

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 20/1/2019



R. Thuốc bán theo đơn

CORAYO 1 MG

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Entecavir monohydrate 1.06 mg tương đương Entecavir 1.0 mg

Dạng bào chế: Viên nén bao phim

Chỉ định, chống chỉ định, liều dùng, cách dùng, tác dụng phụ, và các thông tin khác: Xin đọc tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo.

Tiêu chuẩn: Nhà sản xuất

Bảo quản: Bảo quản trong bao bì kín, tránh ánh sáng và ẩm, ở nhiệt độ dưới 30°C

Đóng gói: 10 viên/ vỉ X 1 vỉ/ hộp

Sản xuất bởi: **MEDIBIOS LABORATORIES PVT. LTD**

Plot No. J-76, M.I.D.C., Tarapur, Boisar, Thane 401506 Maharashtra State, Ấn Độ

SDK: NSX:

Số lô: HD:

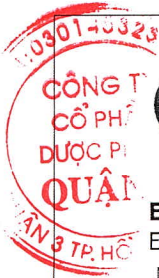
Nhà nhập khẩu:

ĐỂ XA TÂM TAY TRẺ EM

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG



MAS



CORAYO 1 mg
Entecavir Tablets 1 mg

Each film coated tablet contains :
Entecavir 1 mg
Mfg. Date:
Exp. Date:

Dosage :

As directed by the physician.

Storage

Store in tight container, avoid light and moisture below 30° C.
Keep out of reach of children



(01)08906043601636

Manufactured by :

Medibios Laboratories Pvt. Ltd.
Plot No. J - 76, MIDC, Tarapur,
Boisar, Dist. Thane 401 506. INDIA.

CORAYO 1 mg
Entecavir Tablets 1 mg

Each film coated tablet contains :
Entecavir 1 mg
Mfg. Date:
Exp. Date:

Dosage :

As directed by the physician.

Storage

Store in tight container, avoid light and moisture below 30° C.
Keep out of reach of children



(01)08906043601636

Manufactured by :

Medibios Laboratories Pvt. Ltd.
Plot No. J - 76, MIDC, Tarapur,
Boisar, Dist. Thane 401 506. INDIA.

CORAYO 1 mg
Entecavir Tablets 1 mg

Each film coated tablet contains :
Entecavir 1 mg
Mfg. Date:
Exp. Date:

Dosage :

As directed by the physician.

Storage

Store in tight container, avoid light and moisture below 30° C.
Keep out of reach of children



(01)08906043601636

Manufactured by :

Medibios Laboratories Pvt. Ltd.
Plot No. J - 76, MIDC, Tarapur,
Boisar, Dist. Thane 401 506. INDIA.

CORAYO 1 mg
Entecavir Tablets 1 mg

Each film coated tablet contains :
Entecavir 1 mg
Mfg. Date:
Exp. Date:

Dosage :

As directed by the physician.

Storage

Store in tight container, avoid light and moisture below 30° C.
Keep out of reach of children



(01)08906043601636

Manufactured by :

Medibios Laboratories Pvt. Ltd.
Plot No. J - 76, MIDC, Tarapur,
Boisar, Dist. Thane 401 506. INDIA.

CORAYO 1 mg
Entecavir Tablets 1 mg

Dosage :

As directed by the physician.

Storage

Store in tight container, avoid light and moisture below 30° C.



(01)08906043601636

Handwritten signature

Tờ hướng dẫn sử dụng

Rx THUỐC BÁN THEO ĐƠN

CORAYO 1 mg

(Entecavir monohydrat)

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ.

Tên thuốc: CORAYO 1 mg

Thành phần: Mỗi viên nén bao phim chứa

Hoạt chất: Entecavir monohydrat 1,06 mg tương đương với entecavir 1 mg

Tá dược: Lactose, tinh bột ngô, pregelatinized starch, natri croscarmellose, colloidal silicon dioxid, natri starch glycolat, magnesi stearat, ready mix red, *methylen chlorid, *isopropyl alcohol.

(*) Không có mặt trong thành phẩm cuối.

Dạng bào chế: Viên nén bao phim

Quy cách đóng gói: Hộp 1 vỉ X 10 viên nén bao phim

Đặc tính dược lực học:

Entecavir là một guanosin nucleosid ức chế hoạt động của enzym HBV polymerase. Entecavir được phosphoryl hóa bởi các men tế bào tạo thành dạng hoạt động triphosphat (TP). Bằng việc cạnh tranh với các deoxyguanosin tự nhiên, entecavir-TP ức chế quá trình tổng hợp của HBV polymerase ở 3 giai đoạn: giai đoạn khởi đầu, giai đoạn phiên mã ngược chuỗi (-) DNA từ mRNA và quá trình tổng hợp chuỗi (+) HBV DNA.

