



Thuốc này chỉ dùng theo sự kê toa của thầy thuốc

## **FEDOVIR 0,5 mg**

Viên nén bao phim Entecavir 0,5mg

### **THÀNH PHẦN**

Mỗi viên nén bao phim chứa Entecavir 0,5 mg

*Tá dược:* Lactose, tinh bột ngô, cellulose vi tinh thể, magnesi stearat, croscarmellose natri, Talc tinh khiết, hypromellose, titan dioxide.

### **ĐƯỢC LỰC HỌC**

*Cơ chế tác dụng:* Entecavir, một chất tương tự nucleosid guanosin có hoạt tính kháng HBV polymerase, được phosphoryl hoá 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 (men sao chép ngược):

- (1) Cung cấp base
- (2) Sao chép ngược chuỗi âm tính từ mRNA trước gen
- (3) Tổng hợp chuỗi dương tính của HBV DNA

Entecavir triphosphat có hằng số ức chế ( $K_i$ ) đối với DNA polymerase của HBV là 0,0012  $\mu\text{M}$ . Nó là chất ức chế yếu DNA polymerase của tế bào ( $\alpha$ ), ( $\beta$ ), ( $\delta$ ) và DNA polymerase ty lạp thể ( $\gamma$ ) với giá trị  $K_i$  trong khoảng 18 đến >160  $\mu\text{M}$ .

### **ĐƯỢC ĐỘNG HỌC**

Entecavir liều đơn và liều lặp lại đã được đánh giá về mặt dược động học trên người tình nguyện khoẻ mạnh và trên bệnh nhân bị viêm gan B mạn tính.

#### **Hấp thu:**

Entecavir được hấp thu nhanh, nồng độ đỉnh trong huyết tương trên người khoẻ mạnh đạt được sau khi uống thuốc khoảng 0,5 đến 1,5 giờ. Khi dùng liều lặp lại từ 0,1 đến 1 mg thì nồng độ đỉnh  $C_{\max}$  và diện tích dưới đường cong (AUC) ở trạng thái ổn định gia tăng tỷ lệ thuận với liều dùng. Trạng thái ổn định đạt được sau 6 - 10 ngày dùng thuốc 1 lần/ngày với chỉ số tích lũy thuốc gần gấp đôi. Với liều uống 0,5mg, nồng độ đỉnh  $C_{\max}$  ở trạng thái ổn định là 4,2 ng/ml và nồng độ đáy  $C_{\text{trough}}$  là 0,3 ng/ml. Với liều uống 1mg,  $C_{\max}$  là 8,2 ng/ml và nồng độ đáy  $C_{\text{trough}}$  là 0,5 ng/ml. Trên người khoẻ mạnh, sinh khả dụng của thuốc dạng viên và dạng dung dịch uống thì tương đương nhau; do đó 2 dạng bào chế này có thể dùng thay thế cho nhau.

#### **Ảnh hưởng của thức ăn đối với sự hấp thu qua đường uống:**

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

#### **Phân bố:**

Dựa vào dược động học của entecavir sau khi uống, thể tích phân bố biểu kiến được ước tính là nhiều hơn tổng lượng nước trong cơ thể, điều này cho thấy entecavir được phân bố nhiều vào mô. Trên *in-vitro*, khoảng 13% entecavir gắn kết với protein huyết thanh của người.

#### **Chuyển hoá:**

Entecavir không phải là một cơ chất, một chất ức chế hay một chất cảm ứng hệ thống enzym cytochrom P450 (CYP 450). Không thấy chất chuyển hoá dạng oxy hoá hay acetyl hoá ở người sau khi uống <sup>14</sup>C-entecavir. Quan sát thấy có lượng không đáng kể chất chuyển hoá giai đoạn II (các chất liên hợp glucuronid và sulfat).

**Thời trừ:**

Entecavir được đào thải chủ yếu qua thận với lượng thuốc không chuyển hoá thu hồi được trong nước tiểu ở trạng thái ổn định là khoảng 75% liều được dùng. Độ thanh lọc thận không tùy thuộc vào liều được dùng và dao động từ 360 đến 471 mL/phút, điều này cho thấy entecavir được lọc ở cả cầu thận và ống thận.

