

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Đề xa tầm tay trẻ em.

THUỐC ĐỘC

Thành phần công thức cho 1 viên:

Thành phần hoạt chất:

Mỗi viên AGICARVIR chứa 0,5 mg Entecavir (dưới dạng Entecavir monohydrate).

Thành phần tá dược:

Sodium Lauryl Sulfate, Lactose monohydrate, Crospovidone, Microcrystalline Cellulose 101, Povidone K64, Croscarmellose Sodium, Colloidal Silicon Dioxide, Magnesium Stearate, Hydroxypropyl methylcellulose 606, Titanium Dioxide, Talc, Polyethylene Glycol 6000, Polysorbate 80.

Dạng bào chế: Viên nén hình tam giác, bao phim màu trắng, một mặt trơn, một mặt có số 0,5.

Chỉ định:

AGICARVIR được chỉ định trong điều trị bệnh nhiễm virus viêm gan B mạn tính ở người lớn có bằng chứng về hoạt động sao chép của virus và/hoặc là có sự tăng cao kéo dài các men gan (aminotransferase trong huyết thanh (ALT hay AST) hoặc có biểu hiện bệnh về mặt tổ chức học, bao gồm cả những bệnh nhân đề kháng với lamivudine.

Cách dùng, liều dùng:

Cách dùng: Thuốc dùng đường uống.

Liều dùng:

- Liều khuyến cáo cho người lớn và trẻ vị thành niên từ 16 tuổi trở lên bị nhiễm virus viêm gan B mạn tính và chưa dùng nucleoside: Uống 0,5 mg x 1 lần/ngày.
- Liều khuyến cáo cho người lớn và trẻ vị thành niên từ 16 tuổi trở lên có tiền sử nhiễm virus viêm gan B huyết trong khi dùng lamivudine hoặc có đột biến kháng thuốc lamivudine: Uống 1 mg x 1 lần/ngày.
- Bệnh nhân nên dùng thuốc khi bụng đói (ít nhất là 2 giờ sau khi ăn và 2 giờ trước bữa ăn kế tiếp).
- Suy giảm chức năng thận: Ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận, khi uống thuốc độ thanh thải của thuốc giảm khi độ thanh thải creatinine giảm. Cần điều chỉnh liều đối với những bệnh nhân có độ thanh thải creatinine < 50 ml/phút, kể cả những bệnh nhân đang được thẩm tách máu hay thẩm phân phúc mạc liên tục ngoại trú (CAPD).

Bảng 1: Liều khuyến cáo đối với bệnh nhân suy giảm chức năng thận.

Độ thanh thải creatinine (ml/phút)	Liều thường dùng (0,5 mg)	Bệnh nhân kháng lamivudine (1 mg)
≥ 50	0,5 mg x 1 lần/ngày	1 mg x 1 lần/ngày
30 - < 50	0,5 mg mỗi 48 giờ	0,5 mg x 1 lần/ngày
10 - < 30	0,5 mg mỗi 72 giờ	0,5 mg mỗi 48 giờ
< 10 và bệnh nhân chạy thận nhân tạo (thẩm tách máu) hoặc thẩm phân phúc mạc liên tục ngoại trú (CAPD)	0,5 mg mỗi 5 - 7 ngày	0,5 mg mỗi 72 giờ

- Dùng thuốc sau giai đoạn lọc máu. Đối với liều nhỏ hơn 0,5 mg bệnh nhân nên dùng thuốc dạng dung dịch.
- Suy giảm chức năng gan: Không cần phải điều chỉnh liều lượng đối với bệnh nhân giảm chức năng gan.
- Thời gian điều trị: Thời gian điều trị tối ưu bằng AGICARVIR đối với bệnh nhân nhiễm virus viêm gan B mạn tính và mối liên hệ giữa việc điều trị với những hậu quả dài hạn như xơ gan và ung thư tế bào gan chưa được biết.
- 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.

