

EnvirAPC® 1

Entecavir 1 mg

THUỐC ĐỘC

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc
Độc kỵ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Đề xa tâm tay trẻ em

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

1. Thành phần công thức thuốc:

Mỗi viên nén bao phim chứa:
Entecavir 1,00 mg

(Dạng dạng Entecavir monohydrat)

Thành phần tá dược:

Lactose, Microcrystalline cellulose, Natri starch glycolat, Magnesi stearat, Opadry II white (Polyvinyl alcohol, Titan dioxide, Macrogol, Talc, Lecithin), Opadry II pink (Polyvinyl alcohol, Titan dioxide, Macrogol, Talc, Lecithin, Ponceau 4R lake, Quinolin yellow aluminium lake).

2. Dạng bào chế: Viên nén bao phim màu hồng, hình tam giác, một mặt có logo  đập trên viên.

3. Chỉ định

EnvirAPC 1 được chỉ định để điều trị bệnh viêm gan B (HBV) mạn tính ở người lớn với:

- Bệnh gan còn bù có bằng chứng về sự nhân lên của virus, tăng nồng độ alanin aminotransferase (ALT) trong huyết tương dai dẳng và có bằng chứng mô học của viêm gan tiến triển và/hoặc xơ gan.

- Bệnh gan mất bù (xem mục **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).
Đối với cả bệnh gan còn bù và bệnh gan mất bù thì chỉ định này được dựa trên dữ liệu lâm sàng ở những bệnh nhân chưa từng được điều trị với thuốc nucleosid/nucleotid nhiễm HBV có HBeAg dương tính và có HBeAg âm tính. Với những bệnh nhân bị viêm gan B đề kháng với lamivudin, xem mục **Tính chất, Cách dùng, liều dùng, Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**.

EnvirAPC 1 cũng được chỉ định để điều trị bệnh viêm gan B mạn tính ở những trẻ em từ 2 đến < 18 tuổi chưa từng điều trị với thuốc nucleosid/nucleotid nhiễm HBV có bằng chứng về sự nhân lên của virus, tăng nồng độ alanin aminotransferase (ALT) trong huyết tương dai dẳng và có bằng chứng mô học của viêm gan ở mức độ vừa cho đến nặng và/hoặc xơ gan. Với quyết định bắt đầu điều trị ở bệnh nhi, xem mục **Tính chất, Cách dùng, liều dùng, Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**.

4. Cách dùng, liều dùng

Bệnh gan còn bù

Bệnh nhân chưa từng điều trị với thuốc nucleosid: Liều dùng khuyến cáo ở người lớn là 0,5 mg x 1 lần/ngày, dùng kèm hoặc không kèm với thức ăn.

Bệnh nhân đề kháng với lamivudin (nghĩa là có bằng chứng nhiễm virus huyết khi dùng lamivudin hoặc xuất hiện các đợt biến đổi khác với lamivudin [LVDr]): Liều dùng khuyến cáo ở người lớn là 1 mg (1 viên) x 1 lần/ngày và phải dùng vào lúc dạ dày rỗng (trước hoặc sau bữa ăn 2 giờ). Khi có sự hiện diện của các đợt biến LVDr, việc dùng phối hợp entecavir với thuốc kháng virus khác không có đề kháng chéo với lamivudin hoặc entecavir nên được xem xét ưu tiên hơn so với dùng entecavir riêng lẻ.

Bệnh gan mất bù

Liều dùng khuyến cáo ở người lớn bị bệnh gan mất bù là 1 mg (1 viên)/lần và phải dùng vào lúc dạ dày rỗng (trước và sau bữa ăn 2 giờ). Đối với bệnh nhân đề kháng với lamivudin, xem mục **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc, và mục Tính chất**.

Thời gian điều trị

Không rõ thời gian điều trị tối ưu. Việc ngừng điều trị có thể được xem xét như sau:

- Ở những bệnh nhân có HBeAg dương tính thì việc điều trị nên được thực hiện ít nhất là 12 tháng sau khi chuyển dao huyết thanh HBe (HBeAg và ADN HBV biến mất và thay vào đó là sự xuất hiện của kháng HBe trong 2 mẫu huyết thanh liên tiếp cách nhau ít nhất 3-6 tháng) hoặc cho tới khi chuyển dao huyết thanh HBs hoặc thuốc không còn hiệu quả.
- Ở những bệnh nhân có HBeAg âm tính thì việc điều trị nên được ít nhất cho đến khi chuyển dao huyết thanh HBs hoặc thuốc không còn hiệu quả. Khi điều trị kéo dài hơn 2 năm thì nên tái khám thường xuyên để xác nhận xem liệu pháp điều trị đã được chọn còn phù hợp với bệnh nhân hay không.
- Ở những bệnh nhân bị bệnh gan mất bù hoặc xơ gan thì việc ngừng điều trị là không được khuyến cáo.

Trẻ em

Việc quyết định điều trị ở bệnh nhi nên được dựa trên sự xem xét kỹ lưỡng về nhu cầu và từng bệnh nhân và dựa trên các hướng dẫn điều trị hiện hành, bao gồm giá trị của các thông tin mô học cơ bản. Lợi ích của ức chế virus kéo dài cùng với việc tiếp tục điều trị phải được cân nhắc với những nguy cơ của việc điều trị kéo dài, bao gồm cả sự xuất hiện virus viêm gan B kháng thuốc.