Dược động học:

Hấp thụ thuốc

Nồng độ entecavir trong huyết tương của những đối tượng khỏe mạnh đạt mức tối đa sau khi uống thuốc khoảng 0,5 đến 1,5 giờ. Ở những đối tượng dùng thuốc nhiều lần trong ngày với những liều lượng từ 0,1 mg thì Cmax và diện tích dưới đường cong (AUC) ở trạng thái ổn định gia tăng tỷ lệ thuận với liều lượng đã dùng. Trạng thái ổn định đạt được từ 6 đến 10 ngày dùng thuốc, một lần mỗi ngày với độ tích lũy khoảng gấp đôi. Với liều uống 0,5 mg, Cmax ở trạng thái ổn định là 4,2 ng/ml và nồng độ thấp nhất trong huyết tương là 0,3 ng/ml. Với liều uống 1 mg, Cmax là 8,2 ng/ml và nồng độ thấp nhất trong huyết tương là 0,5 ng/ml. Thức ăn có thể làm giảm hấp thu thuốc. 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

Entecavir phân bố rộng rãi ở các mô. Trong thử nghiệm *in vitro*, khoảng 13% entecavir gắn kết với protein huyết thanh của người.

Chuyển hóa



Handwritten signature

Entecavir là một chất không có hoạt tính, entecavir được phosphoryl hóa bởi các men tế bào tạo thành entecavir triphosphat có hoạt tính. Hơn nữa, một lượng nhỏ entecavir được chuyển hóa thành glucuronid và sulfat liên hợp.

Thải trừ

Thải trừ chủ yếu qua nước tiểu bởi hai quá trình lọc ở cầu thận và đào thải ở ống thận. Khoảng 62-73% liều uống đào thải qua nước tiểu dưới dạng không thay đổi

Người cao tuổi: AUC (diện tích dưới đường cong) cao hơn ở người cao tuổi 29% so với người trẻ tuổi, do sự khác biệt về chức năng và cân nặng của thận. 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 trẻ. Phân tích dược động học của bệnh nhân ở độ tuổi 16-75 chỉ ra tuổi không ảnh hưởng đáng kể đến dược động học entecavir.

Suy thận: Độ thanh thải entecavir giảm khi độ thanh thải creatinin giảm. Khoảng 4 giờ sau thăm tách máu đã loại ~13% liều và 0,3% đã được loại bỏ bằng chạy thận phúc mạc. Dược động học của entecavir liều đơn 1 mg ở bệnh nhân (không có nhiễm viêm gan loại B mãn tính) được thể hiện trong bảng dưới đây:

| Độ thanh thải creatinin (ml/phút) | | | | | | |
|-----------------------------------|-------------|------------|---------|-----------|-------------------|---------------------|
| | Bình thường | Nhẹ | Vừa | Nặng | Nặng | Nặng |
| | > 80 | > 50; ≤ 80 | 30 - 50 | 20 - < 30 | Cần thăm phân máu | Chạy thận thăm phân |
| | (n = 6) | (n = 6) | (n = 6) | (n = 6) | (n = 6) | (n = 4) |
| C _{max} (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 _(0-T) | 27.9 | 51.5 | 69.5 | 145.7 | 233.9 | 221.8 |
| (ng·h /ml) | (25.6) | (22.8) | (22.7) | (31.5) | (28.4) | (11.6) |
| (CV) | | | | | | |
| CLR (ml/min) | 383.2 | 197.9 | 135.6 | 40.3 | NA | NA |
| (SD) | (101.8) | (78.1) | (31.6) | (10.1) | | |
| CLT/F (ml/min) | 588.1 | 309.2 | 226.3 | 100.6 | 50.6 | 35.7 |

Trẻ em: Sự đánh giá về dược động học của entecavir đã được đánh giá ở 24 trẻ có HBsAg dương tính có 24 người đã được điều trị bằng lamivudin ở độ tuổi từ 2 đến <18 tuổi bị bệnh gan mất bù. Khi dùng entecavir ở bệnh nhân chưa từng dùng nucleosid với liều entecavir 0,015 mg / kg (liều tối đa là 0,5 mg) dược động học tương tự như người lớn dùng liều 0,5mg/ngày. C_{max},

AUC (0-24), và Cmin đối với những đối tượng này lần lượt là 6,31 ng / ml, 18,33 ng.h/ ml và 0,28 ng/ml.

