

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Viên nén bao phim

TONIOS-0,5

Viên nén bao phim

TONIOS-1

THUỐC ĐỘC

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Đề xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc
Tờ thông tin sản phẩm này bao gồm hướng dẫn sử dụng cho thuốc có nhiều hàm lượng khác nhau.

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:

Mỗi viên nén bao phim TONIOS-0,5 chứa:

Thành phần dược chất:

Entecavir 0,5 mg

Thành phần tá dược: Flowlac 100, cellulose vi tinh thể M112, copovidon, crospovidon, natri starch glycolat, magnesi stearat, silicon dioxyd, HPMC E6, titan dioxyd, talc, PEG 4000, polysorbat 80, dầu thầu dầu, màu allura red, màu sunset yellow, màu black PN.


Mỗi viên nén bao phim TONIOS-1 chứa:


Thành phần dược chất:

Entecavir 1 mg

Thành phần tá dược: Flowlac 100, cellulose vi tinh thể M112, copovidon, crospovidon, natri starch glycolat, magnesi stearat, silicon dioxyd, HPMC E6, titan dioxyd, talc, PEG 4000, polysorbat 80, dầu thầu dầu.

2. DẠNG BÀO CHẾ:

TONIOS-0,5: Viên nén hình khiên, bao phim màu cam hồng, một mặt có dập logo , mặt kia trơn.

TONIOS-1: Viên nén hình khiên, bao phim màu trắng, một mặt có dập logo , mặt kia trơn.

3. CHỈ ĐỊNH:

Điều trị nhiễm virus viêm gan B (HBV) mạn tính ở người lớn với tình trạng:

- Bệnh gan còn bù và có chứng cứ về hoạt động sao chép tích cực của virus, tăng dai dẳng nồng độ alanin aminotransferase huyết thanh (ALT) và bằng chứng mô học về viêm và/hoặc xơ hóa đang hoạt động.
- Bệnh gan mất bù.

Đối với cả bệnh gan còn bù và mất bù, chỉ định này dựa vào dữ liệu thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân chưa điều trị bằng thuốc nucleosid nhiễm HBV có HBeAg dương tính và HBeAg âm tính. Đáp ứng trên những bệnh nhân viêm gan B kháng lamivudin, xem phần “Liều dùng - Cách dùng”, “Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc” và “Dược lực học”.

TONIOS-0,5/ TONIOS-1 cũng được chỉ định điều trị nhiễm HBV mạn tính ở bệnh nhi từ 2 đến 18 tuổi bị bệnh gan còn bù chưa điều trị bằng thuốc nucleosid, có chứng cứ về hoạt động sao chép tích cực của virus và tăng dai dẳng nồng độ ALT huyết thanh, hoặc bằng chứng về mô học của viêm và/hoặc xơ hóa từ trung bình đến nặng. Tùy thuộc đáp ứng mà đưa ra quyết định bắt đầu điều trị ở đối tượng trẻ em, xem phần “Liều dùng - Cách dùng”, “Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc”, “Dược lực học”.

4. CÁCH DÙNG - LIỀU DÙNG:

Liệu pháp điều trị nên được bắt đầu bởi bác sỹ có kinh nghiệm trong kiểm soát nhiễm viêm gan B mạn tính.

Liều dùng:

Bệnh gan còn bù:

Bệnh nhân chưa điều trị bằng thuốc nucleosid: Liều khuyến cáo ở người lớn là 0,5 mg một lần/ ngày, uống cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Bệnh nhân kháng lamivudin (chẳng hạn có bằng chứng về nhiễm virus huyết khi điều trị bằng lamivudin hoặc xuất hiện đột biến kháng lamivudin [LVDr]): Liều khuyến cáo ở người lớn là 1 mg x 1 lần/ ngày, uống lúc đói (ít nhất 2 giờ trước hoặc 2 giờ sau bữa ăn). Trong trường hợp xuất hiện đột biến kháng lamivudin, nên cân nhắc ưu tiên dùng phối hợp entecavir với một thuốc kháng virus khác (không kháng chéo với lamivudin hoặc entecavir) so với dùng entecavir đơn trị.

Bệnh gan mất bù:

Liều khuyến cáo cho người lớn bị bệnh gan mất bù là 1 mg x 1 lần/ ngày, phải uống lúc đói (ít nhất 2 giờ trước hoặc 2 giờ sau bữa ăn). Với bệnh nhân viêm gan B kháng lamivudin, xem phần “Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc” và “Dược lực học”.

Thời gian điều trị:

Thời gian dùng thuốc tối ưu chưa biết. Có thể cân nhắc ngừng điều trị như sau:

- Bệnh nhân trưởng thành có HBeAg dương tính, phải điều trị ít nhất đến 12 tháng sau khi đạt phản ứng chuyển đổi huyết thanh HBe (mất HBeAg và mất DNA HBV kèm theo xuất hiện kháng thể kháng HBe ở 2 lần lấy máu liên tiếp cách nhau ít nhất 3 đến 6 tháng) hoặc tới khi chuyển đổi huyết thanh HBs hoặc trong trường hợp mất hiệu quả.
- Bệnh nhân trưởng thành có HbeAg âm tính, phải điều trị ít nhất tới khi chuyển đổi huyết thanh HBs hoặc có bằng chứng về điều trị mất hiệu quả. Trong trường hợp điều trị kéo dài trên 2 năm, cần phải thường xuyên đánh giá lại để xác định tiếp tục điều trị bằng liệu pháp đã chọn có thích hợp với bệnh nhân không.

Không khuyến cáo ngưng điều trị ở bệnh nhân bệnh gan mất bù hoặc xơ gan.

Trẻ em:

Liều dùng thích hợp cho trẻ em, có thể dùng entecavir viên nén bao phim 0,5 mg hoặc entecavir dung dịch uống

Quyết định điều trị cho trẻ em cần dựa trên sự cân nhắc kỹ lưỡng về nhu cầu của từng bệnh nhân cùng với tham khảo hướng dẫn điều trị nhi khoa hiện hành, bao gồm cả thông tin giá trị của mô học cơ sở. Lợi ích của liệu pháp ức chế virus kéo dài và tiếp tục điều trị phải được cân nhắc so với nguy cơ khi điều trị kéo dài, bao gồm sự phát triển của virus viêm gan B kháng thuốc.

