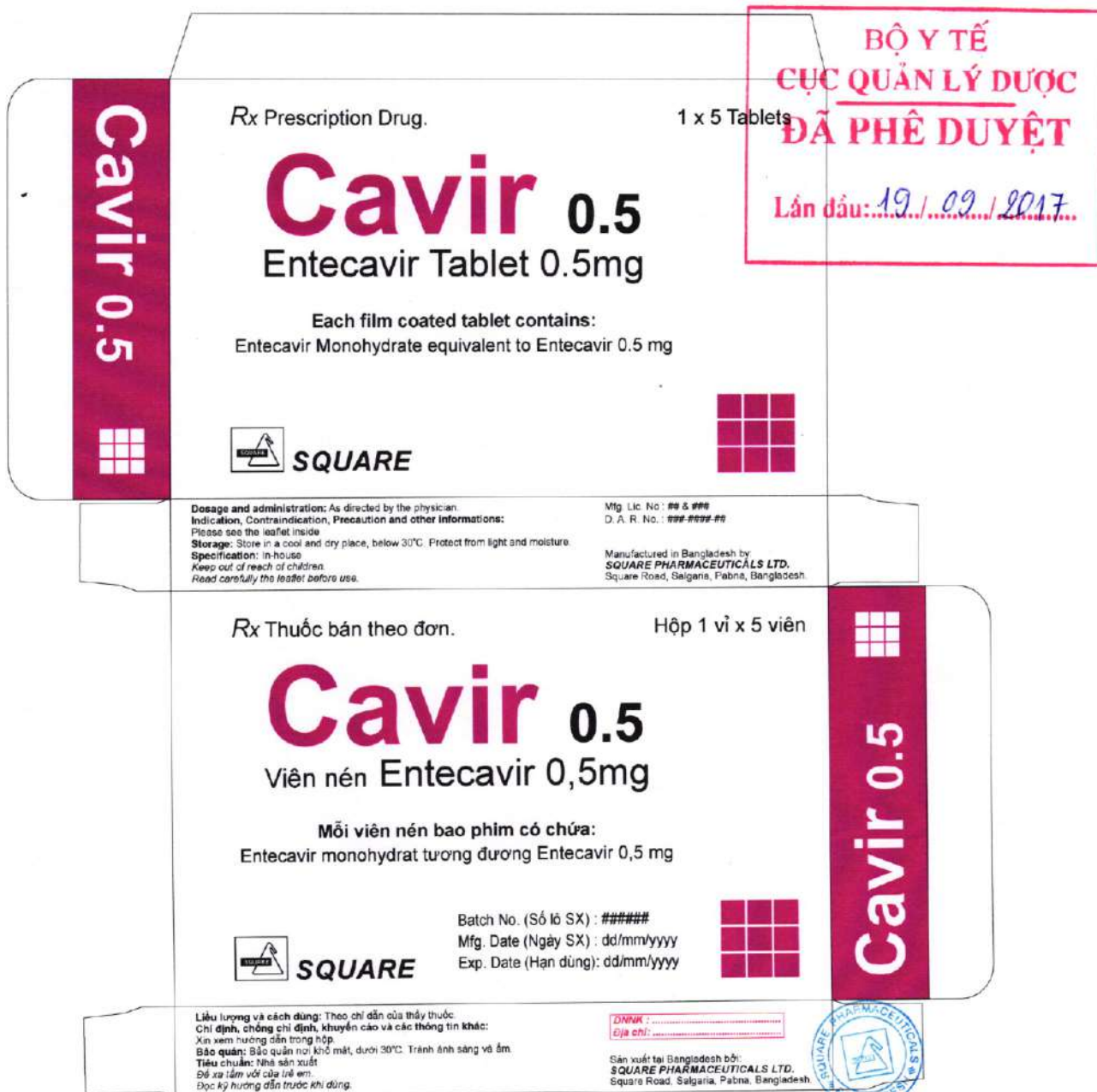
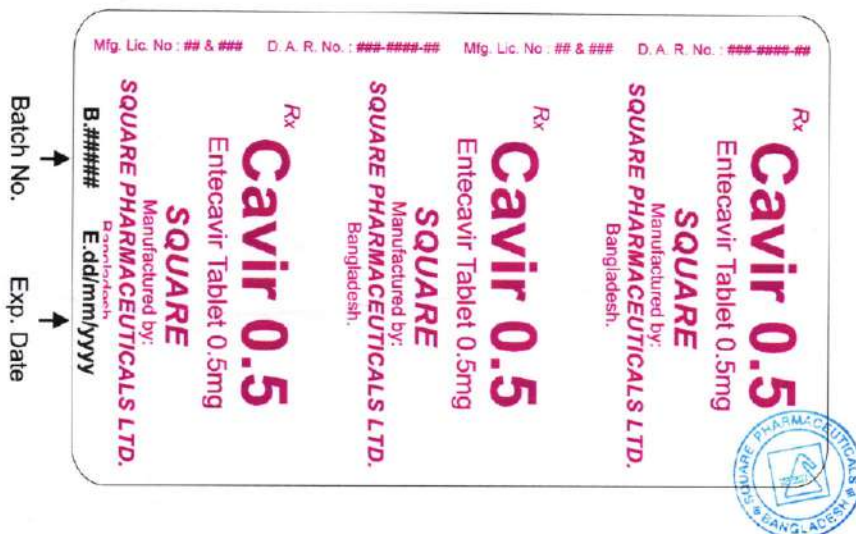


