

Rx

THUỐC ĐỘC

ENTEIV 1

(Viên nén entecavir 1mg)

Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo:

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Để xa tầm tay trẻ em.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần hoạt chất: Entecavir (dưới dạng entecavir monohydrat)... 1 mg

Thành phần tá dược: Lactose monohydrat, microcrystalline cellulose 101, crospovidon, microcrystalline cellulose 102, magnesi stearat, Opadry pink 03F540036.

2. DẠNG BÀO CHẾ: Viên nén bao phim.

Mô tả đặc điểm thuốc: Viên nén bao phim màu hồng nhạt đến hồng, hình tròn, hai mặt lõm có cạnh vát, tron cả hai mặt.

3. CHỈ ĐỊNH

- Entecavir được chỉ định để điều trị nhiễm virus viêm gan B (HBV) mạn tính ở người lớn với:
 - Bệnh gan còn bù có bằng chứng virus nhân đôi tích cực, có sự gia tăng liên tục nồng độ alanin aminotransferase (ALT) huyết thanh và các bằng chứng mô học của viêm gan đang hoạt động và/hoặc xơ gan.
 - Bệnh gan mất bù

Đối với cả bệnh gan còn bù và mất bù, chỉ định này được dựa trên dữ liệu thử nghiệm lâm sàng ở những bệnh nhân chưa từng dùng nucleosid bị nhiễm HBV có hoặc không dương tính với HBeAg. Với những bệnh nhân bị viêm gan B đã đề kháng với lamivudin, xem mục **Liều dùng – Cách dùng, Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc, Đặc tính dược lực học.**

- Entecavir được chỉ định để điều trị nhiễm HBV mạn tính ở trẻ từ 2 đến < 18 tuổi chưa dùng thuốc thuộc nhóm tương tự nucleosid với bệnh gan còn bù có bằng chứng virus nhân đôi tích cực, có sự gia tăng liên tục nồng độ ALT huyết thanh, hoặc các bằng chứng mô học của viêm gan đang hoạt động và/hoặc xơ gan.

4. LIỀU DÙNG – CÁCH DÙNG

Nên bắt đầu điều trị bởi một bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị nhiễm trùng viêm gan B mạn tính.

Liều dùng

Bệnh gan còn bù

Bệnh nhân chưa sử dụng nucleosid: Liều khuyến cáo ở người lớn là 0,5 mg x 1 lần/ngày, cùng hoặc không cùng thức ăn.

Bệnh nhân đề kháng lamivudin (như có bằng chứng nhiễm virus huyết trong khi dùng lamivudin hoặc có đột biến đề kháng lamivudin [LVDr]): Liều khuyến cáo ở người lớn là 1 mg x 1

lần/ngày, phải uống khi đói (cách hơn 2 giờ sau bữa ăn và 2 giờ trước bữa ăn kế tiếp). Khi có đột biến LVDr, nên cân nhắc việc sử dụng kết hợp entecavir với thuốc kháng virus thứ hai (không có chung đề kháng chéo với lamivudin hoặc entecavir) thay cho đơn trị liệu entecavir.

Bệnh gan mất bù

Liều khuyến cáo ở người lớn với bệnh gan mất bù là 1 mg x 1 lần/ngày, phải uống khi đói (cách hơn 2 giờ trước hoặc sau bữa ăn). Với những bệnh nhân bị viêm gan B đã đề kháng với lamivudin, xem mục **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc, Đặc tính dược lực học**.

Thời gian điều trị

Chưa rõ về thời gian điều trị tối ưu. Có thể xem xét việc ngưng điều trị như sau:

- Ở người lớn dương tính với HBeAg, nên điều trị ít nhất 12 tháng sau khi chuyển đổi huyết thanh HBe (HBeAg và ADN HBV biến mất kèm theo xuất hiện kháng thể kháng HBe ở 2 mẫu huyết thanh liên tiếp cách nhau ít nhất 3-6 tháng) hoặc sau khi chuyển đổi huyết thanh HBs hoặc trong trường hợp không có tác dụng điều trị.
- Ở người lớn âm tính với HBeAg, nên điều trị ít nhất tới khi chuyển đổi huyết thanh HBs hoặc trường hợp không có hiệu quả điều trị. Khi điều trị kéo dài hơn 2 năm, cần đánh giá thường xuyên để xác định việc tiếp tục điều trị đã chọn có phù hợp với bệnh nhân hay không.

Ở bệnh nhân với bệnh gan mất bù hoặc xơ gan, không khuyến cáo ngưng điều trị.

Trẻ em

Đối với liều lượng thích hợp ở trẻ em, nên dùng dung dịch uống entecavir hoặc viên nén entecavir 0,5 mg.

Quyết định điều trị ở trẻ em nên dựa trên sự cân nhắc cẩn thận về nhu cầu của từng bệnh nhân và tham khảo các hướng dẫn điều trị ở trẻ em hiện hành bao gồm giá trị của thông tin mô học cơ bản. Những lợi ích của việc ức chế virus dài hạn khi tiếp tục điều trị phải được cân nhắc với những nguy cơ của việc điều trị kéo dài, bao gồm sự xuất hiện của virus viêm gan B kháng thuốc.

ALT huyết thanh cần tăng liên tục ít nhất 6 tháng trước khi điều trị ở trẻ em có bệnh gan còn bù do viêm gan B mạn tính dương tính với HBeAg; và ít nhất 12 tháng ở trẻ em âm tính với HBeAg.

