核准日期：2013年02月04日
修改日期：2013年03月04日，2014年06月23日，2014年06月27日，
2014年10月29日，2016年05月20日，2018年05月15日，
2018年06月15日，2018年06月29日，2018年12月03日
2019年01月04日，2020年02月27日

恩替卡韦胶囊说明书

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肝抗病毒治疗(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。**

*** 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：恩替卡韦胶囊

英文名称：Entecavir Capsules

汉语拼音：Enticavir Jiaonang

化学结构式：

【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

分子式：$C_{12}H_{15}N_5O_3 \cdot H_2O$

分子量：295.3

【性状】本品为胶囊剂，内容物为白色或类白色粉末或颗粒。

【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阴性儿童患者至少为12个月。体重32.6kg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可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次连续血清样本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昼床腹膜透析（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1。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1： 肾功能不全患者用法用量

	恩替卡韦剂量*	
肌酐清除率（ml/min）	核苷类药物初治患者	拉米夫定治疗失效
≥ 50	0.5mg一次，每日一次	1mg一次，每日一次
30 - 49	0.25mg一次，每日一次或 0.5mg一次，每48小时一次	0.5mg一次，每日一次
10 - 29	0.15mg一次，每日一次或 0.5mg一次，每72小时一次	0.3mg一次，每日一次或 0.5mg一次，每48小时一次
< 10 血液透析或CAPD**	0.05mg一次，每日一次或 0.5mg一次，每5-7天一次	0.1mg一次，每日一次或 0.5mg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AI463028）和一项3期研究（研究AI463189），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：AI463014，AI463022，AI463026，AI463027以及3项在中国进行的临床试验（AI463012，AI463023，AI463056）。在这7项研究中，共有2596位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级或3级）的临床不良事件[a]

	核苷类药物初治患者[b]		拉米夫定治疗失效患者[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%
腹胃				
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%

a 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。

b AI463022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III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后，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年治疗期间危急实验室检查异常[a]

	核苷类药物初治患者[b]		拉米夫定治疗失效患者[c]	
检测	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[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%	26%
AST>5.0倍ULN	5%	8%	6%	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%
脂酶≥2.1倍ULN	7%	6%	7%	7%
肌酐>3.0倍ULN	0	0	0	0
确认肝肾增高≥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/mm³	<1%	<1%	<1%	<1%

a 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差达3级或4级

b AI463022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III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

d 包括血常规、肾脏生化、肾功能和肝功能检查、胰腺和尿常规

e 3级=3+大量，≥500mg/dL；4级=4+，显著、严重

f 3级=3+大量；4级=≥4+，显著、严重、多量

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；在此之前或同时伴随有病毒数量2个对数值的下降。故在用药期间，需定期检测肝功能。

停止治疗后的肝炎加剧（见【警示语】）

肝炎症状急性加剧或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间的最小值）。所有停止治疗（无论何种原因）的患者中，出现了ALT复燃的患者例数均记录在表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		
HBeAg阳性	4/174 (2%)	13/147 (9%)
HBeAg阴性	24/302 (8%)	30/270 (11%)
拉米夫定失效	6/62 (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。停药后恶化治中位时间为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

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【警示语】）。

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血碳酸氢盐下降(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，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、肝肾综合征和上消化道出血。48周内肝细胞癌(HCC)的发生率：经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名经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%)发生经确认的血清肌酐升高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、肝区不适、肌痛、失眠和风疹。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。肝功能失代偿期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】

警示语

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HBV合并HIV感染并且未接受有效的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HBV合并感染HIV并未接受高效抗逆转录病毒治疗(HAART)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可能是此类不良事件的危险因素。存在这些危险因素的任何患者，在使用核苷类似物药物治疗肝脏疾病时，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。如果有临床或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，甚至氨基转移酶也未见明显升高）时，应暂停服用本品。

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:环孢菁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效患者的特别注意事项

