

干適能™錠 HEPSERA™ Tablets

衛署藥輸字第023920號

警語：嚴重的肝炎急性惡化、腎毒性、HIV抗藥性、乳酸中毒，以及伴隨脂肪變性之嚴重肝腫大

曾有中斷使用抗B型肝炎療法（包括干適能）的病患，發生嚴重肝炎急性惡化的報告，因此，應針對中斷抗B型肝炎治療的病患，進行臨床與實驗室檢測追蹤，以密切監測肝功能，且至少必須持續監測數個月。若有需要，應考慮重新開始進行抗B型肝炎治療[請參閱警語及注意事項 (5.1)]。

有腎功能障礙風險或已有腎功能障礙的病患長期使用干適能，可能會造成腎毒性，應密切追蹤其腎功能，且可能需要調整其劑量[請參閱警語及注意事項 (5.2) 與用法用量 (2.2)]。

不知已感染或未接受治療人類免疫缺乏病毒（HIV）的慢性B型肝炎患者，在接受可能具有抗HIV效用的抗B型肝炎療法（例如干適能）治療時，都可能會出現HIV抗藥性[請參閱警語及注意事項 (5.3)]。

曾有單獨使用核苷類似物（nucleoside analogs）或併用其他抗反轉錄病毒藥物時，發生乳酸中毒與伴隨脂肪變性之嚴重肝腫大（包括致死病例）的報告[請參閱警語及注意事項 (5.4)]。

1 適應症

治療有B型肝炎病毒複製跡象的成人慢性B型肝炎患者。

說明：根據少數病患身上所進行的支持性研究而得到的有限資料顯示，針對具有lamivudine抗藥性的慢性B型肝炎患者（包括併有代償性或代償不全性肝病的病患以及合併感染HIV的病患），本藥可產生使病毒複製作用降低以及改善肝功能的作用（參見警語及注意事項）。

2 用法用量

本藥須由醫師處方使用。

2.1 慢性B型肝炎

成人(18-65歲)：

干適能錠的建議劑量為一天一次，一次一顆。與食物併服或不與食物併服皆可。

此項建議劑量主要根據為期48週之臨床試驗結果。目前仍不確定最理想的治療期間。

兒童與青少年(< 18歲)：

干適能錠對18歲以下之患者的安全性與療效尚未確立(參見警語及注意事項)。

老年人(> 65歲)：

干適能錠對65歲以上之患者的安全性與療效尚未確立(參見警語及注意事項)。

肝功能不全者：

對肝功能不全的患者，並不須調整其劑量。

2.2 腎功能不全病患的劑量調整

曾在使用干適能之腎功能不全的成人病患體內，觀察到曝藥量顯著增加的情形[請參閱警語及注意事項 (5.2) 與臨床藥理學 (12.3)]，因此，於基準點時，肌酸酐清除率低於50 mL/分鐘的成人病患，應依據下列建議準則調整干適能的用藥間隔(詳見表1)。惟該等用藥間隔調整準則的安全性與有效性，尚未經臨床評估。

此外，請務必注意，該等準則係根據基準點時已存有腎功能不全(pre-existing renal impairment at baseline)之病患的相關資料而擬定，可能不適用在干適能治療期間出現腎功能不全的病患，因此，應密切監測這些病患對治療的臨床反應及其腎功能。

表1、腎功能不全成人病患之干適能用藥間隔的調整

	肌酸酐清除率 (mL/min) ^a			血液透析病患
	≥50	30-49	10-29	
建議劑量與用藥間隔	10 mg，每24小時一次	10 mg，每48小時一次	10 mg，每72小時一次	10 mg，每7天一次，血液透析後服用

a. 肌酸酐清除率係以Cockcroft-Gault方法，使用瘦肉體重(lean body weight)或理想體重進行計算。

尚未針對肌酸酐清除率低於10 mL/分鐘的非血液透析病患，進行adefovir的藥物動力學評估，因此無法為該等病患提供用藥建議。

尚未有腎功能不全之青少年病患的臨床資料，故無法擬定用藥建議[請參閱警語及注意事項 (5.2)]。

3 劑型與藥物含量

10毫克干適能錠為白至灰白色，邊緣呈斜角的圓形平面錠劑。一面刻有"GS KNU"字樣，另一面空白。

4 禁忌

先前曾對本產品之任何成分過敏的病患，不可使用干適能。

5 警語及注意事項

5.1 中斷治療後肝炎惡化

曾有中斷使用抗B型肝炎療法（包括干適能）的病患，發生嚴重肝炎急性惡化的報告，因此，應針對中斷干適能治療的病患，進行臨床與實驗室檢測追蹤，以定期監測肝功能，且至少必須持續監測數個月。若有需要，應考慮重新開始進行抗B型肝炎治療[請參閱警語及注意事項 (5.1)]。

在干適能的臨床試驗中，於中斷干適能治療後出現肝炎惡化（ALT升高至正常值上限的10倍或更高）的受試者，高達25%。在GS-98-437與GS-98-438試驗（N=492）中皆曾觀察到該等事件，且大多發生於中斷用藥後12週內，而在發生這些惡化時通常未伴隨HBeAg血清轉變（seroconversion），表現方式除了再出現病毒複製外，血清ALT亦會升高。在針對具有代償性肝功能的病患進行的HBeAg-陽性與HBeAg-陰性研究中，肝炎惡化通常未伴隨發生肝功能代償不全（hepatic decompensation），不過，末期肝臟疾病或肝硬化之病患出現肝功能代償不全風險的可能性較高。雖然大部分事件皆具有自限性或於重新開始治療後消失，但亦曾有出現嚴重肝炎惡化（包括致死）的報告，因此，在停止治療後，病患應接受密切追蹤。

