## **肝穩盈** 膜衣錠 0.5 毫克、1 毫克 **HEPWIN F.C.Tablets 0.5mg, 1mg** (Entecavir)

0.5 毫克 衛部藥輸字第 026717 號 1毫克 衛部藥輸字第 026716 號 本藥須中醫師處方使用

## 擎 詎

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 型肝炎病毒的病 患、乳酸酸血症及肝腫大

曾有患者停止抗 B 型肝炎治療(包括 entecavir)以後 B 型肝炎發生嚴重急性惡 化的報告。停止抗 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 型肝炎治療[請 及自2017分泌 主义为城及国方 超自136 引起而变伏皮沉及主机及沿溪[編 見*警節及注意事項*[5.1]]。 目前的臨床經驗建議·若在未曾接受治療的 HIV(人類免疫不全病毒)感染患者

日別的咖啡在或连碗,在证不自该之份源的INV(八級元漢代主机等)為示心自身上,使用 HEPWIN 以治療其慢性 B 型肝炎病毒(HBV)感染,則可能促成其發展出對 HIV 核酸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 HEPWIN 進行治療[請見》 *語及注意學項(5.2)*]。 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*警語與注意事項* (5.3)1 ·

治療有 B 型肝炎病毒複製跡象之成人及 2 歲以上兒童之慢性 B 型肝炎患者。 說明

- 在開始以 HEPWIN 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具 に近くパラスを配合的運動が配数量付売金を、不管度を没て可能的点別を発 lamivudine 抗藥性、HBeAg 際性及 HBeAg 際性之 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*
- (14.7)]。 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

HEPWIN 應空腹服用(飯前至少2小時及飯後至少2小時)。

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 HEPWIN 建議劑量是 0.5 毫克每日一次。

网络感染的 FICE Will 生態制量定 6.3 毫元母日 大学 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 rtM204l/V 含或不含 rtL 180M;rtL80l/V 或 rtV173L 的 成人和青少年中(至少 16 歲) · HEPWIN 的建議劑量是每日一次 1 毫克·

所職功能代償**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・HEPWIN 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 歲以上且體重大於 30kg 的兒童患者,應服用 1 錠 0.5 毫克 HEPWIN

在腎功能不全的成人患者,由於肌酸酐廓清率降低,因此 entecavir 的擬似口 在月切尼尔王·印放八流台 · 田庆/加坡图 那月辛梓 Bi · 召加 ellecavii 的城以上 Bi 斯爾清率降低 請見 艦床藥理學 12.3] · 建識肌酸酐 廓清率低於 50mL/min 的 患者調整劑量 · 包括接受血液透析或連續移動性腹膜透析(CAPD)的病患在内· 如表 1 所示。建議優先使用每日一次的治療方式。

表 1:HEPWIN 用於腎功能不全成人患者之建議劑量				
肌酸酐廓清率 (mL/min)	一般劑量(0.5 mg)	Lamivudine 治療無效或肝 臟功能代償不全(1 mg)		
≥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	或	或		
	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		
10 至<30	或	或		
	0.5 mg 每 72 小時	1 mg 每 72 小時		
<10	0.05 mg 每日一次	0.1 mg 每日一次		
血液透析 <sup>a</sup> 或 CAPD	或	或		
皿/及透彻 或 CAPD	0.5 mg 每七日	1 mg 每七日		
a 若在血液透析當大給予 HEPWIN·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 HEPWIN 劑量調整建議·但應考慮如成人一般調降劑量或延長用藥問隔。

## 2.5 肝功能不全

肝功能不全患者無須調整劑量。

程·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 HEPWIN 膜衣錠,為白色圓形,兩面凸狀,一面刻有「M」,另

- 一面則為「EV1」。 - 1毫克的 HEPWIN 膜衣錠・為白色圓形・兩面凸狀・一面刻有「M」・另一

## 4 禁忌

## 5 警語與注意事項

5 音語兴注息事場 5.1B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與 B 型肝炎病毒的患者

3.4 白 M&宋八叔兄龙个王州母英 B 至前 X M 每的总看 尚未評估使用 HEPWIN 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 HEPWIN 以治療其慢性 B 型肝炎病毒感染·則可 在R成其發展出對 HIV 核酸反轉錄酶和制劑之抗藥性[請見微生物學[12.4]]。因此,並不建議使用 HEPWIN,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 HEPWIN 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 HEPWIN 是否可治療 HIV 感染·亦不建議此種用藥方式。

HIV 感染: 小小種讓此權用樂力式。 **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 HEPWIN)·或合併使用抗反轉錄病毒劑· 均曾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 部分案例均發生於女性患者·可能的危險因子包括肥胖與過長的核酸抑制劑暴 爾。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,應特別了心;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 HEPWIN 的使用關聯曾被通報,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。肝臟功能代價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 應暫停 HEPWIN 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: ト処・ヤスス/版とが立本 リンキロシャン (ロロロコ) ロロ・キ (ホルス から) ・ 停止 治療後肝炎薬化 (請見警語, 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

對副作用的評估乃是根據四個臨床試驗(AI463014、AI463022、AI463026 和 Al463027)· 其中包含 1720 名接受 HEPWIN 0.5mg/日(n=679)· HEPWIN 1mg/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 福尚具代價能力的肝病受試者。在 Al463022 和 Al463027 試驗中一接受 HEPWIN 治療的患者治療期中位數為 69 週·接受 lamivudine 治療者為 63 週; TEP WIN / 高原別で 1 日原別 + 1 日原別 lamivudine 的安全性差不多。

接受 HEPWIN 治療的受試者最常見、不論其嚴重程度(≥3%),且至少與研究 療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、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。在這四個臨床試験中・ 1%接受 HEPWIN 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 2 列出比較 HEPWIN 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

表 2: 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)

<b>圖休</b> 个艮反應 "木曾接受核甘抑制劑冶療"					
未曾接受核苷抑制劑治療 。 Lamivudine 治療無效					
,	HEPWIN	Lamivudine	HEPWIN	Lamivudine	
身體系統/	0.5 mg	100 mg	1 mg	100 mg	
不良反應	n=679	n=668	n=183	n=190	
任何等級2至4的 不良反應 a	15%	18%	22%	23%	
胃腸					
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	
一般					
疲倦	1%	1%	3%	3%	
神經系統					
頭痛	2%	2%	4%	1%	
頭暈	<1%	<1%	0	1%	
嗜眠	<1%	<1%	0	0	
精神障礙					
失眠	<1%	<1%	0	<1%	