NN-24558.F
3R/18
(lưu HC7)



Rx-Thuốc bán theo đơn

CAVIR 0.5
(Viên nén bao phim Entecavir 0,5 mg)

Chỉ sử dụng thuốc này theo đơn

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi sử dụng.

Không dùng thuốc quá liều chỉ định.

Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ.

Xin thông báo cho bác sĩ biết nếu xảy ra bất kỳ tác dụng ngoại ý nào trong quá trình sử dụng.

Không dùng thuốc đã quá hạn sử dụng.

Để thuốc ngoài tầm với của trẻ.

THÀNH PHẦN:

Mỗi viên nén bao phim có chứa:

Hoạt chất: Entecavir 0,5 mg

(dưới dạng Entecavir monohydrat)

Tá dược: Lactose BP, cellulose vi tinh thể BP, tinh bột natri glycolat BP, povidon K-30 BP, isopropyl alcohol* BP, magnesi stearat BP, Opadry-03-B-54802, Opadry OYS38921.

*Bay hơi trong quá trình sản xuất, không tham gia vào thành phần cuối của viên.

ĐƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm dược lý: thuốc kháng virus có tác dụng toàn thân.

Mã ATC: J05AF10.

Cơ chế tác dụng:

Entecavir là một thuốc tổng hợp tương tự nucleosid purin dẫn xuất từ guanine có hoạt tính kháng virus viêm gan B ở người (HBV). Thuốc được các enzym trong tế bào phosphoryl hóa để tạo thành một chất chuyển hóa có hoạt tính, là entecavir triphosphat. Bằng cách cạnh tranh với cơ chất tự nhiên deoxyguanosin triphosphat, entecavir triphosphat ức chế 3 hoạt động của enzym polymerase: (1) tạo mẫu, (2) phiên mã ngược từ RNA tổng hợp chuỗi DNA, (3) tổng hợp chuỗi DNA thứ hai.

Entecavir trội hơn lamivudin về điểm mốc chính đánh giá hiệu lực về mặt cải thiện mô học (được định nghĩa là giảm ≥ 2 điểm trên bảng điểm hoại viêm Knodell nhưng không giảm điểm số xơ hoá Knodell vào tuần thứ 48), cũng như trội hơn về các biện pháp đánh giá hiệu lực phụ là làm giảm nồng độ virus và bình thường hóa ALT.

Phổ tác dụng: entecavir có hoạt tính *in vitro* và *in vivo* chống lại HBV, bao gồm cả một số chủng HBV kháng lamivudin. Thuốc cũng có tác dụng hạn chế *in vitro* chống một số virus ở người, bao gồm virus *Herpes simplex* typ 1 và 2 (HSV-1 và HSV-2), virus *Varicella zoster* và cytomegalovirus nhưng thuốc không chứng tỏ hiệu quả trong lâm sàng. Entecavir có một vài tác dụng đối với HIV-1 (nồng độ entecavir cần thiết để ức chế virus sao chép khoảng 50% [EC₅₀] đối với HIV-1 dao động từ 0,026 tới lớn hơn 10 microM).

Kháng thuốc: khi điều trị lâu dài ở một số người bệnh, một số chứng cứ cho thấy HBV chậm giảm nhạy cảm với entecavir. Ở người bệnh từ trước chưa dùng thuốc nucleosid, cho dùng entecavir tới 96 tuần, virus trở lại gây bệnh nặng lên do kháng thuốc xảy ra dưới 1% người bệnh. Ở người bệnh kháng lamivudin, virus bùng phát trở lại do kháng entecavir xảy ra ở 1% người bệnh sau năm đầu điều trị và ở 9% người bệnh trong năm thứ hai điều trị.