5.2 腎毒性

HIV感染者使用高劑量時（一天60與120 mg）與慢性B型肝炎患者使用高劑量時（一天30 mg）的組織學分析顯示，腎毒性（特徵為延遲性血清肌酸酐逐漸增加及血清磷減少）為adefovir dipivoxil療法的限制性毒性。若長期使用干適能（10 mg，一天一次）可能會造成延遲性腎毒性，惟腎功能正常者的整體腎毒性風險低，然而，對於有腎功能障礙風險或已有腎功能障礙的病患，以及正在同時使用具腎毒性之藥物（例如環孢靈[cyclosporine]、tacrolimus、胺基糖苷類藥物[aminoglycosides]、萬古黴素[vancomycin]與非類固醇抗發炎藥物）的病患而言，非常重要[請參閱不良反應 (6.2) 與臨床藥理學 (12.3)]。建議所有的病患皆應在開始進行干適能治療之前，先接受肌酸酐清除率評估。

在接受干適能治療之期間，所有病患均應接受腎功能監測，尤其是已有腎功能不全狀況者或具有其他腎功能不全風險者。於基準點時或治療期間有腎功能不全狀況的病患，可能必須調整劑量[請參閱用法用量 (2.2)]，而於治療時出現腎毒性的病患，則應在中斷干適能治療之前，先謹慎評估干適能治療的風險與效益。

兒童病患

尚未針對不同之腎功能不全程度的18歲以下病患，進行干適能的療效與安全性分析，因此，無資料可供提出該等病患的劑量建議[請參閱用法用量(2.2)]。

5.3 HIV抗藥性

在開始進行干適能治療之前，應先檢測所有病患的HIV抗體。未發現已感染HIV或未進行HIV治療的慢性B型肝炎病患，可能會在接受具有抗HIV效用之抗B型肝炎療法（例如干適能）治療時，出現HIV抗藥性。目前尚無研究顯示干適能可抑制病患的HIV RNA，不過，已有極少數使用干適能治療合併感染HIV之慢性B型肝炎患者的資料。

5.3.1 同時感染HIV

以HEPSERA 10毫克進行治療並未顯示能有效抑制HIV複製。同時感染HIV之患者應該在HEPSERA 10毫克治療前，以核准之抗反轉錄病毒療法控制HIV RNA (< 400 copies/ml)。

對合併感染HIV但不須採取抗反轉錄病毒療法的患者，在單獨使用adefovir治療慢性B型肝炎時，有使HIV突變的危險。

5.4 乳酸中毒／伴隨脂肪變性(Steatosis)之嚴重肝腫大

曾有單獨使用核苷類似物（nucleoside analogs）或併用抗反轉錄病毒藥物時，發生乳酸中毒與伴隨脂肪變性之嚴重肝腫大（包括致死病例）的報告。

該等病例大多為婦女，肥胖與長期核苷暴露可能為危險因子。具有已知肝臟疾病危險因子的任何病患，在使用核苷類似物時，均應特別謹慎，但是，亦曾有無已知危險因子者發生病例的報告。在臨床或實驗室檢測中，發現出現可顯示乳酸中毒或明顯肝毒性（可能包括肝腫大與脂肪變性，即使轉胺酶未明顯升高）的病患，應暫時停止干適能治療。

5.5 與其他藥品併用

干適能不可與VIREAD(tenofovir disoproxil fumarate)或含有tenofovir disoproxil fumarate 的產品(包括ATRIPLA® [efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate複合錠劑]、COMPLERA® [emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate複合錠劑]、STRIBILD™ [elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate複合錠劑]與TRUVADA® [emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate複合錠劑])併用。

5.6 臨床抗藥性

對adefovir dipivoxil產生抗藥性，可能會造成病毒量反彈而導致B型肝炎惡化，若肝功能下降，則可能會導致肝功能代償不全及可能致命的結果。

adefovir dipivoxil應與lamivudine併用，切勿單獨使用adefovir dipivoxil，以降低有lamivudine抗藥性之HBV感染者的抗藥性風險。

若在持續治療時，血清HBV DNA仍高於1000 copies/mL，即應考慮調整療法，以降低所有接受adefovir dipivoxil單一療法之病患的抗藥性風險。

從438號研究(N=124)取得之長期(144週)資料顯示，相較於治療第48週時血清HBV DNA量低於1000 copies/mL的病患，第48週時HBV DNA量高於1000 copies/mL者接受干適能治療時出現抗藥性的風險較高。

6 不良反應

以下不良反應將會在本藥品標示的其他章節中討論：

- 嚴重的肝炎急性惡化 [請參閱加框警語及注意事項 (5.1)]
- 腎毒性 [請參閱加框警語及注意事項 (5.2)]

6.1 臨床試驗經驗

由於臨床試驗係在各種不同的狀況下進行，因此在臨床試驗中觀察到一種藥物的不良反應發生率，無法直接與在臨床試驗中觀察到另一種藥物的發生率進行比較，也可能無法反映出臨床上實際觀察到的發生率。

曾有臨床與實驗室證據顯示，病患在干適能治療中斷後出現肝炎惡化。

在安慰劑對照及開放標示的試驗中，確認干適能的不良反應包括：虛弱無力、頭痛、腹痛、腹瀉、噁心、消化不良、胃腸脹氣、肌酸酐增加與低磷酸鹽血症(hypophosphatemia)。

在437與438號試驗中，總計有522位併有代償性肝臟疾病的慢性B型肝炎患者，接受雙盲的干適能(N=294)或安慰劑(N=228)治療48週，這兩項試驗中的不良反應發生率如表2所示。在438號試驗中，接受開放標示之干適能治療最長240週之病患發生的不良反應，與前48週報告者的性質與嚴重程度皆相近。

