https://nhathuocngocanh.com/

Rx: Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

ENTECAVIR TEVA 0.5mg

Entecavir 0,5mg

Để xa tầm tay trẻ em
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
THUỐC ĐỘC

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim chứa:

1.1. Thành phần dược chất

Entecavir 0,5 mg (tương đương với 0,533 mg entecavir monohydrate).

1.2. Thành phần tá dược

Viên nhân: Lactose monohydrate, cellulose microcrystalline PH 101 (E460), hydroxypropylcellulose (E463), crospovidone type A (E1202), magnesium stearate (E470b).
Màng bao: Hypromellose (E464), macrogol 400 (E1521), titanium dioxide (E171).

2. DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim
Mô tả: Viên màu trắng tới trắng ngà, hình tam giác, một mặt khắc chìm "0.5", mặt còn lại trơn.

3. CHỈ ĐỊNH

Người trưởng thành

Điều trị viêm gan B mãn tính (HBV) ở người trưởng thành trong các trường hợp:
- Bệnh gan còn bù và có bằng chứng về sự nhân lên của virus hoạt động, nồng độ alanine aminotransferase (ALT) huyết thanh tăng kéo dài và có bằng chứng mô bệnh học của viêm và/hoặc xơ hóa ở tình trạng hoạt động.
- Bệnh gan mất bù (xem mục "Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc").

Trong cả hai trường hợp bệnh gan còn bù và mất bù, chỉ định này được dựa trên dữ liệu từ thử nghiệm lâm sàng trên các bệnh nhân chưa được điều trị với nucleoside có HBeAg dương tính và HBeAg âm tính khi nhiễm HBV. Với các bệnh nhân viêm gan B đã kháng lamivudine, xem mục "Liều dùng và cách dùng", "Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc" và "Đặc tính dược lực học".

Trẻ em

Điều trị viêm gan B mãn tính ở trẻ em từ 2 đến dưới 18 tuổi chưa được điều trị, ở tình trạng bệnh gan còn bù, có bằng chứng về sự nhân lên của virus hoạt động, nồng độ alanine aminotransferase (ALT) huyết thanh tăng kéo dài và có bằng chứng mô bệnh học của viêm và/hoặc xơ hóa nghiêm trọng. Trong các trường hợp quyết định bắt đầu điều trị ở trẻ em, xem mục "Liều dùng và cách dùng", "Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc" và "Đặc tính dược lực học".

4. LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Việc điều trị cần được tiến hành bởi các bác sĩ có kinh nghiệm trong bệnh viêm gan B mãn tính.

Liều dùng

https://nhathuocngocanh.com/

Người lớn

Bệnh gan còn bù

Các bệnh nhân chưa được điều trị với chất nucleoside:

Liều khuyến cáo trên người trưởng thành là 0,5 mg x 1 lần/ngày, dùng cùng hoặc không cùng với bữa ăn.

Các bệnh nhân đã kháng lamivudine (ví dụ: có bằng chứng nhiễm virus trong khi đang dùng lamivudine hoặc có sự hiện diện của đột biến kháng lamivudine):

Liều khuyến cáo là 1 mg x 1 lần/ngày, uống vào lúc dạ dày rỗng (cách hơn 2 giờ trước khi ăn và cách hơn 2 giờ sau khi ăn). Khi có sự hiện diện của đột biến kháng lamivudine, việc dùng phối hợp với entecavir như một thuốc kháng virus thứ hai (không gây ra đề kháng chéo với lamivudine hoặc entecavir) nên được cân nhắc dựa trên việc dùng đơn trị liệu entecavir.

Không yêu cầu hiệu chỉnh liều trên bệnh nhân cao tuổi.

Bệnh gan mất bù

Liều khuyến cáo với bệnh nhân trưởng thành bị bệnh gan mất bù là 1 mg x 1 lần/ngày, uống vào lúc dạ dày rỗng (cách hơn 2 giờ trước khi ăn và cách hơn 2 giờ sau khi ăn). Với các bệnh nhân viêm gan B kháng lamivudine, xem mục "Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc" và "Đặc tính dược lực học").

Thời gian điều trị

Thời gian điều trị tối ưu hiện chưa rõ. Việc ngừng điều trị cần được cân nhắc dựa trên các yếu tố sau:

- Với bệnh nhân trưởng thành có HBeAg dương tính, nên điều trị trong ít nhất 12 tháng sau khi đạt được chuyển đổi huyết thanh HBe (HBeAg âm tính và HBV DNA âm tính kèm theo phát hiện anti-HBe trong 2 mẫu huyết thanh liên tiếp được xét nghiệm cách nhau ít nhất 3-6 tháng) hoặc cho tới khi chuyển đổi huyết thanh HBs hoặc không đạt được hiệu quả của thuốc (xem mục "Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc").
- Với bệnh nhân trưởng thành có HBeAg âm tính, nên điều trị cho đến khi đạt được chuyển đảo huyết thanh HBs hoặc không đạt được hiệu quả của thuốc. Trong trường hợp điều trị kéo dài hơn 2 năm, khuyến cáo đánh giá thường xuyên để xác nhận việc tiếp tục lựa chọn biện pháp điều trị thích hợp cho bệnh nhân.

Ở các bệnh nhân mắc bệnh gan mất bù hoặc xơ gan, không khuyến cáo ngừng điều trị.

Trẻ em

Việc quyết định điều trị trên trẻ em cần dựa trên cân nhắc kỹ lưỡng đối với từng cá thể và dựa vào hướng dẫn điều trị hiện tại trên trẻ em bao gồm các thông tin mô bệnh học ban đầu. Lợi ích của liệu pháp ức chế virus dài hạn khi điều trị liên tục phải vượt trội so với nguy cơ khi điều trị kéo dài, bao gồm tính cấp thiết của đề kháng virus viêm gan B.

ALT huyết thanh phải tăng kéo dài trong ít nhất 6 tháng trước khi bắt đầu điều trị ở trẻ em mắc bệnh gan còn bù do bệnh viêm gan B mãn tính có HBeAg dương tính; và trong ít nhất 12 tháng ở bệnh nhân có HBeAg âm tính.

Bệnh nhi có cân nặng ≥ 32,6 kg nên dùng liều hàng ngày là 0,5 mg x 1 lần/ngày, dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn. Với những trẻ có cân nặng < 32,6 kg, nên dùng dạng dung dịch uống.

Thời gian điều trị

Thời gian điều trị tối ưu hiện chưa rõ. Theo các hướng dẫn điều trị trên trẻ em hiện tại, việc ngừng điều trị cần được cân nhắc dựa trên các yếu tố sau:

https://nhathuocngocanh.com/

- Với bệnh nhân trẻ em có HBeAg dương tính, nên điều trị trong ít nhất 12 tháng sau khi không phát hiện HBV DNA và đạt được chuyển đổi huyết thanh HBeAg (HBeAg âm tính và phát hiện anti-HBe trong 2 mẫu huyết thanh liên tiếp được xét nghiệm cách nhau ít nhất 3-6 tháng) hoặc cho tới khi chuyển đổi huyết thanh HBs hoặc không đạt được hiệu quả của thuốc. Cần theo dõi ALT huyết thanh và nồng độ HBV DNA thường xuyên sau khi ngừng điều trị (xem mục "Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc").
- Với bệnh nhân trẻ em có HBeAg âm tính, nên điều trị cho đến khi đạt được chuyển đảo huyết thanh HBs hoặc không đạt được hiệu quả của thuốc.

Hiện chưa có nghiên cứu về dược lực học của thuốc trên bệnh nhân trẻ em bị suy gan hoặc suy thận.

Người cao tuổi

Không yêu cầu phải hiệu chỉnh liều theo tuổi. Nên hiệu chỉnh liều thuốc dựa theo chức năng thận của bệnh nhân.

Giới tính và chủng tộc

Không yêu cầu phải hiệu chỉnh liều theo giới tính hoặc chủng tộc.

Suy thận

Độ thanh thải của entecavir giảm kèm theo giảm độ thanh thải creatinin (xem mục "Đặc tính dược động học"). Khuyến cáo hiệu chỉnh liều trên bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 50 ml/phút, bao gồm các bệnh nhân lọc máu hoặc lọc màng bụng liên tục ngoại trú (Continuous ambulantory peritoneal dialysis - CAPD). Có thể giảm liều hàng ngày khi dùng entecavir dạng dung dịch uống theo khuyến cáo như bảng dưới đây. Trong trường hợp không có sẵn dung dịch uống entecavir, có thể hiệu chỉnh liều bằng cách tăng khoảng cách đưa liều như bảng dưới đây. Thay đổi liều được ngoại suy dựa trên dữ liệu hạn chế hiện có, và tính an toàn, hiệu quả của việc này chưa được đánh giá trên lâm sàng. Do đó, cần phải theo dõi chặt chẽ về đáp ứng tải lượng virus.

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	**Liều Entecavir***	
	Bệnh nhân chưa được điều trị với chất nucleoside	**Bệnh gan mất bù hoặc kháng lamivudine**
≥ 50	0,5 mg x 1 lần/ngày	1 mg x 1 lần/ngày
30 – 49	0,25 mg x 1 lần/ngày* HOẶC 0,25 mg mỗi 48 giờ	0,5 mg x 1 lần/ngày
10 – 29	0,15 mg x 1 lần/ngày* HOẶC 0,5 mg mỗi 72 giờ	0,3 mg x 1 lần/ngày* HOẶC 0,5 mg mỗi 48 giờ
< 10 Lọc máu hoặc CAPD**	0,05 mg x 1 lần/ngày* HOẶC 0,5 mg mỗi 5-7 ngày	0,1 mg x 1 lần/ngày* HOẶC 0, 5 mg mỗi 72 giờ

* Với liều < 0,5 mg entecavir, khuyến cáo dùng dạng dung dịch uống.