Trẻ em có cân nặng $\geq 32,6$ kg nên dùng liều hàng ngày là 1 viên nén 0,5 mg hoặc 10 mL (0,5 mg) dung dịch uống, cùng hoặc không cùng với thức ăn. Trẻ em có cân nặng $< 32,6$ kg nên sử dụng dung dịch uống.

Thời gian điều trị ở trẻ em

Chưa rõ về thời gian điều trị tối ưu. Theo hướng dẫn thực hành nhi khoa hiện hành, có thể xem xét việc ngưng điều trị như sau:

- Ở trẻ em dương tính với HBeAg, nên điều trị ít nhất 12 tháng sau khi không còn AND HBV và sau khi có hiện tượng chuyển đảo huyết thanh HBeAg (HBeAg biến mất và xuất hiện kháng thể kháng HBe ở 2 mẫu huyết thanh liên tiếp cách nhau ít nhất 3-6 tháng) hoặc sau khi có hiện tượng chuyển đảo huyết thanh HBs hoặc trong trường hợp không có tác dụng điều trị. Nên theo dõi ALT và ADN HBV trong huyết thanh thường xuyên sau khi ngưng điều trị.
- Ở trẻ em âm tính với HBeAg, nên điều trị đến khi chuyển đổi huyết thanh HBs hoặc trường hợp không có hiệu quả điều trị.

Dược động học ở trẻ em bị 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 hoặc chủng tộc.

Suy thận: Sự đào thải entecavir giảm khi độ thanh thải creatinin giảm. Cần chỉnh liều ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 50mL/phút, bao gồm bệnh nhân thâm phân máu hoặc thâm phân phức mạc liên tục ngoại trú (CAPD). Khuyến cáo giảm liều hàng ngày khi sử dụng dung dịch uống entecavir, như chi tiết trong bảng. Để thay thế, trong trường hợp không có sẵn dung dịch uống, có thể điều chỉnh liều bằng cách tăng khoảng cách liều, cũng được trình bày trong bảng. Các điều chỉnh liều lượng được đề xuất dựa trên phép ngoại suy của dữ liệu hạn chế, và tính an toàn và hiệu quả của chúng chưa được đánh giá lâm sàng. Do đó, nên theo dõi chặt chẽ đáp ứng virus học.

Độ thanh thải creatinin (mL/phút)	Liều viên nén entecavir*	
	Bệnh nhân chưa từng dùng nucleosid	Bệnh nhân mất bù hoặc đề kháng với lamivudin
≥ 50	0,5 mg x 1 lần/ngày	1 mg x 1 lần/ngày
30 - 49	0,25 mg x 1 lần/ngày* hoặc 0,5 mg mỗi 48 giờ	0,5 mg x 1 lần/ngày
10 - 29	0,15 mg x 1 lần/ngày* hoặc 0,5 mg mỗi 72 giờ	0,3 mg x 1 lần/ngày* hoặc 0,5 mg mỗi 48 giờ
< 10 Thâm phân máu hoặc CAPD**	0,05 mg x 1 lần/ngày* hoặc 0,5 mg mỗi 5-7 ngày	0,1 mg x 1 lần/ngày* hoặc 0,5 mg mỗi 72 giờ

* Liều < 0,5 mg, khuyến cáo dùng dung dịch uống entecavir.

** Vào những ngày thâm phân máu, dùng entecavir sau khi thâm phân máu.

Suy gan: Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan.

Cách dùng

Dùng thuốc bằng đường uống.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với entecavir hoặc với bất kỳ tá dược nào của thuốc.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Suy thận

Khuyến cáo điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận. Các điều chỉnh liều lượng được đề xuất dựa trên phép ngoại suy của dữ liệu hạn chế, và tính an toàn và hiệu quả của chúng chưa được đánh giá lâm sàng. Do đó, nên theo dõi chặt chẽ đáp ứng virus học.

Viêm gan kịch phát

Các đợt kịch phát tự phát của viêm gan B mạn tính thì tương đối thường gặp và đặc trưng bởi tăng ALT huyết thanh thoáng qua. Sau khi bắt đầu điều trị bằng thuốc kháng virus, ALT huyết thanh có thể tăng ở một số bệnh nhân do nồng độ ADN HBV huyết thanh giảm. Các đợt kịch phát ở một số bệnh nhân điều trị bằng entecavir có thời gian khởi phát trung bình từ 4-5 tuần. Ở những bệnh nhân mắc bệnh gan còn bù, ALT huyết thanh tăng thường không đi kèm với tăng bilirubin huyết thanh hoặc mất bù gan. Người mắc bệnh gan tiến triển hoặc xơ gan có nguy cơ cao bị mất bù gan sau đợt kịch phát gan, do đó cần theo dõi chặt chẽ bệnh nhân trong quá trình điều trị.

Đã có báo cáo về các đợt kịch phát cấp của viêm gan ở bệnh nhân ngưng điều trị viêm gan B. Các đợt kịch phát sau điều trị thường kèm theo sự tăng ADN HBV và đa số dường như là tự khỏi. Tuy nhiên, các đợt kịch phát nặng, bao gồm tử vong, đã được báo cáo.

Trong số các bệnh nhân chưa từng dùng nucleosid điều trị bằng entecavir, các đợt kịch phát sau điều trị có thời gian khởi phát trung bình từ 23-24 tuần, và hầu hết đã được báo cáo ở những bệnh nhân có HBeAg âm tính. Nên theo dõi chức năng gan cả về mặt lâm sàng và xét nghiệm trong các khoảng thời gian lặp lại trong ít nhất 6 tháng sau khi ngưng điều trị viêm gan B. Nếu cần, việc tái điều trị viêm gan B cần được đảm bảo.