表2、437-438 號試驗中，所有接受干適能治療者之發生率 $\geq 3\%$ 的不良反應（第1-4級）（0-48週）^a

不良反應	干適能 10mg (N=294)	安慰劑 (N=228)
虛弱無力	13%	14%
頭痛	9%	10%
腹痛	9%	11%
噁心	5%	8%
胃腸脹氣	4%	4%
腹瀉	3%	4%
消化不良	3%	2%

a. 於該等試驗中，干適能的不良反應整體發生率皆與安慰劑相近。不良反應發生率係依據試驗主持人確認的治療相關事件計算。

第48週時，無任何接受干適能治療者，經確認血清肌酸酐濃度較基準點增加0.5 mg/dL或更多，亦無人經確認磷濃度降至2 mg/dL或更低，至第96週時，根據Kaplan-Meier估計值，顯示有2%接受干適能治療者的血清肌酸酐，較基準點增加0.5 mg/dL或更多（第48週之後無安慰劑對照的結果可供比較）。在438號試驗中決定繼續接受干適能治療最長240週的125位受試者，有4人（3%）經確認血清肌酸酐較基準點增加0.5 mg/dL，其中有一位病患在終止治療後，肌酸酐升高的情形已消失，3位繼續接受治療的病患則維持穩定。在437號試驗中決定繼續接受干適能治療最長240週的65位受試者，有6人經確認血清肌酸酐較基準點增加0.5 mg/dL或更多，其中2人因血清肌酸酐濃度升高而退出試驗。於基準點時，腎功能不全者的血清肌酸酐變化相關資料，請參閱「不良反應 (6.2) 一節」。

6.2 有特殊風險的病患

肝臟移植前與移植後的病患

在針對有慢性B型肝炎與lamivudine抗藥性B型肝炎之肝臟移植前與移植後病患（接受一天一次干適能治療最長203週）進行的開放標示試驗（435號試驗）中，觀察到的其他不良反應包括：腎功能異常、腎衰竭、嘔吐、皮疹與搔癢。

具腎功能障礙危險因子（包括併用環孢靈與tacrolimus、基準點時腎功能不全、高血壓、糖尿病與研究期間接受移植）的肝臟移植前與移植後病患，曾出現腎功能變化，因此，很難評估干適能在促成腎功能變化上扮演何種角色。

根據Kaplan-Meier估計值，顯示在第48週與第96週時，肝臟移植前病患分別有37%與53%，而肝臟移植後病患則分別有32%與51%的血清肌酸酐濃度，較基準點時增加0.3 mg/dL或更多，至最後一次研究回診時，有3/226(1.3%)的肝臟移植前病患及6/241 (2.5%)的肝臟移植後病患，血清磷濃度低於2 mg/dL。此外，有4% (19/467)的病患因腎臟不良事件而中斷干適能治療。

6.4 上市後經驗

除臨床試驗報告的不良反應外，在adefovir dipivoxil獲准上市後，亦發現以下可能的不良反應，由於該等事件是由人數不明的族群自發通報，因此無法估計其發生率。

代謝與營養疾患：低磷血症

腸胃疾患：胰臟炎

肌肉骨骼系統與結締組織疾患：肌肉病變、軟骨症 (osteomalacia，有骨頭疼痛之表徵，且可能會造成骨折)，兩者皆伴隨近端腎小管病變 (proximal renal tubulopathy)。

腎臟與泌尿疾患：腎衰竭、Fanconi症候群、近端腎小管病變

7 藥物交互作用

由於adefovir是由腎臟排除，因此干適能與可能降低腎功能或競爭腎小管主動分泌作用（active tubular secretion）的藥物併用時，可能會使血清中之adefovir及／或併用藥物的濃度增加 [請參閱臨床藥理學 (12.3)]。

當干適能與經由腎臟排除或已知會影響腎功能之其他藥物併用時，應密切監測病患是否發生不良事件[請參閱警語及注意事項 (5.2)]。

干適能不可與tenofovir disoproxil fumarate 併用[請參閱警語及注意事項(5.5)]。

8 特定族群的使用

8.1 懷孕

致畸胎性：懷孕用藥級數屬於C級

干適能尚未針對懷孕婦女進行具良好對照組的適當試驗。慢性B型肝炎為需要治療的嚴重狀況，因此僅可在干適能對母親的可能效益，超過對胎兒的可能風險時，才可使用此藥物。

懷孕大鼠與兔子的生殖研究顯示，以口服方式給予adefovir dipivoxil後，未在全身曝藥量相當於人類使用治療劑量之曝藥量的23倍（大鼠）與40倍（兔子）時，發現胚胎毒性或致畸胎性，但是，在懷孕大鼠接受靜脈注射adefovir後，曝藥量為人類使用治療劑量之曝藥量的38倍時，即可發現胚胎毒性與畸胎（全身水腫、扁平性凸眼、臍疝與尾巴捲縮）發生率增高的現象。於靜脈注射後，曝藥量約為人類使用治療劑量之曝藥量的12倍時，未出現這些不良生殖影響。

因為動物生殖研究不一定可預測人體的反應，因此僅可在明確需要以及謹慎考量風險與益處之後，使用干適能 [請參閱非臨床毒理學 (13.2)]。

8.2 分娩

目前尚無針對懷孕婦女進行的研究，亦無干適能對於母親將HBV垂直傳染給嬰兒之狀況有何影響的相關資料，可供參考，因此，應給予嬰兒適當的免疫接種，避免新生兒感染B型肝炎病毒。

8.3 哺乳婦女

目前不瞭解adefovir是否會分泌至人乳。

由於許多藥物皆可分泌至人乳，且哺乳嬰兒可能會對干適能產生嚴重不良反應，因此，必須考量藥物對母親的重要性，而決定是否中斷哺乳或中斷使用藥物。

8.5 老年人的使用

干適能之臨床試驗納入的65歲以上病患不足，因此無法決定其反應是否與較年輕病患有差異。一般而言，在開立處方給老年病患時，應謹慎，因為老年病患通常會同時罹患其他疾病，或併用其他藥物治療，而提高其腎功能或心臟功能降低的機率。