ALT huyết thanh tăng liên tục trong khoảng thời gian ít nhất là 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 trong khoảng thời gian ít nhất là 12 tháng ở những bệnh nhân có HBeAg âm tính. Liều dùng cho bệnh nhi có trọng lượng cơ thể ít nhất là 32,6 kg là 0,5 mg entecavir x 1 lần/ngày, dùng kèm hoặc không kèm với thức ăn. Nên dùng entecavir dạng dung dịch uống cho trẻ có cân nặng dưới 32,6 kg.

Thời gian điều trị đối với trẻ em

Không rõ thời gian điều trị tối ưu. Theo hướng dẫn thực hành nhi khoa hiện nay, thì việc ngừng điều trị có thể được xem xét như sau:

- Ở bệnh nhi có HBeAg dương tính, thì việc điều trị nên được thực hiện ít nhất là 12 tháng sau khi không còn phát hiện ADN HBV và chuyển dao huyết thanh HBeAg (HBeAg biến mất và thay vào đó là sự xuất hiện kháng HBeAb trong 2 mẫu huyết thanh liên tiếp cách nhau ít nhất 3-6 tháng) hoặc cho tới khi chuyển dao huyết thanh HBs hoặc thuốc không còn hiệu quả. Nên thường xuyên theo dõi nồng độ trong máu của ALT và ADN HBV sau khi ngừng điều trị.
- Ở bệnh nhi có HBeAg âm tính, thì việc điều trị nên được thực hiện cho đến khi chuyển dao huyết thanh HBs hoặc thuốc không còn hiệu quả.

Được động học ở bệnh nhi bị suy gan hoặc suy thận chưa được nghiên cứu.

Nguy cơ

Không cần phải điều chỉnh liều theo tuổi. Liều dùng nên được điều chỉnh theo chức năng thận của bệnh nhân (xem liều dùng khuyến cáo cho bệnh nhân suy thận và mục **Tính chất**).

Giới tính và chủng tộc

Không cần phải điều chỉnh liều theo giới tính hoặc chủng tộc.

Suy thận

Độ thanh thải của entecavir sẽ giảm cùng với sự giảm độ thanh thải creatinin. Việc điều chỉnh liều được khuyến cáo ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 50 ml/phút, bao gồm cả những bệnh nhân tham tác máu hoặc tham phân phúc mạc liên tục (CAPD). Việc giảm liều dùng hàng ngày khi dùng EnvirAPC 1 được mô tả chi tiết trong bảng. Việc thay đổi liều được đề xuất dựa trên sự ngoại suy từ dữ liệu hạn chế, và chưa có đánh giá lâm sàng về độ an toàn và hiệu quả của việc thay đổi liều này. Vì vậy, cần phải theo dõi chặt chẽ đáp ứng virus.

	Liều dùng của EnvirAPC 1	
Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Bệnh nhân chưa từng được điều trị với nucleosid	Bệnh gan mất bù hoặc đề kháng với lamivudin
≥ 50	0,5 mg x 1 lần/ngày	1 mg x 1 lần/ngày
30 - 49	0,5 mg mỗi 48 giờ	0,5 mg x 1 lần/ngày
10 - 29	0,5 mg mỗi 72 giờ	0,5 mg mỗi 48 giờ
< 10	0,5 mg mỗi 5-7 ngày	0,5 mg mỗi 72 giờ
Tham tác máu hoặc CAPD **		

**Vào những ngày tham tác máu thì hãy dùng entecavir sau khi tham tác máu.

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

Cách dùng

Thuốc được dùng bằng đường uống.

5. Chống chỉ định

Bệnh nhân quá mẫn cảm với entecavir hay bất kỳ thành phần nào của thuốc.

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Suy thận: Nên điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận. Việc thay đổi liều được đề xuất dựa trên sự ngoại suy từ dữ liệu hạn chế, và chưa có đánh giá lâm sàng về độ an toàn và hiệu quả của việc thay đổi liều này. Vì vậy, cần phải theo dõi chặt chẽ đáp ứng virus.

Bùng phát viêm gan: Các đợt kịch phát tự phát của viêm gan B mạn tính thì tương đối thường gặp và được đặc trưng bởi sự gia tăng tạm thời ALT trong huyết thanh. Khi bắt đầu điều trị với thuốc kháng virus, ALT huyết thanh có thể tăng ở một số bệnh nhân do nồng độ ADN HBV trong huyết thanh giảm. Trong số những bệnh nhân điều trị bằng entecavir, các đợt kịch phát thường khởi phát trong thời gian điều trị trung bình là 4-5 tuần. Ở những bệnh nhân bị bệnh gan còn bù, sự tăng ALT huyết thanh nói chung không kèm theo sự tăng nồng độ bilirubin máu hoặc bệnh gan mất bù. Những bệnh nhân bị bệnh gan tiến triển hoặc xơ gan có thể có nguy cơ cao hơn với bệnh gan mất bù sau đợt kịch phát của bệnh viêm gan do đó cần phải theo dõi chặt chẽ trong suốt thời gian điều trị.

Đợt kịch phát cấp của viêm gan đã được thấy ở những bệnh nhân ngưng điều trị viêm gan B. Các đợt kịch phát sau điều trị thường kèm theo sự tăng ADN HBV và hầu hết các trường hợp đã tự giới hạn, tuy nhiên một số trường hợp tử vong đã được ghi nhận.

