

台灣大昌華嘉股份有限公司 函

地 址：台北市內湖區堤頂大道二段 407 巷 22 號 10 樓
傳 真：(02)8752-6100
聯絡方式：(02)8752-6666 分機：576
聯 絡 人：林君薇
E-MAIL: sasha.lin@dksh.com

受文者：天主教中華聖母修女會醫療財團法人

發文日期：民國 111 年 04 月 13 日

發文字號：嘉標字第 111-227 號

附件：原廠公文影本、新舊仿單主要差異表

主旨：本公司經銷台灣必治妥施貴寶股份有限公司之藥品「貝樂克膜衣錠 1 毫克 Baraclude Tablets 1mg」恢復供應，詳如說明段。

說明：

- 一、本公司經銷台灣必治妥施貴寶股份有限公司之藥品「貝樂克膜衣錠 1 毫克 Baraclude Tablets 1mg」新仿單之貨品已運抵台灣，即日起將恢復供應。
- 二、本產品係由 AstraZeneca Pharmaceuticals LP 美國廠製造，並由 CATALENT ANAGNI S.R.L. 包裝廠由義大利原裝進口，該藥品新進口之藥品說明書（仿單）略有變更，產品自批號：8006779 起適用新仿單。
- 三、特此通知，造成不便之處懇請見諒，並請繼續支持本公司為禱。

台灣大昌華嘉股份有限公司

負責人：伍安得



台灣必治妥施貴寶股份有限公司 函

公司住址：105 台北市健康路 156 號 4、5 樓

聯絡電話：02-27561234

傳 真：02-27663933

受 文 者：台灣大昌華嘉股份有限公司、聯合國國際藥業股份有限公司

發文日期：中華民國 111 年 4 月 11 日

發文字號：必施藥發字第電簽 23 號

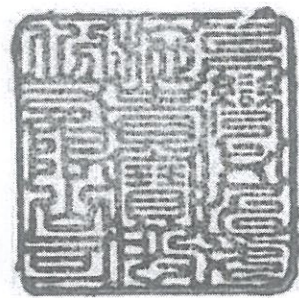
主旨：本公司輸入藥品「貝樂克膜衣錠 1.0 毫克 Baraclude Tablets 1.0 mg」恢復供應，
函請 查照轉知。

說明：

- 一、新仿單之貨品已運抵台灣，即日(4 月 11 日)起將恢復供應。
- 二、藥品「貝樂克膜衣錠 1.0 毫克 Baraclude Tablets 1.0 mg」係由 AstraZeneca Pharmaceuticals LP 美國廠製造，並由 CATALENT ANAGNI S.R.L. 包裝廠由義大利原裝進口，該藥品新進口之藥品說明書(仿單)略有變更，產品自批號：8006779 起適用新仿單。
- 三、檢附本藥品之新舊仿單主要差異(附件一)乙份，謹供參考。

台灣必治妥施貴寶股份有限公司

負責人：文以中



附件一：新舊仿單差異說明

	新版仿單追蹤修訂	舊版仿單
1	*1 適應症⁽¹⁾ 治療有 B 型肝炎病毒複製跡象的成人及 2 歲以上兒童的慢性 B 型肝炎病人。⁽²⁾ 說明：⁽³⁾ - 在開始以 BARACLUDE 進行治療前，應考慮以下幾點：在成人病人中，此適應症是以下列受試者的臨床試驗資料為基礎：未曾接受核苷類抑制劑治療與具 lamivudine 抗藥性、HBeAg 陽性及 HBeAg 陰性之 B 型肝炎病毒感染者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(4.1)]。⁽⁴⁾ - 在 2 歲以上的兒童病人中，此適應症是以下列受試者的臨床試驗資料為基礎：未曾接受核苷類抑制劑治療、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(4.2)]。⁽⁵⁾	*1 適應症⁽¹⁾ 治療有 B 型肝炎病毒複製跡象的成人及 2 歲以上兒童的慢性 B 型肝炎病人。⁽²⁾ 說明：⁽³⁾ - 在開始以 BARACLUDE 進行治療前，應考慮以下幾點：在成人病人中，此適應症是以下列受試者的臨床試驗資料為基礎：未曾接受核苷類抑制劑治療與具 lamivudine 抗藥性、HBeAg 陽性及 HBeAg 陰性之 B 型肝炎病毒感染者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(4.1)]。⁽⁴⁾ - 在 2 歲以上的兒童病人中，此適應症是以下列受試者的臨床試驗資料為基礎：未曾接受核苷類抑制劑治療、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(4.2)]。⁽⁵⁾
2	• 乳酸性血症及併發脂肪變性的嚴重肝腫大[請見警語與注意事項(3.3)]。⁽⁶⁾ 6.1 成人中的臨床試驗經驗⁽⁷⁾ 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。⁽⁸⁾ 成人中的臨床試驗經驗⁽⁹⁾ 肝臟尚具代償能力⁽¹⁰⁾ 對副作用的評估乃是根據四個臨床試驗(AI463014、AI463022、AI463026 和 AI463027)，其中包含 1720 名接受 BARACLUDE 0.5 mg/日(n = 679)、BARACLUDE 1 mg/日(n = 183)或 lamivudine (n = 858)雙盲治療最多 2 年的慢性 B 型肝炎病毒且肝臟尚具代償能力的肝病受試者。在 AI463022 和 AI463027 試驗中，接受 BARACLUDE 治療的病人治療期中位數為 69 週，接受 lamivudine 治療者為 63 週；在 AI463026 和 AI463014 試驗中，接受 BARACLUDE 治療者的治療期中位數為 73 週，接受 lamivudine 治療者為 51 週。在這些臨床試驗中，BARACLUDE 和 lamivudine 的安全性差不多。⁽¹¹⁾ 接受 BARACLUDE 治療的受試者最常見，不論其嚴重程度(≥3%)，且至少與研究藥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、疲倦和頭暈。⁽¹²⁾	6.1 成人中的臨床試驗經驗⁽⁷⁾ 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。⁽⁸⁾ 肝臟尚具代償能力⁽⁹⁾ 對副作用的評估乃是根據四個臨床試驗(AI463014、AI463022、AI463026 和 AI463027)，其中包含 1720 名接受 BARACLUDE 0.5 mg/日(n = 679)、BARACLUDE 1 mg/日(n = 183)或 lamivudine (n = 858)雙盲治療最多 2 年的慢性 B 型肝炎病毒且肝臟尚具代償能力的肝病受試者。在 AI463022 和 AI463027 試驗中，接受 BARACLUDE 治療的病人治療期中位數為 69 週，接受 lamivudine 治療者為 63 週；在 AI463026 和 AI463014 試驗中，接受 BARACLUDE 治療者的治療期中位數為 73 週，接受 lamivudine 治療者為 51 週。在這些臨床試驗中，BARACLUDE 和 lamivudine 的安全性差不多。⁽¹¹⁾ 接受 BARACLUDE 治療的受試者最常見，不論其嚴重程度(≥3%)，且至少與研究藥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、疲倦和頭暈。在這四個臨床試驗中，1%接受 BARACLUDE 治療的病人和 4%接受 lamivudine 治療的病人因為副作用或實驗室檢驗結果異常而停止治療。⁽¹²⁾
3	停止治療後肝炎惡化⁽¹³⁾ 在第三期臨床試驗中，有一次族群(subset)病人若可達到計畫書定義的治療反應，便允許他們在 S2 週停止治療。肝炎惡化或 ALT 濃度驟升(ALT flare)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(基期濃度最小值或前次結束治療的測量值)。針對所有停止治療的受試者(無論原因為何)，表 5 列出各試驗中發生 ALT 濃度驟升的受試者比例。Lamivudine 治療無效的病人有資格停止治療的人數很少，因此無法確定停止治療後肝炎惡化的比率。如果不管治療反應就停用 BARACLUDE，停止治療後肝炎惡化的比率會更高。[請見【警語與注意事項(5.1)】]。⁽¹⁴⁾ 表 5：在 AI463022 及 AI463027 和 AI463026 試驗中，在治療後連服兩週肝炎惡化的比例⁽¹⁵⁾	停止治療後肝炎惡化⁽¹³⁾ 在第三期臨床試驗中，有一次族群(subset)病人若可達到計畫書定義的治療反應，便允許他們在 S2 週停止治療。肝炎惡化或 ALT 濃度驟升(ALT flare)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(基期濃度最小值或前次結束治療的測量值)。針對所有停止治療的受試者(無論原因為何)，表 5 列出各試驗中發生 ALT 濃度驟升的受試者比例。Lamivudine 治療無效的病人有資格停止治療的人數很少，因此無法確定停止治療後肝炎惡化的比率。如果不管治療反應就停用 BARACLUDE，停止治療後肝炎惡化的比率會更高。[也請見【警語與注意事項(5.1)】]。⁽¹⁴⁾