** Trong những ngày lọc máu, sử dụng entecavir sau khi lọc máu.

Suy gan

Không cần hiệu chỉnh liều trên bệnh nhân suy gan

Cách dùng

Sử dụng đường uống.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

https://nhathuocngocanh.com/

Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kỳ tá dược nào của thuốc.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Suy thận

Khuyến cáo hiệu chỉnh liều trên bệnh nhân suy thận. Liều hiệu chỉnh đề xuất được dựa trên ngoại suy từ nguồn dữ liệu hạn chế, tính an toàn và hiệu quả chưa được đánh giá trên lâm sàng. Do vậy, cần theo dõi đáp ứng về tải lượng virus của bệnh nhân.

Các đợt cấp của viêm gan

Các đợt cấp tự phát của viêm gan B mãn tính thường khá phổ biến và đặc trưng bởi tình trạng tăng thoáng qua ALT huyết thanh. Sau khi bắt đầu phác đồ kháng virus, ALT huyết thanh có thể tăng ở một số bệnh nhân do nồng độ HBV DNA huyết thanh giảm. Trong số các bệnh nhân được điều trị entecavir, trung vị thời gian khởi phát của các đợt cấp là khoảng 4-5 tuần. Ở những bệnh nhân mắc bệnh gan còn bù, tăng ALT huyết thanh thường không đi kèm với tăng nồng độ bilirubin huyết thanh hoặc bệnh gan mất bù. Các bệnh nhân mắc bệnh gan tiến triển hoặc xơ gan có thể có nguy cơ cao mắc bệnh gan mất bù sau khi mắc các đợt cấp viêm gan, và do đó nên theo dõi chặt chẽ các bệnh nhân này trong suốt thời gian điều trị.

Đợt cấp của viêm gan cũng đã được báo cáo ở những bệnh nhân ngừng điều trị viêm gan B. Đợt cấp sau khi điều trị thường có liên quan tới tăng HBV DNA và phần lớn đều có khả năng tự khỏi. Tuy nhiên, đã có báo cáo về các đợt cấp nghiêm trọng, bao gồm cả tử vong.

Trong số các bệnh nhân chưa được điều trị với nucleoside và được điều trị bằng entecavir, các đợt cấp sau khi điều trị thường có trung vị thời gian khởi phát vào khoảng 23-24 tuần, và phần lớn đều được báo cáo có HBeAg âm tính. Cần theo dõi chức năng gan ở các khoảng thời gian lặp lại cả trên lâm sàng và qua các chỉ số xét nghiệm ít nhất 6 tháng sau khi ngừng điều trị viêm gan B. Nếu cần thiết, có thể tái điều trị viêm gan B.

Bệnh nhân mắc bệnh gan mất bù

Những phản ứng có hại nghiêm trọng trên gan (bất kể nguyên nhân) ở những bệnh nhân bị bệnh gan mất bù xảy ra với tỷ lệ cao, đặc biệt ở bệnh nhân phân loại C theo thang điểm Child-Turcotte-Pugh (CTP), khi so với những bệnh nhân có gan còn bù. Những bệnh nhân bị bệnh gan mất bù có nguy cơ cao nhiễm acid lactic và một số biến cố bất lợi đặc trưng trên thận như hội chứng gan thận. Cần theo dõi chặt chẽ các thông số xét nghiệm và lâm sàng ở nhóm bệnh nhân này.

Nhiễm acid lactic và gan to nhiễm mỡ

Xuất hiện nhiễm acid lactic (không kèm theo thiếu oxy máu) thường liên quan đến gan to và gan nhiễm mỡ khi dùng các thuốc tương tự như nucleoside (không loại trừ entecavir), đôi khi gây tử vong. Ngừng dùng các thuốc tương tự nucleoside (entecavir) khi nồng độ transaminase tăng cao, gan to tiến triển hoặc nhiễm acid lactic mà không rõ nguyên nhân. Các triệu chứng nhẹ trên hệ tiêu hóa như buồn nôn, nôn mửa và đau bụng có thể là triệu chứng nhiễm acid lactic. Các trường hợp nặng, đôi khi dẫn đến tử vong có liên quan đến viêm tụy, suy gan/gan nhiễm mỡ, suy thận và nồng độ lactat huyết thanh cao.

Cần thận trọng khi kê đơn các thuốc tương tự nucleoside cho những bệnh nhân bị gan to, viêm gan hoặc các yếu tố nguy cơ khác đã biết về bệnh gan (đặc biệt chú ý ở phụ nữ béo phì). Cần theo dõi chặt chẽ những bệnh nhân này.

https://nhathuocngocanh.com/

Để phân biệt giữa tăng aminotransferase do đáp ứng với điều trị và tăng tiềm ẩn có liên quan đến nhiễm acid lactic, bác sĩ cần chắc chắn rằng sự thay đổi ALT có liên quan đến việc cải thiện các chỉ dấu khác của bệnh viêm gan B mãn tính.

Sự xuất hiện đề kháng và những lưu ý đặc biệt với bệnh nhân đã dùng lamivudine

Đột biến xảy ra trên HBV polymerase (mã hóa những thay thế đề kháng lamivudine) có thể dẫn đến bùng phát những thay thế thứ phát sau đó bao gồm cả đề kháng entecavir (ETVr). Thay thế ETVr ở phần còn lại của rtT184, rtS202 hoặc rtM250 xuất hiện trong số ít bệnh nhân đã dùng lamivudine. Bệnh nhân viêm gan đề kháng lamivudine có nguy cơ cao đề kháng entecavir. Khả năng tích lũy gen kháng entecavir trộn lẫn sau 1, 2, 3, 4 và 5 năm ở những bệnh nhân đã dùng lamivudine lần lượt là 6%, 15%, 36%, 47%, 51%. Cần theo dõi thường xuyên đáp ứng kháng virus và khả năng đề kháng ở bệnh nhân đã dùng lamivudine. Những bệnh nhân có đáp ứng kháng virus dưới mức tối ưu sau 24 tuần điều trị với entecavir nên được xem xét thay đổi điều trị. Khi bắt đầu điều trị HBV ở bệnh nhân kháng lamivudine hay bệnh nhân có bệnh gan, nên phối hợp entecavir với một thuốc kháng virus thứ 2 (không đề kháng chéo với lamivudine hoặc entecavir).

Bệnh nhân HBV có tiền sử kháng lamivudine có nguy cơ tăng đề kháng entecavir thứ phát không liên quan tới mức độ nặng của bệnh gan; bệnh nhân có bệnh gan mất bù dễ mắc phải những biến chứng bệnh gan nghiêm trọng trên lâm sàng nếu không kiểm soát được đáp ứng kháng virus. Do đó, trên những bệnh nhân mắc bệnh gan mất bù và kháng lamivudine, sử dụng phối hợp entecavir với một thuốc kháng virus thứ 2 (không đề kháng chéo với lamivudine hoặc entecavir) nên được cân nhắc hơn là dùng đơn trị liệu entecavir.

Trẻ em

Đáp ứng kháng virus ở trẻ em có mức nền HBV DNA $\geq 8{,}0 \log_{10}$ IU/mL có tỷ lệ thấp (HBV DNA < 50 IU/mL). Chỉ nên sử dụng entecavir ở trẻ em khi lợi ích điều trị cao hơn nguy cơ (đề kháng). Do một số trẻ em có thể cần quản lý dài hạn bệnh viêm gan B hoạt động mãn tính, cần cân nhắc lựa chọn tác động của entecavir trong việc điều trị ở tương lai.

Bệnh nhân nhận ghép gan

Cần đánh giá chức năng thận trước và trong khi điều trị bằng entecavir ở những người ghép gan có dùng cyclosporin hoặc tacrolimus.

Bệnh nhân nhiễm đồng thời viêm gan C và D

Không có dữ liệu về hiệu quả của entecavir trên bệnh nhân nhiễm đồng thời virus viêm gan C hoặc D.

Bệnh nhân nhiễm đồng thời HIV/HBV mà không dùng đồng thời thuốc kháng virus

Entecavir chưa được đánh giá trên những bệnh nhân nhiễm đồng thời HIV/HBV mà chưa được điều trị HIV. Đề kháng HIV đã quan sát được khi sử dụng entecavir để điều trị viêm gan B mãn tính trên các bệnh nhân nhiễm HIV chưa được điều trị bằng các thuốc kháng virus hoạt tính cao. Do đó, không dùng entecavir trong trường hợp này.

Bệnh nhân nhiễm đồng thời HIV/HBV có dùng đồng thời thuốc kháng virus

Entecavir đã được nghiên cứu trên 68 người trưởng thành đồng nhiễm HIV/HBV sử dụng phác đồ thuốc kháng virus hoạt tính cao có chứa lamivudine. Không có dữ liệu về hiệu quả của entecavir ở những bệnh nhân có HBeAg âm tính đồng nhiễm HIV. Dữ liệu trên các bệnh nhân đồng nhiễm HIV có số lượng tế bào CD4 thấp (< 200 tế bào/mm^3) còn hạn chế.

Cảnh báo chung

https://nhathuocngocanh.com/

Bệnh nhân cần được tư vấn rằng điều trị với entecavir không được chứng minh làm giảm nguy cơ lây nhiễm HBV, do đó vẫn cần thực hiện các biện pháp phòng ngừa.

