HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx AGICARVIR® 1

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Để xa tầm tay trẻ em

THUỐC ĐỘC

Thành phần công thức cho 1 viên:

Thành phần hoạt chất:

Mỗi viên AGICARVIR 1 chứa 1 mg Entecavir (dưới dạng Entecavir monohydrat).

Thành phần tá dược:

Lactose monohydrat, Microcrystallin cellulose 101, Povidon K30, Crospovidon, Magnesi stearat, Hydroxypropyl methylcellulose 606, Titan dioxid, Talc, Polyethylen glycol 6000, Polysorbat 80, Oxid sắt đỏ.

Dạng bào chế: Viên nén hình tam giác, bao phim màu hồng, một mặt trơn, một mặt có số 1.

Chỉ định:

AGICARVIR 1 được chỉ định trong điều trị bệnh nhiễm virus viêm gan B mạn tính ở người lớn với:

- Bệnh gan còn bù và có bằng chứng về hoạt động sao chép của virus, sự tăng liên tục nồng độ alanin aminotransferase (ALT) trong huyết thanh và có bằng chứng mô học về tình trạng viêm và/hoặc xơ hóa.
- Bệnh gan mất bù.

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

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

Cách dùng, liều dùng:

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

Cách dùng: Thuốc dùng đường uống.

Liều dùng:

Bệnh gan còn bù:

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

Bệnh gan mất bù:

- Liều khuyến cáo cho người lớn là 1 mg x 1 lần/ngày, uống lúc bụng đói (cách 2 giờ trước hoặc sau bữa ăn).

Thời gian điều trị:

Thời gian điều trị tối ưu bằng AGICARVIR 1 đối với bệnh nhân viêm gan siêu vi B mạn tính

chưa được xác định. Việc ngừng điều trị có thể được xem xét như sau:

- Đối với bệnh nhân có HBeAg dương tính: Điều trị ít nhất 12 tháng cho đến khi có chuyển đổi huyết thanh HBe (mất HBeAg và mất ADN HBV bằng xét nghiệm anti-HBe trên 2 mẫu huyết thanh liên tiếp cách nhau ít nhất 3-6 tháng) hoặc cho đến khi có chuyển đổi huyết thanh HBs hoặc thuốc bị mất hiệu quả.
- Đối với bệnh nhân có HBeAg âm tính: Điều trị cho đến khi có chuyển đổi huyết thanh HBs hoặc có bằng chứng về việc thuốc không còn hiệu quả. Khi điều trị kéo dài hơn 2 năm, cần thường xuyên đánh giá xác định xem việc tiếp tục liệu pháp đã chọn cho bệnh nhân có còn phù hợp hay không.
- Ở những bệnh nhân bị bệnh gan mất bù hoặc xơ gan không khuyến cáo ngưng thuốc.

Trẻ em:

Quyết định điều trị cho bệnh nhi bằng entecavir cần dựa trên sự cân nhắc cẩn thận về nhu cầu của từng bệnh nhân và tham khảo các hướng dẫn điều trị nhi khoa hiện hành bao gồm giá trị của thông tin mô học cơ bản. Phải cân nhắc giữa lợi ích của việc ức chế virus kéo dài khi tiếp tục điều trị với nguy cơ của việc điều trị kéo dài, bao gồm cả sự xuất hiện của virus viêm gan B kháng thuốc.

ALT huyết thanh nên tăng liên tục kéo dài ít nhất 6 tháng trước khi điều trị bệnh nhi bị bệnh gan còn bù do viêm gan B mạn tính HBeAg dương tính; và ít nhất 12 tháng ở những bệnh nhân âm tính với HBeAg.

Trẻ em có trọng lượng cơ thể ≥ 32,6 kg: Dùng liều 0,5 mg x 1 lần/ngày, có hoặc không cùng thức ăn.

Trẻ em có trọng lượng cơ thể < 32,6 kg: Nên chọn dùng loại dung dịch uống.