8.6 腎功能不全的病患

建議為基準點肌酸酐清除率(baseline creatinine clearance)低於50 mL/分鐘的成人病患，調整干適能的用藥間隔。目前尚未針對肌酸酐清除率低於10 mL/分鐘的非血液透析病患或腎功能不全的青少年病患，進行adefovir的藥物動力學評估，因此，無法針對這些病患提出用藥方法建議[請參閱用法用量(2.2)與警語及注意事項(5.2)]。

10 過量

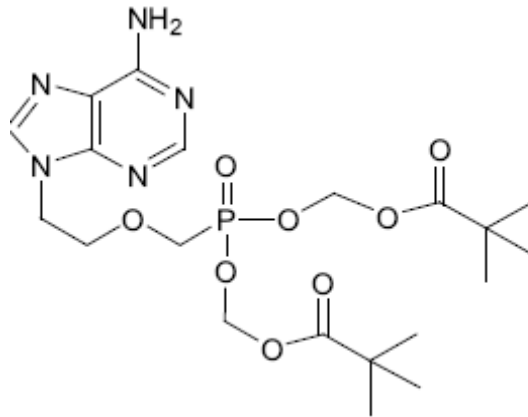
以一天一次500 mg劑量的adefovir dipivoxil治療2週，以及以一天一次250 mg治療12週，可能會引發腸胃副作用。若發生用藥過量時，必須監測病患是否出現毒性證據，並視需要給予支持性治療。

在服用單劑10毫克干適能之後，進行血液透析4小時，大約可移除35%的adefovir劑量。

11 性質說明

干適能[®]為adefovir dipivoxil的商品名稱，adefovir dipivoxil為adefovir的二酯前驅藥物，而Adefovir為具有對抗人類B型肝炎病毒（HBV）感染之活性的非環狀核苷類似物。

Adefovir dipivoxil的化學名為9-[2-[[bis[(pivaloyloxy)methoxy]-phosphinyl]- methoxy]ethyl]adenine，分子式為C₂₀H₃₂N₅O₈P，分子量501.48，構造式如下：



Adefovir dipivoxil為白至灰白色的結晶粉末，在pH 2.0的水中溶解度為19 mg/mL，在pH 7.2時為0.4 mg/mL。於octanol／磷酸鹽緩衝液（pH 7）中的分布係數（partition coefficient）（log p）為1.91。

干適能為口服型錠劑，每顆錠劑含有10毫克adefovir dipivoxil與以下不具活性的成分：croscarmellose sodium、lactose monohydrate、magnesium stearate、pregelatinized starch 與 talc。

12 臨床藥理學

12.1 作用機轉

Adefovir為抗病毒藥物[請參閱臨床藥理學 (12.4)]。

12.3 藥物動力學

成人病患

已針對健康自願受試者與慢性B型肝炎患者進行adefovir的藥物動力學評估。此二族群具有相似的adefovir藥物動力學特性。

吸收

Adefovir dipivoxil為活性成分adefovir的二酯前驅藥(diester prodrug)。根據一項交叉研究比較(cross study comparison)的結果顯示，由干適能轉化成adefovir的口服生體可用率約為59%。

慢性B型肝炎患者(N=14)在口服單劑10毫克干適能後0.58至4.00小時(中位數=1.75小時)達最高血漿濃度，adefovir的最高血漿濃度(C_{max})為 18.4 ± 6.26 ng/mL(平均值 \pm 標準差)，Adefovir的血漿濃度-時間曲線下面積($AUC_{0-\infty}$)為 220 ± 70.0 ng·h/mL。血漿adefovir濃度係以雙指數(biexponential)方式下降，終端排除半衰期為 7.48 ± 1.65 小時。

腎功能正常之病患的adefovir藥物動力學狀況，不受連續7天每天服用一次10毫克干適能的影響。目前尚未評估長期每天服用一次10毫克干適能，對adefovir的藥物動力學有何影響。

食物對口服吸收狀況的影響

單劑10毫克干適能與食物(大約1000大卡高脂飲食)併服時，adefovir的曝藥量不會受到影響。干適能可配食物服用或單獨服用。

分佈

在0.1至25 μ g/mL濃度範圍內，adefovir與人類血漿或人類血清蛋白的體外結合率為 $\leq 4\%$ 。在靜脈注射1.0或3.0 mg/kg/day劑量之後，達穩定狀態時的分佈體積，分別為 392 ± 75 與 352 ± 9 mL/kg。

代謝與排除

口服之後，adefovir dipivoxil會快速地轉化為adefovir。在口服10毫克干適能之後，達到穩定狀態的24小時期間，會有45%的干適能口服劑量以adefovir的形式至尿液中回收，Adefovir係經由腎臟的腎小球過濾作用與腎小管主動分泌作用排出體外[請參閱藥物交互作用(7)與臨床藥理學(12.3)]。

藥物交互作用的評估

Adefovir dipivoxil可在體內快速轉化為adefovir。adefovir在比體內觀察到之濃度高出甚多(大於4000倍)的濃度下，不會抑制任何常見之人類CYP450酵素(CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6與CYP3A4)的作用，且Adefovir非這些酵素的受質，但是，尚不瞭解adefovir是否可誘發CYP450酵素。根據這些體外實驗的結果以及adefovir的腎臟排除路徑，adefovir與其他藥物藉由CYP450產生交互作用(adefovir做為CYP450酵素之抑制劑或受質)的可能性極低。

現已針對健康成人自願受試者，在投予多劑干適能（10毫克，一天一次），且併用lamivudine（100毫克，一天一次）（N=18）、trimethoprim/sulfamethoxazole（160/800毫克，一天兩次）（N=18）、acetaminophen（1000毫克，一天四次）（N=20）、ibuprofen（800毫克，一天三次）（N=18）及包有腸溶衣的didanosine（400 mg）（N=21）之後，評估adefovir的藥物動力學。亦已針對肝臟移植後的病患，在已投予多劑干適能（10毫克，一天一次）且併用tacrolimus（N=16）之後，評估adefovir的藥物動力學，並已針對健康成人自願受試者，在投予單劑聚乙二醇化干擾素 α -2a（pegylated interferon α -2a，PEGIFN）（180 μ g）（N=15）之後，評估adefovir的藥物動力學。