Bệnh nhân mắc bệnh gan mất bù

Ở các bệnh nhân mắc bệnh gan mất bù, đã quan sát thấy có tỷ lệ bị tác dụng không mong muốn nghiêm trọng về gan cao hơn, đặc biệt ở những người có mắc bệnh Child-Turcotte-Pugh (CTP) nhóm C, so với bệnh nhân có chức năng gan còn bù. Ngoài ra, bệnh nhân suy gan mất bù có thể có nguy cơ cao bị nhiễm acid lactic và các tác dụng không mong muốn đặc biệt trên thận như hội chứng gan thận. Do đó, cần theo dõi chặt chẽ các thông số trên lâm sàng và xét nghiệm ở nhóm đối tượng này.

Nhiễm acid lactic và bệnh gan to kèm nhiễm mỡ nặng

Tần suất nhiễm acid lactic (trong trường hợp không thiếu oxy máu), đôi khi gây tử vong, thường liên quan đến gan to và gan nhiễm mỡ nặng, đã được báo cáo khi sử dụng các chất tương tự nucleosid. Do entecavir là một chất tương tự nucleosid nên không thể loại trừ nguy cơ này. Nên ngưng điều trị bằng các thuốc tương tự nucleosid khi nồng độ aminotransferase tăng nhanh chóng, bệnh gan to tiến triển hoặc nhiễm acid/nhiễm toan chuyển hóa không rõ nguyên nhân xảy ra. Các triệu chứng tiêu hóa lành tính, như buồn nôn, nôn mửa và đau bụng, có thể là biểu hiện của sự phát triển nhiễm acid lactic. Trong các trường hợp nặng, đôi khi gây tử vong, có liên quan đến viêm tụy, suy gan/gan nhiễm mỡ, suy thận và nồng độ lactat trong huyết thanh cao. Cần thận trọng khi kê đơn các thuốc tương tự nucleosid cho bất kỳ bệnh nhân nào (đặc biệt là phụ nữ béo phì) có bệnh gan to, viêm gan hoặc các yếu tố nguy cơ chưa rõ khác của bệnh gan. Nên theo dõi chặt chẽ những bệnh nhân này.

Để phân biệt giữa sự tăng nồng độ aminotransferase do đáp ứng điều trị với sự tăng liên quan đến nhiễm acid lactic, các bác sĩ cần đảm bảo rằng những thay đổi ALT có kèm theo những cải thiện khác trong xét nghiệm bệnh viêm gan B mạn tính.

Sự đề kháng và các thận trọng đặc biệt cho bệnh nhân đề kháng lamivudin

Các đột biến trong polymerase HBV mã hoá các thay thế đề kháng lamivudin có thể dẫn đến sự xuất hiện tiếp theo của những thay thế thứ cấp, kể cả những người có liên quan với đề kháng entecavir. Trong một số ít bệnh nhân đề kháng lamivudin, các thay thế liên quan đề kháng entecavir tại dư lượng rtT184, rtS202 hoặc rtM250 đã xuất hiện từ ban đầu. Các bệnh nhân có HBV đề kháng lamivudin có nguy cơ phát triển đề kháng entecavir tiếp theo cao hơn các bệnh nhân không đề kháng lamivudin. Khả năng tích lũy của sự xuất hiện đề kháng kiểu gen entecavir sau 1, 2, 3, 4 và 5 năm điều trị trong các nghiên cứu đề kháng lamivudin lần lượt là 6%, 15%, 36%, 47% và 51%. Nên theo dõi thường xuyên sự đáp ứng virus trong số những người đề kháng lamivudin và cần thực hiện các thử nghiệm đề kháng thích hợp. Ở bệnh nhân có đáp ứng virus dưới mức tối ưu sau 24 tuần điều trị với entecavir, nên xem xét thay đổi điều trị. Khi bắt đầu điều trị cho các bệnh nhân có tiền sử ghi nhận có HBV đề kháng lamivudin, cần ưu tiên xem xét sử dụng kết hợp entecavir với một thuốc kháng virus thứ hai (không có đề kháng chéo với cả lamivudin và entecavir) hơn là dùng đơn trị liệu bằng entecavir.

Đã có HBV đề kháng lamivudin kèm với tăng nguy cơ đề kháng entecavir (khi dùng tiếp theo) không phụ thuộc vào mức độ của bệnh gan; ở các bệnh nhân mắc bệnh gan mất bù, sự bùng phát virus có thể liên quan đến các biến chứng lâm sàng nghiêm trọng của bệnh gan có sẵn. Do đó, ở các bệnh nhân có cả bệnh gan mất bù và HBV đề kháng lamivudin, cần ưu tiên xem xét sử dụng kết hợp entecavir với một thuốc kháng virus thứ hai (không có đề kháng chéo với cả lamivudin và entecavir) hơn là dùng đơn trị liệu bằng entecavir.

Trẻ em

Đã quan sát thấy ở trẻ em ban đầu có ADN HBV > 8,0 log₁₀ IU/mL có tỷ lệ đáp ứng virus thấp hơn (ADN HBV < 50 IU/mL). Chỉ nên dùng entecavir ở những bệnh nhân này khi lợi ích tiềm năng hơn hẳn nguy cơ tiềm ẩn đối với trẻ (như đề kháng). Vì một số trẻ em có thể cần điều trị viêm gan B mạn tính thể hoạt động dài hạn hoặc thậm chí suốt đời, cần xem xét đến tác động của entecavir đến các lựa chọn điều trị trong tương lai.