Dùng entecavir ở bệnh nhân có kinh nghiệm với lamivudin dùng liều entecavir 0,030 mg/kg m hàng ngày đến liều tối đa là 1,0 mg được động học ở người lớn dùng liều 1,0 mg mỗi ngày một lần. Cmax, AUC (0-24) và Cmin đối với những đối tượng này lần lượt là 14,48 ng / ml, 38,58 ng.h/ ml và 0,47 ng / ml.

Chỉ định:

CORAYO 1 mg được chỉ định trong điều trị bệnh viêm gan B mạn tính cho người lớn trong trường hợp bệnh gan mất bù và bệnh gan còn bù.

Thuốc chỉ dùng khi có sự kê đơn của Bác sĩ.

Liều lượng:

Bệnh gan còn bù:

Liều lượng CORAYO 1 mg được đề nghị cho bệnh nhân từ 16 tuổi trở lên bị nhiễm virus viêm gan B mạn tính và chưa dùng nucleosid là 0,5 mg dùng một lần/ ngày.

Liều lượng CORAYO 1 mg được đề nghị cho bệnh nhân từ 16 tuổi trở lên có tiền sử nhiễm virus viêm gan B trong khi dùng lamivudin hoặc được biết là có đột biến kháng thuốc lamivudin là 1mg dùng một lần/ ngày.

Bệnh gan mất bù: 1 mg dùng một lần/ ngày

Bệnh nhân nên được dùng CORAYO 1 mg khi bụng đói (ít nhất là 2 giờ sau khi ăn và 2 giờ trước bữa ăn kế tiếp).

Bệnh nhân suy giảm chức năng thận

Ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận, độ thanh lọc của entecavir qua đường uống giảm khi độ thanh lọc creatinin giảm. Việc điều chỉnh liều lượng được khuyến cáo đối với những bệnh nhân có độ thanh lọc creatinin < 50 ml/phút, kể cả những bệnh nhân đang được thẩm phân máu hay thẩm phân phúc mạc liên tục ngoại trú (CAPD) như trình bày ở bảng dưới.

| Độ thanh lọc creatinin (mL/min) | Liều thường dùng (0,5 mg) | Bệnh nhân kháng lamivudin (1 mg) |
|---------------------------------|----------------------------|----------------------------------|
| ≥50 | 0,5 mg dùng một lần/ ngày | 1 mg dùng một lần/ngày |
| 30 - 49 | 0,25 mg dùng một lần/ ngày | 0,5 mg dùng một lần/ ngày |
| 10 - 29 | 0,15 mg dùng một lần/ ngày | 0,3 mg dùng một lần/ ngày |

MAS

| | | |
|---------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| < 10 | 0,05 mg dùng một lần/ ngày | 0,1 mg dùng một lần/ ngày |
| Lọc máu * hoặc CADP | 0,5 mg dùng một lần/ 5-7 ngày | 0,5 mg dùng một lần/ 3 ngày |

* Dùng thuốc sau lọc máu

Không cần điều chỉnh liều với bệnh nhân suy gan

Chống chỉ định:

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

Thân trọng:

Nhiễm acid lactic và chứng gan to nhiễm mỡ trầm trọng, gồm cả những ca tử vong, được báo cáo khi sử dụng các chất tương tự nucleosid đơn lẻ hay phối hợp với các thuốc kháng retrovirus.

Đã có báo cáo về trường hợp bệnh viêm gan B cấp tính trở nên trầm trọng ở những bệnh nhân đã ngưng liệu pháp chống viêm gan B, kể cả điều trị với entecavir. Nên tiếp tục theo dõi chặt chẽ chức năng gan trên cả lâm sàng và thử nghiệm ít nhất vài tháng ở những bệnh nhân đã ngưng dùng liệu pháp chống viêm gan B. Nếu thích hợp, có thể bắt đầu thực hiện liệu pháp chống viêm gan B.

Việc điều chỉnh liều entecavir được khuyến cáo đối với các bệnh nhân có độ thanh lọc creatinin < 50 ml/phút, kể cả các bệnh nhân được thẩm tách máu hoặc được thẩm tách phúc mạc liên tục ngoại trú (CAPD).

