



TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Entecavir 0.5 mg

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

THUỐC ĐỘC

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

(Cho 1 viên nén bao phim Entecavir 0.5 mg)

Thành phần được chất:

Entecavir0,5 mg

(dưới dạng Entecavir monohydrate)

Thành phần tá dược:

Lactose monohydrate; Cellulose, microcrystalline M101; Crospovidone; Povidone K30; Magnesium stearate; Hypromellose 6cps; Macrogols 6000; Talc; Titanium dioxide.

DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén bao phim.

MÔ TẢ SẢN PHẨM

Viên nén bao phim hình tròn, màu trắng, hai mặt khum tròn, cạnh và thành viên lành lặn.

CHỈ ĐỊNH

Viên nén bao phim Entecavir 0.5 mg được chỉ định để điều trị nhiễm virus viêm gan B (HBV) mạn tính ở người lớn trong trường hợp:

- Bệnh gan còn bù và có bằng chứng về sự nhân lên của virus, nồng độ alanine aminotransferase (ALT) trong huyết thanh tăng cao kéo dài và có các bằng chứng mô học về tình trạng xơ hóa và/hoặc viêm thể hoạt động.
- Bệnh gan mất bù.

Chỉ định đối với bệnh gan còn bù và mất bù được dựa trên dữ liệu thử nghiệm lâm sàng ở những bệnh nhân nhiễm HBV có HBeAg âm tính và HBeAg dương tính, chưa từng điều trị với nucleoside.

Entecavir cũng được chỉ định để điều trị viêm gan B mạn tính ở những trẻ em (từ 2 đến < 18 tuổi, chưa từng dùng nucleoside) có bệnh gan còn bù, có bằng chứng về sự nhân lên của virus và nồng độ ALT trong huyết thanh tăng cao kéo dài, hoặc có các bằng chứng mô học về tình trạng viêm và/hoặc xơ hóa từ trung bình đến nặng.

LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Liều dùng

Việc điều trị nên được khởi đầu bởi bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị viêm gan B mạn tính.

Bệnh gan còn bù

Bệnh nhân chưa từng dùng nucleoside: Liều khuyến cáo ở người lớn là 0,5 mg, dùng 1 lần/ngày, kèm hoặc không kèm thức ăn.

Bệnh nhân kháng trị lamivudine (có bằng chứng về virus trong máu khi đang dùng lamivudine hoặc có đột biến kháng thuốc lamivudine (LVDr – Lamivudine resistance)): Liều khuyến cáo ở người lớn là 1 mg, dùng 1 lần/ngày, dùng khi đói (uống trước hoặc sau bữa ăn trên 2 giờ). Nếu có các đột biến LVDr, liệu pháp phối hợp entecavir với một thuốc kháng virus thứ hai (không đề kháng chéo với lamivudine hoặc entecavir) nên được ưu tiên hơn so với liệu pháp entecavir đơn trị.

Bệnh gan mất bù

Liều khuyến cáo ở người lớn có bệnh gan mất bù là 1 mg, dùng 1 lần/ngày, dùng khi đói (uống trước hoặc sau bữa ăn trên 2 giờ). Đối với bệnh nhân viêm gan B kháng trị lamivudine, xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*.

Thời gian điều trị

Chưa rõ khoảng thời gian điều trị tối ưu. Việc ngừng điều trị có thể được xem xét ở những trường hợp sau:

- Ở người lớn có HBeAg dương tính, việc điều trị nên được tiến hành đến ít nhất 12 tháng sau khi có hiện tượng chuyển đổi huyết thanh HBe (mất HBeAg và HBV ADN, đồng thời phát hiện kháng thể kháng HBe (anti-HBe) trên 2 mẫu huyết thanh liên tiếp cách nhau ít nhất 3 – 6 tháng) hoặc cho đến khi có hiện tượng chuyển đổi huyết thanh HBs hoặc khi hiệu quả điều trị giảm.
- Ở người lớn có HBeAg âm tính, việc điều trị nên được tiến hành ít nhất đến khi có hiện tượng chuyển đổi HBs hoặc khi hiệu quả điều trị giảm. Đối với điều trị kéo dài hơn 2 năm, cần thường xuyên đánh giá lại để đảm bảo rằng việc tiếp tục liệu pháp đã chọn vẫn còn thích hợp cho bệnh nhân.

Không khuyến cáo ngừng điều trị ở bệnh nhân bị bệnh gan mất bù hoặc xơ gan.

Trẻ em

Việc điều trị cho trẻ em cần được cân nhắc thận trọng trong từng trường hợp cụ thể, tham khảo các hướng dẫn điều trị cho trẻ em hiện nay, bao gồm các thông tin về giá trị mô học ban đầu. Lợi ích của việc ức chế virus kéo dài khi điều trị liên tục nên được cân nhắc so với nguy cơ của việc điều trị kéo dài, bao gồm cả nguy cơ xuất hiện virus viêm gan B kháng thuốc.

Nồng độ ALT trong huyết thanh phải tăng cao kéo dài trong ít nhất 6 tháng trước khi điều trị bệnh gan còn bù cho trẻ em do viêm gan B mạn tính có HBeAg dương



tính; và trong ít nhất 12 tháng đối với trường hợp có HBeAg âm tính.

Trẻ em có cân nặng ít nhất 32,6 kg nên dùng liều 0,5 mg, 1 lần/ngày, kèm hoặc không kèm thức ăn. Đối với trẻ có cân nặng dưới 32,6 kg, nên dùng dạng dung dịch uống.

