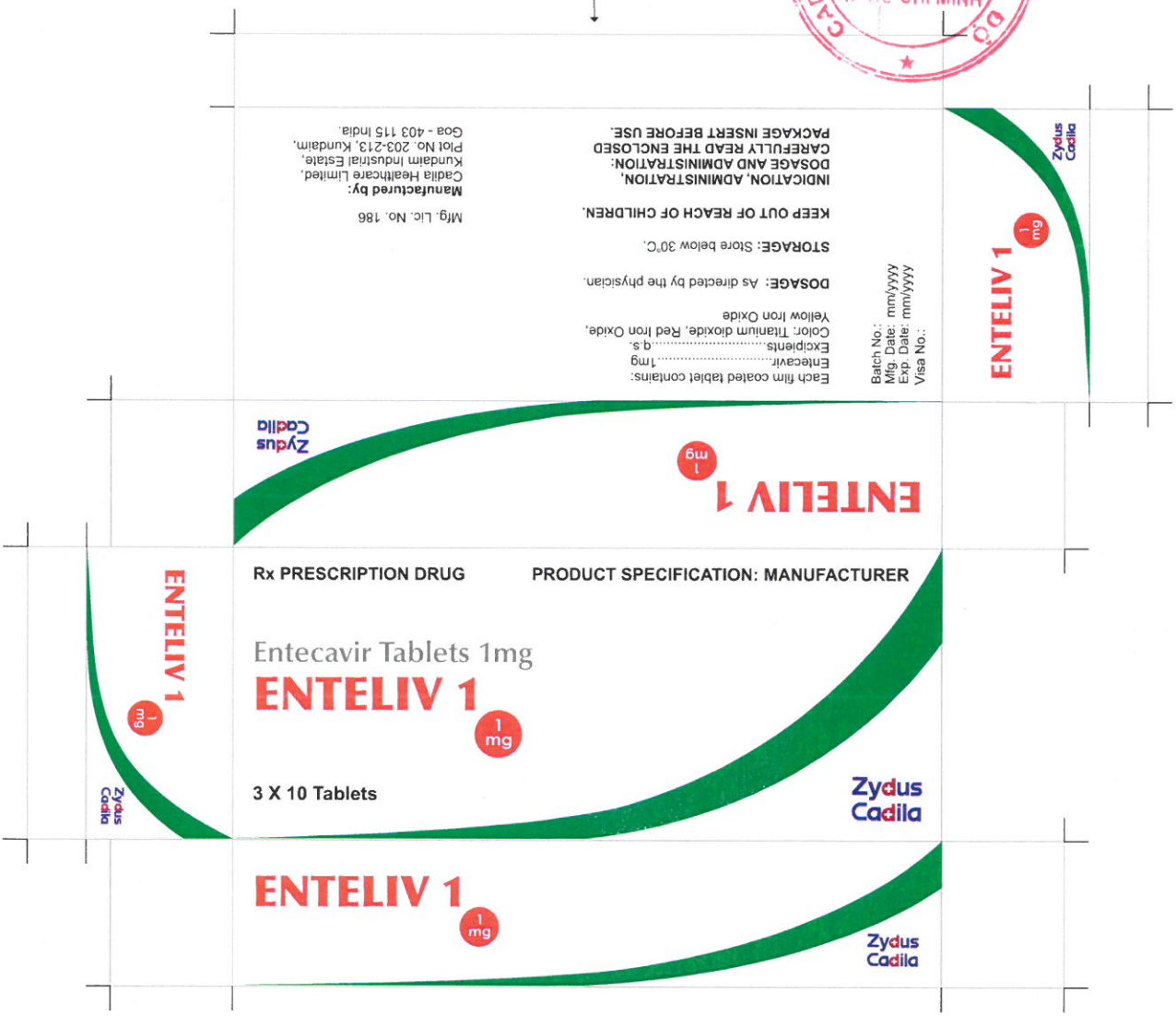
70 % of real size

2VR/100

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 04/7/2018

Rx Thuốc bán theo đơn
Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim
ENTELIV 1 (Viên nén bao phim Entecavir 1 mg)
Thành phần: Mỗi viên nén bao phim có chứa:
Entecavir 1 mg
Chỉ định, liều lượng, cách dùng, chống chỉ định, khuyến cáo, tác dụng không mong muốn và các thông tin khác: xin đọc trong tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo.
Bảo quản: dưới 30°C.
ĐỂ XA TẦM TAY TRẺ EM.
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.
Số lô SX (Batch No.); Ngày SX (Mfg. Date); Hạn dùng (Exp.Date):Xin xem trên nhãn hộp và vỉ. Ngày hết hạn là ngày đầu tiên của tháng hết hạn
SĐK:
Nhà sản xuất: Cadila Healthcare Limited.
Kundaim Industrial Estate, Plot 203-213, Kundaim, Goa-403 115, Ấn Độ
Nhà nhập khẩu:.....