ALT huyết thanh nên tăng duy trì trong ít nhất 6 tháng trước khi điều trị cho trẻ có bệnh gan còn bù do nhiễm HBV mạn tính với HBeAg - dương tính và ít nhất 12 tháng ở bệnh nhân có HBeAg - âm tính.

Trẻ em có thể trọng tối thiểu 32,6 kg: Nên dùng viên nén 0,5 mg x 1 liều/ ngày hoặc 10 ml (0,5 mg) dung dịch uống, cùng hoặc không cùng với thức ăn. Với trẻ có thể trọng dưới 32,6 kg, nên chuyển sang dùng dạng dung dịch uống.

Thời gian điều trị cho trẻ em:

Thời gian điều trị tối ưu chưa rõ. Theo các hướng dẫn thực hành nhi khoa hiện hành, có thể cân nhắc ngưng điều trị trong các trường hợp sau:

- Ở trẻ có HBeAg dương tính, phải điều trị ít nhất 12 tháng sau khi đạt phản ứng chuyển đổi huyết thanh HbsAg (mất HbeAg và phát hiện kháng thể kháng Hbe trên hai lần lấy máu liên tiếp ít nhất 3 - 6 tháng) và không phát hiện DNA HBV, hoặc đến khi chuyển phản ứng huyết thanh HBs, hoặc mất tác dụng. Nên theo dõi thường xuyên nồng độ ALT huyết thanh và DNA HBV sau khi ngừng điều trị.
- Ở trẻ có HBeAg - âm tính, phải điều trị ít nhất tới khi có phản ứng chuyển đổi huyết thanh HBs hoặc có bằng chứng về mất tác dụng.

Chưa có nghiên cứu dược lực học ở đối tượng trẻ em suy gan hoặc suy thận.

Người cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều dựa vào tuổi tác. Liều dùng nên được điều

chỉnh ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận.

Giới tính và chủng tộc: Không yêu cầu điều chỉnh liều dựa vào giới tính và chủng tộc.

Suy thận: Độ thanh thải của entecavir giảm cùng với giảm độ thanh thải creatinin. Khuyến cáo điều chỉnh liều ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 50 mL/ phút, bao gồm thâm phân máu hoặc thâm phân phúc mạc liên tục ngoại trú (CAPD). Khuyến cáo giảm liều dùng hàng ngày bằng cách sử dụng dung dịch uống entecavir, chi tiết như trong bảng. Khi dung dịch uống không có sẵn, liều dùng có thể được điều chỉnh bằng cách tăng khoảng liều, được đưa ra trong bảng. Điều chỉnh liều dựa vào ngoại suy từ cơ sở dữ liệu giới hạn, độ an toàn cũng như hiệu quả điều trị chưa được đánh giá lâm sàng. Vì vậy, đáp ứng virus học nên được kiểm soát chặt chẽ.

Độ thanh thải creatinin (mL/ phút)	Liều dùng entecavir*	
	Bệnh nhân chưa điều trị bằng nucleosid	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 Thâm phân 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 dùng < 0,5 mg, khuyến cáo dùng dạng dung dịch uống entecavir.

** Trong những ngày thâm phân máu, dùng entecavir sau khi thâm phân máu.

Suy gan: Không yêu cầu điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan.

Cách dùng: Thuốc dùng đường uống.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Mẫn cảm với entecavir hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

Suy giảm chức năng thận: Khuyến cáo điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận. Điều chỉnh liều dựa trên sự ngoại suy từ cơ sở dữ liệu giới hạn, tính an toàn và hiệu quả điều trị chưa được đánh giá lâm sàng. Vì vậy, đáp ứng virus học nên được kiểm soát chặt chẽ.

Đợt kịch phát của viêm gan: Đợt cấp bùng phát ở bệnh nhân viêm gan B mạn tính khá thường gặp và đặc trưng bởi tăng ALT huyết thanh thoáng qua. Sau khi bắt đầu liệu pháp kháng virus, ALT huyết thanh có thể tăng ở một số bệnh nhân trong khi nồng độ DNA HBV huyết thanh giảm. Trong số các bệnh nhân điều trị bằng entecavir, các đợt bệnh nặng lên xuất hiện trung bình 4 - 5 tuần sau khi bắt đầu điều trị. Ở những bệnh nhân bị bệnh gan còn bù, tăng ALT huyết thanh thường không kèm tăng nồng độ bilirubin huyết thanh như bệnh gan mất bù. Những bệnh nhân với bệnh gan nặng hoặc xơ gan có thể có nguy cơ cao bị gan mất bù sau đợt cấp của suy gan, vì vậy cần kiểm soát chặt chẽ trong suốt quá trình điều trị.

Đợt cấp của viêm gan cũng được báo cáo ở những bệnh nhân ngừng điều trị viêm gan B. Đợt cấp sau quá trình điều trị thường kết hợp với tăng DNA HBV và đa số trường hợp tự khỏi. Tuy nhiên, đã có báo cáo về các đợt kịch phát nghiêm trọng bao gồm tử vong.

Trong số các bệnh nhân chưa điều trị bằng thuốc nucleosid nay được điều trị bằng entecavir, các trường hợp nặng lên xuất hiện trung bình 23 - 24 tuần sau khi ngừng điều trị và phần lớn xảy ra ở bệnh nhân có HBeAg âm tính. Cần theo dõi chức năng gan đều đặn trên cả lâm sàng và sinh hóa ít nhất 6 tháng sau ngừng điều trị viêm gan B. Nếu cần, có thể lặp lại đợt điều trị khác.

Bệnh nhân bệnh gan mất bù: Đã quan sát thấy các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng ở gan (bất kể nguyên nhân là gì) xảy ra với tỉ lệ cao hơn ở những bệnh nhân bệnh gan mất bù, đặc biệt nếu những bệnh nhân này thuộc nhóm C trong bảng phân loại Child - Turcotte - Pugh (CTP), so với tỉ lệ trong nhóm bệnh nhân bệnh gan còn bù. Ngoài ra,

những bệnh nhân bệnh gan còn bù có thể gặp rủi ro cao hơn về nhiễm toan acid lactic và các tác dụng không mong muốn đặc trưng ở thận như hội chứng gan thận. Vì vậy, nên theo dõi chặt chẽ các thông số lâm sàng và hóa sinh ở những đối tượng bệnh nhân này.

