

MẪU NHÃN VỈ, HỘP ĐĂNG KÝ

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 27/02/2019

TP. HCM, ngày 29 tháng 10 năm 2018

TỔNG GIÁM ĐỐC



ĐS. NGUYỄN THẾ KỶ



Rx
THUỐC KÊ ĐƠN

VIÊN NÉN BAO PHIM
Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim

MIZINVIR

Entecavir (dưới dạng entecavir monohydrate) 0,5 mg

SPM CÔNG TY CỔ PHẦN S.P.M
www.spm.com.vn
Số 51, Đường số 2, KCN Tân Tạo, P. Tân Tạo A, Q. Bình Tân, TP. HCM, Việt Nam.
ĐT: (028) 37507496 - Fax: (028) 38771010

Nhà sản xuất đạt tiêu chuẩn
● GMP - WHO

THÀNH PHẦN: Mỗi viên nén bao phim chứa:
Entecavir (dưới dạng Entecavir monohydrate)..... 0,5 mg
Tá dược: vừa đủ 1 viên nén bao phim.
CHỈ ĐỊNH; CHỐNG CHỈ ĐỊNH; LIỀU DÙNG - CÁCH DÙNG; TÁC DỤNG PHỤ ; CÁC THÔNG TIN KHÁC: Xin đọc hướng dẫn sử dụng.
BẢO QUẢN: Nơi khô ráo, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng

TIÊU CHUẨN: TCCS
SDK:.....
ĐỂ XA TẮM TAY TRẺ EM
THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN THUỐC.
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.

Rx
PRESCRIPTION DRUG

FILM-COATED TABLETS
Box of 3 blisters x 10 film-coated tablets

MIZINVIR

Entecavir (as entecavir monohydrate) 0.5 mg

SPM S.P.M CORPORATION
www.spm.com.vn
Lot 51, Street 2, Tan Tao Industrial Park, Tan Tao A Ward, Binh Tan Dist, HCM City, Vietnam. Tel: (+84-28) 37507496 - Fax: (+84-28) 38771010

Manufacturer's achieves
● GMP - WHO

Số lô SX:
(Batch no)
Ngày SX:
(Mfg date)
Hạn dùng:
(Exp date)

COMPOSITION: Each film-coated tablet contains:
Entecavir (as entecavir monohydrate)..... 0.5 mg
Excipients q.s 1 film-coated tablet.
**INDICATIONS; CONTRAINDICATIONS; DOSAGE & ADMINISTRATION;
ADVERSE REACTIONS - OTHER INFORMATION:**
Please read the instruction.
STORAGE: Store in a dry place, at temperature not exceeding 30°C,
protect from light

SPECIFICATION: In-house
REG.NO:.....
KEEP OUT OF THE REACH OF CHILDREN.
USE THIS MEDICINE WITH-PRESCRIPTION ONLY.
READ THE INSTRUCTION CAREFULLY BEFORE USING.

Rx

MIZINVIR



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

1. Thành phần công thức thuốc:

Mỗi viên nén bao phim Mizinvir chứa:

Thành phần hoạt chất: Entecavir 0,5 mg (dưới dạng entecavir monohydrate 0,53 mg)

Thành phần tá dược: Microcrystallin cellulose 101, Mannitol, Natri croscarmellose, Colloidal silicon dioxid, Magnesi stearate, HPMC 606, HPMC 615, PEG 6000.

2. Dạng bào chế

Viên nén bao phim

Viên nén tròn bao phim màu trắng, hai mặt trơn, cạnh và thành viên lành lặn.

3. Chỉ định:

Điều trị nhiễm virus viêm gan B (HBV) mạn tính ở người lớn và trẻ em từ 16 tuổi trở lên có chứng cứ HBV tích cực sao chép tăng cao ADN-HBV trong máu và tăng dai dẳng nồng độ aminotransferase huyết thanh (ALT hoặc AST) hoặc có chứng cứ mô học về bệnh gan đang hoạt động. Chỉ định này là dựa vào đáp ứng về mô học, virus học, sinh hóa, huyết thanh học ở người lớn và trẻ em từ 16 tuổi trở lên trước đây chưa dùng thuốc kháng virus nucleosid và ở người lớn có HBV kháng lamivudin đồng thời có HBeAg-dương tính hoặc HBeAg-âm tính kèm theo chức năng gan còn bù. Dùng entecavir để điều trị viêm gan B mạn tính và virus viêm gan B kháng thuốc lamivudin.