HBV聚合酶区的拉米夫定耐药位点突变可能会导致继发突变，包括恩替卡韦耐药相关位点的突变。

少数拉米夫定治疗失效的患者在基线时就存在恩替卡韦耐药相关位点rtT184、rtS202和rtM250的突变。拉米夫定耐药的患者随后发生恩替卡韦耐药的风险高于无拉米夫定耐药患者。在拉米夫定治疗失效研究中，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≥8.0$\log_{10}$IU/ml的儿童患者中观察到了较低的病毒学应答率（HBV DNA＜50IU/ml），只有当潜在获益超过对儿童的风险（例如耐药）时，这些患者才应用恩替卡韦。因为有些儿童患者可能需要长期、甚至终生治疗慢性活动性乙型肝炎，要考虑到恩替卡韦对未来治疗选择的影响。

患者须知

患者应在医生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药物治疗耐药的机会（见【警示语】）。

使用恩替卡韦治疗并不能降低经性接触或污染血源传播HBV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，方可使用本品。

目前尚无资料提示恩替卡韦能影响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，所以不推荐服用本品的母亲哺乳。

【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反应有何不同。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，可能发生毒性反应的危险性更高。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，并且监测肾功能。

【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，发现恩替卡韦和与其相互作用药物的稳态药代动力学均没有改变。

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物相互作用。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。

【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三磷酸盐，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（逆转录酶）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正链的合成。恩替卡韦三磷酸盐对细胞的α、β、δDNA多聚酶和线粒体γDNA多聚酶抑制作用较弱，Ki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HepG2细胞中，恩替卡韦抑制50%病毒DNA合成所需浓度（EC_{50}）为0.004μM。恩替卡韦对拉米夫定耐药病毒株（rtL180M，rtM204V）的EC_{50}中位值是0.026μM(粗图0.01至0.059μM)。

在HBV体外联合用药分析中，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。在体外HIV抗病毒分析中，恩替卡韦在微摩尔级浓度时，对这六种核苷类逆转录酶抑制剂（NRTI）或恩曲他滨的抗HIV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1型人类免疫缺陷病毒株（HIV-1）的抑制活性，在不同细胞及实验条件下获得的EC_{50}值范围是0.026到＞10μM；当病毒水平降低时观察到更低的EC_{50}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M184I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突异株对恩替卡韦失去敏感性。

耐药性

细胞培养

位于逆转录酶区有rtM204I/V和rtL180M位点置换的拉米夫定耐药株(LVDr)对恩替卡韦的敏感性较HBV野毒株下降了8倍。合并其他恩替卡韦耐药氨基酸rtT184，rtS202和/或rtM250位点改变的，在细胞培养还发现，对恩替卡韦的敏感性降低。合并额外（rtT184A,C,F,G,I,L,M或S；rtS202 C,G或I；和/或 rtM250I,L 或V）位点置换的临床分离株与野毒株相比，对恩替卡韦的敏感性进一步降低了16至741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1000倍没有拉米夫定耐药位点置换的患者中未观察到敏感性降低。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毒株复制能力减弱。

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研究中恩替卡韦长达240周治疗发现有rtT184、rt202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5）。发现这些位点的置换仅在出现拉米夫定耐药位点（rtM204V和rtL180M）的基础上发生恩替卡韦耐药。

表5：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]
治疗和监测耐药性的患者数[b]	663	278	149	121	108
特定年份中出现下列情况的患者：					
出现恩替卡韦基因型耐药的患者数[c]	1	1	1	0	0
因恩替卡韦耐药[d]导致的病毒学突破[e]的患者数	1	0	1	0	0
累积发生率：					
出现恩替卡韦基因型耐药的累计发生率[c]	0.2%	0.5%	1.2%	1.2%	1.2%
因恩替卡韦耐药[d]导致的病毒学突破[e]的发生率	0.2%	0.2%	0.8%	0.8%	0.8%

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5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24～68周(第1年)、68～102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 患者还存在LVDr位点置换。

d PCR检测HBV DNA自最低点上升≥1$\log10$，由连续检测确认或在时间窗结束时每到的检测值。

拉米夫定治疗失效的患者：恩替卡韦治疗拉米夫定失效、并进行耐药监测的患者基线病毒分离株中发现已有恩替卡韦耐药位点置换的187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240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240周拉米夫定失效患者研究中发生恩替卡韦耐药的情况在下表中概括。

