



Rx - Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Suvetavir 0.5 mg

(Viên nén bao phim Entecavir 0.5 mg)

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Đề xa tầm tay trẻ em.

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần hoạt chất:

Entecavir monohydrat tương đương entecavir 0,5 mg

Thành phần tá dược: Lactose monohydrat, povidon, crospovidon, cellulose vi tinh thể, magnesi stearat, màu trắng Opadry 13B58802

Thành phần màu trắng Opadry 13B58802: Hypromellose, titan dioxit, polyethylen glycol 400, polysorbat 80.

2. DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim.

Mô tả dạng bào chế:

Viên nén bao phim màu trắng đến trắng ngà, hình tam giác, được dập nổi “RL1” trên một mặt, mặt còn lại trơn.

3. CHỈ ĐỊNH

Entecavir được chỉ định để điều trị nhiễm virus viêm gan B (HBV) mạn tính ở người lớn trong các trường hợp:

- bị bệnh gan còn bù có bằng chứng về hoạt động sao chép của virus, có sự tăng cao kéo dài alanin aminotransferase (ALT) trong huyết thanh và có biểu hiện viêm và/hoặc xơ hóa về mặt mô học.
- bệnh gan mất bù.

Đối với cả bệnh gan còn bù và bệnh gan mất bù, chỉ định này được dựa trên dữ liệu thử nghiệm lâm sàng ở những bệnh nhân nhiễm HBV có HBeAg dương tính, HBeAg âm tính và chưa từng điều trị bằng nucleosid. Đối với bệnh nhân viêm gan B đề kháng với lamivudin, xem **Cách dùng, liều dùng, Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Dược lực học.**

Thuốc cũng được chỉ định để điều trị nhiễm HBV mạn tính ở trẻ em từ 2 đến < 18 tuổi chưa từng điều trị bằng nucleosid mắc bệnh gan còn bù và có bằng chứng về hoạt động sao

chép của virus, tăng dai dẳng ALT trong huyết thanh và có biểu hiện bị viêm và/hoặc xơ hóa từ trung bình đến nặng về mặt mô học.

4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Việc điều trị nên được khởi đầu bởi một bác sỹ có kinh nghiệm trong kiểm soát viêm gan B mạn tính.

Liều lượng khuyến cáo

Bệnh gan còn bù

- *Bệnh nhân chưa từng sử dụng nucleosid*: Liều lượng khuyến cáo ở người lớn là 0,5 mg, một lần mỗi ngày, kèm hoặc không kèm thức ăn.
- *Bệnh nhân đề kháng với lamivudin (có bằng chứng của nhiễm virus máu trong khi đang điều trị bằng lamivudin hoặc khi có sự hiện diện của các đột biến đề kháng lamivudin (LVDr))*: Liều khuyến cáo ở người lớn là 1 mg 1 lần mỗi ngày, phải uống khi bụng đói (hơn 2 giờ trước và hơn 2 giờ sau khi ăn). Khi có sự hiện diện của đột biến LVDr, việc sử dụng kết hợp entecavir với một thuốc kháng virus thứ hai (mà không đề kháng chéo với lamivudin hoặc entecavir) nên được ưu tiên xem xét hơn so với entecavir đơn trị liệu.

Bệnh gan mất bù

Liều khuyến cáo ở bệnh nhân người lớn bị bệnh gan mất bù là 1 mg 1 lần mỗi ngày, phải sử dụng khi bụng đói (hơn 2 giờ trước hoặc hơn 2 giờ sau khi ăn). Đối với những bệnh nhân viêm gan B đề kháng với lamivudin, xem mục **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc** và **Dược lực học**.

Thời gian điều trị

Chưa rõ thời gian điều trị tối ưu. Việc ngừng điều trị có thể được cân nhắc như sau:

- Ở những bệnh nhân người lớn dương tính với HBeAg, việc điều trị nên được thực hiện ít nhất cho đến 12 tháng sau khi đạt chuyển đổi huyết thanh HBe (mất HBeAg và mất HBV DNA kèm phát hiện kháng thể anti-HBe trong 2 mẫu huyết thanh liên tiếp cách nhau ít nhất 3 – 6 tháng) hoặc cho đến khi chuyển đổi huyết thanh HBs hoặc mất hiệu quả điều trị.
 - Ở những bệnh nhân người lớn âm tính với HBeAg, việc điều trị nên được thực hiện ít nhất cho đến chuyển đổi huyết thanh HBs hoặc có bằng chứng của mất hiệu quả điều trị. Khi điều trị kéo dài hơn 2 năm, việc thường xuyên tái đánh giá được khuyến cáo để xác nhận rằng việc tiếp tục điều trị với thuốc đã chọn vẫn còn phù hợp với bệnh nhân.
- Ở những bệnh nhân bị xơ gan hoặc bệnh gan mất bù, không khuyến cáo ngừng điều trị.

Trẻ em

Quyết định điều trị cho trẻ em cần được dựa trên việc xem xét cẩn thận các nhu cầu của từng bệnh nhân và tham khảo các hướng dẫn điều trị hiện hành cho trẻ em, bao gồm các



giá trị của thông tin ban đầu về mô học. Lợi ích của việc ức chế virus dài hạn bằng cách điều trị liên tục phải được cân nhắc so với nguy cơ khi điều trị kéo dài, bao gồm sự xuất hiện của virus viêm gan B kháng thuốc.

ALT huyết thanh phải tăng cao kéo dài ít nhất 6 tháng trước khi điều trị cho những bệnh nhi bị bệnh gan còn bù do viêm gan B mạn tính có HBeAg dương tính và ít nhất 12 tháng ở các bệnh nhân có HBeAg âm tính.

Đối với trẻ em có cân nặng ít nhất 32,6 kg, nên dùng liều hàng ngày là 1 viên 0,5 mg mỗi ngày, kèm hoặc không kèm với thức ăn.

Đối với trẻ em có thể trọng dưới 32,6 kg, nên chọn dùng loại dung dịch uống.

Thời gian dùng thuốc cho trẻ em

Thời gian dùng thuốc tối ưu chưa được xác định. Theo hướng dẫn thực hành nhi khoa hiện hành, việc ngưng điều trị có thể được xem xét như sau:

+ Ở những trẻ em có HBeAg dương tính, nên dùng thuốc ít nhất 12 tháng sau khi đạt được HBV DNA ở mức không thể phát hiện được và chuyển đổi huyết thanh HBV DNA và HBeAg (mất HBeAg và phát hiện kháng thể anti-HBe trên 2 mẫu huyết thanh liên tục cách nhau ít nhất 3 – 6 tháng) hoặc cho đến khi có chuyển đổi huyết thanh HBs hoặc bị mất hiệu quả điều trị. Nồng độ ALT và HBV DNA huyết thanh cần được theo dõi thường xuyên sau khi ngưng thuốc.

+ Ở những trẻ em có HBeAg âm tính, cần điều trị cho đến khi có chuyển đổi huyết thanh HBs hoặc có bằng chứng bị mất hiệu quả điều trị.

Dược động học ở trẻ em bị suy thận và suy gan chưa được nghiên cứu.

Người cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều lượng theo tuổi. Liều cần được điều chỉnh tùy 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: độ thanh thải của entecavir giảm khi độ thanh thải creatinin giảm. Việc điều chỉnh liều lượng được khuyến cáo đối với những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 50 ml/phút, kể cả những bệnh nhân đang được thẩm phân máu hay thẩm phân phúc mạc liên tục ngoại trú (CAPD) theo bảng sau:

Độ thanh thải creatinin (mL/phút)	Liều dùng entecavir *	
	Bệnh nhân chưa từng dùng nucleosid	Bệnh nhân kháng lamivudin hoặc bệnh gan mất bù
≥ 50	0,5 mg, ngày 1 lần	1 mg, ngày 1 lần
30 - 49	0,25 mg, ngày 1 lần * Hoặc 0,5 mg, mỗi 48 giờ	0,5 mg, ngày 1 lần
10 - 29	0,15 mg, ngày 1 lần * Hoặc 0,5 mg, mỗi 72 giờ	0,3 mg, ngày 1 lần * Hoặc 0,5 mg, mỗi 48 giờ
< 10	0,05 mg, ngày 1 lần *	0,1 mg, ngày 1 lần *

Độ thanh thải creatinin (mL/phút)	Liều dùng entecavir *	
	Bệnh nhân chưa từng dùng nucleosid	Bệnh nhân kháng lamivudin hoặc bệnh gan mất bù
Lọc máu hoặc CAPD **	Hoặc 0,5 mg mỗi 5 - 7 ngày	Hoặc 0,5 mg, mỗi 72 giờ

* Đối với liều < 0,5 mg, khuyến cáo sử dụng dung dịch uống.

** Trong ngày thẩm phân máu, cần dùng entecavir sau khi đã thẩm phân máu.

CAPD = thẩm phân phúc mạc liên tục ngoại trú.

Cách dùng: Sử dụng đường uống.

Bệnh nhân nên uống entecavir khi bụng đói (cách ít nhất là 2 giờ sau khi ăn và 2 giờ trước bữa ăn kế tiếp)

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định đối với những bệnh nhân có tiền sử quá mẫn cảm với entecavir hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Suy thận: Việc điều chỉnh liều được khuyến cáo đối với những bệnh nhân bị suy thận. Việc điều chỉnh liều được dựa trên ngoại suy từ các dữ liệu còn hạn chế, tính an toàn và hiệu quả của việc điều chỉnh liều chưa được đánh giá về lâm sàng. Do đó, phải theo dõi chặt chẽ đáp ứng về virus học.