- 包括可能、很可能、確定或不知道是否與治療有關之副作用。 Al463022 和 Al463027 試驗。 包括 Al463026 試驗和 Al463014 試驗的 HEPWIN1mg 及 lamivudine 治療組・Al463014 試驗是第二期多國多中心、隨機、雙直試驗・在 lamivudine 治療期間病毒血症復發的患 者中・比較三種 HEPWIN 劑量(0.1、0.5、1mg)每日一次和繼續使用 lamivudine100mg 每日一次長達 82 週的效果。

**奧級至知級表帝** 表 3 列出比較 HEPWIN 與 lamivudine 的四個臨床試驗中· 擴選於治療期間 內·治療後出現的實驗室檢測異常·頻率如下。

# 表 3:在2年期的四個 Entecavir 臨床試驗治療期間 <sup>a</sup>報告的實驗室檢驗異常

順女				
	未曾接受核	苷抑制劑治療 °	Lamivudii	ne 治療無效 °
檢驗	HEPWIN 0.5 mg n=679	Lamivudine 100 mg n=668	HEPWIN 1 mg n=183	Lamivudine 100 mg n=190
任何3至4級檢驗異常 <sup>d</sup>	35%	36%	37%	45%
ALT 值> 10 x ULN 且> 2 x 基線值	2%	4%	2%	11%
ALT 值> 5.0 x ULN 白蛋白< 2.5 g/dL	11% <1%	16% <1%	12% 0	24% 2%
總膽紅素>2.5 x 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%
糖尿 <sup>e</sup>	4%	3%	4%	6%
血尿「	9%	10%	9%	6%
血小板< 50.000/mm <sup>3</sup>	<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<2.5g/dL)、證實肌酸酐增加≥0.5mg/dL、以及 ALT 值>10xULN 且>2x 基線值以外・所有的參數值從基線值惡化到第

在這些試驗內使用 HEPWIN 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 倍目高於 2 倍基期濃度 · 一般可随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≥2log10/mL·而後者發生在 ALT 升高之前或同時。在治療期間應該定期監測肝功能。

## 停止治療後肝炎惡化

在第三期臨床試験中·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(ALTflare)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(基期濃度最 報酬版とエリーに促出している。 小値或前次結束治療的測量値)・針對所有停止治療的受試者 (無論原因為何) 表 4 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 我并为出口高级城市级工人工 展皮或为用为文献自己的 上面的级低的 名用 人名 展皮或为用文献的 电影音有资格停止治療的人數很少,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 HEPWIN·停止治療後肝炎突發的比率會更高。[也 請見【*書語與注意事項*(5.1)】]。 表 4:在 Al463022 及 Al463027 和 Al463026 試驗中·在治療後的追蹤期間

	ALT 值升高> 10 x ULN 且> 2 x 參考值 <sup>a</sup>			
	HEPWIN	Lamivudine		
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 <sup>°</sup> %)	0/16 ` ′		
<b><u> </u></b>	往市公废的测导值。按照	UEDWINI 沿海的鬼老沿停		

參考值為基期濃度最小值或前次結束治療的測量值。接受 HEPWIN 治療的患 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。

元族型が大阪においず日本教術 23 週 を 技文 fairwoulle 元族 4 別場 10 週 下**腕功能代償不全** Al463048 試験是一個隨機、開放性試験・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 市、比較 HEPWIN1mg 每日一次與 adefovirdipivoxil10mg 每日一次治療共 48 週的效果請見【臨床研究(14.1)】]。102 位接受 HEPWIN 治療的受話者中在 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、為週邊水腫(16%)、腹水(15%)、發燒(14%)、肝性腦病變(10%)以及上呼吸道感染(10%)。未列於表 2 但於 48 週期間曾觀察到的其他臨床不良反應包括血中重碳酸鹽濃度下降(2%)以及腎功能衰竭(<1%)、

相較於肝臟尚具代價能力受試者之比率,在罹患肝臟功能代償不全疾病,尤其

是達到 ChildTurcottePugh(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·應密切監測此患者族群的臨床及

900年2月 102 位接受 HEPWIN 治療的受試者中有 18 位(18%)受試者以及 89 位接受 102 业接受 HEPWIN 治療的受試者中有 18 业(18%)受試者以及 89 业接受 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(HEPWIN 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、肝腎症候群以及上消化道出血。在 48 週期間,接受 HEPWIN 治療的受試者罹患肝癌(HCC)的比例為 山血・七 46 連州間・1支叉 TEFWIN 冶原的支訊者[集志] 趣(TCC)別に別場 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。

间· 冶療組內月 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>2x 基線值且>10x 正常上限值)。在 48 週期間·102 位接受 HEPWIN 治療的受試者中有 11 位(11%)受試者以及 11/89(13%)位接受 adefovirdipivoxil 治療的受試者,其血清肌酸酐濃度增加 0.5mg/dL。

HIV/HBV 在 AI463038 試驗中, 24 调的盲化測試, 針對同時感染 HIV/HBV 的 

(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 HEPWIN 治療的 65 位受試者中[請見使用於特殊族群(8.8)]·不良事件的頻率和性質與肝臟移植患者的預期情況以及 HEPWIN 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

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

D.3 LINBERT 在上市後 HEPWIN 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 HEPWIN 暴 

*代謝與營養疾病*:乳酸酸血症。 *肝膽疾病*:轉氨酶濃度增加。

*皮膚與皮下組織疾病:*禿髮,皮疹。

7 樂物交互作用 Entecavir 主要由腎臟排除[請見臨床藥理學(12.3)] · 因此 HEPWIN 若與會減 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 、 adefovirdipivoxil 或 tenofovirdisoproxilfumarate 併用不會引起顯著的藥物交互作用。 HEPWIN 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 HEPWIN 與此類藥物併用時·應密切監測患者有無不良反應。

## 8.1 懷孕

限子H架方級 C 級 在孕婦中並無適當且具有良好對照的 HEPWIN 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 HEPWIN (entecavir)。

新物質性 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。由tecavir 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(1mg/day)下的暴露劑量)時,並無胚胎。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。胎兒毒性(吸收)、胎兒體重較輕、尾巴與脊椎畸形、骨化減少(脊椎、胸骨節與指骨)、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。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 94 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 HEPWIN 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

8.3 探孔的母親 目前並不清楚 HEPWIN 是否會分泌至人類乳汁中;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 HEPWIN 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·應決定是否終止哺乳或停止使用 HEPWIN。