Cảnh báo tá dược

Chế phẩm có chứa tá dược lactose monohydrate. Bệnh nhân bị rối loạn di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase hoàn toàn 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

Nguy cơ tiềm ẩn trên thai nhi hiện chưa rõ ràng, do vậy phụ nữ trong độ tuổi sinh sản nên sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả.

Phụ nữ có thai

Chưa có dữ liệu đầy đủ nào về việc sử dụng entecavir trên phụ nữ có thai. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy xuất hiện độc tính trên sinh sản khi dùng liều cao. Nguy cơ trên người hiện chưa rõ ràng. Không dùng entecavir trong thai kỳ trừ khi thực sự cần thiết. Không có dữ liệu về tác dụng của entecavir trong việc lây truyền HBV từ mẹ sang trẻ sơ sinh. Do đó, cần có biện pháp phòng ngừa thích hợp để tránh lây truyền HBV sang trẻ.

Phụ nữ cho con bú

Chưa biết entecavir có bài tiết qua sữa mẹ hay không. Dữ liệu về độc tính hiện tại trên động vật cho thấy entecavir bài tiết qua sữa mẹ. Không thể loại trừ nguy cơ đối với trẻ sơ sinh. Nên ngừng cho con bú trong suốt quá trình điều trị entecavir.

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

Không có nghiên cứu về ảnh hưởng của entecavir đối với công việc. Tuy nhiên, chóng mặt, mệt mỏi và buồn ngủ là các triệu chứng thường gặp có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC

Vì entecavir được thải trừ chủ yếu qua thận nên việc dùng chung entecavir với các thuốc làm suy giảm chức năng thận hoặc các thuốc cạnh tranh bài tiết chủ động với entecavir ở ống thận có thể làm tăng nồng độ trong huyết thanh của entecavir hoặc của các thuốc được dùng chung.

Việc dùng đồng thời entecavir với lamivudine, adefovir dipovoxil hoặc tenofovir disoproxil fumarat không gây tương tác thuốc đáng kể. Hậu quả của việc dùng chung entecavir với các thuốc được đào thải qua thận hoặc được biết là có ảnh hưởng đến chức năng thận hiện chưa được đánh giá, do đó bệnh nhân nên được theo dõi chặt chẽ về các tác động có hại của thuốc khi entecavir được dùng chung với các thuốc loại này.

Không quan sát được tương tác dược động học giữa entecavir và lamivudine, adefovir hoặc tenofovir.

Entecavir không phải một cơ chất, một chất cảm ứng hay một chất ức chế với enzym của cytochrom P450 (CYP450). Do đó không có khả năng xuất hiện các tương tác thuốc trung gian qua CYP450 với entecavir.

Trẻ em

Các nghiên cứu về tương tác thuốc chỉ được tiến hành trên người lớn.

https://nhathuocngocanh.com/

Tương kỵ

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tóm tắt thông tin an toàn

Trong các thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân mắc bệnh gan còn bù, các tác dụng phụ thường gặp nhất ở bất cứ mức độ nghiêm trọng nào, với ít nhất một khả năng liên quan tới entecavir là đau đầu (9%), mệt mỏi (6%), chóng mặt (4%) và buồn nôn (3%). Đã có báo cáo về việc xuất hiện đợt cấp của viêm gan trong và sau khi ngừng điều trị entecavir.

Đánh giá các tác dụng không mong muốn của thuốc được dữ trên kinh nghiệm từ các giám sát sau khi thuốc lưu hành và qua 4 thử nghiệm lâm sàng trên 1720 bệnh nhân mắc viêm gan B mãn tính, mắc bệnh gan còn bù được nhận điều trị mù đôi gồm entecavir (n=862) hoặc lamivudine (n=858) trong 107 tuần. Trong các nghiên cứu này, dữ liệu an toàn thuốc, bao gồm các bất thường trong kết quả xét nghiệm được so sánh giữa entecavir 0,5 mg/ngày (679 bệnh nhân chưa dùng thuốc nucleoside có HBeAg dương tính hoặc âm tính, trung vị thời gian là 53 tuần), entecavir 1 mg/ngày (183 bệnh nhân đã kháng lamivudine, trung vị thời gian là 69 tuần) và lamivudine.

Bảng tóm tắt các phản ứng có hại được phân nhóm theo hệ cơ quan và tần suất gặp phải: *rất thường gặp* (ADR ≥ 1/10), *thường gặp* (1/100 ≤ ADR < 1/10), *ít gặp* (1/1000 ≤ ADR < 1/100), *hiếm gặp* (1/10000 ≤ ADR < 1/1000), *rất hiếm gặp* (ADR < 1/10000) và *chưa rõ* (không thể ước tính được từ dữ liệu sẵn có).

Trong mỗi nhóm tần suất, các tác dụng không mong muốn được xếp theo mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Hệ cơ quan	Tần suất	Mô tả
Rối loạn hệ 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, tiêu chảy, buồn nôn, khó tiêu
Rối loạn gan mật	Thường gặp	Tăng transaminase
Rối loạn da và mô dưới da	Ít gặp	Phát ban, rụng tóc
Rối loạn chung và tại vị trí dùng thuốc	Thường gặp	Mệt mỏi

Nhiễm acid lactic cũng được báo cáo ở những bệnh nhân có bệnh gan mất bù hoặc bệnh nội khoa nặng khác hoặc đang dùng một số thuốc khác.

Điều trị dài hơn 48 tuần: Điều trị với entecavir liên tục trong thời gian trung bình 96 tuần chưa được chứng minh an toàn.

Mô tả các phản ứng có hại

Bất thường trong kết quả xét nghiệm:

Trong các nghiên cứu lâm sàng trên bệnh nhân chưa điều trị với nucleoside, 5% số bệnh nhân tăng ALT > 3 lần giá trị nền, và < 1% số bệnh nhân tăng ALT > 2 lần giá trị nền kèm theo tổng bilirubin > 2 lần giới hạn trên của giá trị bình thường (ULN) và > 2 lần giá trị nền. Nồng độ albumin < 2,5 g/dL xảy ra ở < 1% số bệnh nhân, nồng độ amylase > 3 lần giá trị nền xảy ra ở 2% số bệnh nhân,

https://nhathuocngocanh.com/

nồng độ lipase > 3 lần giá trị nền ở 11% số bệnh nhân và số lượng tiểu cầu < 50.000/mm^3 xảy ra ở < 1% số bệnh nhân.

Trong các nghiên cứu lâm sàng trên bệnh nhân kháng lamivudine, có 4% bệnh nhân tăng ALT > 3 lần giá trị nền và < 1% bệnh nhân tăng ALT > 2 lần giá trị nền kèm theo tổng bilirubin > 2 lần ULN và > 2 lần giá trị nền. Có 2% bệnh nhân xuất hiện tăng nồng độ amylase > 3 lần giá trị nền, 18% bệnh nhân tăng nồng độ lipase > 3 lần giá trị nền và < 1% bệnh nhân giảm tiểu cầu < 50.000 tế bào/mm^3.

Đợt cấp trong quá trình điều trị:

Trong các nghiên cứu lâm sàng trên bệnh nhân chưa điều trị với nucleoside, tình trạng tăng ALT > 10 lần ULN và > 2 lần giá trị nền xảy ra trên 2% bệnh nhân điều trị với entecavir và 4% bệnh nhân điều trị với lamivudine. Trong các nghiên cứu trên bệnh nhân kháng lamivudine, tình trạng tăng ALT > 10 lần ULN và > 2 lần giá trị nền xảy ra ở 2% bệnh nhân điều trị với entecavir và 11% bệnh nhân điều trị với lamivudine. Trong số các bệnh nhân được điều trị với entecavir, tình trạng tăng ALT trong khi điều trị có trung vị thời gian khởi phát khoảng 4-5 tuần, thường hồi phục khi tiếp tục điều trị, và phần lớn các trường hợp có giảm > 2 $\log_{10}$/ml tải lượng virus, điều này xảy ra trước hoặc trùng hợp với sự tăng ALT. Cần theo dõi định kỳ chức năng gan của bệnh nhân trong suốt quá trình điều trị.

Đợt cấp sau khi ngừng điều trị:

Các đợt viêm gan cấp sau khi ngừng điều trị viêm gan B đã được báo cáo, bao gồm cả các bệnh nhân dùng entecavir. Ở những nghiên cứu trên các bệnh nhân chưa điều trị với nucleoside, có 6% bệnh nhân dùng entecavir và 10% bệnh nhân dùng lamivudine xuất hiện tăng ALT (> 10 lần ULN và > 2 lần giá trị tham chiếu [giá trị nền tối thiểu hoặc khi xét nghiệm sau dùng liều cuối]) trong quá trình theo dõi sau khi điều trị. Trong số các bệnh nhân chưa được điều trị nucleoside dùng entecavir, trung vị thời gian khởi phát tăng ALT là 23-24 tuần, và 86% (24/28) trường hợp tăng ALT xảy ra ở bệnh nhân có HBeAg âm tính. Ở những nghiên cứu trên các bệnh nhân kháng lamivudine, chỉ có một số ít bệnh nhân được theo dõi, trong đó có 11% bệnh nhân dùng entecavir và không có bệnh nhân nào dùng lamivudine xuất hiện tăng ALT trong quá trình theo dõi sau khi điều trị.