Bùng phát viêm gan: Bùng phát tự phát viêm gan B mạn tính tương đối thường gặp và được đặc trưng bởi tăng thoáng qua ALT huyết thanh. Sau khi bắt đầu liệu pháp kháng virus, ALT huyết thanh có thể tăng lên ở một số bệnh nhân do nồng độ HBV DNA huyết thanh giảm xuống. Trong số những bệnh nhân được điều trị bằng entecavir, đợt bùng phát khi đang điều trị có thời gian khởi phát trung vị là 4 – 5 tuần. Ở những bệnh nhân có bệnh gan còn bù, gia tăng ALT huyết thanh thường không đi kèm với tăng nồng độ bilirubin huyết thanh hoặc bệnh gan mất bù. Những bệnh nhân bị bệnh gan tiến triển hoặc xơ gan có nguy cơ mắc bệnh gan mất bù cao hơn sau cơn bùng phát viêm gan, và do đó nên được theo dõi chặt chẽ trong quá trình điều trị.

Bùng phát cấp viêm gan cũng đã được báo cáo ở những bệnh nhân đã ngừng điều trị viêm gan B. Bùng phát sau điều trị thường liên quan đến tăng HBV DNA và phần lớn là tự giới hạn. Tuy nhiên, bùng phát trầm trọng, bao gồm tử vong, đã được báo cáo.

Trong số những bệnh nhân chưa từng điều trị bằng nucleosid và được điều trị bằng entecavir, các cơn bùng phát sau điều trị có thời gian trung vị đến khi khởi phát là 23-24 tuần, và hầu hết được báo cáo ở những bệnh nhân âm tính với HBeAg. Chức năng gan nên được theo dõi định kỳ ít nhất mỗi 6 tháng sau khi ngừng thuốc điều trị viêm gan B cả về lâm sàng và xét nghiệm. Nếu phù hợp, có thể quay trở lại với thuốc điều trị viêm gan B.



Những bệnh nhân mắc bệnh gan mất bù: tỷ lệ xảy ra các biến cố ngoại ý nghiêm trọng trên gan (bất kể nguyên nhân) ở những bệnh nhân mắc bệnh gan mất bù, đặc biệt là ở những bệnh nhân thuộc nhóm Child-Turcotte-Pugh (CTP) C, cao hơn so với tỷ lệ ở bệnh nhân có chức năng gan còn bù. Ngoài ra, bệnh nhân bị bệnh gan mất bù có thể có nguy cơ bị nhiễm toan acid lactic và các biến cố ngoại ý cụ thể ở thận như hội chứng gan thận cao hơn. Do đó, các thông số lâm sàng và xét nghiệm cần được theo dõi chặt chẽ ở nhóm bệnh nhân này.

Nhiễm toan acid lactic và gan to trầm trọng kèm nhiễm mỡ: sự xuất hiện nhiễm toan acid lactic (không thiếu oxy máu), đôi khi gây tử vong, thường có liên quan đến gan to trầm trọng và gan nhiễm mỡ, đã được báo cáo khi sử dụng các thuốc tương tự nucleosid. Vì entecavir là một thuốc tương tự nucleosid nên không thể loại trừ nguy cơ này.

Nên ngừng điều trị bằng các thuốc tương tự nucleosid khi nồng độ aminotransferase tăng nhanh, gan to tiến triển hoặc nhiễm toan chuyển hóa/ acid lactic không rõ nguyên nhân. Các triệu chứng tiêu hóa lành tính, chẳng hạn như buồn nôn, nôn và đau bụng, có thể là dấu hiệu của nhiễm toan lactic. 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 huyết thanh cao hơn. Cần thận trọng khi kê đơn thuốc tương tự nucleosid cho bất kỳ bệnh nhân nào (đặc biệt là phụ nữ béo phì) bị bệnh gan to, viêm gan hoặc có các yếu tố nguy cơ đã biết khác của bệnh gan. Những bệnh nhân này cần được theo dõi chặt chẽ.

Để phân biệt giữa tăng aminotransferase do đáp ứng với điều trị và tăng do nhiễm toan acid lactic, bác sĩ phải đảm bảo rằng những thay đổi về ALT có liên quan đến sự cải thiện trong các chỉ dấu xét nghiệm khác của bệnh viêm gan B mạn tính.

Đề kháng và biện pháp phòng ngừa cụ thể cho những bệnh nhân đề kháng với lamivudin: những đột biến ở polymerase HBV mã hóa cho các đột biến thay thế đề kháng lamivudin có thể dẫn đến sự xuất hiện của các đột biến thay thế thứ cấp, bao gồm cả những thay thế liên quan đến tình trạng đề kháng entecavir (ETV_r). Trong một tỷ lệ nhỏ bệnh nhân kháng lamivudin, các đột biến thay thế ETV_r rtT184, rtS202 hoặc rtM250 còn sót lại đã hiện diện tại thời điểm ban đầu. Bệnh nhân nhiễm HBV đề kháng lamivudin có nguy cơ phát triển tình trạng đề kháng entecavir sau đó cao hơn so với những bệnh nhân không đề kháng lamivudin. Xác suất tích lũy của đề kháng entecavir về kiểu gen xuất hiện sau 1, 2, 3, 4 và 5 năm điều trị trong nghiên cứu về sự đề kháng lamivudin lần lượt là 6%, 15%, 36%, 47% và 51%. Đáp ứng về virus học cần được theo dõi thường xuyên trong quần thể đề kháng lamivudin và cần thực hiện các xét nghiệm kháng thuốc thích hợp. Ở những bệnh nhân có kết quả đáp ứng về virus học dưới mức tối ưu sau 24 tuần điều trị bằng entecavir, nên xem xét thay đổi điều trị. Khi bắt đầu điều trị ở những bệnh nhân có tiền sử mắc HBV đề kháng lamivudin, việc sử dụng kết hợp entecavir với một thuốc kháng virus thứ hai

(không có tình trạng kháng chéo với lamivudin hoặc entecavir) nên được ưu tiên xem xét hơn so với đơn trị liệu bằng entecavir.

HBV đề kháng lamivudin từ trước có liên quan đến tăng nguy cơ đề kháng entecavir sau đó bất kể mức độ bệnh gan; ở những bệnh nhân mắc bệnh gan mất bù, bùng phát virus có thể liên quan đến các biến chứng lâm sàng nghiêm trọng của bệnh nền ở gan. Vì vậy, ở những bệnh nhân mắc cả bệnh gan mất bù và HBV đề kháng lamivudin, việc sử dụng kết hợp entecavir với một thuốc kháng virus thứ hai (không đề kháng chéo với lamivudin hoặc entecavir) nên được ưu tiên xem xét hơn so với đơn trị liệu bằng entecavir.

Trẻ em: Tỷ lệ đáp ứng về virus học thấp hơn (HBV DNA < 50 IU/ml) được ghi nhận ở những bệnh nhân trẻ em với HBV DNA $\geq 8,0 \log_{10}$ IU/ml. Entecavir chỉ nên được sử dụng ở những bệnh nhân này khi lợi ích đem lại vượt trội so với nguy cơ có thể xảy ra đối với trẻ em (như đề kháng thuốc). Do có thể cần kiểm soát viêm gan B mạn tính thể hoạt động trong thời gian dài hoặc thậm chí cả đời ở một số bệnh nhân trẻ em, cần xem xét ảnh hưởng của entecavir đối với các lựa chọn điều trị trong tương lai.

Bệnh nhân ghép gan: Chức năng thận cần phải được đánh giá cẩn thận trước và trong khi điều trị bằng entecavir ở những người nhận gan ghép đang sử dụng cyclosporin hoặc tacrolimus.

Đồng nhiễm viêm gan C hoặc D: Hiện chưa có dữ liệu về hiệu quả điều trị của entecavir ở những bệnh nhân đồng nhiễm virus viêm gan C hoặc D.

Những bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HBV không sử dụng thuốc kháng virus đồng thời: Entecavir chưa được đánh giá ở những bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HBV không được nhận đồng thời thuốc điều trị HIV hiệu quả. Xuất hiện đề kháng HIV đã được ghi nhận khi entecavir được sử dụng để điều trị nhiễm viêm gan B mạn tính ở những bệnh nhân nhiễm HIV không được nhận thuốc kháng retrovirus hoạt tính cao (HAART). Do đó, không nên sử dụng thuốc có chứa entecavir cho những bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HBV mà chưa được nhận HAART. Entecavir chưa được nghiên cứu để điều trị nhiễm HIV và không được khuyến cáo cho mục đích này.

Những bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HBV nhận thuốc kháng virus đồng thời: Entecavir đã được nghiên cứu trên 68 người lớn đồng nhiễm HIV/HBV được nhận thuốc HAART chứa lamivudin. Chưa có dữ liệu về hiệu quả của entecavir ở những bệnh nhân âm tính với HBeAg đồng nhiễm HIV. Dữ liệu trên những bệnh nhân đồng nhiễm HIV có lượng CD4 thấp (< 200 tế bào/mm³) còn hạn chế.

Chung: Bệnh nhân nên được khuyến khích rằng entecavir chưa được chứng minh là làm giảm nguy cơ lây truyền HBV và do đó nên phòng ngừa phù hợp.

Lactose: Thuốc có chứa lactose. Những bệnh nhân có bệnh di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase toàn phần hoặc rối loạn hấp thu glucose-galactose không nên sử dụng thuốc này.

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

Phụ nữ có khả năng mang thai: Chưa rõ nguy cơ đối với sự phát triển của thai, phụ nữ có khả năng mang thai nên sử dụng các biện pháp tránh thai có hiệu quả.

Phụ nữ có thai: Hiện chưa có đủ dữ liệu từ việc sử dụng entecavir ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu ở động vật cho thấy độc tính trên hệ sinh sản ở liều cao. Chưa rõ nguy cơ trên người. Không nên sử dụng entecavir trong thai kỳ trừ khi thật sự cần thiết. Hiện không có dữ liệu về hiệu quả của entecavir trên sự lây truyền HBV từ người mẹ sang trẻ sơ sinh. Do đó, nên can thiệp phù hợp để ngăn ngừa mắc HBV ở trẻ sơ sinh.