Thời gian điều trị ở trẻ em

Chưa rõ thời gian điều trị tối ưu. Theo các hướng dẫn điều trị cho trẻ em hiện tại, nên cân nhắc ngừng điều trị trong các trường hợp sau:

- Ở trẻ có HBeAg dương tính, việc điều trị nên được tiến hành đến ít nhất 12 tháng sau khi không phát hiện được HBV ADN và có hiện tượng chuyển đổi huyết thanh HBeAg (mất HBeAg và phát hiện anti-HBe trong 2 mẫu huyết thanh liên tiếp cách nhau ít nhất 3 – 6 tháng) hoặc cho đến khi có hiện tượng chuyển đổi huyết thanh HBs hoặc khi hiệu quả điều trị giảm. Nên thường xuyên theo dõi nồng độ HBV ADN và ALT trong huyết thanh sau khi ngừng điều trị.
- Ở trẻ có HBeAg âm tính, việc điều trị nên được tiếp tục đến khi có hiện tượng chuyển đổi huyết thanh HBs hoặc khi hiệu quả điều trị giảm.

Dược động học ở trẻ suy thận hoặc suy gan chưa được nghiên cứu.

Người cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều theo tuổi. Nên điều chỉnh liều theo chức năng thận của bệnh nhân.

Giới tính và chủng tộc

Không cần điều chỉnh liều theo giới tính và chủng tộc.

Suy thận

Độ thanh thải entecavir giảm khi độ thanh thải creatinine giảm. Khuyến cáo điều chỉnh liều ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinine < 50 ml/phút, bao gồm bệnh nhân thẩm phân máu và thẩm phân phúc mạc liên tục ngoại trú (*continuous ambulatory peritoneal dialysis – CAPD*). Khuyến cáo giảm liều hàng ngày bằng cách sử dụng entecavir dạng dung dịch uống theo hướng dẫn trong bảng bên dưới. Trong trường hợp không có dạng dung dịch uống, có thể điều chỉnh liều bằng cách tăng khoảng cách liều theo hướng dẫn. Việc điều chỉnh liều được đề xuất dựa trên ngoại suy từ các dữ liệu hạn chế, tính an toàn và hiệu quả chưa được đánh giá trên lâm sàng. Do đó, cần theo dõi chặt chẽ các đáp ứng của bệnh nhân.

Độ thanh thải creatinine (mL/phút)	Liều entecavir ^(*)	
	Bệnh nhân chưa từng dùng nucleoside	Bệnh nhân kháng lamivudine hoặc bệnh gan mất bù
≥ 50	0,5 mg, 1 lần/ngày	1 mg, 1 lần/ngày
30 - 49	0,25 mg ^(*) , 1 lần/ngày HOẶC 0,5 mg mỗi 48 giờ	0,5 mg, 1 lần/ngày
10 - 29	0,15 mg ^(*) , 1 lần/ngày HOẶC 0,5 mg mỗi 72 giờ	0,3 mg ^(*) , 1 lần/ngày HOẶC 0,5 mg mỗi 48 giờ

Độ thanh thải creatinine (mL/phút)	Liều entecavir ^(*)	
	Bệnh nhân chưa từng dùng nucleoside	Bệnh nhân kháng lamivudine hoặc bệnh gan mất bù
< 10	0,05 mg ^(*) , 1 lần/ngày HOẶC 0,5 mg mỗi 5-7 ngày	0,1 mg ^(*) , 1 lần/ngày HOẶC 0,5 mg mỗi 72 giờ

^(*) Đối với liều entecavir < 0,5 mg, nên dùng dạng dung dịch uống.

^(**) Dùng entecavir sau khi thẩm phân máu hoặc CAPD.

Suy gan

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan.

Cách dùng

Thuốc dùng đường uống.

Nếu quên dùng thuốc

Nếu quên uống một liều thuốc, hãy uống ngay khi nhớ ra. Tuy nhiên, nếu đã đến thời gian uống liều kế tiếp, bỏ qua liều đã quên. Quay lại thời gian biểu dùng thuốc thông thường. Không uống gấp đôi liều để bù cho liều đã quên.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với entecavir hay bất cứ thành phần nào của thuốc.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Suy thận

Khuyến cáo điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận. Việc điều chỉnh liều được đề xuất dựa trên ngoại suy từ các dữ liệu hạn chế, tính an toàn và hiệu quả chưa được đánh giá trên lâm sàng. Do đó, cần theo dõi chặt chẽ các đáp ứng của bệnh nhân.

Viêm gan cấp

Các đợt cấp tự phát trong viêm gan B mạn tính xảy ra tương đối phổ biến và được đặc trưng bởi sự tăng nồng độ ALT huyết thanh thoáng qua. Sau khi bắt đầu liệu pháp kháng virus, nồng độ ALT huyết thanh có thể tăng ở một số bệnh nhân do nồng độ HBV ADN giảm. Trong số các bệnh nhân được điều trị với entecavir, các đợt cấp trong khi dùng thuốc có thời gian khởi phát trung bình là 4 – 5 tuần. Ở bệnh nhân có bệnh gan còn bù, việc tăng nồng độ ALT trong huyết thanh nhìn chung không đi kèm với tăng nồng độ bilirubin huyết thanh hoặc mất bù gan. Nguy cơ bệnh gan mất bù sau đợt viêm gan cấp có thể cao hơn ở những bệnh nhân có bệnh gan tiến triển hoặc xơ gan, do đó cần theo dõi chặt chẽ những bệnh nhân này trong quá trình điều trị.

Viêm gan cấp kịch phát cũng được ghi nhận ở những bệnh nhân ngừng liệu pháp điều trị viêm gan B. Các đợt cấp sau điều trị thường liên quan đến việc tăng HBV ADN, và phần lớn thường tự khỏi. Tuy nhiên, đã có ghi nhận các đợt cấp nghiêm trọng (một số gây tử vong).

Trong số những bệnh nhân chưa từng sử dụng nucleoside được điều trị với entecavir, các đợt cấp sau điều trị có thời

gian khởi phát trung bình 23 – 24 tuần, và phần lớn được ghi nhận ở những bệnh nhân có HBeAg âm tính. Nên theo dõi chức năng gan định kì trên lâm sàng và trong các xét nghiệm trong ít nhất 6 tháng sau khi ngưng dùng liệu pháp viêm gan B. Nếu cần, có thể tiếp tục thực hiện liệu pháp viêm gan B.