Trong các thử nghiệm lâm sàng, cần ngừng điều trị entecavir nếu bệnh nhân đạt được đáp ứng đề ra. Nếu ngừng điều trị mà không cân nhắc đáp ứng, tỷ lệ bùng phát ALT sau khi điều trị có thể cao hơn

Trẻ em

Tính an toàn của entecavir trên trẻ em từ 2 đến < 18 tuổi được dựa trên hai nghiên cứu đang diễn ra ở các bệnh nhân bị nhiễm HBV mãn tính, một nghiên cứu dược lực học pha 2 và một nghiên cứu pha 3. Các nghiên cứu này bao gồm 195 bệnh nhân chưa được điều trị với nucleoside, có HBeAg dương tính và được dùng entecavir với trung vị thời gian là 99 tuần. Các phản ứng có hại quan sát được trên các bệnh nhi dùng entecavir thường tương đồng với kết quả từ các thử nghiệm lâm sàng trên người lớn.

Các quần thể bệnh nhân đặc biệt khác

Kinh nghiệm trên các bệnh nhân mắc bệnh gan mất bù

Hồ sơ tính an toàn của entecavir trên các bệnh nhân mắc bệnh gan mất bù được đánh giá trong một nghiên cứu đối chứng nhãn mở, ngẫu nhiên trên các bệnh nhân dùng entecavir 1 mg/ngày (n=102) hoặc adefovir dipivoxil 10 mg/ngày (n=89). Các tác dụng phụ được liệt kê ở bảng trên, ngoài ra

https://nhathuocngocanh.com/

có 1 tác dụng phụ (giảm bicarbonate máu – 2%) được ghi nhận từ nhóm bệnh nhân dùng entecavir ở tuần 48. Tỷ lệ tử vong tích lũy là 23% (23/102), và nguyên nhân tử vong thường có liên quan tới gan. Tỷ lệ tích lũy của ung thư biểu mô tế bào gan (Hepatocellular carcinoma – HCC) là 12% (12/102). Các biến cố nghiêm trọng thường có liên quan tới gan, với tần suất tích lũy là 69%. Các bệnh nhân có điểm CTP nền cao thường có nguy cơ cao tiến triển các biến có nghiêm trọng.

Bất thường trong các kết quả xét nghiệm

Qua tuần thứ 48, trong số các bệnh nhân dùng entecavir mắc bệnh gan mất bù, không xuất hiện trường hợp nào tăng ALT > 10 lần ULN và > 2 lần giá trị nền, có 1% bệnh nhân tăng ALT > 2 lần giá trị nền kèm theo tăng bilirubin toàn phần > 2 lần ULN và > 2 lần giá trị nền. Có 30% bệnh nhân có nồng độ albumin < 2,5 g/dL xảy ra ở 30% bệnh nhân, có 10% bệnh nhân tăng nồng độ lipase > 3 lần giá trị nền và 20% bệnh nhân có số lượng tiểu cầu < 50.000 tế bào/mm^3.

Kinh nghiệm trên các bệnh nhân đồng nhiễm HIV

Hồ sơ an toàn của entecavir trên một số lượng hạn chế bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HBV dùng phác đồ kháng virus hoạt tính cao chứa lamivudine tương đồng với hồ sơ trên các bệnh nhân chỉ nhiễm HBV.

Giới/tuổi

Không có sự khác biệt về dữ liệu an toàn của entecavir giữa hai giới hoặc tuổi.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Kinh nghiệm về quá liều entecavir hiện nay còn hạn chế. Một người khỏe mạnh dùng liều lên tới 20 mg/ngày trong vòng 14 ngày, hoặc liều đơn 40 mg/ngày không xảy ra những phản ứng có hại bất ngờ. Nếu xảy ra tình trạng quá liều, bệnh nhân cần được theo dõi triệu chứng và điều trị hỗ trợ nếu cần thiết.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc kháng virus dùng đường toàn thân, chất ức chế enzyme sao chép ngược nucleoside và nucleotide.

Mã ATC: J05AF10

Cơ chế tác dụng

Entecavir là chất tương tự nucleoside guanosin có hoạt tính kháng HBV polymerase. Entecavir được phosphoryl hóa thành dạng triphosphat có hoạt tính, có chu kỳ bán hủy nội bào là 15 giờ. Bằng cách cạnh tranh với chất nền deoxyguanosin triphosphat tự nhiên, entecavir triphosphat ức chế 3 hoạt động của enzym polymerase của virus: (1) quá trình mồi của HBV polymerase; (2) quá trình sao chép ngược chuỗi ADN xoắn nghịch từ ARN thông tin; (3) quá trình tổng hợp chuỗi ADN xoắn thuận của HBV. Entecavir triphosphat có hằng số ức chế (Ki) đối với ADN polymerase của HBV là 0,0012 µM. Entecavir triphosphat là một chất ức chế yếu α, β, δ ADN polymerase với giá trị Ki 18-40 µM. Ngoài ra, nồng độ cao entecavir không có tác động bất lợi đến quá trình tổng hợp enzym γ ADN polymerase hoặc ADN ti thể trong tế bào Hep G2 (một dòng tế bào ung thư gan ở người) (Ki > 160 µM).

Hoạt tính kháng virus

Nồng độ entecavir ức chế tổng hợp ADN của HBV 50% (EC50) là 0,004 µM trên tế bào Hep G2 được lây nhiễm virus HBV ở tự nhiên. Giá trị trung vị EC50 của entecavir kháng HBV đề kháng

https://nhathuocngocanh.com/

lamivudin (LVDr) (có L180M và M240V ở enzym phiên mã ngược) là 0,026 µM (trong khoảng 0,010-0,059 µM).

Các virus tái tổ hợp mã hóa đề kháng adefovir ở cả N236T và A181V của enzym phiên mã ngược vẫn nhạy cảm với ntecavir.

Một phân tích về tác động ức chế của entecavir chống lại các chủng HIV-1 trên lâm sàng và trong phòng thí nghiệm thực hiện trên nhiều tế bào và các điều kiện thí nghiệm khác nhau đã cho thấy giá trị EC50 của entecavir nằm trong khoảng từ 0,026 đến > 10 µM. Một số trường hợp có giá trị EC50 thấp hơn khi giảm số lượng virus. Trong nuôi cấy tế bào, entecavir tác động chọn lọc đối với sự thay thế M184I ở nồng độ µmol, xác nhận rằng nồng độ cao entecavir làm tăng khả năng ức chế. Các dòng HIV có chứa M184V giảm nhạy cảm với entecavir.

Trong các thử nghiệm kết hợp nuôi cấy HBV trong tế bào, abacavir, didanosine, lamivudine, stavudine, tenofovir hoặc zidovudine không đối kháng tác động chống HBV của entecavir ở khoảng nồng độ rộng. Trong các thử nghiệm kháng virus HIV, entecavir ở nồng độ µmol không đối kháng với tác động chống HBV của 6 chất ức chế enzym sao chép ngược nucleoside nêu trên hoặc emtricitabin.

Kháng thuốc trong nuôi cấy tế bào

So sánh với các HBV không đột biến, virus LVDr có chứa rtM204V và rtL180M trong quá trình phiên mã ngược giảm nhạy cảm với entecavir 8 lần. Việc kết hợp các acid amin kháng entecavir (ETVr) thêm vào làm thay đổi rtT184, rtS202 hoặc rtM250, dẫn đến giảm nhạy cảm của entecavir trong nuôi cấy tế bào. Các thay đổi trong các chủng phân lập lâm sàng (T184A, C, F, G, I, L, M hoặc S; S202 C, G hoặc I và/hoặc M205 I, L hoặc V) làm giảm nhạy cảm với entecavir từ 16-741 lần so với chủng virus không đột biến. Những thay đổi ETVr trên phần còn lại của rtT184, rtS202 và rtM250 riêng lẻ tác động không nhiều đến sự nhạy cảm với entecavir và không ảnh hưởng đến sự nhạy cảm của entecavir trên những bệnh nhân không có những thay thế đề kháng lamivudine (quan sát trên 1000 bệnh nhân). Quá trình đề kháng này thực hiện gián tiếp do làm giảm liên kết của các chất ức chế với enzym phiên mã ngược đã biến đổi của HBV. Điều này làm giảm khả năng nhân đôi của virus HBV trong nuôi cấy tế bào.

Kinh nghiệm lâm sàng

Việc chứng minh lợi ích của thuốc được dựa trên bằng chứng về mô học, virus, sinh hóa và đáp ứng huyết thanh sau 48 tuần điều trị thu được từ các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng trên 1633 người trưởng thành bị nhiễm viêm gan B mãn tính, có bằng chứng về sự nhân lên của virus và mắc bệnh gan còn bù. Tính an toàn và hiệu quả của entecavir cũng được đánh giá trong một thử nghiệm lâm sàng có đối chứng ở 191 bệnh nhân nhiễm HBV, mắc bệnh gan mất bù và trong một thử nghiệm lâm sàng trên 68 bệnh nhân đồng nhiễm HBV và HIV.

Trong các nghiên cứu trên bệnh nhân mắc bệnh gan còn bù, tiến triển mô bệnh học được xác định khi: giảm 2 điểm trong điểm viêm hoại tử Knodell từ giá trị nền và điểm số xơ hóa Knodell không bị xấu đi. Đáp ứng bệnh nhân từ giá trị nền trong điểm xơ hóa Knodell theo thang 4 (xơ gan) tương đương với đáp ứng toàn bộ trên tất cả các tiêu chí hiệu quả (tất cả bệnh nhân mắc bệnh gan còn bù). Điểm số viêm hoại tử Knodell cao (> 10) có liên quan tới tiến triển về mô bệnh học ở những bệnh nhân chưa được điều trị nucleoside. Giá trị ALT nền ≥ 2 lần ULN và HBV DNA nền ≤ 9 $\log_{10}$ copies/ml có liên quan tới tăng tỷ lệ đáp ứng về tải lượng virus (ở tuần 48, HBV DNA < 400 copies /ml) ở các bệnh nhân chưa được điều trị nucleoside có HBeAg dương tính. Bất kể tình trạng

https://nhathuocngocanh.com/

nền như thế nào, phần lớn các bệnh nhân đều cho kết quả đáp ứng với điều trị trên mô bệnh học và tải lượng virus.