Phụ nữ cho con bú: hiện chưa rõ liệu entecavir có được bài tiết vào sữa mẹ hay không. Dữ liệu có sẵn về độc tính trên động vật đã cho thấy sự bài tiết entecavir vào sữa. Không thể loại trừ nguy cơ đối với trẻ sơ sinh. Nên ngừng cho con bú trong khi điều trị với entecavir.

Khả năng sinh sản: các nghiên cứu độc tính trên động vật sử dụng entecavir không cho thấy bằng chứng của suy giảm khả năng sinh sản.

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

Chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng của thuốc trên 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 suy giảm khả năng lái xe và vận hành máy móc.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ THUỐC

Tương tác

Vì entecavir được đào thải chủ yếu qua thận nên việc dùng chung entecavir với các thuốc làm suy giảm chức năng thận hoặc với các thuốc cạnh tranh đào thải chủ động ở ống thận có thể làm gia tăng nồng độ trong huyết thanh của entecavir hoặc của các thuốc được dùng chung. Ngoài lamivudin, adefovir dipivoxil hoặc tenofovir disoproxil fumarat, ảnh hưởng của việc dùng đồng thời entecavir với các thuốc được đào thải qua thận hoặc có ảnh hưởng đến chức năng thận hiện chưa được đánh giá. Những bệnh nhân này nên được theo dõi chặt chẽ về các phản ứng ngoại ý của thuốc khi entecavir được dùng chung với các loại thuốc này.

Không có ghi nhận nào về tương tác dược động học giữa entecavir và lamivudin, adefovir hoặc tenofovir.

Entecavir không phải là một cơ chất, chất cảm ứng hoặc chất ức chế enzym cytochrom P450 (CYP450). Vì vậy các tương tác thuốc qua trung gian CYP450 không chắc xảy ra với entecavir.

Đối tượng trẻ em

Các nghiên cứu tương tác thuốc 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 những bệnh nhân mắc bệnh gan còn bù, các phản ứng bất lợi thường gặp nhất ở bất kỳ mức độ nghiêm trọng nào với ít nhất một mối liên hệ với entecavir là đau đầu (9%), mệt mỏi (6%), chóng mặt (4%) và buồn nôn (3%). Các đợt bùng phát viêm gan trong khi điều trị và sau khi ngừng điều trị bằng entecavir cũng đã được báo cáo.

Bảng danh sách các phản ứng ngoại ý

Việc đánh giá các phản ứng ngoại ý được dựa trên kinh nghiệm giám sát hậu mại và 4 nghiên cứu lâm sàng, trong đó 1.720 bệnh nhân bị nhiễm virus viêm gan B mạn tính và mắc bệnh gan còn bù được điều trị với entecavir (n=862) hoặc lamivudin (n=858) đã được làm mù đôi cho đến 107 tuần. Trong các nghiên cứu này, hồ sơ an toàn, bao gồm cả những bất thường về xét nghiệm là tương đương giữa entecavir 0,5 mg/ngày (679 bệnh nhân có HBeAg dương tính hoặc âm tính, chưa từng điều trị bằng nucleosid, trung vị thời gian điều trị là 53 tuần), entecavir 1 mg/ngày (183 bệnh nhân đề kháng với lamivudin được điều trị với trung vị thời gian điều trị là 69 tuần), và lamivudin.

Các phản ứng ngoại ý ít nhất là có thể liên quan đến việc điều trị bằng entecavir được liệt kê theo hệ 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 $<1/1.000$), rất hiếm gặp ($<1/10.000$). Trong mỗi nhóm tần suất, các tác dụng không mong muốn được trình bày theo mức độ nghiêm trọng giảm dần.

<i>Rối loạn hệ miễn dịch</i>	hiếm gặp: phản ứng dạng phản vệ
<i>Rối loạn tâm thần</i>	thường gặp: mất ngủ
<i>Rối loạn hệ thần kinh</i>	thường gặp: đau đầu, chóng mặt, buồn ngủ
<i>Rối loạn tiêu hóa</i>	thường gặp: nôn, tiêu chảy, buồn nôn, khó tiêu
<i>Rối loạn gan mật</i>	thường gặp: tăng transaminase

Rối loạn da và mô dưới da

ít gặp: phát ban, rụng tóc

Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ

thường gặp: mệt mỏi

Các trường hợp nhiễm toan acid lactic đã được báo cáo, thường đi kèm với bệnh gan mất bù, các tình trạng nghiêm trọng khác hoặc phơi nhiễm với thuốc.

Điều trị trên 48 tuần: tiếp tục điều trị bằng entecavir với trung vị thời gian điều trị là 96 tuần không cho thấy bất kỳ dấu hiệu mới nào về tính an toàn.

Mô tả các phản ứng ngoại ý được chọn

Bất thường về xét nghiệm:

Trong các nghiên cứu lâm sàng trên những bệnh nhân chưa từng điều trị bằng nucleosid, 5% bệnh nhân tăng ALT > 3 lần so với mức ban đầu và < 1% có tăng ALT > 2 lần so với mức ban đầu cùng với bilirubin toàn phần > 2 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN) và > 2 lần so với mức ban đầu. Nồng độ albumin < 2,5 g/dl xảy ra ở < 1% bệnh nhân, nồng độ amylase > 3 lần so với mức ban đầu ở 2% bệnh nhân, nồng độ lipase > 3 lần so với mức ban đầu ở 11% bệnh nhân và số lượng tiểu cầu < 50.000/mm³ ở < 1% bệnh nhân.

Trong các nghiên cứu lâm sàng trên những bệnh nhân đề kháng với lamivudin, 4% bệnh nhân tăng ALT > 3 lần so với mức ban đầu và < 1% bệnh nhân tăng ALT > 2 lần so với mức ban đầu cùng với bilirubin toàn phần > 2 lần giới hạn trên của mức bình thường và > 2 lần so với mức ban đầu. Nồng độ amylase > 3 lần so với mức ban đầu xảy ra ở 2% bệnh nhân, nồng độ lipase > 3 lần so với mức ban đầu ở 18% bệnh nhân và số lượng tiểu cầu < 50.000/mm³ ở < 1% bệnh nhân.

Các đợt bùng phát trong khi điều trị:

Trong các nghiên cứu trên những bệnh nhân chưa từng điều trị bằng nucleosid, tăng ALT trong khi điều trị > 10 lần giới hạn trên của mức bình thường và > 2 lần so với ban đầu xảy ra ở 2% bệnh nhân được điều trị bằng entecavir so với 4% bệnh nhân được điều trị bằng lamivudin. Trong các nghiên cứu trên những bệnh nhân đề kháng với lamivudin, tăng ALT trong khi điều trị > 10 lần giới hạn trên của mức bình thường và > 2 lần so với ban đầu xảy ra ở 2% bệnh nhân được điều trị bằng entecavir so với 11% bệnh nhân được điều trị bằng lamivudin. Trong số những bệnh nhân được điều trị bằng entecavir, tăng ALT trong khi điều trị có thời gian khởi phát trung vị là 4-5 tuần, thường hồi phục khi tiếp tục điều trị và trong phần lớn trường hợp có đi kèm với giảm tải lượng virus $\geq 2\log_{10}/\text{ml}$ xảy ra trước hoặc đồng thời với tăng ALT. Khuyến cáo nên theo dõi định kỳ chức năng gan trong khi điều trị.

Các đợt bùng phát sau khi ngừng điều trị:

Các đợt cấp của viêm gan đã được báo cáo ở những bệnh nhân đã ngừng thuốc kháng virus viêm gan B, bao gồm cả entecavir. Trong các nghiên cứu ở những bệnh nhân chưa từng điều trị bằng nucleosid, 6% bệnh nhân được điều trị bằng entecavir và 10% bệnh nhân được điều trị bằng lamivudin đã tăng ALT (> 10 lần giới hạn trên của mức bình thường và > 2 lần so với giá trị tham chiếu [kết quả đo tối thiểu lúc ban đầu hoặc lần đo cuối cùng khi kết thúc điều trị]) trong thời gian theo dõi sau điều trị. Ở những bệnh nhân được điều trị bằng entecavir và chưa từng sử dụng nucleosid, tăng ALT có thời gian khởi phát trung vị là 23 – 24 tuần, và 86% bệnh nhân tăng ALT xảy ra ở những bệnh nhân HBeAg âm tính. Trong các nghiên cứu ở những bệnh nhân đề kháng lamivudin, chỉ có một số lượng bệnh nhân hạn chế được theo dõi, 11% bệnh nhân được điều trị bằng entecavir và không có bệnh nhân nào được điều trị bằng lamivudin phát sinh tăng ALT trong thời gian theo dõi sau điều trị.

Trong các thử nghiệm lâm sàng, việc điều trị bằng entecavir được ngừng lại khi bệnh nhân đã đạt được một đáp ứng đã xác định trước. Nếu ngừng điều trị mà không liên quan đến đáp ứng điều trị, tỷ lệ bùng phát ALT sau khi điều trị có thể cao hơn.

Bệnh nhân nhi

Tính an toàn của entecavir ở những bệnh nhân nhi từ 2 đến < 18 tuổi được dựa trên 2 nghiên cứu lâm sàng ở những đối tượng nhiễm HBV mạn tính; một thử nghiệm được động học pha 2 (nghiên cứu 028) và một nghiên cứu pha 3 (nghiên cứu 189). Những thử nghiệm này cung cấp kinh nghiệm ở 195 đối tượng chưa từng được điều trị bằng nucleosid và dương tính với HBeAg, đã được điều trị bằng entecavir với trung vị thời gian điều trị là 99 tuần. Các phản ứng ngoại ý được ghi nhận ở những bệnh nhân nhi được nhận entecavir phù hợp với kết quả được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng của entecavir trên người lớn, ngoại trừ phản ứng ngoại ý sau ở bệnh nhân nhi:

- các phản ứng ngoại ý rất thường gặp: giảm bạch cầu trung tính.