Adefovir未改變lamivudine、trimethoprim/sulfamethoxazole、acetaminophen、ibuprofen、包有腸溶衣的didanosine（didanosine EC）或tacrolimus的藥物動力學。由於聚乙二醇化干擾素 α -2a的變動性極大，因此尚不確定adefovir對其藥物動力學有何影響。

干適能與lamivudine、trimethoprim/sulfamethoxazole、acetaminophen、didanosine EC、tacrolimus（根據交叉研究比較結果）和聚乙二醇化干擾素 α -2a併用時，不會改變adefovir的藥物動力學。干適能與ibuprofen（800毫克，一天三次）併用時，會提高adefovir C_{max} （33%）及AUC（23%）與尿中的排泄量，此可能為口服生體可用率較高所致，而非adefovir的腎臟清除率降低。

除了lamivudine、trimethoprim/sulfamethoxazole與acetaminophen外，尚未評估干適能與經由腎臟排除之藥物，或已知可影響腎臟功能之其他藥物併用的影響。

尚不瞭解Adefovir對cyclosporine濃度有何影響。

尚未針對12歲至18歲以下的青少年病患，進行藥物交互作用研究。

特族群群

性別

男性與女性病患具有相似的adefovir藥物動力學。

人種

研究顯示，白種人與亞洲人具有相近的adefovir藥物動力學，尚無其他人種的藥物動力學資料。

老年病患

目前尚未針對老年人進行藥物動力學研究。

兒童病患

針對53位患有代償性肝臟疾病的HBsAg陽性B型肝炎兒童病患，以血中濃度進行adefovir藥物動力學評估的結果顯示，12歲至18歲以下兒童病患，在接受一天一次10毫克adefovir dipivoxil錠劑治療48週後的adefovir曝藥量（ $C_{max} = 23.3 \text{ ng/mL}$ ； $AUC_{0-24} = 248.8 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$ ），與成人相近。

腎功能不全

腎功能中度或重度不全，或患有末期腎臟病（ESRD）且需血液透析之成人病患的 C_{max} 、 AUC 與半衰期($T_{1/2}$)，都較腎功能正常者高，建議這些病患應改變干適能的投藥間隔[請參閱用法用量 (2.2)]。

各種腎功能不全程度之非慢性B型肝炎患者的adefovir藥物動力學，如表3所示。在該試驗中，受試者係接受單劑10毫克的干適能。

表3、各種腎功能程度之病患的Adefovir藥物動力學參數（平均值±標準差）

腎功能族群	無腎功能不全	輕度腎功能不全	中度腎功能不全	重度腎功能不全
肌酸酐清除率的基準值(mL/min)	>80 (N=7)	50-80 (N=8)	30-49 (N=7)	10-29 (N=10)
C_{max} (ng/mL)	17.8 ± 3.22	22.4 ± 4.04	28.5 ± 8.57	51.6 ± 10.3
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	201 ± 40.8	266 ± 55.7	455 ± 176	1240 ± 629
CL/F (mL/min)	469 ± 99.0	356 ± 85.6	237 ± 118	91.7 ± 51.3
CL _{renal} (mL/min)	231 ± 48.9	148 ± 39.3	83.9 ± 27.5	37.0 ± 18.4

四小時的血液透析大約可移除35%的adefovir劑量，但尚未評估腹膜透析對adefovir的移除效果。

尚未針對腎功能不全之青少年病患，進行adefovir的藥物動力學研究[請參閱特定族群的使用 (8.4)]。

肝功能不全

針對肝功能不全的非慢性B型肝炎病患，進行投予單劑10毫克干適能後的adefovir藥物動力學研究顯示，相較於無肝功能不全的病患，中度與重度肝功能不全病患的adefovir藥物動力學未大幅改變，因此無需改變肝功能不全病患的干適能用藥方法。

12.4 微生物學

作用機轉

Adefovir為單磷酸腺苷的非環狀核苷酸類似物，可在細胞激酶（kinase）磷酸化後，轉變為具活性的代謝產物adefovir二磷酸（adefovir diphosphate）。adefovir二磷酸可藉由與天然受質去氧腺苷三磷酸（deoxyadenosine triphosphate）競爭，以及在併入病毒DNA後導致DNA鏈終止複製，而抑制HBV DNA聚合酶（反轉錄酶）的作用。adefovir二磷酸對HBV DNA聚合酶的抑制常數（inhibition constant, K_i ）為0.1 μM ，而Adefovir二磷酸亦為人類DNA聚合酶 α 與 γ 的微弱抑制劑， K_i 值分別為1.18 μM 與0.97 μM 。

抗病毒活性

在HBV轉染的人類肝癌細胞株，抑制50%病毒DNA合成的adefovir濃度（ EC_{50} ）範圍在0.2至2.5 μM 。Adefovir與lamivudine併用時，具有加成的抗-HBV活性。

抗藥性

在部分臨床分離株觀察到的基因型改變，會降低在細胞培養中，對用於治療HBV感染之核苷類似物反轉錄酶抑制劑的感受性。針對取自所有接受adefovir dipivoxil治療，且可偵測到血清HBV DNA之病患的基因型檢測檢體進行的長期抗藥性分析顯示，氨基酸取代型突變rtN236T和rtA181T/V皆與adefovir抗藥性有關。在細胞培養中，rtN236T、rtA181V與rtA181T之氨基酸取代型突變，對adefovir的感受性分別降低了4至14倍、2.5至4.2倍與1.3至1.9倍。