Bệnh nhân ghép gan

Cần đánh giá chức năng thận cẩn thận trước và trong khi điều trị với entecavir cho người ghép gan có dùng thuốc cyclosporin hoặc tacrolimus.

Đồng nhiễm viêm gan C hoặc D

Không có số liệu về hiệu quả của entecavir ở những bệnh nhân đồng nhiễm virus viêm gan C hoặc D.

Bệnh nhân đồng nhiễm virus (HIV)/HBV không được điều trị đồng thời bằng thuốc kháng retrovirus

Entecavir chưa được đánh giá ở các bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HBV không dùng đồng thời thuốc điều trị HIV hiệu quả. Sự xuất hiện đề kháng HIV đã được quan sát thấy khi sử dụng entecavir để điều trị bệnh viêm gan B mạn tính ở bệnh nhân nhiễm HIV không được điều trị bằng thuốc kháng retrovirus hoạt tính cao (HAART). Do đó, không nên dùng entecavir cho các bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HBV mà không được điều trị bằng thuốc kháng retrovirus hoạt tính cao. Entecavir chưa được nghiên cứu dùng trong điều trị nhiễm HIV và không khuyến cáo sử dụng cho bệnh này.

Bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HBV được điều trị đồng thời bằng thuốc kháng retro virus:

Entecavir đã được nghiên cứu ở 68 người lớn đồng nhiễm HIV/HBV có dùng thuốc kháng retrovirus hoạt tính cao chứa lamivudin. Không có dữ liệu về hiệu quả của entecavir ở những bệnh nhân đồng nhiễm HIV có HBeAg âm tính. Có rất ít dữ liệu về bệnh nhân đồng nhiễm HIV có số lượng tế bào CD4 thấp (< 200 tế bào/mm³).

Chung

Bệnh nhân cần được khuyến cáo rằng việc điều trị bằng entecavir chưa được chứng minh là làm giảm nguy cơ lây truyền HBV và do đó vẫn phải thực hiện các biện pháp phòng ngừa thích hợp.

Lactose

Do sản phẩm này có chứa lactose, vì vậy bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này. Có sẵn dạng dung dịch uống entecavir không chứa lactose cho những bệnh nhân này.

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

Phụ nữ có khả năng mang thai

Chưa biết các nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi đang phát triển, phụ nữ có khả năng mang thai cần sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả

Phụ nữ có thai

Chưa có đầy đủ dữ liệu về việc sử dụng entecavir cho phụ nữ có thai. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy có độc tính sinh sản khi dùng liều cao. Chưa biết các nguy cơ tiềm ẩn đối với con người. Không nên dùng thuốc trong thai kỳ trừ khi thật cần thiết. Chưa có dữ liệu về ảnh hưởng của entecavir trên sự lây truyền HBV từ mẹ sang trẻ sơ sinh. Do đó, cần sử dụng các biện pháp can thiệp thích hợp để phòng ngừa cho trẻ sơ sinh nhiễm HBV.

Phụ nữ cho con bú

Chưa biết rõ entecavir có bài tiết trong sữa mẹ hay không. Dữ liệu về độc tính trên động vật đã cho thấy có sự bài tiết entecavir vào sữa. Không thể loại trừ nguy cơ đối với trẻ sơ sinh, cần phải ngưng cho con bú khi đang điều trị bằng entecavir.

Khả năng sinh sản

Các nghiên cứu độc tính trên động vật dùng entecavir không cho thấy bằng chứng về khả năng sinh sản bị suy giảm.

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

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

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Tương tác

Do entecavir được bài tiết chủ yếu qua thận nên khi dùng chung với các thuốc làm suy giảm chức năng thận hoặc các thuốc 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 lamivudin, adefovir dipivoxil và tenofovir disoproxil fumarat, tác dụng của việc dùng chung entecavir với các thuốc được bài tiết qua thận hoặc ảnh hưởng đến chức năng thận chưa được đánh giá. Cần theo dõi chặt chẽ các tác dụng không mong muốn khi dùng entecavir cùng lúc với những thuốc này.

Chưa quan sát thấy tương tác dược động học giữa entecavir và lamivudin, adefovir hoặc tenofovir.

Entecavir không phải là cơ chất, chất cảm ứng hay chất ức chế enzym cytochrom P450 (CYP450). Do đó, các tương tác thuốc qua trung gian bởi CYP450 không xảy ra với entecavir.

Trẻ em

Các nghiên cứu tương tác chỉ được thực hiện ở người lớn.

Tương kỵ

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

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tóm tắt hồ sơ an toàn

Trong các nghiên cứu lâm sàng ở bệnh nhân có bệnh gan còn bù, các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất ở bất kỳ mức độ nghiêm trọng nào có thể liên quan đến entecavir là nhức đầu (9%), mệt mỏi (6%), chóng mặt (4%) và buồn nôn (3%). Các đợt kịch phát của viêm gan trong và sau khi ngưng điều trị bằng entecavir cũng đã được báo cáo.