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt khác

Kinh nghiệm ở bệnh nhân bị bệnh gan mất bù:

Tính an toàn của entecavir ở những bệnh nhân bị bệnh gan mất bù đã được đánh giá trong một nghiên cứu so sánh, phân bố ngẫu nhiên, nhãn mở, trong đó bệnh nhân được điều trị bằng entecavir 1 mg/ngày (n=102) hoặc adefovir 10 mg/ngày (n=89) (nghiên cứu 048). Liên quan đến các phản ứng bất lợi được ghi nhận trong Bảng danh sách các phản ứng ngoại ý, một phản ứng bất lợi bổ sung [giảm bicarbonat máu (2%)] đã được ghi nhận ở những bệnh nhân được điều trị bằng entecavir đến tuần thứ 48. Tỷ lệ tử vong tích lũy trong khi nghiên cứu là 23% và nguyên nhân tử vong thường liên quan đến gan, như đã được dự kiến ở nhóm bệnh nhân này. Tỷ lệ ung thư biểu mô tế bào gan (HCC) tích lũy trong khi nghiên cứu là 12%. Các biến cố ngoại ý nghiêm trọng thường liên quan đến gan với tần

suất tích lũy trong khi nghiên cứu là 69%. Những bệnh nhân có điểm Child-Turcotte-Pugh (CTP) ban đầu cao có nguy cơ phát sinh các biến cố ngoại ý nghiêm trọng cao hơn.

Bất thường về xét nghiệm:

Đến tuần thứ 48, trong số những bệnh nhân được điều trị bằng entecavir bị bệnh gan mất bù, không có bệnh nhân nào tăng cả ALT > 10 lần giới hạn trên của mức bình thường và > 2 lần so với mức ban đầu và 1% bệnh nhân có tăng ALT > 2 lần so với mức ban đầu cùng với nồng độ bilirubin toàn phần > 2 lần giới hạn trên của mức bình thường và > 2 lần so với mức ban đầu. Nồng độ albumin < 2,5 g/dl xảy ra ở 30% bệnh nhân, nồng độ lipase > 3 lần so với ban đầu ở 10% bệnh nhân và số lượng tiểu cầu < 50.000/mm³ ở 20% bệnh nhân.

Kinh nghiệm ở những bệnh nhân đồng nhiễm virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV):

Hồ sơ về tính an toàn ở entecavir trên số lượng bệnh nhân còn hạn chế nhiễm đồng thời HIV/HBV khi đang dùng chế độ điều trị HAART (liệu pháp kháng retrovirus hoạt tính cao) chứa lamivudin tương tự với hồ sơ về tính an toàn ở những bệnh nhân chỉ nhiễm HBV.

Giới tính/ tuổi:

Không có sự khác biệt rõ rệt về hồ sơ an toàn của entecavir theo giới tính (~25% phụ nữ trong các thử nghiệm lâm sàng) hoặc tuổi (~5% bệnh nhân > 65 tuổi).

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

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Kinh nghiệm quá liều entecavir ở bệnh nhân còn hạn chế. Những đối tượng khỏe mạnh đã nhận liều entecavir đến 20 mg/ngày trong 14 ngày hoặc liều đơn entecavir đến 40 mg đã báo cáo không dẫn đến tác dụng không mong muốn ngoài dự đoán nào. Nếu xảy ra quá liều, bệnh nhân phải được theo dõi biểu hiện của ngộ độc, và nếu cần thì phải áp dụng phương pháp điều trị hỗ trợ chuẩn.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm điều trị: thuốc kháng virus tác dụng toàn thân, chất ức chế enzyme sao chép ngược nhóm nucleosid và nucleotid.

Mã ATC: J05AF10

Cơ chế tác dụng

Entecavir là một chất tương tự guanosin nucleosid có hoạt tính kháng HBV polymerase, được phosphoryl hóa hiệu quả thành dạng triphosphat có hoạt tính với thời gian bán thải trong tế bào là 15 giờ. Do cạnh tranh với cơ chất tự nhiên deoxyguanosin triphosphat, nên về mặt chức năng entecavir triphosphat ức chế được cả 3 hoạt tính của HBV polymerase:

- (1) cung cấp các base
- (2) Sao chép ngược chuỗi âm từ mRNA tiền gen
- (3) Tổng hợp chuỗi dương của HBV DNA

Entecavir triphosphat có hằng số ức chế (K_i) đối với DNA polymerase của HBV là $0,0012\mu\text{M}$. Entecavir triphosphat là chất ức chế yếu DNA polymerase α , β , and δ của tế bào với giá trị K_i là 18 đến $40\mu\text{M}$. Thêm vào đó, phơi nhiễm nhiều với entecavir không gây ra các tác dụng bất lợi trên sự tổng hợp DNA polymerase γ hoặc DNA của ty lạp thể ở các tế bào HepG2 ($K_i > 160\mu\text{M}$).

Hoạt tính kháng virus

Entecavir ức chế sự tổng hợp HBV DNA (giảm 50%, EC_{50}) ở nồng độ $0,004\mu\text{M}$ trong tế bào HepG2 truyền từ HBV tít hoang dại.

Giá trị trung vị của EC_{50} của entecavir chống lại HBV kháng lamivudin (rtL180M và rtM204V) là $0,026\mu\text{M}$ (dao động trong khoảng $0,010$ - $0,059\mu\text{M}$). Các virus tái tổ hợp mang đột biến thay thế đề kháng adefovir mã hóa ở rtN236T hoặc rtA181V vẫn nhạy cảm với entecavir.

Một phân tích về hoạt tính ức chế của entecavir chống lại một panel các chủng HIV-1 trong phòng thí nghiệm và trên lâm sàng sử dụng nhiều điều kiện thử nghiệm và tế bào cho các giá trị EC_{50} từ $0,025$ đến $> 10\mu\text{M}$; các giá trị EC_{50} thấp hơn đã được ghi nhận khi các nồng độ đã được làm giảm của virus được sử dụng trong thử nghiệm. Trong nuôi cấy tế bào, entecavir được chọn lọc đối với đột biến thay thế M184I ở nồng độ micromol, xác nhận áp lực ức chế ở các nồng độ entecavir cao. Các biến thể HIV chứa đột biến thay thế M184V bị mất tính nhạy cảm với entecavir.

Trong các thử nghiệm sử dụng thuốc kết hợp điều trị HBV trong nuôi cấy tế bào, abacavir, didanosin, lamivudin, stavudin, tenofovir hoặc zidovudin không đối kháng với hoạt tính kháng HBV của entecavir trong khoảng nồng độ rộng. Trong các thử nghiệm kháng virus HIV, entecavir ở các nồng độ micromol không đối kháng với hoạt tính kháng HIV trong nuôi cấy tế bào của 6 NRTI này hoặc emtricitabin.

Đề kháng trong nuôi cấy tế bào: liên quan đến HBV hoang dại, các virus đề kháng lamivudin mang các đột biến thay thế rtM204V và rtL180M tại enzym sao chép ngược giảm tính nhạy cảm đối với entecavir 8 lần. Kết hợp với các thay đổi acid amin đề kháng entecavir bổ sung, rtT184, rtS202 hoặc rtM250 làm giảm tính nhạy cảm với entecavir trong nuôi cấy tế bào. Các đột biến thay thế được ghi nhận ở các chủng phân lập từ lâm sàng (rtT184A, C, F, G, I, L, M hoặc S; rtS202 C, G hoặc I, và/hoặc rtM250I, L hoặc V) làm giảm tính nhạy cảm với entecavir từ 16 đến 741 lần so với virus hoang dại. Các chủng đề kháng lamivudin mang rtL180M và rtM204V kết hợp với các đột biến thay thế acid amin rtA181C làm giảm tính nhạy cảm về kiểu hình đối với entecavir từ 16 đến 122 lần. Bản thân các đột biến thay thế đề kháng entecavir ở rtT184, rtS202 và rtM250 chỉ có tác dụng vừa phải trên tính nhạy cảm với entecavir, và không được ghi nhận khi vắng mặt các đột biến thay thế đề kháng lamivudin trong hơn 1000 mẫu của bệnh nhân đã giải trình tự. Sự đề kháng được điều hòa bằng cách làm giảm sự gắn kết của chất ức chế với reverse

transcriptase HBV đã biến đổi, và HBV đề kháng thể hiện khả năng sao chép giảm trong nuôi cấy tế bào.

Kinh nghiệm lâm sàng: việc xác định lợi ích được dựa trên đáp ứng về mô học, virus học, sinh hóa và huyết thanh học sau 48 tuần điều trị trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng trên 1.633 người lớn bị nhiễm viêm gan B mạn tính, có bằng chứng về sự nhân lên của virus và bệnh gan còn bù. Tính an toàn và hiệu quả của entecavir cũng được đánh giá trong một thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với hoạt chất trên 191 bệnh nhân nhiễm HBV mắc bệnh gan mất bù và trong một thử nghiệm lâm sàng trên 68 bệnh nhân đồng nhiễm HBV và HIV.

Trong các nghiên cứu ở những bệnh nhân mắc bệnh gan còn bù, sự cải thiện về mặt mô học được xác định là giảm ≥ 2 điểm về điểm viêm hoại tử Knodell so với ban đầu và không tăng điểm xơ hóa Knodell. Đáp ứng của những bệnh nhân có điểm xơ hóa Knodell so với ban đầu là 4 (xơ gan) tương đương với các đáp ứng toàn bộ trên tất cả kết cục về hiệu quả (tất cả bệnh nhân đều có bệnh gan còn bù). Điểm viêm hoại tử Knodell ban đầu cao (> 10) có liên quan đến sự cải thiện mô học lớn hơn ở những bệnh nhân chưa từng dùng nucleosid. Mức ALT ban đầu $\geq 2 \times$ ULN và HBV DNA ban đầu $\leq 9,0 \log_{10}$ bản sao/ml đều liên quan đến tỷ lệ đáp ứng virus học cao hơn (HBV DNA ở tuần 48 < 400 bản sao/ml) ở những bệnh nhân dương tính với HBeAg chưa từng dùng nucleosid. Bất kể các đặc điểm ban đầu, phần lớn của bệnh nhân cho thấy có đáp ứng về mô học và virus học đối với thuốc điều trị.