Sau khi đạt nồng độ đỉnh, nồng độ entecavir trong huyết tương giảm theo hàm số mũ bậc 2 với thời gian bán thải cuối cùng là khoảng 128-149 giờ. Chỉ số tích lũy thuốc quan sát được là gần gấp đôi khi dùng thuốc 1 lần/ngày, điều này cho thấy thời gian bán thải tích lũy thực sự là khoảng 24 giờ.

**Các đối tượng đặc biệt:**

**Suy giảm chức năng gan:** dược động học của entecavir trên bệnh nhân bị suy giảm chức năng vừa đến nặng thì tương tự như của nhóm bệnh nhân có chức năng gan bình thường.

**Suy giảm chức năng thận:** Một khảo sát dược động học của entecavir sau khi uống một liều đơn 1mg đã được tiến hành ở bệnh nhân không bị viêm gan B mạn tính và có chọn lọc dựa trên mức độ suy giảm chức năng thận, kể cả các bệnh nhân bị thủng phổi hay thủng phổi phức tạp liên tục ngoại trú (CAPD). Các kết quả được trình bày ở bảng sau:

	Nhóm chức năng thận					
	Dựa trên độ thanh lọc creatinin (ml/phút)				Suy thận nặng và thủng phổi máu <sup>a</sup> (n=6)	Suy thận nặng và đang thủng phổi phức tạp liên tục ngoại trú (CAPD) (n=4)
	Không suy thận >80 (n=6)	Suy thận nhẹ >50 - ≤80 (n=6)	Suy thận vừa 30-50 (n=6)	Suy thận nặng <30 (n=6)		
C <sub>max</sub> (ng/ml)	8,1	10,4	10,5	15,3	15,4	16,6
(CV %)	(30,7)	(37,2)	(22,7)	(33,8)	(56,4)	(29,7)
AUC <sub>(0-T)</sub> (ng*h/mL)	27,9	51,5	69,5	145,7	233,9	221,8
(CV)	(25,6)	(22,8)	(22,7)	(31,5)	(28,4)	(11,6)
CLR (mL/phút)	383,2	197,9	135,6	40,3	không áp dụng được	không áp dụng được
(SD)	(101,8)	(78,1)	(31,6)	(10,1)		
CLT/F (mL/phút)	588,1	309,2	226,3	100,6	50,6	35,7
(SD)	(153,7)	(62,6)	(60,1)	(29,1)	(16,5)	(19,6)

<sup>a</sup> Cho liều ngay sau khi thủng phổi máu  
CLR = thanh lọc thận, CLT/F = thanh lọc biến kiến khi uống thuốc.

Việc điều chỉnh liều lượng được khuyến cáo với những bệnh nhân có độ thanh lọc creatinin < 50 ml/phút, kể cả những bệnh nhân đang được thủng phổi máu hay thủng phổi phức tạp liên tục ngoại trú (CAPD). Khi cho uống đơn liều entecavir 1mg trước khi thực hiện việc thủng phổi máu 2 giờ, cuộc thủng phổi máu đã loại bỏ xấp xỉ 13% liều entecavir sau

4 giờ. CAPD đã loại xấp xỉ 0,3% liều entecavir sau 7 ngày. Entecavir nên cho uống sau thăm tách máu.

**Sau khi ghép gan:** mức độ hấp thu entecavir trên bệnh nhân nhiễm virus HBV được ghép gan và được cho dùng một liều ổn định cyclosporin A (n = 5) hay tacrolimus (n = 4) xấp xỉ gấp đôi mức độ hấp thu trên người khoẻ mạnh có chức năng thận bình thường. Chức năng thận bị biến đổi đã góp phần vào việc gia tăng mức độ hấp thu entecavir trên các bệnh nhân này.

**Giới tính:** Không có sự khác biệt đáng kể giới tính với entecavir về mặt dược động học.

**Người lớn tuổi:** Ảnh hưởng của tuổi tác trên entecavir về mặt dược động học đã được đánh giá bằng cách cho những tình nguyện viên trẻ tuổi và lớn tuổi khoẻ mạnh uống một liều đơn 1mg. AUC của entecavir ở người lớn tuổi cao hơn 29,3% so với người trẻ tuổi. Sự chênh lệch về mức độ hấp thu giữa người lớn tuổi và người trẻ tuổi có thể là do sự khác biệt về chức năng thận. Việc điều chỉnh liều lượng của entecavir nên dựa vào chức năng thận của bệnh nhân hơn là vào tuổi tác.