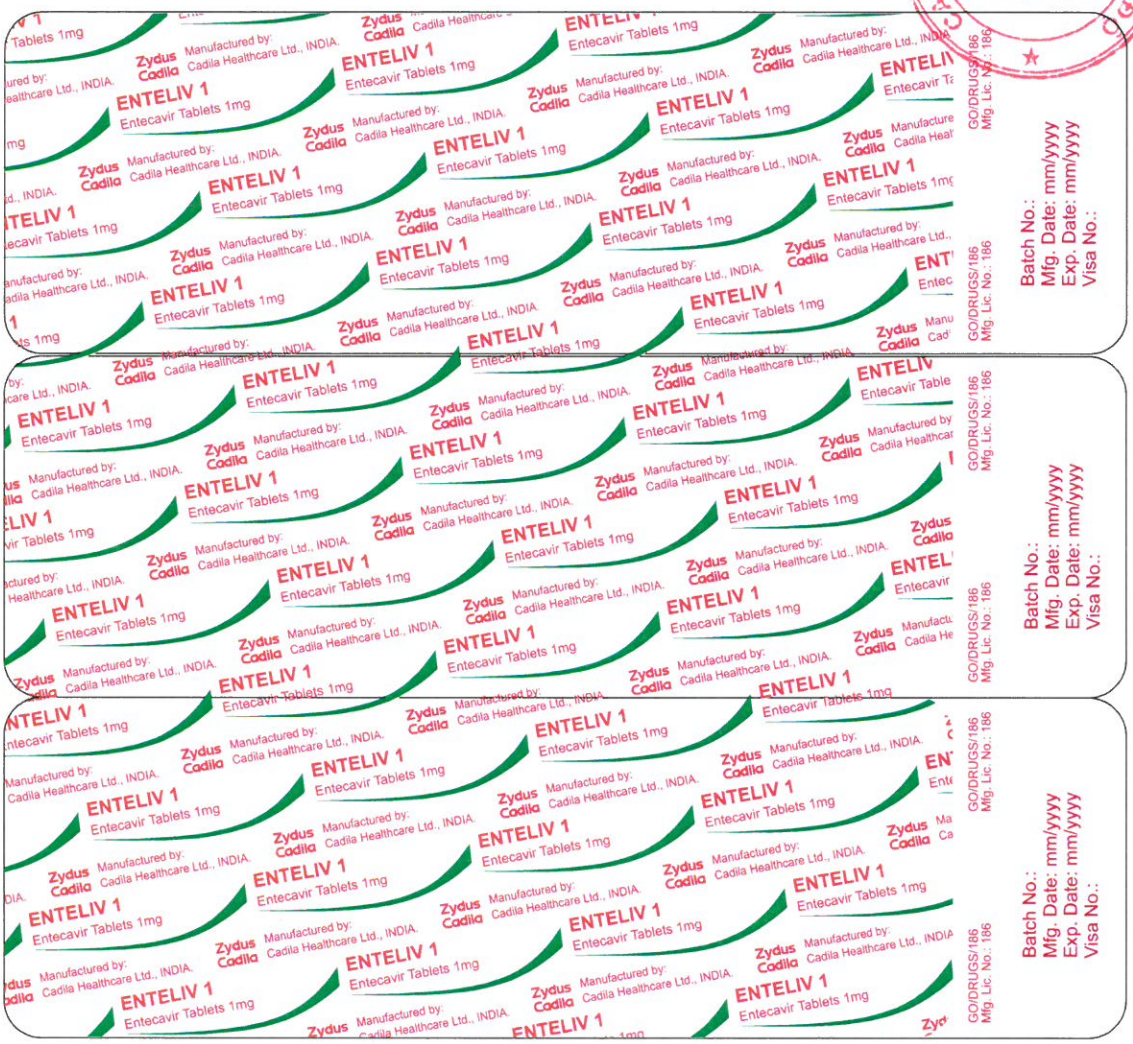
CADILA HEALTHCARE LTD. ẤN ĐỘ
VĂN PHÒNG ĐẠI DIỆN TẠI T.P HỒ CHÍ MINH



Colors : 347 C 1795 C 2685 C 171 Black

Size : 145X 30 X 60mm

\\ptc-nas\PTCNAS\PTC PACKAGING\NEW ARTWORKS BANK\EMB REGISTRATION\Vietnam\Entecavir Tabs\Entecavir Tabs 1 - CT - Vietnam - 26-09-2015.cdr



Size :148 X 45 mm Colors : 171 C 347 C

\\ptc-nas\PTCNAS\PTC PACKAGING\NEW ARTWORKS BANK\EMB REGISTRATION \Vietnam\Entecavir Tabs\Entecavir Tabs 1 - F - Vietnam - 16-01-2015.cdr

25 Micron

CẢNH BÁO: Bệnh viêm gan B cấp tính trở nên trầm trọng; bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HBV (virus gây suy giảm miễn dịch ở người/virus viêm gan B); nhiễm acid lactic và gan to nhiễm mỡ.

Bệnh viêm gan B cấp tính trở nên trầm trọng ở những bệnh nhân đã ngưng liệu pháp chống viêm gan B bao gồm cả entecavir đã được báo cáo. Chức năng gan cần được theo dõi chặt chẽ trên bệnh nhân ngừng liệu pháp chống viêm gan B. Nếu cần thiết, có thể bắt đầu thực hiện liệu pháp chống viêm gan B [xem Lưu ý và Thận trọng].