Kinh nghiệm ở những bệnh nhân mắc bệnh gan còn bù chưa từng dùng nucleosid

Kết quả sau 48 tuần của nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi so sánh entecavir (ETV) với lamivudin (LVD) ở những bệnh nhân dương tính với HBeAg (022) và âm tính với HBeAg (027) được trình bày trong bảng.

	Bệnh nhân chưa từng dùng nucleosid			
	Dương tính với HBeAg (nghiên cứu 022)		Âm tính với HBeAg (nghiên cứu 027)	
	ETV 0,5 mg dùng 1 lần/ngày	LVD 100 mg dùng 1 lần/ngày	ETV 0,5 mg dùng 1 lần/ngày	LVD 100 mg dùng 1 lần/ngày
n	314 ^a	314 ^a	296 ^a	287 ^a
Cải thiện về mô học ^b	72%*	62%	70%*	61%
Cải thiện điểm xơ hóa Ishak	39%	35%	36%	38%
Điểm xơ hóa Ishak xấu đi	8%	10%	12%	15%

	Bệnh nhân chưa từng dùng nucleosid			
	Dương tính với HBeAg (nghiên cứu 022)		Âm tính với HBeAg (nghiên cứu 027)	
	ETV 0,5 mg dùng 1 lần/ngày	LVD 100 mg dùng 1 lần/ngày	ETV 0,5 mg dùng 1 lần/ngày	LVD 100 mg dùng 1 lần/ngày
n	354	355	325	313
Giảm tải lượng virus (bản sao log ₁₀ /ml) ^c	-6,86*	-5,39	-5,04*	-4,53
Không thể phát hiện được HBV DNA (< 300 bản sao/ml bằng phương pháp PCR) ^c	67%*	36%	90%*	72%
Bình thường hóa ALT (≤ 1 x ULN)	68%*	60%	78%*	71%
Chuyển đổi huyết thanh HBeAg	21%	18%		

*Giá trị p so với lamivudin < 0,05

^a những bệnh nhân có mô học ban đầu có thể đánh giá được (điểm viêm hoại tử Knodell ban đầu ≥ 2)

^b điểm kết thúc chính

^c Xét nghiệm Roche Cobas Amplicor PCR (Giới hạn định lượng dưới = 300 bản sao/ml)

Kinh nghiệm ở những bệnh nhân mắc bệnh gan còn bù đề kháng với lamivudin

Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi ở những bệnh nhân đề kháng với lamivudin dương tính với HBeAg (026), với 85% bệnh nhân có đột biến LVDr ở thời điểm ban đầu, những bệnh nhân dùng lamivudin khi bắt đầu nghiên cứu hoặc chuyển sang dùng entecavir 1 mg một lần mỗi ngày, không có giai đoạn nghỉ hay chồng chéo (n = 141), hoặc tiếp tục dùng lamivudin 100 mg một lần mỗi ngày (n = 145). Kết quả ở tuần thứ 48 được trình bày trong bảng.

	Đề kháng với lamivudin	
	Dương tính với HBeAg (nghiên cứu 026)	
	ETV 1,0 mg một lần mỗi ngày	LVD 100 mg một lần mỗi ngày
n	124 ^a	116 ^a
Cải thiện về mô học ^b	55%*	28%
Cải thiện điểm xơ hóa Ishak	34%*	16%
Điểm xơ hóa Ishak xấu đi	11%	26%
n	141	145
Giảm tải lượng virus (bản sao log ₁₀ /ml) ^c	-5,11*	-0,48
Không thể phát hiện được HBV DNA (< 300 bản sao/ml bằng phương pháp PCR) ^c	19%*	1%
Bình thường hóa ALT ($\leq 1 \times$ ULN)	61%*	15%
Chuyển đổi huyết thanh HBeAg	8%	3%

*Giá trị p so với lamivudin < 0,05

^a những bệnh nhân có mô học ban đầu có thể đánh giá được (điểm viêm hoại tử Knodell ban đầu ≥ 2)

^b điểm kết thúc chính

^c Xét nghiệm Roche Cobas Amplicor PCR (Giới hạn định lượng dưới = 300 bản sao/ml)

Kết quả trên 48 tuần điều trị

Ngừng điều trị khi đạt được các tiêu chí đáp ứng đã quy định trước ở tuần thứ 48 hoặc trong năm điều trị thứ hai. Tiêu chí đáp ứng là ức chế HBV về mặt virus học (HBV DNA < 0,7 MEq/ml bởi bDNA) và mất HBeAg (ở những bệnh nhân dương tính với HBeAg) hoặc ALT < 1,25 x ULN (ở những bệnh nhân âm tính với HBeAg). Bệnh nhân có đáp ứng được theo dõi thêm 24 tuần sau khi ngừng điều trị. Bệnh nhân đáp ứng tiêu chí về virus học nhưng không đáp ứng các tiêu chí về huyết thanh học hoặc sinh hóa tiếp tục việc điều trị đã được làm mù. Những bệnh nhân không có đáp ứng về virus học sẽ được đề nghị các thuốc điều trị thay thế.

Bệnh nhân chưa từng dùng nucleoside:

HBeAg dương tính (nghiên cứu 022): điều trị bằng entecavir tới 96 tuần (n = 354) dẫn đến tỷ lệ đáp ứng tích lũy 80% đối với HBV DNA bằng phương pháp PCR < 300 bản sao/ml, 87% đối với bình thường hóa ALT, 31% đối với chuyển đổi huyết thanh HBeAg và 2% đối với chuyển đổi huyết thanh HBsAg (5% đối với mất HBsAg). Đối với lamivudin (n = 355), tỷ lệ đáp ứng tích lũy đối với HBV là 39% đối với HBV DNA bằng phương pháp

PCR < 300 bản sao/ml, 79% đối với bình thường hóa ALT, 26% đối với chuyển đổi huyết thanh HBeAg và 2% đối với HBsAg chuyển đổi huyết thanh (3% đối với mất HBsAg).

Khi kết thúc dùng thuốc, trong số những bệnh nhân tiếp tục điều trị sau 52 tuần (trung bình là 96 tuần), 81% trong số 243 bệnh nhân được điều trị bằng entecavir và 39% trong số 164 bệnh nhân được điều trị bằng lamivudin có HBV DNA bằng phương pháp PCR < 300 bản sao/ml trong khi bình thường hóa ALT (< 1 x ULN) xảy ra ở 79% bệnh nhân điều trị bằng entecavir và 68% bệnh nhân điều trị bằng lamivudin.

HBeAg âm tính (nghiên cứu 027): điều trị bằng entecavir tới 96 tuần (n = 325) dẫn đến tỷ lệ đáp ứng tích lũy là 94% đối với HBV DNA bằng phương pháp PCR < 300 bản sao/ml và 89% đối với bình thường hóa ALT so với 77% đối với HBV DNA bằng phương pháp PCR < 300 bản sao/ml và 84% đối với bình thường hóa ALT ở những bệnh nhân điều trị bằng lamivudin (n = 313).

Đối với 26 bệnh nhân điều trị bằng entecavir và 28 bệnh nhân điều trị bằng lamivudin tiếp tục điều trị sau 52 tuần (trung vị 96 tuần), 96% bệnh nhân được điều trị bằng entecavir và 64% bệnh nhân được điều trị bằng lamivudin có HBV DNA bằng phương pháp PCR < 300 bản sao/ml khi kết thúc việc dùng thuốc. Sự bình thường hóa ALT (< 1 x ULN) xảy ra ở 27% số bệnh nhân được điều trị bằng entecavir và 21% số bệnh nhân được điều trị bằng lamivudin khi kết thúc việc dùng thuốc.

Đối với những bệnh nhân đáp ứng các tiêu chí đã được định nghĩa trong đề cương nghiên cứu, đáp ứng được duy trì trong suốt 24 tuần theo dõi sau điều trị ở 75% (83/111) người đáp ứng với entecavir so với 73% (68/93) người đáp ứng với lamivudin trong nghiên cứu 022 và 46% (131/286) người đáp ứng với entecavir so với 31% (79/253) người đáp ứng với lamivudin trong nghiên cứu 027. Đến 48 tuần theo dõi sau điều trị, một số lượng đáng kể bệnh nhân âm tính với HBeAg đã mất đáp ứng.

Kết quả sinh thiết gan: 57 bệnh nhân từ các nghiên cứu then chốt chưa từng sử dụng nucleosid 022 (HBeAg dương tính) và 027 (HBeAg âm tính) đã tham gia vào một nghiên cứu chuyển đổi dài hạn đánh giá về kết quả mô học dài hạn ở gan. Liều entecavir là 0,5 mg mỗi ngày trong các nghiên cứu then chốt (thời gian phơi nhiễm trung bình là 85 tuần) và 1 mg mỗi ngày trong nghiên cứu chuyển đổi (thời gian tiếp xúc trung bình là 177 tuần), và 51 bệnh nhân trong nghiên cứu chuyển đổi ban đầu cũng nhận được lamivudin (thời gian trung bình là 29 tuần). Trong số những bệnh nhân này, 55/57 (96%) có cải thiện mô học như được định nghĩa trước đó (xem ở trên) và 50/57 (88%) giảm ≥ 1 điểm trong điểm xơ hóa Ishak. Đối với những bệnh nhân có điểm xơ hóa Ishak ban đầu ≥ 2 , 25/43 (58%) có mức giảm ≥ 2 điểm. Tất cả (10/10) bệnh nhân bị xơ hóa hoặc xơ gan tiến triển ở thời điểm ban đầu (điểm xơ hóa Ishak là 4, 5 hoặc 6) giảm ≥ 1 điểm (mức giảm trung bình so với ban đầu là 1,5 điểm). Tại thời điểm sinh thiết dài hạn, tất cả bệnh nhân có HBV DNA < 300



bản sao/ml và 49/57 (86%) có ALT huyết thanh $\leq 1 \times \text{ULN}$. Tất cả 57 bệnh nhân đều dương tính với HBsAg.