**Chủng tộc:** không có sự khác biệt đáng kể về chủng tộc đối với entecavir về mặt dược động học.

#### **CHỈ ĐỊNH**

Entecavir được chỉ định để điều trị nhiễm virus viêm gan B mạn tính (HBV) ở người lớn suy gan còn bù và có bằng chứng về hoạt động sao chép của virus, tăng nồng độ alanin aminotransferase (ALT) kéo dài và có bằng chứng tiến triển viêm và/hoặc xơ gan.

#### **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG**

Liệu pháp nên được thiết lập bởi một bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị viêm gan B mạn tính.

FEDOVIR 0,5 mg được dùng đường uống, một lần mỗi ngày.

**Bệnh nhân chưa từng điều trị với nucleosid trước đó:** Liều đề nghị là 0,5 mg một lần mỗi ngày, cách xa bữa ăn hai giờ.

**Bệnh nhân đề kháng với lamivudin** (ví dụ bệnh nhân có bằng chứng nhiễm virus huyết trong khi sử dụng lamivudin hoặc có mặt yếu tố đột biến kháng lamivudin [LVDR]): Liều đề nghị là 1 mg một lần mỗi ngày, uống khi đói (cách xa bữa ăn hai giờ).

**Thời gian điều trị:** Thời gian điều trị tối ưu vẫn chưa được biết. Việc ngừng điều trị có thể cần nhắc trong các trường hợp sau:

- Bệnh nhân dương tính với HBeAg, việc điều trị nên được thực hiện ít nhất cho đến khi HBe bị biến đổi trong huyết thanh (mất kháng nguyên HBe và HBV DNA với test thử kháng HBe trong 2 mẫu thử huyết thanh liên tiếp cách nhau ít nhất 3-6 tháng) hoặc cho đến khi HBs bị biến đổi trong huyết thanh hoặc không còn hoạt tính.
- Ở bệnh nhân âm tính với HBeAg, việc điều trị nên được thực hiện ít nhất cho đến khi HBs bị biến đổi trong huyết thanh hoặc không còn hoạt tính. Với điều trị kéo dài hơn 2 năm, việc đánh giá định kỳ nên được thực hiện để khẳng định rằng liệu pháp điều trị lựa chọn phù hợp với bệnh nhân.

**Trẻ em và thanh thiếu niên:** FEDOVIR 0,5 mg không được đề nghị sử dụng cho bệnh nhân trẻ em dưới 18 tuổi do thiếu các dữ liệu về độ an toàn và hiệu quả.

**Người già:** Không cần chỉnh liều theo độ tuổi. Liều dùng cần được điều chỉnh tùy theo mức độ bất thường của chức năng thận.

**Giới tính và chủng tộc:** Không cần chỉnh liều theo giới tính và chủng tộc.

**Bệnh nhân suy thận:** Độ thanh thải của entecavir giảm cùng với sự giảm độ thanh thải creatinin. Nên điều chỉnh liều cho bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 50 ml/phút, bao

gồm cả những bệnh nhân đang thâm tách máu hoặc thâm phân phúc mạc liên tục ngoại trú (CAPD). Khuyến cáo giảm liều hàng ngày của Entecavir dùng theo đường uống như mô tả trong bảng. Để thay thế trong trường hợp không có dạng dung dịch uống, cần điều chỉnh liều dùng bằng cách tăng khoảng cách giữa các liều dùng, cũng được mô tả trong bảng bên dưới. Việc điều chỉnh liều dùng dựa trên phép ngoại suy từ các dữ liệu hạn chế, tính an toàn và hiệu quả của liều điều chỉnh vẫn chưa được đánh giá trên lâm sàng. Vì vậy đáp ứng diệt virus nên được theo dõi chặt chẽ trong trường hợp này.