Thời gian điều trị cho bệnh nhi

Thời gian điều trị tối ưu chưa được xác định. Theo hướng dẫn thực hành nhi khoa hiện hành, việc ngừng điều trị có thể được xem xét như sau:

- Ở những bệnh nhi có HBeAg dương tính, nên điều trị ít nhất 12 tháng sau khi đạt được chuyển đổi huyết thanh ADN HBV và có HBeAg âm tính (mất HBeAg và phát hiện anti-HBe trên hai mẫu huyết thanh liên tiếp cách nhau ít nhất 3-6 tháng) hoặc cho đến khi chuyển đổi huyết thanh HBs hoặc thuốc không còn hiệu quả. Nồng độ ALT và ADN HBV huyết thanh nên được theo dõi thường xuyên sau khi ngừng điều trị.
- Ở những bệnh nhi có HBeAg âm tính, nên điều trị cho đến khi chuyển đổi huyết thanh HBs hoặc có bằng chứng về việc thuốc không còn hiệu quả.

Dược động học ở trẻ em suy thận và suy gan chưa được nghiên cứu.

Người cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều lượng theo tuổi. Liều cần được điều chỉnh tùy theo chức năng thận của bệnh nhân.

Giới tính và chủng tộc: Không cần điều chỉnh liều theo giới tính và chủng tộc.

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

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều dùng	
	Bệnh nhân chưa từng sử dụng nucleosid	Bệnh nhân kháng lamivudin hoặc bệnh gan mất bù
≥ 50	0,5 mg x 1 lần/ngày	1 mg x 1 lần/ngày
30 - 49	0,25 mg x 1 lần/ngày* hoặc 0,5 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 và bệnh nhân chạy thận nhân tạo (thẩm tách 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

Ghi chú:

* Đối với liều nhỏ hơn 0,5 mg bệnh nhân nên dùng thuốc dạng dung dịch.

** Vào những ngày chạy thận nhân tạo, dùng entecavir sau khi thẩm tách máu.

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

Một số lưu ý đặc biệt về xử lý thuốc trước và sau khi sử dụng thuốc:

Không có yêu cầu đặc biệt về xử lý thuốc sau khi sử dụng.

Chống chỉ định:

Các bệnh nhân có tiền sử mẫn cảm với entecavir hay với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

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

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

Các đợt cấp của viêm gan siêu vi cũng đã được báo cáo ở những bệnh nhân đã ngừng điều trị viêm gan B. Các đợt cấp sau điều trị thường liên quan đến việc tăng ADN HBV, và phần lớn thường tự khỏi. Tuy nhiên, các đợt cấp nghiêm trọng, bao gồm cả tử vong, đã được báo cáo.

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

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

Nhiễm toan lactic và bệnh gan to nhiễm mỡ nặng: xuất hiện nhiễm toan lactic (trong trường hợp không giảm oxy máu), đôi khi gây tử vong, thường liên quan đến gan to và gan nhiễm mỡ nặng, đã được báo cáo khi sử dụng các chất tương tự nucleosid. Do entecavir là một chất tương tự nucleosid nên không thể loại trừ nguy cơ này. Nên ngừng điều trị bằng các chất tương tự nucleosid khi nồng độ aminotransferase tăng nhanh, bệnh gan to tiến triển hoặc nhiễm toan chuyển hóa/acid lactic không rõ nguyên nhân. Các triệu chứng tiêu hóa lành tính, chẳng hạn như buồn nôn, nôn mửa và đau bụng, có thể là dấu hiệu của sự phát triển nhiễm toan lactic. Trong các trường hợp nặng, đôi khi dẫn đến tử vong, có liên quan đến viêm tụy, suy gan/gan nhiễm mỡ gan, suy thận và nồng độ lactat huyết thanh cao hơn. Cần thận trọng khi kê đơn các chất tương tự nucleosid cho bất kỳ bệnh nhân nào (đặc biệt là phụ nữ béo phì) có bệnh gan to, viêm gan hoặc các yếu tố nguy cơ đã biết khác của bệnh gan. Những bệnh nhân này cần được theo dõi chặt chẽ.