	新版仿單追蹤修訂	舊版仿單																																						
4	兒童受試者中的臨床試驗經驗⁴¹ 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。⁴² BARACLUDGE 在 2 歲至未滿 18 歲兒童受試者中的安全性，是以兩項針對慢性 HBV 感染受試者的進行中臨床試驗（一項第二期藥動學試驗[AI463028]及一項第三期試驗[AI463189]）為基礎。有 168 位 HBeAg 陽性受試者在這些試驗中接受 BARACLUDGE 治療，並接受治療時間中位數為 72 週。在接受 BARACLUDGE 治療的兒童受試者中觀察到的不良反應與在 BARACLUDGE 的成人臨床試驗中觀察到的情況一致。兒童受試者中通報頻率高於 1% 的藥物不良反應包括腹痛、皮膚事件、適口性不佳（「藥品味道異常」）、噁心、腹瀉及嘔吐。⁴³	6.2 兒童受試者中的臨床試驗經驗⁴¹ 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。⁴² BARACLUDGE 在 2 歲至未滿 18 歲兒童受試者中的安全性，是以兩項針對慢性 HBV 感染受試者的進行中臨床試驗（一項第二期藥動學試驗[AI463028]及一項第三期試驗[AI463189]）為基礎。有 168 位 HBeAg 陽性受試者在這些試驗中接受 BARACLUDGE 治療，並接受治療時間中位數為 72 週。在接受 BARACLUDGE 治療的兒童受試者中觀察到的不良反應與在 BARACLUDGE 的成人臨床試驗中觀察到的情況一致。兒童受試者中通報頻率高於 1% 的藥物不良反應包括腹痛、皮膚事件、適口性不佳（「藥品味道異常」）、噁心、腹瀉及嘔吐。⁴³																																						
5	6.2 上市後經驗⁴⁴ 長期觀察試驗資料⁴⁵ 試驗 AI463080 是一項隨機分配、全球、觀察性、開放標記的第四期試驗，評估慢性 HBV 感染受試者接受 BARACLUDGE (0.5 mg/日或 1 mg/日) 治療，相較於其他 HBV 核苷(酸)類藥物標準治療的長期風險與效益。⁴⁶ 共有 12,378 名病人接受 BARACLUDGE (n=6,216) 或其他 HBV 核苷(酸)類藥物 [非 entecavir (ETV)] (n=6,162)，在基線時對病人進行評估，之後每 6 個月評估一次。長達 10 年。試驗期間評估的主要臨床治療結果事件為整體急性腫瘤、肝臟相關的 HBV 疾病進展、HCC、非 HCC 急性腫瘤及死亡。本試驗評估整體急性腫瘤的綜合評估後總或非 HCC 急性腫瘤的個別評估指標，並比較其他 HBV 核苷(酸)類標準治療。確實 BARACLUDGE 與急性腫瘤的風險增加並無顯著相關。BARACLUDGE 組和非 ETV 組中最常見的急性腫瘤為 HCC，其次為胃腸道急性腫瘤。資料更顯示，相較於其他 HBV 核苷(酸)類標準治療，長期使用 BARACLUDGE 與 HBV 疾病進展發生率降低或整體死亡率降低無關。主要臨床治療結果事件評估如表 6 所示。⁴⁷ <table><tr><th colspan="4">表 6：判定事件發生時間的主要分析 - 隨機分配接受治療的受試者⁴⁸</th></tr><tr><th rowspan="2">評估指標⁴⁹</th><th colspan="2">發生事件的受試者人數⁴²</th><th rowspan="2">風險比⁵⁰ [BARACLUDGE：非 ETV] (CI)⁵¹</th></tr><tr><th>BARACLUDGE⁴² N=6,216⁴²</th><th>非 ETV⁴² N=6,162⁴²</th></tr><tr><td>主要評估指標⁴²</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>整體急性腫瘤⁴²</td><td>331⁴²</td><td>337⁴²</td><td>0.93 (0.800, 1.084)⁴²</td></tr><tr><td>肝臟相關 HBV 疾病進展⁴²</td><td>350⁴²</td><td>375⁴²</td><td>0.89 (0.769, 1.030)⁴²</td></tr><tr><td>死亡⁴²</td><td>238⁴²</td><td>264⁴²</td><td>0.85 (0.713, 1.012)⁴²</td></tr><tr><td>次要評估指標⁴²</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>非 HCC 急性腫瘤⁴²</td><td>95⁴²</td><td>81⁴²</td><td>1.10 (0.817, 1.478)⁴²</td></tr><tr><td>HCC⁴²</td><td>240⁴²</td><td>263⁴²</td><td>0.87 (0.727, 1.032)⁴²</td></tr></table> 此分析是依照地理區域和先前 HBV 核苷(酸)類藥物治療經驗予以分層。⁴⁸ ^a 整體急性腫瘤、死亡及肝臟相關的 HBV 疾病進展的 CI 為 95.03%；非 HCC 急性腫瘤和 HCC 的 CI 為 95%。⁴⁸ ^b 一名發生治療前 HCC 事件的受試者，已排除在分析之外。⁴⁸ ^c 整體急性腫瘤為 HCC 或非 HCC 急性腫瘤的綜合事件。肝臟相關 HBV 疾病進展為肝臟疾病死亡、HCC 或非 HCC HBV 疾病進展的綜合事件。⁴⁸ CI = 信賴區間；N = 受試者總人數。⁴⁸ 本試驗的限制包括長期追蹤期間的族群變化，以及非 ETV 組較頻繁的隨機分配後之治療變化。此外，本試驗的檢定力不足以證實非 HCC 急性腫瘤發生率存在差異，因其低於預期背景發生率。⁴⁸ 上市後主動通報的不良反應⁴⁴ 在上市後 BARACLUDGE 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 BARACLUDGE 暴露間的因果關係。⁴⁴ 免疫系統疾病：類過敏性反應。⁴⁴ 代謝與營養疾病：乳酸酸血症。⁴⁴ 肝臟疾病：轉氨酶濃度增加。⁴⁴ 皮膚與皮下組織疾病：水皰、皮疹。⁴⁴	表 6：判定事件發生時間的主要分析 - 隨機分配接受治療的受試者 ⁴⁸				評估指標 ⁴⁹	發生事件的受試者人數 ⁴²		風險比 ⁵⁰ [BARACLUDGE：非 ETV] (CI) ⁵¹	BARACLUDGE ⁴² N=6,216 ⁴²	非 ETV ⁴² N=6,162 ⁴²	主要評估指標 ⁴²				整體急性腫瘤 ⁴²	331 ⁴²	337 ⁴²	0.93 (0.800, 1.084) ⁴²	肝臟相關 HBV 疾病進展 ⁴²	350 ⁴²	375 ⁴²	0.89 (0.769, 1.030) ⁴²	死亡 ⁴²	238 ⁴²	264 ⁴²	0.85 (0.713, 1.012) ⁴²	次要評估指標 ⁴²				非 HCC 急性腫瘤 ⁴²	95 ⁴²	81 ⁴²	1.10 (0.817, 1.478) ⁴²	HCC ⁴²	240 ⁴²	263 ⁴²	0.87 (0.727, 1.032) ⁴²	6.3 上市後經驗⁴⁴ 在上市後 BARACLUDGE 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 BARACLUDGE 暴露間的因果關係。⁴⁴ 免疫系統疾病：類過敏性反應。⁴⁴ 代謝與營養疾病：乳酸酸血症。⁴⁴ 肝臟疾病：轉氨酶濃度增加。⁴⁴ 皮膚與皮下組織疾病：水皰、皮疹。⁴⁴
表 6：判定事件發生時間的主要分析 - 隨機分配接受治療的受試者 ⁴⁸																																								
評估指標 ⁴⁹	發生事件的受試者人數 ⁴²		風險比 ⁵⁰ [BARACLUDGE：非 ETV] (CI) ⁵¹																																					
	BARACLUDGE ⁴² N=6,216 ⁴²	非 ETV ⁴² N=6,162 ⁴²																																						
主要評估指標 ⁴²																																								
整體急性腫瘤 ⁴²	331 ⁴²	337 ⁴²	0.93 (0.800, 1.084) ⁴²																																					
肝臟相關 HBV 疾病進展 ⁴²	350 ⁴²	375 ⁴²	0.89 (0.769, 1.030) ⁴²																																					
死亡 ⁴²	238 ⁴²	264 ⁴²	0.85 (0.713, 1.012) ⁴²																																					
次要評估指標 ⁴²																																								
非 HCC 急性腫瘤 ⁴²	95 ⁴²	81 ⁴²	1.10 (0.817, 1.478) ⁴²																																					
HCC ⁴²	240 ⁴²	263 ⁴²	0.87 (0.727, 1.032) ⁴²																																					
6	8 用於特殊族群⁴⁴ 8.1 懷孕⁴⁴ 懷孕用藥分級 C 級⁴⁴ 臨床結果⁴⁴ 在孕婦中並無適當且具有良好對照的 BARACLUDGE 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 BARACLUDGE (entecavir)。⁴⁴ 在動物生殖研究中，entecavir 達到臨床意義暴露時，並未觀察到不良發育影響。全身暴露量 (AUC) 約為人類最大建議劑量 (MRHD) 每日 1 mg 的 25 倍 (大鼠) 與 200 倍 (兔子) 時，並未觀察到發育毒性 (請見資料)。⁴⁴																																							