Nhiễm toan lactic và gan to nhiều kèm nhiễm mỡ: Khi dùng các thuốc tương tự nucleosid đã có báo cáo về sự xuất hiện nhiễm toan lactic (trong trường hợp không giảm oxy huyết), đôi khi tử vong, thường kèm gan to và gan nhiễm mỡ nghiêm trọng. Entecavir là một thuốc tương tự nucleosid, do đó không thể loại trừ nguy cơ này. Nên ngưng điều trị với các thuốc tương tự nucleosid khi nồng độ aminotransferase tăng nhanh, gan to tiến triển hoặc nhiễm toan chuyển hóa/ lactic không rõ nguyên nhân. Các triệu chứng tiêu hóa lành tính, như buồn nôn, nôn và đau bụng, có thể là biểu hiện của nhiễm toan lactic tiến triển. Các trường hợp nghiêm trọng, đôi khi tử vong, thường đi kèm với viêm tụy, suy gan hoặc gan nhiễm mỡ, suy thận và tăng lactat huyết thanh. Thận trọng khi kê đơn các thuốc tương tự nucleosid cho bất kỳ bệnh nhân nào (đặc biệt là phụ nữ béo phì) bị gan to, viêm gan hoặc các yếu tố nguy cơ khác đã biết về bệnh gan. Cần theo dõi chặt chẽ những bệnh nhân này. Để phân biệt giữa tăng aminotransferase do đáp ứng điều trị và tăng do có thể liên quan đến nhiễm toan lactic, bác sỹ cần đảm bảo rằng những thay đổi trên ALT có liên quan đến sự cải thiện các dấu hiệu sinh hóa khác của bệnh viêm gan B mạn tính.

Kháng thuốc và các dự phòng đặc hiệu ở bệnh nhân kháng lamivudin: Đột biến HBV polymerase mã hóa cho các thay thế kháng lamivudin có thể dẫn đến xuất hiện sự thay thế thứ cấp sau đó, bao gồm cả những yếu tố liên quan đến sự đề kháng entecavir (ETVr). Ở một tỷ lệ nhỏ bệnh nhân kháng lamivudin, đột biến thay thế ETVr trên các vùng rtT184, rtS202 hoặc rtM250 đã có tại thời điểm ban đầu. Bệnh nhân nhiễm HBV kháng lamivudin có nguy cơ kháng entecavir cao hơn so với bệnh nhân không kháng lamivudin. Xác suất tích lũy của kiểu gen kháng entecavir sau 1, 2, 3, 4 và 5 năm điều trị trong các nghiên cứu kháng lamivudin tương ứng là 6%, 15%, 36%, 47% và 51%. Đáp ứng virus học nên được kiểm soát thường xuyên ở những đối tượng kháng lamivudin và nên tiến hành các xét nghiệm thích hợp để kiểm tra sự kháng thuốc. Ở những bệnh nhân có đáp ứng tối ưu với virus sau 24 tuần điều trị bằng entecavir, có thể cân nhắc về việc thay đổi điều trị. Khi bắt đầu điều trị ở những bệnh nhân với có tiền sử HBV kháng lamivudin, sự kết hợp của entecavir với một thuốc kháng virus thứ hai (không kháng chéo với lamivudin hoặc entecavir) nên được xem xét ưu tiên hơn so với entecavir đơn trị liệu.

HBV kháng lamivudin trước đó có liên quan với tăng nguy cơ kháng entecavir sau đó bất kể mức độ bệnh gan; ở những bệnh nhân với bệnh gan mất bù, sự biến đổi về virus học có thể kèm theo các biến chứng nghiêm trọng trên lâm sàng của bệnh gan tiềm ẩn. Vì vậy, ở những bệnh nhân với cả bệnh gan mất bù và HBV kháng lamivudin, sử dụng kết hợp entecavir với một thuốc kháng virus thứ hai (không kháng chéo với lamivudin hoặc entecavir) nên được cân nhắc lựa chọn hơn liệu pháp entecavir đơn trị liệu.

Đối tượng trẻ em: Tỷ lệ đáp ứng virus học thấp hơn (HBV DNA < 50 IU/ mL) đã quan sát thấy ở bệnh nhi với HBV DNA ban đầu $\geq 8,0 \log_{10}$ IU/ mL. Entecavir chỉ nên được sử dụng ở những bệnh nhân này trừ khi lợi ích tiềm tàng lớn hơn nguy cơ ở trẻ em (như kháng thuốc). Một số bệnh nhi có thể cần theo dõi lâu dài hoặc có thể suốt đời ở bệnh viêm gan B mạn tính, nên cân nhắc đến tác động của entecavir với các lựa chọn điều trị trong tương lai.

Bệnh nhân ghép gan: Chức năng thận nên được đánh giá cẩn thận trước và trong khi điều trị bằng entecavir ở bệnh nhân ghép gan dùng cyclosporin hoặc tacrolimus.

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

Bệnh nhân đồng nhiễm virus HIV/HBV không điều trị bằng liệu pháp kháng retrovirus: Entecavir chưa được đánh giá ở bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HBV không điều trị đồng thời hiệu quả HIV. Đã có báo cáo xuất hiện kháng HIV khi dùng entecavir điều trị nhiễm virus viêm gan B mạn tính ở bệnh nhân nhiễm HIV không dùng liệu pháp kháng retrovirus hoạt tính cao (HAART). Do đó, không nên dùng entecavir cho bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HBV không dùng liệu pháp HAART. Entecavir chưa được nghiên cứu để điều trị HIV và không khuyến cáo sử dụng trong trường hợp này.

Bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HBV đang điều trị đồng thời kháng retrovirus: Entecavir được

nghiên cứu trên 68 người trưởng thành đồng nhiễm HIV/HBV dùng liệu pháp HAART chứa lamivudin. Chưa có dữ liệu về hiệu quả của entecavir ở bệnh nhân HBeAg âm tính đồng nhiễm HIV. Cơ sở dữ liệu về những bệnh nhân đồng nhiễm HIV có số lượng tế bào CD4 thấp (< 200 tế bào/ mm^3) còn hạn chế.

Chung: Bệnh nhân được khuyên rằng liệu pháp điều trị bằng entecavir chưa được chứng minh làm giảm nguy cơ lây truyền HBV và vì vậy nên duy trì các biện pháp phòng ngừa thích hợp.

Cảnh báo về tá dược:

Thuốc có chứa flowlac, bệnh nhân mắc bệnh di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc rối loạn hấp thu glucose - galactose không nên dùng thuốc này.

TONIOS-0,5 có chứa polysorbat 80, màu allura red, màu sunset yellow, màu black PN có thể gây dị ứng.

TONIOS-1 có chứa polysorbat 80 có thể gây dị ứng.

TONIOS-0,5/ TONIOS-1 có chứa dầu thầu dầu có thể gây đau bụng, tiêu chảy.

7. SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:

Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản:

Nguy cơ tiềm ẩn đối với sự phát triển của thai nhi chưa rõ, phụ nữ trong độ tuổi sinh sản nên sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả.

Phụ nữ có thai:

Chưa có đầy đủ thông tin về việc sử dụng entecavir ở phụ nữ có thai. Nghiên cứu trên động vật cho thấy độc tính sinh sản ở liều cao. Nguy cơ trên người chưa rõ. Không nên dùng thuốc trong thời kỳ mang thai trừ khi thật sự cần thiết. Chưa có thông tin về tác dụng của entecavir đối với lây truyền HBV từ mẹ sang con.

Vì vậy, nên sử dụng các can thiệp thích hợp để ngăn chặn nhiễm HBV sơ sinh.

Phụ nữ cho con bú:

Chưa rõ entecavir có bài tiết vào sữa mẹ hay không. Cơ sở dữ liệu có sẵn về độc tính trên động vật cho thấy entecavir có bài tiết vào sữa mẹ. Không thể loại trừ nguy cơ ở trẻ sơ sinh. Không nên cho con bú khi đang điều trị bằng entecavir.

Khả năng sinh sản:

Nghiên cứu về độc tính trên động vật dùng entecavir đã chỉ ra rằng không có bằng chứng về sự suy giảm chức năng sinh sản.

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

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

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC:

Tương tác:

Do entecavir được thải trừ chủ yếu qua thận, nên việc sử dụng đồng thời với các thuốc làm suy giảm chức năng thận hoặc các thuốc cạnh tranh bài tiết chủ động ở ống thận có thể làm gia tăng nồng độ trong huyết thanh của entecavir hoặc của các thuốc được dùng chung. Ngoài lamivudin, adefovir dipovoxil hoặc tenofovir disoproxil fumarat, ảnh hưởng của việc dùng đồng thời entecavir với các thuốc được thải trừ qua thận hoặc được biết là có ảnh hưởng đến chức năng thận hiện chưa được đánh giá. Bệnh nhân nên được theo dõi chặt chẽ về các tác dụng không mong muốn khi dùng đồng thời entecavir với các thuốc loại này. Không quan sát thấy tương tác dược động học giữa entecavir và lamivudin, adefovir hoặc tenofovir.

Entecavir không phải là cơ chất, không cảm ứng hoặc ức chế enzym cytochrom P450 (CYP450).

Vì vậy các tương tác thuốc trung gian với CYP3A4 hầu như không xảy ra.

Đối tượng trẻ em:

Các nghiên cứu về tương tác thuốc chỉ được tiến hành ở người trưởng thành.

Tương kỵ: Không áp dụng.

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:

a. Tóm tắt hồ sơ an toàn:

Trong các nghiên cứu lâm sàng ở bệnh nhân bệnh gan còn bù, các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất ít nhất có khả năng liên quan đến entecavir là đau đầu (9%), mệt mỏi (6%), chóng mặt (4%) và buồn nôn (3%).

Viêm gan trở thành trầm trọng trong và sau khi ngừng điều trị bằng entecavir.

b. Các tác dụng không mong muốn được liệt kê theo bảng:

Sự đánh giá về các tác dụng không mong muốn dựa trên dữ liệu giám sát sau khi đưa thuốc ra thị trường và 4 nghiên cứu lâm sàng trên 1.720 bệnh nhân nhiễm viêm gan B mạn tính và bệnh suy gan còn bù điều trị mù đôi với entecavir (n = 862) hoặc lamivudin (n = 858) trong 107 tuần. Trong những nghiên cứu này, hồ sơ an toàn, bao gồm bất thường về sinh hóa, được so sánh giữa entecavir 0,5 mg mỗi ngày (679 bệnh nhân có HbeAg dương tính hoặc âm tính chưa điều trị bằng nucleosid trong trung bình 53 tuần), entecavir 1 mg mỗi ngày (183 bệnh nhân kháng lamivudin trong trung bình 69 tuần), và lamivudin.

Các tác dụng không mong muốn được cho là ít nhất có thể liên quan tới điều trị bằng entecavir được liệt kê theo hệ cơ quan trong cơ thể. Tần suất được phân loại như sau: *Rất thường gặp* ($\geq 1/10$); *Thường gặp* ($\geq 1/100$ và $< 1/10$); *Ít gặp* ($\geq 1/1.000$ và $< 1/100$); *Hiếm gặp* ($\geq 1/10.000$ và $< 1/1.000$). Trong mỗi nhóm tần suất, các tác dụng không mong muốn được liệt kê theo mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Rối loạn hệ miễn dịch	<i>Hiếm gặp</i> : Phản ứng phản vệ
Rối loạn tâm thần	<i>Thường gặp</i> : Mất ngủ
Rối loạn hệ thần kinh	<i>Thường gặp</i> : Đau đầu, chóng mặt, buồn ngủ
Rối loạn tiêu hóa	<i>Thường gặp</i> : Nôn, tiêu chảy, buồn nôn, khó tiêu
Rối loạn gan - ống mật	<i>Thường gặp</i> : Tăng enzym transaminase
Rối loạn da và mô mềm	<i>Ít gặp</i> : Phát ban, rụng tóc
Rối loạn toàn thân và tình trạng tại vị trí dùng thuốc	<i>Thường gặp</i> : Mệt mỏi