Đề kháng với lamivudin

HBeAg dương tính (nghiên cứu 026): điều trị bằng entecavir tới 96 tuần (n = 141) dẫn đến tỷ lệ đáp ứng tích lũy 30% đối với HBV DNA bằng phương pháp PCR < 300 bản sao/ml, 85% đối với bình thường hóa ALT và 17% đối với chuyển đổi huyết thanh HBeAg.

Đối với 77 bệnh nhân tiếp tục điều trị bằng entecavir sau 52 tuần (trung vị 96 tuần), 40% bệnh nhân đạt HBV DNA bằng phương pháp PCR < 300 bản sao/ml và 81% đạt bình thường hóa ALT (< 1 x ULN) khi kết thúc dùng thuốc.

Độ tuổi / giới tính:

Không có sự khác biệt rõ ràng về hiệu quả của entecavir dựa trên giới tính ($\approx 25\%$ phụ nữ trong các thử nghiệm lâm sàng) hoặc độ tuổi ($\approx 5\%$ bệnh nhân > 65 tuổi).

Nghiên cứu theo dõi dài hạn

Nghiên cứu 080 là một nghiên cứu quan sát pha 4, phân bố ngẫu nhiên, nhãn mở, nhằm đánh giá rủi ro lâu dài của việc điều trị bằng entecavir (ETV, n=6.216) hoặc điều trị bằng (acid) nucleosid chuẩn khác để điều trị HBV (không phải ETV) (n=6.162) lên đến 10 năm ở những người bị nhiễm HBV mạn tính (CHB). Các kết cục lâm sàng chính được đánh giá trong nghiên cứu là các khối u ác tính toàn bộ (biến cố gộp của các khối u ác tính HCC và không HCC), sự tiến triển của HBV liên quan đến gan, các khối u ác tính không HCC, HCC và tử vong, bao gồm cả tử vong liên quan đến gan. Trong nghiên cứu này, ETV không liên quan đến việc tăng nguy cơ mắc các khối u ác tính so với việc sử dụng thuốc không phải ETV, như được đánh giá bằng điểm kết thúc gộp của của các khối u ác tính toàn bộ (ETV n=331, không-ETV n=337; HR=0,93 [0,8-1,1]), hoặc điểm kết thúc riêng lẻ của khối u ác tính không phải HCC (ETV n=95, không-ETV n=81; HR=1,1 [0,82-1,5]). Các biến cố được báo cáo về tiến triển bệnh HBV liên quan đến gan và HCC là tương đương ở cả nhóm ETV và không ETV. Bệnh ác tính thường gặp nhất ở cả nhóm ETV và không ETV là HCC sau bệnh lý ác tính ở tiêu hóa.

Đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân bệnh gan mất bù: trong nghiên cứu 048, 191 bệnh nhân nhiễm HBV mạn tính dương tính hoặc âm tính với HBeAg và có bằng chứng về bệnh gan mất bù, được định nghĩa là điểm CTP từ 7 trở lên, đã dùng entecavir 1 mg một lần mỗi ngày hoặc adefovir dipivoxil 10 mg một lần mỗi ngày. Bệnh nhân chưa từng được điều trị bằng HBV hoặc đã được điều trị trước đó (không bao gồm điều trị trước đó bằng entecavir, adefovir dipivoxil hoặc tenofovir disoproxil fumarate). Lúc đầu, bệnh nhân có điểm CTP trung bình là 8,59 và 26% bệnh nhân thuộc CTP nhóm C. Số điểm của Mô hình cho bệnh gan giai đoạn cuối (MELD) trung bình lúc đầu là 16,23. HBV DNA bằng phương pháp PCR trong huyết thanh trung bình là 7,83 \log_{10} bản sao/ml và ALT huyết thanh trung bình là 100 U/l; 54% của

bệnh nhân có HBeAg dương tính và 35% bệnh nhân có đột biến thay thế LVDr lúc ban đầu. Entecavir vượt trội hơn adefovir dipivoxil về điểm kết thúc chính về hiệu quả của sự thay đổi trung bình so với ban đầu của HBV DNA huyết thanh bằng phương pháp PCR ở tuần 24. Kết quả đối với các điểm kết thúc nghiên cứu đã chọn ở tuần 24 và 48 được trình bày trong bảng.

	Tuần 24		Tuần 48	
	ETV 1 mg 1 lần/ngày	Adefovir Dipivoxil 10 mg 1 lần/ngày	ETV 1 mg 1 lần/ngày	Adefovir Dipivoxil 10 mg 1 lần/ngày
n	100	91	100	91
HBV DNA ^a				
Tỷ lệ không thể phát hiện được (<300 bản sao/ml) ^b	49%*	16%	57%*	20%
Thay đổi trung bình so với ban đầu (log ₁₀ bản sao/ml) ^c	-4,48*	- 3,40	-4,66	-3,90
Điểm CTP ổn định hoặc cải thiện ^{b,d}	66%	71%	61%	67%
Điểm MELD thay đổi trung bình so với ban đầu ^{c,e}	-2,0	-0,9	-2,6	-1,7
HBsAg ^b	1%	0	5%	0
Bình thường hóa của: ^f				
ALT (≤1 x ULN) ^b	46/78 (59%)*	28/71 (39%)	49/78 (63%)*	33/71 (46%)
Albumin (≥1 x LLN) ^b	20/82 (24%)	14/69 (20%)	32/82 (39%)	20/69 (29%)
Bilirubin (≤1 x ULN) ^b	12/75 (16%)	10/65 (15%)	15/75 (20%)	18/65 (28%)
Thời gian Prothrombin (≤1 x ULN) ^b	9/95 (9%)	6/82 (7%)	8/95 (8%)	7/82 (9%)

^a Định lượng Roche COBAS Amplicor PCR (LLOQ = 300 bản sao/ml).

^b NC=F (người không hoàn thành = thất bại), nghĩa là ngừng điều trị trước tuần phân tích, bao gồm các lý do như tử vong, thiếu hiệu quả, biến cố ngoại ý, không tuân thủ, mất dấu, được tính là thất bại (như HBV DNA ≥ 300 bản sao/ml)

^c NC=M (người không hoàn thành = Thiếu)

^d Định nghĩa bởi giảm hoặc không thay đổi so với ban đầu

^e Điểm MELD trung bình lúc ban đầu là 17,1 đối với ETV và 15,3 đối với adefovir dipivoxil.

^f Mẫu số là bệnh nhân có giá trị bình thường lúc ban đầu

* $p < 0,05$

ULN = giới hạn trên của mức bình thường, LLN = giới hạn dưới của mức bình thường

Thời gian khởi phát ung thư biểu mô tế bào gan hoặc tử vong (tùy điều kiện nào xảy ra trước) là tương đương ở hai nhóm điều trị; tỷ lệ tử vong tích lũy trong nghiên cứu tương ứng là 23% (23/102) đối với bệnh nhân được điều trị bằng entecavir và 33% (29/89) đối với bệnh nhân được điều trị bằng adefovir dipivoxil, và tỷ lệ tích lũy trong nghiên cứu của HCC tương ứng là 12% (12/102) đối với entecavir và 20% (18/89) đối với adefovir dipivoxil.

Đối với những bệnh nhân có đột biến thay thế LVDr lúc ban đầu, tỷ lệ phần trăm bệnh nhân có HBV DNA < 300 bản sao/ml là 44% đối với entecavir và 20% đối với adefovir ở tuần 24 và 50% đối với entecavir và 17% đối với adefovir ở tuần 48.

Bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HBV dùng đồng thời HAART: nghiên cứu 038 gồm 67 bệnh nhân đồng nhiễm HIV có HBeAg dương tính và 1 bệnh nhân đồng nhiễm HIV có HBeAg âm tính. Bệnh nhân có HIV được kiểm soát ổn định (HIV RNA < 400 bản sao/ml) và tái phát virus HBV trong máu trong phác đồ điều trị HAART có chứa lamivudin. Phác đồ HAART không bao gồm emtricitabin hoặc tenofovir disoproxil fumarat. Tại thời điểm ban đầu, bệnh nhân được điều trị bằng entecavir có trung vị thời gian điều trị bằng lamivudin trước đó là 4,8 năm và số lượng CD4 trung vị là 494 tế bào/mm³ (chỉ có 5 đối tượng có số lượng CD4 < 200 tế bào/mm³). Bệnh nhân tiếp tục phác đồ lamivudin và được chỉ định bổ sung entecavir 1 mg mỗi ngày một lần (n = 51) hoặc giả dược (n = 17) trong 24 tuần, sau đó thêm 24 tuần nữa khi tất cả bệnh nhân đều được nhận entecavir. Ở tuần thứ 24, giảm tải lượng virus HBV lớn hơn đáng kể với entecavir (-3,65 so với mức tăng 0,11 log₁₀ bản sao/ml). Đối với những bệnh nhân ban đầu được chỉ định điều trị bằng entecavir, mức giảm HBV DNA trong 48 tuần là -4,20 log₁₀ bản sao/ml, sự bình thường hóa ALT đã xảy ra ở 37% bệnh nhân có ALT ban đầu bất thường và không ai đạt được chuyển đổi huyết thanh HBeAg.

Bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HBV không dùng HAART đồng thời: entecavir chưa được đánh giá ở những bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HBV mà không dùng đồng thời với thuốc có hiệu quả điều trị HIV. Giảm HIV RNA đã được báo cáo ở những bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HBV được điều trị bằng entecavir đơn trị liệu mà không dùng HAART. Trong một số trường hợp, sự chọn lọc biến thể HIV M184V đã được ghi nhận, điều này ám chỉ sự chọn lọc các phác đồ HAART mà bệnh nhân có thể sử dụng trong tương lai. Do đó, không nên sử dụng entecavir trong bối cảnh này do khả năng phát triển tình trạng HIV đề kháng thuốc.