Công dụng:

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:

- Sự trầm trọng thêm của chứng viêm gan sau khi ngưng điều trị:** Đã có báo cáo về trường hợp bệnh viêm gan B trở nên trầm trọng cấp tính trên những bệnh nhân đã ngưng điều trị bằng kháng viêm gan B, bao gồm cả điều trị với entecavir. Chức năng gan của các bệnh nhân ngưng điều trị bằng thuốc kháng viêm gan B phải được giám sát chặt chẽ về mặt lâm sàng lẫn trong phòng thí nghiệm ít nhất sau vài tháng. Nếu tình hình, có thể nên bắt đầu điều trị lại với thuốc kháng viêm gan B.
- Bệnh nhân đồng nhiễm HIV và HBV:** Entecavir chưa được lượng giá trên những bệnh nhân đồng nhiễm HIV và HBV nhưng không được điều trị hiệu quả HIV cùng lúc. Một ít kinh nghiệm lâm sàng cho thấy có tiềm năng phát triển sự đề kháng chất ức chế enzyme phiên mã ngược HIV nucleoside nếu entecavir được dùng điều trị cho người bệnh nhiễm virus viêm gan B mạn tính nhưng không được điều trị HIV. Vì thế entecavir không được khuyến cáo sử dụng điều trị cho bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HBV nhưng không đang điều trị theo liệu pháp HAART. Trước khi bắt đầu điều trị bằng entecavir, cần thiết phải thực hiện xét nghiệm kháng thể HIV có tất cả bệnh nhân. Entecavir chưa được nghiên cứu điều trị HIV và không được khuyến cáo cho chỉ định này.
- Acid lactic máu và gan to nghiêm trọng kèm nhiễm mỡ:** Đã có báo cáo về các trường hợp acid lactic máu và gan to nghiêm trọng kèm nhiễm mỡ, bao gồm những ca tử vong, khi dùng các chất tương tự nucleoside nieng lè hoặc các kháng sinh kháng virus. Phần lớn các trường hợp xảy ra ở phụ nữ. Béo phì và tiếp xúc dài hạn với nucleoside có thể là yếu tố nguy cơ. Cần đặc biệt thận trọng khi chỉ định các thuốc tương tự nucleoside cho những bệnh nhân đã biết trước có yếu tố nguy cơ bệnh gan. Điều trị bằng entecavir phải tạm ngưng khi bệnh nhân có kết quả lâm sàng và xét nghiệm nhiễm acid lactic máu hoặc nhiễm độc gan (có thể bao gồm gan to và nhiễm mỡ ngay cả khi không tăng men gan).
- Thận trọng chung:** Suy giảm chức năng thận. Việc điều chỉnh liều lượng AGICARVIR được khuyến cáo đối với các bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 50 ml/phút, kể cả các bệnh nhân được thẩm phân máu hoặc được thẩm phân phúc mạc liên tục ngoại trú (CAPD).
- Dùng cho bệnh nhi: Tính an toàn và hiệu quả của entecavir đối với bệnh nhi dưới 16 tuổi chưa được xác lập.
- Dùng cho người già: Các nghiên cứu lâm sàng về entecavir không có đủ đối tượng tuổi từ 65 trở lên để có thể xác định họ có đáp ứng khác với những đối tượng trẻ hơn hay không.
- Entecavir được thải trừ chủ yếu qua đường thận và nguy cơ ngộ độc thuốc có thể cao hơn ở những bệnh nhân suy giảm chức năng thận. Vì các bệnh nhân lớn tuổi có khả năng suy giảm chức năng thận cao hơn, phải thận trọng khi lựa chọn liều lượng và việc giám sát chức năng thận có thể hữu ích.
- Thành phần tá dược của thuốc này có lactose vì vậy không nên dùng thuốc này cho bệnh nhân bị di truyền không dung nạp galactose, bị thiếu hụt lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose.
- Thông tin dành cho bệnh nhân:** Bệnh nhân phải được chăm sóc sức khỏe và thảo luận với bác sỹ của mình về chăm sóc sức khỏe của họ thường xuyên trong khi dùng thuốc. Bệnh nhân cần được hướng dẫn nên dùng thuốc khi bụng đói (ít nhất là 2 giờ sau khi ăn và 2 giờ trước bữa ăn kế tiếp). Bệnh nhân cần được biết là bệnh gan có thể xấu đi trong một vài trường hợp nếu ngưng điều trị và bệnh nhân nên thảo luận với bác sỹ của mình về bất cứ thay đổi nào trong chế độ trị liệu. Bệnh nhân cần được cho biết là việc điều trị với AGICARVIR chưa chứng tỏ là giảm được nguy cơ lây truyền HBV cho người khác qua tiếp xúc tình dục hay lây nhiễm qua đường máu.