Các trường hợp nhiễm toan acid lactic đã được báo cáo, thường kết hợp với bệnh gan còn bù hoặc một bệnh nội khoa nặng khác hoặc đang dùng một thuốc khác. Điều trị trên 48 tuần: Tiếp tục điều trị với entecavir trong thời gian trung bình 96 tuần chưa thấy bất kỳ dấu hiệu nào cảnh báo về độ an toàn.

c. Mô tả các tác dụng không mong muốn gặp phải:

Các xét nghiệm hóa sinh bất thường: Trong các nghiên cứu lâm sàng với bệnh nhân chưa điều trị bằng nucleosid, 5% có tăng ALT > 3 lần lúc bắt đầu điều trị, và < 1% có ALT tăng > 2 lần lúc bắt đầu điều trị cùng với bilirubin toàn phần > 2 lần mức cao của bình thường (ULN) và > 2 lần lúc bắt đầu điều trị. Nồng độ albumin < 2,5g/ dL xuất hiện ở < 1% bệnh nhân, nồng độ amylase > 3 lần lúc bắt đầu điều trị ở 2% bệnh nhân, nồng độ lipase > 3 lần lúc bắt đầu điều trị ở 11% bệnh nhân và tiểu cầu < 50.000/ mm³ ở < 1% bệnh nhân.

Trong các thử nghiệm lâm sàng với bệnh nhân kháng lamivudin, 4% bệnh nhân có tăng ALT > 3 lần lúc bắt đầu điều trị, và < 1% có ALT > 2 lần lúc bắt đầu điều trị cùng với bilirubin toàn phần > 2 lần mức cao của bình thường và > 2 lần lúc bắt đầu điều trị. Nồng độ amylase > 3 lần lúc bắt đầu điều trị gặp ở 2% bệnh nhân, nồng độ lipase > 3 lần lúc bắt đầu điều trị ở 18% bệnh nhân và tiểu cầu < 50.000/ mm³ ở < 1% bệnh nhân.

Đợt cấp trong quá trình điều trị: Trong các nghiên cứu ở bệnh nhân chưa điều trị bằng nucleosid, trong điều trị ALT tăng > 10 lần mức cao của bình thường và > 2 lần lúc bắt đầu điều trị gặp ở 2% bệnh nhân điều trị bằng entecavir so với 4% bệnh nhân điều trị bằng lamivudin. Trong các nghiên cứu ở bệnh nhân kháng lamivudin, trong điều trị ALT tăng > 10 lần mức cao của bình thường và > 2 lần lúc bắt đầu điều trị gặp ở 2% bệnh nhân điều trị bằng entecavir so với 11% bệnh nhân điều trị bằng lamivudin. Trong số những bệnh nhân điều trị bằng entecavir, trong điều trị ALT tăng xuất hiện trung bình từ 4 – 5 tuần, thường giảm dần khi tiếp tục điều trị, và trong phần lớn các trường hợp có sự giảm tải lượng virus

xuống $a \geq 2 \log_{10}/\text{ml}$ trước hoặc đồng thời với sự tăng ALT. Khuyến cáo kiểm tra định kỳ chức năng gan trong suốt quá trình điều trị.

Đợt cấp sau khi ngừng điều trị: Đã có báo cáo đợt cấp viêm gan ở bệnh nhân ngừng điều trị virus viêm gan B, bao gồm liệu pháp điều trị với entecavir. Trong các nghiên cứu ở các bệnh nhân chưa điều trị bằng nucleosid, 6% bệnh nhân điều trị bằng entecavir và 10% bệnh nhân điều trị bằng lamivudin có xuất hiện tăng ALT (> 10 lần mức cao của bình thường và > 2 lần giá trị tham chiếu [giá trị nhỏ nhất lúc bắt đầu điều trị hoặc giá trị cuối cùng khi kết thúc liệu]) được theo dõi trong suốt giai đoạn sau điều trị. Trong số những bệnh nhân chưa điều trị bằng nucleosid nay được điều trị bằng entecavir, tăng ALT với thời gian xuất hiện trung bình từ 23 - 24 tuần, và 86% (24/28) tăng ALT gấp ở bệnh nhân có HBeAg âm tính. Các nghiên cứu trên bệnh nhân kháng lamivudin, với số lượng bệnh nhân được theo dõi giới hạn, 11% bệnh nhân điều trị bằng entecavir và không điều trị bằng lamivudin có tăng ALT khi được theo dõi trong suốt giai đoạn sau điều trị.

d. Đối tượng trẻ em:

Dữ liệu an toàn của entecavir trên đối tượng trẻ em từ 2 đến < 18 tuổi dựa vào 2 thử nghiệm lâm sàng đang tiến hành trên các đối tượng nhiễm HBV mạn tính, một thử nghiệm được động học pha 2 (nghiên cứu 028) và một thử nghiệm pha 3 (nghiên cứu 189). Những thử nghiệm này cung cấp dữ liệu trên 195 bệnh nhân chưa điều trị bằng nucleosid có HBeAg dương tính điều trị với entecavir với thời gian trung bình 99 tuần. Các tác dụng không mong muốn quan sát thấy ở trẻ em được điều trị bằng entecavir phù hợp với những tác dụng không mong muốn quan sát được trong các thử nghiệm lâm sàng khi dùng entecavir ở người lớn.

e. Các đối tượng đặc biệt khác:

Dữ liệu ở những bệnh nhân bệnh gan còn bù: Hồ sơ an toàn của entecavir trên các bệnh nhân bệnh gan còn bù được đánh giá trong nghiên cứu so sánh ngẫu nhiên tiến hành theo kiểu nhãn mở ở những bệnh nhân được điều trị với entecavir 1 mg/ngày ($n = 102$) hoặc adefovir dipivoxil 10 mg/ngày ($n = 89$) (nghiên cứu 048). Các tác dụng không mong muốn có liên quan được lưu ý ở mục b. Các tác dụng không mong muốn được liệt kê theo bảng, bổ sung một tác dụng không mong muốn [giảm bicarbonat trong máu (2%)] quan sát thấy ở bệnh nhân điều trị bằng entecavir đến hết tuần 48. Tỷ lệ tử vong tích lũy trên nghiên cứu là 23% (23/102), và nguyên nhân tử vong thường liên quan đến gan, xuất hiện ở các đối tượng này. Tỷ lệ tích lũy trên các nghiên cứu ung thư biểu mô tế bào gan (HCC) là 12% (12/102). Các tác dụng phụ nghiêm trọng thường liên quan đến gan, với tần số tích lũy trên các nghiên cứu là 69%. Bệnh nhân có điểm số CTP lúc bắt đầu điều trị cao sẽ có nguy cơ cao phát triển các tác dụng phụ nghiêm trọng.