Các dữ liệu còn hạn chế liên quan đến người bệnh đồng nhiễm HBV và HIV.

4. Liều dùng và cách dùng:

Cách dùng: Dùng đường uống. Phải do thầy thuốc chuyên khoa chỉ định và theo dõi.

Thuốc uống vào lúc đói, ít nhất 2 giờ trước hoặc 2 giờ sau bữa ăn.

Liều dùng:

Người lớn và trẻ em từ 16 tuổi trở lên nhiễm HBV mạn tính chưa bao giờ điều trị bằng các thuốc tương tự nucleosid, liều khuyến cáo: 0,5 mg 1 lần mỗi ngày.

Người lớn và trẻ em từ 16 tuổi trở lên có tiền sử nhiễm HBV máu trong khi điều trị lamivudin hoặc có HBV được biết kháng lamivudin hoặc telbivudin: 1 mg ngày uống 1 lần.

Thời gian dùng thuốc tối ưu chưa biết nhưng ít nhất phải 1 năm. Có thể ngừng điều trị:

Ở người HBeAg - dương tính, phải điều trị ít nhất cho tới khi chuyển đổi huyết thanh HBe [mất HBeAg và DNA của HBV trở nên âm tính (dưới ngưỡng phát hiện), kèm theo phát hiện kháng thể kháng HBe ở 2 lần lấy máu liên tiếp cách nhau ít nhất 3 đến 6 tháng] hoặc tới khi chuyển đổi huyết thanh HBs hoặc trong trường hợp không có tác dụng sau 1 năm.

Ở người bệnh HBeAg - âm tính, phải điều trị ít nhất tới khi nồng độ AND-HBV âm tính (dưới ngưỡng phát hiện) và chuyển đổi huyết thanh HBs hoặc cho tới khi không thấy tác dụng. Trong trường hợp điều trị kéo dài trên 2 năm, cần phải thường xuyên đánh giá lại để xác định tiếp tục điều trị có thích hợp với người bệnh không.

Người cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều. Tuy vậy, cần nhớ chức năng thận thường kém ở người cao tuổi.

Suy thận: Phải điều chỉnh liều dựa vào Cl_{cr}. Giảm liều bằng cách dùng dung dịch uống. Nếu không có dung dịch uống sẵn, phải tăng khoảng cách giữa các liều. Theo nhà sản xuất, nên uống mỗi ngày 1 lần. Người bệnh thăm phân máu phải uống liều entecavir sau buổi thăm phân.

Cl _{cr} (ml/phút)	Liều khuyến cáo cho người chưa dùng nucleosid	Liều khuyến cáo cho người kháng lamivudin
≥ 50	0,5 mg ngày 1 lần	1 mg ngày 1 lần
30 - 49	0,25 mg ngày uống 1 lần* hoặc 0,5 mg cách 48 giờ 1 lần	0,5 mg ngày 1 lần
10 - 29	0,15 mg ngày 1 lần* hoặc 0,5 mg cách 72 giờ 1 lần	0,3 mg ngày 1 lần* hoặc 0,5 mg cách 48 giờ 1 lần
< 10	0,05 mg ngày 1 lần* hoặc 0,5 mg cách 5 - 7 ngày 1 lần	0,1 mg ngày uống 1 lần* hoặc 0,5 mg cách 72 giờ 1 lần

* Đối với liều < 0,5 mg nên dùng dung dịch uống.

Tổn thương gan: Không cần điều chỉnh liều.

5. Chống chỉ định:

Entecavir chống chỉ định ở những bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với entecavir hay bất kỳ tá dược nào của thuốc.

Phụ nữ mang thai, phụ nữ đang cho con bú, trẻ em dưới 16 tuổi.