	新版仿單追蹤修訂	舊版仿單
	資料⁴⁰ 動物資料⁴¹ 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胎兒發生的毒性試驗。當妊娠大鼠與兔子接受的 entecavir 分別為 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(1 mg/day)下的暴露劑量)時，並無胎兒-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-胎兒-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-胸骨節與肋骨)-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，觀察到胎兒-胎兒毒性(吸收)-骨化減少(肋骨)-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。⁴² 在胎兒器官形成期(妊娠第 6 至 15 天[大鼠]與妊娠第 6 至 18 天[兔子])，對懷孕的大鼠(每日每公斤體重 2、20 及 200 毫克)與兔子(每日每公斤體重 1、4 及 16 毫克)口服施用 entecavir。在大鼠中，當母體全身暴露(AUC)為 MRHD 的 3100 倍時，觀察到胎兒-胎兒毒性，包括骨化後遺症、胎兒吸收及骨質變化、骨質變化、包括成骨不全(脊椎、胸骨節與肋骨)、多餘的腰椎與肋骨、胎兒體重較輕。在該劑量下也觀察到母體毒性。在兔子中，當母體全身暴露(AUC)為 MRHD 的 883 倍時，觀察到胎兒-胎兒毒性，包括骨化後遺症、胎兒吸收及骨質變化、包括成骨不全(肋骨)、第 13 肋骨的發生率增加。當懷孕動物口服施用 entecavir 分別為 28 倍(大鼠)與 212 倍(兔子)之 MRHD 人體暴露量(AUC)時，並無胎兒-胎兒毒性的現象。在產前及產後發育試驗中，從妊娠第 6 天至哺乳期/產後 20 天，對懷孕大鼠口服施用 entecavir，劑量為每日每公斤體重 0.3、3 及 30 毫克。在評估的最高劑量下，暴露量(AUC)高於 MRHD 94 倍，並未對後代產生不良影響。⁴³	8 用於特殊族群⁴⁴ 8.1 懷孕⁴⁵ 懷孕用藥分級 C 級⁴⁶ 在孕婦中並無適當且具有良好對照的 BARACLUDE 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 BARACLUDE (entecavir)。⁴⁷ 動物資料⁴⁸ 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胎兒發生的毒性試驗。當妊娠大鼠與兔子接受的 entecavir 分別為 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(1 mg/day)下的暴露劑量)時，並無胎兒-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、胎兒-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、胸骨節與肋骨)、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，觀察到胎兒-胎兒毒性(吸收)、骨化減少(肋骨)、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。⁴⁹
7	8.2 分娩與生產⁴¹ 沒有在孕婦進行的研究，也沒有 BARACLUDE 對 HBV 母子垂直感染之影響的資料。因此應採取適當的介入方法，防止新生兒感染 HBV。⁴² 8.3 授乳的母親⁴³ 8.2 哺乳⁴⁴ 風險摘要⁴⁵ 目前尚不清楚 BARACLUDE 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至人類乳汁中，且因為 BARACLUDE 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，應決定是否停止哺乳或停止使用 BARACLUDE。⁴⁶ 目前尚不清楚 BARACLUDE 是否會分泌至人類乳汁、影響母乳分泌、或對哺乳嬰兒造成影響。⁴⁷ 在大鼠哺乳試驗時，entecavir 會出現在乳汁中(請見資料)。在考量哺乳對嬰兒發育和健康效益時，應一併考量在對 BARACLUDE 的臨床研究，以及 BARACLUDE 或產婦的身體狀況對哺乳嬰兒的所有可能不良反應。⁴⁸ 資料⁴⁹ 在大鼠哺乳第 7 天口服單劑 entecavir 10 mg/kg 後，entecavir 會分泌至大鼠的乳汁中。乳汁中的 entecavir 約為母體血液中的 25%(根據 AUC)。⁵⁰	8.2 分娩與生產⁴¹ 沒有在孕婦進行的研究，也沒有 BARACLUDE 對 HBV 母子垂直感染之影響的資料。因此應採取適當的介入方法，防止新生兒感染 HBV。⁴² 8.3 授乳的母親⁴³ 目前尚不清楚 BARACLUDE 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至人類乳汁中，且因為 BARACLUDE 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，應決定是否停止哺乳或停止使用 BARACLUDE。⁴⁴
8	8.4.3 兒童之使用⁴¹ 已在兩項兒童臨床試驗中評估 BARACLUDE 的療效。這兩項試驗針對 2 歲以上、HBeAg 陽性之慢性 HBV 感染且肝臟具代償能力的兒童受試者執行。試驗 AI463028 中，分別針對未曾接受核苷類藥物治療及曾接受 lamivudine 治療之 2 歲以上、HBeAg 陽性之慢性 HBV 感染且肝臟具代償能力的兒童受試者，評估 0.015 mg/kg (最高達 0.5 毫克每日一次)或 0.03 mg/kg (最高達 1 毫克每日一次)的 BARACLUDE 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)及臨床試驗(14.2)]。⁴² 對於曾接受 lamivudine 治療的兒童病人，使用 BARACLUDE 的資料有限，<u>只在有潛在效益高於潛在風險時，才應於兒童病人使用 BARACLUDE</u>。由於部分的兒童病人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 BARACLUDE 對未來治療選擇的影響[請見微生物學(12.4)]。⁴³ 在未滿 2 歲的兒童中尚未確立 BARACLUDE 的療效與安全性。並未評估此年齡族群使用 BARACLUDE 的療效乃是因為極少需要在此年齡族群中治療 HBV。⁴⁴	8.4 兒童之使用⁴¹ ⁴⁵ 已在兩項兒童臨床試驗中評估 BARACLUDE 的療效。這兩項試驗針對 2 歲以上、HBeAg 陽性之慢性 HBV 感染且肝臟具代償能力的兒童受試者執行。試驗 AI463028 中，分別針對未曾接受核苷類藥物治療及曾接受 lamivudine 治療之 2 歲以上、HBeAg 陽性之慢性 HBV 感染且肝臟具代償能力的兒童受試者，評估 0.015 mg/kg (最高達 0.5 毫克每日一次)或 0.03 mg/kg (最高達 1 毫克每日一次)的 BARACLUDE 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)及臨床試驗(14.2)]。⁴⁶ 對於曾接受 lamivudine 治療的兒童病人，使用 BARACLUDE 的資料有限，由於部分的兒童病人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 BARACLUDE 對未來治療選擇的影響[請見微生物學(12.4)]。⁴⁷ 在未滿 2 歲的兒童中尚未確立 BARACLUDE 的療效與安全性。並未評估此年齡族群使用 BARACLUDE 的療效乃是因為極少需要在此年齡族群中治療 HBV。⁴⁸
9	8.4.5 種族/民族群⁴¹ Entecavir 的藥動學沒有顯著的種族差異。⁴² 8.7.6 腎功能不全⁴³ 對於肌酐清除率 <50 mL/min 的病人，包括接受血液透析或 CAPD 治療的病人，建議調整 BARACLUDE 的劑量[請見用法用量(2.4)及臨床藥理學(12.3)]。⁴⁴ 8.8.7 接受肝臟移植者⁴⁵ 在針對 65 位慢性 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 II 期單盲、隨機試驗中，評估 BARACLUDE 的安全性與療效。該試驗的受試者於移植後	8.5 老年人之使用⁴¹ BARACLUDE 的臨床試驗所包含的 65 歲以上老年人不多，因此無法確定他們的反應是否不同於年輕人。Entecavir 主要由腎臟排除，腎功能不全病人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，故應小心選擇劑量，<u>監測腎功能可能有幫助</u>[請見用法用量(2.4)]。⁴² 8.6 種族/民族群⁴³ Entecavir 的藥動學沒有顯著的種族差異。⁴⁴ 8.7 腎功能不全⁴⁵ 對於肌酐清除率 <50 mL/min 的病人，包括接受血液透析或 CAPD 治療的病人，建議調整 BARACLUDE 的劑量[請見用法用量(2.4)及臨床藥理學(12.3)]。⁴⁶ 8.8 接受肝臟移植者⁴⁷



新版仿單追蹤修訂

舊版仿單

10

表 6:

兒童受試者的藥動學參數 ^{a,b}	
未接受受體抑制劑治療 ^{a,b}	曾接受 lamivudine 治療 ^{b,c}
n=24 ^a	n=19 ^a
C_{max} (ng/mL):	6.31 ^a
(CV%) ^a :	(30) ^a
AUC ₍₀₋₂₄₎ (ng·h/mL):	18.33 ^a
(CV%) ^a :	(27) ^a
C_{min} (ng/mL):	0.28 ^a
(CV%) ^a :	(22) ^a

^a 受試者服用 0.015 mg/kg 每日一次的劑量，最高達 0.5 mg。^{b,c}

^b 受試者服用 0.030 mg/kg 每日一次的劑量，最高達 1 mg。^c

腎功能不全：在具有不同程度腎功能不全的病人(無慢性 B 型肝炎感染)，包括接受血液透析或連續可濾性膜透析(CAPD)治療的病人，授予 entecavir 1 mg 單一劑量之後，研究 entecavir 的藥動學，結果列於表 28 [請見用法用量(2.4)]。

表 28:

Entecavir 在不同程度腎功能的受試者的藥動學參數 ^a	
腎功能群 ^a	
基線肌酐清除率(mL/min) ^a	
未受損、輕微受損、中度受損、嚴重受損 ^a	嚴重受損用藥、嚴重受損用藥 ^a
>80 ^a 、>50-≤80 ^a 、30-50 ^a 、<30 ^a	血液透析 ^a 治療、CAPD 治療 ^a
n=6 ^a 、n=6 ^a 、n=6 ^a 、n=6 ^a	n=6 ^a 、n=4 ^a
C_{max} (ng/mL):	8.1 ^a
(CV%) ^a :	(30.7) ^a

^a

表 6:

兒童受試者的藥動學參數 ^{a,b}	
未接受受體抑制劑治療 ^{a,b}	曾接受 lamivudine 治療 ^{b,c}
n=24 ^a	n=19 ^a
C_{max} (ng/mL):	6.31 ^a
(CV%) ^a :	(30) ^a
AUC ₍₀₋₂₄₎ (ng·h/mL):	18.33 ^a
(CV%) ^a :	(27) ^a
C_{min} (ng/mL):	0.28 ^a
(CV%) ^a :	(22) ^a

^a 受試者服用 0.015 mg/kg 每日一次的劑量，最高達 0.5 mg。^{b,c}

^b 受試者服用 0.030 mg/kg 每日一次的劑量，最高達 1 mg。^c

腎功能不全：在具有不同程度腎功能不全的病人(無慢性 B 型肝炎感染)，包括接受血液透析或連續可濾性膜透析(CAPD)治療的病人，授予 entecavir 1 mg 單一劑量之後，研究 entecavir 的藥動學，結果列於表 7 [請見用法用量(2.4)]。

表 7:

Entecavir 在不同程度腎功能的受試者的藥動學參數 ^a	
腎功能群 ^a	
基線肌酐清除率(mL/min) ^a	
未受損、輕微受損、中度受損、嚴重受損 ^a	嚴重受損用藥、嚴重受損用藥 ^a
>80 ^a 、>50-≤80 ^a 、30-50 ^a 、<30 ^a	血液透析 ^a 治療、CAPD 治療 ^a
n=6 ^a 、n=6 ^a 、n=6 ^a 、n=6 ^a	n=6 ^a 、n=4 ^a
C_{max} (ng/mL):	8.1 ^a
(CV%) ^a :	(30.7) ^a

^a

11

12.4 微生物學^a

• 作用機轉^a

Entecavir 是一種鳥嘌呤核苷類似物，對 HBV 反轉錄酶(ri)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鹽形式，其在細胞內的半衰期為 15 小時。隨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) 啟動引發，(2) 從前基因體信使核糖核酸(messenger RNA)反轉錄複製 HBV 負鏈，和(3) HBV 正鏈 DNA 的合成。三磷酸 entecavir 是細胞 DNA 聚合酶 α 、 β 、 δ 及粒線體 DNA 聚合酶 γ 的弱抑制劑， K_i 值從 18 至 >160 μ M 不等。^a

^a 此處未提供。

12.4 微生物學^a

• 作用機轉^a

Entecavir 是一種鳥嘌呤核苷類似物，對 HBV 反轉錄酶(ri)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鹽形式，其在細胞內的半衰期為 15 小時。隨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) 啟動引發，(2) 從前基因體信使核糖核酸(messenger RNA)反轉錄複製 HBV 負鏈，和(3) HBV 正鏈 DNA 的合成。三磷酸 entecavir 是細胞 DNA 聚合酶 α 、 β 、 δ 及粒線體 DNA 聚合酶 γ 的弱抑制劑， K_i 值從 18 至 >160 μ M 不等。^a