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

Sự đề kháng và các thận trọng đặc biệt cho bệnh nhân kháng lamivudin: Các đột biến trong polymerase của HBV mã hóa các thay thế kháng lamivudin có thể dẫn đến sự xuất hiện sau đó của các thay thế thứ cấp, bao gồm các đột biến liên quan đến kháng entecavir (ETVr). Trong một tỷ lệ nhỏ bệnh nhân đề kháng lamivudin, sự thay thế ETVr ở gốc rtT184, rtS202 hoặc rtM250 đã xuất hiện từ ban đầu. Các bệnh nhân HBV kháng lamivudin có nguy cơ phát triển kháng entecavir tiếp theo cao hơn so với bệnh nhân không kháng lamivudin. Xác suất tích lũy của việc kháng entecavir kiểu gen mới xuất hiện sau 1, 2, 3, 4 và 5 năm điều trị trong các nghiên cứu về đề kháng lamivudin lần lượt là 6%, 15%, 36%, 47% và 51%. Sự đáp ứng virus cần được theo dõi thường xuyên ở những bệnh nhân đề kháng với lamivudin và các thử nghiệm đề kháng thích hợp cần được thực hiện. Ở những bệnh nhân có đáp ứng virus học dưới mức tối ưu sau 24 tuần điều trị bằng entecavir, nên xem xét điều chỉnh phương pháp điều trị. Khi bắt đầu điều trị ở những bệnh nhân được ghi nhận có tiền sử HBV kháng lamivudin, việc sử dụng kết hợp entecavir với thuốc kháng virus thứ hai (không có chung đề kháng chéo với lamivudin hoặc entecavir) nên được cân nhắc thay cho liệu pháp đơn trị liệu bằng entecavir.

Bệnh nhân HBV kháng lamivudin từ trước có nguy cơ kháng entecavir tiếp theo tăng không phụ thuộc vào mức độ bệnh gan; ở những bệnh nhân bị bệnh gan mất bù, sự đột biến của virus có thể liên quan đến các biến chứng lâm sàng nghiêm trọng của bệnh gan có sẵn. Do đó, ở những bệnh nhân mắc cả bệnh gan mất bù và HBV kháng lamivudin, nên cân nhắc sử dụng kết hợp entecavir với thuốc kháng virus thứ hai (không có chung đề kháng chéo với lamivudin hoặc entecavir) thay vì đơn trị liệu bằng entecavir.

Bệnh nhi: Người ta phát hiện ở các bệnh nhi lúc ban đầu có ADN HBV ≥ 8,0 log 10 IU/ml có tỷ lệ đáp ứng với virus thấp hơn (ADN HBV < 50 IU/ml). Entecavir chỉ nên được sử dụng cho những bệnh nhân này nếu lợi ích hơn hẳn những nguy cơ (ví dụ như đề kháng thuốc). Vì một số bệnh nhi có thể cần điều trị lâu dài hoặc thậm chí suốt đời đối với bệnh viêm gan B mạn tính hoạt động, nên cần xem xét tác động của entecavir đối với các lựa chọn điều trị trong tương lai.

Người ghép gan: Cần đánh giá chức năng thận cẩn thận trước và trong khi điều trị bằng entecavir cho người ghép gan có dùng thuốc cyclosporin hoặc tacrolimus.

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

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

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

Thận trọng chung: Bệnh nhân nên được khuyến cáo rằng liệu pháp điều trị bằng entecavir chưa được chứng minh là làm giảm nguy cơ lây truyền HBV và do đó vẫn nên thực hiện các biện pháp phòng ngừa thích hợp.

Thuốc có chứa lactose: 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.

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

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

Thời kỳ mang thai: Chưa có dữ liệu đầy đủ về việc sử dụng entecavir ở phụ nữ có thai. Các

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

Thời kỳ cho con bú: Chưa rõ entecavir có bài tiết vào sữa mẹ hay không. Dữ liệu độc tính hiện có ở động vật đã cho thấy sự bài tiết của entecavir trong sữa. Không thể loại trừ nguy cơ này cho trẻ sơ sinh. Nên ngừng cho con bú trong thời gian điều trị thuốc này.

Khả năng sinh sản: Các nghiên cứu độc tính trên động vật không cho thấy khả năng sinh sản bị suy giảm khi điều trị bằng entecavir.

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

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

Tương tác, tương kỵ của thuốc:

Tương tác của thuốc với các thuốc khác và các loại tương tác khác:

Do entecavir được thải trừ chủ yếu qua thận nên khi dùng chung với các thuốc làm suy giảm chức năng thận hoặc cạnh tranh đào thải qua ống thận có thể làm tăng nồng độ trong huyết thanh của entecavir hoặc các thuốc dùng chung. Cần theo dõi chặt chẽ các phản ứng có hại khi dùng chung entecavir với các thuốc này.

Việc dùng chung entecavir với lamivudin, adefovir hoặc tenofovir không gây tương tác thuốc đáng kể về mặt dược động học.

Entecavir không phải là cơ chất, chất cảm ứng hoặc chất ức chế enzym cytochrom P450 (CYP450). Do đó các tương tác thuốc qua trung gian CYP450 khó có thể xảy ra với entecavir.