在第48週時，先前未曾接受核苷治療之HBeAg-陽性受試者分離的病毒株（GS-98-437試驗，N=171）中，未觀察到與adefovir抗藥性有關的取代突變。試驗中有65位受試者，在接受adefovir dipivoxil治療235週（中位數，範圍為110–279週）之後，繼續接受長期治療，在38位受試者的病毒學治療失敗中（證實HBV DNA濃度至少較最低點增加10倍，或從未抑制在 10^3 copies/mL以下），有16人(42%)的分離株出現與adefovir抗藥性有關的取代突變。這些取代突變，包括rtN236T (N=2)、rtA181V (N=4)、rtA181T (N=3)、rtA181T+rtN236T (N=5)與rtA181V+rtN236T (N=2)。在未曾接受核苷治療之HBeAg陰性受試者（GS-98-438試驗）中，有30位受試者分離的病毒株，經確認具有與adefovir抗藥性有關的取代突變，在第48、96、144、192與240週時的累積機率，分別為0%、3%、11%、19%與30%。在這30位受試者中，有22人的HBV DNA濃度經證實至少較最低點增加10倍，或從未低於 10^3 copies/mL，另有8人具有與adefovir抗藥性有關的取代突變，但病毒學治療未失敗。此外，相較於第48週時血清HBV DNA高於1,000 copies/mL的受試者，第48週時血清HBV DNA濃度低於定量下限（低於1,000 copies/mL）的受試者，長期（4至5年）出現adefovir dipivoxil抗藥性的比例顯著較低。

一項針對肝臟移植前與移植後病患進行的開放標示試驗（GS-98-435試驗），評估了129位於基準點時，具有lamivudine-抗藥性B型肝炎病毒之臨床證據之受試者分離的病毒株，是否存有與adefovir抗藥性有關的取代突變，結果在第48週時，與adefovir抗藥性有關之取代突變（rtN236T或rtA181T/V）的發生率為0%，但有4位受試者分離的病毒株，於adefovir dipivoxil治療72週後出現rtN236T取代突變，且併有血清HBV DNA反彈。HBV出現rtN236T取代突變的4位受試者，皆在出現基因型抗藥性之前停止lamivudine治療，且隨後皆失去於基準點時即存在與lamivudine抗藥性有關的取代突變。在針對35位同時感染HIV/HBV，且具有lamivudine抗藥性HBV之病患（添加adefovir dipivoxil至lamivudine療法）進行的試驗中（460i試驗），有15人分離的HBV病毒株在最長144週治療後進行的檢測中，未發現與adefovir抗藥性有關的取代突變。

交叉抗藥性

在細胞培養中，含有與lamivudine抗藥性有關之取代突變（rtL180M、rtM204I、rtM204V、rtL180M + rtM204V、rtV173L + rtL180M + rtM204V）的重組型HBV變異株，皆對adefovir敏感。adefovir dipivoxil對於感染含有與lamivudine抗藥性有關之取代突變的HBV病患，亦具有抗HBV活性（血清HBV DNA降幅中位數為4.1 log₁₀ copies/mL）（435號試驗），在細胞培養中，adefovir對含有與entecavir抗藥性有關之取代突變（rtT184G、rtS202I、rtM250V）的HBV變異株，亦具有抗病毒活性。在細胞培養中，含有DNA聚合酶取代突變的rtT128N和rtR153Q，或含有與B型肝炎病毒免疫球蛋白抗藥性有關之rtW153Q的HBV變異株，皆對adefovir敏感。

在細胞培養中，具有與adefovir抗藥性有關之rtN236T取代突變的HBV變異株，對entecavir的敏感性未改變，對lamivudine的敏感性則降低了2至3倍，而含有與adefovir抗藥性有關之rtA181V取代突變的HBV變異株，對lamivudine的敏感性降低了1至14倍不等，對entecavir的敏感性則降低了12倍。將lamivudine添加至adefovir dipivoxil療法時，感染具rtA181V取代突變（N=2）或rtN236T取代突變（N=3）之HBV的受試者，血清HBV DNA分別降低2.4至3.1與2.0至5.1 log₁₀ copies/mL。

13 非臨床毒理學

13.1 致癌性、致突變性、生育力損害

小鼠與大鼠進行的長期口服adefovir dipivoxil致癌性研究，是在曝藥量最高約為人類治療HBV感染時使用之治療劑量之曝藥量的10倍（小鼠）與4倍（大鼠）下進行，結果，小鼠與大鼠的研究皆顯示，adefovir dipivoxil不具致癌性，但體外小鼠淋巴瘤細胞分析（有或無經過代謝活化作用）則顯示，adefovir dipivoxil具有致突變性。未經代謝活化作用之體外人類周邊血液淋巴球分析的結果顯示，adefovir可誘發染色體畸變，而體內小鼠微核分析顯示，adefovir dipivoxil不具染色體損壞作用（clastogenic），使用*S. typhimurium*與*E. coli*菌株的Ames細菌反向突變分析（reverse mutation assay）結果則顯示，不論是否經過代謝活化作用，adefovir皆不具致突變性。生殖毒理學研究結果顯示，在全身曝藥量約為人類使用治療劑量之曝藥量的19倍時，皆未見到雄性或雌性大鼠生育力受損的證據。

13.2 動物毒理學及／或藥理學

毒理學研究

針對大鼠與兔子進行adefovir dipivoxil口服與adefovir靜脈注射的動物生殖研究。

在母體劑量產生的全身曝藥量，約為人類在使10 mg／天治療劑量之曝藥量的23倍（大鼠）與40倍（兔子）時，口服的adefovir dipivoxil不會使大鼠與兔子出現胚胎毒性或致畸胎性。

當懷孕大鼠接受靜脈注射adefovir時，可在全身性曝藥量為人類之母體毒性劑量的38倍下，發現胚胎毒性與畸胎（全身水腫、扁平性凸眼、臍疝與尾巴捲縮）發生率增高的現象，而在懷孕大鼠接受曝藥量約為人類12倍之劑量的adefovir靜脈注射時，未發現會對發育造成不良影響。