Bệnh gan mất bù

Tỷ lệ xảy ra các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng trên gan (bất kể nguyên nhân) đã được ghi nhận cao hơn ở bệnh nhân có bệnh gan mất bù, đặc biệt những bệnh nhân có điểm Child-Turcotte-Pugh (CTP) nhóm C, so với bệnh nhân có chức năng gan còn bù. Tương tự, bệnh nhân với bệnh gan mất bù có thể có nguy cơ cao hơn nhiễm acid lactic hoặc các tác dụng không mong muốn trên thận đặc biệt như hội chứng gan thận. Do đó, cần theo dõi chặt chẽ các thông số trên lâm sàng và xét nghiệm ở những đối tượng bệnh nhân này.

Nhiễm acid lactic và gan to nhiễm mỡ nghiêm trọng

Nhiễm acid lactic (không kèm hạ oxy máu), một số trường hợp gây tử vong, thường xảy ra liên quan đến tình trạng gan nhiễm mỡ và gan to nhiễm mỡ, được ghi nhận khi sử dụng các chất tương tự nucleoside. Do entecavir là một chất tương tự nucleoside, không thể loại trừ nguy cơ này. Nên ngưng sử dụng các chất tương tự nucleoside khi nồng độ aminotransferase tăng nhanh, gan to tiến triển hoặc nhiễm acid lactic/nhiễm toan chuyển hóa không rõ nguyên nhân. Các triệu chứng tiêu hóa nhẹ như buồn nôn, nôn và đau bụng, có thể là chỉ dấu của tình trạng nhiễm acid lactic tiến triển. Các trường hợp nghiêm trọng, một số gây tử vong, có liên quan đến viêm tụy, suy gan/gan nhiễm mỡ, suy thận và tăng nồng độ lactate huyết thanh. Cần thận trọng khi sử dụng các thuốc tương tự nucleoside cho bệnh nhân (đặc biệt là bệnh nhân nữ béo phì) gan to, viêm gan hoặc đã biết có các yếu tố nguy cơ bệnh gan khác. Cần theo dõi chặt chẽ những bệnh nhân này.

Để phân biệt tình trạng tăng aminotransferase do đáp ứng điều trị với sự gia tăng khả năng nhiễm acid lactic, bác sĩ cần đảm bảo rằng những thay đổi trong nồng độ ALT liên quan đến sự cải thiện những chỉ dấu xét nghiệm khác của bệnh viêm gan B mạn tính.

Sự đề kháng và các biện pháp thận trọng đặc biệt cho bệnh nhân kháng lamivudine

Các đột biến trong HBV polymerase mã hóa cho các biến thể kháng lamivudine có thể dẫn đến sự xuất hiện sau đó của các biến thể thứ cấp, bao gồm các biến thể liên quan đến đề kháng entecavir (ETVr). Trong một tỷ lệ nhỏ bệnh nhân kháng lamivudine, các đột biến ETVr ở phần còn lại của rIT184, rTS202 hoặc rTM250 xuất hiện ngay từ ban đầu. Bệnh nhân HBV kháng lamivudine sau đó có nguy cơ tiến triển kháng entecavir cao hơn so với bệnh nhân không kháng lamivudine. Trong các nghiên cứu kháng lamivudine, sự xuất hiện gen kháng entecavir có tỷ lệ tích lũy sau 1, 2, 3, 4 và 5 năm điều trị lần lượt là 6%, 15%,

36%, 47% và 51%. Cần theo dõi thường xuyên các đáp ứng của virus ở những bệnh nhân kháng lamivudine và nên tiến hành các xét nghiệm đề kháng phù hợp. Bệnh nhân có đáp ứng với virus dưới mức tối ưu sau 24 tuần dùng thuốc nên được cân nhắc thay đổi điều trị. Khi khởi đầu điều trị ở những bệnh nhân có tiền sử mắc HBV kháng lamivudine, nên ưu tiên liệu pháp phối hợp entecavir với một thuốc kháng virus khác (không có đề kháng chéo với lamivudine hoặc entecavir) so với liệu pháp entecavir đơn trị.

Bệnh nhân HBV đã kháng lamivudine từ trước có khả năng cao hơn sẽ đề kháng entecavir về sau, bất kể mức độ bệnh gan; ở những bệnh nhân có bệnh gan mất bù, các đợt bùng phát của virus có thể liên quan đến các biến chứng lâm sàng nghiêm trọng của bệnh gan tiềm ẩn. Do đó, ở bệnh nhân mắc cả bệnh gan mất bù và HBV kháng lamivudine, nên ưu tiên liệu pháp phối hợp entecavir với một thuốc kháng virus khác (không có đề kháng chéo với lamivudine hoặc entecavir) so với liệu pháp entecavir đơn trị.

Trẻ em

Tỷ lệ đáp ứng của virus (HBV DNA < 50 IU/ml) được ghi nhận thấp hơn ở trẻ em với giá trị HBV DNA ban đầu $\geq 8,0 \log_{10}$ IU/ml. Entecavir chỉ nên được sử dụng ở bệnh nhi khi lợi ích vượt trội so với nguy cơ (ví dụ: đề kháng). Vì một số trẻ có thể cần điều trị lâu dài hoặc thậm chí suốt đời bệnh viêm gan B mạn tính hoạt động, nên xem xét tác động của entecavir trên các lựa chọn điều trị trong tương lai.

Bệnh nhân ghép gan

Nên đánh giá chức năng thận cẩn thận trước và trong khi dùng liệu pháp entecavir ở những bệnh nhân ghép gan đang sử dụng cyclosporine hoặc tacrolimus.

Bệnh nhân đồng mắc viêm gan C hoặc viêm gan D

Chưa có dữ liệu về hiệu quả của entecavir trên bệnh nhân đồng mắc viêm gan C hoặc viêm gan D.

