

核准日期: 2010年08月31日  
修改日期: 2012年04月27日  
2014年12月15日  
2015年01月23日  
2023年06月05日



### 国外实验室检测指标异常

表3 列出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<sup>a</sup>

检测	核苷类药物初治患者 <sup>b</sup>		拉米夫定治疗失败患者 <sup>c</sup>	
	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 <sup>d</sup>	35%	36%	37%	45%
ALT>10xULN	2%	4%	2%	11%
且>2x基线值	11%	16%	12%	24%
ALT>5.0xULN	5%	11%	5%	17%
AST>5.0xULN	<1%	<1%	0	2%
白蛋白<2.5 g/dl	2%	2%	3%	2%
总胆红素>2.5xULN	2%	2%	3%	2%
淀粉酶≥2.1xULN	7%	6%	7%	3%
脂肪酶≥2.1xULN	0	0	0	0
肌酐>3.0xULN	1%	1%	2%	1%
确认脂肪肝 增高≥0.5 mg/dl	2%	1%	3%	1%
高血糖症, 空腹血糖 >250 mg/dl	4%	3%	4%	6%
糖尿 <sup>e</sup>	9%	10%	9%	6%
血尿 <sup>f</sup>	<1%	<1%	<1%	<1%
血小板<50,000/mm <sup>3</sup>				

<sup>a</sup> 治疗期间, 除白蛋白(<2.5 g/dl), 肌酐增高≥0.5 mg/dl, ALT>10xULN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。  
<sup>b</sup> AI463022 和 AI463027 研究。  
<sup>c</sup> 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。  
<sup>d</sup> 包括血常规、常规生化、肾功能和肝功能检查、肌酶和尿常规。  
<sup>e</sup> 3 级=3+大量、≥500mg/dL; 4 级=4+, 显著、严重。  
<sup>f</sup> 3 级=3+大量; 4 级=≥4+, 显著、严重、多量。

在这些研究中, 使用恩替卡韦的患者在治疗过程中发生 ALT 增高达 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。  
**停止治疗后的肝炎加剧(见【警告】)**  
肝炎加剧或 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中的最小值)。所有停止治疗(无论何原因)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

核苷类药物初治	ALT 增高大于 10 倍正常值上限和大于 2 倍参考值 <sup>a</sup> 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

<sup>a</sup> 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。

AI463038 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【警告】3; 合并感染 HIV)。

**在国内外进行的临床试验中, 最常见的不良事件有:** ALT 升高、疲劳、眩晕、恶心、腹痛、腹部不适、头痛、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, 本品不良事件的发生率与拉米夫定相当。

**【禁忌】** 对恩替卡韦或制剂中任何成份过敏者禁用。  
**【警告】**

1. 停止治疗后的肝炎加剧  
当慢性乙型肝炎患者停止抗乙型肝炎治疗, 包括恩替卡韦在内, 有报道出现乙肝严重急性加重。对那些停止抗乙型肝炎治疗的患者, 应在临床和实验室检查等方面严密监测并且至少随访数月。如必要, 可重新恢复抗乙型肝炎的治疗。

2. 核苷类药物在单独或与其他抗逆转录病毒药物联合使用时, 已经有乳酸性酸中毒和重度的脂肪性肝肿大, 包括死亡病例的报道。

3. 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。有限的临床经验显示, 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 核苷类逆转录酶抑制剂的耐药(见【药理毒理】微生物学 抗病毒毒性, 抗 HIV 病毒活性)。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, 因此不推荐该用途。

**【注意事项】**  
**肾功能不全的患者**  
肌酐清除率<50ml/min, 包括血透析或 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: 环孢菌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】)。

**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。

患者在接受恩替卡韦治疗前, 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【警告】3. 合并感染 HIV)。

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

目前尚无资料提示本品可能影响 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, 所以不推荐服用本品的母乳喂养。

**【儿童用药】** 16 岁以下儿童患者使用本品的安全性和有效性数据尚未建立。  
**【老年用药】**  
由于没有足够的 65 岁及以上的老年患者参加本品的临床研究, 尚不清楚老年患者与年轻患者对本品的反应有何不同。其他的临床试验报告也未发现老年患者与年轻

## 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

### 警告

核苷类药物在单独或与其他抗逆转录病毒药物联合使用时, 已经有乳酸性酸中毒和重度的脂肪性肝肿大, 包括死亡病例的报道。

当慢性乙型肝炎患者停止抗乙型肝炎治疗, 包括恩替卡韦在内, 已经发现有乙肝严重急性加重的报道。对那些停止抗乙型肝炎治疗的患者肝功能应在临床和实验室检查等方面严密监测, 并且至少随访数月。如必要, 可重新恢复抗乙型肝炎的治疗(见【警告】1. 停止治疗后的肝炎加剧)。

