

36882b1
179.18
15M/166

ASMENIDE 1.0
3 vỉ x 10 viên
Box: 127 x 53 x 28 mm
Blister: 122 x 47mm

**BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT**

Lần đầu: 23/-10-2019

Rx. PRESCRIPTION ONLY

BRV
Healthcare

ASMENIDE 1.0

Entecavir 1.0 mg

Oral route

Box of 3 blisters x 10 film-coated tablets

THÀNH PHẦN: Entecavir 1,0 mg và các tá dược vừa đủ 1 viên nén bao phim.

CHỈ ĐỊNH, CÁCH DÙNG, CHỐNG CHỈ ĐỊNH VÀ CÁC THÔNG TIN KHÁC:

Đọc tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

BẢO QUẢN: Nhiệt độ không quá 30°C.

TIÊU CHUẨN: TCCS.

ĐỂ XA TÁM TAY TRẺ EM.

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.

THUỐC ĐỘC.

WHO - GMP

Nhà sản xuất: **CÔNG TY TNHH BRV HEALTHCARE**

Khu A, số 18, đường số 09, Ấp 2A, Xã Tân Thạnh Tây, Huyện Củ Chi, TP. HCM

Rx. THUỐC BÁN THEO ĐƠN

BRV
Healthcare

ASMENIDE 1.0

Entecavir 1.0 mg

Thuốc uống

Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim

COMPOSITION: Entecavir 1.0 mg and excipients sq. for 1 film-coated tablet.

INDICATIONS, ADMINISTRATION, CONTRAINDICATIONS AND FURTHER INFORMATION: Refer to package insert.

STORAGE: Temperature not exceeding 30°C.

SPECIFICATION: In-house.

KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN.

READ PACKAGE INSERT CAREFULLY BEFORE USE.

TOXIC DRUG.

WHO - GMP

Manufacturer: **BRV HEALTHCARE Co., Ltd**

Area A, No. 18, Street 09, Hamlet 2A, Tân Thạnh Tây Village, Củ Chi District, HCMC.



SBK/Visa:
Số lô SX/Lot No.:
NSX/Mfd:
HĐ/Exp:

Handwritten signature

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Rx

ASMENIDE 0.5, 1.0

**THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN THUỐC.
ĐỂ XA TÂM TAY TRẺ EM.
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.
THUỐC ĐỘC.**



THÀNH PHẦN: Cho 1 viên

ASMENIDE 0.5

- Thành phần hoạt chất: Entecavir 0,5 mg.
- Thành phần tá dược: Lactose monohydrat, cellulose vi tinh thể 101, povidon K30, crospovidon, magnesi stearat, hydroxypropyl methylcellulose 6cPs, talc, titan dioxyd, polyethylen glycol 6000 vừa đủ.

ASMENIDE 1.0

- Thành phần hoạt chất: Entecavir 1,0 mg.
- Thành phần tá dược: Lactose monohydrat, cellulose vi tinh thể 101, povidon K30, crospovidon, magnesi stearat, hydroxypropyl methylcellulose 6cPs, talc, titan dioxyd, polyethylen glycol 6000, sắt oxyd đỏ, màu quinolin yellow lake vừa đủ

DẠNG BÀO CHẾ:

ASMENIDE 0.5: Viên nén bao phim (viên nén tròn, bao phim màu trắng, hai mặt trơn).

ASMENIDE 1.0: Viên nén bao phim (viên nén tròn, bao phim màu hồng, một mặt trơn, một mặt có vạch ngang).

CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ: Điều trị nhiễm viêm gan siêu vi B mạn tính ở người lớn bị:

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

Đối với cả hai trường hợp suy gan còn bù và mất bù, chỉ định này dựa trên dữ liệu thử nghiệm lâm sàng ở các bệnh nhân chưa từng điều trị bằng nucleosid có kết quả xét nghiệm HBeAg dương tính hoặc âm tính hoặc đã trở nên đề kháng với lamivudin.

Thuốc cũng được chỉ định để điều trị nhiễm HBV mạn tính ở trẻ em từ 2 đến dưới 18 tuổi chưa từng điều trị bằng nucleosid bị suy gan còn bù có bằng chứng về hoạt động sao chép của virus, có sự tăng dai dẳng enzym alanin aminotransferase (ALT) trong huyết thanh và có biểu hiện về mặt mô học bị viêm từ trung bình đến nặng và / hoặc xơ hóa.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG:

Thuốc cần được chỉ định bởi một bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị nhiễm viêm gan siêu vi B mạn tính.