^a 此處未提供。

12

• 臨床試驗^a

未曾接受受體抑制劑治療的病人：於未曾接受受體抑制劑治療的 562 名以 BARACLUDE 治療 96 週的受試者中，針對其可評估的樣本(>300 copies 毫升血清 HBV DNA)進行基因型評估(AI463022、AI463027 與長期追蹤試驗 AI463901)，在 96 週時，在 2 名受試者(2/562 = <1%)的 HBV 中確實出現 rtS202G 加上 rtL180M 和 rtM204V 和 rtL180M 胺基酸取代，其中 1 名出現病毒毒性反彈(病毒量從最低點增加 21 個對數)，此外，在 3 名(3/562 = <1%)出現病毒毒性反彈。

^a [1]

^a

的受試者中，在其 HBV 出現 rtM204V 和 rtL180M⁴⁸⁰、rtL80I 或 rtV173L 或 rtL180M 胺基酸取代(在 rtT184、rtS202 或 rtM250 未出現改變的情況下，造成對 entecavir 表型敏感或性下降)，對於持續治療超過 48 週的受試者，有 75% (202/269) 在治療結束時(長達 96 週)的 HBV DNA <300 copies/mL。^a

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 <0.7 Meq/mL (約 7×10^5 copies/mL) 與 HBeAg 消失，而 HBeAg 陽性的完全反應指的是 B 型肝炎病毒 DNA <0.7 Meq/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(包括治療結束)，分別有 88% (131/149)、92% (137/149)、與 92% (137/149) 的受試者的血清 HBV DNA <300 copies/mL，比較可評估之分離株與其個別之基期分離株的基因型，並未找到與基因型有關的新興 entecavir 抗藥性。在 48、96、144、192 與 240 週，出現 rtT184、rtS202 或 rtM250 之 entecavir 抗藥性相關取代的累積百分比(在出現 rtL180M 與 rtM204V 與 rtL180M 取代下)，分別為 0.2%、0.5%、1.2%、1.2% 與 1.2%。^a

Lamivudine 治療無效的病人：在 lamivudine 治療無效的 HBV (AI463026、AI463014、AI463015 及長期追蹤試驗 AI463901) 中，針對以 BARACLUDE 治療 96 週的 190 名受試者可評估的樣本進行基因型評估。在第 96 週，rtM204V (含或不含 rtL180M⁴⁸⁰SV、rtL80V 或 rtV173L M 或 rtL180M 胺基酸取代)與 rtT184、rtS202、rtT184 或 rtM250，含或不含 rtL169 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 名出現病毒毒性反彈(病毒量從最低點增加 ≥21 個對數)，4 名從未達到 <300 copies 毫升，其中 4 名受試者在 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 rtM204V 和 rtL180M⁴⁸⁰SV、rtL80V 或 rtV173L M 或 rtL180M 出現的同時出現病毒毒性反彈，將出現抗藥性相關取代(n=19)且發生病毒毒性反彈的受試者分離。其 entecavir EC₅₀ 相較於參考值的改變幅度中位數分別為基期的 19 倍及發生病毒毒性反彈時的 106 倍，對於持續治療超過 48 週的受試者，有 40% (31/77) 在治療結束時(長達 96 週)的 HBV DNA <300 copies/mL。^a

• 臨床試驗^a

未曾接受受體抑制劑治療的病人：於未曾接受受體抑制劑治療的 562 名以 BARACLUDE 治療 96 週的受試者中，針對其可評估的樣本(>300 copies 毫升血清 HBV DNA)進行基因型評估(AI463022、AI463027 與長期追蹤試驗 AI463901)，在 96 週時，在 2 名受試者(2/562 = <1%)的 HBV 中確實出現 rtS202G 加上 rtM204V 和 rtL180M 胺基酸取代，其中 1 名出現病毒毒性反彈(病毒量從最低點增加 21 個對數)，此外，在 3 名(3/562 = <1%)出現病毒毒性反彈的受試者中，在其 HBV 出現 rtM204V 和 rtL180M⁴⁸⁰、rtL80I 或 rtV173L 胺基酸取代(在 rtT184、rtS202 或 rtM250 未出現改變的情況下，造成對 entecavir 表型敏感或性下降)，對於持續治療超過 48 週的受試者，有 75% (202/269) 在治療結束時(長達 96 週)的 HBV DNA <300 copies/mL。^a

^a [13]

^a

性反彈(病毒量從最低點增加 ≥21 個對數)，此外，在 3 名(3/562 = <1%)出現病毒毒性反彈的受試者中，在其 HBV 出現 rtM204V 和 rtL180M⁴⁸⁰、rtL80I 或 rtV173L 胺基酸取代(在 rtT184、rtS202 或 rtM250 未出現改變的情況下，造成對 entecavir 表型敏感或性下降)，對於持續治療超過 48 週的受試者，有 75% (202/269) 在治療結束時(長達 96 週)的 HBV DNA <300 copies/mL。^a

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 <0.7 Meq/mL (約 7×10^5 copies/mL) 與 HBeAg 消失，而 HBeAg 陽性的完全反應指的是 B 型肝炎病毒 DNA <0.7 Meq/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(包括治療結束)，分別有 88% (131/149)、92% (137/149)、與 92% (137/149) 的受試者的血清 HBV DNA <300 copies/mL，比較可評估之分離株與其個別之基期分離株的基因型，並未找到與基因型有關的新興 entecavir 抗藥性。在 48、96、144、192 與 240 週，出現 rtT184、rtS202 或 rtM250 之 entecavir 抗藥性相關取代的累積百分比(在出現 rtM204V 與 rtL180M 取代下)，分別為 0.2%、0.5%、1.2%、1.2% 與 1.2%。^a

Lamivudine 治療無效的病人：在 lamivudine 治療無效的 HBV (AI463026、AI463014、AI463015 及長期追蹤試驗 AI463901) 中，針對以 BARACLUDE 治療 96 週的 190 名受試者可評估的樣本進行基因型評估。在第 96 週，rtM204V (含或不含 rtL180M⁴⁸⁰SV、rtL80V 或 rtV173L M 胺基酸取代)與 rtT184、rtS202、rtT184 或 rtM250，含或不含 rtL169 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 名出現病毒毒性反彈(病毒量從最低點增加 ≥21 個對數)，4 名從未達到 <300 copies 毫升，其中 4 名受試者在 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 rtM204V 和 rtL180M⁴⁸⁰SV、rtL80V 或 rtV173L M 出現的同時出現病毒毒性反彈，將出現抗藥性取代(n=19)且發生病毒毒性反彈的受試者分離。其 entecavir EC₅₀ 相較於參考值的改變幅度中位數分別為基期的 19 倍及發生病毒毒性反彈時的 106 倍，對於持續治療超過 48 週的受試者，有 40% (31/77) 在治療結束時(長達 96 週)的 HBV DNA <300 copies/mL。^a

13

• 交叉抗藥性^a

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/I 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 lamivudine 和 telbivudine 抗藥性相關的 rtM204V/I 含或不含 rtL180M⁴⁸⁰SV、rtL80V 或 rtV173L M 或 rtL180M，同樣造成對 entecavir 表型敏感或性下降。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 治療也失敗之病人得到的 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 rtA181V 或 rtN236T 或 rtA181V，在細胞培養中對 entecavir 敏感度分別有 1.1 或 0.3 或 4.4 倍的改變。^a

• 交叉抗藥性^a

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/I 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 lamivudine 和 telbivudine 抗藥性相關的 rtM204V/I 含或不含 rtL180M⁴⁸⁰SV、rtL80V 或 rtV173L M，同樣造成對 entecavir 表型敏感或性下降。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 治療也失敗之病人得到的 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。^a

新版仿單追蹤修訂

14

13 非臨床毒理學⁽¹⁾

13.1 致癌性、致突變性、生殖力受損⁽²⁾

致癌性⁽³⁾

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 1 mg/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。這些實驗動物致癌性研究的觀察結果能否預測人體反應仍未知(請見不良反應 (6.7))。⁽⁴⁾

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，肺癌的發生率增加。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 40 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。證實小鼠觀察到的肺腺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 倍時，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暴露量的 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量的 4 倍時，會發生皮膚纖維瘤。⁽⁵⁾

這些實驗動物致癌性研究的觀察結果能否預測人體反應仍未知。⁽⁶⁾

15

ALT 值正常化的次要療效測量值方面，BARACLUDE 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 8⁽²⁾。特定病毒學、生化及血清學結果測量值列於表 9⁽²⁾。⁽⁴⁾

表 8： AI463022 與 AI463027 試驗中未曾接受核苷酸抑制劑治療的病人第 48 週時組織學的改善和 Ishak 纖維化計分的變化⁽²⁾

	AI463022 試驗(HBeAg 陽性) ⁽¹⁾		AI463027 試驗(HBeAg 陽性) ⁽¹⁾	
	BARACLUDE [†] 0.5 mg [‡] n=314 ⁽²⁾	Lamivudine [‡] 100 mg [‡] n=314 ⁽²⁾	BARACLUDE [†] 0.5 mg [‡] n=296 ⁽²⁾	Lamivudine [‡] 100 mg [‡] n=287 ⁽²⁾
組織學的改善(Knodell 指數)⁽³⁾				
改善 ⁽⁴⁾	72% ⁽⁵⁾	62% ⁽⁵⁾	70% ⁽⁵⁾	61% ⁽⁵⁾
無改善 ⁽⁴⁾	21% ⁽⁵⁾	24% ⁽⁵⁾	19% ⁽⁵⁾	26% ⁽⁵⁾
Ishak 纖維化計分⁽³⁾				
改善 ⁽⁴⁾	39% ⁽⁵⁾	35% ⁽⁵⁾	36% ⁽⁵⁾	38% ⁽⁵⁾
無變化 ⁽⁴⁾	46% ⁽⁵⁾	40% ⁽⁵⁾	41% ⁽⁵⁾	34% ⁽⁵⁾
惡化 ⁽⁴⁾	8% ⁽⁵⁾	10% ⁽⁵⁾	12% ⁽⁵⁾	15% ⁽⁵⁾
消失第 48 週組織切片 ⁽⁴⁾	7% ⁽⁵⁾	14% ⁽⁵⁾	10% ⁽⁵⁾	13% ⁽⁵⁾