Các xét nghiệm sinh hóa bất thường: Cho đến hết tuần 48 ở những bệnh nhân bệnh gan mất bù điều trị bằng entecavir, không có cả tăng ALT > 10 lần mức cao của bình thường và > 2 lần lúc bắt đầu điều trị, và 1% bệnh nhân có ALT tăng > 2 lần lúc bắt đầu điều trị cùng với bilirubin toàn phần > 2 lần mức cao của bình thường và > 2 lần lúc bắt đầu điều trị. Nồng độ albumin $< 2,5\text{g/dl}$ gặp ở 30% bệnh nhân, nồng độ lipase > 3 lần lúc bắt đầu điều trị ở 10% bệnh nhân và tiểu cầu $< 50.000\text{mm}^3$ ở 20% bệnh nhân.

Dữ liệu trên các bệnh nhân đồng nhiễm với HIV: Hồ sơ an toàn của entecavir trên một số lượng giới hạn bệnh nhân đồng nhiễm HIV/HBV dùng phương pháp điều trị kháng retrovirus hoạt tính cao – bao gồm lamivudin tương tự dữ liệu an toàn ở bệnh nhân chỉ nhiễm HBV.

Giới tính/tuổi tác: Không có sự khác biệt rõ rệt về hồ sơ an toàn của entecavir phản ánh theo giới tính ($\approx 25\%$ phụ nữ trong thử nghiệm lâm sàng) hoặc tuổi tác ($\approx 5\%$ bệnh nhân trên 65 tuổi).

Hướng dẫn cách xử trí ADR:

Nói chung, các ADR nhẹ thường tự hết, không cần xử trí. Đợt viêm gan trầm trọng có thể xảy ra sau khi ngừng liệu pháp chống HBV, bao gồm cả entecavir. Đợt trầm trọng biểu hiện bằng ALT tăng vọt gấp 10 lần mức cao bình thường (ULN) và gấp 2 lần nồng độ huyết thanh lúc bắt đầu điều trị. Thời gian trung bình xuất hiện bệnh trầm trọng khoảng 23 tuần sau khi ngưng điều trị. Bệnh trầm trọng sau khi ngưng điều trị thường kết hợp với tăng

DNA của HBV và đa số tự khỏi. Phần lớn bệnh trầm trọng sau khi ngưng điều trị gặp ở người bệnh HBeAg - âm tính. Cần theo dõi gan đều đặn về lâm sàng và sinh hóa ít nhất 6 tháng sau khi ngưng điều trị. Nếu cần, có thể cho điều trị lại. Viêm gan trầm trọng lên cũng đã gặp trong khi đang điều trị HBV bằng entecavir trung bình 4 đến 5 tuần sau khi bắt đầu điều trị nhưng thường hết khi ngưng điều trị. Phải ngưng điều trị entecavir ở bất cứ người bệnh nào có biểu hiện lâm sàng hoặc xét nghiệm cho thấy có thể bị nhiễm toan lactic hoặc nhiễm độc gan nặng (như gan to nhiễm mỡ, ngay cả khi transaminase không tăng).

Thuốc có thể gây ra các tác dụng không mong muốn khác, khuyến bệnh nhân thông báo các tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc.

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Dữ liệu về quá liều được báo cáo trên bệnh nhân còn hạn chế. Các đối tượng khỏe mạnh dùng tới 20mg/ngày trong 14 ngày, và liều đơn lên đến 40mg không làm xuất hiện các tác dụng không mong muốn. Nếu xảy ra quá liều, bệnh nhân phải được theo dõi xem có biểu hiện nào về sự nhiễm độc, và nếu cần thì phải áp dụng phương pháp điều trị hỗ trợ chuẩn.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Mã ATC: J05AF10.

Nhóm dược lý: Thuốc sử dụng toàn thân kháng virus, ức chế enzym sao chép ngược nucleosid và nucleotid.

Cơ chế tác dụng: Entecavir, một chất tương tự nucleosid guanosin có hoạt tính kháng HBV polymerase, được phosphoryl hóa hiệu quả thành dạng triphosphat (TP) có hoạt tính với thời gian bán thải trong tế bào là 15 giờ. Do cạnh tranh với cơ chất tự nhiên deoxyguanosin TP, nên về mặt chức năng entecavir – TP ức chế được cả 3 hoạt tính của polymerase virus: (1) đoạn mồi của HBV polymerase, (2) sao chép ngược chuỗi DNA âm tính từ mRNA trước gen và (3) tổng hợp chuỗi dương tính của DNA HBV. Entecavir - TP có hằng số K_i đối với DNA polymerase của HBV là 0,0012 μM . Entecavir - TP là chất ức chế yếu DNA polymerase tế bào α , β và δ với giá trị K_i trong khoảng 18 - 40 μM . Thêm vào đó, nồng độ cao của entecavir không liên quan đến tác dụng không mong muốn trên γ polymerase hoặc tổng hợp DNA ty lạp thể ở tế bào HepG2 ($K_i > 160 \mu\text{M}$).

Hoạt tính kháng virus: Entecavir nồng độ 0,004 μM ức chế tổng hợp DNA HBV (giảm 50%, EC_{50}) trên tế bào HepG2 ở người được chuyển nhiễm với chủng HBV hoang dại. Giá trị trung bình EC_{50} của entecavir ở bệnh nhân nhiễm HBV kháng lamivudin (rtL180M và rtM204V) là 0,02 μM (dao động từ 0,01 - 0,059 μM). Các virus tái tổ hợp mã hóa các thay thế kháng adefovir tại một trong hai vị trí rtN236T hoặc rtA181V vẫn còn đầy đủ nhạy cảm với entecavir.