Kháng entecavir xảy ra trong quá trình 2 bước, ban đầu là đột biến M204V/I tiếp theo là thay thế amino acid ở rtI169, rtI184, stS202, hoặc rtM250.

Đã có kháng chéo giữa một số thuốc tương tự nucleosid có tác dụng chống HBV. HBV kháng

lamivudin và kháng telbivudin đã thấy giảm nhạy cảm với entecavir *in vitro*. HBV kháng adenofir cũng thay đổi nhạy cảm với entecavir đã thấy *in vitro*. HBV phân lập từ người bệnh kháng lamivudin và thất bại với liệu pháp entecavir vẫn nhạy cảm với adenofir. Entecavir ức chế virus viêm gan B, ức chế cả các chủng virus viêm gan B kháng lamivudin và adefovir

DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Hấp thu:

Theo đường uống ở người tình nguyện khỏe mạnh, nồng độ đỉnh trong huyết tương của entecavir đạt được trong vòng 0,5 – 1,5 giờ. Ở những đối tượng dùng thuốc nhiều lần trong ngày với những liều lượng từ 0,1 đến 1,0mg thì C_{max} và AUC ở trạng thái ổn định gia tăng tỷ lệ thuận với liều lượng đã dùng. Trạng thái ổn định đạt được sau 6 đến 10 ngày dùng thuốc một lần mỗi ngày với độ tích lũy khoảng gấp đôi. Với liều uống 0,5mg, C_{max} ở trạng thái ổn định là 4,2ng/ml và nồng độ thấp nhất trong huyết tương (C_{min}) là 0,3ng/ml. Với liều 1mg đường uống, C_{max} là 8,2ng/ml và C_{min} là 0,5ng/ml. Ở những bệnh nhân khỏe mạnh, tính sinh khả dụng của viên thuốc là 100% so với dung dịch uống. Dung dịch uống và thuốc viên có thể được dùng thay thế cho nhau.

Tác động của thức ăn đối với sự hấp thụ qua đường uống:

Cho uống 0,5mg entecavir cùng với một bữa ăn bình thường có độ béo cao (945 kilocalorie, 54,6g chất béo) hoặc một bữa ăn nhẹ (379 kilocalorie, 8,2g chất béo) dẫn đến kết quả làm chậm sự hấp thu (1,0-1,5 giờ khi bụng no so với 0,75 giờ khi bụng đói) làm giảm C_{max} 44-46% và AUC 18-20%. Do đó, entecavir nên dùng khi bao tử trống (ít nhất là 2 giờ sau khi ăn và 2 giờ trước bữa ăn kế tiếp).

Phân bố:

Dựa trên đặc điểm dược động học của entecavir sau khi uống, entecavir được phân bố rộng khắp vào trong toàn bộ nước trong cơ thể và các mô. Trong ống nghiệm, khoảng 13% entecavir gắn kết với protein huyết thanh của người.

Chuyển hóa và thải trừ:

Không thấy chất chuyển hoá bị oxy hoá hay acetyl hoá nào trong người hay chuột cống sau khi uống ^{14}C -entecavir. Các số lượng nhỏ chất chuyển hoá giai đoạn II (các chất liên hợp glucuronid và sulfat) đã được quan sát thấy.

Entecavir không phải là một cơ chất, một chất ức chế hay tác nhân kích hoạt hệ thống enzym cytochrome P450.

Sau khi đã đạt nồng độ đỉnh, nồng độ entecavir trong huyết tương giảm theo hàm số mũ với thời gian bán thải cuối cùng là khoảng 128-149 giờ. Chỉ số tích lũy thuốc quan sát được là khoảng gấp đôi khi dùng một liều một ngày, điều này ám chỉ rằng thời gian bán hủy tích lũy thực sự là khoảng 24 giờ.

Entecavir được đào thải chủ yếu qua thận. Số lượng thuốc không chuyển hoá thu hồi được trong nước tiểu ở trạng thái ổn định là từ 62% đến 73% liều được dùng. Độ thanh lọc thận không phụ thuộc vào liều được dùng và dao động từ 360 đến 471 mL/phút, điều này cho thấy entecavir đã qua cả hai quá trình lọc tiểu cầu thận và ống thận.