表6：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]
治疗和监测耐药性的患者数[b]	187	146	80	52	33
特定年份中出现下列情况的患者：					
出现恩替卡韦基因型耐药的患者数[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	2[e]	1[e]	1[e]	0[e]	1[e]
累积发生率：					
出现恩替卡韦基因型耐药的累计发生率[c]	6.2%	15%	36.3%	46.6%	51.45%
因恩替卡韦耐药[d]导致的病毒学突破[e]的发生率	1.1%[e]	10.7%[e]	27%[e]	41.3%[e]	43.6%[e]

a 结果反映了一项延续治疗研究中第3年48/80名患者、第4年10/52名患者和第5年1/33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）13周、38周和16周的效果。

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24～68周(第1年)、68～102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 患者还存在LVDr位点置换。

d PCR检测HBV DNA自最低点上升≥1$\log10$，由连续检测确认或在时间窗结束时每到的检测值。

e ETVr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 <$10^7$$\log10$ 拷贝/ml的拉米夫定治疗失效患者中，64%（9/14）患者在48周时达到HBV DNA <300 拷贝/ml。与总体研究人群相比较，该14例患者基因型恩替卡韦耐药性的发生率较低（5年随访的累积发生率为18.8%）。同样，24周时达到HBV DNA<$10^4$$\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% [n=50] vs 60.5% [n=136]）

交叉耐药

在核苷类抗乙型肝炎病毒药物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替比夫定耐药位点变异(rtM204I/V±rtL180M)的乙型肝炎病毒的HBV DNA合成的抑制作用比野生株减弱8至30倍。rtM204I/V±rtL180M、rtL80I/V或rtV173L位点的置换变异，与拉米夫定和替比夫定的耐药有关，也导致对恩替卡韦的表型敏感性降低。细胞培养中，发现恩替卡韦对有rtN236T或rtA181V阿德福韦耐药位点置换的重组乙型肝炎病毒的敏感性分别降低0.3和1.1倍。还未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、大肠埃希菌、使用或不用代谢激活剂）、基因突变实验和仓利亚仓鼠胚胎细胞转染实验中，发现恩替卡韦不是突变诱导剂。在大鼠的经口给药微核实验和DNA修复实验中，恩替卡韦也是阴性。

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/天的90倍时，没有发现雌性和雄性大鼠的生育力受到影响。在恩替卡韦的毒理学研究中，当剂量至人体剂量的35倍或以上时，发现啮齿类动物与狗出现了输精管的退行性变。在猴子实验中，未发现睾丸的改变。

在大鼠和家兔的生殖毒性研究中，口服本品的剂量达200和16mg/kg/天，即相当于人体最高剂量1.0mg/天的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，当母鼠的用药量相当于人体剂量3100倍时，观察到恩替卡韦对胚胎—胎鼠的毒性作用（重吸收）、体重降低、尾巴和脊椎形态异常和骨化水平降低（脊椎、肋骨和指骨），并观察到额外的腰椎和肋骨。在家兔实验中，对雌兔的用药量为人体的1.0mg/日剂量的883倍时，观察到对胚胎—胎兔的毒性作用（吸收）、骨化水平降低（舌骨），并且第13根肋骨的发生率增加。 在对出生前和出生后大鼠口服恩替卡韦的研究中发现用药量大于人的1.0mg/日剂量的94倍未对后代产生影响。

恩替卡韦可从大鼠乳汁分泌。

致癌性

在小鼠和大鼠口服恩替卡韦的长期致癌性研究中，药物暴露量大约分别是人类最高推荐剂量（1.0mg/每天）的42倍（大鼠）和35倍（小鼠）。在上述研究中，恩替卡韦致癌性出现阳性结果。