Kinh nghiệm hạn chế về lâm sàng cho thấy có khả năng phát triển sự đề kháng thuốc nucleosid ức chế men sao chép ngược kháng HIV (virus gây suy giảm miễn dịch ở người) entecavir được sử dụng để điều trị viêm gan mạn tính do virus viêm gan B cho những bệnh nhân bị nhiễm HIV mà không được điều trị. Điều trị với entecavir không được khuyến cáo cho bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HBV, khi bệnh nhân không đang tiếp nhận điều trị kháng virus hoạt tính cao (HAART) [xem Lưu ý và Thận trọng].

Nhiễm acid lactic, chứng gan to nhiễm mỡ, kể cả trường hợp tử vong, đã được báo cáo với việc sử dụng các chất ức chế nucleosid một mình hoặc kết hợp với thuốc kháng virus khác [xem Lưu ý và Thận trọng].

Rx Thuốc bán theo đơn

Thuốc này chỉ dùng theo sự kê đơn của bác sỹ.
Để thuốc xa tầm tay trẻ em.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sỹ.
Thông báo cho bác sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

Enteliv 0.5

Viên nén Entecavir 0,5mg

Enteliv 1

Viên nén Entecavir 1 mg

THÀNH PHẦN

Mỗi viên nén bao phim Enteliv 0.5 chứa:

Hoạt chất:

Entecavir	0,5 mg

Tá dược: Lactose monohydrat, cellulose vi tinh thể, crospovidon, magnesi stearat, Opadry trắng 03F580010.

Mỗi viên nén bao phim Enteliv 1 chứa:

Hoạt chất:

Entecavir	1 mg

Tá dược: Lactose monohydrat, cellulose vi tinh thể, crospovidon, magnesi stearat, Opadry hồng 03F540036.

MÔ TẢ

Enteliv 0.5: Viên nén hình tròn, bao phim màu trắng đến trắng ngà, hai mặt khum, hai mặt trơn, thành và cạnh viên lành lặn.

Enteliv 1: Viên nén hình tròn, bao phim màu hồng nhạt đến hồng, hai mặt khum, hai mặt trơn, thành và cạnh viên lành lặn.

DƯỢC LỰC

Cơ chế tác dụng

Entecavir là một chất tương tự nucleosid ức chế men sao chép ngược, sao chép ADN và phiên mã trong quá trình nhân lên của virus.

Entecavir là 2-amino-9 - [(1S, 3R, 4S) -4-hydroxy-3- (hydroxymethyl) -2-methylidenecyclopentyl] -6,9-dihydro-3H-purin-6- có phân tử công thức $C_{12}H_{15}N_5O_3$.

Entecavir là một đồng đẳng guanosin nucleosid có hoạt tính chống virus viêm gan B (HBV)ức chế men sao chép ngược (rt), được phosphoryl hóa hiệu quả thành dạng triphosphat có hoạt tính với thời gian bán thải trong tế bào là 15 giờ. Bằng cách cạnh tranh với cơ chất tự nhiên deoxyguanosin triphosphat, entecavir triphosphat ức chế về mặt chức năngcả ba hoạt tính của men sao chép ngược của HBV: (1) cung cấp base, (2) sao chép ngược chuỗi âm tính từ mARN trước gen, và (3) tổng hợp chuỗi dương tính của HBV DNA. Entecavir triphosphat là một chất ức chế yếu DNA polymerase alpha (α), beta (β), và delta (δ) và DNA polymerasety lạp thể gamma (γ) của tế bào với các giá trị Ki từ 18 đến> 160 microM.

Hoạt tính kháng virus

Entecavir ức chế tổng hợp DNA HBVở nồng độ 0,004 microM trong các tế bào $HepG_2$trên người bị nhiễm HBV. Giá trị trung bình cho EC_{50}(nồng độ cần thiết để ức chế virus sao chép khoảng 50%) entecavir ức chế HBV đề kháng lamivudin (rtL180M, rtM204V) là 0,026 microM (khoảng 0,010- 0,059 microM).

Việc dùng chung nucleosid/nucleotid ức chế men sao chép ngược (NRTIs) của HIV (virus ức chế miễn dịch)với entecavir là không chắc chắn làm giảm hiệu quả chống virus HBV của entecavir hoặc của bất kỳ của các thuốc chống lại HIV. Trong xét nghiệm kết hợp HBV trong nuôi cấy tế bào, abacavir, didanosin, lamivudin, stavudin, tenofovir hoặc zidovudin không đối kháng với các hoạt tính chống HBV của entecavir trên một phạm vi rộng các nồng độ. Trong các thử nghiệm chốngHIV, entecavir không đối kháng với hoạt tính kháng HIV của 6thuốc NRTI hoặc emtricitabin ở nồng độ lớn hơn 100 lần so với C_{max} của entecavir sử dụng liều 1mg.

Hoạt tính kháng HIV

Một phân tích toàn diện độc lập bằng cách sử dụng một loạt các tế bào và các điều kiện thử nghiệm khác nhau mang lại giá trị EC_{50} từ 0,026 microM đến> 10 microM về hoạt tính ức chế của entecavir đối với một bảng thử nghiệm của phòng thí nghiệm và HIV tuýp 1 (HIV-1) trên lâm sàng, quan sát được các giá trị thấp hơn của EC_{50} khi nồng độ thấp hơn của virus được sử dụng trong thử nghiệm. Trong nuôi cấy tế bào, entecavir ở nồng độ microM được chọn lọc cho thay thế M184I trong men sao chép ngược của HIV, điều này khẳng định áp lực

ức chế ở nồng độ cao của entecavir. Biến thể HIV có chứa các thay thế M184V cho thấy mất nhạy cảm với entecavir.