Một phân tích về hoạt động ức chế của entecavir tương phản với thông số về hóa sinh và lâm sàng của thử nghiệm HIV-1 riêng rẽ sử dụng các tế bào và điều kiện khảo sát khác nhau cho thấy giá trị EC_{50} dao động từ 0,026 đến $> 10 \mu\text{M}$; Quan sát thấy EC_{50} có giá trị thấp hơn khi giảm lượng virus sử dụng trong khảo sát. Trong nuôi cấy tế bào, entecavir được chọn lọc cho đột biến thay thế M184I ở nồng độ micromol, cho thấy áp lực ức chế của entecavir ở nồng độ cao. Các biến thể HIV có chứa thay thế M184V cho thấy sự mất tính nhạy cảm với entecavir.

Ở các thử nghiệm HBV kết hợp trong nuôi cấy tế bào, abacavir, didanosin, lamivudin, stavudin, tenofovir hoặc zidovudin không phải là chất đối kháng với hoạt tính kháng HBV của entecavir trên một khoảng rộng nồng độ. Trong các khảo sát kháng virus HIV, entecavir ở nồng độ micromol không phải là chất đối kháng với hoạt tính kháng HIV của 6 NRTI hoặc emtricitabin trong nuôi cấy tế bào.

Kháng thuốc trong nuôi cấy tế bào: Liên quan đến chủng HBV hoang dại, virus kháng lamivudin chứa thay thế tại vị trí rtM204V và rtL180M thể hiện sự giảm tính nhạy cảm với entecavir 8 lần. Sự kết hợp với đề kháng entecavir bổ sung thay thế amino acid tại rtT184, rtS202 hoặc rtM250 làm giảm tính nhạy cảm của entecavir trong nuôi cấy tế bào. Các thay thế được quan sát thấy một cách riêng biệt trên lâm sàng (rtT184A, C, F, G, I, L, M hoặc S; rtS202 C, G hoặc I; và/ hoặc rtM250I, L hoặc V) làm giảm nhạy cảm với entecavir từ 16 đến 741 lần ở chủng virus hoang dại. Các đột biến thay thế kháng entecavir ở các vị trí đơn

độc rtT184, rtS202 và rtM250 chỉ có ảnh hưởng trung bình đến sự nhạy cảm với entecavir và không quan sát thấy khi không có đột biến kháng lamivudin ở trên 1000 bệnh nhân được điều trị bằng lamivudin trước đó. Kháng thuốc xảy ra do ức chế liên kết ảnh hưởng tới enzym sao chép ngược HBV và kháng HBV thể hiện sự giảm khả năng sao chép trong nuôi cấy tế bào.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Hấp thu: Entecavir được hấp thu nhanh và đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương trong vòng 0,5 - 1,5 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối chưa được xác định. Dựa vào lượng thuốc thải trừ qua thận ở dạng chưa chuyển hóa, sinh khả dụng được ước tính ít nhất là 70%. Sau khi dùng liều đơn từ 0,1 - 1 mg có một mức liều làm tăng tương ứng C_{max} và AUC. Trạng thái ổn định đạt được từ 6 đến 10 ngày dùng thuốc một lần mỗi ngày với độ tích lũy khoảng gấp đôi. Ở trạng thái ổn định C_{max} và C_{min} tương ứng là 4,2 và 0,3 ng/nl với mức liều 0,5 mg; 8,2 và 0,5 ng/ mL với mức liều 1 mg. Ở đối tượng khỏe mạnh sinh khả dụng viên nén tương đương với sinh khả dụng dung dịch uống, vì vậy, cả hai dạng có thể sử dụng thay thế cho nhau.

Khi uống entecavir 0,5 mg với một bữa ăn bình thường có độ béo cao (945 kcal, 54,6 g chất béo) hoặc một bữa ăn nhẹ (379 kcal, 8,2g chất béo) dẫn đến kết quả làm chậm sự hấp thu (1 - 1,5 giờ khi bụng no so với 0,75 giờ khi bụng đói), làm giảm 44 - 46% C_{max} , và giảm 18 - 20% AUC. C_{max} và AUC ở mức thấp hơn khi dùng chung với thức ăn được xem như không liên quan đến lâm sàng ở bệnh nhân chưa điều trị bằng nucleosid nhưng có thể ảnh hưởng đến hiệu quả ở bệnh nhân kháng lamivudin.

Phân bố: Ước tính thể tích phân bố của entecavir vượt quá lượng nước toàn cơ thể. Trên *in vitro*, khoảng 13% entecavir gắn vào protein huyết thanh.

Chuyển hóa: Entecavir không phải là một cơ chất, không ức chế hoặc cảm ứng hệ enzym CYP450. Không thấy chất chuyển hóa dạng oxy hóa hoặc acetyl hóa ở người sau khi uống ^{14}C -entecavir và đã quan sát thấy một lượng nhỏ các chất chuyển hóa pha II, liên hợp glucuronid và sulfat.

Thải trừ: Entecavir được thải trừ chủ yếu qua thận với lượng thuốc không chuyển hóa thu hồi được trong nước tiểu ở trạng thái ổn định khoảng 75% liều dùng. Thanh thải bởi thận không phụ thuộc liều dùng và dao động từ 360 - 471 mL/ phút, điều này cho thấy entecavir đã qua cả hai quá trình lọc cầu thận và phân tiết tiểu quản. Sau khi đạt nồng độ đỉnh, nồng độ entecavir huyết tương giảm theo lũy thừa với thời gian bán thải cuối cùng \approx 128 - 149 giờ. Chỉ số tích lũy thuốc quan sát được là gần gấp đôi khi dùng liều một lần mỗi ngày, điều này cho thấy thời gian bán thải tích lũy thực sự là khoảng 24 giờ.

Dược động học trên đối tượng đặc biệt:

Bệnh nhân 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.