Kinh nghiệm trên bệnh nhân chưa điều trị nucleoside và mắc bệnh gan mất bù

Kết quả thu được từ các nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên kéo dài 48 tuần so sánh entecavir (ETV) với lamivudine (LVD) được sử dụng trên các bệnh nhân có HBeAg dương tính và HBeAg âm tính và được trình bày trong bảng sau:

	Chưa được điều trị nucleoside			
	HBeAg dương tính		**HBeAg âm tính**	
	ETV 0,5 mg 1 lần/ngày	**LVD 100 mg 1 lần/ngày**	**ETV 0,5 mg 1 lần/ngày**	**LVD 100 mg 1 lần/ngày**
n	**314[a]**	**314[a]**	**296[a]**	**287[a]**
Cải thiện mô bệnh học[b]	72%*	62%*	70%*	61%
Cải thiện điểm số xơ hóa	39%	35%	36%	38%
Điểm số xơ hóa xấu đi	8%	10%	12%	15%
n	***354***	***355***	***325***	***313***
Giảm tải lượng virus (log_{10} copies/ml)	-6,86*	-5,39	-5,04*	-4,53
HBV DNA không phát hiện được (< 300 copies/ml bằng PCR)[c]	67%*	36%	90%*	72%
ALT bình thường (< 1 lần ULN)	68%*	60%	78%*	71%
Chuyển đảo huyết thanh HBeAg	21%	18%		

*Giá trị p so với lamivudine < 0,05

[a] Bệnh nhân có mô bệnh học đánh giá được (điểm viêm hoại tử Knodell ≥ 2)

[b] Tiêu chí đầu ra chính

[c] Định lượng Roche Cobas Amplicor PCR (Giới hạn định lượng dưới LLOQ = 300 copies/ml)

Kinh nghiệm trên bệnh nhân kháng lamivudine và mắc bệnh gan còn bù

Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi trên bệnh nhân đã kháng lamivudine, HBeAg dương tính, có 85% bệnh nhân có biểu hiện đột biến với LVD ở thời điểm ban đầu, bệnh nhân dùng lamivudine ở thời điểm bắt đầu nghiên cứu sau đó chuyển sang dùng entecavir 1 mg x 1 lần/ngày,

https://nhathuocngocanh.com/

đảm bảo thời gian không bị chồng lấp hoặc không bị không dùng thuốc (n=141), hoặc tiếp tục dùng lamivudine 100 mg x 1 lần/ngày (n=145). Kết quả sau 48 tuần được thể hiện trong bảng sau:

	Kháng lamivudine	
	HBeAg dương tính	
	ETV 1 mg x 1 lần/ngày	**LVD 100 mg x 1 lần/ngày**
n	***124[a]***	***116[a]***
Cải thiện mô bệnh học[b]	55%*	28%
Cải thiện điểm số xơ hóa	34%*	16%
Điểm số xơ hóa xấu đi	11%	26%
n	***141***	***145***
Giảm tải lượng virus (log_{10})	-5,11%*	-0,48
HBV DNA không phát hiện được (< 300 tế bào/ml bằng PCR)[c]	19%*	1
ALT bình thường (< 1 lần ULN)	61%*	15%
Chuyển đảo huyết thanh HBeAg	8%	3%
*Giá trị p so với lamivudine < 0,05 [a] Bệnh nhân có mô bệnh học đánh giá được (điểm viêm hoại tử Knodell ≥ 2) [b] Tiêu chí đầu ra chính [c] Định lượng Roche Cobas Amplicor PCR (Giới hạn định lượng dưới LLOQ = 300 tế bào/ml)		

Kết quả sau 48 tuần điều trị

Ngừng điều trị khi bệnh nhân đáp ứng các tiêu chí đề ra sau 48 tuần hoặc trong năm thứ hai của quá trình điều trị. Các tiêu chí đáp ứng là sự ức chế virus (HBV DNA < 0,7 mEq/ml tính theo bDNA) và HBeAg âm tính (ở các bệnh nhân có HBeAg dương tính) hoặc ALT < 1,25 lần ULN (ở các bệnh nhân có HBeAg âm tính). Các bệnh nhân đáp ứng điều trị được tiếp tục theo dõi thêm 24 tuần sau khi ngừng điều trị. Những bệnh nhân đạt về tải lượng virus nhưng không đạt về các chỉ số huyết thanh hoặc sinh học tiếp tục điều trị mù. Bệnh nhân không đạt đáp ứng về tải lượng virus được điều trị bằng các phác đồ thay thế.

Các bệnh nhân chưa điều trị nucleoside

Trường hợp HBeAg dương tính (nghiên cứu 022): Việc điều trị entecavir trong 96 tuần (n=354) cho thấy tỷ lệ đáp ứng tích lũy là 80% với HBV DNA < 300 copies/ml theo phương pháp PCR, 87% có giá trị ALT về mức bình thường, 31% chuyển đổi HBeAg và 2% chuyển đổi HBsAg (5% HBsAg âm tính). Với nhóm lamivudine (n=355), tỷ lệ đáp ứng tích lũy là 39% với HBV DNA < 300 copies/ml theo phương pháp PCR, 79% có giá trị ALT về mức bình thường, 26% chuyển đổi HBeAg và 2% chuyển đổi HBsAg (3% HBsAg âm tính).

Ở liều cuối, trong số các bệnh nhân tiếp tục điều trị qua 52 tuần (trung vị là 96 tuần), có 81% trong số 243 bệnh nhân dùng entecavir và 39% trong số 164 bệnh nhân dùng lamivudine có HBV DNA < 300 copies/ml theo phương pháp PCR, 79% dùng entecavir và 68% dùng lamivudine có giá trị ALT về mức bình thường (≤ 1 ULN).

https://nhathuocngocanh.com/

Trường hợp HBeAg âm tính (nghiên cứu 027): Việc điều trị entecavir trong 96 tuần (n=325) cho thấy tỷ lệ đáp ứng tích lũy là 94% với HBV DNA < 300 copies/ml theo phương pháp PCR, 89% có giá trị ALT về mức bình thường so với 77% bệnh nhân có HBV DNA < 300 copies/ml theo phương pháp PCR và 84% có giá trị ALT về mức bình thường ở nhóm dùng lamivudine (n=313).

Trong 26 bệnh nhân dùng entecavir và 28 bệnh nhân dùng lamivudine ở nhóm tiếp tục điều trị qua 52 tuần (trung vị là 96 tuần), có 96% dùng entecavir và 64% dùng lamivudine có HBV DNA < 300 copies/ml theo phương pháp PCR ở liều cuối. Có 27% dùng entecavir và 21% dùng lamivudine có giá trị ALT về mức bình thường (≤ 1 ULN) ở liều cuối.

Ở những bệnh nhân đáp ứng các tiêu chí điều trị theo đề cương nghiên cứu, đáp ứng ổn định được duy trì sau 24 tuần kết thúc điều trị quan sát được trên 75% (83/111) bệnh nhân dùng entecavir so với 73% (68/93) bệnh nhân dùng lamivudine ở nghiên cứu 022 và 46% (131/286) bệnh nhân dùng entecavir so với 31% (79/253) bệnh nhân dùng lamivudine ở nghiên cứu 027. Sau 48 tuần theo dõi khi kết thúc điều trị, một số lượng đáng kể các bệnh nhân HBeAg âm tính bị mất đáp ứng.

Kết quả sinh thiết gan: Có 57 bệnh nhân từ các nghiên cứu then chốt trên các bệnh nhân chưa được điều trị nucleoside ở nghiên cứu 022 (HBeAg dương tính) và nghiên cứu 027 (HBeAg âm tính) tham gia vào nghiên cứu để đánh giá hiệu quả dài hạn trên mô bệnh học. Trong các nghiên cứu, các mức liều dùng là entecavir 0,5 mg/ngày (trung bình 85 tuần) ở nghiên cứu then chốt và entecavir 1 mg/ngày (trung bình 177 tuần) trong các nghiên cứu tiếp nối (rollover study) và 51 bệnh nhân trong các nghiên cứu tiếp nối dùng kèm lamivudine (trung bình 29 tuần). Trong các bệnh nhân này, có 55/57 (96%) có cải thiện về mô bệnh học so với trước khi điều trị và 50/57 (88%) giảm ít nhất 1 điểm trong thang điểm xơ hóa. Với các bệnh nhân có điểm số xơ hóa ban đầu ≥ 2, có 25/43 (58%) bệnh nhân giảm ít nhất 2 điểm xơ hóa. Tất cả (10/10) bệnh nhân có tiến triển xơ hóa hoặc xơ gan ở thời điểm ban đầu (điểm số xơ hóa là 4, 5 hoặc 6) giảm ít nhất 1 điểm xơ hóa (trung bình giảm 1,5 điểm). Về mặt dài hạn, tất cả các bệnh nhân có HBV DNA < 300 copies/ml và 49/57 (86%) có ALT huyết thanh ≤ 1 ULN. Tất cả 57 bệnh nhân đều duy trì HBsAg dương tính.