Liều lượng:

Suy gan còn bù:

- Đối với bệnh nhân chưa từng dùng nucleosid: Dùng liều 0,5 mg, một lần mỗi ngày, cùng hoặc không cùng thức ăn.
- Đối với bệnh nhân kháng lamivudin: Dùng liều 1 mg, một lần mỗi ngày, uống lúc bụng đói (cách 2 giờ trước hoặc sau bữa ăn). Nếu có sự đột biến LVD_r, thì nên xem xét dùng kết hợp entecavir với một thuốc kháng virus thứ hai (không đề kháng chéo với lamivudin hoặc entecavir) nên ưu tiên dùng đơn trị liệu bằng entecavir.

Suy gan mất bù:

- Liều dùng cho người lớn là 1 mg, một lần mỗi ngày uống lúc bụng đói (cách 2 giờ trước hoặc sau bữa ăn).

Thời gian dùng thuốc:

Thời gian dùng thuốc tối ưu chưa được xác định. Việc xem xét ngưng dùng thuốc như sau:

- + Đối với bệnh nhân có HBeAg dương tính: Dùng thuốc ít nhất 12 tháng cho đến khi có chuyển đổi huyết thanh HBe (mất HBeAg và mất HBV DNA bằng xét nghiệm anti – HBe trên 2 mẫu huyết thanh liên tục trong ít nhất 3-6 tháng) hoặc cho đến khi có chuyển đổi huyết thanh HBs hoặc bị mất hiệu quả
- + Đối với bệnh nhân có HBeAg âm tính: Dùng thuốc cho đến khi có chuyển đổi huyết thanh HBs hoặc có bằng chứng mất hiệu quả. Khi điều trị kéo dài hơn 2 năm, cần thường xuyên đánh giá xác định xem việc tiếp tục điều trị cho bệnh nhân có còn phù hợp hay không.

Ở các bệnh nhân suy gan mất bù hoặc xơ gan, không khuyến cáo ngưng thuốc.

Trẻ em

Quyết định điều trị cho trẻ em cần dựa trên việc xem xét cẩn thận các nhu cầu của từng cá nhân và tham khảo các hướng dẫn điều trị hiện hành cho trẻ em bao gồm các con số thông tin mô học ban đầu. Lợi ích của việc ức chế virus dài hạn bằng cách điều trị liên tục phải được cân nhắc so với nguy cơ điều trị kéo dài, bao gồm sự xuất hiện của siêu vi viêm gan B kháng thuốc.



ALT huyết thanh phải tăng cao kéo dài ít nhất 6 tháng trước khi điều trị cho 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.

Trẻ em có thể trọng ít nhất 32,6 kg, dùng 1 viên 0,5 mg mỗi ngày cùng hoặc không cùng thức ăn.

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 trẻ em có HBeAg dương tính: Dùng thuốc ít nhất 12 tháng cho đến khi không phát hiện có chuyển đổi huyết thanh HBV DNA và HBeAg (mất HBeAg bằng xét nghiệm anti – HBe trên 2 mẫu huyết thanh liên tục trong ít nhất 3-6 tháng) hoặc cho đến khi có chuyển đổi huyết thanh HBs hoặc bị mất hiệu quả. Nồng độ ALT và HBV DNA huyết thanh cần được theo dõi thường xuyên sau khi ngưng thuốc.

+ Ở 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.

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.

Người suy thận:

Cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân có độ thanh thải creatinine <50 ml / phút, bao gồm cả những người thẩm tách máu hoặc thẩm phân phúc mạc liên tục ngoại trú (CAPD) theo bảng như sau:

Độ thanh thải creatinin	Liều dùng trong ngày cho người chưa từng dùng nucleosid	Liều dùng cho người kháng thuốc lamivudin hoặc suy gan mất bù
≥ 50 ml/ phút	0,5 mg, ngày 1 lần	1 mg, ngày 1 lần
Từ 30 – 49 ml/ phút	0,25 mg, ngày 1 lần Hoặc 0,5 mg mỗi 48 giờ	0,5 mg, ngày 1 lần
Từ 10 – 29 ml/ phút	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 ml/ phút Người thẩm tách máu hoặc CAPD	0,05 mg, ngày 1 lần Hoặc 0,5 mg mỗi 5 -7 ngày	0,1 mg, ngày 1 lần Hoặc 0,5 mg mỗi 72 giờ

Ghi chú:

- Khi cần dùng liều < 0,5 mg có thể chọn dùng dạng dung dịch uống.

- Vào những ngày thẩm tách máu, dùng thuốc sau khi thẩm tách.