Bảng danh sách các tác dụng không mong muốn

Đánh giá các tác dụng không mong muốn dựa trên kinh nghiệm từ giám sát sau khi đưa ra thị trường và bốn nghiên cứu lâm sàng, trong đó 1720 bệnh nhân nhiễm viêm gan B mạn tính và

bệnh gan còn bù được điều trị mù đôi với entecavir (n = 862) hoặc lamivudin (n = 858) cho đến 107 tuần. Trong các nghiên cứu này, hồ sơ an toàn, bao gồm cả các bất thường trong phòng thí nghiệm, có thể so sánh với entecavir 0,5 mg mỗi ngày (679 bệnh nhân HBeAg dương tính hoặc âm tính chưa dùng nucleosid được điều trị trong thời gian trung bình là 53 tuần), entecavir 1 mg mỗi ngày (183 bệnh nhân đề kháng lamivudin được điều trị trung bình là 69 tuần) và lamivudin. Các tác dụng không mong muốn được xem là có thể liên quan đến việc điều trị với bằng entecavir được liệt kê theo phân loại hệ thống cơ quan. Tần suất được định nghĩa là rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$). Trong mỗi nhóm tần suất, tác dụng không mong muốn được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

<i>Rối loạn hệ miễn dịch:</i>	<u>Hiếm gặp</u> : Phản ứng kiểu phản vệ
<i>Rối loạn tâm thần:</i>	<u>Thường gặp</u> : Mất ngủ
<i>Rối loạn hệ thần kinh:</i>	<u>Thường gặp</u> : nhức đầu, chóng mặt, buồn ngủ
<i>Rối loạn tiêu hóa:</i>	<u>Thường gặp</u> : Nôn mửa, tiêu chảy, buồn nôn, khó tiêu
<i>Rối loạn gan mật:</i>	<u>Thường gặp</u> : Tăng các transaminase
<i>Rối loạn da và mô dưới da:</i>	<u>Ít gặp</u> : Phát ban, rụng tóc
<i>Rối loạn toàn thân và tình trạng tại nơi dùng thuốc:</i>	<u>Thường gặp</u> : Mệt mỏi

Các trường hợp nhiễm acid lactic đã được báo cáo, thường gắn liền với bệnh gan mất bù, bệnh nghiêm trọng khác hoặc phơi nhiễm thuốc.

Điều trị sau 48 tuần: Tiếp tục điều trị với entecavir trong thời gian trung bình là 96 tuần không thể hiện bất kỳ tín hiệu an toàn mới nào.

Mô tả các tác dụng không mong muốn được chọn

Bất thường xét nghiệm trong phòng thí nghiệm

Trong các nghiên cứu lâm sàng với bệnh nhân chưa dùng nucleosid, 5% bệnh nhân tăng ALT > 3 lần so với ban đầu, và < 1% bệnh nhân tăng ALT > 2 lần so với ban đầu cùng với tổng bilirubin > 2 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN) và > 2 lần ban đầu. Nồng độ albumin < 2,5 g/dL xảy ra ở < 1% bệnh nhân, nồng độ amylase > 3 lần ban đầu ở 2% bệnh nhân, mức lipase > 3 lần ban đầu ở 11% bệnh nhân và tiểu cầu < 50.000/mm³ ở < 1% bệnh nhân.

Trong các nghiên cứu lâm sàng với bệnh nhân đề kháng lamivudin, 4% bệnh nhân tăng ALT > 3 lần ban đầu, và < 1% bệnh nhân tăng ALT > 2 lần ban đầu cùng với bilirubin toàn phần > 2 lần ULN và > 2 lần ban đầu. Mức amylase > 3 lần ban đầu xảy ra ở 2% bệnh nhân, mức lipase > 3 lần ban đầu ở 18% bệnh nhân và tiểu cầu < 50.000/mm³ ở < 1% bệnh nhân.

Đợt kịch phát trong khi điều trị

Trong các nghiên cứu với bệnh nhân chưa dùng nucleosid, 2% bệnh nhân điều trị bằng entecavir và 4% bệnh nhân điều trị bằng lamivudin tăng ALT > 10 lần ULN và > 2 lần ban đầu. Trong các nghiên cứu với bệnh nhân đề kháng lamivudin, 2% bệnh nhân điều trị bằng entecavir và 11% bệnh nhân điều trị bằng lamivudin tăng ALT > 10 lần ULN và > 2 lần ban đầu. Trong số những bệnh nhân được điều trị bằng entecavir, tăng ALT khi điều trị có thời gian khởi phát trung bình là 4-5 tuần, thường sẽ hết khi tiếp tục điều trị, và đa số các trường hợp có liên quan đến việc giảm tải lượng virus $\geq 2 \log_{10}/\text{mL}$ trước hoặc cùng lúc với sự tăng ALT. Khuyến cáo theo dõi chức năng gan định kỳ trong quá trình điều trị.

Đợt kịch phát sau khi ngưng điều trị

Các đợt kịch phát cấp của viêm gan đã được báo cáo ở bệnh nhân ngưng điều trị bằng thuốc kháng virus viêm gan B, kể cả điều trị bằng entecavir. Trong các nghiên cứu ở bệnh nhân chưa dùng nucleosid, 6% bệnh nhân điều trị bằng entecavir và 10% bệnh nhân điều trị bằng lamivudin bị tăng ALT (> 10 lần ULN và > 2 lần so với tham chiếu [tối thiểu của lần đo ban đầu hoặc kết thúc liệu cuối cùng]) trong quá trình theo dõi sau điều trị. Trong số những bệnh nhân chưa dùng nucleosid được điều trị bằng entecavir, tăng ALT có thời gian khởi phát trung bình là 23-24 tuần, và 86% (24/28) trường hợp tăng ALT xảy ra ở bệnh nhân có HBeAg âm tính. Trong các nghiên cứu trên bệnh nhân đề kháng lamivudin, với chỉ một số ít bệnh nhân được theo dõi, 11% bệnh nhân điều trị bằng entecavir và không có bệnh nhân điều trị lamivudin nào tăng ALT trong quá trình theo dõi sau điều trị.