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều dùng Entecavir	
	Bệnh nhân chưa được điều trị với nucleosid trước đó	Bệnh nhân đề kháng với Lamivudin
≥ 50	0,5 mg/ 1 lần/ ngày	1 mg/ 1 lần/ ngày
30-49	0,25 mg/ 1 lần/ ngày* hoặc 0,5 mg mỗi 48 giờ	0,5 mg/ 1 lần/ ngày
10-29	0,15 mg/ 1 lần/ ngày* hoặc 0,5 mg mỗi 72 giờ	0,3 mg/ 1 lần/ ngày* hoặc 0,5 mg mỗi 48 giờ
< 10 Bệnh nhân thâm tách máu hoặc bệnh nhân CAPD**	0,05 mg/ 1 lần/ ngày* hoặc 0,5 mg mỗi 5-7 ngày	0,1 mg/ 1 lần/ ngày* hoặc 0,5 mg mỗi 72 giờ

\* Với các liều < 0,5 mg, nên sử dụng Entecavir dạng dung dịch uống.

\*\* Trong các ngày thâm tách máu, điều trị Entecavir phải sau khi thâm tách máu xong.

**Bệnh nhân suy gan:** Không cần điều chỉnh liều dùng cho bệnh nhân suy gan.

#### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Entecavir được chống chỉ định cho bệnh nhân được biết mắc cảm với bất cứ thành phần nào của thuốc.

#### NHỮNG LƯU Ý ĐẶC BIỆT VÀ CẢNH BÁO KHI DÙNG THUỐC

**Bệnh nhân suy thận:** khuyến cáo điều chỉnh liều. Việc điều chỉnh liều dùng dựa trên phép ngoại suy từ các dữ liệu hạn chế, tính an toàn và hiệu quả của liều điều chỉnh vẫn chưa được đánh giá trên lâm sàng. Vì vậy đáp ứng diệt virus nên được theo dõi chặt chẽ trong trường hợp này.

**Bộc phát viêm gan:** khuynh hướng làm bệnh viêm gan B mạn tính bộc phát nặng hơn của entecavir cũng khá phổ biến và đặc trưng bởi sự tăng thoáng qua ALT huyết thanh. Khi bắt đầu với liệu pháp kháng virus, ALT huyết thanh có thể tăng sau 4-5 tuần điều trị bằng entecavir ở một số bệnh nhân do nồng độ HBV DNA huyết thanh giảm. Với bệnh nhân viêm gan còn bù, sự tăng ALT huyết thanh thường không kèm tăng nồng độ bilirubin huyết thanh hoặc viêm gan mất bù. Bệnh nhân xơ gan có thể có nguy cơ cao bị viêm gan mất bù sau đợt bộc phát viêm gan, và do vậy nên được theo dõi chặt chẽ trong quá trình điều trị.

Bộc phát viêm gan cấp cũng được báo cáo ở bệnh nhân ngừng liệu pháp điều trị viêm gan B. Bộc phát viêm gan sau điều trị thường do tăng HBV DNA, và phần lớn chỉ diễn ra trong thời gian ngắn. Tuy nhiên, bộc phát viêm gan nghiêm trọng sau điều trị, có thể gây tử vong đã được báo cáo.

Trong các bệnh nhân chưa từng điều trị với nucleosid trước đó, bộc phát viêm gan sau điều trị có thời gian khởi phát trung bình là 23-24 tuần, và hầu hết xảy ra ở bệnh nhân âm

tính với HbeAg. Chức năng gan nên được theo dõi định kỳ cả trên lâm sàng và xét nghiệm trong ít nhất 6 tháng sau khi ngừng liệu pháp điều trị viêm gan B. Nếu thích hợp, liệu pháp viêm gan B nên được tiếp tục điều trị.