Tính an toàn và hiệu quả của entecavir ở bệnh nhân ghép gan chưa được biết. Nếu việc điều trị entecavir là cần thiết cho bệnh nhân ghép gan đã và đang dùng một thuốc ức chế miễn dịch mà có thể ảnh hưởng đến chức năng thận, như cyclosporin hoặc tacrolimus, thì chức năng thận nên được kiểm tra trước và trong quá trình điều trị với entecavir.

Đối với bệnh nhân đồng nhiễm HBV và HIV: Sử dụng entecavir cho điều trị nhiễm HBV mạn tính ở bệnh nhân nhiễm HIV mà không biết hoặc không được điều trị có thể dẫn đến sự xuất hiện của chủng HIV kháng NRTIs. Do đó, xét nghiệm HIV nên được cung cấp cho tất cả các bệnh nhân trước khi điều trị với entecavir.

Bởi vì nguy cơ có thể xuất hiện các NRTI chống HIV, entecavir không nên được sử dụng để điều trị HBV ở những bệnh nhân nhiễm HIV không được điều trị

Người suy thận: Cần điều chỉnh liều dùng cho bệnh nhân suy thận. Việc điều chỉnh liều dựa trên các dữ liệu còn hạn chế, chưa được đánh giá lâm sàng. Vì vậy, quá trình điều trị, đánh giá hiệu quả cần được theo dõi chặt chẽ.

Người đã đề kháng với lamivudin: Đáp ứng virus nên được theo dõi thường xuyên ở người kháng lamivudin và kiểm tra khả năng kháng thuốc. Ở những bệnh nhân có đáp ứng virus dưới mức tối ưu sau 24 tuần điều trị với entecavir, nên điều trị thay đổi điều trị. Khi bắt đầu điều trị ở những bệnh nhân có tiền sử HBV kháng lamivudin, nên ưu tiên chỉ dùng entecavir.

39
TY
AN
HA
N
OC

Người bị HBV kháng lamivudin trước đó có nguy cơ gia tăng kháng entecavir bất kể mức độ của bệnh gan; ở những bệnh nhân mắc bệnh gan mất bù, sự giải phóng virus gây các biến chứng lâm sàng nghiêm trọng trên gan. Vì vậy, ở những bệnh nhân có cả bệnh gan mất bù và HBV kháng lamivudin, nên dùng entecavir kết hợp với thuốc kháng virus thứ hai (không có kháng chéo với lamivudin hoặc entecavir) hơn là dùng đơn trị liệu entecavir..

Tác dụng không mong muốn:

Trong thử nghiệm lâm sàng, 3% hoặc hơn người bệnh được báo cáo có tác dụng không mong muốn như nhức đầu, mệt mỏi, chóng mặt, buồn nôn. Ỉa chảy, khó tiêu, nôn, buồn ngủ, và mất ngủ cũng đã được báo cáo.

Thường gặp, ADR > 1/100

Thận: Đái ra máu (9%), tăng creatinin (1 – 2%), glucose niệu (4%).

Tâm thần: Mất ngủ, nhức đầu, chóng mặt.

Tiêu hóa: Nôn, ỉa chảy, buồn nôn, khó tiêu.

Gan mật: Tăng transaminase (> 10%), tăng lipase (7%), tăng amylase (2 - 3%), tăng bilirubin huyết (2 - 3%).

Toàn thân: Mệt mỏi.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Da: Phát ban, rụng tóc.

Đầy bụng khó tiêu.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Miễn dịch: Phản ứng phản vệ.

Một số trường hợp nhiễm toan acid lactic được báo cáo thường kết hợp với gan mất bù hoặc một bệnh nội khoa nặng khác hoặc đang dùng một số thuốc khác. Dùng entecavir liên tục trung bình 96 tuần chưa thấy dung nạp thuốc thay đổi.