Trong các thử nghiệm lâm sàng, ngưng điều trị bằng entecavir nếu bệnh nhân đạt được đáp ứng đã dự kiến. Nếu ngưng điều trị mà không liên quan đến đáp ứng điều trị, tỷ lệ bùng phát ALT sau điều trị có thể cao hơn.

Trẻ em

Tính an toàn của entecavir ở trẻ em từ 2 đến < 18 tuổi dựa trên hai thử nghiệm lâm sàng trên các đối tượng nhiễm HBV mạn tính; một thử nghiệm được động học pha 2 (nghiên cứu 028) và một thử nghiệm pha 3 (nghiên cứu 189). Những thử nghiệm này cung cấp kinh nghiệm trên 195 đối tượng chưa từng điều trị bằng nucleosid có HBeAg dương tính được điều trị bằng entecavir trong thời gian trung bình là 99 tuần. Các phản ứng không mong muốn quan sát được ở trẻ em được điều trị bằng entecavir phù hợp với những phản ứng quan sát được trong các thử nghiệm lâm sàng của entecavir ở người lớn, ngoại trừ trường hợp sau ở trẻ em:

- Tác dụng không mong muốn rất thường gặp: giảm bạch cầu trung tính.

Các nhóm dân số đặc biệt khác

Kinh nghiệm ở bệnh nhân mắc bệnh gan mất bù: Hồ sơ an toàn của entecavir ở bệnh nhân mắc bệnh gan mất bù được đánh giá trong một nghiên cứu so sánh ngẫu nhiên nhãn mở, trong đó bệnh nhân được điều trị bằng entecavir 1 mg/ngày (n = 102) hoặc adefovir dipivoxil 10 mg/ngày (n = 89) (nghiên cứu 048). Liên quan đến các phản ứng không mong muốn được ghi trong phần **Bảng danh sách các tác dụng không mong muốn**, đã quan sát thấy một tác dụng không mong muốn bổ sung [giảm bicarbonat trong máu (2%)] ở những bệnh nhân được điều trị bằng entecavir đến tuần 48. Tỷ lệ tử vong tích lũy trên nghiên cứu là 23% (23/102), và nguyên nhân tử vong thường liên quan đến gan, như đã dự đoán ở nhóm đối tượng này. Tỷ lệ tích lũy trên nghiên cứu của ung thư biểu mô tế bào gan (HCC) là 12% (12/102). Các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng thường liên quan đến gan, với tần suất tích lũy trong nghiên cứu là 69%. Những bệnh nhân có điểm CTP ban đầu cao thì có nguy cơ bị các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng cao hơn.

Các bất thường xét nghiệm trong phòng thí nghiệm: Đến tuần 48, trong số bệnh nhân được điều trị bằng entecavir bị bệnh gan mất bù, không có bệnh nhân nào tăng ALT cả > 10 lần ULN và > 2 lần ban đầu, và 1% bệnh nhân tăng ALT > 2 lần ban đầu cùng với tổng bilirubin > 2 lần ULN và > 2 lần ban đầu. Nồng độ albumin < 2,5 g/dL xảy ra ở 30% bệnh nhân, nồng độ lipase > 3 lần ban đầu ở 10% bệnh nhân và tiểu cầu < 50.000/mm³ ở 20% bệnh nhân.

Kinh nghiệm ở bệnh nhân đồng nhiễm HIV: Hồ sơ an toàn của entecavir ở một số ít bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HBV trong phác đồ HAART (thuốc kháng retrovirus hoạt tính cao) chứa lamivudin tương tự như hồ sơ an toàn ở bệnh nhân chỉ nhiễm HBV.

Giới tính/tuổi: Không có sự khác biệt rõ ràng trong hồ sơ an toàn của entecavir đối với giới tính ($\approx 25\%$ phụ nữ trong các thử nghiệm lâm sàng) hoặc tuổi ($\approx 5\%$ bệnh nhân > 65 tuổi).

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Có ít kinh nghiệm về quá liều entecavir được báo cáo ở bệnh nhân. Các đối tượng khỏe mạnh dùng tới 20 mg/ngày lên đến 14 ngày và liều duy nhất lên đến 40 mg không có tác dụng không mong muốn bất ngờ. Nếu xảy ra quá liều, bệnh nhân phải được theo dõi các dấu hiệu độc tính và được điều trị hỗ trợ chuẩn khi cần thiết.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc kháng virus toàn thân, nucleosid và nucleotid ức chế enzym phiên mã ngược.

Mã ATC: J05AF10

Cơ chế tác dụng

Entecavir là một chất tương tự guanosin nucleosid có hoạt tính kháng polymerase HBV, được phosphoryl hóa thành dạng triphosphat có hoạt tính, với thời gian bán thải trong nội bào khoảng 15 giờ. Do cạnh tranh với các cơ chất tự nhiên deoxyguanosin triphosphat, về mặt chức năng entecavir triphosphat (entecavir TP) có tác dụng ức chế 3 tác động của polymerase của virus: (1) tạo đoạn mồi cho polymerase HBV, (2) phiên mã ngược chuỗi ADN âm tính từ mRNA tiền gen và (3) tổng hợp chuỗi dương tính ADN của HBV. Entecavir TP có giá trị K_i đối với ADN polymerase của HBV là $0,0012 \mu\text{M}$. Entecavir TP là chất ức chế yếu ADN polymerase α , β và δ của tế bào với các trị số K_i từ 18 - 40 μM . Ngoài ra, sự phơi nhiễm liều cao với entecavir không gây ra tác dụng không mong muốn liên quan đến polymerase γ hoặc sự tổng hợp DNA ty lạp thể trong các tế bào HepG2 ($K_i > 160 \mu\text{M}$).