**Bệnh nhân xơ gan mất bù:** Tỷ lệ các tác dụng phụ trên gan tăng cao hơn ở bệnh nhân xơ gan mất bù so với bệnh nhân viêm gan còn bù. Ghi nhận này dựa trên kinh nghiệm điều trị giới hạn ở 45 bệnh nhân với chỉ số Child-Pugh  $\geq 7$  khi bắt đầu điều trị với Entecavir. Những bệnh nhân này nên được theo dõi định kỳ các dấu hiệu lâm sàng, thông số virus học và huyết thanh học dùng để đánh giá tình trạng viêm gan B, chức năng gan và thận và đáp ứng của virus trong quá trình điều trị, nếu ngừng điều trị thì phải theo dõi ít nhất 6 tháng sau đó. Bệnh nhân có các dấu hiệu suy giảm chức năng gan sau khi điều trị nên được theo dõi thường xuyên hơn.

**Nhiễm acid lactic và chứng gan to nhiễm mỡ:** nhiễm acid lactic (kèm giảm oxy huyết), đôi khi tử vong, thường do chứng gan to và gan nhiễm mỡ nặng đã được báo cáo khi sử dụng các thuốc tương tự nucleosid. Vì Entecavir cũng là một chất tương tự nucleosid nên không thể bỏ qua nguy cơ này. Nên ngừng điều trị với các thuốc tương tự nucleosid nếu nồng độ các aminotransferase tăng nhanh, tiến triển chứng gan to hoặc nhiễm acid chuyển hóa/ acid lactic không rõ nguyên nhân. Các triệu chứng tiêu hóa nhẹ như buồn nôn, nôn và đau bụng, có thể cho thấy tiến triển nhiễm acid lactic. Một số trường hợp nặng, đôi khi có thể tử vong, thường do viêm tụy, viêm gan/ gan nhiễm mỡ, suy thận và nồng độ lactat huyết thanh cao. Nên thận trọng khi kê đơn các thuốc tương tự nucleosid cho bất cứ bệnh nhân nào (đặc biệt phụ nữ béo phì) có chứng gan to, viêm gan hoặc các yếu tố rủi ro đã được biết về gan. Những bệnh nhân này nên được theo dõi chặt chẽ.

Để phân biệt sự tăng aminotransferase do đáp ứng điều trị hay do nhiễm acid lactic, thầy thuốc nên chú ý đến diễn tiến của các dấu hiệu cận lâm sàng trong viêm gan B mạn tính.

**Bệnh nhân kháng Lamivudin:** Đột biến trên HBV polymerase chỉ ra rằng nếu bệnh nhân đã kháng lamivudin có thể dẫn đến sự đột biến thứ phát, bao gồm kháng Entecavir (ETVr). Đáp ứng virus nên được theo dõi chặt chẽ ở những bệnh nhân được nhận định là đã kháng lamivudin và cũng nên tiến hành các thử nghiệm để đánh giá mức độ kháng thuốc. Một tỷ lệ nhỏ bệnh nhân đã được điều trị trước đó với lamivudin, cũng đã thể hiện kháng Entecavir (ETVr) rtT184, rtM25 trong suốt thời gian 96 tuần điều trị với Entecavir. Các nghiên cứu lâm sàng dài hạn để khẳng định sự biến thể này vẫn chưa được thiết lập đầy đủ.

**Bệnh nhân ghép gan:** Dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả của Entecavir trên bệnh nhân ghép gan rất giới hạn. Chức năng thận nên được đánh giá cẩn thận trước và trong khi điều trị bằng Entecavir cho bệnh nhân ghép gan đang sử dụng cyclosporin hoặc tacrolimus.

**Bệnh nhân đang nhiễm viêm gan C hoặc D:** Không có dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả của Entecavir trên bệnh nhân đang nhiễm viêm gan C hoặc D.

**Bệnh nhân đang nhiễm HIV:** Không có dữ liệu về tính hiệu quả của Entecavir trên bệnh nhân âm tính với HBeAg đang nhiễm HIV. Dữ liệu vẫn còn hạn chế trên bệnh nhân đang nhiễm HIV có số lượng tế bào CD4 thấp ( $< 200$  tế bào/mm<sup>3</sup>).

Tăng nguy cơ HIV kháng thuốc ức chế men sao chép ngược tương tự nucleosid (NRTIs) khi dùng cho bệnh nhân nhiễm HIV nhưng không dùng các thuốc kháng virus.