Trong số những bệnh nhân chưa từng điều trị với thuốc nucleosid/nucleotid được điều trị bằng entecavir, thì các đợt kịch phát sau điều trị thường khởi phát trong khoảng thời gian là 23-24 tuần và hầu hết là được báo cáo ở những bệnh nhân có HBeAg âm tính. Chức năng gan nên được theo dõi định kỳ và có lâm sàng và xét nghiệm tối thiểu là 6 tháng sau khi ngưng điều trị bệnh viêm gan B. Nếu phù hợp thì việc bắt đầu lại liệu pháp điều trị viêm gan B có thể được báo đảm.

Những bệnh nhân bị bệnh gan mất bù: Tỷ lệ gặp cao hơn các tác dụng phụ nghiêm trọng ở gan (do bất kỳ nguyên nhân nào) ở những bệnh nhân bị bệnh gan mất bù, đặc biệt là những bệnh nhân mắc kèm thêm bệnh Child-Turcotte-Pugh (CTP) loại C, khi so sánh với tỷ lệ gặp các tác dụng phụ ở những bệnh nhân bị bệnh gan còn bù. Ngoài ra, những bệnh nhân bị bệnh gan mất bù có thể có nguy cơ cao với nhiễm toan acid lactic và các tác dụng phụ đặc trưng ở thận như hội chứng gan thận. Do đó, các thông số lâm sàng và xét nghiệm phải được theo dõi chặt chẽ ở những bệnh nhân này.

Nhiễm acid lactic và gan to kèm theo nhiễm mỡ nặng: Nhiễm acid lactic (trong trường hợp không thiếu oxy máu), có thể gây tử vong, thường kết hợp với gan to và gan nhiễm mỡ, đã được báo cáo khi sử dụng các chất tương tự nucleosid. Do entecavir cũng là một chất tương tự nucleosid nên nguy cơ này không thể loại trừ. Nền ngừng điều trị với các chất tương tự nucleosid khi có nồng độ aminotransferase tăng nhanh, gan to tiến triển nghiêm trọng chuyển hóa/acid lactic mà không rõ nguyên nhân. Các triệu chứng nhẹ trên đường tiêu hóa như: buồn nôn, nôn và đau bụng, có thể là dấu hiệu của nhiễm acid lactic. Các trường hợp nặng, có thể gây tử vong, có kèm theo viêm tụy, suy gan/ gan nhiễm mỡ, suy thận và nồng độ lactat trong huyết thanh cao. Cần thận trọng khi kê đơn các chất tương tự nucleosid cho những bệnh nhân (đặc biệt là phụ nữ béo phì) có: gan to, viêm gan hoặc các yếu tố nguy cơ liên quan đến bệnh gan. Các bệnh nhân này nên được theo dõi chặt chẽ.

Để phân biệt giữa sự tăng enzym aminotransferase do đáp ứng điều trị với sự tăng do nhiễm acid lactic thì bác sĩ cần đảm bảo rằng sự thay đổi của ALT kèm với những cải thiện trong các xét nghiệm của bệnh viêm gan B mạn tính.

Sự kháng thuốc và biện pháp phòng ngừa đặc hiệu cho những bệnh nhân đề kháng với lamivudin:

Những đợt biến trong polymerase HBV mã hóa các thay đổi đề kháng lamivudin có thể dẫn tới sự xuất hiện những thay đổi thứ cấp sau đó, bao gồm những thay đổi gần liên với sự đề kháng entecavir (ETVr). Những bệnh nhân bị HBV đề kháng với lamivudin có nguy cơ phát triển đề kháng entecavir sau đó cao hơn những bệnh nhân không đề kháng lamivudin. Khả năng tích lũy kiểu gen đề kháng entecavir sau khi điều trị 1, 2, 3, 4 và 5 năm trong các nghiên cứu đề kháng lamivudin lần lượt là 6%, 15%, 36%, 47% và 51%. Đáp ứng virus nên được theo dõi thường xuyên ở những bệnh nhân đề kháng lamivudin và nên thực hiện các xét nghiệm kháng thuốc phù hợp. Những bệnh nhân có đáp ứng virus dưới mức tối ưu sau 24 tuần điều trị với entecavir, thì nên xem xét việc thay đổi phương pháp điều trị. Khi bắt đầu điều trị cho những bệnh nhân có tiền sử nhiễm HBV đề kháng lamivudin thì việc dùng phối hợp entecavir với thuốc kháng virus thứ hai (là thuốc không có đề kháng chéo với lamivudin hoặc entecavir) nên xem xét ưu tiên hơn so với dùng đơn trị liệu với entecavir.

HBV đề kháng lamivudin có sẵn trước đó liên quan với sự tăng nguy cơ đề kháng entecavir sau đó ở bất kỳ mức độ nào của bệnh gan, ở những bệnh nhân bị bệnh gan mất bù thì việc dùng phác đồ có thể gần liên với những biến chứng nghiêm trọng trên lâm sàng của bệnh gan tiềm ẩn. Do đó, những bệnh nhân bị bệnh gan mất bù và có HBV kháng lamivudin, việc dùng phối hợp entecavir với thuốc kháng virus thứ hai (là thuốc không có đề kháng chéo với lamivudin hoặc entecavir) nên xem xét ưu tiên hơn so với dùng đơn trị liệu với entecavir.