DƯỢC ĐỘNG

Dược động đơn và đa liều của entecavir được đánh giá trên các đối tượng khỏe mạnh và các đối tượng có bị nhiễm HBV mạn tính.

Hấp thu

Sau khi uống ở người khỏe mạnh, nồng độ đỉnh trong huyết tương entecavir xuất hiện giữa 0,5 giờ và 1,5 giờ. Sau nhiều liều hàng ngày trong khoảng từ 0,1mg đến 1mg, nồng độ tối đa (C_{max}) và diện tích dưới đường (AUC) ở trạng thái ổn định tăng tỷ lệ thuận với liều dùng. Trạng thái ổn định đạt được từ 6 ngày đến 10 ngày dùng thuốc một lần hàng ngày với độ tích lũy khoảng gấp đôi. Đối với một liều uống 0,5mg, C_{max} ở trạng thái ổn định là 4,2 ng/ml và nồng độ đáy trong huyết thanh (C_{trough}) là 0,3 ng/ml. Với uống một liều uống 1mg, C_{max} là 8,2 ng/ml và C_{trough} là 0,5 ng/ml.

Ở người khỏe mạnh, sinh khả dụng của thuốc là 100% so với dung dịch uống. Dung dịch uống và thuốc viên có thể được sử dụng thay thế cho nhau.

Ảnh hưởng của thức ăn trên sự hấp thu bằng đường uống: 0,5mg entecavir dùng đường uống cùng với một bữa ăn chuẩn nhiều chất béo (945 kcal, 54,6 g chất béo) hoặc một bữa ăn nhẹ (379 kcal, 8,2 g chất béo) dẫn đến làm chậm sự hấp thu của thuốc (1,0 giờ đến 1,5 giờ khi ăn no so với 0,75 giờ khi nhịn đói), C_{max} giảm 44% đến 46% và AUC giảm 18% đến 20%.

Phân bố

Dựa trên dữ liệu dược động học của entecavir sau một liều uống, thể tích phân bố biểu kiến được ước tính là nhiều hơn tổng lượng nước trong cơ thể, cho thấy rằng entecavir được phân bố rộng rãi vào các mô.

In vitro, entecavir gắn kết với protein huyết thanh của người khoảng 13%.

Chuyển hóa và đào thải

Sau khi uống ^{14}C-entecavir ở người và chuột, không có chất chuyển hóa oxy hóa hoặc acetyl hóa được tìm thấy. Một lượng nhỏ các chất chuyển hóa giai đoạn II (chất liên hợp glucuronid và sulfat) được tìm thấy. Entecavir không phải là một cơ chất, chất ức chế hay tác nhân của hệ thống enzym cytochrom P450 (CYP450).

Sau khi đã 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 giờ đến 149 giờ. Chỉ số tích lũy thuốc quan sát được gần gấp đôi với liều một lần hàng ngày, điều này cho thấy rằng thời gian bán hủy tích lũy thực sự là khoảng 24 giờ.

Entecavir chủ yếu được thải trừ qua thận, số lượng thuốc không chuyển hóa thu hồi được trong nước tiểu ở trạng thái ổn định là từ 62% đến 73% liều được dùng.Sự thanh thải ở thận là độc lập với liều lượng và khoảng 360 ml/phút đến 471 ml/phút điều này cho thấy entecavir đã qua cả hai quá trình lọc cầu thận và phân tiết tiểu quản.

Đối tượng đặc biệt

Giới tính: Không có sự khác biệt đáng kể về dược động của entecavir trên giới tính.

Chủng tộc: Không có sự khác biệt đáng kể về dược động entecavir trên chủng tộc.

Người cao tuổi: Những ảnh hưởng của tuổi tác trên dược động học của entecavir được đánh giá sau khi dùng một liều uống 1mg duy nhất ở người tình nguyện khỏe mạnh trẻ tuổi và cao tuổi. Diện tích dưới đường cong (AUC) của entecavir ở người cao tuổi hơn 29,3% so với người trẻ tuổi. Sự chênh lệch trong mức phơi nhiễm giữa người cao tuổi và người trẻ tuổi nhất có thể do sự khác biệt về chức năng thận. Hiệu chỉnh liều dùng cho entecavir nên dựa trên chức năng thận của bệnh nhân, chứ không phải là tuổi tác.

Trẻ em:Trạng thái ổn định dược động của entecavir được đánh giá trên đối tượng trẻ em từ 2 đến dưới 18 tuổi chưa dùng nucleosid và đã dùng lamivudin có xét nghiệm HBeAg dương tính với bệnh gan còn bù. Mức phơi nhiễm entecavir giữa các đối tượng chưa dùng nucleosid tương tự như mức phơi nhiễm đạt được khi dùng liều 0,5mg một lần hàng ngày ở người lớn. Sự phơi nhiễm entecavir giữa các đối tượng đã dùng lamivudin tương tự như mức phơi nhiễm đạt được khi dùng liều 1mg một lần hàng ngày ở người lớn.