**Thận trọng chung:** Bệnh nhân nên được thông báo rằng liệu pháp Entecavir không được chứng minh là làm giảm nguy cơ lây truyền HBV và do vậy vẫn nên tiếp tục sử dụng các biện pháp thích hợp để phòng tránh lây truyền bệnh này.

**Lactose:** Thuốc này chứa 50 mg lactose trên mỗi liều 0,5 mg/ngày. Bệnh nhân không dung nạp galactose do di truyền, thiếu men Lapp lactase hoặc rối loạn hấp thu glucose-galactose không nên uống thuốc này. Những bệnh nhân này nên sử dụng Entecavir dạng dung dịch uống không chứa lactose.

#### **PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ PHỤ NỮ NUÔI CON BÚ**

Không có các dữ liệu đầy đủ về việc sử dụng Entecavir cho phụ nữ có thai. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy có độc tính sinh sản khi sử dụng liều cao. Nguy cơ rủi ro cho người vẫn chưa được biết. Entecavir không nên sử dụng trong khi mang thai trừ khi thật sự cần thiết.

Các nguy cơ rủi ro cho sự phát triển của thai nhi cũng chưa được biết, phụ nữ có khả năng có thai nên sử dụng một biện pháp tránh thai hiệu quả.

Không có các dữ liệu đầy đủ về hiệu quả của Entecavir trong ngăn ngừa sự lây truyền HBV từ mẹ sang con. Do vậy, các biện pháp phòng ngừa thích hợp nên được sử dụng để ngăn ngừa đứa trẻ bị lây nhiễm HBV.

Không biết liệu Entecavir có được bài tiết qua sữa mẹ hay không. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy Entecavir được bài tiết qua sữa. Không nên cho con bú trong khi điều trị với Entecavir.

#### **TÁC ĐỘNG CỦA THUỐC ĐẾN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC**

Chóng mặt, mệt mỏi và mất ngủ là các tác dụng không mong muốn của thuốc có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

#### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

Vì entecavir được thải chủ yếu qua thận nên việc dùng chung Entecavir với các thuốc làm suy giảm chức năng thận hoặc các thuốc cạnh tranh với Entecavir để được thải ở ống thận có thể làm gia tăng nồng độ trong huyết thanh của entecavir hoặc của các thuốc được dùng chung.

Việc dùng đồng thời entecavir với lamivudin, adefovir dipivoxil, hoặc tenofovir disoproxil fumarat không gây nên tương tác thuốc đáng kể.

Hậu quả của việc dùng chung Entecavir với các thuốc khác được đào thải qua thận hoặc được biết là có ảnh hưởng đến chức năng thận hiện chưa được đánh giá, do đó bệnh nhân nên được theo dõi chặt chẽ về các tác động có hại của thuốc khi Entecavir được dùng chung với các loại thuốc này.

Entecavir không phải là một cơ chất, một chất cảm ứng hoặc một chất ức chế hệ thống enzym cytochrom P450 (CYP 450). Do vậy tương tác thuốc qua trung gian CYP 450 không xảy ra với Entecavir.

#### **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN**

Đánh giá tác dụng không mong muốn dựa trên 4 nghiên cứu mù đôi thực hiện trên 1720 bệnh nhân viêm gan B mạn tính sử dụng Entecavir liều 0,5 mg/ ngày (n=679), Entecavir 1 mg/ngày (n=183), hoặc lamivudin (n=858) đến 107 tuần. Tính an toàn của Entecavir và lamivudin, bao gồm cả các bất thường xét nghiệm, được so sánh trong các nghiên cứu này.

Các phản ứng thường gặp nhất được cho là có liên quan đến Entecavir như đau đầu (9%), mệt mỏi (6%), hoa mắt (4%) và buồn nôn (3%).

Các phản ứng không mong muốn còn nghi ngờ (có thể) liên quan đến việc điều trị bằng entecavir được liệt kê bên dưới theo các hệ cơ quan của cơ thể. Tần suất được phân loại theo "định nghĩa" rất thường xuyên ( $\geq 1/10$ ), thường xuyên ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ). Trong các

nhóm, các tác dụng không mong muốn được liệt kê theo thứ tự giảm dần mức độ nguy hiểm.