Trẻ em: Tỷ lệ đáp ứng virus thấp hơn (ADN HBV < 50 IU/ml) đã được thấy ở những bệnh nhi có ADN HBV ban đầu ≥ 8,0 log₁₀ IU/ml. Chỉ nên dùng entecavir cho những bệnh nhân này khi nào mà lợi ích mang lại nhiều hơn những nguy cơ có thể xảy ra ở trẻ (ví dụ: kháng thuốc). Một số bệnh nhi có thể phải dùng thuốc dài ngày hoặc là suốt đời để điều trị bệnh viêm gan B mạn tính thì hoạt động nên phải xem xét những tác động của entecavir tới những lựa chọn điều trị sau này.

Những bệnh nhân ghép gan: Nên đánh giá kỹ chức năng thận cẩn thận trước và trong thời gian điều trị với entecavir ở những bệnh nhân ghép gan dùng cyclosporin hoặc tacrolimus.

Nhiễm đồng thời viêm gan C hoặc D: Không có dữ liệu về hiệu quả của entecavir ở những bệnh nhân đồng thời bị nhiễm virus viêm gan C hoặc D.

Bệnh nhân đồng thời nhiễm virus HIV/ HBV không được điều trị bằng liệu pháp kháng virus phối hợp: Entecavir chưa được đánh giá ở những bệnh nhân nhiễm đồng thời HIV/ HBV mà không được điều trị HIV hiệu quả. Sự xuất hiện virus HIV kháng thuốc đã được thấy khi dùng entecavir để điều trị bệnh viêm gan B mạn tính ở những bệnh nhân đồng thời bị nhiễm HIV mà không dùng liệu pháp kháng retrovirus hoạt tính cao (HAART). Do đó không nên dùng entecavir để điều trị cho những bệnh nhân đồng thời nhiễm HIV/ HBV mà không dùng liệu pháp kháng retrovirus hoạt tính cao. Chưa có nghiên cứu về việc sử dụng entecavir để điều trị nhiễm HIV và không có khuyến cáo cho việc sử dụng này.

Bệnh nhân đồng thời nhiễm virus HIV/ HBV được điều trị bằng liệu pháp kháng virus phối hợp: Entecavir đã được nghiên cứu trên 68 người bị nhiễm đồng thời HIV/ HBV được sử dụng phác đồ HAART có lamivudin. Không có dữ liệu về hiệu quả của entecavir ở những bệnh nhân đồng thời nhiễm HIV có HBeAg âm tính. Dữ liệu hạn chế về bệnh nhân đồng thời nhiễm HIV có số lượng CD4 thấp (< 200 tế bào/mm³).

Nói chung: Bệnh nhân nên được biết rằng việc điều trị với entecavir chưa được chứng minh là làm giảm nguy cơ lây truyền HBV, nên vẫn phải áp dụng các biện pháp phòng ngừa thích hợp.

Tá dược: Thuốc có chứa lactose. Do đó, bệnh nhân có bệnh di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, thiếu enzym lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

7. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

Phụ nữ có khả năng mang thai: Chưa biết những nguy cơ có thể xảy ra đối với sự phát triển của thai nhi nên những phụ nữ có khả năng sinh con nên sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả.

Phụ nữ có thai: Không có dữ liệu đầy đủ về việc sử dụng entecavir ở phụ nữ có thai. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy có độc tính sinh sản ở liều cao. Chưa biết những nguy cơ có thể xảy ra ở người. Không nên dùng EnvirAPC 1 trong thai kỳ trừ khi cần thiết. Không có dữ liệu về tác dụng của entecavir đối với sự lây truyền HBV từ mẹ sang trẻ sơ sinh. Do đó, cần có sự can thiệp thích hợp để ngăn ngừa sự nhiễm HBV ở trẻ sơ sinh.

Phụ nữ cho con bú: Không biết liệu entecavir có bài tiết vào sữa mẹ hay không. Dữ liệu có sẵn về độc tính trên động vật cho thấy có sự bài tiết entecavir trong sữa. Do đó, không thể loại trừ nguy cơ cho trẻ sơ sinh. Nên ngừng cho con bú khi điều trị với EnvirAPC 1.

8. Ảnh hưởng tới khả năng lái xe và vận hành máy móc

Không có nghiên cứu nào về ảnh hưởng của thuốc tới khả năng lái xe và vận hành máy móc. Chóng mặt, mệt mỏi và buồn ngủ là các tác dụng phụ thường gặp có thể làm giảm khả năng lái xe và vận hành máy móc.

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Vì entecavir được đào thải chủ yếu ở thận, nên khi dùng đồng thời với các thuốc làm giảm chức năng thận hoặc cạnh tranh bài tiết chủ động ở ống thận có thể làm tăng nồng độ huyết thanh của hai thuốc. Ngoài lamivudin, adefovir dipivoxil và tenofovir disoproxil fumarat, thì những ảnh hưởng của việc dùng chung entecavir với các thuốc được bài tiết qua thận hoặc ảnh hưởng đến chức năng thận chưa được đánh giá. Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ các tác dụng phụ khi dùng đồng thời entecavir với các thuốc như vậy.