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

Thời kỳ có thai:

Chưa có các khảo sát thích đáng và được kiểm tra chặt chẽ nào trên phụ nữ mang thai. Thử

nghiệm trên chuột và thỏ có thai với liều uống cao hơn gấp 28 lần (chuột) và 218 lần (thỏ) liều cao nhất dùng cho người là 1 mg/ngày, không thấy có dấu hiệu độc tính lên phôi thai. Vì các khảo sát về sinh sản ở loài vật không phải luôn luôn dự báo được các đáp ứng ở người. Entecavir chỉ nên được dùng trong thời kỳ khi thật sự cần thiết và sau khi đã xem xét cẩn thận về những nguy cơ và lợi ích của thuốc.

Phụ nữ có khả năng mang thai hoặc đang sử dụng các biện pháp tránh thai nên tham khảo ý kiến bác sỹ cẩn thận trước khi điều trị với thuốc này.

Không có thông tin về độc tính trên thai nhi.

Thời kỳ cho con bú:

Người ta chưa biết được là loại thuốc này có bài tiết trong sữa hay không. Entecavir được bài tiết trong sữa của chuột cống. Các bà mẹ cần được hướng dẫn không nên cho con bú sữa mẹ khi đang dùng entecavir.

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

Thuốc có thể gây đau đầu, chóng mặt, buồn ngủ. Nên thận trọng khi lái xe và vận hành máy móc.

Tương tác, tương kỵ của thuốc:

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

Vì entecavir được thải chủ yếu qua thận nên việc dùng chung với các thuốc làm suy giảm chức năng thận hoặc các thuốc đào thải cạnh tranh với AGICARVIR ở ống thận có thể làm gia 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 fumarate không gây nên tương tác thuốc đáng kể. Hậu quả của việc dùng chung với các thuốc được đào thải qua thận khác hoặc được biết là có ảnh hưởng đến chức năng thận hiện chưa được đánh giá, do đó bệnh nhân phải được theo dõi chặt chẽ các tác động có hại của thuốc khi dùng chung với các loại thuốc này.

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:

Entecavir có thể gây nhiễm acid lactic máu, khởi đầu chậm nhưng sẽ nặng dần theo thời gian với các triệu chứng:

· Yếu cơ hoặc đau cơ.

· Tê hoặc lạnh tay chân.

· Khó thở.

· Chóng mặt, ngất, mệt mỏi hoặc rất yếu.

· Nhịp tim chậm hoặc không đều.

Entecavir cũng có thể gây các triệu chứng gan nghiêm trọng:

· Sốt nhẹ.

· Nước tiểu sẫm màu, phân có màu đất sét.

· Buồn nôn, đau dạ dày, chán ăn.

· Vàng da, vàng mắt.

· Hiệu ứng phụ ít nghiêm trọng:

· Buồn nôn nhẹ, nôn, tiêu chảy, khô miệng.

· Rụng tóc tạm thời.

· Nhức đầu.

· Đau da.

· Mất ngủ.

Quá liều và cách xử trí:

Triệu chứng: Các báo cáo về sử dụng quá liều entecavir vẫn còn hạn chế. Trên người tình nguyện khỏe mạnh liều đơn entecavir đến 40 mg hay nhiều liều đến 20 mg/ngày trong thời gian đến 14 ngày cho thấy không có sự gia tăng hiệu ứng phụ hoặc hiệu ứng phụ ngoài mong đợi. **Nếu xử trí:** Nếu quá liều xảy ra, bệnh nhân phải được giám sát các biểu hiện nào về sự nhiễm độc, và nếu cần phải áp dụng phương pháp điều trị hỗ trợ chuẩn. Sau khi dùng entecavir 1 mg liều đơn, một cuộc thẩm tách máu trong vòng 4 giờ đã loại khoảng 13% liều entecavir.

Đặc tính dược lực học:

Nhóm được lý: Thuốc kháng virus dùng toàn thân, các chất ức chế enzyme phiên mã ngược nucleoside và nucleotide.

Mã ATC: J05AF10.

Entecavir là chất đồng đẳng, một guanosine nucleoside có hoạt tính chọn lọc kháng virus viêm gan B (HBV).