Hoạt tính kháng virus

Entecavir ức chế sự tổng hợp ADN HBV (giảm 50%, EC_{50}) ở nồng độ $0,004 \mu\text{M}$ trong các tế bào HepG2 bị nhiễm HBV thể hoang dại ở người. Giá trị EC_{50} trung bình của entecavir kháng LVDr HBV (rtL180M và rtM204V) là $0,026 \mu\text{M}$ (khoảng $0,010-0,059 \mu\text{M}$). Các virus tái tổ hợp mã hóa thay thế đề kháng adefovir ở rtN236T hoặc rtA181V vẫn hoàn toàn nhạy cảm với entecavir.

Một phân tích về hoạt tính ức chế virus của entecavir chống lại các chủng phân lập HIV-1 trên lâm sàng và trong phòng thí nghiệm sử dụng một loạt các tế bào và điều kiện thử nghiệm khác nhau cho thấy các giá trị EC_{50} thay đổi từ $0,026$ đến $> 10 \mu\text{M}$; các giá trị EC_{50} thấp hơn đã được quan sát thấy khi giảm nồng độ virus dùng trong thử nghiệm. Trong nuôi cấy tế bào, entecavir được lựa chọn thay cho M184I ở các nồng độ μmol hằng định tác dụng ức chế của entecavir ở các nồng độ cao. Các biến thể HIV có chứa đột biến M184V cho thấy mất sự nhạy cảm với entecavir.

Trong các thử nghiệm tổ hợp HBV trong nuôi cấy tế bào, abacavir, didanosin, lamivudin, stavudin, tenofovir hoặc zidovudin không đối kháng với hoạt tính kháng HBV của entecavir trên một phạm vi nồng độ rộng. Trong các thử nghiệm kháng virus HIV, entecavir ở các nồng độ μmol không đối kháng với hoạt tính kháng HIV trong nuôi cấy tế bào của 6 thuốc ức chế enzym phiên mã ngược nucleotid này hoặc emtricitabin.

Đề kháng trong nuôi cấy tế bào

So với virus HBV, LVDr thể hoang dại chứa các đột biến rtM204V và rtL180M trong enzym phiên mã ngược cho thấy tính nhạy cảm với entecavir giảm 8 lần. Việc kết hợp bổ sung acid amin ETVr thay đổi rtT184, rtS202 hoặc rtM250 làm giảm tính nhạy cảm với entecavir trong

nuôi cấy tế bào. Các đột biến được quan sát thấy ở các chủng 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 đến 741 lần so với virus thể hoang dại. Các chủng đề kháng lamivudin chứa rtL180M cộng với rtM204V kết hợp với thay thế acid amin rtA181C làm giảm 16 đến 122 lần tính nhạy cảm kiểu hình với entecavir. Sự đột biến ETVr tại dư lượng rtT184, rtS202 và rtM250 riêng lẻ chỉ có ảnh hưởng khiêm tốn đến tính nhạy cảm với entecavir, và không quan sát thấy khi không có sự thay đổi LVDr trong hơn 1000 mẫu bệnh nhân được xác định trình tự. Sự đề kháng được thể hiện qua trung gian giảm gắn kết của chất ức chế với enzym phiên mã ngược của HBV đã biến đổi, và HBV kháng thuốc biểu hiện sự giảm khả năng sao chép trong nuôi cấy tế bào.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Entecavir được hấp thu nhanh chóng với nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được từ 0,5-1,5 giờ. Chưa xác định sinh khả dụng tuyệt đối. Dựa trên sự bài tiết qua nước tiểu của thuốc dạng không đổi, sinh khả dụng được ước tính tối thiểu là 70%. Có sự tăng các giá trị C_{max} và AUC tỷ lệ theo liều dùng khi dùng đa liều từ 0,1-1 mg. Trạng thái ổn định đạt được từ 6-10 ngày sau khi dùng thuốc mỗi ngày một lần với sự tích lũy khoảng 2 lần. Với liều 0,5 mg có C_{max} và C_{min} ở trạng thái ổn định lần lượt là 4,2 và 0,3 ng/mL và với liều 1 mg thì C_{max} và C_{min} tương ứng là 8,2 và 0,5 ng/mL. Viên nén và dung dịch uống là tương đương ở những người khỏe mạnh; vì vậy, có thể sử dụng cả 2 dạng để thay thế cho nhau.

Sử dụng 0,5 mg entecavir cùng với một bữa ăn chuẩn nhiều chất béo (945 kcal, 54,6 g chất béo) hoặc một bữa ăn nhẹ (379 kcal, 8,2 g chất béo) cho thấy chậm hấp thu một ít (1-1,5 giờ lúc no so với 0,75 giờ lúc đói), C_{max} bị giảm 44-46% và AUC bị giảm 18-20%. Sự giảm C_{max} và AUC khi dùng cùng với thức ăn không được xem là ảnh hưởng trên lâm sàng ở bệnh nhân chưa từng dùng thuốc thuộc nhóm tương tự nucleosid, nhưng có thể ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị ở các bệnh nhân đề kháng lamivudin.