動物毒理學研究

讓動物服用adefovir dipivoxil引起的主要劑量限制性毒性作用，包括以組織變化為特徵的腎小管腎病變，及／或血中尿素氮（BUN）與血清肌酸酐升高。在全身性曝藥量約較人類使用建議治療劑量（10 mg/天）之曝藥量高3-10倍時，可發現腎毒性。

14 臨床試驗

14.1 437號與438號試驗（樞紐試驗）

HBeAg-陽性慢性B型肝炎

437號試驗，為針對HBeAg-陽性慢性B型肝炎患者進行之隨機分組、雙盲、安慰劑對照、分為三組的試驗，旨於比較安慰劑與干適能。受試者的年齡中位數為33歲，有74%的受試者為男性，59%為亞洲人，36%為白種人，24%先前曾接受干擾素治療，且受試者在基準點時的總Knodell組織活性指數（Histology Activity Index，簡稱HAI）中位數為10，以Roche Amplicor Monitor聚合酶連鎖反應（PCR）檢測法（LLOQ = 1000 copies/mL）測量的血清HBV DNA濃度中位數為8.36 log₁₀ copies/mL，ALT濃度中位數為正常值上限的2.3倍。

HBeAg-陰性（抗-HBe陽性/HBV DNA陽性）慢性B型肝炎

438號試驗，為針對篩選時為HBeAg-陰性（抗-HBe陽性）慢性B型肝炎患者進行之隨機分組、雙盲、安慰劑對照的試驗。受試者的年齡中位數為46歲，有83%的受試者為男性，66%為白種人，30%為亞洲人，41%先前曾接受干擾素治療，且受試者在基準點時的總Knodell組織活性指數(HAI)分數中位數為10，以Roche Amplicor Monitor聚合酶連鎖反應（PCR）檢測法（LLOQ = 1000 copies/mL）測量的血清HBV DNA濃度中位數為7.08 log₁₀ copies/mL，ALT濃度中位數為正常值上限的2.3倍。

這兩項試驗的主要療效評估指標，皆為第48週時的組織學檢測結果改善情形，結果如表4所示。

表4、第48週的組織學反應^a

	437號試驗		438號試驗	
	干適能 10 mg (N=168)	安慰劑 (N=161)	干適能 10 mg (N=121)	安慰劑 (N=57)
獲改善 ^b	53%	25%	64%	35%
未改善	37%	67%	29%	63%
資料遺漏／無法評估	10%	7%	7%	2%

a. 具有可評估之基準點組織切片檢查資料的意圖治療族群（接受≥1劑試驗藥物的受試者）。

b. 組織學檢測結果獲改善之定義：Knodell壞死-發炎分數降低≥2分，而且Knodell纖維化分數未惡化。

表5所示為兩治療組的Ishak纖維化分數變化。

表5、第48週時Ishak纖維化分數的變化

適當可用之組織切片的成對數目	437號試驗		438號試驗	
	干適能 10 mg (N=152)	安慰劑 (N=149)	干適能 10 mg (N=113)	安慰劑 (N=56)
Ishak纖維化分數獲得改善 ^a	34%	19%	34%	14%
無變化	55%	60%	62%	50%
惡化 ^a	11%	21%	4%	36%

a. Ishak纖維化分數改變1分或更多。

第48週時，相較於安慰劑，接受干適能治療者的血清HBV DNA (log₁₀ copies/mL)平均變化、ALT恢復正常，以及HBeAg血清轉變皆獲得改善（表6）。

表6 第48週時的血清HBV DNA濃度變化、ALT恢復正常與HBeAg血清轉變

	437號試驗		438號試驗	
	干適能 10 mg (N=171)	安慰劑 (N=167)	干適能 10 mg (N=123)	安慰劑 (N=61)
相較於基準點，血清HBV DNA濃度變化平均± SD (log ₁₀ copies/mL)	-3.57 ± 1.64	-0.98 ± 1.32	-3.65 ± 1.14	-1.32 ± 1.25
ALT恢復正常	48%	16%	72%	29%
HBeAg血清轉變	12%	6%	NA ^a	NA ^a

a. HBeAg-陰性肝炎患者無法進行HBeAg血清轉變。

超過48週的治療

在437號試驗中，繼續接受干適能治療至72週，可持續維持第48週時觀察到血清HBV DNA濃度的平均降幅，在437號試驗中亦可觀察到ALT恢復正常的受試者比例增加，但目前尚不瞭解持續接受干適能治療，對血清轉變的影響。

在438號試驗中，持續以設盲方式將前48週接受干適能治療之受試者，隨機分派接受干適能或安慰劑繼續治療48週，直至第96週時，繼續接受干適能治療的受試者中，有50/70 (71%) 無法偵測到HBV DNA（低於1000 copies/mL），有47/64 (73%) 的ALT恢復正常。停止干適能治療之大部分受試者的HBV DNA與ALT濃度，則皆回到基準值。

在438號試驗中，141位符合參與資格的受試者，有125人 (89%) 選擇繼續接受干適能治療至192週或240週 (4年或5年)，由於這些受試者已接受干適能治療至少48週且已出現治療效益，因此，他們不一定能代表初次接受干適能的病患。這些受試者，在第192週或240週時，分別有89/125 (71%) 與47/70 (67%) 無法偵測到HBV DNA (低於1000 copies/mL)。基準點時ALT升高之受試者，在第192週或240週時，分別有77/104 (74%) 與42/64 (66%) 之受試者的ALT正常，有6位 (5%) 受試者的HBsAg消失。

14.2 435號試驗 (肝臟移植前與移植後的受試者)