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Viêm gan tự phát trở thành trầm trọng hay xảy ra và thường biểu hiện bằng tăng nhất thời nồng độ huyết thanh ALAT. Sau khi bắt đầu điều trị kháng virus, nồng độ huyết thanh ALAT có thể tăng ở người bệnh trong khi nồng độ huyết thanh DNA của HBV giảm. Trong số các người bệnh điều trị bằng entecavir, các đợt bệnh nặng lên xuất hiện trung bình 4 đến 5 tuần sau khi bắt đầu điều trị. Ở người bệnh có bệnh gan còn bù, nồng độ huyết thanh ALAT tăng thường không kèm theo tăng bilirubin huyết như bệnh gan mất bù. Nếu người bệnh đã có xơ gan, có nguy cơ cao gan mất bù sau khi bệnh nặng lên. Do đó, trong khi điều trị, phải theo dõi chặt người bệnh về lâm sàng và sinh hóa. Một số trường hợp bệnh nặng lên do ngừng điều trị chống viêm gan B bằng entecavir đã được báo cáo. Bệnh nặng lên sau ngừng entecavir thường kết hợp với tăng nồng độ huyết thanh DNA của HBV và đa số trường hợp tự khỏi, nhưng một số trường hợp đã tử vong. Trong số những người bệnh trước đây chưa dùng thuốc tương tự nucleosid nay được điều trị bằng entecavir, các trường hợp nặng lên xuất hiện trung bình 23 đến 24 tuần sau khi ngừng điều trị. Phần lớn các trường hợp xảy ra ở người có HBeAg-âm tính. Phải theo dõi gan đều đặn cả về lâm sàng và sinh hóa ít nhất 6 tháng sau khi ngừng điều trị. Nếu tăng AND-HBV hoặc nếu cần cần, cho điều trị lại 1 đợt khác.

Phải thận trọng khi điều trị cho người bệnh có gan mất bù vì nhiều tai biến phụ, có nguy cơ cao bị nhiễm toan acid lactic.

Phải thận trọng khi điều trị entecavir cho người nhiễm HBV mạn tính mà không phát hiện người đó cũng bị nhiễm HIV vì có nguy cơ làm xuất hiện các chủng HIV kháng các thuốc nucleosid ức chế enzym phiên mã ngược (NRTI). Trước khi bắt đầu điều trị entecavir, phải làm test HIV. Do có thể có nguy cơ làm xuất hiện HIV kháng NRTI nên không nên dùng entecavir để điều trị nhiễm HBV mạn tính ở người bệnh nhiễm HIV.

Phải thận trọng khi dùng entecavir để điều trị viêm gan B mạn tính vì có thể gây ra nhiễm toan acid lactic, gan to nhiều kèm nhiễm mỡ gan ở người bệnh dùng duy nhất các thuốc tương tự nucleosid hoặc phối hợp với các thuốc kháng virus khác. Đa số các trường hợp xảy ra ở phụ nữ; béo phì và điều trị lâu dài bằng các thuốc nucleosid ức chế enzym phiên mã ngược cũng có thể là yếu tố nguy cơ. Phải dùng thận trọng các thuốc tương tự nucleosid cho người được biết có nguy cơ cao về bệnh gan, nhưng nhiễm toan acid lactic, gan to nhiều và nhiễm mỡ đã xảy ra ở người không có nguy cơ nào được biết. Phải ngừng ngay entecavir ở bất cứ người bệnh nào có dấu hiệu lâm sàng và xét nghiệm gợi ý nhiễm toan lactic hoặc nhiễm độc gan nặng ngay cả khi transaminase không tăng.

Chưa biết về độ an toàn và hiệu quả của entecavir đối với người ghép gan. Nếu phải dùng entecavir cho người ghép gan đã hoặc đang dùng một thuốc ức chế miễn dịch có thể tác động đến chức năng thận như cyclosporin, tacrolimus, phải giám sát cẩn thận chức năng thận trước và trong khi điều trị entecavir.

Đối với người cao tuổi từ 65 tuổi trở lên, kinh nghiệm còn ít chưa đủ để xác định xem đáp ứng có khác với người trẻ tuổi không. Do entecavir chủ yếu đào thải qua thận nên nguy cơ nhiễm độc do entecavir có thể tăng ở người suy thận. Người cao tuổi thường có chức năng thận suy giảm, cần điều chỉnh liều theo mức độ suy thận và phải theo dõi chức năng thận.

Điều chỉnh liều được khuyến cáo đối với người bệnh có $Cl_{cr} < 50$ ml/phút, bao gồm cả thẩm phân máu hoặc thẩm phân màng bụng ngoại trú.

Entecavir không làm giảm nguy cơ lây truyền virus sang người khác nên các biện pháp dự phòng truyền bệnh phải được thực hiện.

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

Phụ nữ có thai: Chưa có nghiên cứu nào ở người mang thai và cũng chưa có số liệu nào về tác dụng của entecavir đối với sự lây truyền HBV từ mẹ sang con; con sinh ra từ mẹ nhiễm HBV thường được khuyến cáo dùng phác đồ phối hợp vắc xin HBV và globulin miễn dịch viêm gan B (HBIG).