**Với bệnh nhân chưa từng được điều trị với nucleosid trước đó (âm tính và dương tính với HbeAg):** tính an toàn dựa trên việc điều trị Entecavir liều 0,5 mg/ngày trong trung bình 53 tuần:

Rối loạn tâm thần	Thường xuyên: mất ngủ
Rối loạn hệ thần kinh	Thường xuyên: đau đầu, hoa mắt, ngủ gà
Rối loạn hệ tiêu hóa	Thường xuyên: nôn, tiêu chảy, buồn nôn, khó tiêu
Rối loạn chung	Thường xuyên: mệt mỏi

**Bất thường xét nghiệm:** 2% bệnh nhân có ALT huyết thanh tăng > 10 lần giới hạn bình thường (ULN) và > 2 lần giá trị đo được ban đầu; 5% bệnh nhân có ALT tăng > 3 lần giá trị đo được ban đầu và < 1% bệnh nhân có ALT > 2 lần giá trị đo được ban đầu, cùng với bilirubin toàn phần tăng > 2 lần ULN và >2 lần giá trị đo được ban đầu. Nồng độ albumin < 2,5 g/dl xảy ra trong < 1% bệnh nhân, nồng độ amylase >3 lần giá trị đo được ban đầu ở 2% bệnh nhân, nồng độ lipase >3 lần giá trị đo được ban đầu ở 11% bệnh nhân và số lượng tiểu cầu < 50.000/mm<sup>3</sup> ở <1% bệnh nhân.

**Điều trị quá 48 tuần:** Tiếp tục điều trị với Entecavir trong thời gian trung bình 96 tuần không bộc lộ thêm các tác dụng phụ nào khác.

**Bệnh nhân kháng Lamivudin:** tính an toàn dựa trên việc điều trị Entecavir liều 1 mg/ngày trong trung bình 69 tuần:

Rối loạn tâm thần	Thường xuyên: mất ngủ
Rối loạn hệ thần kinh	Rất thường xuyên: đau đầu Thường xuyên: hoa mắt, ngủ gà
Rối loạn hệ tiêu hóa	Thường xuyên: nôn, tiêu chảy, buồn nôn, khó tiêu
Rối loạn chung	Thường xuyên: mệt mỏi

**Bất thường xét nghiệm:** 2% bệnh nhân có ALT huyết thanh tăng > 10 lần giới hạn bình thường (ULN) và > 2 lần giá trị đo được ban đầu; 4% bệnh nhân có ALT tăng > 3 lần giá trị đo được ban đầu và < 1% bệnh nhân có ALT > 2 lần giá trị đo được ban đầu, cùng với bilirubin toàn phần tăng > 2 lần ULN và >2 lần giá trị đo được ban đầu. Nồng độ amylase >3 lần giá trị đo được ban đầu ở 2% bệnh nhân, nồng độ lipase >3 lần giá trị đo được ban đầu ở 18% bệnh nhân và số lượng tiểu cầu < 50.000/mm<sup>3</sup> ở <1% bệnh nhân.

**Điều trị quá 48 tuần:** Tiếp tục điều trị với Entecavir trong thời gian trung bình 96 tuần không bộc lộ thêm các tác dụng phụ nào khác.

**Bộc phát viêm gan trong khi điều trị:** nghiên cứu trên bệnh nhân chưa từng sử dụng nucleosid trước đó, ALT tăng >10 lần giới hạn bình thường và >2 lần giá trị đo được ban đầu xảy ra ở 2% bệnh nhân được điều trị bằng entecavir so với 4% bệnh nhân được điều trị bằng lamivudin. Nghiên cứu trên bệnh nhân đã đề kháng lamivudin, ALT tăng >10 lần giới hạn bình thường và >2 lần giá trị đo được 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 bệnh nhân được điều trị bằng entecavir, ALT huyết thanh có thể tăng sau 4-5 tuần điều trị, thường hồi phục khi tiếp tục điều trị, và trong phần lớn các trường hợp, liên quan đến sự giảm số lượng virus  $\geq 2 \log_{10}$  bản sao/ml xảy ra trước hoặc đồng thời với sự tăng ALT. Theo dõi định kỳ chức năng gan nên được thực hiện trong quá trình điều trị.