同時有一項針對467位有lamivudine抗藥性B型肝炎臨床證據之肝臟移植前 (N=226) 與移植後 (N=241) 慢性B型肝炎患者，評估干適能的開放標示、無對照組試驗 (435號試驗) 顯示，在基準點時，有60%的肝臟移植前病患，根據Child-Pugh-Turcotte分數歸為B或C類。肝臟移植前與移植後的病患，以Roche Amplicor Monitor PCR檢測法 (LLOQ = 1000 copies/mL) 測量的基準點HBV DNA濃度中位數，分別為7.4與8.2 log₁₀ copies/mL，基準點ALT濃度中位數，則分別為正常值上限的1.8與2.0倍。此項試驗的結果如表7所示，無論基準點時之lamivudine抗藥性HBV DNA聚合酶的突變模式為何，干適能治療皆可使血清HBV DNA產生相近的降幅，但是，目前不瞭解表7所列的療效結果，對其與臨床結果的關係有何重要性。

表7 第48週時，肝臟移植前與移植後病患的療效

療效參數 ^a	肝臟移植前 (N=226)	肝臟移植後 (N=241)
相較於基準點的變化，HBV DNA濃度平均± SD (log ₁₀ copies/mL)	-3.7 ± 1.6 (N=117)	-4.0 ± 1.6 (N=164)
無法偵測到HBV DNA (< 1000 copies/mL)的受試者比例 ^b	77/109 (71%)	64/159 (40%)
Child-Pugh-Turcotte分數穩定或獲得改善	86/90 (96%)	107/115 (93%)
恢復正常 ^c : ALT	61/82 (74%)	56/110 (51%)
白蛋白	43/54 (80%)	21/26 (81%)
膽紅素	38/68 (58%)	29/38 (76%)
凝血酶原時間 (Prothrombin time)	39/46 (85%)	5/9 (56%)

- 此項試驗收錄的所有受試者中，有29% (HBV DNA)與37%~45% (CPT分數、ALT恢復正常、白蛋白、膽紅素與凝血酶原時間)的數據遺漏。
- 分母：基準點時，以Roche Amplicor Monitor PCR檢測法 (LLOQ = 1000 copies/mL)測量之血清HBV DNA濃度 ≥ 1000 copies/mL，且第48週之數值未遺漏的受試者人數。
- 分母：基準點時數值異常，且第48週之數值未遺漏的受試者人數。

14.3 461號試驗 (Lamivudine抗藥性的臨床證據)

461號試驗，為針對59位具lamivudine抗藥性B型肝炎病毒之臨床證據的慢性B型肝炎患者，進行之雙盲、活性藥物對照的試驗，受試者隨機分派接受干適能單一療法或干適能併用lamivudine 100毫克，或lamivudine 100毫克單一療法治療。在第48週時接受干適能治療者，以Roche Amplicor Monitor PCR檢測法 (LLOQ = 1000 copies/mL) 測量的血清HBV DNA濃度降幅 (平均±標準差)，為 $4.00 \pm 1.41 \log_{10}$ copies/mL，接受干適能與lamivudine合併療法治療者，則為 $3.46 \pm 1.10 \log_{10}$ copies/mL，而單獨接受lamivudine治療者的血清HBV DNA平均降幅為 $0.31 \pm 0.93 \log_{10}$ copies/mL。干適能治療組有47%受試者的ALT恢復正常，接受干適能與lamivudine合併療法治療者為53%，單獨接受lamivudine治療者則為5%。目前不瞭解這些發現對其與臨床結果之關係的重要性。

16 供應形式/儲存與操作

干適能錠的包裝容器為高密度聚乙烯(HDPE)瓶，並附有防止兒童開啟的瓶蓋。每瓶中均含有30顆錠劑以及矽膠乾燥劑。

儲存溫度不可超過30°C。

若瓶口的密封膜破損或不見，請勿使用。

17 病患諮詢資訊

17.1 安全使用說明

請參閱核准的病患藥品標示

- 請醫師務必將干適能可能具有的風險與益處，以及可選擇的其他療法告知病患。

- 請醫師指導病患：
 - 在開始干適能治療之前，先閱讀藥品說明書。
 - 遵循規律的用藥時間表，以免錯過用藥時間。
 - 若出現任何嚴重腹痛、肌肉痛、眼睛變黃、尿液顏色深、大便顏色淡，及／或食慾不振，必須立即通報。
 - 若出現任何不尋常的症狀，或有任何已知的症狀持續存在或惡化，必須立即告知醫師或藥劑師。

- 在使用干適能的期間，病患仍應繼續接受醫師照護。

- 請務必告知病患：
 - 目前尚不瞭解干適能最理想的治療持續時間，以及治療反應與長期後果（肝細胞癌或代償不全的肝硬化）之間的關係。
 - 未事先告知醫師，病患不可擅自中斷使用干適能[請參閱警語及注意事項 (5.1)]。
 - 在使用干適能治療的期間，務必接受例行性的實驗室監測與醫師的追蹤。
 - 在開始使用干適能治療之前，務必先進行HIV抗體檢測[請參閱警語及注意事項 (5.3)]。
 - 干適能不可與ATRIPLA或COMPLERA或STRIBILD，或TRUVADA或VIREAD同時使用[請參閱警語及注意事項 (5.5)]。
 - 具有Lamivudine抗藥性的病患，在使用干適能時必須併用lamivudine，不可單獨使用干適能[請參閱警語及注意事項 (5.6)]。

17.2 懷孕與哺乳

- 醫師必須將懷孕期間使用干適能可能具有的風險，告知育齡婦女。
- 若病患在使用干適能之期間懷孕，必須告知醫師。
- 請將干適能的懷孕註冊系統告知正在使用干適能的懷孕病患，並協助其登錄。
- 必須告知病患，目前還不清楚干適能是否會分泌至人乳中，也不瞭解干適能是否會傷害哺乳的嬰兒，因此，必須決定是否要中斷哺乳或停用藥物。

製造廠：Patheon, Inc.

廠 址：2100 Syntex Court Mississauga, Ontario, Canada L5N 7K9

包裝廠：GlaxoSmithKline Inc.

廠 址：7333 Mississauga Road North Mississauga, Ontario, Canada L5N 6L4

藥 商：荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司

地 址：台北市忠孝西路一段六十六號二十四樓