スール宝之区的 己在兩項兒童臨床試驗中評估 HEPWIN 的療效・該兩項試驗針對 2 歳以上 HBeAg 陽性之慢性 HBV 感染且肝臟尚具代價能力的兒童受試者執行。試驗Al463028 中·分別針對未曾接受核苷抑制劑治療及曾接受 lamivudine 治療之 AI463028 中·分別針對本管接受核百抑制劑治療及管接受 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 0.015mg/kg(最高達 0.5 毫克每日一次)或 0.03mg/kg(最高達 1 毫克每日一次)的 HEPWIN 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)及臨床試験(14.2)]。 對於曾接受 lamivudine 治療的兒童患者·使用 HEPWIN 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 HEPWIN 對未來治療選擇的影響[請見/微生物學(12.4]]。 在未滿 2 歲的兒童中尚未確立 HEPWIN 的療效與安全性。並未評估此年齡族 群使用 HEPWIN 的療效乃是因為極少需要在此年齡族群中治療 HBV。

## 8.5 老年人之使用

HEPWIN 的臨床試驗所包含的 65 歳以上老年人不夠多·因此無法確定他們的 D應是否不同於年輕人。Entecavir主要由腎臟排除、腎功能不全患者產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 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 對於肌酸酐廓清率<50mL/min 的患者,包括接受血液透析或 CAPD 治療中的 患者·建議調整 HEPWIN 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 位因慢性 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 HEPWIN 的安全性與療效。符合資格 的受試者若於移植時 HBV 去氧核醣核酸(DNA)低於 172IU/mL(約 1000copies/mL)·則接受 HEPWIN 1mg 每天一次合併例行移植後處置(包括 B 型肝炎免疫球蛋白)的治療。試驗族群為 82%男性、39%高加索人種及 37%亞 洲人種·平均年齡為 49 歲;89%的受試者在移植的為 HBeAg 陰性疾病患者。 1000copies/mL)·以及於2000年期的 4 2000年的 4 2000年的 4 2000年的 65 位受試者中有4 位接受 HEPWIN 治療的時間在 4 週以下(2 位死亡、1 位重新移植、以及 1 位不符合試驗計劃書規定)認定為不可評估。在接受 HEPWIN 治療超過 4 週的 61 位受試者中·60 位接受移植後 B 型肝炎免疫球蛋白治療。 53 位受試者(佔 65 位接受治療受試者的 82%)完成試驗·並於移植後治療達 72 週或之後進行 HBVDNA 測量 · 這 53 位受試者的 HBVDNA 均<50IU毫升(約 300copies/毫升) · 有 8 位可評估受試者缺乏第 72 週時的 HBVDNA 資料 · 包 括 3 位計驗完成前死亡的受試者。接受 HEPWIN(加上 B 型肝炎免疫球蛋白) 治療期間·無任何受試者的 HBV DNA 數值≥50IU/毫升。這 61 位可評估受試 者的 HBsAg 均於移植後消失;其中 2 位受試者再次出現可測得的 HBsAg · 但無 HBV 病毒血症復發的情形。本試驗的設計並非是要判定在 B 型肝炎免疫

球蛋白治療中加入  ${\sf HEPWIN}$  後,相較於  ${\sf B}$  型肝炎免疫球蛋白單一治療,是否可降低移植後可測得  ${\sf HBVDNA}$  的受試者比例。

可性的物值企业测导 HODINA HO文品有记例。 對於曾經接受或正在接受可能會影響腎功能的免疫抑制劑(例如 cyclosporine 或 tacrolimus)治療的肝臟移植患者,如果需要 HEPWIN 治療,則在開始 

## 10 過量

10 烟里 患者服用 entecavir 過量的經驗有限。健康的受試者接受高達 40mg 之單一劑 量或高達 20mg/日的多劑量長達 14 天之後,副作用並未增加,亦未發生預期 外的副作用。如果發生過量,必須監測患者有無中毒跡象,需要時給予標準的 支持性治療。投予 entecavir1mg 單一劑量之後,歷時 4 小時的血液透析約可 除去 13%的 entecavir 劑量。

### 11 成分

11 成分 HEPWIN<sup>®</sup>是(entecavir)的商標名・它是一種對 B 型肝炎病毒(HBV)具有選擇性活性的鳥嘌呤核苷(guanosine)類似物。Entecavir 的化學名為:2-amino-1,9-dihydro-9-[(1S,3R,4S)-4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-2-methyle

necyclopentyl]-6H-purin-6-one,monohydrate。其分子式為 C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>•H<sub>2</sub>O 分子量為 295.3。Entecavir 結構式如下

Entecavir 是白色至灰白色結晶粉末,略溶於水(2.4mg/mL),25°±0.5℃時飽和 水溶液的酸鹼度為 7.9。

HEPWIN 膜衣錠的 entecavir 含量有 0.5mg 和 1mg 兩種。HEPWIN 0.5mg 與 1mg 膜衣錠均含有下列非活性成分:Lactose monohydrate、Microcrystalline cellulose、Crospovidone、Magnesium stearate、Purified water。膜衣部份 Opadry White (YS-1R-7003) 含 Hypermellose · Titanium Dioxide Polyethylenne Glycol/Macrogol · Polysorbat 80 ·

### 12 臨床藥理學 12.1 作用機轉

Entecavir 是一種抗病毒藥物[請見*微生物學(12.4)*]。 **12.3 藥動學** 

Entecavir 的單一劑量與多劑量藥動學已在健康受試者與慢性 B 型肝炎患者做 猧評估。

## 在健康受試者口服投予 entecavir 之後 · entecavir 的最高血漿濃度於 0.5 至 1.5 小時之間出現。投予多次 0.1-1.0mg 的每日劑量之後。穩定狀態 $C_{\max}$ 和濃度時間曲線下面積(AUC)的增加與劑量成正比。每日投予一次、6-10 天後可

達穩定狀態,大概有 2 倍的蓄積。以 0.5mg 的口服劑量而言,穩定狀態 C<sub>max</sub> 為 $4.2 \text{ng/mL} \cdot$ 波合血漿濃度 $(C_{\text{trough}})$ 為 $0.3 \text{ng/mL} \cdot$ 以1 mg的口服劑量而言 $\cdot$ 穩定狀態  $C_{\text{max}}$ 為 $8.2 \text{ng/mL} \cdot$ 波合血漿濃度 $(C_{\text{trough}})$ 為 $0.5 \text{ng/mL} \cdot$ 在健康受試者 $\cdot$ 與口服液劑比較 $\cdot$ 錠劑的生體可用率為100% $\cdot$ 口服液劑和錠

劑可以彼此互換。食物對口服吸收之影響:Entecavir0.5mg 與標準的高脂食 物(945kcal·脂質 54.6g)或清淡食物(379kcal·脂質 8.2)併服·結果吸收比空腹服用時略微延遲(餐後是 1.0-1.5 小時·空腹是 0.75 小時)·C<sub>max</sub> 降低44%-46%·AUC 減少 18%-20%[請見*用法用量*(2)]。