Bệnh nhân đồng mắc virus suy giảm miễn dịch ở người (HIV)/HBV không sử dụng đồng thời liệu pháp kháng virus

Entecavir chưa được đánh giá ở những bệnh nhân đồng mắc HIV/HBV không được điều trị HIV hiệu quả. Sự xuất hiện HIV kháng thuốc đã được ghi nhận khi sử dụng entecavir để điều trị viêm gan B mạn tính ở những bệnh nhân nhiễm HIV không sử dụng liệu pháp kháng virus hoạt tính cao (HAART – Highly active antiretroviral therapy). Do đó, liệu pháp entecavir không nên được sử dụng ở những bệnh nhân đồng mắc HIV/HBV không được điều trị với HAART. Chưa có các nghiên cứu về việc sử dụng entecavir để điều trị nhiễm HIV và entecavir không được khuyến cáo sử dụng cho mục đích này.

Bệnh nhân đồng mắc HIV/HBV đang sử dụng đồng thời liệu pháp kháng virus

0802
ÔNG
Đ P
IC F
AV
P. H

Entecavir đã được nghiên cứu ở 68 người lớn đồng mắc HIV/HBV đang dùng HAART chứa lamivudine. Chưa có dữ liệu sẵn có về hiệu quả của entecavir trên những bệnh nhân đồng mắc HIV có HBeAg âm tính. Dữ liệu trên bệnh nhân đồng mắc HIV có số lượng tế bào CD4 thấp (< 200 tế bào/mm³) còn hạn chế.

Tổng quát

Bệnh nhân nên được thông báo rằng việc sử dụng entecavir chưa được chứng minh làm giảm nguy cơ lây truyền HBV và do đó cần áp dụng các biện pháp phòng ngừa thích hợp.

Lactose

Thuốc có chứa lactose monohydrate. Những bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase hoặc kém hấp thu glucose – galactose không nên dùng Entecavir 0.5 mg.

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

Phụ nữ có thai

Phụ nữ có khả năng mang thai

Do chưa rõ các nguy cơ tiềm ẩn trên sự phát triển của bào thai, phụ nữ có khả năng mang thai nên sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả.

Phụ nữ có thai

Chưa có đầy đủ dữ liệu về việc sử dụng entecavir ở phụ nữ có thai. Các nghiên cứu ở động vật cho thấy có độc tính trên hệ sinh sản khi dùng liều cao. Chưa rõ các nguy cơ tiềm ẩn ở người. Không nên sử dụng thuốc cho phụ nữ mang thai nếu không thực sự cần thiết. Chưa có dữ liệu về tác động của entecavir trên sự lây truyền HBV từ mẹ sang trẻ sơ sinh. Do đó, nên áp dụng các biện pháp can thiệp thích hợp để ngăn ngừa sự lây nhiễm HBV ở trẻ sơ sinh.

Phụ nữ cho con bú

Chưa rõ liệu entecavir có tiết vào sữa mẹ hay không. Các dữ liệu độc tính sẵn có ở động vật cho thấy có sự tiết entecavir vào sữa. Không thể loại trừ nguy cơ ở trẻ sơ sinh. Nên ngưng cho con bú trong thời gian điều trị với entecavir.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Chóng mặt, mệt mỏi và buồn ngủ là các tác dụng không mong muốn thường gặp, có thể làm giảm khả năng lái xe và vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc

Do entecavir được đào thải chủ yếu qua thận, sử dụng đồng thời entecavir với các thuốc làm giảm chức năng thận hoặc cạnh tranh bài tiết tích cực qua ống thận có thể làm tăng nồng độ trong huyết thanh của entecavir hoặc các

thuốc dùng chung. Ngoài lamivudine, adefovir dipivoxil và tenofovir disoproxil fumarate, chưa có đánh giá về tác động của việc sử dụng đồng thời entecavir với các thuốc được đào thải qua thận hoặc có ảnh hưởng trên chức năng thận. Bệnh nhân nên được theo dõi chặt chẽ các tác dụng không mong muốn khi sử dụng đồng thời entecavir với các thuốc này.

Chưa ghi nhận các tương tác dược động học giữa entecavir và lamivudine, adefovir hoặc tenofovir.

Entecavir không phải là chất nền, chất cảm ứng hoặc ức chế các enzyme cytochrome P450 (CYP450). Do đó, các tương tác thuốc qua trung gian CYP450 thường không xảy ra với entecavir.

Trẻ em

Các nghiên cứu tương tác thuốc chỉ được thực hiện trên đối tượng người lớn.

Tương kỵ của thuốc

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC (ADR)

Tóm tắt các ADR

Trong các nghiên cứu lâm sàng ở bệnh nhân có bệnh gan còn bù, các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất (ở mọi mức độ nghiêm trọng) có thể có liên quan đến entecavir bao gồm đau đầu (9%), mệt mỏi (6%), chóng mặt (4%) và buồn nôn (3%). Các đợt viêm gan cấp trong và sau khi ngưng dùng liệu pháp entecavir cũng được ghi nhận.

Các tác dụng không mong muốn được đánh giá dựa trên kinh nghiệm từ các nghiên cứu hậu mại và 4 nghiên cứu lâm sàng ở 1720 bệnh nhân viêm gan B mạn tính và bệnh gan còn bù sử dụng liệu pháp điều trị mù đôi với entecavir (n=862) hoặc lamivudine (n=858) trong khoảng thời gian lên đến 107 tuần. Trong các nghiên cứu này, các tác dụng không mong muốn, bao gồm các bất thường trong xét nghiệm, giữa entecavir liều 0,5 mg/ngày (679 bệnh nhân có HBeAg âm tính hoặc dương tính, chưa từng sử dụng nucleoside, được điều trị trong trung bình 53 tuần), entecavir liều 1 mg/ngày (183 bệnh nhân kháng trị với lamivudine, được điều trị trong trung bình 69 tuần), và lamivudine là tương đương nhau.