Không có tương tác được động học nào giữa entecavir và lamivudin, adefovir hoặc tenofovir. Entecavir không phải là cơ chất, chất gây cảm ứng hoặc chất ức chế enzym cytochrom P450 (CYP450). Do đó tương tác thuốc qua trung gian CYP450 sẽ không xảy ra với entecavir.

Trẻ em:

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

10. Tác dụng không mong muốn (ADR) của thuốc

Tổn thương da toàn thân

Trong các nghiên cứu lâm sàng trên bệnh nhân bị bệnh gan còn bù, các tác dụng phụ thường gặp nhất ở bất kỳ mức độ nào có thể là một mối liên hệ với entecavir là nhức đầu (9%), mệt mỏi (6%), chóng mặt (4%) và buồn nôn (3%). Các đợt kích phát của viêm gan trong và sau khi điều trị cũng đã được báo cáo.

Tác dụng phụ thường gặp, 1/100 ≤ ADR < 1/10.

Trên lâm sàng: Mệt mỏi.

Trên hệ thần kinh: Đau đầu, chóng mặt, buồn ngủ.

Hệ tiêu hóa: Nôn, tiêu chảy, buồn nôn, khô miệng.

Gan mật: Tăng enzym transaminase.

Toàn thân: Mệt mỏi.

Tác dụng phụ ít gặp, 1/1000 ≤ ADR < 1/100

Da và mô dưới da: Phát ban, rụng tóc.

Tác dụng phụ hiếm gặp, 1/10000 ≤ ADR < 1/1000

Hệ miễn dịch: Phản ứng phản vệ.

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

Điều trị sau 48 tuần: Tiếp tục điều trị với entecavir trong thời gian trung bình là 96 tuần không thấy có dấu hiệu an toàn mới nào.

Mô tả các tác dụng phụ đã chọn

Các bất thường về xét nghiệm: Trong các nghiên cứu lâm sàng ở những bệnh nhân chưa từng điều trị với nucleosid thì 5% bệnh nhân có tăng ALT > 3 lần so với đường chuẩn, 1% bệnh nhân có tăng ALT > 2 lần so với đường chuẩn cùng với lượng bilirubin > 2 lần giới hạn trên của mức bình thường và > 2 lần so với đường chuẩn. Dưới 1% bệnh nhân có nồng độ albumin < 2,5 g/ dl, 2% bệnh nhân có nồng độ amylase > 3 lần so với đường chuẩn, 11% bệnh nhân có nồng độ lipase > 3 lần so với đường chuẩn và dưới 1% bệnh nhân có tiểu cầu < 50.000/ mm³.

Trong các nghiên cứu lâm sàng ở những bệnh nhân đã kháng lamivudin, 4% bệnh nhân có sự tăng ALT > 3 lần so với đường chuẩn, 1% bệnh nhân có sự tăng ALT > 2 lần so với đường chuẩn cùng với lượng bilirubin > 2 lần giới hạn bình thường trên và > 2 lần so với đường chuẩn. 2% bệnh nhân có nồng độ amylase > 3 lần so với đường chuẩn, 18% bệnh nhân có nồng độ lipase > 3 lần so với đường chuẩn và dưới 1% bệnh nhân có tiểu cầu < 50.000/ mm³.

Các đợt kích phát xảy ra trong thời gian điều trị: Trong các nghiên cứu ở những bệnh nhân chưa từng điều trị nucleosid thì có 2% bệnh nhân điều trị với entecavir và 4% bệnh nhân điều trị với lamivudin tăng ALT > 10 lần so với giới hạn bình thường trên và > 2 lần so với đường chuẩn. Trong các nghiên cứu ở những bệnh nhân đã kháng với lamivudin thì có 2% bệnh nhân điều trị với entecavir và 11% bệnh nhân điều trị với lamivudin tăng ALT > 10 lần so với giới hạn trên của mức bình thường và > 2 lần so với đường chuẩn. Trong số những bệnh nhân được điều trị bằng entecavir, có sự gia tăng ALT trong thời gian điều trị trung bình từ 4-5 tuần, thường sẽ hết khi tiếp tục điều trị, và đa số các trường hợp có kèm với sự giảm tải lượng virus xuống ≥ 2 log₁₀/ ml xảy ra trước hoặc cùng lúc với sự gia tăng ALT. Nên phải thường xuyên theo dõi chức năng gan trong quá trình điều trị.

Các đợt kích phát sau khi ngưng điều trị: Đợt kích phát cấp của viêm gan đã được thấy ở những bệnh nhân ngưng điều trị viêm gan B, bao gồm cả liệu pháp điều trị với entecavir. Trong những nghiên cứu trên những bệnh nhân chưa từng điều trị với nucleosid, thì có 6% bệnh nhân điều trị với entecavir và 10% bệnh nhân điều trị với lamivudin có sự gia tăng ALT (> 10 lần so với giới hạn bình thường trên và > 2 lần so với đường chuẩn) trong thời gian theo dõi sau điều trị. Trong số những bệnh nhân chưa từng điều trị với nucleosid điều trị bằng entecavir, có sự gia tăng ALT trong thời gian điều trị trung bình từ 23-24 tuần và 86% sự gia tăng ALT là xảy ra ở những bệnh nhân có HBeAg âm tính. Trong các nghiên cứu trên bệnh nhân đã kháng với lamivudin, thì chỉ có một số ít bệnh nhân được theo dõi, 11% bệnh nhân được điều trị với entecavir và không có bệnh nhân điều trị với lamivudin xảy ra sự gia tăng ALT trong thời gian theo dõi sau điều trị.