口服投予後·根據 entecavir 的藥動學性質估計其擬似分佈體積超過全身水分· 表示 entecavir 廣泛分佈於組織內

## Entecavir 在體外與人類血清蛋白質結合的比率大概是 13%。

T、翻與排除 對人類和大白鼠投予14C-entecavir之後·沒有觀察到氧化或乙醯化代謝產物· 有少量的第二階段代謝產物(尿苷酸和硫酸結合物)。Entecavir 不是細胞色素 P450(CYP450)酵素系統的受質、抑制劑或誘發劑(請見*藥物交互作用*)。 達到最高濃度之後,entecavir 的血漿濃度呈雙指數下降,終端排除半衰期約

性別:Entecavir 的藥動學沒有顯著的性別差異。 種族:Entecavir 的藥動學沒有顯著的種族差異。

權族,Efficient 的樂動學及有顯者的權族差異。 老年人:對年輕和年老的自願受試者投予 1 mg 的單一口服劑量之後,評估年 齡對 entecavir 藥動學的影響。Entecavir 在老年受試者的 AUC 比年輕受試者 大 29.3%。老年人與年輕人之間的不同很可能是腎功能的差別造成的。 HEPWIN 的劑量調整依據應該是患者的腎功能,而不是年齡[請見*用法用量* 

· 已針對未曾接受核苷抑制劑治療及曾接受 lamivudine 治療、HBeAq 陽 况里,已鲜到不肯接受核百抑刷劑治療及肯接受 lamivudine 治療、FISEAg i屬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 5 所示。對於未曾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。對於曾接受 lamivudine 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 5:兒童受試者的藥動學參數

	未曾接受核苷抑制 劑治療 <sup>a</sup>	曾接受 lamivudine 治療 <sup>b</sup>
	n=24	n=19
C <sub>max</sub> (ng/mL)	6.31	14.48
(CV%)	(30)	(31)
ÀUC(0-24) (ng•h/mL)	18.33	38.58
(CV%)	(27)	(26)
C <sub>min</sub> (ng/mL)	Ò.28	Ò.47
(CV%)	(22)	(23)
平时	- わめ刺星 目立法 0 5	

a 受試者服用 0.015mg/kg 每日一次的劑量、最高達 0.5mg。 b 受試者服用 0.030mg/kg 每日一次的劑量、最高達 1mg。 *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 · 投 予 entecavir1mg 單一劑量之後,研究 entecavir 的藥動學,結果列於表 6[請見用

## 表 6:Entecavir 在不同程度腎功能的受試者的藥動學參數

	育切肥矸					
	基	基線肌酸酐廓清率(mL/min)				
	未受損	輕微受損	中度受損	嚴重受損	嚴重受損	嚴重受損
	>80	>50-≤80	30-50	<30	用血液透	用 CAPD
	n=6	n=6	n=6	n=6	析a治療	治療
					n=6	n=4
C <sub>max</sub> (ng/mL)	8.1	10.4	10.5	15.3	15.4	16.6
(CV%)	(30.7)	(37.2)	(22.7)	(33.8)	(56.4)	(29.7)
AUC(0-24) (ng•h/mL)	27.9	51.5	69.5	145.7	233.9	221.8
(CV%)	(25.6)	(22.8)	(22.7)	(31.5)	(28.4)	(11.6)
CLR (mL/min)	383.2	197.9	135.6	40.3	NA	NA
(SD)	(101.8)	(78.1)	(31.6)	(10.1)	NA	NA
CLT/F (mL/min)	588.1	309.2	226.3	100.6	50.6	35.7
(SD)	(153.7)	(62.6)	(60.1)	(29.1)	(16.5)	(19.6)
a 血流派扩张			· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·		· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	

血液透析後立即給藥 CLR=腎廓清率;CLT/F=擬似口服廓清率。

在施行血液透析之前 2 小時投予 Entecavir 1mg 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 用於中重度肝功能不全(Child-Turcotte-PughB 級或 C

級」成人患者(無慢性 B 型肝炎病毒感染的藥動學・已在投予 entecavir 1mg 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 照組受試者相似,因此肝功能不全患者無須調整 HEPWIN 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: HEPWIN 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變造成的。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[請見使用於特殊族群(8.8)]。

無物交互作用 曾在體外及活體內試驗評估 entecavir 的代謝。Entecavir 不是細胞色素 P450(CYP450)酵素系統的受質、抑制劑或誘發劑。Entecavir 在大約比人體 濃度高 10,000 倍的濃度下・對人的主要 CYP450 酵素 1A2、2C9、2C19、 2D6、3A4、2B6 和 2E1 均無抑制作用。Entecavir 在大約比人體濃度高 340 值的濃度下,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 CYP450 酵素 系統的藥物不會影響 Entecavir 的藥動學。同樣地,CYP 受質的藥動學也不會 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 和同時投予藥物的穩定 狀態藥動學都沒有改變 lamivudine、adefovir dipivoxil 及 tenofovir disoproxil fumarate。[請見*藥物交互作用*(7)]

## 12.4 微生物學

## 作用機轉

Entecavir 是一種鳥嘌吟核苷類似物,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型式·其在細胞内的半衰期 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)檢墓引發、(2)從前墓因體信使核糖核酸(messenger RNA)反轉錄複製 HBV 負股、和(3)HBV 正股 DNA 的合成。三 磷酸 entecavir 是細胞 DNA 聚合酶 $\alpha \cdot \beta \cdot \delta$ 及粒線體 DNA 聚合酶 $\gamma$ 的弱抑制 劑·Ki 值從 18 至>160μM 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 μ 附 時(減少 50% · EC<sub>50</sub>)可抑制 HBVDNA 的合成。Entecavir 抑制 lamivudine 抗藥性 HBV(rtL180M、rtM204V)之 EC50 的中位數為 0.026μM(範圍 0.010-0.059μM)

U.010-0.039(MI)。 同時投予 HIV 核苷/核苷酸反轉錄酶抑制劑(NRTIs)與 HEPWIN 不可能減少 HEPWIN 對 HBV 或這些藥物對 HIV 的抗病毒活性。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 更更加級及報告時代。 中·entecavir(Tmg)C<sub>max</sub> 時·不會拮抗這六種 NRTIs 或 emtricitabine 對 HIV 的細胞培養抗病毒活性。

### 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 對來自實驗室或臨床上 第一型 HIV(HIV-1)分離株之抑制活性·所得到的  $EC_{50}$  值介在 0.026 到 $>10 \mu M$  之間;檢測中使用的病毒量減低·會觀察到較低的  $EC_{50}$  值。在細胞培養中發現·在微莫耳濃度的條件下對具 M184I 取代之 HIV 反轉錄酶有抑制效果的 高濃度時仍保有其抑制力。entecavir 對具 M184V 取代的 HIV 變 異株不且敏感性