**Bộc phát viêm gan sau khi ngưng điều trị:** Bộc phát viêm gan cấp đã được báo cáo ở những bệnh nhân ngừng liệu pháp điều trị viêm gan B, bao gồm cả liệu pháp với entecavir.

HUYEN/2017/01



Nghiên cứu trên bệnh nhân chưa từng sử dụng nucleosid trước đó, 6% bệnh nhân được điều trị bởi entecavir và 10% bệnh nhân được điều trị bởi lamivudin có tăng ALT (>10 lần giới hạn bình thường và >2 lần giá trị chuẩn [giá trị thấp nhất trong khoảng giới hạn] trong suốt quá trình theo dõi sau điều trị. Đối với bệnh nhân điều trị với entecavir mà chưa từng sử dụng nucleosid trước đó, ALT huyết thanh có thể tăng trung bình sau 23-24 tuần điều trị, và 86% (24/28) trường hợp tăng ALT xảy ra trên bệnh nhân âm tính với HbeAg.

Nghiên cứu trên một số lượng giới hạn bệnh nhân đã đề kháng lamivudin, 11% bệnh nhân được điều trị bởi entecavir và không có bệnh nhân điều trị bởi lamivudin nào tiến triển tăng ALT trong suốt quá trình theo dõi sau điều trị.

Trong các nghiên cứu lâm sàng, ngừng điều trị với entecavir nếu bệnh nhân có đáp ứng tốt. Nếu ngừng điều trị mà không quan tâm đến đáp ứng điều trị, tỷ lệ bùng phát ALT sau điều trị có thể cao hơn.

**Với bệnh nhân đang nhiễm HIV:** tính an toàn của entecavir trên bệnh nhân đang đồng nhiễm HIV/HBV trong liệu pháp kháng retrovirus hoạt tính cao chứa lamivudin (HAART) tương tự như trên bệnh nhân chỉ nhiễm HBV.

**Tuổi/giới tính:** Không có sự khác biệt rõ ràng về tính an toàn của entecavir ở khía cạnh giới tính (~25% bệnh nhân là nữ trong các nghiên cứu lâm sàng) hoặc tuổi tác (~5% bệnh nhân > 65 tuổi).

**Xơ gan mất bù:** Một tỷ lệ cao hơn các phản ứng có hại đã được ghi nhận trên bệnh nhân xơ gan mất bù so với bệnh nhân viêm gan còn bù. Ghi nhận này dựa trên nghiên cứu với số lượng giới hạn 45 bệnh nhân có chỉ số Child-Pugh  $\geq 7$  khi bắt đầu điều trị với Entecavir.

**Thông báo cho bác sĩ các tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc.**

#### QUÁ LIỀU

Không có trường hợp quá liều được báo cáo. Người tình nguyện khỏe mạnh sử dụng liều 20mg/ngày lên đến 14 ngày, và liều đơn lên đến 40 mg không cho thấy các phản ứng có hại. Nếu xảy ra quá liều, bệnh nhân nên được theo dõi các triệu chứng ngộ độc và áp dụng phương pháp điều trị hỗ trợ cần thiết.

**TRÌNH BÀY:** Hộp 5 vỉ x 6 viên.

**ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN:** Bảo quản nơi khô, nhiệt độ dưới 30°C. Tránh ánh sáng.

**HẠN DÙNG:** 24 tháng kể từ ngày sản xuất

**Không dùng thuốc khi đã hết hạn sử dụng ghi trên bao bì.**

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

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

Giữ thuốc tránh xa tầm tay của trẻ.

Sản xuất tại: CÔNG TY CP DƯỢC PHẨM TRUNG ƯƠNG 2 - DOPHARMA

Địa chỉ: Lô 27 Khu công nghiệp Quang Minh, thị trấn Quang Minh, huyện Mê Linh, Thành phố Hà Nội

Chủ sở hữu sản phẩm và công ty đăng ký: CÔNG TY TNHH RELIV PHARMA

Địa chỉ: 22H1, Đường Số 40, khu dân cư Tân Quy Đông, phường Tân Phong, Quận 7, thành phố Hồ Chí Minh.



TRƯỞNG PHÒNG

Quang Minh Hưng