Các trường hợp đặc biệt

Giới tính: không có sự khác biệt về dược động học của entecavir

Chủng tộc: không có sự khác biệt về dược động học của entecavir

Người già: ảnh hưởng của tuổi tác lên dược động học của entecavir được đánh giá theo liều dùng 1mg theo đường uống ở người tình nguyện khỏe mạnh trẻ và lớn tuổi cho thấy AUC của entecavir ở người lớn tuổi cao hơn 29,3% so với người trẻ tuổi. Sự chênh lệch trong mức phơi nhiễm giữa người lớn tuổi và người trẻ tuổi có thể là do sự khác biệt về chức năng thận. Điều chỉnh liều dùng cần dựa trên chức năng thận của bệnh nhân hơn là dựa vào độ tuổi.

Trẻ nhỏ: chưa có nghiên cứu dược động học trên trẻ nhỏ.

Bệnh nhân suy gan: các thông số được động học ở bệnh nhân suy gan vừa hoặc nặng giống với bệnh nhân chức năng gan bình thường.

Bệnh nhân suy thận: độ thanh thải entecavir giảm cùng với độ thanh thải creatinin. Thăm tách máu sau 4 giờ loại bỏ 13% entecavir, 0,3% được loại bỏ bằng thăm tách phúc mạc liên tục ngoại trú (CAPD). Dược động học của entecavir sau khi dùng liều 1 mg ở bệnh nhân không bị viêm gan B mạn tính được thể hiện ở bảng sau:

	Độ thanh thải creatinin (ml/phút)					
	Bình thường > 80 (n = 6)	Nhẹ > 50; ≤ 80 (n = 6)	Vừa 30-50 (n = 6)	Nặng 20-< 30 (n = 6)	Nặng thâm máu (n = 6)	Nặng kèm tách CAPD (n = 4)
C _{max} (ng/ml) (CV%)	8.1 (30.7)	10.4 (37.2)	10.5 (22.7)	15.3 (33.8)	15.4 (56.4)	16.6 (29.7)
AUC _(0-T) (ng·h /ml) (CV)	27.9 (25.6)	51.5 (22.8)	69.5 (22.7)	145.7 (31.5)	233.9 (28.4)	221.8 (11.6)
CLR (ml/phút) (SD)	383.2 (101.8)	197.9 (78.1)	135.6 (31.6)	40.3 (10.1)	NA	NA
CLT/F (ml/phút) (SD)	588.1 (153.7)	309.2 (62.6)	226.3 (60.1)	100.6 (29.1)	50.6 (16.5)	35.7 (19.6)

CHỈ ĐỊNH:

Entecavir được chỉ định trong điều trị bệnh viêm gan B mạn tính trên người lớn ở giai đoạn còn bù có bằng chứng rõ rệt về hoạt động sao chép của virus, có sự tăng cao kéo dài của enzym ALT hay AST trong huyết thanh và có biểu hiện viêm hoặc xơ hóa tổ chức hoặc điều trị viêm gan B mạn tính trên người lớn ở giai đoạn mất bù.

Đối với cả giai đoạn còn bù và mất bù, chỉ định này căn cứ trên các đáp ứng về mô học, virus học, sinh hoá và huyết thanh học sau một năm điều trị ở những bệnh nhân người lớn bị nhiễm virus viêm gan B (HBV) mạn tính cùng với bệnh gan còn bù, có kết quả xét nghiệm HBeAg dương tính hoặc âm tính, và chưa được điều trị bằng nucleosid và đã trở nên đề kháng với lamivudin.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG:

Thuốc dùng đường uống. Dùng theo sự chỉ dẫn của bác sỹ điều trị.

Bệnh gan còn bù

Bệnh nhân chưa được điều trị bằng nucleosid: liều khuyến cáo 0,5 mg ngày 1 lần, kèm theo thức ăn hoặc không.

Bệnh nhân đề kháng với lamivudin: liều khuyến cáo ở người lớn 1 mg ngày 1 lần khi đói (ít nhất là 2 giờ sau khi ăn và 2 giờ trước bữa ăn kế tiếp). Ở bệnh nhân có đột biến kháng thuốc lamivudin, phác đồ điều trị sử dụng entecavir kèm một thuốc kháng virus khác (không bị kháng chéo với cả lamivudin và entecavir) nên được xem xét ưu tiên hơn phác đồ điều trị bằng entecavir đơn độc.

Bệnh gan mất bù

Liều khuyến cáo 1 mg ngày 1 lần khi đói.

