记录在表4中。这些研究中, 如果在第52周或之后达到方案所规定的治疗应答后, 可允许一亚组患者停药。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4: 在A1463022、A1463027和A1463026研究中, 核苷类似物初治患者在停药后随访期发生的肝炎恶化

核苷类似物初治	ALT增高大于10倍正常值上限和大于2倍参考值*的患者	
	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。

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患者中观察到的安全性相似(见【警示语】)。

肝移植受试患者

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。

先天性肝病

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证据(定义为Child-Turcotte-Pugh (CTP)评分为7或以上)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周治疗中出现的不良事件包括外周性水肿(16%)、脱水(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血尿酸盐下降(2%)和肾功能衰竭(<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, 阿德福韦酯组中16名)是由于与肝脏相关的原因, 例如肝功能衰竭、肝性脑病、肝肾综合征和消化道出血。48周内肝细胞癌(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名经阿德福韦酯治疗的受试者中11名(13%)发生经确认的血清胆红素升高0.5 mg/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、疲劳、眩晕、恶心、腹痛、腹部不适、上腹痛、肌酸酐不适、肌痛、失眠和肌疼。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。

免疫系统失调: 类过敏反应

皮肤和下皮组织的不良反应: 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】

警示语

1. 乙型肝炎严重急性恶化

有报告患者在停止乙型肝炎病毒治疗(包括恩替卡韦)后, 发生病情严重急性加重。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