Trong các nghiên cứu trên lâm sàng, việc điều trị bằng entecavir được dừng lại khi bệnh nhân đạt được đáp ứng dài hạn. Nếu ngưng điều trị khi chưa đạt được đáp ứng điều trị thì tỉ lệ tăng ALT sau điều trị có thể cao hơn.

Trẻ em:

Độ an toàn của entecavir ở trẻ em từ 2 đến < 18 tuổi dựa trên hai thử nghiệm lâm sàng được tiến hành trên những bệnh nhân bị nhiễm HBV mạn tính; một thử nghiệm được động học ở pha 2 và một thử nghiệm ở pha 3. Những thử nghiệm này cung cấp kinh nghiệm trên 195 bệnh nhân chưa từng điều trị với nucleosid có HBeAg dương tính được điều trị với entecavir trong thời gian trung bình là 99 tuần. Các tác dụng phụ được thấy ở các bệnh nhi được điều trị với entecavir phù hợp với những tác dụng phụ đã thấy trong các thử nghiệm lâm sàng khi dùng entecavir ở người lớn.

Những đặc tính đặc biệt khác:

Kinh nghiệm trên bệnh nhân bị bệnh gan mất bù: Độ an toàn của entecavir ở bệnh nhân bị bệnh gan mất bù đã được đánh giá trong một nghiên cứu so sánh mở nhãn ngẫu nhiên, trong nghiên cứu này bệnh nhân được điều trị với entecavir 1 mg/ ngày (n = 102) hoặc adefovir dipivoxil 10 mg/ ngày (n = 89). Tương ứng với các phản ứng phụ được ghi nhận trong phần Tác dụng không mong muốn của thuốc, có một tác dụng phụ đã được ghi nhận ở những bệnh nhân điều trị với entecavir trong tuần 48 là tăng bicarbonat natri (2%). Tỷ lệ tử vong tích lũy trong nghiên cứu là 23% (23/102) và nguyên nhân tử vong thường liên quan đến gan, như đã dự kiến đối với những đối tượng này. Tỷ lệ tích lũy trong nghiên cứu của ung thư biểu mô tế bào gan (HCC) là 12% (12/102). Các tác dụng phụ nghiêm trọng thường liên quan đến gan, với tỉ lệ tích lũy trên nghiên cứu là 69%. Bệnh nhân có số điểm CTP ban đầu cao thì có nguy cơ xảy ra các tác dụng phụ nghiêm trọng cao hơn.

Các bất thường về xét nghiệm: Trong suốt 48 tuần, trong số những bệnh nhân bị bệnh gan mất bù được điều trị với entecavir, không có bệnh nhân nào có sự gia tăng ALT > gấp 10 lần ULN (giới hạn trên của mức bình thường) và > 2 lần so với đường chuẩn, và 1% bệnh nhân có sự gia tăng ALT > 2 lần so với đường chuẩn cùng với lượng bilirubin > 2 lần ULN và > 2 lần so với đường chuẩn. Có 30% bệnh nhân có nồng độ albumin < 2,5 g/ dl, 10% bệnh nhân có nồng độ lipase > 3 lần so với đường chuẩn và 20% bệnh nhân có tiểu cầu < 50.000/ mm³.

Những bệnh nhân đồng thời bị nhiễm HIV: Độ an toàn của entecavir trên một số lượng hạn chế những bệnh nhân đồng thời bị nhiễm HIV/ HBV dùng phác đồ điều trị kháng retrovirus hoạt tính cao chứa lamivudin tương tự như những bệnh nhân chỉ bị nhiễm HIV.

Giới tính/ chủng tộc: Không có sự khác biệt rõ ràng về độ an toàn của entecavir đối với giới tính (≈ 25% phụ nữ trong các thử nghiệm lâm sàng) hoặc tuổi (≈ 5% bệnh nhân > 65 tuổi).

11. Quá liều và cách xử trí

Còn hạn chế kinh nghiệm quá liều entecavir trên bệnh nhân. Những người khỏe mạnh dùng liều lên tới 20 mg/ ngày lên đến 14 ngày, và liều đơn lên tới 40 mg không thấy có phản ứng phụ nào. Nếu xảy ra quá liều, thì bệnh nhân phải được theo dõi các dấu hiệu ngộ độc và được điều trị hỗ trợ tiêu chuẩn nếu cần.

12. Tính chất

Được lọc học

Nhóm điều trị được lý: Thuốc kháng virus đường toàn thân, ức chế enzym sao chép ngược nucleosid và nucleotid

Mã ATC: J05AF10

Cơ chế tác dụng

Entecavir là một chất tương tự nucleosid guanosin có hoạt tính kháng HBV polymerase, được phosphoryl hóa hiệu quả thành dạng triphosphat (TP) 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) kích hoạt HBV polymerase, (2) sao chép ngược chuỗi mã tính từ mRNA tiến gen, (3) tổng hợp chuỗi dương tính ADN của HBV, K, của entecavir-TP đối với ADN polymerase của HBV là 0,0012 μM. Entecavir-TP là chất ức chế yếu ADN polymerase alpha, beta, và delta của tế bào với giá trị K_i trong khoảng 18 đến 40 μM. Ngoài ra, việc phân nhiễm với entecavir ở liều cao không gây ra các tác dụng phụ liên quan trên polymerase γ hoặc sự tổng hợp ADN ở ty thể trong những tế bào HepG2 (K_i > 160 μM).