Các tác dụng không mong muốn được cho là có thể có liên quan đến entecavir được liệt kê theo hệ cơ quan. Tần suất được định nghĩa như sau: Rất thường gặp (ADR $\geq 1/10$), thường gặp ($1/100 \leq \text{ADR} < 1/10$), ít gặp ($1/1000 \leq \text{ADR} < 1/100$), hiếm gặp ($1/10000 \leq \text{ADR} < 1/1000$), rất hiếm gặp ($\text{ADR} < 1/10000$). Trong mỗi nhóm tần suất, các tác dụng không mong muốn được liệt kê theo mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Hệ miễn dịch

Hiếm gặp: Phản ứng phản vệ

Tâm thần

3525
TY
IÂN
PH
VI
CH

Thường gặp: Mất ngủ

Thần kinh

Thường gặp: Đau đầu, chóng mặt, buồn ngủ

Tiêu hóa

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

Gan mật

Thường gặp: Tăng transaminase

Da và mô dưới da

Ít gặp: Phát ban, rụng tóc

Chung

Thường gặp: Mệt mỏi

Đã có các trường hợp nhiễm acid lactic được ghi nhận, thường liên quan đến mất bù gan, các tình trạng nghiêm trọng khác hoặc do phơi nhiễm với thuốc.

Điều trị quá 48 tuần: Không có các tác dụng không mong muốn xuất hiện mới khi sử dụng entecavir liên tục trong khoảng thời gian trung bình 96 tuần.

Mô tả các tác dụng không mong muốn chọn lọc

Các bất thường xét nghiệm

Trong các nghiên cứu lâm sàng ở bệnh nhân chưa từng sử dụng nucleoside, 5% bệnh nhân có nồng độ ALT tăng > 3 lần giá trị ban đầu, và < 1% bệnh nhân có nồng độ ALT tăng > 2 lần giá trị ban đầu, đồng thời bilirubin toàn phần > 2 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN – Upper limit of normal) và > 2 lần giá trị ban đầu. Nồng độ albumin < 2,5 g/dL xảy ra ở < 1% bệnh nhân, nồng độ amylase > 3 lần giá trị ban đầu xảy ra ở 2% bệnh nhân, nồng độ lipase > 3 lần giá trị ban đầu xảy ra ở 11% bệnh nhân và số lượng tiểu cầu < 50000/mm³ xảy ra ở < 1% bệnh nhân.

Trong các nghiên cứu lâm sàng ở bệnh nhân kháng trị lamivudine, 4% bệnh nhân có mức tăng ALT > 3 lần giá trị ban đầu, và < 1% bệnh nhân có mức tăng ALT > 2 lần giá trị ban đầu đồng thời bilirubin toàn phần > 2 lần ULN và > 2 lần giá trị ban đầu. Nồng độ amylase > 3 lần giá trị ban đầu xảy ra ở 2% bệnh nhân, nồng độ lipase > 3 lần giá trị ban đầu xảy ra ở 18% bệnh nhân và số lượng tiểu cầu < 50000/mm³ xảy ra ở < 1% bệnh nhân.

Đợt cấp trong khi điều trị

Trong các nghiên cứu ở bệnh nhân chưa từng sử dụng nucleoside, ALT tăng trong khi điều trị > 10 lần ULN và > 2 lần giá trị ban đầu xảy ra ở 2% bệnh nhân sử dụng entecavir so với 4% bệnh nhân sử dụng lamivudine. Trong các nghiên cứu ở bệnh nhân kháng trị lamivudine, ALT tăng trong khi điều trị > 10 lần ULN và > 2 lần giá trị ban đầu xảy ra ở 2% bệnh nhân sử dụng entecavir so với 11% bệnh nhân sử dụng lamivudine. Trong số các bệnh nhân sử dụng entecavir, tình trạng tăng ALT trong khi điều trị có thời gian khởi phát trung bình từ 4 – 5 tuần, nhìn chung có thể hồi phục khi tiếp tục điều trị, và trong phần lớn trường hợp có liên quan đến việc giảm $\geq 2 \times \log_{10}$ /ml tải lượng virus, xảy ra trước hoặc đồng thời với tình trạng tăng ALT. Khuyến cáo theo dõi chức năng

gan định kỳ trong khi điều trị.

Đợt cấp sau khi ngưng điều trị

Khởi phát đợt viêm gan cấp đã được ghi nhận ở những bệnh nhân ngưng dùng liệu pháp điều trị virus viêm gan B, bao gồm liệu pháp với entecavir. Trong các nghiên cứu ở những bệnh nhân chưa từng sử dụng nucleoside, tình trạng tăng ALT (>10 lần ULN và > 2 lần mức tham chiếu [giá trị nhỏ nhất của lần đo ban đầu hoặc lần đo khi dùng thuốc lần cuối]) xảy ra ở 6% bệnh nhân dùng entecavir và 10% bệnh nhân dùng lamivudine khi được theo dõi sau điều trị. Trong số những bệnh nhân chưa từng dùng nucleoside được điều trị với entecavir, tình trạng tăng ALT có thời gian khởi phát trung bình 23 – 24 tuần, và 86% (24/28) các trường hợp này xảy ra ở những bệnh nhân có HBeAg âm tính. Trong các nghiên cứu ở bệnh nhân kháng trị lamivudine (chỉ một số ít bệnh nhân được theo dõi), tình trạng tăng ALT tiến triển ở 11% bệnh nhân dùng entecavir và không có ghi nhận ở bệnh nhân dùng lamivudine khi được theo dõi sau điều trị.

Trong các thử nghiệm lâm sàng, việc điều trị với entecavir sẽ được ngừng khi bệnh nhân đạt được các đáp ứng dự kiến. Nếu ngừng dùng thuốc mà không quan tâm đến đáp ứng điều trị, tỷ lệ bùng phát ALT sau điều trị có thể cao hơn.