Thời gian điều trị

Thời gian điều trị tối ưu chưa được xác định cụ thể. Có thể cân nhắc ngừng điều trị khi:

Ở người HBeAg dương tính, phải điều trị ít nhất 12 tháng cho tới khi chuyển đổi huyết thanh HBe (mất HBeAg và DNA của HBV trở nên âm tính (dưới ngưỡng phát hiện), kèm theo phát hiện kháng thể kháng HBe ở 2 lần lấy máu liên tiếp cách nhau ít nhất 3-6 tháng hoặc tới khi chuyển đổi huyết thanh HBs hoặc trong trường hợp mất tác dụng.

Ở người bệnh HBeAg âm tính, phải điều trị ít nhất tới khi chuyển đổi huyết thanh HBs hoặc không thấy tác dụng. Trong trường hợp điều trị kéo dài trên 2 năm, cần phải thường xuyên đánh giá lại để xác định tiếp tục điều trị có thích hợp với người bệnh không.

Ở bệnh nhân bị bệnh gan mất bù hoặc xơ gan, khuyến cáo không nên ngừng điều trị.

Trẻ em

Không sử dụng dạng bào chế viên nén bao phim (thay bằng dạng hỗn dịch uống).

Suy giảm chức năng thận:

Ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận, độ thanh lọc của entecavir qua đường uống giảm khi độ thanh thải creatinin giảm. Bệnh nhân có độ thanh thải creatinin $< 50\text{ml/phút}$, kể cả những bệnh nhân đang được thẩm phân máu hay thẩm phân phúc mạc liên tục ngoại trú (CAPD) thì cần phải điều chỉnh liều như sau:

Độ thanh thải creatinin (ml/min)	Liều dùng	Bệnh nhân kháng lamivudin
≥ 50	0,5 mg/lần/ngày	1 mg/lần/ngày
30 tới < 50	0,25 mg/lần/ngày ^a hoặc 0,5 mg mỗi 48 giờ	0,5 mg/lần/ngày hoặc 1 mg mỗi 48 giờ
10 tới < 30	0,15 mg/lần/ngày ^a hoặc 0,5 mg mỗi 72 giờ	0,3 mg/lần/ngày ^a hoặc 1 mg mỗi 72 giờ
< 10 Thẩm tách ^b hoặc CAPD	0,05 mg/lần/ngày ^a hoặc 0,5 mg mỗi 7 giờ	0,1 mg/lần/ngày ^a hoặc 1 mg mỗi 7 ngày

a: Liều dùng dưới 0,5mg, nên dùng dung dịch uống entecavir.
b: Nếu phải uống thuốc vào ngày thẩm tách thì nên uống sau khi thẩm tách.

Suy giảm chức năng gan:

Không cần phải điều chỉnh liều lượng với bệnh nhân giảm chức năng gan.

Dùng cho người già:

Do các bệnh nhân lớn tuổi dễ có khả năng bị suy giảm chức năng thận hơn, vì thế nên thận trọng khi lựa chọn liều lượng và cần theo dõi chức năng thận.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Quá mẫn với entecavir hay với bất cứ thành phần nào của thuốc.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG:

Suy giảm chức năng thận:

Việc điều chỉnh liều lượng entecavir được khuyến cáo đối với các bệnh nhân có độ thanh thải creatinin $< 50\text{ml/phút}$, kể cả các bệnh nhân được thẩm phân máu hoặc được thẩm phân phúc mạc liên tục ngoại trú (CAPD).

Các đợt cấp của viêm gan: các đợt cấp tự phát trong viêm gan B mạn tính thường xảy ra và biểu hiện bằng tăng nhất thời nồng độ ALT trong huyết thanh. Sau khi bắt đầu điều trị kháng virus, nồng độ ALT huyết thanh có thể tăng trong khi nồng độ DNA huyết thanh của HBV giảm. Trong số những bệnh nhân điều trị bằng entecavir, các đợt bệnh nặng lên xuất hiện trung bình 4 đến 5 tuần sau khi bắt đầu điều trị. Ở bệnh nhân có bệnh gan còn bù, nồng độ ALT huyết thanh tăng thường không kèm theo tăng bilirubin huyết thanh hoặc suy gan mất bù. Bệnh nhân có bệnh gan tiến triển hoặc xơ gan có nguy cơ cao gan mất bù sau khi bệnh nặng lên. Do đó, trong khi điều trị, phải theo dõi chặt chẽ người bệnh về lâm sàng và sinh hóa.

Một số trường hợp bệnh nặng lên do ngừng điều trị chống viêm gan B bằng entecavir đã được báo cáo. Bệnh nặng lên sau ngừng entecavir thường kết hợp với tăng nồng độ huyết thanh DNA của HBV và đa số trường hợp tự khỏi, nhưng một số trường hợp đã tử vong.