Phụ nữ cho con bú: Chưa biết entecavir có vào sữa mẹ hay không. Ngừng cho bú hoặc thuốc tùy theo tầm quan trọng của thuốc đối với mẹ.

8. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:

Không có nghiên cứu về tác động của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Chóng mặt, mệt mỏi và buồn ngủ là những tác dụng không mong muốn thường gặp có thể làm giảm khả năng lái xe và vận hành máy móc.

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc:

Chưa có tương tác nào cần khuyến cáo tránh dùng đồng thời với entecavir.

Hàm lượng và tác dụng của entecavir có thể tăng bởi ganciclovir, valganciclovir, ribavirin.

Entecavir không phải là cơ chất và không ức chế hoặc kích thích các isozym cytochrom P-450(CYP). Ít có khả năng tương tác về dược động với các thuốc chuyển hóa do các isoenzym CYP.

Thuốc tác động đến thận hoặc đào thải qua thận: có khả năng tương tác dược động với các thuốc làm giảm chức năng thận hoặc cạnh tranh với entecavir để tiết tích cực qua ống thận. Nồng độ huyết thanh entecavir hoặc thuốc phối hợp có thể tăng. Cần phải theo dõi các tai biến phụ.

Với adefovir, lamivudin, tenofovir, disoproxil: Không có tương tác.

Thuốc ức chế miễn dịch: Có khả năng tương tác về dược động (nồng độ huyết thanh entecavir tăng vì chức năng thận bị thay đổi) với cyclosporin hoặc tacrolimus. Phải giám sát chức năng thận trước và trong khi điều trị entecavir ở người (ghép gan) đang dùng cyclosporin, tacrolimus hoặc các thuốc ức chế miễn dịch khác có thể ảnh hưởng đến chức năng thận.

Nucleosid và các thuốc nucleosid ức chế enzym phiên mã ngược: Không có tương tác về dược động với lamivudin hoặc tenofovir disoproxil fumarat.

10. Tác dụng không mong muốn của thuốc:

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. Ìa 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 mật 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 khi ngừng điều trị gặp ở người bệnh HbeAg - âm tính. Cần theo dõi gan đều đặn 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 sàng đến nhiễm toan acid lactic hoặc nhiễm độc gan nặng (như gan to nhiễm mỡ, ngay cả khi transaminase không tăng).

THÔNG BÁO NGAY CHO BÁC SĨ NHỮNG TÁC DỤNG KHÔNG MUỐN MONG GẶP PHẢI KHI SỬ DỤNG THUỐC.

11. Quá liều và cách xử trí:

Dữ liệu về quá liều hiện nay còn hạn chế. Có người đã uống 20 mg/ngày trong 14 ngày và có người uống 1 liều 40 mg nhưng không có biểu hiện nhiễm độc. Khi uống quá liều, cần theo dõi diễn biến để xử trí.

12. Các đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: Thuốc kháng virus, có tác dụng chống virus viêm gan B ở người (HBV).

Mã ATC: J05AF10

Entecavir là một thuốc tổng hợp tương tự nucleosid purin dẫn xuất từ guanin có hoạt tính kháng virus viêm gan B ở người (HBV). Thuốc được các enzym trong tế bào phosphoryl hóa để tạo thành một chất chuyên hóa có hoạt tính, là entecavir triphosphat. Bằng cách cạnh tranh với cơ chất tự nhiên deoxyguanosin triphosphat, entecavir triphosphat ức chế DNA polymerase (enzym phiên mã ngược) của virus viêm gan B ở người, do đó đã ngăn chặn được mọi giai đoạn hoạt tính của enzym.

Phổ tác dụng: Entecavir có hoạt tính *in vitro* và *in vivo* chống lại HBV, bao gồm cả một số chủng HBV kháng lamivudin. Thuốc cũng có tác dụng hạn chế *in vitro* chống một số virus ở người, bao gồm virus Herpes simplex týp 1 và 2 (HSV-1 và HSV-2), virus Varicella zoster và cytomegalovirus nhưng thuốc không chứng tỏ có hiệu quả trong lâm sàng. Entecavir có một vài tác dụng đối với HIV-1 (nồng độ entecavir cần thiết để ức chế virus sao chép khoảng 50% [EC50] đối với HIV-1 dao động từ 0,026 tới lớn hơn 10 microM).