⁽¹⁾ 有可評估的基線組織學的病人(基線 Knodell 壞死發炎指數≥2)。⁽⁶⁾

⁽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。⁽⁶⁾

⁽³⁾ 以 Ishak 纖維化計分來評，改善=比基線值降低≥1 分，惡化=比基線值升高≥1 分。⁽⁶⁾

表 9： AI463022 與 AI463027 試驗中，未曾接受核苷酸抑制劑治療的病人第 48 週的病毒學、生化及血清學指標⁽²⁾

	AI463022 試驗(HBeAg 陽性) ⁽¹⁾		AI463027 試驗(HBeAg 陽性) ⁽¹⁾	
	BARACLUDE [†] 0.5 mg [‡] n=354 ⁽²⁾	Lamivudine [‡] 100 mg [‡] n=355 ⁽²⁾	BARACLUDE [†] 0.5 mg [‡] n=325 ⁽²⁾	Lamivudine [‡] 100 mg [‡] n=313 ⁽²⁾
B 型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)陽性⁽³⁾				
檢測不到的比例(< 300 copies/mL) ⁽⁴⁾	67% ⁽⁵⁾	36% ⁽⁵⁾	90% ⁽⁵⁾	72% ⁽⁵⁾
從基線值變化的平均數(log ₁₀ copies/mL) ⁽⁴⁾	-6.86 ⁽⁵⁾	-5.39 ⁽⁵⁾	-5.04 ⁽⁵⁾	-4.53 ⁽⁵⁾
ALT 值正常化(< 1 x ULN) ⁽⁴⁾	68% ⁽⁵⁾	60% ⁽⁵⁾	78% ⁽⁵⁾	71% ⁽⁵⁾
HBeAg 血清轉陰 ⁽⁴⁾	21% ⁽⁵⁾	18% ⁽⁵⁾	NA ⁽⁶⁾	NA ⁽⁶⁾

⁽¹⁾ Roche COBAS Amplicor PCR 檢測法[最低定量濃度 (LOQ = 300 copies/mL)]。⁽⁶⁾

⁽²⁾ NA

⁽³⁾ NA

舊版仿單

13 非臨床毒理學⁽¹⁾

13.1 致癌性、致突變性、生殖力受損⁽²⁾

致癌性⁽³⁾

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 1 mg/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。⁽⁴⁾

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，肺癌的發生率增加。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 40 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。證實小鼠觀察到的肺腺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 倍時，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暴露量的 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量的 4 倍時，會發生皮膚纖維瘤。⁽⁵⁾

這些實驗動物致癌性研究的觀察結果能否預測人體反應仍未知。⁽⁶⁾

的改善和 Ishak 纖維化計分的變化列於表 8⁽²⁾。特定病毒學、生化及血清學結果測量值列於表 9⁽²⁾。⁽⁴⁾

表 8： AI463022 與 AI463027 試驗中未曾接受核苷酸抑制劑治療的病人第 48 週時組織學的改善和 Ishak 纖維化計分的變化⁽²⁾

	AI463022 試驗(HBeAg 陽性) ⁽¹⁾		AI463027 試驗(HBeAg 陽性) ⁽¹⁾	
	BARACLUDE [†] 0.5 mg [‡] n=314 ⁽²⁾	Lamivudine [‡] 100 mg [‡] n=314 ⁽²⁾	BARACLUDE [†] 0.5 mg [‡] n=296 ⁽²⁾	Lamivudine [‡] 100 mg [‡] n=287 ⁽²⁾
組織學的改善(Knodell 指數)⁽³⁾				
改善 ⁽⁴⁾	72% ⁽⁵⁾	62% ⁽⁵⁾	70% ⁽⁵⁾	61% ⁽⁵⁾
無改善 ⁽⁴⁾	21% ⁽⁵⁾	24% ⁽⁵⁾	19% ⁽⁵⁾	26% ⁽⁵⁾
Ishak 纖維化計分⁽³⁾				
改善 ⁽⁴⁾	39% ⁽⁵⁾	35% ⁽⁵⁾	36% ⁽⁵⁾	38% ⁽⁵⁾
無變化 ⁽⁴⁾	46% ⁽⁵⁾	40% ⁽⁵⁾	41% ⁽⁵⁾	34% ⁽⁵⁾
惡化 ⁽⁴⁾	8% ⁽⁵⁾	10% ⁽⁵⁾	12% ⁽⁵⁾	15% ⁽⁵⁾
消失第 48 週組織切片 ⁽⁴⁾	7% ⁽⁵⁾	14% ⁽⁵⁾	10% ⁽⁵⁾	13% ⁽⁵⁾

⁽¹⁾ 有可評估的基線組織學的病人(基線 Knodell 壞死發炎指數≥2)。⁽⁶⁾

⁽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。⁽⁶⁾

⁽³⁾ 以 Ishak 纖維化計分來評，改善=比基線值降低≥1 分，惡化=比基線值升高≥1 分。⁽⁶⁾

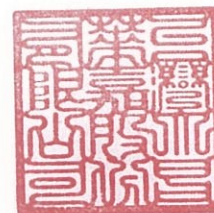
表 9： AI463022 與 AI463027 試驗中，未曾接受核苷酸抑制劑治療的病人第 48 週的病毒學、生化及血清學指標⁽²⁾

	AI463022 試驗(HBeAg 陽性) ⁽¹⁾		AI463027 試驗(HBeAg 陽性) ⁽¹⁾	
	BARACLUDE [†] 0.5 mg [‡] n=354 ⁽²⁾	Lamivudine [‡] 100 mg [‡] n=355 ⁽²⁾	BARACLUDE [†] 0.5 mg [‡] n=325 ⁽²⁾	Lamivudine [‡] 100 mg [‡] n=313 ⁽²⁾
B 型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)陽性⁽³⁾				
檢測不到的比例(< 300 copies/mL) ⁽⁴⁾	67% ⁽⁵⁾	36% ⁽⁵⁾	90% ⁽⁵⁾	72% ⁽⁵⁾
從基線值變化的平均數(log ₁₀ copies/mL) ⁽⁴⁾	-6.86 ⁽⁵⁾	-5.39 ⁽⁵⁾	-5.04 ⁽⁵⁾	-4.53 ⁽⁵⁾
ALT 值正常化(< 1 x ULN) ⁽⁴⁾	68% ⁽⁵⁾	60% ⁽⁵⁾	78% ⁽⁵⁾	71% ⁽⁵⁾
HBeAg 血清轉陰 ⁽⁴⁾	21% ⁽⁵⁾	18% ⁽⁵⁾	NA ⁽⁶⁾	NA ⁽⁶⁾