Các bất thường về xét nghiệm phổ biến nhất trong thử nghiệm lâm sàng entecavir là tăng ALT (lớn hơn 5 lần mức cao của bình thường: ULN), đái ra máu, tăng lipase (ít nhất 2,1 lần ULN), đái ra glucose, tăng bilirubin huyết (lớn hơn gấp 2 lần ULN), tăng ALT (lớn hơn gấp 10 lần ULN và gấp 2 lần nồng độ lúc bắt đầu điều trị trong huyết thanh), tăng glucose huyết lúc đói (trên 250 mg/dl), và tăng creatinin (ít nhất 0,5 mg/dl).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nói chung, các ADR nhẹ thường tự hết, không cần xử trí. Đợt viêm gan trầm trọng có thể xảy ra sau khi ngừng liệu pháp chống HBV, bao gồm cả entecavir. Đợt trầm trọng biểu hiện bằng ALT tăng vọt gấp 10 lần mức cao bình thường (ULN) và gấp 2 lần nồng độ huyết thanh lúc bắt đầu điều trị. Thời gian trung bình xuất hiện bệnh trầm trọng khoảng 23 tuần sau khi ngừng điều trị. Bệnh trầm trọng sau khi ngừng điều trị thường kết hợp với tăng DNA của HBV và đa số tự khỏi. Phần lớn bệnh trầm trọng sau ngừng điều trị gặp ở người bệnh HbeAg-âm tính. Cần theo dõi gan đều đặn

MAS

về lâm sàng và sinh hóa ít nhất 6 tháng sau khi ngừng điều trị. Nếu cần, có thể cho điều trị lại. Viêm gan trầm trọng lên cũng đã gặp trong khi đang điều trị HBV bằng entecavir trung bình 4 đến 5 tuần sau khi bắt đầu điều trị nhưng thường hết khi tiếp tục điều trị. Phải ngừng điều trị entecavir ở bất cứ người bệnh nào có biểu hiện lâm sàng hoặc xét nghiệm lâm nghĩ đến nhiễm toan acid lactic hoặc nhiễm độc gan nặng (như gan to nhiễm mỡ, ngay cả khi transaminase không tăng).

Thông báo cho bác sĩ các tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

Tương tác thuốc:

Vì entecavir được thải chủ yếu qua thận nên việc dùng chung CORAYO 1 mg với các thuốc làm suy giảm chức năng thận hoặc các thuốc cạnh tranh với CORAYO 1 mg để được thải ở ống thận có thể làm gia tăng nồng độ trong huyết thanh của entecavir.

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

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Phụ nữ có thai: Chưa có các nghiên cứu đầy đủ và được kiểm soát tốt ở phụ nữ có thai. Do đó, chỉ nên dùng entecavir trong thai kỳ nếu thật sự cần thiết và sau khi đã cân nhắc cẩn thận các nguy cơ và lợi ích.

Phụ nữ cho con bú: Chưa biết thuốc này có bài tiết vào sữa mẹ hay không. Các bà mẹ cần được hướng dẫn không nên cho con bú khi đang dùng entecavir.

Ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc:

Thận trọng khi lái xe và vận hành máy móc.

Quá liều và cách xử trí:

Chưa có báo cáo về việc quá liều entecavir ở bệnh nhân. Những đối tượng khỏe mạnh đã dùng entecavir liều đơn lên đến 40 mg hoặc liều đa lên đến 20 mg/ngày trong hơn 14 ngày không bị gia tăng hoặc xảy ra tai biến đột xuất nào. Nếu có trường hợp dùng thuốc quá liều, bệnh nhân phải được theo dõi xem có biểu hiện nào về sự nhiễm độc, và nếu cần thì phải áp dụng phương pháp điều trị hỗ trợ chuẩn.

Sau khi dùng entecavir 1 mg liều đơn, thẩm tách máu trong vòng 4 giờ đã loại khoảng 13% liều entecavir.

Bảo quản: Bảo quản trong bao bì kín, tránh ánh sáng và ẩm, ở nhiệt độ dưới 30°C

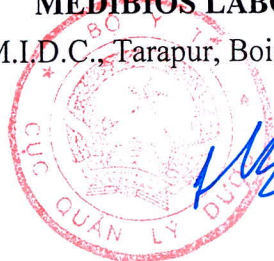
Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

ĐỂ THUỐC TRÁNH XA TÂM TAY TRẺ EM.

Nhà sản xuất

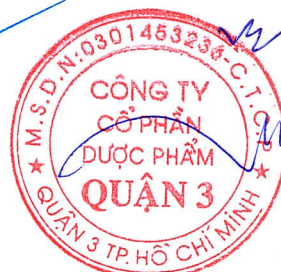
MEDIBIOS LABORATORIES PVT. LTD

Plot No. J-76, M.I.D.C., Tarapur, Boisar, Thane 401506 Maharashtra State, Ấn Độ



TU. CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG

Phạm Thị Vân Hạnh



Đ. Ngô Thị Thu Hiền