## 抗藥性 細胞培養

MIND-14 素以細胞為基礎的檢測顯示 · lamivudine 抗藥性病毒株對 entecavir 的表現感受性降低了 8~30 倍。Entecavir 表現感受性進一步的降低(>70 倍)需要 HBV 反轉錄酶有原發性 lamivudine 抗藥性胺基酸取代(rtM204I/V含或不含 rtL180M)· 另外還需要在 rtT184、rtS202 或 rtM250 殘基有取代,或聯合這些取代伴有或 未伴有 rtl169 取代。

臨床試驗 福介料 本 未曾接受核苷抑制劑治療的患者:於未曾接受核苷抑制劑治療的 562 名以 HEPWIN 治療 96 週的受試者中・針對其可評估的樣本(>300copies/毫升血清 HBVDNA)進行基因型評估(AI463022、AI463027 與長期追蹤試驗 AI463901)。 在第 96 週時·在 2 名受試者(2/562=<1%)的 HBV 中證實出現 rts2026 加上rtM204V 和 rtL180M 胺基酸取代·其中 1 名出現病毒性反彈(病毒量從最低點 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<300copies/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血清 B 型肝炎病毒 DNA<0.7MEq/mL(約 HBeAg 陽性的完全反應指的是皿清 B 型肝炎病毒 DNA<0.7MEq/mL(約7x105copies/mL)與 HBeAg 消失;而 HBeAg 陰性的完全反應指的是 B 型肝炎病毒 DNA<0.7MEq/mL 與 ALT 轉為正常。受試者每天接受 1 毫克 entecavir 一次,長達 144 週。在這 282 位受試者中,共有 141 位 HBeAg 陽性與 8 位 HBeAg 陰性受試者進入長期追蹤試驗 · 並接受 entecavir 抗藥性的評估。在這 149 位進入長期追蹤試驗的受試者中,在 144 週,192 週,與 240 週時(包括投藥結束),分別有 88%(131/149),92%(137/149),與 92%(137/149)之受試者的血清 HBVDNA<300copies/mL。比較可評估之分離株與其個別之基期分離株的基因型,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 rf1184、rfS202 或 rfM250 之 entecavir 抗藥性相關取代的累積百分比(在出現 rfM204V 與 rfL180M 取代下)·分別為 0.2% · 0.5%

(1.2%、1.2%、1.2%以 1.2%。 *Lamivudine* 治療無效的患者: 在 lamivudine 治療無效的 HBV(Al463026、 或不含 rtL180M)、rtL80V 或 rtV173L/M 胺基酸取代且與 rtS202、rtT184 rtM250·含或不含 rt1169 變化取代相關的抗藥物出現於 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<300copies/毫升。其中 4 名受試者的 HBV 在基期時具有 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 rtL 80V 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 entecavirEC50 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

及發生病毒性反彈時的 106 倍。對於持續治療超過 48 趟的受試者,有40%(31/77)在投棄結束時(長達 96 週)的 HBV DNA<300 copies/mL。對 lamivudine 治療無效且在 96 週末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<300copies/mL。在48、96、444、192 及240 週、出現rtT184、rtS202 或 rtM250 之 entecavir 抗藥性相關取代物的累積百分比(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/G/S/T 胺基醛取代物 月其中4位在rtT184、rtS202或rtM250出現與entecavir抗藥性有關的取代 且 1 位在基期曾出現 rtT184S 取代。在基期時之 B 型肝炎病毒出現 rtA181 代的 7 位受試者中·有 2 位在基期時·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。

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 rtM204V/l 含或不 含 rtL180M 之 HBV 複製的作用比抑制野生型病毒複製的作用弱 8 至 30 倍 與 Jamiyudine 和 telbiyudine 抗藥性相關的 rtM204I/V 含或不含 rtl 180M rtL80I/V 或 rtV173L,同樣造成對 entecavir 表型敏感性下降。在臨床試驗中 尚未證實 entecavir 在對抗帶有 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 有感受性·但對 lamivudine 仍有抗藥性。出現與 adefovir 抗藥性相關取代之重組 HBV 基因體·不論是在 rtN236T 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 致癌性、致突變性、生殖力受損

### 致癌性

對小鼠和大鼠進行 entecavir 的長期口服致癌性試驗 · entecavir 的暴露量高達 人體使用最高劑量 1mg/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 的致癌性結果是陽性。

在小鼠、雄小鼠和雌小鼠在暴露量相當於人體暴露量的 3 倍和 40 倍時·肺腺瘤的發生率增加。雄小鼠和雌小鼠在暴露量相當於人體暴露量的 40 倍時·肺 瘤的發生率增加。雄小鼠在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 3 倍,雌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 6 倍時,肺腺瘤和肺癌的複合發生率增加。在肺部腫瘤發生之前,肺細胞會先增生,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腫瘤可能是物種特異性事件這個結論。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 瘤和肝癌的複合發生率也會增加。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、雌大鼠在暴露量相當於人體暴露量的 24 信時、肝細胞腺瘤的發生率增加;腺瘤和癌瘤的複合發生率也會增加。雄大鼠和雌大鼠在暴露量相當於人體

展露量的 35 倍和 24 倍時,會誘發腦神經膠質瘤。 雌大鼠在暴露量相當於人體暴露的 4 倍時,會發生皮屬纖維瘤。這些囓齒類 動物致癌性研究的觀察結果能否預測人體反應仍未知

## 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 氏細菌逆突變測試、哺乳動物細胞基因突變測試及黃金鼠(Syrianhamster)胚胎細胞轉型測試中都沒有致突變性。Entecavir 在大鼠口服 亥試驗和口服 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 30mg/kg,其 全身暴露量高於人體最高建議劑量(1mg/day)90 倍的公鼠與母鼠中,並未觀察到影響生殖力的證據。在齧齒目動物與狗的毒性試驗中,在達到或超過人體暴 露量 35 倍時,可觀察到睪丸細精管的退化。猴子則沒有明顯的睪丸變化

### 14 臨床試驗 14.1 成人中的結果

### 筆 48 湖

HEPWIN 在成人中的安全性與療效曾在三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 HBVDNA)的慢性 B 型肝炎患者(血清 HBsAg 未曾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: Al463022 試驗是一個多國、隨機分配、雙盲臨床試驗: 針對709名(715人被隨機分組)未曾接受核苷抑制劑治療、肝臟尚具代償能力、血 COBAS Amplicor PCR 檢測法測得血清 HBV DNA 的平均值為 9.66log10copies/mL·血清 ALT值的平均值為 143U/L。在 89%患者收集到成 對且適當的肝組織切片樣本。