Người được ghép gan: tính an toàn và hiệu quả của entecavir 1 mg 1 lần mỗi ngày đã được đánh giá trong một nghiên cứu đơn nhánh trên 65 bệnh nhân được ghép gan do biến chứng nhiễm HBV mạn tính và có HBV DNA <172 IU/ml (khoảng 1000 bản sao/ml) tại thời điểm cấy ghép. Dân số nghiên cứu gồm 82% nam giới, 39% người da trắng và 37% người Châu Á, với độ tuổi trung bình là 49 tuổi; 89% bệnh nhân âm tính với HBeAg tại thời điểm ghép. Trong số 61 bệnh nhân được đánh giá về hiệu quả (đã nhận entecavir trong ít nhất 1 tháng), 60 bệnh nhân cũng được điều trị bằng globulin miễn dịch viêm gan B (HBIg) như một phần của phác đồ điều trị dự phòng sau ghép tạng. Trong số 60 bệnh nhân này, 49 bệnh nhân được điều trị hơn 6 tháng bằng liệu pháp HBIg. Ở tuần 72 sau ghép tạng, không có trường hợp nào trong số 55 trường hợp quan sát có sự tái phát HBV về virus học [được định nghĩa là HBV DNA \geq 50 IU/ml (khoảng 300 bản sao/ml)] và không có báo cáo về tái phát virus tại thời điểm xét duyệt đối với 6 bệnh nhân còn lại. Tất cả 61 bệnh nhân đều bị mất HBsAg sau ghép tạng và 2 trong số những bệnh nhân này sau đó trở nên dương tính với HBsAg mặc dù vẫn duy trì HBV DNA ở mức không thể phát hiện được (<6 IU/ml). Tần suất và bản chất của các biến cố ngoại ý trong nghiên cứu này phù hợp với những gì được dự kiến ở những bệnh nhân được ghép gan và hồ sơ an toàn đã biết của entecavir.

Trẻ em: Nghiên cứu 189 là nghiên cứu về tính an toàn và hiệu quả và của entecavir trên 180 bệnh nhân trẻ em và thanh thiếu niên từ 2 đến < 18 tuổi chưa từng điều trị bằng nucleosid mắc viêm gan B mạn tính có HBeAg dương tính, bệnh gan còn bù và tăng ALT. Bệnh nhân được ngẫu nhiên hóa (2:1) để được điều trị làm mù bằng entecavir 0,015 mg/kg đến 0,5 mg/ngày (N = 120) hoặc giả dược (N = 60). Sự phân bố ngẫu nhiên được phân tầng theo nhóm tuổi (2 đến 6 tuổi; > 6 đến 12 năm; và > 12 đến < 18 tuổi). Nhân khẩu học và các đặc điểm bệnh HBV ban đầu tương đương nhau giữa 2 nhóm điều trị và các nhóm tuổi. Tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu, HBV DNA trung bình là 8,1 log₁₀ IU/ml và ALT trung bình là 103 U/l trên toàn bộ dân số nghiên cứu. Kết quả về điểm kết thúc chính về hiệu quả ở tuần 48 và tuần 96 được trình bày trong bảng dưới đây.

	Entecavir		Giả dược *
	Tuần 48	Tuần 96	Tuần 48
n	120	120	60
chuyển đổi huyết thanh HBV DNA < 50 IU/mL và HBeAg ^a	24,2%	35,8%	3,3%
HBV DNA < 50 IU/mL ^a	49,2%	64,2%	3,3%
Chuyển đổi huyết thanh HBeAg ^a	24,2%	36,7%	10,0%
Bình thường hóa ALT ^a	67,5%	81,7%	23,3%
HBV DNA < 50 IU/mL ^a			

	Entecavir		Giả dược *
	Tuần 48	Tuần 96	Tuần 48
HBV DNA ban đầu < 8 log ₁₀ IU/ml	82,6% (38/46)	82,6% (38/46)	6,5% (2/31)
HBV DNA ban đầu ≥ 8 log ₁₀ IU/ml	28,4% (21/74)	52,7% (39/74)	0% (0/29)

^a NC=F (người không hoàn thành = thất bại)

* Những bệnh nhân được phân bố ngẫu nhiên vào nhóm nhận giả dược không có chuyển đổi HBe vào tuần 48 chuyển sang nhóm entecavir nhằm mở vào năm thứ hai của nghiên cứu, do đó, dữ liệu so sánh được phân bố ngẫu nhiên chỉ có sẵn đến tuần 48.

Đánh giá tình trạng kháng thuốc ở trẻ em được dựa trên dữ liệu từ các bệnh nhi chưa từng được điều trị bằng nucleosid nhiễm HBV mạn tính có HBeAg dương tính trong hai thử nghiệm lâm sàng (028 và 189). Hai thử nghiệm cung cấp dữ liệu kháng thuốc ở 183 bệnh nhân được điều trị và theo dõi trong Năm 1 và 180 bệnh nhân được điều trị và theo dõi trong Năm 2. Đánh giá kiểu gen được thực hiện cho tất cả các bệnh nhân có sẵn mẫu bùng phát virus đến Tuần 96 hoặc HBV DNA ≥ 50 IU/ml ở Tuần 48 hoặc Tuần 96. Trong Năm 2, đề kháng kiểu gen với ETV được phát hiện ở 2 bệnh nhân (xác suất kháng thuốc tích lũy qua năm 2 là 1,1%).

Kháng thuốc về lâm sàng ở người lớn: những bệnh nhân trong các thử nghiệm lâm sàng ban đầu được điều trị bằng entecavir 0,5 mg (chưa từng dùng nucleosid) hoặc 1,0 mg (đề kháng với lamivudin) và xét nghiệm HBV DNA bằng phương pháp PCR khi đang điều trị tại hoặc sau Tuần 24 đã được theo dõi về sự đề kháng. Đến Tuần 240 trong các nghiên cứu trên bệnh nhân chưa từng sử dụng nucleosid, bằng chứng về kiểu gen của đột biến thay thế ETVr tại rtT184, rtS202, hoặc rtM250 đã được xác định ở 3 bệnh nhân được điều trị bằng entecavir, 2 trong số đó đã có bùng phát virus (xem bảng).

Những đột biến thay thế này chỉ được ghi nhận khi có sự hiện diện của đột biến thay thế LVDr (rtM204V và rtL180M).

Các nghiên cứu trên bệnh nhân chưa từng dùng nucleosid, đề kháng với entecavir về kiểu gen mới xuất hiện vào năm 5

	Năm 1	Năm 2	Năm 3 ^a	Năm 4 ^a	Năm 5 ^a
Những bệnh nhân được điều trị và theo dõi về đề kháng ^b	663	278	149	121	108
Những bệnh nhân trong năm cụ thể với:					

Các nghiên cứu trên bệnh nhân chưa từng dùng nucleosid, đề kháng với entecavir về kiểu gen mới xuất hiện vào năm 5					
	Năm 1	Năm 2	Năm 3 ^a	Năm 4 ^a	Năm 5 ^a
- ETVr ^c về kiểu gen mới xuất hiện	1	1	1	0	0
- ETVr ^c về kiểu gen có đột bùng phát virus ^d	1	0	1	0	0
Xác xuất tích lũy của:					
- ETVr ^c về kiểu gen mới xuất hiện	0,2%	0,5%	1,2%	1,2%	1,2%
- ETVr ^c về kiểu gen có đột bùng phát virus ^d	0,2%	0,2%	0,8%	0,8%	0,8%

^a Kết quả phản ánh việc sử dụng liều entecavir 1 mg cho 147 trong số 149 bệnh nhân trong Năm 3 và tất cả bệnh nhân trong Năm 4 và 5 của liệu pháp kết hợp entecavir-lamivudin (tiếp theo là liệu pháp entecavir dài hạn) trong thời gian trung vị 20 tuần của 130 trong số 149 bệnh nhân ở Năm thứ 3 và trong 1 tuần của 1 trong số 121 bệnh nhân trong Năm 4 trong một nghiên cứu chuyển đổi.

^b Bao gồm những bệnh nhân có ít nhất một lần đo HBV DNA bằng phương pháp PCR khi đang điều trị tại hoặc sau tuần 24 đến tuần 58 (Năm 1), sau tuần 58 đến tuần 102 (Năm 2), sau tuần 102 đến tuần 156 (Năm 3), sau tuần 156 đến tuần 204 (Năm 4) hoặc sau tuần 204 đến tuần 252 (Năm 5).

^c Những bệnh nhân có đột biến thay thế LVDr

^d tăng HBV DNA bằng phương pháp PCR $\geq 1 \log_{10}$ trên điểm thấp nhất, được xác nhận bằng các lần đo liên tiếp hoặc khi kết thúc quá trình xét nghiệm giai đoạn cửa sổ.

Đột biến thay thế ETVr (ngoài các các đột biến thay thế LVDr rtM204V/I \pm rtL180M) đã được ghi nhận lúc ban đầu ở các chủng phân lập từ 10/187 (5%) bệnh nhân đề kháng lamivudin được điều trị bằng entecavir và được theo dõi tình trạng kháng thuốc, cho thấy rằng việc điều trị bằng lamivudin trước đó có thể chọn lọc những đột biến thay thế kháng thuốc này và chúng có thể tồn tại ở tần suất thấp trước khi điều trị bằng entecavir. Đến Tuần 240, 3 trong số 10 bệnh nhân đã trải qua đợt bùng phát virus (tăng $\geq 1 \log_{10}$ trên mức thấp nhất). Tình trạng đề kháng entecavir mới xuất hiện trong các nghiên cứu kháng lamivudin đến hết Tuần 240 được tóm tắt trong bảng.