Trong số những người bệnh trước đây chưa từng dùng thuốc tương tự nucleosid nay được điều trị bằng entecavir, các trường hợp nặng lên xuất hiện trung bình 23 đến 24 tuần sau khi ngừng điều trị. Phần lớn các trường hợp xảy ra ở người có HBeAg- âm tính. Phải theo dõi gan đều đặn cả về lâm sàng và sinh hóa ít nhất 6 tháng sau khi ngừng điều trị. Nếu tăng DNA-HBV hoặc nếu cần, cần bắt đầu điều trị lại 1 đợt khác.

Bệnh nhân có bệnh gan mất bù: các tác dụng phụ nghiêm trọng trên gan thường xảy ra ở bệnh nhân có bệnh gan mất bù, đặc biệt ở những bệnh nhân nhóm C theo phân loại Child-Turcotte-Pugh với tỷ lệ cao hơn so với bệnh nhân có bệnh gan còn bù. Ngoài ra, bệnh nhân có bệnh gan mất bù có nguy cơ nhiễm acid lactic và gặp phải các tác dụng phụ trên thận đặc trưng như hội chứng gan thận cao hơn. Do đó, cần theo dõi chặt chẽ bệnh nhân về lâm sàng và sinh hóa.

Nhiễm acid lactic và gan nhiễm mỡ nặng: nhiễm acid lactic (trong trường hợp không thiếu oxy máu), đôi khi gây tử vong, thường liên quan đến gan to và nhiễm mỡ gan ở người bệnh dùng duy nhất các thuốc tương tự nucleosid hoặc phối hợp với các thuốc kháng virus khác. Ngừng ngay các thuốc tương tự nucleosid nếu nồng độ transaminase tăng cao, bệnh gan tiến triển hoặc nhiễm acid lactic không rõ nguyên nhân. Các triệu chứng tiêu hóa lành tính như buồn nôn, nôn và đau bụng có thể là biểu hiện của nhiễm acid lactic tiến triển. Các triệu chứng nặng, có thể xảy ra tử vong thường liên quan đến viêm tụy, suy gan/ gan nhiễm mỡ, suy thận và tăng nồng độ lactat trong huyết thanh. Thận trọng kê đơn các thuốc tương tự nucleosid cho bệnh nhân (đặc biệt là phụ nữ béo phì) mắc bệnh gan, viêm gan hoặc có bất kỳ yếu tố nguy cơ về bệnh gan nào. Cần theo dõi chặt chẽ những bệnh nhân này.

Đề kháng và thận trọng cho bệnh nhân kháng lamivudin: đột biến enzym HBV polymerase gây ra sự kháng lamivudin có thể dẫn đến nguy cơ kháng các thuốc khác, bao gồm cả entecavir. Ở một số ít bệnh nhân kháng lamivudin, thường xuất hiện sự kháng entecavir rtT184, rtS202 hoặc rtM250. Bệnh nhân kháng lamivudin có nguy cơ kháng entecavir cao hơn bệnh nhân không kháng lamivudin. Xác suất tích lũy của sự đề kháng entecavir sau 1, 2, 3, 4 và 5 năm điều trị trong các nghiên cứu kháng lamivudin là 6%, 15%, 36%, 47% và 51%. Đáp ứng kháng virus cần được theo dõi thường xuyên ở đối tượng bệnh nhân kháng lamivudin. Ở bệnh nhân có đáp ứng virus tối ưu sau 24 tuần điều trị bằng entecavir, có thể xem xét đổi phác đồ điều trị. Khi bắt đầu điều trị ở những bệnh nhân có tiền sử kháng lamivudin, sự kết hợp entecavir với một thuốc kháng virus khác (không kháng chéo với lamivudin và entecavir) nên được xem xét ưu tiên hơn phác đồ điều trị bằng entecavir đơn độc.

Tiền sử kháng lamivudin là yếu tố nguy cơ kháng entecavir không phụ thuộc vào mức độ nặng của bệnh gan. Ở bệnh nhân có bệnh gan mất bù, bùng phát virus có thể liên quan đến các biến chứng lâm sàng nghiêm trọng của bệnh gan thể ẩn. Do đó, bệnh nhân vừa có bệnh gan mất bù vừa kháng lamivudin nên được xem xét dùng phác đồ điều trị phối hợp entecavir với một thuốc kháng virus khác (không kháng chéo với lamivudin và entecavir)

Dùng cho bệnh nhi: tỷ lệ đáp ứng virus thấp hơn (DNA của HBV < 50 IU/ml) được quan sát thấy ở bệnh nhân nhi với mức đáp ứng DNA của HBV $\geq 8 \log_{10}$ IU/ml. Chỉ nên dùng entecavir cho đối tượng bệnh nhân này nếu lợi ích vượt trội nguy cơ (ví dụ: đề kháng). Do một số bệnh nhân cần phải điều trị viêm gan B mạn tính thể hoạt động lâu dài, cần xem xét ảnh hưởng của entecavir đến việc điều trị sau này.