CHỈ ĐỊNH

Enteliv được chỉ định để điều trị viêm gan mạn tính doHBV ở người lớn và trẻ emtừ 2 tuổi trở lên có bằng chứng rõ ràng về hoạt động sao chép của virus hoặc dấu hiệu tăng liên tục men gan huyết thanh (ALT hoặc AST) hoặc có biểu hiện bệnh về mặt mô học.

Những điểm sau đây cần được xem xét khi bắt đầu điều trị với Enteliv:

Ở người lớn, chỉ định này được dựa trên các dữ liệu thử nghiệm lâm sàng trên các đối tượngchưa dùngnucleosid vàđã đề kháng lamivudincó kết quả xét nghiệm nhiễm HBV HBeAg dương tính và HBeAg âm tính và bệnh gan còn bù và một con số hạn chế hơn trên các đối tượng bị bệnh gan mất bù .

Ở trẻ em 2 tuổi trở lên, chỉ định này được dựa trên các dữ liệu thử nghiệm lâm sàng ở những đối tượng chưa dùng nucleosid và một số giới hạn các đối tượng đã dùng lamivudin có với nhiễm HBV mạn tính có HBeAg dương tính và bệnh gan còn bù.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Cách dùng

Enteliv cần được uống khi đói (ít nhất 2 giờ sau khi ăn và 2 giờ trước bữa ăn kế tiếp).

Liều dùng

Liều khuyến cáo ở người lớn

Bệnh gan còn bù

Liều khuyến cáo của Enteliv cho viêm gan mạn tính do HBV ở người lớn chưa dùng nucleosid và thiếu niên 16 tuổi trở lên là 0,5mg một lần hàng ngày.

Liều khuyến cáo của Entelivở người lớn và thanh thiếu niên 16 tuổi trở lên có HBV trong máu khi dùng lamivudin hoặc được biết đã đề kháng lamivudin hoặc telbivudin thay thế rtM204I/V có hoặc không có rtL180M, rtL80I /V, hoặc rtV173L là 1mg một lần hàng ngày.

Bệnh gan mất bù

Liều khuyến cáo của Entelivcho bệnh viêm gan mạn tính do HBV ở người lớn bị bệnh gan mất bù là 1mg một lần hàng ngày.

Trẻ em trên 2 tuổi

Bảng mô tả dưới đây đưa ra các liều khuyến cáo của entecavir cho trẻ em 2 tuổi trở lên và cân nặng ít nhất 10 kg. Dung dịch uống nên được sử dụng cho bệnh nhân với cân nặng lên tới 30 kg.

Chế độ liều dùng cho trẻ em		
Cân nặng (kg)	Liều đề nghị với dung dịch uống	
	Chưa dùng nucleosid[a]	Đã dùng lamivudin[b]
10 đến11	3	6
>11 đến 14	4	8
> 14 đến17	5	10
> 17 đến20	6	12
> 20 đến23	7	14
> 23 đến 26	8	16
> 26 đến 30	9	18
> 30	10	20

[a] *Trẻ em có cân nặng trên 30 kg nên được chỉ định 10 ml tương ứng với 0,5mg entecavir một lần hàng ngày dạng viên nén*

[b] *Trẻ em có cân nặng trên 30 kg nên được chỉ định 20 ml tương ứng với 1mg entecavir một lần hàng ngày dạng viên nén*

Đối tượng suy thận

Ở các đối tượng người lớn bị suy thận, độ thanh thải biểu kiến đường uống của entecavir giảm khi độ thanh thải creatinin giảm. Điều chỉnh liều lượng được khuyến cáo cho bệnh nhân có độ thanh thải creatinin dưới 50 ml/phút, bao gồm cả bệnh nhân thẩm phân máu hoặc thẩm phân phúc mạc liên tục ngoại trú (CAPD), như thể hiện trong bảng dưới đây. Các phác đồ dùng thuốc mỗi ngày một lần được ưu tiên.

Liều dùng khuyến cáo cho bệnh nhân suy thận		
Độ thanh thải creatin (ml/phút)	**Liều thường dùng (0,5mg)**	**Bệnh gan mất bù hoặc kháng lamivudin (1mg)**
≥ 50	0,5mg một lần hàng ngày	1mg một lần/ngày
30 đến < 50	0,25mg một lần/ngày[a] Hay0,5mg mỗi 48 giờ	0,5mg một lần/ngày Hay1mg mỗi 48 giờ
10 đến < 30	0,15mg một lần/ngày[a] Hay0,5mg mỗi 72 giờ	0.3mg một lần/ ngày[a] Hay1mg mỗi 72 giờ
< 10, thẩm phân máu[b] hay thẩm phân phúc mạc liên tục ngoại trú	0,05mg một lần hàng ngày[a] Hay0,5mg mỗi 7 ngày	0,1mg một lần/ngày[a] Hay1mg mỗi 7 ngày

[a] *Với liều dưới 0,5mg, dạng dung dịch uống được đề nghị.*

[b] *Nếu uống thuốc trong ngày có thẩm phân máu thì uống thuốc sau khi đã thẩm phân máu.*

Mặc dù dữ liệu để đề nghị sự điều chỉnh liều lượng cụ thể của entecavir ở trẻ em bị suy thận còn chưa đầy đủ, giảm liều hoặc tăng liều khoảng thời gian dùng thuốc tương tự như điều chỉnh cho người lớn cần được xem xét.