Kháng lamivudine

HBeAg dương tính (nghiên cứu 026): Việc điều trị entecavir trong 96 tuần (n=141) cho thấy tỷ lệ đáp ứng tích lũy là 30% với HBV DNA < 300 tế bào/ml theo phương pháp PCR, 85% có giá trị ALT về mức bình thường và 17% chuyển đổi HBeAg.

Ở liều cuối, trong số các bệnh nhân tiếp tục điều trị entecavir qua 52 tuần (trung vị là 96 tuần), có 40% bệnh nhân có HBV DNA < 300 copies/ml theo phương pháp PCR và 81% có giá trị ALT về mức bình thường.

Tuổi/giới

Không có sự khác biệt rõ rệt về hiệu của entecavir giữa 2 giới (≈25% nữ trong các thử nghiệm lâm sàng) hoặc tuổi (≈ 5% bệnh nhân > 65 tuổi).

Các quần thể bệnh nhân đặc biệt

Bệnh nhân mắc bệnh gan mất bù: Trong nghiên cứu 048, có 191 bệnh nhân có HBeAg dương tính hoặc âm tính nhiễm HBV mãn tính và có bằng chứng bệnh gan mất bù, được xác định bằng

https://nhathuocngocanh.com/

điểm CTP ≥ 7, được dùng entecavir 1 mg x 1 lần/ngày hoặc adefovir dipivoxil 10 mg x 1 lần/ngày. Các bệnh nhân chưa được điều trị HBV hoặc đã được điều trị trước đó (ngoại trừ dùng các thuốc: entecavir, adefovir dipivoxil hoặc tenofovir disoproxil fumarate). Ở thời điểm ban đầu, bệnh nhân có điểm CTP trung bình là 8,59 và 26% bệnh nhân phân loại C theo thang CTP. Thang điểm trung bình tính theo mô hình bệnh gan giai đoạn cuối (Model for End Stage Liver Disease – MELD) ở thời điểm ban đầu là 16,23. HBV DNA trung bình trong huyết thanh theo phương pháp PCR là 7,83 $\log_{10}$ copies/ml và ALT trung bình trong huyết thanh là 100 U/l; 54% bệnh nhân có HBeAg dương tính và 35% bệnh nhân được thay thế kháng lamivudine ở thời điểm ban đầu.

Entecavir vượt trội hơn adefovir dipivoxil ở tiêu chí chính về thay đổi HBV DNA huyết thanh ở tuần 24. Kết quả ở tuần 24 và tuần 48 được thể hiện trong bảng sau:

	Tuần 24		**Tuần 48**	
	ETV 1 mg x 1 lần/ngày	**Adefovir dipivoxil 10 mg x 1 lần/ngày**	**ETV 1 mg x 1 lần/ngày**	**Adefovir dipivoxil 10 mg x 1 lần/ngày**
n	100	91	100	91
HBV DNA[a]				
Tỷ lệ không phát hiện được (< 300 copies/ml)[b]	49%	16%	57%*	20%
Trung bình thay đổi so với ban đầu ($\log_{10}$ copies/ml)[c]	-4,48%	-3,40	-4,66	-3,90
Ổn định hoặc cải thiện điểm CTP[b,d]	66%	71%	61%	67%
Điểm MELD Trung bình thay đổi so với ban đầu[c,e]	-2,0	-0,9	-2,6	-1,7
HBsAg âm tính[b]	1%	0	5%	0
Trở về giá trị bình thường[f]				
ALT (≤ 1 ULN)[b]	46/78 (59%)*	28/71 (39%)	49/78 (63%)*	33/71 (46%)
Albumin (≥ 1 LLN)[b]	20/82 (24%)	14/69 (20%)	32/82 (39%)	20/69 (29%)
Bilirubin (≤ 1 ULN)[b]	12/75 (16%)	10/65 (15%)	15/75 (20%)	18/65 (28%)
Thời gian prothrombin (≤ 1 ULN)[b]	9/95 (9%)	6/82 (7%)	8/95 (8%)	7/82 (9%)
[a] Định lượng Roche Cobas Amplicor PCR (Giới hạn định lượng dưới LLOQ = 300 copies/ml)				

https://nhathuocngocanh.com/

[b] NC = F (noncomplete = failure: Không hoàn thành = Thất bại), nghĩa là ngừng điều trị trước tuần phân tích kết quả, bao gồm các lý do như tử vong, không đạt hiệu quả, gặp tác dụng phụ, không tuân thủ/mất dấu theo dõi đều được coi là thất bại (ví dụ HBV DNA ≥ 300 copies/ml)
[c] NC = M (noncompleters = missing: Những người không hoàn thành = Mất dấu)
[d] Định nghĩa là giảm hoặc không có thay đổi về điểm CTP so với ban đầu
[e] Điểm MELD trung bình ở thời điểm ban đầu là 17,1 với nhóm ETV và là 15,3 với nhóm adefovir dipivoxil
[f] Mẫu số chung là các bệnh nhân có giá trị bất thường ở thời điểm ban đầu
*p < 0,05
ULN = Upper limit of normal (giới hạn trên của giá trị bình thường)
LLN = Lower limit of normal (giới hạn dưới của giá trị bình thường)

Thời gian khởi phát ung thư biểu mô tế bào gan hoặc tử vong (tùy vào biến cố này xảy ra đầu tiên được so sánh ở cả hai nhóm; tỷ lệ tử vong tích lũy lần lượt là 23% (23/102) và 33% (29/89) ở nhóm dùng entecavir và adefovir dipivoxil, và tỷ lệ ung thư biểu mô tích lũy lần lượt là 12% (12/102) và 20% (18/89) ở nhóm dùng entecavir và adefovir dipivoxil.

Với các bệnh nhân được thay thế kháng lamivudine ở thời điểm ban đầu, sau tuần 24, tỷ lệ bệnh nhân có HBV DNA < 300 copies/ml là 44% ở nhóm dùng entecavir và 20% ở nhóm dùng adefovir, sau tuần 48 tuần, tỷ lệ này là 50% ở nhóm dùng entecavir và 17% ở nhóm dùng adefovir.

Bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HBV dùng đồng thời phác đồ kháng virus hoạt tính cao (HAART)

Nghiên cứu 038 được tiến hành trên 67 bệnh nhân có HBeAg dương tính và 1 bệnh nhân HBeAg âm tính đồng nhiễm HIV. Các bệnh nhân được kiểm soát HIV ổn định (HIV RNA < 400 copies/ml) kèm theo kiểm soát tái phát virus HBV trong phác đồ HAART chứa lamivudine. Phác đồ HAART không bao gồm emtricitabine hoặc tenofovir disoproxil fumarate. Ở thời điểm ban đầu, các bệnh nhân dùng entecavir có thời gian điều trị trước lamivudine khoảng 4,8 năm và số lượng CD4 là 494 tế bào/mm^3 (chỉ có 5 bệnh nhân có số lượng CD4 < 200 tế bào/mm^3). Các bệnh nhân tiếp tục phác đồ điều trị chứa lamivudine và được phân vào nhóm dùng entecavir 1 mg x 1 lần/ngày (n=51) hoặc dùng giả dược (n=17) và được theo dõi trong 24 tuần sau khi tất cả bệnh nhân được điều trị bằng entecavir trong 24 tuần. Sau 24 tuần, tải lượng virus HBV giảm đáng kể ở nhóm dùng entecavir (-3,65 so với tăng 0,11 $\log_{10}$ copies/ml). Với các bệnh nhân ban đầu được phân nhóm dùng entecavir, sau 48 tuần HBV DNA giảm -4,2 $\log_{10}$ copies/ml, 37% bệnh nhân có ALT bất thường và không đạt được chuyển đảo HBeAg ở thời điểm ban đầu đã có giá trị ALT về mức bình thường sau khi điều trị.

Bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HBV không dùng phác đồ kháng virus hoạt tính cao (HAART)

Entecavir không được đánh giá ở nhóm bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HBV không điều trị HIV hiệu quả. Giảm HIV RNA đã được báo cáo ở những bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HBV dùng phác đồ đơn trị liệu entecavir mà không dùng phác đồ HAART. Trong một số trường hợp, đã quan sát được lựa chọn biến thể HIV M184V, điều này gợi ý cho việc lựa chọn phác đồ HAART cho bệnh nhân trong tương lai. Do đó, không nên sử dụng entecavir trong trường hợp này do tiềm ẩn nguy cơ tiến triển đề kháng HIV.

Các bệnh nhân ghép gan: Tính an toàn và hiệu quả của entecavir 1 mg x 1 lần/ngày đã được đánh giá trong một nghiên cứu đơn trên 65 bệnh nhân được ghép gan do biến chứng nhiễm HBV mãn

https://nhathuocngocanh.com/

tính và có HBV DNA < 172 IU/ml (xấp xỉ 1000 copies/ml) ở thời điểm ghép gan. Quần thể nghiên cứu bao gồm 82% nam, 39% người da trắng và 37% người châu Á với độ tuổi trung bình là 49 năm, 89% bệnh nhân có HBeAg âm tính ở thời điểm ghép gan. Trong số 61 bệnh nhân được đánh giá hiệu quả (sử dụng entecavir ít nhất 1 tháng), 60 bệnh nhân sử dụng globulin đặc hiệu miễn dịch viêm gan B (HBIg) để dự phòng sau ghi ghép gan. Trong 60 bệnh nhân đó, có 49 bệnh nhân sử dụng phác đồ HBIg dài hơn 6 tháng. Ở tuần 72 sau ghi ghép gan, không có trường hợp nào trong số 55 trường hợp được quan sát bị tái phát HBV [định nghĩa là HBV DNA ≥ 40 IU/ml (xấp xỉ 300 copies/ml)], và không ghi nhận trường hợp nào có tái phát virus ở thời điểm kiểm tra với 6 bệnh nhân còn lại. Tất cả 61 bệnh nhân có HBsAg âm tính sau khi ghép gan, và 2 trong số đó có HBsAg dương tính mặc dù HBV DNA duy trì không phát hiện được (< 6 IU/ml). Tần suất và bản chất của các phản ứng có hại trong nghiên cứu này tương đồng với kết quả ở nhóm bệnh nhân đã ghép gan và hồ sơ an toàn của entecavir.