有限的临床经验提示, 如果恩替卡韦用于治疗慢性乙型肝炎(HBV)合并人类免疫缺陷病毒(HIV)感染且未经抗 HIV 治疗的患者, 有可能出现对于 HIV 核苷类逆转录酶抑制剂的耐药。在 HBV 合并 HIV 感染并且没有接受高效抗逆转录病毒治疗(HAART)的患者中, 不推荐使用恩替卡韦(见【警告】3. 合并感染 HIV)。

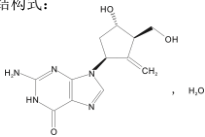
### 【药品名称】

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

### 【成份】

本品主要成份为恩替卡韦, 化学名称为 2-氨基-9-[(1S,3R,4S)-4-羧基-3-羟甲基-2-亚甲基环戊基]-1, 9-二氢-6H-咪唑[6,5-b]吡啶-6-酮一水合物

### 化学结构式:



分子式: C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> H<sub>2</sub>O

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。

**【规格】** 以 C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> 计 1mg

**【用法用量】** 患者应在有经验的医生指导下服用本品。

### 推荐剂量:

成人和 16 岁及以上的青少年口服本品, 每天一次, 每次 0.5mg。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。  
本品应空腹服用(餐前或餐后至少 2 小时)。本品可以吞服或加水分散后口服, 也可将分散片含于口中吮服。

### 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, 特殊人群)。肌酐清除率<50 mL/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。见表 1。

表 1: 肾功能不全患者恩替卡韦推荐用药间隔调整

肌酐清除率 (mL/min)	通常剂量 (0.5mg)	拉米夫定治疗失败 (1mg)
≥50	每日一次, 每次 0.5mg	每日一次, 每次 1mg
30 到 <50	每 48 小时一次, 每次 0.5mg	每 48 小时一次, 每次 1mg
10 到 <30	每 72 小时一次, 每次 0.5mg	每 72 小时一次, 每次 1mg
<10 血液透析或 CAPD	每 5-7 日一次, 每次 0.5mg	每 5-7 日一次, 每次 1mg

<sup>a</sup>接受血液透析的患者, 请在血液透析后用药。

### 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】

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 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。

在国外的进行的研究中, 本品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试验中, 中到重度 (2 至 4 级) 的临床不良事件<sup>a</sup>

身体系统/ 不良事件	核苷类药物初治患者 <sup>b</sup>		拉米夫定治疗失败患者 <sup>c</sup>	
	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 <sup>a</sup>	15%	18%	22%	23%
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%

<sup>a</sup> 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。

<sup>b</sup> AI463022 和 AI463027 研究。

<sup>c</sup> 包括 AI463026 和 AI463014。AI463014 研究是一个多国家的、随机双盲的 II 期研究, 该研究是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。

者之间的不同。恩替卡韦主要通过肾脏排泄，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。

#### 【体内相互作用】

药物相互作用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 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 CYP450 酶：1A2、2C9、2C19、3A4、2B6 和 2E1。同时服用用于抑制或诱导 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其他药物时要密切监测不良反应的发生。

#### 【药物过量】

目前尚无使用本品过量的相关报道。在健康人群中单次给药达 40 毫克或连续 14 天多次给药 20mg/天，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 个小时的血透可清除约 13% 的恩替卡韦。

#### 【不良反应】

##### 【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 多聚酶的天然底物二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 逆转录链的形成；(3) 通过 HBV-DNA 正链的合成。恩替卡韦三磷酸盐对细胞的  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\delta$  DNA 多聚酶和线粒体  $\gamma$  DNA 多聚酶抑制作用较弱，K<sub>i</sub> 值为 18 至大于 160  $\mu$ M。

在转染了野生型乙型肝炎病毒的类 HepG2 细胞中，恩替卡韦抑制 50% 病毒 DNA 合成所需浓度 (EC<sub>50</sub>) 为 0.004  $\mu$ M。恩替卡韦对拉米夫定耐药病毒株 (rT180M, rT204V) 的 EC<sub>50</sub> 的中位值是 0.026  $\mu$ M (范围 0.01 至 0.059  $\mu$ M)。