Entecavir là loại thuốc viên uống thế hệ mới điều trị viêm gan siêu vi B mạn tính. Entecavir ức chế cccDNA của siêu vi B mang lại hiệu quả cao, chưa thấy có hiện tượng kháng thuốc như lamivudine, dùng hiệu quả cho bệnh nhân mới điều trị cũng như bệnh nhân có đột biến kháng thuốc.

Đặc tính dược động học:

Entecavir liều đơn và nhiều liều đã được đánh giá về mặt dược động học nơi những đối tượng khỏe mạnh và những bệnh nhân bị nhiễm viêm gan B mạn tính.

Hấp thu:

Sau khi uống nồng độ đỉnh của entecavir trong huyết tương của những đối tượng khỏe mạnh đạt được sau 0,5 đến 1,5 giờ. Ở những đối tượng dùng thuốc nhiều lần/ngày với những liều từ 0,1 mg đến 1 mg thì C_{max} và diện tích dưới đường cong nồng độ - thời gian (AUC) ở trạng thái ổn định gia tăng tỷ lệ thuận với liều dùng. Trạng thái ổn định đạt được sau 6 đến 10 ngày dùng thuốc một lần mỗi ngày với độ tích lũy khoảng gấp đôi. Với liều uống 0,5 mg, C_{max} ở trạng thái ổn định là 4,2 ng/ml và nồng độ thấp nhất trong huyết tương là 0,3 ng/ml. Với liều uống 1 mg các giá trị lần lượt là 8,2 ng/ml và 0,5 ng/ml.

Đối với bệnh nhân khỏe mạnh, sinh khả dụng của viên thuốc là 100% so với dung dịch uống. Dung dịch uống và thuốc viên có thể được dùng thay thế cho nhau.

Tác động các thức ăn đối với sự hấp thu qua đường uống. Cho uống 0,5 mg entecavir cùng với một bữa ăn chuẩn có độ béo cao (945 kcalorie, 54,6 g chất béo) hoặc một bữa ăn nhẹ (379 kcalorie, 8,2 g chất béo) dẫn đến kết quả làm chậm sự hấp thu (1,0 - 1,5 giờ khi bụng no so với 0,75 khi bụng đói) làm giảm C_{max} 44% - 46% và AUC 18% - 20%. Do đó, entecavir nên dùng khi bao tử trống (ít nhất là 2 giờ sau khi ăn và 2 giờ trước bữa ăn kế tiếp).

Phân phối:

Dựa vào bản phân tích dược động học của entecavir sau một liều uống, thể tích phân bố biểu hiện được ước tính là nhiều hơn tổng lượng nước trong cơ thể, điều này cho thấy entecavir được phân bố rộng rãi vào các mô. Trong ống nghiệm, khoảng 13% entecavir gắn kết với protein huyết thanh của người.

Chuyển hóa và thải trừ:

Không thấy chất chuyển hóa bị oxy hóa hoặc acetyl hóa trên người và chuột cống sau khi uống 14°C - entecavir. Các số lượng nhỏ chất chuyển hóa giai đoạn II (các chất liên hợp glucuronide và sulfat) đã được tìm thấy.

Entecavir không phải là một cơ chất, một chất ức chế hay tác nhân kích hoạt hệ thống enzyme cytochrome P₄₅₀ (CYP450).

Sau khi đã đạt nồng độ đỉnh, nồng độ entecavir trong huyết tương giảm theo hàm số mũ với thời gian bán thải cuối cùng là khoảng 128 - 149 giờ. Chỉ số tích lũy thuốc quan sát được khoảng gấp đôi khi dùng liều một lần/ngày, điều này cho thấy thời gian bán hủy tích lũy thực sự khoảng 24 giờ.

Entecavir được đào thải chủ yếu qua thận. Số lượng thuốc không chuyển hóa thu hồi được trong nước tiểu trong trạng thái ổn định là từ 62% đến 73% liều được uống. Độ thanh lọc thận chứng minh được vào liều được dùng và dao động từ 360 đến 471 ml/phút, điều này ám chỉ rằng entecavir đã qua trình lọc ở liều cao thận và bài tiết qua mạng lưới tiểu quản.

Quy cách đóng gói:

Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim.

Hộp 6 vỉ x 10 viên nén bao phim.

Hộp 10 vỉ x 10 viên nén bao phim.

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

Điều kiện bảo quản: Để ở nhiệt độ dưới 30°C, tránh ẩm và ánh sáng.

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

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.