Hoạt tính kháng virus

Entecavir ức chế tổng hợp ADN HBV (giảm 50%, EC₅₀) ở nồng độ 0,004 μM ở tế bào HepG2 người bị nhiễm HBV thể hoang dại. Giá trị trung vị của EC₅₀ của entecavir chống lại LVD_r HBV (rTL180M và rM204V) là 0,026 μM (trong khoảng 0,010-0,05 μM). Các virus tái tổ hợp mã hóa các chất ức chế kháng

adefovir ở rTN2367 hoặc rTA181V vẫn hoàn toàn nhạy cảm với entecavir.

Một phần lớn về hoạt tính ức chế của entecavir chống lại các chủng phản lập HIV-1 trên lâm sàng và trong phòng thí nghiệm sử dụng các tế bào và các điều kiện thử nghiệm khác nhau đã cho các giá trị EC₅₀ nằm trong khoảng từ 0,026-10 μM; giá trị EC₅₀ sẽ giảm khi giảm nồng độ virus sử dụng trong thử nghiệm. Trong nuôi cấy tế bào, entecavir chọn lọc đột biến M184I ở nồng độ μmol, trong khi entecavir ở nồng độ cao đã được xác nhận tác dụng ức chế. Các biến thể HIV chứa đột biến M184V đã cho thấy có sự mất 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 động chống virus của entecavir trên một khoảng nồng độ lớn. Trong các thử nghiệm chống virus HIV, entecavir ở nồng độ μmol không đối kháng với hoạt động chống virus trong nuôi cấy tế bào của 6 thuốc NRTI này hoặc emtricitabin.

Sự đề kháng thuốc trong nuôi cấy tế bào

Liên quan tới HBV thể hoang dại, các virus LVD_r chứa các đột biến rTM204V và rTL180M trong enzym phiên mã ngược biểu hiện sự giảm nhạy cảm 8 lần với entecavir. Kết hợp sự thay đổi acid amin ETV_r, rTL184, rIS202 hoặc rTM250 làm giảm nhạy cảm với entecavir trong nuôi cấy tế bào. Các đột biến được quan sát ở các thể phản lập lâm sàng (rTL184A, C, F, G, I, L, M hoặc S; rTS202 C, G hoặc I và/ hoặc rTM250L, L hoặc V) sẽ giảm nhạy cảm với entecavir 16-741 lần so với thể hoang dại. Các đột biến ETV_r trên rTL184, rTS202 và rTM250 riêng lẻ còn lại chỉ ảnh hưởng vào phải tới độ nhạy cảm của entecavir, và không ảnh hưởng khi không có sự thay đổi LVD_r trên 1.000 mẫu bệnh phẩm được sắp xếp theo trình tự. Sự kháng thuốc qua trung gian bằng cách giảm sự gắn kết của chất ức chế với enzym phiên mã ngược của HBV đã bị biến đổi, và HBV kháng thuốc biểu hiện qua sự giảm khả năng sao chép trong nuôi cấy tế bào.

Được động học

Hấp thu

Entecavir được hấp thu nhanh và đạt được nồng độ đỉnh trong máu từ 0,5 - 1,5 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối chưa được xác định. Dựa vào sự bài tiết thuốc qua thận dưới dạng không đổi, thì sinh khả dụng được ước tính ít nhất là 70%. Có sự tăng tỉ lệ với liều dùng giữa giá trị C_{max} và AUC sau khi dùng những liều khác nhau nằm trong khoảng từ 0,1 - 1 mg. Trạng thái ổn định đạt được sau 6-10 ngày sau khi dùng liều 1 lần/ ngày với độ tích lũy gần gấp đôi. C_{max} và C_{min} ở trạng thái ổn định lần lượt là 4,2 và 0,3 ng/ ml đối với liều 0,5 mg, và 8,2 và 0,5 ng/ ml đối với mức liều 1 mg. Dùng 0,5 mg entecavir cùng với một bữa ăn giàu chất béo (945 kcal, 54,6 g chất béo) hoặc một bữa ăn nhẹ (379 kcal, 8,2 g chất béo) sẽ làm chậm sự hấp thu (t - 1,5 giờ lúc no so với 0,75 giờ lúc đói), làm C_{max} giảm 44-46% và làm AUC giảm 18-20%. Việc giảm C_{max} và AUC khi dùng kèm với thức ăn được xem là không ảnh hưởng trên những bệnh nhân chưa từng điều trị với nucleosid nhưng có thể ảnh hưởng tới hiệu quả điều trị trên những bệnh nhân đã kháng lamivudin.

Phân bố

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

Chuyển hóa

Entecavir không phải là chất nền, chất ức chế hoặc cảm ứng hệ thống enzym CYP450. Sau khi dùng ¹⁴C-entecavir, không thấy các chất chuyển hóa dưới dạng oxy hoá hoặc acetyl hóa và có một lượng nhỏ các chất chuyển hóa ở pha II, các chất liên hợp glucuronid và sulfat.