Phân bố

Thể tích phân bố ước tính của entecavir nhiều hơn tổng lượng nước trong cơ thể. Khoảng 13% gắn kết với protein huyết thanh người trên *in vitro*.

Chuyển hóa

Entecavir không phải là một cơ chất, chất ức chế hoặc chất cảm ứng của hệ enzym CYP450. Sau khi dùng ^{14}C -entecavir, không thấy có chất chuyển hóa dạng oxy hóa hoặc acetyl hóa và thấy có một lượng nhỏ các chất chuyển hóa của giai đoạn II, các chất liên hợp glucuronid và sulfat.

Thải trừ

Entecavir được thải trừ chủ yếu qua thận cùng với lượng thuốc dạng không đổi thu hồi được trong nước tiểu ở trạng thái ổn định là khoảng 75% liều dùng. Độ thanh thải của thận không phụ thuộc vào liều lượng trong khoảng 360 - 471 mL/phút, điều này cho thấy entecavir trải qua hai quá trình lọc ở cầu thận và bài tiết qua ống thận. Sau khi đạt mức đỉnh, nồng độ entecavir trong huyết tương giảm theo hàm số mũ với thời gian bán thải cuối cùng khoảng 128 - 149 giờ. Chỉ số tích lũy thuốc ghi nhận được khoảng gấp đôi khi dùng liều 1 lần/ngày, điều này ám chỉ rằng thời gian bán thải tích lũy thực sự là khoảng 24 giờ.

Suy gan

Các thông số dược động học ở các bệnh nhân suy gan trung bình hoặc nặng là tương tự như những người có chức năng gan bình thường.

Suy thận

Sự thanh thải entecavir giảm theo độ thanh thải creatinin. Với thời gian thâm phân máu 4 giờ loại được khoảng 13% liều dùng và loại được 0,3% khi thâm phân phúc mạc liên tục ngoại trú (CAPD). Dược động học của entecavir sau liều đơn 1 mg ở những bệnh nhân không bị nhiễm viêm gan loại B mạn tính được thể hiện trong bảng dưới đây:

	Độ thanh thải creatinin ban đầu (mL/phút)				Nặng và cân thâm phân máu (n = 6)	Nặng và cân CAPD (n = 4)
	Không suy thận > 80 (n = 6)	Nhẹ > 50; ≤ 80 (n = 6)	Trung bình 30-50 (n = 6)	Nặng 20-< 30 (n = 6)		
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·giờ/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)

Sau ghép gan

Sự phơi nhiễm entecavir ở bệnh nhân ghép gan nhiễm HBV dùng một liều ổn định cyclosporin A hay tacrolimus (n=9) gấp khoảng 2 lần sự phơi nhiễm ở người khỏe mạnh có chức năng thận bình thường. Sự thay đổi chức năng thận cũng góp phần vào việc tăng mức phơi nhiễm entecavir ở những bệnh nhân này.

Giới tính

AUC ở phụ nữ cao hơn ở nam giới 14%, do sự khác biệt về chức năng thận và cân nặng. Sau khi điều chỉnh những khác biệt về độ thanh thải creatinin và trọng lượng cơ thể, không có sự khác biệt về phơi nhiễm giữa các đối tượng nam và nữ.

Người cao tuổi

Ảnh hưởng của tuổi lên dược động học của entecavir được đánh giá so sánh người cao tuổi trong độ tuổi 65-83 (tuổi trung bình của nữ là 69 tuổi, nam là 74 tuổi) với người trẻ trong độ tuổi 20-40 (tuổi trung bình của nữ là 29 tuổi, nam là 25 tuổi). AUC ở người cao tuổi cao hơn 29% so với người trẻ, chủ yếu do sự khác biệt về chức năng thận và cân nặng. Sau khi điều chỉnh sự khác biệt về độ thanh thải creatinin và trọng lượng cơ thể, người cao tuổi có AUC cao hơn 12,5% so với người trẻ. Phân tích dược động học dân số bao gồm bệnh nhân trong độ tuổi 16-75 cho thấy tuổi không ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của entecavir.

Chủng tộc

Phân tích dược động học dân số xác định chủng tộc không ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của entecavir. Tuy nhiên, kết luận chỉ có thể được rút ra cho các nhóm người da trắng và châu Á vì có quá ít đối tượng trong các nhóm khác.

Trẻ em

Dược 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 dùng nucleosid từ 2 đến < 18 tuổi bị bệnh gan còn bù. Mức độ phơi nhiễm với entecavir ở những đối tượng chưa từng dùng nucleosid khi dùng liều 1 lần/ngày của entecavir 0,015 mg/kg cho đến liều tối đa 0,5 mg là tương tự như mức độ phơi nhiễm đạt được ở người lớn dùng liều 0,5 mg x 1 lần/ngày. C_{max} , AUC (0-24) và C_{min} ở những đối tượng này lần lượt là 6,31 ng/mL, 18,33 ng·giờ/mL và 0,28 ng/mL.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 03 vi x 10 viên.

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

Điều kiện bảo quản: Bảo quản không quá 30°C.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn: TCCS

16. TÊN, ĐỊA CHỈ CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

ZYDUS LIFESCIENCES LIMITED

Kundaim Industrial Estate, Plot No. 203-213, Kundaim, Goa - 403 115, Ấn Độ.