⁽¹⁾ Roche COBAS Amplicor PCR 檢測法[最低定量濃度 (LOQ = 300 copies/mL)]。⁽⁶⁾

⁽²⁾ NA

⁽³⁾ NA



	新版仿單追蹤修訂	舊版仿單																																																						
16	• Lamivudine 治療無效且肝臟尚具代償能力的肝病(Compensated liver disease)受試者^a AI463026 試驗是一個多國、隨機分配、雙盲 BARACLUDE 臨床試驗，以 286 名(293 人按隨機分組) lamivudine 治療無效且肝臟尚具代償能力的慢性 B 型肝炎病毒受試者為對象，接受 lamivudine 的病人進入研究時，或者改用 BARACLUDE 1 mg 每日一次(既無清漆期，亦無重疊期)，或者繼續接受 lamivudine 100 mg 每日一次治療最少 52 週，病人的平均年齡為 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，研究性核性探針檢測(line probe assay)顯示，85%的病人在基線已有 lamivudine 抗藥性突變，病人在基線 <u>Knodell</u> 壞死發炎指數的平均值為 6.5，以 Roche COBAS <u>Amplitor</u> PCR 檢測法測得血清 HBV DNA 的平均值為 9.36 log₁₀ copies/mL，血清 ALT 值的平均值為 128 U/L，在 87%病人收集到成對且適當的肝組織切片樣本。^a 在肝臟組織學改善的共同主要指標(用第 48 週的 <u>Knodell</u> 指數)方面，BARACLUDE 的療效比 lamivudine 好，這些結果和 Ishak 纖維化計分的變化列於表 10¹¹，特定病毒學、生化及血清學指標列於表 11¹²。^a 表 10¹¹： AI463026 試驗中，Lamivudine 治療無效的病人第 48 週的組織學改善和 Ishak 纖維化計分變化^a <table><tr><th></th><th>BARACLUDE: 1 mg^b n=124^{a,1}</th><th>Lamivudine: 100 mg^b n=116^{a,1}</th></tr><tr><td>組織學改善(Knodell 指數)^c</td><td></td><td></td></tr><tr><td>改善^{b,1}</td><td>55%^{a,1}</td><td>28%^{a,1}</td></tr><tr><td>無改善^c</td><td>34%^{a,1}</td><td>57%^{a,1}</td></tr><tr><td>Ishak 纖維化計分^c</td><td></td><td></td></tr><tr><td>改善^{b,1}</td><td>34%^{a,1}</td><td>16%^{a,1}</td></tr><tr><td>無變化^c</td><td>44%^{a,1}</td><td>42%^{a,1}</td></tr><tr><td>惡化^c</td><td>11%^{a,1}</td><td>26%^{a,1}</td></tr><tr><td>消失第 48 週組織切片^c</td><td>11%^{a,1}</td><td>16%^{a,1}</td></tr></table> ^a 有可評估的基線組織學的病人(基線 <u>Knodell</u> 壞死發炎指數≥ 2)。^a ^b <u>Knodell</u> 壞死發炎指數比基線值降低≥ 2 分，而且 <u>Knodell</u> 纖維化計分未惡化。^a ^c 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。^a		BARACLUDE: 1 mg ^b n=124 ^{a,1}	Lamivudine: 100 mg ^b n=116 ^{a,1}	組織學改善(Knodell 指數)^c			改善 ^{b,1}	55% ^{a,1}	28% ^{a,1}	無改善 ^c	34% ^{a,1}	57% ^{a,1}	Ishak 纖維化計分^c			改善 ^{b,1}	34% ^{a,1}	16% ^{a,1}	無變化 ^c	44% ^{a,1}	42% ^{a,1}	惡化 ^c	11% ^{a,1}	26% ^{a,1}	消失第 48 週組織切片 ^c	11% ^{a,1}	16% ^{a,1}	• Lamivudine 治療無效且肝臟尚具代償能力的肝病(Compensated liver disease)受試者^a AI463026 試驗是一個多國、隨機分配、雙盲 BARACLUDE 臨床試驗，以 286 名(293 人按隨機分組) lamivudine 治療無效且肝臟尚具代償能力的慢性 B 型肝炎病毒受試者為對象，接受 lamivudine 的病人進入研究時，或者改用 BARACLUDE 1 mg 每日一次(既無清漆期，亦無重疊期)，或者繼續接受 lamivudine 100 mg 每日一次治療最少 52 週，病人的平均年齡為 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，研究性核性探針檢測(line probe assay)顯示，85%的病人在基線已有 lamivudine 抗藥性突變，病人在基線 <u>Knodell</u> 壞死發炎指數的平均值為 6.5，以 Roche COBAS <u>Amplitor</u> PCR 檢測法測得血清 HBV DNA 的平均值為 9.36 log₁₀ copies/mL，血清 ALT 值的平均值為 128 U/L，在 87%病人收集到成對且適當的肝組織切片樣本。^a 在肝臟組織學改善的共同主要指標(用第 48 週的 <u>Knodell</u> 指數)方面，BARACLUDE 的療效比 lamivudine 好，這些結果和 Ishak 纖維化計分的變化列於表 10¹¹，特定病毒學、生化及血清學指標列於表 11。^a 表 10： AI463026 試驗中，Lamivudine 治療無效的病人第 48 週的組織學改善和 Ishak 纖維化計分變化^a <table><tr><th></th><th>BARACLUDE: 1 mg^b n=124^{a,1}</th><th>Lamivudine: 100 mg^b n=116^{a,1}</th></tr><tr><td>組織學改善(Knodell 指數)^c</td><td></td><td></td></tr><tr><td>改善^{b,1}</td><td>55%^{a,1}</td><td>28%^{a,1}</td></tr><tr><td>無改善^c</td><td>34%^{a,1}</td><td>57%^{a,1}</td></tr><tr><td>Ishak 纖維化計分^c</td><td></td><td></td></tr><tr><td>改善^{b,1}</td><td>34%^{a,1}</td><td>16%^{a,1}</td></tr><tr><td>無變化^c</td><td>44%^{a,1}</td><td>42%^{a,1}</td></tr><tr><td>惡化^c</td><td>11%^{a,1}</td><td>26%^{a,1}</td></tr><tr><td>消失第 48 週組織切片^c</td><td>11%^{a,1}</td><td>16%^{a,1}</td></tr></table> ^a 有可評估的基線組織學的病人(基線 <u>Knodell</u> 壞死發炎指數≥ 2)。^a ^b <u>Knodell</u> 壞死發炎指數比基線值降低≥ 2 分，而且 <u>Knodell</u> 纖維化計分未惡化。^a ^c 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。^a		BARACLUDE: 1 mg ^b n=124 ^{a,1}	Lamivudine: 100 mg ^b n=116 ^{a,1}	組織學改善(Knodell 指數)^c			改善 ^{b,1}	55% ^{a,1}	28% ^{a,1}	無改善 ^c	34% ^{a,1}	57% ^{a,1}	Ishak 纖維化計分^c			改善 ^{b,1}	34% ^{a,1}	16% ^{a,1}	無變化 ^c	44% ^{a,1}	42% ^{a,1}	惡化 ^c	11% ^{a,1}	26% ^{a,1}	消失第 48 週組織切片 ^c	11% ^{a,1}	16% ^{a,1}
	BARACLUDE: 1 mg ^b n=124 ^{a,1}	Lamivudine: 100 mg ^b n=116 ^{a,1}																																																						
組織學改善(Knodell 指數)^c																																																								
改善 ^{b,1}	55% ^{a,1}	28% ^{a,1}																																																						
無改善 ^c	34% ^{a,1}	57% ^{a,1}																																																						
Ishak 纖維化計分^c																																																								
改善 ^{b,1}	34% ^{a,1}	16% ^{a,1}																																																						
無變化 ^c	44% ^{a,1}	42% ^{a,1}																																																						
惡化 ^c	11% ^{a,1}	26% ^{a,1}																																																						
消失第 48 週組織切片 ^c	11% ^{a,1}	16% ^{a,1}																																																						
	BARACLUDE: 1 mg ^b n=124 ^{a,1}	Lamivudine: 100 mg ^b n=116 ^{a,1}																																																						
組織學改善(Knodell 指數)^c																																																								
改善 ^{b,1}	55% ^{a,1}	28% ^{a,1}																																																						
無改善 ^c	34% ^{a,1}	57% ^{a,1}																																																						
Ishak 纖維化計分^c																																																								
改善 ^{b,1}	34% ^{a,1}	16% ^{a,1}																																																						
無變化 ^c	44% ^{a,1}	42% ^{a,1}																																																						
惡化 ^c	11% ^{a,1}	26% ^{a,1}																																																						
消失第 48 週組織切片 ^c	11% ^{a,1}	16% ^{a,1}																																																						
17	表 11¹²： AI463026 試驗中，Lamivudine 治療無效的病人第 48 週的特定病毒學、生化及血清學指標^a <table><tr><th></th><th>BARACLUDE: 1 mg^b n=141^{a,1}</th><th>Lamivudine: 100 mg^b n=145^{a,1}</th></tr><tr><td>HBV DNA^{a,1}</td><td></td><td></td></tr><tr><td>檢測不到的比例(< 300 copies/mL)^c</td><td>19%^{a,1}</td><td>1%^{a,1}</td></tr><tr><td>從基線值變化的平均值(log₁₀ copies/mL)^c</td><td>-5.11^{a,1}</td><td>-0.48^{a,1}</td></tr><tr><td>ALT 值正常化(≤ 1 x ULN)^c</td><td>61%^{a,1}</td><td>15%^{a,1}</td></tr><tr><td>HBeAg 血清轉化^c</td><td>8%^{a,1}</td><td>3%^{a,1}</td></tr></table> ^a Roche COBAS <u>Amplitor</u> PCR 檢測法(LLOQ = 300 copies/mL)。^a 組織學改善與基線 HBV DNA 或 ALT 值無關。^a • 肝臟功能代償不全(Decompensated liver disease)的受試者^a AI463048 試驗是一個隨機分配、開放性試驗，在 191 位(共 195 位隨機分配受試者) HBeAg 呈陽性或陰性、慢性 HBV 感染以及肝臟無明顯代償能力(定義為 Child-Turcotte-Pugh (CTP) 分數等於或大於 7)的成人病人中，比較 BARACLUDE 1 mg 每日一次與 adefovir <u>dipivoxil</u> 10 mg 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。^a 在 AI463048 試驗中，共有 100 位受試者隨機分配至接受 BARACLUDE 治療，91 位受試者至接受 adefovir <u>dipivoxil</u> 治療，在試驗期間，兩位隨機分配至接受 adefovir <u>dipivoxil</u> 治療的受試者實際上接受 BARACLUDE 的治療，受試者的平均年齡為 52 歲，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 log₁₀ copies/mL，且平均 ALT 濃度為 100 U/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 12¹³。^a		BARACLUDE: 1 mg ^b n=141 ^{a,1}	Lamivudine: 100 mg ^b n=145 ^{a,1}	HBV DNA^{a,1}			檢測不到的比例(< 300 copies/mL) ^c	19% ^{a,1}	1% ^{a,1}	從基線值變化的平均值(log ₁₀ copies/mL) ^c	-5.11 ^{a,1}	-0.48 ^{a,1}	ALT 值正常化(≤ 1 x ULN) ^c	61% ^{a,1}	15% ^{a,1}	HBeAg 血清轉化 ^c	8% ^{a,1}	3% ^{a,1}	表 11： AI463026 試驗中，Lamivudine 治療無效的病人第 48 週的特定病毒學、生化及血清學指標^a <table><tr><th></th><th>BARACLUDE: 1 mg^b n=141^{a,1}</th><th>Lamivudine: 100 mg^b n=145^{a,1}</th></tr><tr><td>HBV DNA^{a,1}</td><td></td><td></td></tr><tr><td>檢測不到的比例(< 300 copies/mL)^c</td><td>19%^{a,1}</td><td>1%^{a,1}</td></tr><tr><td>從基線值變化的平均值(log₁₀ copies/mL)^c</td><td>-5.11^{a,1}</td><td>-0.48^{a,1}</td></tr><tr><td>ALT 值正常化(≤ 1 x ULN)^c</td><td>61%^{a,1}</td><td>15%^{a,1}</td></tr><tr><td>HBeAg 血清轉化^c</td><td>8%^{a,1}</td><td>3%^{a,1}</td></tr></table> ^a Roche COBAS <u>Amplitor</u> PCR 檢測法(LLOQ = 300 copies/mL)。^a 組織學改善與基線 HBV DNA 或 ALT 值無關。^a • 肝臟功能代償不全(Decompensated liver disease)的受試者^a AI463048 試驗是一個隨機分配、開放性試驗，在 191 位(共 195 位隨機分配受試者) HBeAg 呈陽性或陰性、慢性 HBV 感染以及肝臟無明顯代償能力(定義為 Child-Turcotte-Pugh (CTP) 分數等於或大於 7)的成人病人中，比較 BARACLUDE 1 mg 每日一次與 adefovir <u>dipivoxil</u> 10 mg 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。^a 在 AI463048 試驗中，共有 100 位受試者隨機分配至接受 BARACLUDE 治療，91 位受試者至接受 adefovir <u>dipivoxil</u> 治療，在試驗期間，兩位隨機分配至接受 adefovir <u>dipivoxil</u> 治療的受試者實際上接受 BARACLUDE 的治療，受試者的平均年齡為 52 歲，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 log₁₀ copies/mL，且平均 ALT 濃度為 100 U/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 12。^a		BARACLUDE: 1 mg ^b n=141 ^{a,1}	Lamivudine: 100 mg ^b n=145 ^{a,1}	HBV DNA^{a,1}			檢測不到的比例(< 300 copies/mL) ^c	19% ^{a,1}	1% ^{a,1}	從基線值變化的平均值(log ₁₀ copies/mL) ^c	-5.11 ^{a,1}	-0.48 ^{a,1}	ALT 值正常化(≤ 1 x ULN) ^c	61% ^{a,1}	15% ^{a,1}	HBeAg 血清轉化 ^c	8% ^{a,1}	3% ^{a,1}																		
	BARACLUDE: 1 mg ^b n=141 ^{a,1}	Lamivudine: 100 mg ^b n=145 ^{a,1}																																																						
HBV DNA^{a,1}																																																								
檢測不到的比例(< 300 copies/mL) ^c	19% ^{a,1}	1% ^{a,1}																																																						
從基線值變化的平均值(log ₁₀ copies/mL) ^c	-5.11 ^{a,1}	-0.48 ^{a,1}																																																						
ALT 值正常化(≤ 1 x ULN) ^c	61% ^{a,1}	15% ^{a,1}																																																						
HBeAg 血清轉化 ^c	8% ^{a,1}	3% ^{a,1}																																																						
	BARACLUDE: 1 mg ^b n=141 ^{a,1}	Lamivudine: 100 mg ^b n=145 ^{a,1}																																																						
HBV DNA^{a,1}																																																								
檢測不到的比例(< 300 copies/mL) ^c	19% ^{a,1}	1% ^{a,1}																																																						
從基線值變化的平均值(log ₁₀ copies/mL) ^c	-5.11 ^{a,1}	-0.48 ^{a,1}																																																						
ALT 值正常化(≤ 1 x ULN) ^c	61% ^{a,1}	15% ^{a,1}																																																						
HBeAg 血清轉化 ^c	8% ^{a,1}	3% ^{a,1}																																																						