恩替卡韦与 HIV 核苷逆转录酶抑制剂 (NRTIs) 联合给药，不太可能降低恩替卡韦的抗 HBV 疗效或任一类别中任何一种药物的抗 HIV 疗效。细胞培养中检验 HIV 联合给药，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 HIV 抗病毒活性试验中，当恩替卡韦浓度大于体内峰值浓度 4 倍时，恩替卡韦对于 6 种 NRTIs 药物的细胞培养中的抗 HIV 活性无拮抗作用。

##### 抗 HIV 病毒活性

全面分析恩替卡韦对一组实验室分离病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，在不同细胞或实验条件下获得的 EC<sub>50</sub> 值范围是 0.026 到 >10  $\mu$ M；当病毒水平降低时观察到更低的 EC<sub>50</sub> 值。在细胞培养中，恩替卡韦在微摩尔浓度水平时可选择性抑制 HIV 逆转录酶的 M184 I 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

位于逆转录酶区有 rT204I/V 和 rT180M 位点置换的拉米夫定耐药株 (LVDr) 对恩替卡韦的敏感性较 HIV 病毒株下降了 8 倍。合并其他恩替卡韦耐药氨基酸 rT184、rS202 和/或 rM250 位点改变的，在细胞培养中还发现，对恩替卡韦的敏感性降低。其他 (rT184A、C、F、G、I、L、M、R 或 S；rS202、C、G 或 I；和/或 rM250L、L 或 V) 位点置换的临床分离株与野病毒株相比，对恩替卡韦的敏感性进一步降低了 16 至 741 倍。单独出现 rT184、rS202 和 rM250 恩替卡韦耐药位点置换的病毒株未观察到恩替卡韦的敏感性有一定影响，在超过 1000 例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 病毒复制能力减弱。

##### 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 (拉米夫定失败) 治疗，并且在治疗 24 周或之后，对于在治疗中做了 HBV-DNA PCR 检测的患者均进行了耐药监测。

**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 144 周治疗发现于 rT184、rS202 和/或 rM250 恩替卡韦耐药位点置换基因检测证据的患者比例 <1% (见表 5)。发现这些位点的置换仅在出现拉米夫定耐药位点 (rT204V 和 rT180M) 的基础上发生恩替卡韦耐药。

表 5: 核苷类药物初治患者 144 周研究出现的基因型恩替卡韦耐药

	1 年	2 年	3 年 <sup>a</sup>
治疗和耐药监测的患者数 <sup>b</sup>	663	278	149
出现恩替卡韦基因型耐药的患者数 <sup>c</sup>	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
出现恩替卡韦基因型耐药的累计发生率 <sup>d</sup>	0.2%	0.5%	1.2%
因恩替卡韦耐药导致的病毒学反弹 <sup>e</sup> 的患者数	1 (<1%)	0	1 (<1%)

<sup>a</sup> 3 年的结果反映 149 例患者中有 147 例在恩替卡韦连续治疗疗程中接受了恩替卡韦 1.0mg 治疗，同时有 130 例患者在 147 例患者在 20 周的恩替卡韦和拉米夫定的联合治疗 (随后接受恩替卡韦长期治疗)。

<sup>b</sup> 包括整个研究 58 周 (1 年) 在第 24 周时或之后，整个研究 58 周至 102 周 (2 年) 间，或整个研究 102 周至 156 周间，在治疗中进行了 HBV-DNA PCR 检测的患者。

<sup>c</sup> 患者同时有拉米夫定耐药位点置换。

<sup>d</sup> PCR 检测 HBV-DNA 自最低点上升  $\geq 1 \log_{10}$ ，由连续检测确认或在时间窗结束时得到的检测结果。

**拉米夫定治疗失败的患者：**在拉米夫定治疗失败后，用恩替卡韦治疗并进行耐药监测的患者中，其基线病毒分离株中未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。整个研究 144 周，10 例患者中有 3 例发生了病毒学反弹 (最低点上升  $\geq 1 \log_{10}$ )。整个 144 周拉米夫定治疗失败的患者研究中，发生恩替卡韦耐药的情况在表 6 中概括。

表 6: 拉米夫定治疗失败患者 144 周研究出现的基因型恩替卡韦耐药

	1 年	2 年	3 年 <sup>a</sup>
治疗和耐药监测的患者数 <sup>b</sup>	187	146	80
出现恩替卡韦基因型耐药的患者数 <sup>c</sup>	11 (6%)	12 (8%)	15 (19%)
出现恩替卡韦基因型耐药的累计发生率 <sup>d</sup>	6%	15%	35%
因恩替卡韦耐药导致的病毒学反弹 <sup>e</sup> 的患者数	2 (1%)	14 (10%)	13 (16%)