Trẻ em: Nghiên cứu 189 là một nghiên cứu tiến cứu về hiệu quả và an toàn của entecavir trên 180 trẻ em và trẻ vị thành niên từ 2 đến < 18 tuổi chưa được điều trị với nucleoside nhiễm viêm gan B mãn tính, có HBeAg dương tính, mắc bệnh gan còn bù và tăng ALT. Các bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên (2:1), làm mù vào hai nhóm dùng entecavir từ 0,015 mg/kg đến 0,5 mg/ngày (n=120) hoặc dùng giả dược (n=60). Quá trình ngẫu nhiên hóa được phân tầng theo nhóm tuổi (2 đến 6 tuổi; > 6 đến 12 tuổi; > 12 và < 18 tuổi). Các đặc điểm về nhân khẩu học và tình trạng nhiễm HBV được so sánh giữa hai nhóm điều trị và giữa các nhóm tuổi. Ở thời điểm tham gia nghiên cứu, giá trị HBV DNA trung bình là 8,0 log10 IU/ml và giá trị ALT trung bình là 103 IU/l. Kết quả về tiêu chí hiệu quả chính ở tuần 48 và tuần 96 được thể hiện trong bảng sau:

	Entecavir		**Giả dược***
	Tuần 48	**Tuần 96**	**Tuần 48**
n	120	120	60
HBV DNA < 50 IU/ml và Chuyển đảo HBeAg[a]	24,2%	35,8%	3,3%
HBV DNA < 50 IU/ml[a]	49,2%	64,2%	3,3%
Chuyển đảo HBeAg[a]	24,2%	36,7%	10,0%
Giá trị ALT về mức bình thường[a]	67,5%	81,7%	23,3%
HBV DNA < 50 IU/ml[a]			
HBV ban đầu DNA < 8 $\log_{10}$ IU/ml	82,6% (38/46)	82,6% (38/46)	6,5% (2/31)
HBV DNA ban đầu ≥8 $\log_{10}$ IU/ml	28,4% (21/74)	52,7% (39/74)	0% (0/29)

[a] NC=F (noncompleter = failure: Không hoàn thành = Thất bại)

* Các bệnh nhân được ngẫu nhiên hóa dùng giả dược và không có chuyển đảo HBe sau tuần 48 được mở mù và dùng entecavir trong năm thứ 2 của nghiên cứu, do đó chỉ có dữ liệu so sánh ngẫu nhiên hóa tính đến tuần 48.

Đánh giá đề kháng ở trẻ em được dựa trên dữ liệu từ các bệnh nhân trẻ em chưa được điều trị nucleoside, nhiễm HBV mãn tính và có HBeAg dương tính ở 2 thử nghiệm lâm sàng tiến cứu (028 và 189). Hai thử nghiệm này cung cấp dữ liệu đề kháng của 183 bệnh nhân được điều trị và giám sát trong năm đầu tiên và 180 bệnh nhân được điều trị, giám sát trong năm thứ 2. Đánh giá kiểu gen được tiến hành trên tất cả bệnh nhân có sẵn mẫu máu và có sự tăng vọt về tải lượng virus qua

https://nhathuocngocanh.com/

tuần 96 hoặc HBV DNA ≥ 50 IU/ml ở tuần 48 hoặc tuần 96. Trong năm thứ 2, đề kháng gen với ETV được phát hiện ở 2 bệnh nhân (xác suất tích lũy đề kháng qua năm 2 là 1,1%).

Đề kháng ở người lớn

Theo dõi đề kháng được đánh giá ở chế độ dùng 1,0 mg (đề kháng lamivudine) và đo lường HBV DNA bằng PCR sau 24 tuần điều trị.

Qua tuần 240 ở các nghiên cứu trên các bệnh nhân chưa được điều trị với nucleoside, bằng chứng về gen về thay thế đề kháng ETV ở phần còn lại của rtT184, rtS202 hoặc rtM250 được phát hiện trên 3 bệnh nhân điều trị entecavir, 2 trong số đó có tăng vọt tải lượng virus (xem bảng). Sự thay thế được ghi nhận khi có sự thay thế đề kháng LVD (rtM204V và rtL180M)

Đề kháng gen Entecavir qua năm thứ 5 từ các nghiên cứu trên bệnh nhân chưa dùng nucleoside

	Năm 1	Năm 2	Năm 3[a]	Năm 4[a]	Năm 5[a]
Bệnh nhân được điều trị và theo dõi đề kháng[b]	663	278	149	121	108
Bệnh nhân trong năm cụ thể với:					
- Xuất hiện gen kháng ETVr[c]	1	1	1	0	0
- Kiểu gen ETVr[c] với đột biến tải lượng virus[d]	1	0	1	0	0
Khả năng tích lũy của:					
- Xuất hiện gen kháng ETVr[c]	0,2%	0,5%	1,2%	1,2%	1,2%
- Kiểu gen ETVr[c] với đột biến tải lượng virus[d]	0,2%	0,2%	0,8%	0,8%	0,8%

[a] Kết quả phản ánh việc sử dụng entecavir liều 1 mg ở 147 trong tổng số 149 bệnh nhân ở năm thứ 3 và tất cả bệnh nhân ở năm thứ 4 và năm thứ 5 và phối hợp phác đồ entecavir-lamivudine (cùng với phác đồ điều trị dài hạn entecavir) trong thời gian (trung vị) khoảng 20 tuần ở 130 trong tổng số 149 bệnh nhân ở năm thứ 3 và trong 1 tuần ở 1 trong 121 bệnh nhân ở năm thứ 4 trong nghiên cứu tuần hoàn.

[b] Bao gồm các bệnh nhân được định lượng HBV-DNA bằng PCR ít nhất 1 lần trong khi điều trị hoặc sau tuần 24 đến tuần 58 (năm 1), sau tuần 58 đến tuần 102 (năm 2), sau tuần 102 đến tuần 156 (năm 3), sau tuần 156 đến tuần 204 (năm 4), hoặc sau tuần 204 đến tuần 252 (năm 5).

[c] Các bệnh nhân cũng có thay thế LVDr.

[d] Tăng ≥ 1 $\log_{10}$ giá trị HBV DNA khi định lượng bằng PCR so với giá trị thấp nhất, được xác định khi đo liên tiếp hoặc ở thời điểm cuối cùng của khoảng thời gian cửa sổ.

Thay thế đề kháng ETVr (ngoài sự thay thế LVDr rtM204V/I ± rtL180M) được quan sát ở thời điểm ban đầu khi phân lập từ 10/187 (5%) bệnh nhân đề kháng lamivudine được điều trị entecavir và được theo dõi đề kháng, kết quả chỉ ra rằng việc điều trị trước đó bằng lamivudine có thể lựa chọn thay thế đề kháng và chúng có thể tồn tại ở tần suất thấp hơn trước khi điều trị entecavir. Qua tuần 240, 3/10 bệnh nhân có tăng đột biến tải lượng virus (tăng ≥ 1 $\log_{10}$ trên mức thấp nhất). Xuất hiện đề kháng entecavir ở các nghiên cứu đề kháng lamivudine qua tuần 240, kết quả được tổng hợp trong bảng dưới đây:

https://nhathuocngocanh.com/

Đề kháng gen Entecavir qua năm thứ 5 từ các nghiên cứu trên bệnh nhân đề kháng Lamivudine					
	Năm 1	**Năm 2**	**Năm 3[a]**	**Năm 4[a]**	**Năm 5[a]**
Bệnh nhân được điều trị và theo dõi đề kháng[b]	187	146	80	52	33
Bệnh nhân trong năm cụ thể với:					
- Xuất hiện gen kháng ETVr[c]	11	12	16	6	2
- Kiểu gen ETVr[c] với đột biến tải lượng virus[d]	2[e]	14[e]	13[e]	9[e]	1[e]
Khả năng tích lũy của:					
- Xuất hiện gen kháng ETVr[c]	6,2%	15%	36,3%	46,6%	51,45%
- Kiểu gen ETVr[c] với đột biến tải lượng virus[d]	1,1%[e]	10,7%[e]	27%[e]	41,3%[e]	43,6%[e]

[a] Kết quả phản ánh việc sử dụng phối hợp phác đồ entecavir-lamivudine (cùng với phác đồ điều trị dài hạn entecavir) trong thời gian (trung vị) khoảng 13 tuần ở 48 trong tổng số 80 bệnh nhân ở năm thứ 3, thời gian (trung vị) khoảng 38 tuần ở 10 trong 52 bệnh nhân ở năm thứ 4, và 16 tuần ở 1 trong 33 bệnh nhân ở năm thứ 5 trong nghiên cứu tuần hoàn.
[b] Bao gồm các bệnh nhân được định lượng HBV-DNA bằng PCR ít nhất 1 lần trong khi điều trị hoặc sau tuần 24 đến tuần 58 (năm 1), sau tuần 58 đến tuần 102 (năm 2), sau tuần 102 đến tuần 156 (năm 3), sau tuần 156 đến tuần 204 (năm 4), hoặc sau tuần 204 đến tuần 252 (năm 5).
[c] Các bệnh nhân cũng có thay thế LVDr.
[d] Tăng ≥ 1 $\log_{10}$ giá trị HBV DNA khi định lượng bằng PCR so với giá trị thấp nhất, được xác định khi đo liên tiếp hoặc ở thời điểm cuối cùng của khoảng thời gian cửa sổ.
[e] Đề kháng ETVr xảy ra bất cứ năm nào; đột biến tải lượng virus ở các năm cụ thể.