Bệnh nhi

Tính an toàn của entecavir cho trẻ em từ 2 đến < 18 tuổi được dựa trên hai nghiên cứu lâm sàng ở bệnh nhân HBV mạn tính; một thử nghiệm được động học pha 2 (nghiên cứu 028) và một thử nghiệm pha 3 (nghiên cứu 189). Trong các thử nghiệm này, entecavir được sử dụng trong trung bình 99 tuần ở 195 bệnh nhân có HBeAg dương tính, chưa từng sử dụng nucleoside. Các tác dụng không mong muốn được ghi nhận khi sử dụng entecavir ở trẻ em tương tự như được ghi nhận ở người lớn trong các thử nghiệm lâm sàng, ngoại trừ:

- Rất thường gặp: giảm bạch cầu trung tính.

Các đối tượng đặc biệt khác

Bệnh nhân có bệnh gan mất bù

Tính an toàn của entecavir ở bệnh nhân có bệnh gan mất bù được đánh giá trong một nghiên cứu đối chứng ngẫu nhiên, mở, ngẫu nhiên ở những bệnh nhân dùng entecavir 1 mg/ngày (n = 102) hoặc adefovir dipivoxil 10 mg/ngày (n = 89) (nghiên cứu 048). Liên quan đến các tác dụng không mong muốn đã được ghi nhận tại mục Tóm tắt các ADR, tình trạng giảm bicarbonate trong máu (2%) đã được ghi nhận thêm ở nhóm bệnh nhân dùng entecavir trong tuần 48. Tỷ lệ tử vong tích lũy trong nghiên cứu là 23% (23/102). Nguyên nhân gây tử vong nhìn chung liên quan đến gan như đã được dự đoán ở nhóm bệnh nhân này. Tỷ lệ ung thư biểu mô tế bào gan (HCC – Hepatocellular Carcinoma) tích lũy trong nghiên cứu là 12% (12/102). Các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng nhìn chung liên quan đến gan, và tỷ lệ tích lũy



trong nghiên cứu là 69%. Bệnh nhân có điểm CTP ban đầu cao có nguy cơ tiến triển các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng cao hơn.

Các bất thường xét nghiệm

Trong suốt 48 tuần sử dụng entecavir ở bệnh nhân có bệnh gan mất bù, không ghi nhận trường hợp tăng ALT > 10 lần ULN và > 2 lần giá trị ban đầu; ghi nhận 1% bệnh nhân tăng ALT > 2 lần giá trị ban đầu kèm tăng bilirubin toàn phần > 2 lần ULN và > 2 lần giá trị ban đầu. Nồng độ albumin < 2,5 g/dL xảy ra ở 30% bệnh nhân, nồng độ lipase > 3 lần giá trị ban đầu xảy ra ở 10% bệnh nhân và số lượng tiểu cầu < 50000/mm³ xảy ra ở 20% bệnh nhân.

Bệnh nhân đồng mắc HIV: Dữ liệu an toàn của entecavir trên một số lượng hạn chế bệnh nhân đồng mắc HIV/HBV sử dụng HAART có chứa lamivudine tương tự như trên bệnh nhân chỉ mắc HBV.

Giới tính/tuổi: Không có sự khác biệt rõ ràng về dữ liệu an toàn của entecavir liên quan đến giới tính (khoảng 25% phụ nữ trong các thử nghiệm lâm sàng) hoặc tuổi (khoảng 5% bệnh nhân > 65 tuổi).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nói chung, các ADR nhẹ thường tự hết, không cần xử trí. Đối với viêm gan cấp nghiêm trọng xuất hiện khi ngừng entecavir, có thể cần áp dụng các biện pháp điều trị viêm gan B.

Đợt viêm gan cấp (ALT tăng) khi đang điều trị có thể hết khi tiếp tục điều trị.

Ngừng dùng entecavir nếu có các dấu hiệu lâm sàng hoặc cận lâm sàng của nhiễm toan lactic hoặc độc tính trên gan như gan to, gan nhiễm mỡ kể cả không có tăng enzyme gan.

Nếu xảy ra các ADR nghiêm trọng, ngưng dùng thuốc và áp dụng các biện pháp điều trị thích hợp.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc được sự hướng dẫn của nhân viên y tế khi sử dụng thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Triệu chứng

Có rất ít kinh nghiệm liên quan đến việc quá liều entecavir. Người tình nguyện khỏe mạnh sử dụng liều entecavir lên đến 20 mg/ngày trong 14 ngày, và liều đơn lên đến 40 mg không gặp phải các tác dụng không mong muốn ngoài dự kiến.

Cách xử trí

Nếu xảy ra quá liều, phải theo dõi bệnh nhân để tìm các dấu hiệu độc tính của thuốc và sử dụng các biện pháp điều trị hỗ trợ nếu cần thiết.

DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc kháng virus đường toàn thân, nhóm ức chế enzyme sao chép ngược nucleoside và nucleotide.

Mã ATC: J05AF10

Cơ chế tác dụng

Entecavir, một chất tương tự nucleoside guanosine, có hoạt tính chống enzyme sao chép ngược HBV (HBV polymerase), được phosphoryl hóa thành dạng có hoạt tính triphosphate (TP), có thời gian bán thải trong tế bào là 15 giờ. Do cạnh tranh với cơ chất tự nhiên deoxyguanosine TP, về mặt chức năng, entecavir-TP ức chế 3 hoạt động của polymerase virus: (1) tạo đoạn mồi cho HBV polymerase; (2) sao chép ngược mạch ADN âm tính từ các mARN (ARN thông tin) trước gen; (3) tổng hợp mạch HBV ADN dương tính. Nồng độ ức chế (K_i) của entecavir-TP với HBV ADN polymerase là 0,0012 μ M. Entecavir-TP là chất ức chế yếu các ADN polymerase α , β , δ trong tế bào với giá trị K_i từ 18 – 40 μ M. Ngoài ra, việc phơi nhiễm nồng độ cao entecavir không gây các tác dụng không mong muốn liên quan trên sự tổng hợp polymerase γ hoặc ADN ty thể ở các tế bào HepG2 (K_i > 160 μ M).