Các nghiên cứu đề kháng lamivudin, đề kháng entecavir về kiểu gen đến năm thứ 5					
	Năm 1	Năm 2	Năm 3 ^a	Năm 4 ^a	Năm 5 ^a
Những bệnh nhân được điều trị và theo dõi tình trạng đề kháng thuốc ^b	187	146	80	52	33
Những bệnh nhân trong năm cụ thể với					
- ETVr ^c về kiểu gen mới xuất hiện	11	12	16	6	2
- ETVr ^c về kiểu gen có đợt bùng phát virus ^d	2 ^e	14 ^e	13 ^e	9 ^e	1 ^e
Xác suất tích lũy của:					
- ETVr ^c về kiểu gen mới xuất hiện	6,2%	15%	36,3%	46,6%	51,45%
- ETVr ^c về kiểu gen có đợt bùng phát virus ^d	1,1% ^e	10,7% ^e	27% ^e	41,3% ^e	43,6% ^e

^a Kết quả phản ánh việc sử dụng liệu pháp kết hợp entecavir-lamivudin (tiếp theo là liệu pháp entecavir dài hạn) trung vị là 13 tuần đối với 48 trong số 80 bệnh nhân ở Năm 3, trung vị là 38 tuần đối với 10 trong số 52 bệnh nhân ở Năm 4 và trong 16 tuần đối với 1 trong số 33 bệnh nhân ở Năm 5 trong một nghiên cứu chuyển đổi.

^b Bao gồm những bệnh nhân đo HBV DNA bằng phương pháp PCR ít nhất một lần tại hoặc sau tuần 24 đến tuần 58 (Năm 1), sau tuần 58 đến tuần 102 (Năm 2), sau tuần 102 đến tuần 156 (Năm 3), sau tuần 156 đến tuần 204 (Năm 4), hoặc sau tuần 204 đến tuần 252 (Năm 5).

^c Những bệnh nhân cũng có đột biến thay thế LVDr

^d tăng HBV DNA bằng phương pháp PCR $\geq 1 \log_{10}$ trên mức thấp nhất, xác nhận bởi những lần đo liên tiếp hoặc tại cuối điểm thời gian cửa sổ.

^e ETVr xuất hiện ở bất kỳ năm nào, đợt bùng phát virus trong năm cụ thể.

Trong số những bệnh nhân đề kháng lamivudin có HBV DNA ban đầu $< 10^7 \log_{10}$ bản sao/ml, 64% (14/9) đạt được HBV DNA < 300 bản sao/ml ở Tuần 48. 14 bệnh nhân này có tỷ lệ kháng entecavir về kiểu gen (Xác suất tích lũy 18,8% qua 5 năm theo dõi) thấp hơn so với toàn bộ dân số nghiên cứu (xem bảng). Ngoài ra, những bệnh nhân đề kháng lamivudin đạt được HBV DNA bằng phương pháp PCR $< 10^4 \log_{10}$ bản sao/ml ở Tuần 24 có tỷ lệ kháng thuốc thấp hơn so với những người không đạt (xác suất tích lũy trong 5 năm lần lượt là 17,6% [n= 50] so với 60,5% [n= 135]).

Phân tích tích hợp các nghiên cứu lâm sàng giai đoạn 2 và 3: Trong một phân tích tích hợp sau khi thuốc được phê duyệt của dữ liệu đề kháng entecavir từ 17 nghiên cứu lâm

sàng giai đoạn 2 và 3, một đột biến thay thế rtA181C liên quan đến đề kháng entecavir đã được phát hiện ở 5 trong số 1461 đối tượng trong quá trình điều trị bằng entecavir. Đột biến thay thế này chỉ được phát hiện khi có sự hiện diện của các đột biến thay thế liên quan đến đề kháng lamivudin rtL180M cộng với rtM204V.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Entecavir được hấp thu nhanh chóng với nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khi uống 0,5 – 1,5 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối chưa được xác định. Dựa trên sự bài tiết qua nước tiểu của thuốc ở dạng chưa biến đổi, sinh khả dụng được ước tính ít nhất là 70%. C_{max} và giá trị AUC tăng tỷ lệ với liều sau khi sử dụng các liều trong khoảng 0,1 -1mg. Trạng thái ổn định đạt được sau 6 đến 10 ngày dùng thuốc một lần mỗi ngày với độ tích lũy xấp xỉ gấp đôi. Với liều uống 0,5 mg, C_{max} ở trạng thái ổn định là 4,2 ng/ml và C_{min} là 0,3 ng/ml. Với liều uống 1 mg, C_{max} là 8,2 ng/ml và C_{min} là 0,5 ng/ml. Ở những đối tượng khỏe mạnh, sinh khả dụng của viên nén và dung dịch uống là tương đương nhau, do đó, dung dịch uống và viên nén có thể sử dụng thay thế lẫn nhau.

Sử dụng 0,5 mg entecavir với bữa ăn giàu chất béo tiêu chuẩn (945 kcal, 54,6 g chất béo) hoặc một bữa ăn nhẹ (379 kcal, 8,2 g chất béo) dẫn đến trì hoãn hấp thu tối thiểu (1-1,5 giờ khi no hoặc 0,75 giờ nhịn đói), giảm C_{max} 44-46%, và giảm AUC 18-20%. C_{max} và AUC thấp hơn khi dùng với thức ăn không được xem là tương quan trên lâm sàng ở những bệnh nhân chưa từng điều trị bằng nucleosid nhưng có thể ảnh hưởng đến hiệu quả ở những bệnh nhân kháng lamivudin.

Phân bố

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

Chuyển hóa

Entecavir không phải là một cơ chất, chất cảm ứng hoặc ức chế hệ enzym CYP450. Sau khi uống ^{14}C -entecavir, không có chất chuyển hóa oxy hóa hoặc acetylat hóa được ghi nhận. Lượng nhỏ của các chất chuyển hóa pha II, liên hợp glucuronid và sulfat đã được ghi nhận.

Thải trừ

Entecavir được đào thải chủ yếu bởi thận với lượng thuốc chưa chuyển hóa ở trạng thái ổn định thu hồi được từ nước tiểu là khoảng 75% liều dùng. Độ thanh thải của thận không phụ thuộc vào liều và dao động từ 360 đến 471 ml/phút, gợi ý rằng entecavir đã qua cả hai quá trình lọc tại cầu thận và bài tiết vào ống thận. 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 được ghi nhận là xấp xỉ gấp 2 lần khi dùng liều một 1 lần/ngày, gợi ý rằng thời gian bán đào thải là khoảng 24 giờ.

Các đối tượng đặc biệt

Suy gan

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

Suy thận

Độ thanh thải entecavir giảm khi giảm độ thanh thải creatinin. Một chu kỳ thẩm phân máu 4 giờ loại khoảng 13% liều và 0,3% được loại bởi thẩm phân phúc mạc liên tục ngoại trú (CAPD). Dược động học của entecavir sau một liều đơn 1 mg ở những bệnh nhân (không kèm nhiễm viêm gan B mạn tính) được trình bày trong bảng dưới:

	Độ thanh thải creatinin ban đầu (mL/phút)					
	Không suy thận > 80	Suy thận nhẹ > 50 ; ≤ 80	Suy thận trung bình 30 -50	Suy thận nặng 20 - < 30	Suy thận nặng có thẩm phân máu	Suy thận nặng có thẩm phân phúc mạc liên tục ngoại trú
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•hr/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) (SO)	383,2 (101,8)	197,9 (78,1)	135,6 (31,6)	40,3 (10,1)	Không áp dụng được	Không áp dụng được
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 khi ghép gan

Phơi nhiễm với entecavir ở người nhận gan ghép nhiễm HBV sử dụng liều ổn định của cyclosporin A hoặc tacrolimus (n = 9) gấp xấp xỉ 2 lần mức phơi nhiễm ở người khỏe mạnh có chức năng thận bình thường. Chức năng thận bị thay đổi đã góp phần làm tăng phơi nhiễm entecavir ở những bệnh nhân này.

Giới tính

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

Người lớn tuổi

Ảnh hưởng của tuổi tác trên dược động học của entecavir đã được đánh giá bằng cách so sánh người cao tuổi trong độ tuổi từ 65-83 tuổi (độ tuổi trung bình ở nữ là 69 tuổi, ở nam là 74 tuổi) với người trẻ ở độ tuổi 20-40 tuổi (độ tuổi trung bình ở nữ là 29 tuổi, ở nam là 25 tuổi). AUC ở người cao tuổi cao hơn 29% so với người trẻ tuổi, chủ yếu là 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 các đối tượng trẻ tuổi. Phân tích dược động học dân số bao gồm các bệnh nhân ở độ tuổi từ 16-75 không xác định tuổi tác như yếu tố có ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của entecavir.

Chủng tộc

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

Bệnh nhi

Dược động học ở trạng thái ổn định của entecavir đã được đánh giá (trong nghiên cứu 028) trên 24 trẻ em từ 2 đến < 18 tuổi chưa từng dùng nucleosid, có HBeAg dương tính mắc bệnh gan còn bù. Phơi nhiễm entecavir ở trẻ em chưa từng sử dụng nucleosid khi nhận liều entecavir 0,015 mg/kg một lần mỗi ngày đến liều tối đa 0,5 mg tương tự như mức phơi nhiễm đạt được ở người lớn khi dùng liều 0,5 mg một lần mỗi ngày. C_{max} , AUC(0-24) và C_{min} đối với các bệnh nhi lần lượt là 6,31 ng/ml, 18,33 ng h/ml và 0,28 ng/ml.

13. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 3 vỉ x 10 viên

14. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C.

15. HẠN DÙNG: 24 tháng kể từ ngày sản xuất

16. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: TCCS

17. CƠ SỞ SẢN XUẤT



**SUN
PHARMA**

Sun Pharmaceutical Industries Ltd.

Village Ganguwala, Paonta Sahib – 173 025, District Sirmour, Himachal Pradesh, Ấn Độ.