Thải trừ

Entecavir được đào thải chủ yếu qua thận cùng với lượng thuốc không chuyển hóa thu hồi được trong nước tiểu trong trạng thái ổn định là 75% liều dùng. Độ thanh lọc thận không phụ thuộc vào liều dùng và dao động từ 360 - 471 ml/ phút, điều này cho thấy entecavir đã qua cả hai quá trình lọc cầu thận và bài tiết qua ống thận. Sau khi đạt đến mức đỉnh điểm, nồng độ entecavir trong huyết tương giảm theo hàm số mũ với thời kỳ bán thải cuối cùng khoảng 128 - 149 giờ. Chỉ số tích lũy thuốc qua sát được là gần gấp đôi khi dùng liều 1 lần/ ngày, điều này cho thấy thời gian bán hủy tích lũy thực sự là khoảng 24 giờ.

Bệnh nhân suy gan

Các thông số được động học ở bệnh nhân suy gan ở mức độ vừa hoặc nặng cũng tương tự như ở những bệnh nhân có chức năng gan bình thường.

Bệnh nhân suy thận

Độ thanh thải của entecavir sẽ giảm khi giảm độ thanh thải creatinin. Thời gian thẩm tách máu kéo dài 4 giờ sẽ loại bỏ được 13% liều dùng dùng và 0,3% ở những bệnh nhân được lọc máu liên tục. Được 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 chuẩn (ml/ phút)				
	Bình thường >80 (n = 6)	Nhẹ >50, ≤ 80 (n = 6)	Trung bình 30-50 (n = 6)	Nặng 20-30 (n = 6)	Nặng và cần phải thẩm tách máu (n = 6)
C _{max} (ng/ml) (CV%)	8,1 (30,7)	10,4 (37,2)	10,5 (22,7)	15,3 (33,8)	16,6 (29,7)
AUC _(0-∞) (ng·h/ml) (CV)	27,9 (25,6)	51,5 (22,8)	69,5 (22,7)	145,7 (31,5)	233,9 (28,4)
CLR (ml/min) (SD)	383,2 (101,8)	197,9 (78,1)	135,6 (31,6)	40,3 (10,1)	NA
CLT/F (ml/min) (SD)	588,1 (153,7)	309,2 (62,6)	226,3 (60,1)	100,6 (29,1)	50,6 (16,5)

Bệnh nhân ghép gan

Sự tiếp xúc entecavir ở những bệnh nhân ghép gan bị nhiễm HBV dùng liều ổn định cyclosporin A hoặc tacrolimus (n = 9) gần gần 2 lần so với sự tiếp xúc ở những người khỏe mạnh có chức năng thận bình thường. Chức năng thận thay đổi sẽ làm tăng sự tiếp xúc entecavir ở những bệnh nhân này.

Giới tính

AUC của phụ nữ cao hơn nam giới 14%, do sự khác biệt về chức năng thận và cân nặng. Sẽ không có sự khác biệt giữa nam và nữ sau khi điều chỉnh sự khác biệt về độ thanh thải creatinin và cân nặng.

Người già

Ảnh hưởng của tuổi tác trên được động học của entecavir đã được đánh giá khi so sánh các đối tượng cao tuổi ở độ tuổi 65-83 (độ tuổi trung bình của nữ là 69 tuổi, nam là 74 tuổi) với đối tượng trẻ ở độ tuổi 20-40 tuổi (độ tuổi trung bình của nữ là 29 tuổi, nam 25 tuổi). AUC ở người già lớn 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 cân nặng, AUC của người già lớn hơn 12,5% so với người trẻ tuổi. Phân tích được động học cho những bệnh nhân ở độ tuổi 16-75 tuổi không xác định tuổi có ảnh hưởng đáng kể đến được động học entecavir.

Chủng tộc

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

Trẻ em

Được động học của entecavir ở trạng thái ổn định được đánh giá trên 24 bệnh nhi chưa từng điều trị với nucleosid và 19 bệnh nhi có HBeAg dương tính đã từng được điều trị với lamivudin từ 2 đến < 18 tuổi bị bệnh gan còn bù. Sự tiếp xúc của entecavir ở những bệnh nhân chưa từng điều trị với nucleosid khi dùng entecavir ở mức liều từ 0,015 mg/kg cho tới mức liều tối đa 0,5 mg x 1 lần/ ngày cũng tương tự như sự tiếp xúc ở người lớn khi dùng liều 0,5 mg x 1 lần/ ngày. C_{max} AUC₍₀₋₂₄₎ và C_{min} của những đối tượng này lần lượt là 6,31 ng/ ml; 18,33 ng/ ml và 0,28 ng/ ml. Sự tiếp xúc entecavir giữa những bệnh nhân đã từng được điều trị với lamivudin dùng entecavir ở mức liều từ 0,03 mg/ kg cho tới mức liều tối đa 1,0 mg x 1 lần/ ngày cũng tương tự như sự tiếp xúc ở người lớn khi dùng liều 1,0 mg x 1 lần/ ngày. C_{max}, AUC₍₀₋₂₄₎ và C_{min} của những đối tượng này lần lượt là 14,48 ng/ ml; 38,58 ng/ h/ ml và 0,47 ng/ ml.

3. Quy chế đóng gói: Hộp 1 vi, 3 vi, 10 vi x 1 viên.

4. Hạn dùng của thuốc: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

5. Điều kiện bảo quản: Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng trực tiếp và nơi ẩm ướt.

6. Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: USP.