Hoạt tính kháng virus

Entecavir ức chế tổng hợp HBV ADN (giảm 50%, EC_{50}) ở nồng độ 0,004 μ M trong các tế bào HepG2 ở người được truyền HBV thể hoang dại.

Giá trị EC_{50} trung bình để entecavir kháng LVDr HBV (rtL 180M và rtM240V) là 0,026 μ M (trong khoảng 0,010 – 0,059 μ M). Các virus tái tổ hợp mã hóa các đột biến kháng adefovir ở rtN236T hoặc rtA181V vẫn còn nhạy cảm với entecavir.

Một phân tích về hoạt tính ức chế của entecavir chống lại chủng HIV-1 được phân lập trong phòng thí nghiệm và lâm sàng, sử dụng nhiều loại tế bào và các điều kiện thử nghiệm, cho thấy giá trị EC_{50} trong khoảng từ 0,026 đến > 10 μ M; giá trị EC_{50} thấp hơn được ghi nhận khi giảm nồng độ virus được sử dụng trong các xét nghiệm định lượng. Trong nuôi cấy tế bào, entecavir được chọn lọc cho đột biến M184I ở nồng độ micromol, cho thấy tác động ức chế ở nồng độ cao của entecavir. Các biến thể HIV chứa đột biến M184V cho thấy không còn nhạy cảm với entecavir.

Trong các thử nghiệm định lượng HBV kết hợp trong nuôi cấy tế bào, abacavir, didanosine, lamivudine, stavudine, tenofovir hoặc zidovudine không đối kháng với hoạt tính kháng HBV của entecavir trong một khoảng nồng độ rộng. Trong các thử nghiệm kháng virus HIV, entecavir ở nồng độ micromol không đối kháng với hoạt tính kháng HIV của 6 NRTI (Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor – Thuốc ức chế sao chép ngược nucleoside) này hoặc emtricitabine.

Đề kháng trong nuôi cấy tế bào

So với các chủng HBV hoang dại, các virus LVDr có chứa các đột biến rtM204V và rtL180M trong enzyme sao chép ngược có độ nhạy cảm với entecavir thấp hơn 8 lần. Việc kết hợp các acid amin ETVr làm thay đổi rtT184, rtS202 hoặc rtM250, do đó làm giảm tính nhạy cảm với entecavir trong nuôi cấy tế bào. Các đột biến

được ghi nhận trong phân lập lâm sàng (rtT184A, C, F, G, I, L, M hoặc S ; rtS202 C, G hoặc I ; và/hoặc rtM250I, L hoặc V) làm giảm thêm tính nhạy cảm với entecavir từ 16 – 741 lần so với thể virus hoang dại. Các chủng kháng lamivudine có chứa rtL180M và rtM204V kết hợp với sự thay thế acid amin ở rtA181C làm giảm 16 – 122 lần khả năng nhạy cảm kiểu hình của entecavir. Các đột biến ETVr đơn lẻ ở phần còn lại của rtT184, rtS202 và rtM250 có tác động không đáng kể đến tính nhạy cảm với entecavir, và chưa được ghi nhận khi vắng mặt đột biến LVDr ở hơn 1000 mẫu bệnh nhân được giải trình tự. Đề kháng thuốc được điều hòa bằng cách làm giảm sự gắn kết của chất ức chế với enzyme sao chép ngược HBV được thay thế, và khả năng sao chép của virus HBV kháng thuốc giảm trong môi trường nuôi cấy.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Entecavir được hấp thu nhanh và đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương khoảng 0,5 – 1,5 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối chưa được xác định. Dựa trên các chất được thải trừ dưới dạng không đổi trong nước tiểu, sinh khả dụng được ước tính đạt tối thiểu 70%. C_{max} và AUC tăng tương quan với liều khi dùng nhiều liều trong khoảng 0,1 – 1 mg. Trạng thái ổn định đạt được trong khoảng 6 – 10 ngày sau khi dùng liều 1 lần/ngày với độ tích lũy gấp khoảng 2 lần. C_{max} và C_{min} ở trạng thái ổn định lần lượt là 4,2 và 0,3 ng/ml khi dùng liều 0,5 mg; 8,2 và 0,5 ng/ml khi dùng liều 1 mg. Sinh khả dụng của dạng bào chế viên nén và dung dịch uống tương đương nhau ở người tình nguyện khỏe mạnh, do đó có thể được sử dụng thay thế cho nhau.

Dùng 0,5 mg entecavir trong bữa ăn tiêu chuẩn giàu chất béo (945 kcal, 54,6 g chất béo) hoặc bữa ăn nhẹ (379 kcal, 8,2 g chất béo) làm chậm quá trình hấp thu ở mức tối thiểu (1-1,5 giờ khi no so với 0,75 giờ khi đói), làm giảm 44-46% C_{max} và giảm 18-20% AUC. C_{max} và AUC giảm khi dùng kèm thức ăn được cho là không gây ảnh hưởng trên lâm sàng ở những bệnh nhân chưa từng dùng nucleoside nhưng có thể ảnh hưởng đến hiệu quả ở những bệnh nhân kháng trị lamivudine.

Phân bố

Thể tích phân bố của entecavir được ước tính lớn hơn tổng lượng nước trong cơ thể. Tỷ lệ gắn kết với protein huyết thanh *in vitro* ở người xấp xỉ 13%.

Chuyển hóa

Entecavir không phải là cơ chất, chất ức chế hoặc cảm ứng hệ thống enzyme CYP450. Sau khi dùng entecavir-¹⁴C, không quan sát thấy các chất chuyển hóa oxy hóa hoặc acetyl hóa. Một lượng nhỏ các chất chuyển hóa pha II, chất liên hợp glucuronide và sulfate được ghi nhận.