HReAg *陰性(抗 Hhe-陽性/HRVDNA-陽性)*:Al463027 討騎是一個多國、隨機 HBeAg 层性(η Hbe-lg/世HBVDNA-lg/世): Al463027 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)未曾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 型肝炎病毒處染受試者中·比較 HEPWIN0.5mg 每日一次和 lamivudine100mg 每日一次治療最少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 檢測法測得通清 H8VDNA 的平均值為 7.58log10copies/mL·血清 ALT 值的平均值為 142U/L。在 88%

患者收集到成對目適當的肝組織切片樣本。 在 Al463022 和 Al463027 臨床試驗中·在肝臟組織學的改善(定義為第 48 週 在 Al403022 机 Al403027 圖床訊驗中·住所應組織學的反音(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· HEPWIN 的效果都比 lamivudine 好。組織學的改善和 Ishak 纖維化計分的變 化列於表 7。特定病毒學、生化及血清學結果測量值列於表 8。

### 表 7: Al463022 與 Al463027 試驗中未曾接受核苷抑制劑治療的患者第 48 週 古组織與的改美和 Jebak 纖維化計分的緣化

11.0 11.0 11.0 11.0 11.0 11.0 11.0 11.0	的地域字的以音和 ISHAK 域框 ICH 为的复数				
Al463022 試驗			AI4630	27 試驗	
	(HBeA	g 陽性)	(HBeA	g 陰性)	
	HEPWIN 0.5 mg n=314 <sup>a</sup>	Lamivudine 100 mg n=314 <sup>a</sup>	HEPWIN 0.5 mg n=296 <sup>a</sup>	Lamivudine 100 mg n=287 <sup>a</sup>	
組織學的改善	(Knodell 指數)				
改善。	72%	62%	70%	61%	
無改善	21%	24%	19%	26%	
Ishak 纖維化	計分				
改善°	39%	35%	36%	38%	
無變化	46%	40%	41%	34%	
惡化°	8%	10%	12%	15%	
漏失第 48 週 組織切片	7%	14%	10%	13%	

- 有可評估的基線組織學的患者(基線 Knodell 壞死發炎指數≥2)
- Knodell 壞死發炎指數比基線值降低≥2 分·而且 Knodell 纖維化計分未惡化。 °以 Ishak 纖維化計分來說·改善=比基線值降低≥1分·惡化=比基線值升高≥1分。
- 表 8: Al463022 與 Al463027 試驗中·未曾接受核苷抑制劑治療的患者第 48

週的例母字 `	旭的杨母字、土化及皿消字拍标					
	Al463	022 試驗	AI4630	27 試驗		
	(HBe	Ag 陽性)	(HBeA	g 陰性)		
	HEPWIN	Lamivudine	HEPWIN	Lamivudin		
	0.5 mg	100 mg	0.5 mg	e 100 mg		
	n=354	n=355	n=325	n=313		
B型肝炎病毒去氧核醣核酸(HBV DNA) <sup>a</sup>						
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>	-6.86	-5.39	-5.04	-4.53		
copies/mL)						
ALT 值正常化	68%	60%	78%	71%		
(≤ 1 x ULN)						
HBeAg 血清轉陰	21%	18%	NA	NA		

<sup>a</sup> Roche COBAS Amplicor PCR 檢測法[最低定量濃度(LLOQ=300 copies/mL)] 組織學改善與基線 HBVDNA 或 AIT 值無關。

Lamivudine 治療無效且肝臟尚具代償能力的肝病 (Compensatedliverdisease)受試者 AI463026 試験是一個多國、隨機分配、雙盲 HEPWIN 臨床試験・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 (293 入板險候分組)Idmivudine 冶療無效且// 偏向其代債能力的懷性 B 空/扩突 病毒受試者為對象。接受 lamivudine 的患者進入研究時,或者沒用 HEPWIN1mg 每日一次(既無清洗期,亦無重疊期),或者繼續接受 lamivudine100mg 每日一次治療最少 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。先前 lamivudine 治療期的平均值是 2.7 年,研究性線性探針檢測(lineprobeassay) 顯示, 85%的患者在基線已有 lamiyudine 抗藥性突變。患者在基線 Knode 顯示・85%的患者任基級它有 lam/vudine 抗學性失變。患者任基級 Knodell 壞死發炎指數的平均值為 6.5・以 Roche COBAS Amplicor PCR 檢測法測得 血清 HBVDNA 的平均值為 9.36 log<sub>10</sub> copies/mL·血清 ALT 值的平均值為 128U/L。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·HEPWIN 的療效比 lamivudine 好。這些結果和 Ishak 纖維化計分的變化列於表 9。特定

病毒學、生化及血清學指標列於表 10。

# 表 9: Al463026 試驗中·Lamivudine 治療無效的患者第 48 週的組織學改善

们 ISHAN 概能 IL 可 力 変	IL .	
	HEPWIN	Lamivudine
	1 mg	100 mg
	n=124 <sup>a</sup>	n=116 <sup>a</sup>
組織學的改善(Knodell 指數)		
改善 ` ` ` ` ` ` ` ` ` ` ` ` ` ` ` ` ` ` `	55%	28%
無改善	34%	57%
Ishak 纖維化計分		
改善 <sup>c</sup>	34%	16%
無變化	44%	42%
惡化°	11%	26%
漏失第 48 週組織切片	11%	16%

- 有可評估的基線組織學的患者(基線 Knodell 壞死發炎指數≥2)
- Knodell 壞死發炎指數比基線值降低≥2 分·而且 Knodell 纖維化計分未惡化。 °以 Ishak 纖維化計分來說·改善=比基線值降低≥1分·惡化=比基線值升高≥1分。
- 表 10: A1463026 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

	HEPWIN 1 mg n=141	Lamivudine 100 mg n=145
HBV DNA <sup>a</sup>		
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%
HBeAg 血清轉陰	8%	3%

<sup>a</sup> Roche COBAS Amplicor PCR 檢測法(LLOQ=300copies/mL)。 組織學改善與基線 HBVDNA 或 ALT 值無關。

肝臟功能代償不全(Decompensated liver disease)的受試者

為 Child-Turcotte-Pugh(CTP)分數等於或大於 7)的成人患者中·比較 HEPWIN 1mg 每日一次與 adefovir dipivoxil 10mg 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 Al463048 試驗中·共有 100 位受試者隨機分配至接受 HEPWIN 治療·91 位受試者至接受 adefovirdipivoxil 治療。在試驗期間·兩位隨機分配至接受 面文部 主張文 adefovirdipivoxil 治療的受試者實際上接受 HEPWIN 的治療。受試者的平均年 齢為 52 歳・74%是男性・54%是亞洲人・33%是白種人・5%是黑人/非裔美 國人。基期時,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 濃度為 100U/L; 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 11。