Kháng thuốc: Khi điều trị lâu dài ở một số người bệnh, một số chứng cứ cho thấy HBV chậm giảm nhạy cảm với entecavir. Ở người bệnh từ trước chưa dùng thuốc nucleosid, cho dùng entecavir tới 96 tuần, virus trở lại gây bệnh nặng lên do kháng thuốc xảy ra dưới 1% người bệnh. Ở người bệnh kháng lamivudin, virus bùng phát trở lại do kháng entecavir xảy ra ở 1% người bệnh sau năm đầu điều trị và ở 9% người bệnh trong năm thứ hai điều trị.

Kháng entecavir xảy ra trong quá trình 2 bước, ban đầu là đột biến M204V/I tiếp theo là thay thế amino-acid ở rtI169, rtT184, stS202, hoặc rtM250.

Đã có kháng chéo giữa một số thuốc tương tự nucleosid có tác dụng chống HBV. HBV kháng lamivudin và kháng telbivudin đã thấy giảm nhạy cảm với entecavir *in vitro*. HBV kháng adenofir cũng thay đổi nhạy cảm với entecavir đã thấy *in vitro*. HBV phân lập từ người bệnh kháng lamivudin và thất bại với liệu pháp entecavir vẫn nhạy cảm với adenofir. Entecavir ức chế virus viêm gan B, ức chế cả các chủng virus viêm gan B kháng lamivudin và adefovir.

13. Các đặc tính dược động học:

Hấp thu: Entecavir hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa sau khi uống. Nồng độ đỉnh đạt được trong vòng 30 đến 90 phút sau khi uống một liều và đạt được nồng độ ổn định sau 6 đến 10 ngày điều trị. Ở người khỏe mạnh, sau khi uống thuốc sinh khả dụng đạt tới 100%, khi uống liều 0,5 mg, C_{max} đạt khoảng 4,2 nanogam/ml, uống liều 1 mg, C_{max} đạt khoảng 8,2 nanogam/ml. Với một liều trong 1 ngày, nửa đời trong huyết thanh khoảng 24 giờ. Thức ăn làm chậm và giảm hấp thu. Phải uống entecavir lúc đói (ít nhất 2 giờ sau hoặc 2 giờ trước bữa ăn).





Phân bố: Dựa trên dược động học của entecavir, thể tích phân bố biểu kiến ước lượng vượt toàn bộ nước cơ thể, cho thấy entecavir phân bố rộng rãi trong các mô. Sinh khả dụng của thuốc viên bằng sinh khả dụng của dung dịch uống nên hai thuốc có thể thay thế nhau. Entecavir gắn vào protein huyết tương khoảng 13% *in vitro*.

Chuyển hóa và thải trừ: Entecavir không bị hệ thống cytochrom P450 chuyển hóa. Thuốc đào thải chủ yếu qua thận nhờ lọc cầu thận và tiết tích cực qua ống thận. Nửa đời đào thải cuối là 128 đến 149 giờ. Một lượng nhỏ các chất liên hợp glucuronid và sulfat được tạo thành. Thăm phân máu có thể loại bỏ được một phần entecavir.

Các liệu pháp hiện có để điều trị nhiễm HBV mạn tính (như entecavir, adefovir, lamivudin, telbivudin, tenofovir, interferon alfa, peginterferon alfa) chưa điều trị triệt căn được HBV mà chỉ có tác dụng ức chế sự phát triển của virus. Do đó, quyết định thời gian thích hợp để bắt đầu điều trị phải dựa vào tuổi của người bệnh, mức độ tổn thương gan, khả năng đáp ứng với điều trị, khả năng xuất hiện chủng HBV kháng thuốc, khả năng các tác dụng phụ, biến chứng và nồng độ ADN-HBV trong huyết thanh. Mục đích lâu dài của điều trị là để ngăn chặn xơ gan, suy gan, và carcinom tế bào gan.