Các tương tác ở trẻ em chưa được biết rõ do các thử nghiệm về tương tác thuốc chỉ được thực hiện ở người lớn.

Tương kỵ của thuốc:

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

Tác dụng không mong muốn:

Các phản ứng có hại được phân nhóm theo tần suất: Rất thường gặp (ADR ≥ 1/10), thường gặp (1/100 ≤ ADR < 1/10), ít gặp (1/1.000 ≤ ADR < 1/100), hiếm gặp (1/10.000 ≤ ADR < 1/1.000), rất hiếm gặp (ADR < 1/10.000); không thể ước lượng tần suất được liệt kê "Chưa rõ tần suất".

Phân loại rối loạn	**Thường gặp** (1/100 ≤ - < 1/10)	**Ít gặp** (1/1.000 ≤ - < 1/100)	**Hiếm gặp** (1/10.000 ≤ - < 1/1.000)
Hệ miễn dịch			Phản ứng phản vệ.
Chuyển hóa			Nhiễm toan lactic (thường liên quan đến suy gan mất bù).
Tâm thần	Mất ngủ.		
Hệ thần kinh	Đau đầu, chóng mặt, mơ màng.		
Hệ tiêu hóa	Buồn nôn, nôn mửa, tiêu chảy, ăn không tiêu.		
Gan mật	Tăng transaminase.		
Da và mô dưới da		Phát ban, rụng tóc.	
Tổng quát	Mệt mỏi.		

Quá liều và cách xử trí:

Có rất ít báo cáo về việc dùng quá liều entecavir. Các đối tượng khỏe mạnh dùng liều đơn 40 mg, hay đa liều đến 20 mg/ngày trong tối đa 14 ngày không thấy có phản ứng phụ bất ngờ nào.

Xử trí: Nếu quá liều xảy ra, bệnh nhân phải được giám sát các biểu hiện về sự nhiễm độc, và nếu cần thiết phải áp dụng phương pháp điều trị hỗ trợ chuẩn.

Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: Thuốc kháng virus toàn thân, nucleosid và nucleotid ức chế enzym phiên mã ngược.

Mã ATC: J05AF10.

Cơ chế hoạt động: Entecavir là chất đồng đẳng guanosin nucleosid có hoạt tính kháng HBV polymerase, entecavir trong cơ thể được phosphoryl hóa thành dạng triphosphat có hoạt tính, với thời gian bán thải trong nội bào khoảng 15 giờ. Bằng cách cạnh tranh với các cơ chất tự nhiên deoxyguanosin triphosphat, entecavir triphosphat có tác dụng ức chế 3 tác động của enzym polymerase của virus: (1) Tạo đoạn mồi của HBV polymerase, (2) Phiên mã ngược chuỗi ADN âm tính từ mARN tiền gen và (3) Tổng hợp chuỗi dương tính của ADN HBV. Entecavir triphosphat có hằng số ức chế (K_i) đối với ADN của HBV polymerase là 0,0012 µM. Entecavir triphosphat là một chất ức chế yếu các ADN polymerase của tế bào α, β và δ với các giá trị của K_i từ 18 đến 40 µM. Ngoài ra, việc tiếp xúc nhiều với entecavir không có tác dụng phụ liên quan đến sự tổng hợp γ polymerase hoặc ADN ty thể trong tế bào HepG2 (K_i > 160 µM).

Hoạt tính kháng virus: Entecavir ức chế tổng hợp ADN HBV (giảm 50%, EC50) ở nồng độ 0,004 µM trong các tế bào HepG2 của người đã nhiễm HBV kiểu hoang dã. Giá trị EC 50 trung bình của entecavir đối với LVDr HBV (rtL180M và rtM204V) là 0,026 µM (khoảng 0,010-0,059 µM). Các virus tái tổ hợp mã hóa thay thế kháng adefovir ở rtN236T hoặc rtA181V vẫn hoàn toàn nhạy cảm với entecavir.

Một thử nghiệm phân tích về hoạt tính ức chế virus của entecavir chống lại một nhóm các HIV-1 phân lập trong phòng thí nghiệm và lâm sàng bằng cách sử dụng nhiều loại tế bào và nhiều điều kiện xét nghiệm đã mang lại các giá trị EC50 trong khoảng từ 0,026 đến > 10 µM; các giá trị EC 50 thấp hơn được quan sát thấy khi giảm lượng virus được sử dụng trong thử nghiệm. Trong nuôi cấy tế bào, entecavir được chọn để thay thế M184I ở nồng độ micromol, khẳng định áp lực ức chế ở nồng độ entecavir cao. Các biến thể HIV chứa chất thay thế M184V cho thấy mất tính nhạy cảm với entecavir.