## 表 11: 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

	HEPWIN 1 mg n=100	Adefovir Dipivoxil 10 mg n=91	HEPWIN 1 mg n=100 <sup>a</sup>	Adefovir Dipivoxil 10 mg n=91 <sup>a</sup>
B 型肝炎病毒去氧核	醣核酸(HBV D	NA) a		
檢測不到的比例	49%*	16%	57%	57%
(< 300 copies/mL)	.070	.070	0.70	0.70
從基線起算·變化量的平均值(log <sub>10</sub>	-4.48*	-3.40	-4.66	-3.90
ny十月直(log <sub>10</sub> copies/mL)	-4.40	-3.40	-4.00	-3.90
CTP 分數穩定或改	000/	740/	0.40/	070/
善 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。				
里的干灯值 HBsAg 消失	1%	0	5%	0
TiDSAg 為人 正常化:d	1 70	O	370	O
ALT 值(≤1 X ULN)	46/78 (59%)*	28/71 (39%)	49/78 (63%)*	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	12/75 (16%)	10/65 (15%)	15/75 (20%)	18/65 (28%)
ULN) 塚血転店吐用		( )	(2070)	(20 / 0)
凝血酶原時間 (≤1 X ULN)	9/95 (9%)	6/82 (7%)	8/95 (8%)	7/82 (28%)
(= : / OLIV)				

- Roche COBAS Amplicor PCR 檢測法(LLOQ=300copies/mL)
- 定義為 CTP 分數比基線更低或無變化
- MELD 分數的基線平均值:HEPWIN 為 17.1 · adefovir dipivoxil 為 15.3 ∘ 分母為在基線時數值異常的病患。
- p<0.05 ULN=正常值上限。LLN=正常值下限。

合併感染人類免疫不全病毒與 B 型肝炎病毒的受試者 AI463038 試驗是一個隨機分配、雙盲、安慰劑對照試驗 · 在 68 名合併感染 HIV 和 HBV · lamivudine 治療無效(在接受含 lamivudine 的高效能抗反轉錄病 HIV 和 HBV·lamivudine 治療無效(在接受含 lamivudine 的高效能抗反轉錄病毒治療[Highly Active Antiretroviral Therapy·HAART]期間復發病毒血症)的患者中比較 HEPWIN 和安慰劑的效果。這些患者繼接受含 lamivudine 的制品不治療[lamivudine 的劑量為 300mg/日)·並且被分配到添加 HEPWIN 1mg 每日一次(51 名患者)或安慰劑(17 名患者)治療 24 週·接著是另外 24 週的開放性治療期·這時所有的患者都要接受 HEPWIN 治療。在基線以 PCR檢測法測得患者的血清 HBVDNA 平均值為 9.13 log<sub>10</sub>coples/mL。百分之九十九的患者在基線是 HBeAg 陽性,血清 ALT 值的平均值為 71.5U/L。HIVRNA值的中位數在 24 週盲性治療期間保持穩定,大約是 2 log<sub>10</sub>copies/mL。表 12 中列出第 24 週時的病毒學與生化學試驗終點。對於同時感染 HIV/HBV 而未曾接受 lamivudine 治療的患者,目前尚無資料。目前尚未針對同時感染 HIV/HBV 且未接受有效 HIV 治療的病人使用 HEPWIN 進行研究。[請見警告與注意事項(5,2)]。

### 表 12 · AIA63038 試驗筆 24 调的病毒學和生化指標

<b>&amp; IZ: AI+00000 </b>				
	HEPWIN 1 mg <sup>a</sup>	安慰劑 <sup>a</sup> n=17		
	n=51			
HBV DNA <sup>™</sup>				
檢測不到的比例(< 300 copies/mL)	6%	0		
從基線值變化的平均值 (log <sub>10</sub> copies/mL)	-3.65	+0.11		
ALT 值正常化(≤ 1 x ULN)	34%c	8%c		

a 所有的受試者也接受包含 lamiyudine 之 HAART 治療

Roche COBAS Amplicor PCR 檢測法(LLOQ=300 copies/mL)。 在基線 ALT 異常(>1xULN)而達到 ALT 正常化患者的百分比(HEPWIN 的 n=35 · 安慰劑

型: : : : ; 對於初始接受 HEPWIN 的患者,在開放性治療期的最後(第 48 週),8%的患

者藉由 PCR 檢測法有 HBV DNA<300 copies/ml・HBV DNA 在基線平均改變 為4.20 log<sub>10</sub> copies/ml・且 37%ALT 在基線 ALT 異常的患者成為 ALT 正常化

HEPWIN 最適當的治療期間未知。按照第三期臨床試驗計畫書的強制標準 治療 52 週之後,要根據第 48 週時按照 HBV 病毒學抑制(用 bDNA 檢測法 治療 52 烟之後,麥依據第 48 烟時技照 HBV 病毒學抑制(用 bUNA 傚測法 <0.7MEq/mL)和 HBeAg 消失(在 HBeAg 陽性患者)或 ALT 值正常化(在 HBeAg 陰性患者。<1.25xULN)的定義。停用 HEPWIN 或 lamivudine。達到病毒抑制但未達血清反應(HBeAg 陽性)或 ALT<1.25 倍 ULN(HBeAg 陰性)的受試者。繼續接受盲性投藥直到第 96 週或達到反應標準。這些試驗計畫書所使用的特定受試者治療準則,並不適合作為臨床實務的準則。達到病毒抑制但未達血清定應以BAA。隱性之間 反應(HBeAg 陽性)或 ALT<1.25 倍 ULN(HBeAg 陰性)的受試者·繼續接受盲性投藥直到第 96 週或達到反應標準。這些本試驗計畫書所使用的特定受試者 治療準則,並不適合作為臨床實務的準則。

### 未接受過核苷抑制劑治療的患者

初次接受核苷抑制劑治療的 HBeAg 陽性患者·臨床試驗 Al463022 中 243 位 69%)接受雙盲的治療直到第96週,這些持續接受雙盲治療到第二年的病患,180 位(74%)使用 HEPWIN 的病患與 60 位(37%)使用 lamivudine 的病患在結束治 療時(至多96週)·達到HBVDNA<300 copies/mL 的標準(聚合酶連鎖反應法)· 193 位(79%)使用 HEPWIN 的病患達到 ALT≤1xULN;相較於使用 lamivudine 的患者只有 112 位(68%)達到標準。此外 · 26 位(11%)使用 HEPWIN 的患者 與 20 位(12%)使用 lamivudine 的患者 · 出現 HbeAg 血清轉化的現象。 初次接受核苷抑制劑治療的 HBeAg 陽性患者 · 74 位(21%)使用 HEPWIN 的 患者與 67 位(19%)使用 lamivudine 的患者於第 48 週時達到所需標準後停藥 ·