新版仿單追蹤修訂

18

表 12： 肝臟功能代償不全的受試者第 24 週與第 48 週的特定指標^{a,1}

	第 24 週 ²		第 48 週 ²	
	BARACLUDE ¹ 1 mg; n=100 ³	Adefovir Dipivoxil ¹ 10 mg; n=91 ³	BARACLUDE ¹ 1 mg; n=100 ³	Adefovir Dipivoxil ¹ 10 mg; n=91 ³
B 型肝炎病毒去氧核糖核酸(HBV DNA) ^{a,1}				
檢測不到的比例(<300 copies/mL) ⁴	40% ⁵	16% ⁵	57% ⁵	20% ⁵
以基線計算，變化量的平均數 ⁴ (log ₁₀ copies/mL) ⁵	-1.18 ⁵	-3.10 ⁵	-1.66 ⁵	-3.90 ⁵
CTP 分數穩定或改善 ⁶	66% ⁵	71% ⁵	61% ⁵	67% ⁵
終末期肝病模型(MELD)分數 ⁴				
以基線計算，變化量的平均數 ⁴	-2.0 ⁵	-0.9 ⁵	-2.6 ⁵	-1.3 ⁵
HBsAg 消失 ⁴	15% ⁵	0% ⁵	5% ⁵	0% ⁵
正常化 ^{4,7}	⁵	⁵	⁵	⁵
ALT 值(≤1 X ULN) ⁸	46/78 (59%) ⁵	28/71 (39%) ⁵	49/78 (63%) ⁵	33/71 (46%) ⁵
白蛋白(≥1 X LLN) ⁸	20/82 (24%) ⁵	14/69 (20%) ⁵	32/82 (39%) ⁵	20/69 (29%) ⁵
膽紅素(≤1 X ULN) ⁸	12/75 (16%) ⁵	10/65 (15%) ⁵	15/75 (20%) ⁵	18/65 (28%) ⁵
凝血酶原時間(≤1 X ULN) ⁸	9/95 (9%) ⁵	6/82 (7%) ⁵	8/95 (8%) ⁵	7/82 (9%) ⁵

表 13： 肝臟功能代償不全的受試者第 48 週的特定指標，試驗 A1463048²

	BARACLUDE ¹ 1 mg; n=100 ³	Adefovir Dipivoxil ¹ 10 mg; n=91 ³
B 型肝炎病毒去氧核糖核酸(HBV DNA) ^{a,1}		
檢測不到的比例(<300 copies/mL) ⁴	57% ⁵	20% ⁵
CTP 分數穩定或改善 ⁶	61% ⁵	67% ⁵
HBsAg 消失 ⁴	2% ⁵	0% ⁵
正常化 ALT 值(≤1 X ULN) ⁸	49/78 (63%) ⁵	33/71 (46%) ⁵

舊版仿單

表 12： 肝臟功能代償不全的受試者第 24 週與第 48 週的特定指標^{a,1}

	第 24 週 ²		第 48 週 ²	
	BARACLUDE ¹ 1 mg; n=100 ³	Adefovir Dipivoxil ¹ 10 mg; n=91 ³	BARACLUDE ¹ 1 mg; n=100 ³	Adefovir Dipivoxil ¹ 10 mg; n=91 ³
B 型肝炎病毒去氧核糖核酸(HBV DNA) ^{a,1}				
檢測不到的比例(<300 copies/mL) ⁴	49% ⁵	16% ⁵	57% ⁵	20% ⁵
以基線計算，變化量的平均數 ⁴ (log ₁₀ copies/mL) ⁵	-4.43 ⁵	-3.40 ⁵	-4.66 ⁵	-3.90 ⁵
CTP 分數穩定或改善 ⁶	66% ⁵	71% ⁵	61% ⁵	67% ⁵
終末期肝病模型(MELD)分數 ⁴				
以基線計算，變化量的平均數 ⁴	-2.0 ⁵	-0.9 ⁵	-2.6 ⁵	-1.7 ⁵
HBsAg 消失 ⁴	1% ⁵	0% ⁵	5% ⁵	0% ⁵
正常化 ^{4,7}	⁵	⁵	⁵	⁵
ALT 值(≤1 X ULN) ⁸	46/78 (59%) ⁵	28/71 (39%) ⁵	49/78 (63%) ⁵	33/71 (46%) ⁵
白蛋白(≥1 X LLN) ⁸	20/82 (24%) ⁵	14/69 (20%) ⁵	32/82 (39%) ⁵	20/69 (29%) ⁵
膽紅素(≤1 X ULN) ⁸	12/75 (16%) ⁵	10/65 (15%) ⁵	15/75 (20%) ⁵	18/65 (28%) ⁵
凝血酶原時間(≤1 X ULN) ⁸	9/95 (9%) ⁵	6/82 (7%) ⁵	8/95 (8%) ⁵	7/82 (9%) ⁵