Trong các bệnh nhân đề kháng lamivudine với HBV DNA ban đầu $< 10^7$ $\log_{10}$ copies/ml, 64% (9/14) bệnh nhân đạt HBV DNA < 300 copies/ml ở tuần 48. Trong 14 bệnh nhân có tỷ lệ đề kháng gen entecavir (xác suất tích lũy là 18,8% sau 5 năm theo dõi) thấp hơn so với các nghiên cứu trên quần thể chung. Bên cạnh đó, các bệnh nhân đề kháng lamivudine đạt được HBV DNA $< 10^4$ $\log_{10}$ copies/ml khi định lượng bằng PCR ở tuần 24 có tỷ lệ đề kháng thấp hơn so với những bệnh nhân không bị đề kháng (xác suất tích lũy là 17,6% (n=50) so với 60,5% (n=135) sau 5 năm).

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Entecavir được hấp thu nhanh, đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương sau khoảng 0,5-1,5 giờ. Chưa xác định được sinh khả dụng tuyệt đối. Dựa vào lượng thuốc không biến đổi khi thải trừ qua nước tiểu, ước tính sinh khả dụng khoảng 70%. Có mối liên hệ tăng tỷ lệ với liều giữa C_{max} và giá trị AUC khi dùng đa liều dao động trong khoảng 0,1-1 mg. Trạng thái ổn định đạt được từ 6-10 ngày sau khi sử dụng 1 lần/ngày với gấp đôi thời gian tích lũy. C_{max} và C_{min} ở trạng thái ổn định lần lượt là 4,2 và 0,3 ng/ml khi dùng liều 0,5 mg và lần lượt là 8,2 và 0,5 ng/ml khi dùng liều 1 mg. Dạng viên nén và dung dịch uống được chứng minh là tương đương sinh học trên người khỏe mạnh, do đó, có thể sử dụng thay thế cho nhau.

https://nhathuocngocanh.com/

Dùng entacavir 0,5mg kèm theo chế độ ăn giàu chất béo (945 kcal, 54,6g chất béo) hoặc một bữa ăn nhẹ (379 kcal, 8,2g chất béo) làm chậm hấp thu (1-1,5 giờ sau ăn so với 0,75 giờ nhịn ăn), giảm C_{max} khoảng 44-46% và giảm AUC khoảng 18-20%. Giá trị Cmax và AUC giảm không có ý nghĩa lâm sàng khi dùng thuốc cùng với thức ăn nhưng có thể ảnh hưởng tới hiệu quả của thuốc trên các bệnh nhân kháng lamivudine.

Phân bố

Thể tích phân bố ước tính của entecavir vượt quá tổng lượng nước của cơ thể. Tỷ lệ liên kết với protein trong huyết thanh người ở điều kiện *in vitro* khoảng 13%

Chuyển hóa

Entecavir không phải một cơ chất, một chất cảm ứng hay ức chế enzym CYP450. Khi dùng ^{14}C-entecavir, không phát hiện được chất chuyển hóa oxy hóa hoặc acetyl hóa và một lượng nhỏ các chất chuyển hóa pha II hoặc các chất liên hợp glucuronide và sulfate.

Thải trừ

Entecavir được thải trừ chủ yếu qua thận với tỷ lệ hồi phục ở dạng không biến đổi ở trong thái ổn định khoảng 75% liều dùng. Độ thanh thải qua thận không phụ thuộc và liều và trong khoảng nồng độ 360-471 ml/phút gợi ý rằng entecavir trải qua quá trình lọc ở cầu thận và bài tiết ở ống thận. Sau khi đạt nồng độ đỉnh, nồng độ entecavir trong huyết tương giảm theo cấp số nhân với thời gian bán thải cuối cùng là 128-149 giờ. Chỉ số tích lũy thuốc quan sát được là xấp xỉ 2 lần khi dùng 1 lần/ngày, gợi ý rằng thời gian bán thải tích lũy hiệu quả là khoảng 24 giờ.

Suy gan

Các thông số dược động học ở các bệnh nhân suy gan vừa hoặc nặng tương tự với các bệnh nhân có chức năng gan bình thường.

Suy thận

Độ thanh thải của entecavir giảm kèm theo giảm độ thanh thải creatinine. Sau 4 giờ lọc máu, lượng thuốc bị loại bỏ khoảng 13% liều và 0,3% thuốc bị loại bỏ bởi lọc màng bụng liên tục ngoại trú (CAPD). Đặc điểm dược động học khi dùng entecavir liều đơn 1 mg trên các bệnh nhân không nhiễm viêm gan B mãn tính được trình bày trong bảng sau:

Độ thanh thải creatinine ban đầu (ml/phút)						
	Bình thường > 80 (n=6)	**Nhẹ > 50 và ≤ 80 (n=6)**	**Trung bình 30-50 (n=6)**	**Nặng 20 - < 30 (n=6)**	**Nặng Có lọc máu (n=6)**	**Nặng Có CAPD (n=6)**
Cmax (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/phút) (SD)	383,2 (101,8)	197,9 (78,1)	135,6 (31,6)	40,3 (10,1)	NA	NA
CLT/F (ml/phút)	588,1 (153,7)	309,2 (62,6)	226,3 (60,1)	100,6 (29,1)	50,6 (16,5)	35,7 (19,6)

https://nhathuocngocanh.com/

(SD)						

Sau ghép gan

Nồng độ entecavir ở những bệnh nhân nhiễm HBV có ghép gan dùng liều ổn định cyclosporine A hoặc tacrolimus (n=9) gấp 2 lần so với người khỏe mạnh có chức năng thận bình thường. Thay thế chức năng thận góp phần làm tăng nồng độ entecavir trên những bệnh nhân này.

Giới

Nữ giới có AUC cao hơn 14% so với nam giới, do sự khác biệt về chức năng thận và cân nặng. Sau khi hiệu chỉnh sự khác biệt về độ thanh thải creatinine và khối lượng cơ thể, không có sự khác biệt về nồng độ thuốc giữa nam và nữ.

Người cao tuổi

Ảnh hưởng của tuổi tới dược động học của entecavir được đánh giá trên người già từ 65-83 tuổi (tuổi trung bình của nữ là 69 tuổi, nam là 74 tuổi) so với người trẻ từ 20-40 tuổi (tuổi trung bình của nữ là 29 tuổi, nam là 25 tuổi). AUC của người già cao hơn người trẻ là 29%, chủ yếu do sự khác biệt về chức năng thận và cân nặng. Sau khi hiệu chỉnh sự khác biệt về độ thanh thải creatinine và khối lượng cơ thể, AUC của người già cao hơn 12,5% so với người trẻ. Các phân tích dược động học quần thể bao gồm các bệnh nhân từ 16-75 tuổi không phát hiện được ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng tới dược động học của entecavir.

Chủng tộc

Các phân tích dược động học quần thể không phát hiện được ảnh hưởng của chủng tộc tới dược động học của entecavir. Tuy nhiên, có thể đưa ra kết luận với người da trắng và người châu Á vì có quá ít đối tượng ở các quần thể khác.

Trẻ em

Dược động học ở trạng thái ổn định của entecavir được đánh giá (nghiên cứu 028) trên 24 bệnh nhân chưa điều trị nucleoside và 19 bệnh nhân trẻ em dương tính với HBeAg đã điều trị lamivudine từ 2 đến dưới 18 tuổi và mắc bệnh gan còn bù. Nồng độ entecavir ở các bệnh nhân chưa điều trị nucleoside dùng liều entecavir 0,015 mg/kg đến tối đa 0,5 mg x 1 lần/ngày là tương tự so với nồng độ thuốc ở người trưởng thành dùng entecavir 0,5 mg x 1 lần/ngày. Giá trị C_{max}, $AUC_{(0-24)}$ và C_{min} ở các bệnh nhân này lần lượt là 6,31 ng/ml, 18,33 ng.h/ml và 0,28 ng/ml.

Nồng độ entecavir ở các bệnh nhân dương tính với HBeAg đã điều trị lamivudine dùng liều entecavir 0,03 mg/kg đến tối đa 1,0 mg x 1 lần/ngày là tương tự so với nồng độ thuốc ở người trưởng thành dùng entecavir 1,0 mg x 1 lần/ngày. Giá trị C_{max}, $AUC_{(0-24)}$ và C_{min} ở các bệnh nhân 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 vỉ x 10 viên nén.

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG THUỐC

15.1. Điều kiện bảo quản:

Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C trong bao bì gốc, tránh ẩm và tránh ánh sáng.

15.2. Hạn dùng:

36 tháng kể từ ngày sản xuất

https://nhathuocngocanh.com/

15.3. Tiêu chuẩn chất lượng:

Nhà sản xuất

16. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SẢN XUẤT THUỐC

REMEDICA LTD

Địa chỉ: Aharnon Street, Limassol Industrial Estate, 3056 Limassol, Cyprus

(Cập nhật tháng 11/2024)