Bệnh nhân suy thận: Độ thanh thải entecavir giảm cùng với giảm độ thanh thải creatinin. Một lần thẩm phân máu trong 4 giờ loại bỏ 13% liều dùng, và 0,3% bị loại bỏ bởi thẩm tách phúc mạc liên tục ngoại trú (CAPD). Dược động học của entecavir sau khi dùng liều đơn 1mg ở bệnh nhân (không bị nhiễm viêm gan B mạn tính) được đưa ra ở bảng bên dưới:

	Độ thanh thải creatinin lúc bắt đầu điều trị (mL/ phút)				Nặng Kiểm soát bằng thẩm phân máu (n = 6)	Nặng Kiểm soát bằng CAPD (n = 4)
	Không suy thận > 80 (n = 6)	Nhẹ > 50; ≤ 80 (n = 6)	Trung bình 30 - 50 (n = 6)	Nặng 20 - < 30 (n = 6)		
C_{max} (ng/ mL) (CV%)	8,1 (30,7)	10,4 (37,2)	10,5 (22,7)	15,3 (33,8)	15,4 (56,4)	16,6 (29,7)
AUC _(0-T) (ng.h/ mL) (CV)	27,9 (25,6)	51,5 (22,8)	69,5 (22,7)	145,7 (31,5)	233,9 (28,4)	221,8 (11,6)

Độ thanh thải (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) SD	588,1 (153,7)	309,2 (62,6)	226,3 (60,1)	100,6 (29,1)	50,6 (16,5)	35,7 (19,6)

Bệnh nhân sau ghép gan: Nồng độ entecavir ở bệnh nhân ghép gan nhiễm HBV đang dùng một liều cố định cyclosporin A hoặc tacrolimus (n = 9) gấp khoảng 2 lần ở người khỏe mạnh với chức năng thận bình thường. Thay đổi chức năng thận góp phần làm tăng nồng độ 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 thể trọng. Sau khi điều chỉnh sự khác biệt về độ thanh thải creatinin và trọng lượng cơ thể, không có sự khác biệt về nồng độ thuốc giữa nam và nữ.

Người cao tuổi: Ảnh hưởng của độ tuổi với dược động học của entecavir đã được đánh giá so sánh giữa các đối tượng có độ tuổi dao động từ 65 - 83 (độ tuổi trung bình ở nữ giới là 69, nam giới là 74) với đối tượng có độ tuổi dao động từ 20 - 40 (độ tuổi trung bình ở nữ giới là 29, nam giới là 25). AUC ở người cao tuổi cao hơn 29% so với người trẻ tuổi, chủ yếu là do sự khác biệt về chức năng thận và thể trọng. Sau khi điều chỉnh sự khác biệt về độ thanh thải creatinin và thể trọng, AUC ở người cao tuổi cao hơn 12,5% so với người trẻ tuổi. Các phân tích dược động học dân số ở bệnh nhân có độ tuổi dao động từ 16 - 75 không xác định tuổi có ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của entecavir.

Chủng tộc: Phân tích dược động học dân số cho thấy chủng tộc có ảnh hưởng không đáng kể đến dược động học của entecavir. Tuy nhiên kết luận chỉ được đưa ra trên nhóm người da trắng và châu Á do có quá ít đối tượng ở các nhóm khác.

Đối tượng trẻ em: Dược động học của entecavir ở trạng thái ổn định được đánh giá (nghiên cứu 028) trên các đối tượng trẻ em từ 2 tuổi đến dưới 18 tuổi bị bệnh gan còn bù bao gồm 24 trẻ chưa điều trị bằng nucleosid và 19 trẻ đã dùng lamivudin có HBeAg - dương tính. Nồng độ entecavir trên những bệnh nhân chưa điều trị nucleosid dùng một liều entecavir 0,015 mg/ kg đến liều tối đa 0,5 mg mỗi ngày cũng đạt nồng độ tương tự như ở bệnh nhân trưởng thành dùng liều 0,5 mg mỗi ngày. C_{max} , $AUC_{(0-24)}$ và C_{min} ở những đối tượng này tương ứng là 6,31 ng/ mL, 18,33 ng.h/ mL và 0,28 ng/ mL.

Nồng độ entecavir trong số những bệnh nhân đã dùng lamivudin dùng một liều entecavir 0,03 mg/ kg tới mức liều tối đa là 1,0 mg mỗi ngày cũng đạt nồng độ tương tự như ở người trưởng thành dùng liều 1,0 mg mỗi ngày. C_{max} , $AUC_{(0-24)}$, và C_{min} ở những đối tượng này tương ứng là 14,48ng/ mL, 35,58 ng.h/ mL và 0,47 ng/ mL.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

TONIOS-0,5: Hộp 4 vỉ x 7 viên.

TONIOS-1: Hộp 4 vỉ x 7 viên.

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

Điều kiện bảo quản: Giữ thuốc trong bao bì gốc của nhà sản xuất, đậy kín.

Đề thuốc nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C và ngoài tầm với của trẻ em. Không vớt thuốc vào nước thải hoặc sọt rác gia đình. Hướng dẫn bệnh nhân cách bỏ hộp thuốc không sử dụng nữa. Tất cả các biện pháp này nhằm bảo vệ môi trường.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.

16. TÊN, ĐỊA CHỈ VÀ BIỂU TƯỢNG CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT:

Sản xuất tại:



DAVIPHARM

**CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM ĐẠT VI PHÚ
(DAVIPHARM)**

Lô M7A, Đường D17, Khu Công nghiệp Mỹ Phước 1, Phường Thới Hòa, Thị xã Bến Cát,
Tỉnh Bình Dương, Việt Nam
Tel: 0274.3567.687 Fax: 0274.3567.688

17. NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT LẠI NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC: 16/06/2020

Tên sản phẩm:	TONIOS-0,5 TONIOS-1
Mã số toa:	0284.T1 (Mã TONIOS-0,5)
Kiểm soát sửa đổi:	- Chuyển file in theo hồ sơ đăng ký đã được cấp SĐK (CV 274/QLD-ĐK ngày 15/06/2020)
Ngày chuyển:	16/06/2020
Nhân viên thiết kế:	