停棄後持續追蹤 24 週。使用 HEPWIN 且達到標準的患者,在追蹤期過後有 26 位(35%)的 HBVDNA<300 copies/mL·55 位(74%)的 ALT≤1xULN·56 位 (76%)保持 HBeAg 血清轉化現象。使用 lamivudine 且達到標準的患者,在追 (76%)保持 HBeAg Ш清轉化現象。使用 lamivudine 且達到標準的患者・在追蹤期過後有 20 位(30%)的 HBV DNA<300 copies/mL・41 位(61%)患者的 ALT≤1xULN・有 47 位(70%)保持 HBeAg 血清轉化現象。 初次接受核苷抑制劑治療的 HBeAg 陰性患者(Al463027 試驗)當中・26 位(8%)使用 HEPWIN 的患者與 28 位(9%)使用 lamivudine 的患者・持續接受雙盲治療至第 96 週。在這一小群接受持續治療到第二年的患者中・22 位使用 HEPWIN 與 16 位使用 lamivudine 的患者・在結束治療後(鼻冬 96 週)達到 HBV

DNA<300 copies/mL(聚合酶連鎖反應法)的標準·此外也分別有7位與6位患者在結束治療後達到 ALT≤1XULN 的標準。

(存棄後計績追蹤 24 週。這群病人中、每治療分組中只有很少的患者在追蹤期 過後達到 HBV DNA<300 copies/mL 的標準(聚合酶連鎖反應法)・126 位(46%) 使用 HEPWIN·與 84 位(34%)使用 lamivudine 的病患·達到 ALT≤1xULN 的 ,,,, , *肝 臟 切 片 檢 查 結 果 :* 自 未 曾 接 受 過 核 苷 抑 制 劑 治 療 的 樞 紐 試 驗

Al463022(HBeAg 陽性)與 Al463027(HBeAg 陰性)中篩選出參加長期研究的57位病患來評估長期肝臟組織學結果。在樞紐試驗中·Entecavir劑量為每天 37 证据总术中 后 医别加爾 相關學和末、任德加瓦數平,Ellecavii 前量海母人 0.5mg(平均暴露 85 週);在接續的長期試驗中 每天 1mg(平均暴露 177 週)。並且·在長期試驗中有 51 個病人最初也接受 Lamiyudine(中位數期間 29 週)。在這些病人中·55/57(96%)有以前述定義之組織學改善・並且 50/57(88%)在 Ishak 纖維化計分產生≥1分的減少,對於基線值 Ishak 纖維化計分≥2 的病人・ 25/43(58%)產生≥2 分的減少。所有後期肝纖維化或肝硬化(基線值在 Ishak 纖 25/43(36%)產±22 分的减少。所有後期所藏權П或所受化基級值生 ISIAK 鹹維化計分為 4,5,6)病人(10/10)產生≥1 分的減少(自基線值減少的中位數為 1.5分)。在長期切片檢查時,所有病人達到HBV DNA<300copies/ml 目 49/57(86%)的病人達到血清 ALT≤1xULN。所有 57 位病人仍然為 HBsAg 陽性。在含有 lamivudine 抗藥性的病患當中(Al463026 試驗)・77 位(55%)使用 HEPWIN 與 3 位(2%)使用 lamivudine 的患者 持續接受雙盲治療至第 96 週 · 結束療程後 · 這些使用 HEPWIN 的患者中有 31 位(40%)達到 HBV

## DNA<300copies/mL 的標準·有 62 位(81%)達到 ALT≤1xULN·有 8 位(10%) 患者仍保持 HBeAg 血清轉化的現象。 14.2 兒童患者中的結果

Al463189 試驗證實 HEPWIN 的安全性與抗病毒療效,這項仍在進行中的 HEPWIN 試驗針對 180 位未曾接受核苷抑制劑治療、2 歲至未滿 18 歲的 HBeAg 陽性且肝臟尚具代償能力及 ALT 升高的慢性 B 型肝炎感染兒童患者。 患者依 2 : 1 的比例 隨機分配接受 HEPWIN0.015mg/kg 至最高 0.5mg/day(N=120)或安慰劑(N=60)的盲性治療。隨機分配結果依年齡族群分 層(2 歲至 6 歲; >6 歲至 12 歲; 以及>12 歲至<8 歲)。2 個治療組及各年齡族群間的基期人口統計學與 HBV 疾病特徵均大致相同。進入試驗時·HBV DNA 的平均值為 8.1 log<sub>10</sub>lU/mL 而 ALT 的平均值為 103U/l。主要療效指標為 最早完成 48 週盲性治療之 123 位患者中·於第 48 週時達到 HBeAg 血清轉 化及血清 HBV DNA<50lU/mL 的複合指標。HEPWIN 治療組中 24%(20/82) 的患者與安慰劑治療組中 2%(1/41)的患者達到主要試驗指標。46%(38/82)接 受 HEPWIN 治療的患者與 2%(1/41)接受安慰劑治療的患者於第 48 週時達到 HBV DNA<50IU/mL。67%(55/82)接受 HEPWIN 治療的患者與 22%(9/41)接受安慰劑治療的患者達到 ALT 正常化;24%(20/82)接受 HEPWIN 治療的患者 與 12%(5/41)接受安慰劑治療的患者出現 HBeAg 血清轉化

## 15 如何供藥/存放與操作

HEPWIN® (entecavir) 膜衣錠有下述劑量的防孩童開啟塑膠瓶及鋁箔盒裝可供

~		
產品劑量與劑型	說明	數量
0.5 毫克	白色圓形,兩面凸狀,一面刻	塑膠瓶裝
HEPWIN 膜衣錠	有「M」·另一面則為「EV1」。	鋁箔盒裝
1 毫克	白色圓形,兩面凸狀,一面刻	塑膠瓶裝
HEPWIN 膜衣錠	有「M」·另一面則為「EV2」。	鋁箔盒裝
n+ +-		

# HEPWIN 膜衣錠應儲存於 25℃以下。藥瓶開啟後,最多可用到藥瓶上標示的

有效期限。超過有效期限後,應丟棄藥瓶及其內容物。 Mylan Laboratories Limited

廠 址: F/4 & F/12. Malegaon MIDC, Sinnar, Nashik-422 113, Maharashtra, INDIA

台灣邁蘭有限公司 (美國邁蘭子公司) 台北市內湖區民權東路六段 160 號 8 樓之 3

電 話: (02)6603-1688 傳 真: (02)2791-0928 (02)6603-1688



Mylan Taiwan Ltd. 8F-3, No. 160, Sec. 6. Min Chuan E. Rd. Taipei, Taiwan Phone 02 6603 1688 F a x 02 2791 0928 W e b www.mylan.com