	新版仿單追蹤修訂	舊版仿單																														
19	•合併感染人類免疫不全病毒與B型肝炎病毒的受試者^a 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毒治療[Highly Active Antiretroviral Therapy, HAART]期間復發病毒血症)的病人中比較 BARACLUDE 和安慰劑的<u>效果</u>。這些病人繼續接受含 lamivudine 的 HAART 治療(lamivudine 的劑量為 300 mg 日)，並且被分配到添加 BARACLUDE 1 mg 每日一次(51 名病人)或安慰劑(17 名病人)治療 24 週，接著是另外 24 週的開放性治療期，這時所有的病人都要接受 BARACLUDE 治療。在基線以 PCR 檢測法測得病人的血清 HBV DNA 平均值为 9.13 log₁₀ copies/mL，百分之九十九的病人在基線是 HBeAg 陽性，血清 ALT 值的平均值為 71.5 U/L，HIV RNA 值的中位數在 24 週<u>穩定</u>治療期間保持穩定，大約是 2 log₁₀ copies/mL。表 13.14 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 治療的病人，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 BARACLUDE 進行研究。[請見警告與注意事項(3.2)]。^{a,c} 表 13.14： AI463038 試驗第 24 週的病毒學和生化指標^a <table> <tr> <th></th><th>BARACLUDE 1 mg^d n=51^e</th><th>安慰劑^d n=17^e</th></tr> <tr> <td>HBV DNA^{b,c}</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>檢測不到的比例(< 300 copies/mL)^a</td><td>6%^a</td><td>0^a</td></tr> <tr> <td>從基線值變化的平均值(log₁₀ copies/mL)^a</td><td>-3.65^a</td><td>+0.11^a</td></tr> <tr> <td>ALT 值正常化(≤ 1 x ULN)^a</td><td>34%^a</td><td>8%^a</td></tr> </table> ^a 所有的受試者均接受包含 lamivudine 之 HAART 治療。^c ^b Roche COBAS Amplicor PCR 檢測法(LLoQ = 300 copies/mL)。^d ^c 在基線 ALT 異常(> 1 x ULN)而達到 ALT 正常化病人的百分比(BARACLUDE 的 n = 35，安慰劑的 n = 12)^e		BARACLUDE 1 mg ^d n=51 ^e	安慰劑 ^d n=17 ^e	HBV DNA ^{b,c}			檢測不到的比例(< 300 copies/mL) ^a	6% ^a	0 ^a	從基線值變化的平均值(log ₁₀ copies/mL) ^a	-3.65 ^a	+0.11 ^a	ALT 值正常化(≤ 1 x ULN) ^a	34% ^a	8% ^a	•合併感染人類免疫不全病毒與B型肝炎病毒的受試者^a 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毒治療[Highly Active Antiretroviral Therapy, HAART]期間復發病毒血症)的病人中比較 BARACLUDE 和安慰劑的<u>效果</u>。這些病人繼續接受含 lamivudine 的 HAART 治療(lamivudine 的劑量為 300 mg 日)，並且被分配到添加 BARACLUDE 1 mg 每日一次(51 名病人)或安慰劑(17 名病人)治療 24 週， 接著是另外 24 週的開放性治療期，這時所有的病人都要接受 BARACLUDE 治療。在基線以 PCR 檢測法測得病人的血清 HBV DNA 平均值為 9.13 log₁₀ copies/mL，百分之九十九的病人在基線是 HBeAg 陽性，血清 ALT 值的平均值為 71.5 U/L，HIV RNA 值的中位數在 24 週<u>穩定</u>治療期間保持穩定，大約是 2 log₁₀ copies/mL。表 13 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 治療的病人，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 BARACLUDE 進行研究。[請見警告與注意事項(3.2)]。^{a,c} 表 13： AI463038 試驗第 24 週的病毒學和生化指標^a <table> <tr> <th></th><th>BARACLUDE 1 mg^d n=51^e</th><th>安慰劑^d n=17^e</th></tr> <tr> <td>HBV DNA^{b,c}</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>檢測不到的比例(< 300 copies/mL)^a</td><td>6%^a</td><td>0^a</td></tr> <tr> <td>從基線值變化的平均值(log₁₀ copies/mL)^a</td><td>-3.65^a</td><td>+0.11^a</td></tr> <tr> <td>ALT 值正常化(≤ 1 x ULN)^a</td><td>34%^a</td><td>8%^a</td></tr> </table> ^a 所有的受試者均接受包含 lamivudine 之 HAART 治療。^c ^b Roche COBAS Amplicor PCR 檢測法(LLoQ = 300 copies/mL)。^d ^c 在基線 ALT 異常(> 1 x ULN)而達到 ALT 正常化病人的百分比(BARACLUDE 的 n = 35，安慰劑的 n = 12)^e		BARACLUDE 1 mg ^d n=51 ^e	安慰劑 ^d n=17 ^e	HBV DNA ^{b,c}			檢測不到的比例(< 300 copies/mL) ^a	6% ^a	0 ^a	從基線值變化的平均值(log ₁₀ copies/mL) ^a	-3.65 ^a	+0.11 ^a	ALT 值正常化(≤ 1 x ULN) ^a	34% ^a	8% ^a
	BARACLUDE 1 mg ^d n=51 ^e	安慰劑 ^d n=17 ^e																														
HBV DNA ^{b,c}																																
檢測不到的比例(< 300 copies/mL) ^a	6% ^a	0 ^a																														
從基線值變化的平均值(log ₁₀ copies/mL) ^a	-3.65 ^a	+0.11 ^a																														
ALT 值正常化(≤ 1 x ULN) ^a	34% ^a	8% ^a																														
	BARACLUDE 1 mg ^d n=51 ^e	安慰劑 ^d n=17 ^e																														
HBV DNA ^{b,c}																																
檢測不到的比例(< 300 copies/mL) ^a	6% ^a	0 ^a																														
從基線值變化的平均值(log ₁₀ copies/mL) ^a	-3.65 ^a	+0.11 ^a																														
ALT 值正常化(≤ 1 x ULN) ^a	34% ^a	8% ^a																														
20	14.2 兒童病人中的結果^a 試驗 AI463189 初步評估了 BARACLUDE 對於兒童受試者的藥物動力學、安全性和抗病毒活性。24 名未曾治療和 19 名曾接受過 lamivudine 治療的 HBeAg 陽性兒童受試者，年齡介於 2 歲至未滿 18 歲，患有代償性慢性 B 型肝炎病毒感染與 ALT 升高，每日一次接受 BARACLUDE 0.015 mg/kg (最多 0.5 mg) 或 0.03 mg/kg (最多 1 mg) 進行治療。58% (14/24) 未曾治療的受試者和 47% (9/19) 曾接受過 lamivudine 治療的受試者，在第 48 週時達到 HBV DNA <50 IU/mL；83% (20/24) 未曾治療的受試者和 95% (18/19) 曾接受過 lamivudine 治療的受試者 ALT 恢復正常。^a AI463189 試驗證實 BARACLUDE 的安全性與抗病毒療效，這項仍在進行中的 BARACLUDE 試驗針對 180 位未曾接受核苷酸類藥物治療、2 歲至未滿 18 歲的 HBeAg 陽性且肝臟無異體能力或 ALT 升高的慢性 B 型肝炎感染兒童病人，病人依 2：1 的比例隨機分配接受 BARACLUDE 0.015 mg/kg 至最高 0.5 mg/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<18 歲)。2 個治療組及各年齡族群間的基線人口統計學與 HBV 疾病特徵均大致相同。進入試驗時，HBV DNA 的平均值為 8.1 log₁₀ IU/mL 而 ALT 的平均值為 103 U/L。主要療效指標為最早完成 48 週盲性治療之 123 位病人中，於第 48 週時達到 HBeAg 血清轉化及血清 HBV DNA <50 IU/mL 的複合指標。BARACLUDE 治療組中 24% (20/82) 的病人與安慰劑治療組中 2% (1/41) 的病人達到主要試驗指標。46% (38/82) 接受 BARACLUDE 治療的病人與 2% (1/41) 接受安慰劑治療的病人於第 48 週時達到 HBV DNA <50 IU/mL。67% (55/82) 接受 BARACLUDE 治療的病人與 22% (9/41) 接受安慰劑治療的病人達到 ALT 正常化；24% (20/82) 接受 BARACLUDE 治療的病人與 12% (5/41) 接受安慰劑治療的病人出現 HBeAg 血清轉化。^a	14.2 兒童病人中的結果^a AI463189 試驗證實 BARACLUDE 的安全性與抗病毒療效，這項仍在進行中的 BARACLUDE 試驗針對 180 位未曾接受核苷酸類藥物治療、2 歲至未滿 18 歲的 HBeAg 陽性且肝臟無異體能力或 ALT 升高的慢性 B 型肝炎感染兒童病人，病人依 2：1 的比例隨機分配接受 配接受 BARACLUDE 0.015 mg/kg 至最高 0.5 mg/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<18 歲)。2 個治療組及各年齡族群間的基線人口統計學與 HBV 疾病特徵均大致相同。進入試驗時，HBV DNA 的平均值為 8.1 log₁₀ IU/mL 而 ALT 的平均值為 103 U/L。主要療效指標為最早完成 48 週盲性治療之 123 位病人中，於第 48 週時達到 HBeAg 血清轉化及血清 HBV DNA <50 IU/mL 的複合指標。BARACLUDE 治療組中 24% (20/82) 的病人與安慰劑治療組中 2% (1/41) 的病人達到主要試驗指標。46% (38/82) 接受 BARACLUDE 治療的病人與 2% (1/41) 接受安慰劑治療的病人於第 48 週時達到 HBV DNA <50 IU/mL。67% (55/82) 接受 BARACLUDE 治療的病人與 22% (9/41) 接受安慰劑治療的病人達到 ALT 正常化；24% (20/82) 接受 BARACLUDE 治療的病人與 12% (5/41) 接受安慰劑治療的病人出現 HBeAg 血清轉化。^a																														

	新版仿單追蹤修訂	舊版仿單																		
21	15 <u>如何供應/存放與操作</u>⁴¹ BARACLUDE® (entecavir) 錠劑有下述劑量與劑型的防護童開散塑膠瓶可供選擇：⁴² <table border="1"> <thead> <tr> <th>產品劑量與劑型⁴³</th><th>說明⁴³</th><th>數量⁴³</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.5 毫克錠劑⁴³</td><td>白色至灰白色、三角形，一面刻有「BMS」，另一邊則為「1611」。⁴³</td><td>30 錠⁴³</td></tr> <tr> <td>1 毫克錠劑⁴³</td><td>粉紅色、三角形，一面刻有「BMS」，另一邊則為「1612」。⁴³</td><td>30 錠⁴³</td></tr> </tbody> </table> • 貯存⁴⁴ 貝樂克脫衣錠應儲存於 30°C 以下。⁴⁴ 請置於外盒內密封保存。⁴⁴ ⁴⁴ USPI Jun 2018=CCDS Mar2018 USPI Nov 2019=CCDS 18-OCT-2019⁴⁴ ⁴⁴ 貝樂克脫衣錠 0.5 毫克，衛署藥輸字第 024469 號⁴⁴ 貝樂克脫衣錠 1 毫克，衛署藥輸字第 024468 號⁴⁴ 製造廠：AstraZeneca Pharmaceuticals LP⁴⁴ 製造廠址：4601 Highway 62 East, Mount Vernon, Indiana 47620, USA⁴⁴ 分包裝廠：Bristol-Myers Squibb, S.r.l.⁴⁴ 分包裝廠址：Località Fontana del Ceraso 03012 Anagni, Italy⁴⁴ 藥商：台灣必治妥地實業股份有限公司⁴⁴ 地址：台北市健康路 156 號 5 樓⁴⁴ 電話：(02) 27561234⁴⁴	產品劑量與劑型 ⁴³	說明 ⁴³	數量 ⁴³	0.5 毫克錠劑 ⁴³	白色至灰白色、三角形，一面刻有「BMS」，另一邊則為「1611」。 ⁴³	30 錠 ⁴³	1 毫克錠劑 ⁴³	粉紅色、三角形，一面刻有「BMS」，另一邊則為「1612」。 ⁴³	30 錠 ⁴³	15 <u>如何供應/存放與操作</u>⁴¹ BARACLUDE® (entecavir) 錠劑有下述劑量與劑型的防護童開散塑膠瓶可供選擇：⁴² <table border="1"> <thead> <tr> <th>產品劑量與劑型⁴³</th><th>說明⁴³</th><th>數量⁴³</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.5 毫克錠劑⁴³</td><td>白色至灰白色、三角形，一面刻有「BMS」，另一邊則為「1611」。⁴³</td><td>30 錠⁴³</td></tr> <tr> <td>1 毫克錠劑⁴³</td><td>粉紅色、三角形，一面刻有「BMS」，另一邊則為「1612」。⁴³</td><td>30 錠⁴³</td></tr> </tbody> </table> • 貯存⁴⁴ 貝樂克脫衣錠應儲存於 30°C 以下。⁴⁴ ⁴⁴ USPI Jun 2018=CCDS Mar2018 ⁴⁴ ⁴⁴ 貝樂克脫衣錠 0.5 毫克，衛署藥輸字第 024469 號⁴⁴ 貝樂克脫衣錠 1 毫克，衛署藥輸字第 024468 號⁴⁴ 製造廠：AstraZeneca Pharmaceuticals LP⁴⁴ 製造廠址：4601 Highway 62 East, Mount Vernon, Indiana 47620, USA⁴⁴ 分包裝廠：Bristol-Myers Squibb, S.r.l.⁴⁴ 分包裝廠址：Località Fontana del Ceraso 03012 Anagni, Italy⁴⁴ 藥商：台灣必治妥地實業股份有限公司⁴⁴ 地址：台北市健康路 156 號 5 樓⁴⁴ 電話：(02) 27561234⁴⁴	產品劑量與劑型 ⁴³	說明 ⁴³	數量 ⁴³	0.5 毫克錠劑 ⁴³	白色至灰白色、三角形，一面刻有「BMS」，另一邊則為「1611」。 ⁴³	30 錠 ⁴³	1 毫克錠劑 ⁴³	粉紅色、三角形，一面刻有「BMS」，另一邊則為「1612」。 ⁴³	30 錠 ⁴³
產品劑量與劑型 ⁴³	說明 ⁴³	數量 ⁴³																		
0.5 毫克錠劑 ⁴³	白色至灰白色、三角形，一面刻有「BMS」，另一邊則為「1611」。 ⁴³	30 錠 ⁴³																		
1 毫克錠劑 ⁴³	粉紅色、三角形，一面刻有「BMS」，另一邊則為「1612」。 ⁴³	30 錠 ⁴³																		
產品劑量與劑型 ⁴³	說明 ⁴³	數量 ⁴³																		
0.5 毫克錠劑 ⁴³	白色至灰白色、三角形，一面刻有「BMS」，另一邊則為「1611」。 ⁴³	30 錠 ⁴³																		
1 毫克錠劑 ⁴³	粉紅色、三角形，一面刻有「BMS」，另一邊則為「1612」。 ⁴³	30 錠 ⁴³																		