在小鼠试验中，当剂量至人体剂量的3至40倍时，雌性和雄性小鼠的肺部腺瘤的发生率增加。当剂量至人体剂量的40倍时，雌性和雄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，雌性小鼠肺部腺瘤和肿瘤发生率增加；当剂量至人体剂量的40倍时，雌性小鼠的肺部腺瘤和肿瘤发生率增加。小鼠先出现肺细胞增生，继而出现肺部肿瘤，但给予本品的大鼠、狗和猴中并未发现肺细胞增生，这提示在小鼠体内发生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，雌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，雌性小鼠的血管性肿瘤（包括肉瘤，子宫的血管瘤和肿脏的血管肉瘤）发生率增加。在大鼠的试验中，当剂量至人体剂量的24倍时，雌性大鼠的肝细胞腺瘤的发生率增加，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，分别在雌性大鼠和雌性大鼠发现有脑胶质瘤。当剂量至人体剂量的4倍时，在雌性大鼠发现有皮肤纤维瘤。

目前尚不清楚本品啮齿类动物致癌性试验的结果能否预测本品对人体的致癌作用。

【药代动力学】

吸收

健康受试者口服用药后，本品被迅速吸收，0.5到1.5小时达到峰浓度（Cmax）。每天给药一次，6～10天后可达稳态，累积量约为两倍。

食物对口服吸收的影响

进食标准高脂餐或低脂餐的同时口服0.5mg本品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），Cmax降低44～46%，药时曲线下面积（AUC）降低18～20%。因此，本品应空腹服用（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，这说明本品广泛分布于各组织。

体外实验表明本品与人血浆蛋白结合率为13%。

代谢和清除

在给人和大鼠服用^{14}C标记的恩替卡韦后，未观察到本品的氧化或乙酰化代谢物，但观察到少量II期代谢产物葡萄糖醛酸式结合物和硫酸结合物。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。

在达到血浆峰浓度后，血药浓度以双报数方式下降，达到终末清除半衰期约需128～149小时。药物累积指数约为每天一次给药剂量的2倍，这表明其有效累积半衰期约为24小时。

本品主要以原形通过肾脏清除，清除率为给药量的62～73%。肾清除率为360～471mL/min，且不依赖于给药剂量，这表明恩替卡韦同时通过肾小球滤过和网状小管分泌。

特殊人群

性别：本品的药代动力学不因性别的不同而改变。

种族：本品的药代动力学不因种族的不同而改变。

老年人：一项评价年龄与本品药代动力学关系的研究（口服本品1mg）显示老年人的AUC较健康年轻人升高29.3%，这很可能是由于个体肾功能的差异所造成的。老年人的用药剂量参看肾功能不全者的剂量调节。

肾功能不全

在不同程度肾功能不全的患者（无慢性乙型肝炎病毒感染），包括使用血液透析或CAPD治疗的患者中，单次给药1mg本品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小时单次给药1mg本品，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%。恩替卡韦均应在血液透析后给药。

肝功能不全

在中度和重度肝功能不全（Child—Pugh分级B或C）的患者（不包括慢性乙型肝炎病毒感染患者）中，研究了单次给药1mg后恩替卡韦的药代动力学情况，肝功能不全的患者与健康对照患者的恩替卡韦的药代动力学情况相似。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：

目前尚不清楚本品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酶素A（n=6）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，本品在体内的总量约为肾功能正常的健康人的两倍。肾功能的改变是导致本品在这些患者中浓度增加的原因。本品与环孢酶素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，如，环孢酶素A或他克莫司，治疗的肝移植受体患者，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：尚无儿童使用该药的药代动力学数据。

【贮　　藏】密封，在25℃以下干燥处保存，可短期暴露在15-30℃下。

【包　　装】铝箔包装。（1）7粒/板×1板/盒 （2）10粒/板×1板/盒 （3）7粒/板×2板/盒 （4）7粒/板×4板/盒 （5）14粒/板×1板/盒 （6）14粒/板×2板/盒

【有 效 期】36个月

【执行标准】国家药品监督管理局标准YBH05522018

【批准文号】国药准字H20130011

【生产企业】

企业名称：江西青峰药业有限公司

生产地址：江西省赣州市沙河工业园

邮政编码：341000

电话号码：400-882-6066（销售） 0797-7020096（质量）

传真号码：0797-5560615