Những bệnh nhân được ghép gan: nếu việc điều trị bằng entecavir được xác định là cần thiết đối với những bệnh nhân được ghép gan đã hoặc đang dùng thuốc ức chế miễn dịch có thể ảnh hưởng

đến chức năng thận, như là cyclosporin hay tacrolimus, thì chức năng thận phải được theo dõi một cách cẩn thận cả trước lẫn trong suốt quá trình điều trị với entecavir.

Đồng nhiễm viêm gan C hoặc D: chưa có dữ liệu về hiệu quả của entecavir trên bệnh nhân đồng nhiễm viêm gan C hoặc D.

Bệnh nhân đồng nhiễm HIV và HBV chưa điều trị HIV: vẫn chưa đánh giá được entecavir trên bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HBV nhưng không đồng thời điều trị HIV. Có ít kinh nghiệm lâm cho thấy khả năng tăng kháng với ức chế sao chép thuận nghịch HIV nucleosid nếu dùng entecavir để điều trị nhiễm vi rút viêm gan B mạn tính ở bệnh nhân nhiễm HIV nhưng không điều trị HIV. Vì vậy, không khuyến cáo dùng entecavir cho bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HBV. Trước khi điều trị với entecavir, cần kiểm tra kháng thể HIV ở tất cả các bệnh nhân. Chưa có nghiên cứu dùng entecavir cho bệnh nhân nhiễm HIV.

Bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HBV được điều trị HIV: nghiên cứu dùng entecavir ở 68 người lớn nhiễm HIV/HBV có sử dụng phác đồ kháng virus hoạt tính cao có chứa lamivudin, cho thấy không có dữ liệu chứng tỏ hiệu quả của entecavir trên bệnh nhân có HBeAg âm tính đồng nhiễm HIV.

Dùng cho người già:

Entecavir được thải chủ yếu qua đường thận và nguy cơ nhiễm độc thuốc có thể lớn hơn ở những bệnh nhân suy giảm chức năng thận. Do các bệnh nhân lớn tuổi dễ có khả năng bị suy giảm chức năng thận hơn, vì thế nên thận trọng khi lựa chọn liều lượng và cần theo dõi chức năng thận.

Lactose:

Thuốc chứa 26,35 mg lactose liều 0,5 mg/ ngày. Không nên dùng thuốc cho bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về sự không dung nạp galactose, thiếu men Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose

TƯƠNG TÁC THUỐC:

Sự chuyển hoá của entecavir đã được đánh giá trong các khảo sát in-vitro và trong cơ thể. Entecavir không kích hoạt hệ thống enzym cytochrome P450 (CYP450). Ở nồng độ lên đến xấp xỉ gấp 10,000 lần cao hơn nồng độ đạt được ở người, entecavir không ức chế một trong các enzym CYP450 chính nào của con người: 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, 2B6 và 2E1. Ở nồng độ lên đến xấp xỉ gấp 340 lần cao hơn nồng độ quan sát được nơi người, entecavir không kích hoạt các enzym CYP450 của người 1A2, 2C9, 2C19, 3A4, 3A5 và 2B6. Các đặc tính dược động học của entecavir hầu như sẽ không bị ảnh hưởng do việc dùng chung với các tác nhân bị chuyển hoá bởi hoặc có tác dụng ức chế hay kích hoạt hệ CYP450. Cũng như vậy, dược động học của các cơ chất CYP đã được biết đến hầu như sẽ không bị ảnh hưởng do việc dùng chung với entecavir.

Dược động học ở trạng thái ổn định của entecavir và của thuốc dùng chung không biến đổi trong các khảo sát về tương tác thuốc giữa entecavir và lamivudin, adefovir dipivoxil và tenofovir disproxil fumarat.