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

Suy thận: Độ thanh thải entecavir giảm khi độ thanh thải creatinin giảm. Sau 4 giờ thẩm tách máu đã loại bỏ khoảng 13% liều, và 0,3% đã được loại bỏ bằng CAPD. Dược động học của entecavir sau khi uống liều duy nhất 1 mg ở bệnh nhân (không có nhiễm viêm gan B mạn tính) được thể hiện trong bảng dưới đây:

	Độ thanh thải creatinin (ml/phút)					
	Không suy thận > 80 (n=6)	Nhẹ > 50; ≤ 80 (n=6)	Vừa 30 – 50 (n=6)	Nặng 20 - < 30 (n=6)	Nặng cần thẩm tách máu (n=6)	Nặng cần thẩm phân phức mạc ngoại trú liên tục (ACPD) (n=8)
C_{max} (ng/ml) (CV%)	8,1 (30,7)	10,4 (37,2)	10,5 (22,7)	15,3 (33,8)	15,4 (56,4)	16,6 (29,7)
AUC _(0-T) (ng·h/ml) (CV)	27,9 (25,6)	51,5 (22,8)	69,5 (22,7)	145,7 (31,5)	233,9 (28,4)	221,8 (11,6)
CLR (ml/min) (SD)	383,2 (101,8)	197,9 (78,1)	135,6 (31,6)	40,3 (10,1)	NA	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)	35,7 (19,6)

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

Giới tính: AUC ở phụ nữ cao hơn 14% so với nam giới, do sự khác biệt về chức năng thận và cân nặng. Sau khi điều chỉnh sự khác biệt về độ thanh thải creatinin và trọng lượng cơ thể, không có sự khác biệt về sự tiếp xúc giữa nam và nữ.

Người cao tuổi: Ảnh hưởng của tuổi tác trên dược động học của entecavir đã được đánh giá so sánh giữa người cao tuổi ở độ tuổi 65 - 83 (nữ trung bình 69 tuổi, nam trung bình 74 tuổi) với những người trẻ ở độ tuổi từ 20 - 40 (nữ trung bình 29, nam trung bình 25 tuổi). AUC ở người cao tuổi cao hơn 29% so với người trẻ tuổi, chủ yếu là do khác nhau về chức năng thận và cân nặng. Sau khi điều chỉnh sự khác biệt về độ thanh thải creatinin và trọng lượng cơ thể, AUC người cao tuổi cao hơn 12,5% so với người trẻ. Phân tích dược động học cho bệnh nhân ở độ tuổi 16 - 75 không xác định được tuổi tác ảnh hưởng đáng kể đến dược động học entecavir.

Chủng tộc: Phân tích dược động học dân số không xác định được chủng tộc ảnh hưởng đáng kể đến dược động học entecavir.

Trẻ em: Dược động học của entecavir đã được đánh giá (nghiên cứu 028) ở 24 trẻ không dùng thuốc tương tự nucleosid và 19 trẻ có HBeAg dương tính đã được điều trị bằng lamivudin ở độ tuổi từ 2 đến < 18 tuổi bị bệnh gan còn bù. Tiếp xúc với entecavir ở những trẻ chưa từng dùng nucleosid được dùng entecavir 0,015 mg/kg mỗi ngày đến liều tối đa là 0,5 mg tương tự như tiếp xúc ở người lớn dùng liều 0,5 mg mỗi ngày. C_{max} , AUC₍₀₋₂₄₎ và C_{min} ở những trẻ này lần lượt là 6,31 ng/ml, 18,33 ng·h/ml và 0,28 ng/ml. Entecavir ở những trẻ đã điều trị với lamivudin được dùng entecavir 0,030 mg/kg mỗi ngày đến liều tối đa là 1,0 mg tương tự như tiếp xúc ở người lớn dùng liều 1,0 mg mỗi ngày một lần. C_{max} , AUC₍₀₋₂₄₎ và C_{min} ở những trẻ này lần lượt là 14,48 ng/ml, 38,58 ng·h/ml và 0,47 ng/ml.

14. Quy cách đóng gói:

Hộp 3 vi x 10 viên.

15. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:

Điều kiện bảo quản: Nơi khô ráo, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: TCCS

16. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:



CÔNG TY CỔ PHẦN S.P.M (S.P.M CORPORATION)

www.spm.com.vn

Lô 51, Đường số 2, KCN. Tân Tạo, P. Tân Tạo A, Q. Bình Tân, TP Hồ Chí Minh

ĐT: (028) 37507496 Fax: (028) 38771010

TP Hồ Chí Minh, ngày 09 tháng 10 năm 2018

Tổng giám đốc



DS. Nguyễn Thế Kỳ



QUỐC CỤC TRƯỞNG
TRƯỞNG PHÒNG

Nguyễn Huy Hùng