Đối tượng suy gan

Không cần thiết điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan.

Thời gian điều trị

Khoảng thời gian điều trị bằng entecavir cho bệnh nhân bị viêm gan HBV mạn tính và mối quan hệ giữa kết quả điều trị lâu dài như xơ gan và ung thư biểu mô tế bào gan chưa được biết.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Mẫn cảm với entecavir hay bất cứ thành phần nào trong công thức.

LƯU Ý VÀ THẬN TRỌNG

Suy thận

Điều chỉnh liều lượng được khuyên dùng cho bệnh nhân suy thận. Các thay đổi liều được đề xuất dựa trên sự ngoại suy của dữ liệu còn hạn chế, sự an toàn và hiệu quả của những thay đổi này chưa được đánh giá lâm sàng. Do đó, đáp ứng về virus phải được theo dõi chặt chẽ.

Bệnh viêm gan B cấp tính trở nên trầm trọng

Đợt cấp tính tự phát trong viêm gan B mạn tính là tương đối phổ biến và được đặc trưng bởi sự gia tăng thoáng qua củaALT huyết thanh. Sau khi bắt đầu điều trị chống lại virus, ALT huyết thanh có thể tăng ở một số bệnh nhân khi mức độ HBV DNA trong huyết thanh giảm. Trên một số bệnh nhân trong thời gian điều trị bằng entecavir, đợt cấp của bệnh có thời gian khởi phát trung bình trong 4-5 tuần. Ở những bệnh nhân có bệnh gan còn bù, sự tăng ALT huyết thanh thường không đi kèm với sự gia tăng nồng độ bilirubin huyết thanh hoặc bệnh gan mất bù. Bệnh nhân có bệnh gan tiến triển hoặc xơ gan có thể có nguy cơ cao bị bệnh gan mất bù sau viêm gan trầm trọng và do đó phải 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 điều trị viêm gan B. Đợt kịch phát sau điều trị thường đi kèm với tăng HBV DNA và phần lớn dường như là tự hạn chế. Tuy nhiên, các đợt bệnh gan cấp tính nghiêm trọng bao gồm tử vong đã được báo cáo.

Trong số những bệnh nhân chưa dùng thuốc tương tự nucleosid và được điều trị bằng entecavir, đợt bùng phát xuất hiện trung bình 23-24 tuần sau khi ngừng điều trị và phần lớn được báo cáo ở những bệnh nhân có HBeAg âm tính. Chức năng gan phải được theo dõi trong khoảng thời gian lặp lại trên lâm sàng và cả xét nghiệm sinh hóa trong ít nhất 6 tháng sau khi ngưng điều trị viêm gan B. Nếu cần thiết, có thể cho bắt đầu điều trị 1 đợt khác.

Bệnh nhân có bệnh gan mất bù

So với bệnh nhân có chức năng gan còn bù, một tỷ lệ cao hơn của tác dụng không mong muốn nghiêm trọng (không kể nguyên nhân) đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân bị bệnh gan mất bù, đặc biệt là ở những người có bệnh gan ở cấp C theo thang Child-Turcotte-Pugh (CTP). Ngoài ra, bệnh nhân bị bệnh gan mất bù có thể có nguy cơ cao bị nhiễm acid

lactic và các biến chứngcủa tác dụng phụ đặc biệt như hội chứng gan thận. Vì vậy, các thông số lâm sàng và xét nghiệm sinh hóa phải được theo dõi chặt chẽ trong nhóm bệnh nhân này.

Nhiễm acid lactic, chứng gan to nhiễm mỡ trầm trọng

Nhiễm acid lactic, chứng gan to nhiễm mỡ trầm trọng, kể cả trường hợp tử vongđã được báo cáo khi sử dụng các chất tương tự nucleosid. Vì entecavir là một đồng đẳng nucleosid, nguy cơ này không thể được loại trừ. Điều trị bằng chất tương tự nucleosid phải được ngưng lại khi mức aminotransferase tăng nhanh, bệnh gan tiến triển hay nhiễm toan chuyển hóa/lactic không rõ nguyên nhân. Các triệu chứng tiêu hóa lành tính, chẳng hạn như buồn nôn, nôn và đau bụng, có thể là biểu hiện của sự phát triển nhiễm toan lactic. Trường hợp nghiêm trọng, gây ra viêm tụy, suy gan/thoái hóa mỡ gan, suy thận và tăng mức lactat huyết thanh, đôi khi gây tử vong. Cần thận trọng khi kê toa các chất tương tự nucleosid cho các bệnh nhân có phì đại gan, viêm gan hoặc các yếu tố nguy cơ xác định khác của bệnh gan, đặc biệt là phụ nữ béo phì. Những bệnh nhân này phải được theo dõi chặt chẽ.

Để phân biệt giữa sự tăng cao aminotransferase là do đáp ứng điều trị hay có khả năng do nhiễm acid lactic, chuyên gia y tế phải đảm bảo rằng những thay đổi trong mức ALT phải đi kèm với những cải thiện trong các dấu hiệu sinh hóa khác của bệnh viêm gan B mạn tính.