Bệnh nhân suy gan: Không cần chỉnh liều cho người suy gan.

Cách dùng: Thuốc dùng qua đường uống.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Quá mẫn cảm với entecavir hay với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG:

Suy thận: Cần điều chỉnh liều lượng cho bệnh nhân suy thận. Các liều đề nghị thay đổi này là dựa trên sự ngoại suy từ dữ liệu hạn chế, tính an toàn và hiệu quả chưa được đánh giá trên lâm sàng. Do đó, cần theo dõi chặt chẽ sự đáp ứng của virus.

Các đợt viêm gan trầm trọng: Các đợt viêm gan B mãn tính trầm trọng tự phát là tương đối phổ biến với đặc trưng là sự tăng ALT huyết thanh tạm thời. Sau khi bắt đầu liệu pháp kháng virus, ALT huyết thanh có thể tăng trong một số bệnh nhân trong khi mức HBV DNA giảm. Trong số bệnh nhân dùng thuốc entecavir các đợt viêm gan trở nặng trong điều trị có thời gian khởi phát trung bình là 4-5 tuần. Ở những bệnh nhân có bệnh gan còn bù, sự tăng ALT huyết thanh thường không kèm theo sự tăng nồng độ bilirubin huyết hoặc suy gan mất bù. Bệnh nhân có bệnh gan tiến triển hoặc xơ gan có thể có nguy cơ suy gan mất bù cao hơn sau đợt viêm gan trầm trọng, và do đó cần được theo dõi chặt chẽ trong quá trình điều trị.

Đợt cấp tính của viêm gan cũng đã được báo cáo ở những bệnh nhân đã ngưng liệu pháp viêm gan B. Sau khi điều trị các đợt trở nặng thường kèm theo tăng mức HBV DNA, và đa số dường như là tự khỏi. Tuy nhiên, các đợt viêm gan trở nặng nghiêm trọng, bao gồm tử vong, đã được báo cáo.

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

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

 2/5

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

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

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

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

Trẻ em: Người ta phát hiện ở các bệnh nhi lúc ban đầu có HBV DNA $\geq 8.0 \log_{10}$ IU / ml có tỷ lệ đáp ứng virus thấp hơn (HBV DNA < 50 IU / ml). Chỉ nên dùng entecavir cho những bệnh nhân này khi lợi ích hơn hẳn những nguy cơ cho trẻ (ví dụ như đề kháng). Vì một số bệnh nhi có thể cần điều trị viêm gan B mạn tính hoạt động dài hạn hoặc thậm chí suốt đời, cần xem xét đến tác động của entecavir đến các lựa chọn điều trị trong tương lai.

Người ghép gan: Cần đánh giá chức năng thận cẩn thận trước và trong khi điều trị với entecavir cho người ghép gan có dùng thuốc ức chế miễn dịch như cyclosporin hoặc tacrolimus.

Đồng nhiễm viêm gan C hoặc D: không có số liệu về hiệu quả của thuốc này ở những bệnh nhân đồng nhiễm virus viêm gan C hoặc D.

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

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

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

Lactose

Do sản phẩm này có chứa tá dược lactose, không nên dùng cho những bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu lactase, hoặc kém hấp thu glucose-galactose.

TRƯỜNG HỢP CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:

Phụ nữ có khả năng mang thai: Do các nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi đang phát triển chưa được biết rõ, phụ nữ có khả năng mang thai cần sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả.

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

 3/5

Phụ nữ cho con bú: Chưa biết rõ entecavir có bài tiết trong sữa mẹ hay không. Dữ liệu về độc tính trên động vật đã cho thấy có sự bài tiết entecavir trong sữa. Không thể loại trừ nguy cơ này cho trẻ sơ sinh. Cần phải ngưng cho con bú khi đang điều trị bằng thuốc này.

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

Dùng thuốc thận trọng cho người lái xe hoặc vận hành máy móc, vì thuốc có thể gây các tác dụng phụ như chóng mặt, mệt mỏi và mơ màng.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC:

- Do entecavir được bài tiết chủ yếu qua thận nên khi dùng chung với các thuốc làm suy giảm chức năng thận hoặc các thuốc cạnh tranh đào thải qua ống thận có thể làm tăng nồng độ trong huyết thanh của entecavir hoặc các thuốc dùng chung. Cần theo dõi chặt chẽ các tác dụng phụ của entecavir khi dùng cùng lúc với những thuốc này.
- Việc dùng chung entecavir với lamivudin, adefovir dipivoxil hoặc tenofovir disoproxil fumarat không gây tương tác thuốc đáng kể về mặt dược động học.
- Entecavir không phải là cơ chất, chất cảm ứng hay chất ức chế hệ enzym cytochrom P450 (CYP450). Do đó các tương tác qua trung gian bởi CYP450 là không xảy ra với entecavir.
- Các tương tác thuốc ở trẻ em chưa được biết rõ do các thử nghiệm về tương tác thuốc mới chỉ được thực hiện ở người lớn.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:

Các tác dụng phụ sắp xếp theo phân loại và tần suất được liệt kê trong bảng sau:

Phân loại rối loạn	Thường gặp ($\geq 1/100$ - $< 1/10$)	Ít gặp ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$)	Hiếm gặp ($\geq 1/10000$ - $< 1/1000$)
Hệ miễn dịch			Phản ứng giống phản vệ.
Chuyển hóa			Nhiễm toan lactic (thường liên quan đến suy gan mất bù).
Tâm thần	Mất ngủ.		
Hệ thần kinh	Đau đầu, chóng mặt, mơ màng.		
Hệ tiêu hóa	Buồn nôn, nôn mửa, tiêu chảy, ăn không tiêu.		
Gan – mật	Tăng transaminase.		
Da và mô dưới da		Phát ban, rụng tóc.	
Tổng quát	Mệt mỏi.		

THÔNG BÁO NGAY CHO BÁC SĨ HOẶC DƯỢC SĨ NHỮNG PHẢN ỨNG CÓ HẠI GẶP PHẢI KHI SỬ DỤNG THUỐC

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Chưa có báo cáo về việc dùng quá liều entecavir. Các đối tượng khỏe mạnh dùng liều đơn 40 mg, hay đa liều đến 20 mg/ngày trong 14 ngày vẫn không thấy có tai biến đột xuất nào. Xử trí: Trường hợp bị quá liều nên điều trị triệu chứng và hỗ trợ, có thể loại trừ entecavir bằng thẩm tách máu.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Mã ATC: J05A F10, Nhóm thuốc: Thuốc kháng virus toàn thân, nucleosid và nucleotid ức chế enzym phiên mã ngược.

Cơ chế tác dụng: Entecavir là một chất đồng đẳng guanosin nucleosid có hoạt tính kháng HBV polymerase, entecavir trong cơ thể được phosphoryl hóa thành dạng triphosphat có hoạt tính, với nửa đời trong nội bào khoảng 15 giờ. Thuốc tác dụng bằng cách cạnh tranh với các cơ chất deoxyguanosin triphosphat thiên nhiên, entecavir triphosphat có tác dụng ức chế 3 tác động của polymerase của virus: (1) Tạo đoạn mồi cho HBV polymerase, (2) Sao chép ngược chuỗi ADN âm tính từ mRNA trước gen và (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 α , β , δ với các trị số K_i từ 18 – 40 μM . Ngoài ra, sự tiếp xúc nhiều với entecavir không tác dụng phụ liên quan đến γ polymerase hoặc sự tổng hợp DNA ty lap thể trong các tế bào HepG2 ($K_i \geq 160 \mu\text{M}$).

Hoạt tính kháng virus: Entecavir ức chế sự tổng hợp DNA HBV (giảm 50%, EC50) ở nồng độ $0,004 \mu\text{M}$ trong các tế bào HepG2 của con người đã thâm nhiễm với HBV thể hoang dại. Trị số EC50 trung bình của entecavir kháng LVD_r HBV (rtL180M và rtM204V) là $0,026 \mu\text{M}$ (khoảng 0,010-0,059 μM). Các virus tái tổ hợp mã hóa thay thế đề kháng adefovir ở cả rtN236T hoặc rtA181V vẫn nhạy cảm đầy đủ với entecavir.

Một thử nghiệm phân tích hoạt tính ức chế virus của entecavir trên một bảng điều khiển kiểm tra trong phòng thí nghiệm và HIV-1 phân lập lâm sàng sử dụng một loạt các tế bào và điều kiện thử nghiệm khác nhau cho thấy các trị số EC50 thay đổi từ 0.026 đến $> 10 \mu\text{M}$; Các trị số EC50 thấp hơn đã được quan sát thấy khi giảm mức virus dùng trong các xét nghiệm định lượng. Trong nuôi cấy tế bào, entecavir được lựa chọn thay cho M184I ở các nồng độ micromol khẳng định áp lực ức chế ở các nồng độ cao entecavir. Các HIV biến thể có chứa M184V thay thế cho thấy mất tính nhạy cảm với entecavir.