Thải trừ

Entecavir được thải trừ chủ yếu qua thận với tỷ lệ được tìm thấy trong nước tiểu dưới dạng không đổi ở trạng thái

ổn định là khoảng 75% liều dùng. Độ thanh thải qua thận không phụ thuộc vào liều dùng, trong khoảng từ 360 – 471 ml/phút cho thấy entecavir được thải trừ qua lọc cầu thận và bài tiết ống thận. Sau khi đạt nồng độ đỉnh, nồng độ entecavir trong huyết tương giảm theo cấp số nhân với thời gian bán thải cuối cùng khoảng 128 – 149 giờ. Tỷ lệ tích lũy thuốc được ghi nhận đạt khoảng 2 lần khi dùng 1 lần/ngày, cho thấy thời gian bán thải tích lũy đạt khoảng 24 giờ.

Suy gan

Các thông số dược động học ở những bệnh nhân suy gan từ trung bình đến nặng tương tự với những bệnh nhân có chức năng gan bình thường.

Suy thận

Độ thanh thải của entecavir giảm khi độ thanh thải creatinine giảm. Một đợt thẩm phân máu kéo dài 4 giờ loại bỏ khoảng 13% liều dùng, và 0,3% liều dùng được loại bỏ bởi CAPD. Dược động học của entecavir khi dùng liều đơn 1 mg ở bệnh nhân (không nhiễm viêm gan B mạn tính) được trình bày trong bảng dưới đây:

Độ thanh thải creatinine ban đầu (ml/phút)						
	Bình thường > 80	Nhẹ > 50; ≤ 80	Trung bình 30-50	Nặng 20 – < 30	Nặng, có thẩm phân máu	Nặng, có CAPD
	(n=6)	(n=6)	(n=6)	(n=6)	(n=6)	(n=4)
C_{max} (ng/ml)	8,1	10,4	10,5	15,3	15,4	16,6
(CV%)	(30,7)	(37,2)	(22,7)	(33,8)	(56,4)	(29,7)
AUC ₍₀₋₇₎ (ng.h/ml)	27,9	51,5	69,5	145,7	233,9	221,8
(CV)	(25,6)	(22,8)	(22,7)	(31,5)	(28,4)	(11,6)
CLR (nl/phút)	383,2	197,9	135,6	40,3	Không áp dụng	Không áp dụng
(SD)	(101,8)	(78,1)	(31,6)	(10,1)		
CLT/F (ml/phút)	588,1	309,2	226,3	100,6	50,6	35,7
(SD)	(153,7)	(62,6)	(60,1)	(29,1)	(16,5)	(19,6)

Sau ghép gan

Mức phơi nhiễm entecavir ở bệnh nhân ghép gan nhiễm HBV dùng liều ổn định cyclosporine A hoặc tacrolimus (n=9) gấp khoảng 2 lần mức phơi nhiễm ở người tình nguyện khỏe mạnh có chức năng thận bình thường. Sự thay đổi trong chức năng thận làm tăng mức phơi nhiễm với entecavir ở những bệnh nhân này.

Giới tính

AUC ở phụ nữ cao hơn 14% so với nam giới, do những khác biệt trong chức năng thận và trọng lượng cơ thể. Sau khi điều chỉnh các khác biệt trong độ thanh thải creatinine và trọng lượng cơ thể, không có sự khác biệt trong mức phơi nhiễm giữa 2 giới.

Tuổi

Tác động của tuổi tác trên dược động học của entecavir được so sánh giữa nhóm bệnh nhân cao tuổi (trung bình khoảng 65 – 83 tuổi, tuổi trung bình của nữ giới và nam

giới lần lượt là 69 và 74) và nhóm bệnh nhân trẻ tuổi (trong khoảng 20 – 40 tuổi, tuổi trung bình của nữ giới và nam giới lần lượt là 29 và 25). AUC ở người cao tuổi cao hơn 29% so với người trẻ tuổi, chủ yếu do các khác biệt trong chức năng thận và trọng lượng cơ thể. Sau khi điều chỉnh các khác biệt trong độ thanh thải creatinine và trọng lượng cơ thể, nhóm bệnh nhân cao tuổi có AUC cao hơn 12,5% so với nhóm trẻ tuổi. Các phân tích được động học trong dân số cho thấy ở nhóm bệnh nhân từ 16 – 75 tuổi, tuổi tác ảnh hưởng không đáng kể đến được động học của entecavir.

Chủng tộc

Các phân tích được động học trong dân số cho thấy yếu tố chủng tộc ảnh hưởng không đáng kể đến được động học của entecavir. Tuy nhiên, kết luận này chỉ áp dụng đối với người da trắng và người châu Á do có quá ít các đối tượng thuộc nhóm khác.

Trẻ em

Được động học ở trạng thái ổn định của entecavir được đánh giá (nghiên cứu 028) ở 24 trẻ em có HBeAg dương tính, chưa từng sử dụng nucleoside, trong độ tuổi từ 2 đến < 18 tuổi, có bệnh gan còn bù. Mức phơi nhiễm với entecavir ở những bệnh nhân chưa từng dùng nucleoside sử dụng entecavir 1 lần/ngày, liều 0,015 mg/kg (tối đa 0,5 mg) tương tự mức phơi nhiễm ở người lớn khi dùng

liều 0,5 mg, 1 lần/ngày. C_{max} , $AUC_{(0-24)}$, C_{min} ở những đối tượng này lần lượt là 6,31 ng/ml, 18,33 ng.h/ml, 0,28 ng/ml.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 03 vỉ $\times$ 10 viên

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Nơi khô, nhiệt độ không quá 30 °C. Tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

USP.

CƠ SỞ SẢN XUẤT



TRÁCH NIỆM TRỌN VẸN

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM SAVA

(**SaVipharma J.S.C**)

Lô Z01-02-03a, Khu Công nghiệp trong Khu Chế xuất Tân Thuận, Phường Tân Thuận Đông, Quận 7, Thành phố Hồ Chí Minh.

Điện thoại: (028) 37700142-143-144

Fax: (028) 37700145

Tp Hồ Chí Minh, ngày 12 tháng 06 năm 2024

KT. TỔNG GIÁM ĐỐC
PHÓ TỔNG GIÁM ĐỐC (CL - KHCN)



DS. LÊ THANH BÌNH