Sự đề kháng và phòng ngừa đặc biệt cho bệnh nhân đề kháng lamivudin

Đột biến trong HBV polymerase mã hoá đề kháng lamivudin thay thế có thể dẫn đến sự xuất hiện tiếp theo của thay thế thứ cấp, bao gồm cả những thay thế gây ra liên đề kháng entecavir (ETVr). Trong một số ít bệnh nhân có đề kháng lamivudin, thay thế ETVr tại dư lượng rtT184, rtS202 hoặc rtM250 đã xuất hiện ở nồng độ cơ sở.

Bệnh nhân có HBV đề kháng lamivudin có nguy cơ cao phát triển tiếp theo của đề kháng entecavir hơn bệnh nhân không có đề kháng lamivudin. Xác suất tích lũy của kiểu gen xuất hiện đề kháng entecavir sau 1, 2, 3, 4 và 5 năm điều trị trong các nghiên cứu đề kháng lamivudin tương ứng là 6%, 15%, 36%, 47% và 51%. Đáp ứng về virus phải được thường xuyên theo dõi ở đối tượng có đề kháng lamivudin và thử nghiệm đề kháng thích hợp phải được thực hiện. Ở bệnh nhân có đáp ứng virus dưới mức tối ưu sau 24 tuần điều trị với entecavir, điều chỉnh chế độ điều trị phải được xem xét. Khi bắt đầu điều trị ở những bệnh nhân có bằng chứng của HBV đề kháng lamivudin, việc kết hợp sử dụng entecavir với một tác nhân chống virus thứ hai (thuốc không chia sẻ sự đề kháng chéo hoặc với lamivudin hoặc với entecavir) phải được xem xét hơn là dùng entecavir đơn trị liệu.

Sự tồn tại trước của HBV đề kháng lamivudin gây ra sự tăng nguy cơ tiếp theo đề kháng entecavir không phụ thuộc vào mức độ của bệnh gan; ở những bệnh nhân bị bệnh gan mất bù, sự bùng phát virus có thể gây ra các biến chứng lâm sàng nghiêm trọng của bệnh gan. Vì vậy, ở những bệnh nhân có cả bệnh gan mất bù và HBV đề kháng lamivudin, việc kết hợp sử dụng entecavir với một tác nhân chống virus thứ hai (thuốc không chia sẻ sự đề kháng chéo hoặc với lamivudin hoặc với entecavir) phải được xem xét hơn là sử dụng entecavir đơn trị liệu.

Trẻ em

Tỷ lệ đáp ứng virus thấp hơn (HBV DNA < 50 IU/ml) đã thấy ở những trẻ em với mức nền HBV DNA ≥ 8,0 $\log_{10}$ IU/ml. Entecavir chỉ được sử dụng ở những bệnh nhân này khi lợi ích

hơn hẳn rủi ro cho đứa trẻ (ví dụ như sự đề kháng). Bởi vì một số trẻ em có thể cần điều trị viêm gan B mạn tính lâu dài hay thậm chí cả cuộc đời, vì vậy phải xem xét ảnh hưởng của entecavir lên các lựa chọn điều trị trong tương lai.

Người được ghép gan

Trước khi bắt đầu điều trị bằng entecavir cho bệnh nhân ghép gan đang dùng chất ức chế miễn dịch như cyclosporin hoặc tacrolimus, chức năng của thận phải được đánh giá cẩn thận.

Đồng nhiễm viêm gan C hoặc D

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

Bệnh nhân đồng nhiễm HIV và HBV

Bệnh nhân đồng nhiễm HIV và HBV chưa nhận điều trị kháng virus

Entecavir chưa được đánh giá ở những bệnh nhân đồng nhiễm HBV và HIV, khi bệnh nhân chưa được tiếp nhận điều trị HIV. Thấy có sự xuất hiện của HIV đề kháng thuốc khi entecavir được sử dụng để điều trị viêm gan B mạn tính ở bệnh nhân nhiễm HIV chưa được điều trị kháng virus hoạt tính cao (HAART). Vì vậy, không được sử dụng entecavir để điều trị cho bệnh nhân đồng nhiễm HIV và HBV khi bệnh nhân không được điều trị HAART. Entecavir chưa được nghiên cứu trong điều trị nhiễm HIV và không được khuyến cáo cho chỉ định này.

Bệnh nhân đồng nhiễm HIV và HBV, đồng thời đang nhận điều trị kháng virus

Entecavir đã được nghiên cứu ở 68 người lớn đồng nhiễm HIV và HBV đang được điều trị với một phác đồ HAART có chứa lamivudin. Không có số liệu về hiệu quả của thuốc này ở những bệnh nhân có HBeAg âm tính đồng nhiễm HIV và HBV. Có ít dữ liệu về bệnh nhân đồng nhiễm HIV và HBV có số lượng tế bào CD4 thấp (< 200 tế bào/mm^3).

Lưu ý chung

Bệnh nhân nên biết rằng việc điều trị với entecavir không được chứng minh là làm giảm nguy cơ lây truyền của HBV và do đó biện pháp phòng ngừa thích hợp vẫn phải được thực hiện.