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

Đặc tính dược động học:

Hấp thu: Entecavir được hấp thu nhanh chóng với nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong khoảng 0,5-1,5 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối chưa được xác định. Dựa trên sự bài tiết qua nước tiểu của thuốc không thay đổi, sinh khả dụng đã được ước tính là tối thiểu 70%. Có sự gia tăng C_{max} và AUC tỷ lệ theo liều dùng khi dùng đa liều từ 0,1-1 mg. Trạng thái ổn định đạt được trong khoảng từ 6-10 ngày sau khi dùng một lần mỗi ngày với khoảng 2 lần tích lũy. Với liều 0,5 mg có C_{max} và C_{min} ở trạng thái ổn định lần lượt là 4,2 và 0,3 ng/ml và với liều 1 mg thì C_{max} và C_{min} tương ứng là 8,2 và 0,5 ng/ml. Ở những người khỏe mạnh, sinh khả dụng của viên nén và dung dịch uống là tương đương nhau.

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

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

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

Thải trừ: Entecavir được thải trừ chủ yếu qua thận (khoảng 75% liều dùng) ở dạng không đổi. Độ thanh thải ở thận không phụ thuộc vào liều lượng và dao động trong khoảng 360-471 ml/phút. Điều này cho thấy entecavir trải qua cả quá trình lọc ở cầu thận và bài tiết qua ống thận. Sau khi đạt đến mức đỉnh, nồng độ entecavir trong huyết tương giảm theo cấp số nhân với thời gian bán thải cuối là khoảng 128-149 giờ. Chỉ số tích lũy thuốc quan sát được là khoảng 2 lần với liều dùng một lần mỗi ngày, cho thấy thời gian bán thải tích lũy hiệu quả khoảng 24 giờ.

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

Suy thận: Độ thanh thải entecavir giảm khi độ thanh thải creatinin giảm. Với thời gian thẩm phân máu 4 giờ loại được 13% liều dùng và loại được 0,3% khi thẩm phân phúc mạc liên tục ngoại trú.

Sau ghép gan: Sự phơi nhiễm entecavir ở bệnh nhân ghép gan nhiễm HBV dùng một liều ổn định cyclosporin A hoặc tacrolimus là gấp khoảng 2 lần sự phơi nhiễm ở người khỏe mạnh có chức năng thận bình thường. Chức năng thận bị thay đổi góp phần làm tăng mức phơi nhiễm 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 mức độ phơi nhiễm giữa các đối tượng nam và nữ.

Người cao tuổi: AUC ở người cao tuổi cao hơn 29% so với người trẻ, chủ yếu 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, người cao tuổi có AUC cao hơn so với người trẻ là 12,5%. Tuy nhiên sự phân tích về dược động học cho thấy các bệnh nhân trong độ tuổi 16-75 tuổi không có sự khác biệt nhiều về mặt dược động học của entecavir.

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

Quy cách đóng gói:

Hộp 03 vỉ x 10 viên, nhôm - nhôm.

Hộp 10 vỉ x 10 viên, nhôm - nhôm.

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

Điều kiện bảo quản: Để ở nhiệt độ dưới 30^{0}C, tránh ẩm và ánh sáng.

Hạn dùng của thuốc: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: USP.

Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:

AGIMEXPHARM WHO-GMP

Công ty CP Dược phẩm Agimexpharm
27 Nguyễn Thái Học, P. Mỹ Bình, TP. Long Xuyên, An Giang
Cơ sở sản xuất: **Chi nhánh Công ty CP Dược phẩm Agimexpharm - Nhà máy sản xuất Dược phẩm Agimexpharm**
Đường Vũ Trọng Phụng, K. Thạnh An, P. Mỹ Thới, TP. Long Xuyên, An Giang
Tel: 0296.3857300 Fax: 0296.3857301

An Giang, ngày 29 tháng 01 năm 2021

TL. Tổng giám đốc
PTGĐ. Quản lý Chất lượng

CÔNG TY CP DƯỢC PHẨM AGIMEXPHARM

Ds. Phạm Thị Bích Thủy