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

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

- *Sự hấp thu:* Entecavir được hấp thu nhanh chóng với nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được từ 0,5-1,5 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối chưa được xác định. Dựa trên sự bài tiết qua nước tiểu của thuốc nguyên vẹn, sinh khả dụng được ước tính tối thiểu là 70%. Có sự gia tăng Cmax và AUC tỷ lệ theo liều dùng khi dùng đa liều từ 0,1-1 mg. Trạng thái ổn định đạt được từ 6-10 ngày sau khi dùng thuốc mỗi ngày một lần với sự tích lũy khoảng 2 lần. Với liều 0,5 mg có Cmax và Cmin ở trạng thái ổn định lần lượt là 4,2 và 0,3 ng / ml và với liều 1 mg thì Cmax và Cmin tương ứng là 8,2 và 0,5 ng / ml.

Sử dụng 0,5 mg entecavir với một bữa ăn tiêu chuẩn nhiều chất béo (945 kcal, 54,6 g chất béo) hoặc một bữa ăn nhẹ (379 kcal, 8,2 g chất béo) kết quả cho thấy sự hấp thụ bị chậm đi một ít (1-1,5 giờ có ăn, so với 0,75 giờ nhịn đói), Cmax bị giảm từ 44-46%, và AUC bị giảm từ 18-20%. Sự giảm Cmax và AUC khi dùng cùng với thức ăn không có ảnh hưởng nhiều trên lâm sàng ở bệnh nhân chưa từng dùng nucleosid, nhưng có thể ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị ở các bệnh nhân đề kháng lamivudin.

- *Sự phân bố:* Thể tích phân bố biểu kiến của entecavir là nhiều hơn tổng lượng nước trong cơ thể. Sự liên kết với protein huyết thanh người trên *in vitro* là khoảng 13%.

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

- *Sự thải trừ:* Entecavir được thải trừ chủ yếu qua thận (khoảng 75% liều dùng) ở dạng không đổi. Độ thanh thải của thận là độc lập với liều lượng trong khoảng 360-471 ml / phút. Điều này cho thấy entecavir trải qua hai quá trình lọc ở cầu thận và bài tiết qua ống thận. Sau khi đạt mức đỉnh, nồng độ entecavir trong huyết tương giảm theo hàm số mũ với thời gian, thời gian bán thải cuối cùng là khoảng 128 – 149 giờ. Chỉ số tích lũy khoảng gấp đôi khi dùng một liều một ngày, điều này ám chỉ rằng thời gian bán thải tích lũy thực sự là khoảng 24 giờ.

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

Suy thận: Sự thanh thải entecavir giảm theo độ thanh thải creatinin. Cần giảm liều dùng cho người có độ thanh thải creatinin < 50 ml/phút. Kể cả các bệnh nhân thâm phân máu hay thâm phân phúc mạc liên tục ngoại trú. Với thời gian thâm phân máu 4 giờ loại được 13% liều dùng và loại được 0,3% khi thâm phân phúc mạc liên tục ngoại trú.

Sau ghép gan: Sự phơi nhiễm entecavir ở bệnh nhân ghép gan nhiễm HBV dùng một liều ổn định cyclosporin A hay tacrolimus là gấp 2 lần sự phơi nhiễm ở người có chức năng thận bình thường. Sự thay đổi chức năng thận cũng góp phần vào việc tăng mức phơi nhiễm entecavir ở những bệnh nhân này.

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

Người cao tuổi: AUC ở người cao tuổi cao hơn so với các đối tượng trẻ 29%, chủ yếu là do sự khác biệt về chức năng thận và cân nặng. Sau khi điều chỉnh những khác biệt về độ thanh thải creatinin và trọng lượng cơ thể, người cao tuổi có AUC cao hơn 12,5% so với người trẻ. Tuy nhiên sự phân tích cho thấy các bệnh nhân có độ tuổi trong tầm từ 16 – 75 tuổi không có sự khác biệt nhiều về mặt dược động học của entecavir.

Chủng tộc: Không có sự khác biệt đáng kể về dược động học của entecavir giữa các chủng tộc.

QUI CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 3 vỉ x 10 viên (vi nhôm – nhôm).

BẢO QUẢN: Nơi nhiệt độ không quá 30°C.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN: TCCS

NHÀ SẢN XUẤT: CÔNG TY TNHH BRV Healthcare

Địa chỉ: Khu A, số 18, Đường số 09, Ấp 2, Xã Tân Thạnh Tây, Huyện Củ Chi, TP. HCM.



TU QUOC TRUONG
P. TRUONG PHONG
Chu Quốc Chính