Tá dược

Sản phẩm thuốc này có chứa lactose, bệnh nhân có vấn đề về di truyền hiếm gặp của không dung nạp galactose, sự thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không dùng thuốc này.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Bởi vì entecavir chủ yếu bị thải trừ bởi thận, dùng đồng thời entecavir với các loại thuốc làm suy giảm chức năng thận hoặc cạnh tranh bài tiết ở ống thận có thể làm tăng nồng độ trong huyết thanh của entecavir hoặc của các thuốc dùng đồng thời. Dùng đồng thời entecavir với lamivudin, adefovir hoặc tenofovir disoproxil fumarat không gây tương tác thuốc đáng kể. Những tác động của việc dùng đồng thời entecavir với các thuốc khác được đào thải qua thận hoặc được biết là ảnh hưởng đến chức năng thận chưa được đánh giá và bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ về các biến cố bất lợi khi entecavir được dùng chung với các loại thuốc như vậy.

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

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

Tương tác thuốc trên trẻ em: Nghiên cứu về tương tác thuốc chỉ được thực hiện ở người lớn.

SỬ DỤNG Ở PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ PHỤ NỮ ĐANG CHO CON BÚ

Phụ nữ ở độ tuổi sinh con

Rủi ro tiềm ẩn cho sự phát của triển thai nhi chưa được xác định, phụ nữ ở độ tuổi sinh con nên sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả.

Phụ nữ mang thai

Không có số liệu đầy đủ từ việc sử dụng các thuốc này ở những phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy thuốc có độc tính sinh sản ở liều cao. Những nguy cơ tiềm ẩn đối với con người là chưa xác định. Không nên chỉ định entecavir trong thời kỳ mang thai trừ khi rõ ràng là cần thiết. Không có dữ liệu về tác dụng của entecavir trên sự lây truyền HBV từ mẹ sang trẻ sơ sinh. Do đó, biện pháp can thiệp thích hợp nên được sử dụng để ngăn chặn việc trẻ sơ sinh bị lây nhiễm HBV.

Phụ nữ cho con bú

Không rõ entecavir được bài tiết qua sữa mẹ hay không. Dữ liệu sẵn có về độc tính ở động vật cho thấy có sự bài tiết của entecavir trong sữa. Nguy cơ cho trẻ sơ sinh không thể được loại trừ. Phụ nữ cho con bú nên ngưng khi điều trị với entecavir.

TÁC ĐỘNG CỦA THUỐC KHI LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Chưa có nghiên cứu về tác động lên khả năng lái xe và vận hành máy móc được thực hiện. Chóng mặt, mệt mỏi và buồn ngủ là những tác dụng phụ thường gặp mà có thể làm giảm khả năng lái xe và vận hành máy móc.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Trong các nghiên cứu lâm sàng ở bệnh nhân có bệnh gan còn bù, các phản ứng phụ thường gặp nhất có liên quan với entecavir là nhức đầu (9%), mệt mỏi (6%), chóng mặt (4%) và buồn nôn (3%). Các đợt cấp của viêm gan trong và sau khi ngưng điều trị entecavir cũng đã được báo cáo.

Phản ứng có hại được coi là có thể liên quan đến việc điều trị với bằng entecavir được liệt kê theo hệ thống cơ thể. Tần suất được định nghĩa là rất thường gặp (≥ 1/10); thường gặp (≥ 1/100 đến <1/10); hiếm gặp (≥ 1/1.000 đến <1/100); hiếm gặp (≥ 1/10.000 đến <1/1.000).

Rối loạn hệ thống miễn dịch: *Hiếm gặp:* Phản ứng phản vệ

Rối loạn tâm thần: Thường gặp: Mất ngủ

Rối loạn hệ thần kinh: *Thường gặp*: nhức đầu, chóng mặt, buồn ngủ

Rối loạn tiêu hóa: *Thường gặp*: Nôn mửa, tiêu chảy, buồn nôn, khó tiêu

Rối loạn gan mật: *Thường gặp*: Tăng men gan

Da và các rối loạn mô dưới da:Hiếm gặp: Phát ban, rụng tóc

Rối loạn chung: *Thường gặp*: Mệt mỏi

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

Điều trị quá 48 tuần: Tiếp tục điều trị với entecavir trong một thời gian trung bình 96 tuần không thể hiện bất kỳ tín hiệu an toàn mới nào.

QUÁ LIỀU

Kinh nghiệm về quá liều entecavir được báo cáo ở bệnh nhân còn hạn chế. Đối tượng khỏe mạnh dùng liều entecavir duy nhất lên đến 40mg hoặc nhiều liều lên đến 20mg/ngày cho đến 14 ngày cho thấy không gia tăng hoặc xuất hiệnbiến cố bất lợi. Nếu quá liều xảy ra, bệnh nhân phải được theo dõi bằng chứng ngộ độc và điều trị hỗ trợ chuẩn được áp dụng khi cần thiết.

Sau một liều duy nhất 1 uống entecavir, một phiên thẩm phân máu 4 giờ loại bỏ xấp xỉ 13% liều của entecavir.

BẢO QUẢN

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C.

HẠN DÙNG

24 tháng.

TRÌNH BÀY

Enteliv 0.5: Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim.

Enteliv 1: Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim.

TIÊU CHUẨN

Tiêu chuẩn cơ sở.

Sản xuất bởi

Zydus
Cadila

CADILA HEALTHCARE LTD.

Kundaim Industrial Estate, Plot 203 - 213,
Kundaim, Goa 403 115, Ấn Độ.

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Phạm Thị Vân Hạnh