Vì entecavir được thải chủ yếu qua thận nên việc dùng chung với các thuốc làm suy giảm chức năng thận hoặc các thuốc cạnh tranh với entecavir để thải ở ống thận có thể làm gia tăng nồng độ trong huyết thanh của entecavir hoặc của các thuốc được dùng chung. Hậu quả của việc dùng chung entecavir với các thuốc khác được đào thải qua thận hoặc được biết là có ảnh hưởng đến chức năng thận hiện chưa được đánh giá, do đó bệnh nhân nên được theo dõi chặt chẽ về các tác động có hại của thuốc khi dùng chung entecavir với các loại thuốc này.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:

Hầu hết các phản ứng phụ nghiêm trọng xảy ra với tỷ lệ (> 3%) có liên quan đến việc sử dụng entecavir là nhức đầu, mệt mỏi, choáng váng và buồn nôn.

Phân loại các tác dụng không mong muốn khi dùng entecavir theo hệ cơ quan và tần suất gặp: rất thường gặp ($ADR \geq 1/10$), thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$), ít gặp ($1/1000 \leq ADR < 1/100$), hiếm gặp ($1/10000 \leq ADR < 1/1000$).

Rối loạn hệ miễn dịch:

Hiếm gặp: phản ứng phản vệ.

Tâm thần:

Thường gặp: mất ngủ.

Hệ thần kinh:

Thường gặp: đau đầu, choáng váng, buồn ngủ.

Hệ tiêu hóa:

Thường gặp: tiêu chảy, buồn nôn, nôn, khó tiêu.

Rối loạn chức năng gan mật:

Thường gặp: tăng men gan.

Rối loạn da và các tổ chức dưới da:

Ít gặp: phát ban, rụng tóc.

Toàn thân:

Thường gặp: mệt mỏi

Sau khi ngưng điều trị: có sự trầm trọng thêm của bệnh viêm gan.

QUÁ LIỀU:

Không có kinh nghiệm về quá liều với entecavir. Ở các đối tượng khỏe mạnh đang điều trị với entecavir liều đơn lên đến 40mg hoặc liều đa lên đến 20mg/ngày trong hơn 14 ngày không bị gia tăng tỷ lệ xảy ra tai biến hay không có tai biến đột xuất nào. Nếu xảy ra quá liều, bệnh nhân cần được theo dõi xem có biểu hiện nào về sự nhiễm độc và dùng các biện pháp điều trị hỗ trợ tiêu chuẩn cần thiết. Với liều đơn 1mg thì khoảng 13% liều sẽ bị đào thải trong vòng 4 giờ thẩm tách máu.

SỬ DỤNG CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:

Thời kỳ có thai:

Chưa có các khảo sát thích đáng và được kiểm tra chặt chẽ nào trên phụ nữ mang thai. Do các khảo sát về sinh sản ở loài vật không nhất thiết dự báo trước được các đáp ứng ở người, do đó entecavir chỉ nên được dùng trong thai kỳ khi thật sự cần thiết và sau khi đã cân nhắc kỹ về những nguy cơ và lợi ích của thuốc.

Thời kỳ chuyển dạ và sinh đẻ:

Chưa có cuộc khảo sát nào trên các sản phụ và chưa có dữ liệu nào về tác dụng của entecavir đối với sự lây truyền HBV từ mẹ sang con. Do đó, các biện pháp can thiệp thích hợp nên được sử dụng để phòng ngừa việc mắc phải HBV trong giai đoạn sơ sinh.

Thời kỳ nuôi con bú:

Entecavir được bài tiết trong sữa của chuột cống. Người ta chưa biết được là loại thuốc này có bài tiết trong sữa người hay không. Các bà mẹ cần được hướng dẫn không nên cho con bú sữa mẹ khi đang dùng entecavir.

ẢNH HƯỞNG ĐẾN KHẢ NĂNG LÁI XE HOẶC VẬN HÀNH MÁY MÓC :

Do thuốc có thể gây tác dụng không mong muốn đau đầu, choáng váng, buồn ngủ do vậy cần thận trọng khi lái xe và vận hành máy móc.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG:

Tiêu chuẩn cơ sở.

ĐÓNG GÓI:

Hộp 1 vỉ x 5 viên nén bao phim.

BẢO QUẢN:

Bảo quản ở nơi khô mát, nhiệt độ dưới 30°C. Tránh ánh sáng và ẩm.

HẠN DÙNG:

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Số lô sản xuất (Batch No.), ngày sản xuất (Mfg. date), hạn dùng (Exp. date): xin xem trên nhãn hộp và vỉ.

Sản xuất tại Bangladesh bởi:

SQUARE PHARMACEUTICALS LTD.

Square road, Salgaria, Pabna, Bangladesh.

Handwritten signature

Handwritten signature



TUQ. CỤC TRƯỞNG
TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Huy Hùng