<sup>a</sup> 3 年的结果反映 80 例患者中有 48 例接受了中位时间在 13 周的恩替卡韦和拉米夫定的联合治疗 (随后接受恩替卡韦长期治疗)。

<sup>b</sup> 包括整个研究 58 周 (1 年) 在第 24 周时或之后，整个研究 58 周至 102 周 (2 年) 间，或整个研究 102 周至 156 周间治疗中进行了 HBV-DNA 的 PCR 检测患者。

<sup>c</sup> 患者同时有拉米夫定耐药位点置换。

<sup>d</sup> PCR 检测 HBV-DNA 自最低点上升  $\geq 1 \log_{10}$ ，由连续检测确认或在时间窗结束时得到的检测结果。

<sup>e</sup> 恩替卡韦耐药发生在任一年度；病毒学反弹发生在表中特指年度。

##### 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 (rT204 I / V 和 rT180M) 乙型肝炎的 HBV DNA 合成的抑制作用比野生株减弱 8 至 30 倍。rT204 I / V 和 rT180M、rT180L 或 rT173L 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

型敏感性降低。细胞培养中，发现恩替卡韦对有 rT236T 或 rT181V 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、大肠杆菌、使用或不使用代谢激活剂)、基因突变实验和叙利亚仓鼠胚细胞转染实验中，发现恩替卡韦不是突变诱导剂。在大鼠的经口给药做微核实验和 DNA 修复实验中，恩替卡韦也呈阴性。

##### 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大推荐剂量 1.0mg/天的 90 倍时，没有发现雄性和雌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之间出现了输精管的逆行性变。在猴子实验中，未发现警戒信号。

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，即相当于人体最大推荐剂量 1.0mg/天的 28 倍 (大鼠) 和 212 倍 (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、趾骨和指骨)，并观察到额外的腹股和肋骨。在家兔实验中，对雌兔的用量为人体剂量的 1.0mg/剂量的 883 倍时，观察到对胚胎—胎鼠的毒性作用 (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/剂量的 94 倍时未对后代产生影响。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/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，雄性或雌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，雄性或雌性小鼠的肺部腺瘤的发生率增加。在恩替卡韦至人体剂量的 3 倍时，雄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，雄性小鼠的肺部腺瘤和肿瘤发生率增加。小鼠先出现肺部增生，继而出现肺部肿瘤，但给予小鼠的大鼠、狗和猴中并未发现肺部增生。这提示在小鼠体内发生的肺部肿瘤可能有种属特异性。当剂量至人体剂量的 42 倍时，雄性小鼠的肺部腺瘤与混合瘤 (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 (包括卵巢、子宫的血管瘤和脾脏的血管瘤) 发生率增加。在大鼠的试验中，当剂量至人体剂量的 24 倍时，雌性大鼠的肺部腺瘤的发生率增加，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，分别在雄性大鼠和雌性大鼠身上发现有脑胶质瘤。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 (C<sub>max</sub>)。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并同时口服 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)，C<sub>max</sub> 降低 44-46%，药物曲线下面积 (AUC) 降低 18-20%。因此，本品宜空腹服用 (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血浆蛋白结合率为 13%。

##### 代谢和清除

在给人和大鼠服用 <sup>14</sup>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苷结合物和硫酸盐结合物。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，恩替卡韦以双指数方式下降，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 360-471 mL/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考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 小时能清除给药剂量的 13%，CAPD 治疗 7 天仅能清除给药剂量的 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，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，本品在体内的总药量为肾功能正常健康人的两倍。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：环孢素 A 或他克莫司治疗的肝移植受术患者，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：

尚无儿童使用本品的药代动力学数据。

【贮藏】密封，在干燥处保存。

【包装】药品包装用铝箔和聚酯膜/铝/聚氯乙烯热冲压成型固体药用复合硬片。7 片/板 x 1 板/盒；7 片/板 x 2 板/盒；7 片/板 x 4 板/盒；14 片/板 x 1 板/盒。

【有效期】36 个月

【执行标准】YBH00252015

【批准文号】国药准字 H20153021

【上市许可持有人】

名称：苏州东瑞制药有限公司

生产地址：江苏省苏州吴中经济开发区民丰路 268 号

【生产企业】

企业名称：苏州东瑞制药有限公司

生产地址：江苏省苏州吴中经济开发区民丰路 268 号

邮政编码：215124

电话：0512-65626868

传真：0512-65628688

网址：www.dawnrays.com

产品咨询热线：400 030 9000