

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 27/12/2013

The 1st choice of HBV Resistance

Adefovir dipivoxil 10mg

GOMRUSA[®] Tab.

Rx Drug prescription

GOMRUSA[®] Tab.

Adefovir dipivoxil 10mg

The 1st choice of HBV Resistance

30 Tabs.

DAEWOONG
BIO INCORPORATED
54-7, Singeonji-Dong, Anseong-Si,
Gyeonggi-Do, 456-370, Korea

[COMPOSITION] Each tablet contain:
Adefovir dipivoxil 10mg
[DOSAGE FORM] Tablet
[INDICATION, DOSAGE & ADMINISTRATION, CONTRA-INDICATION, PRECAUTION, SIDE EFFECT AND FURTHER INFORMATION] Please refer to the inside insert paper
[PACKAGE] 30 tablets /Bottle/Box
[STORAGE] Preserve in tight container at below 30°C
[SPECIFICATION] In-House
"Keep out of reach of children
Read insert paper carefully before use"

SBK (VISA NO.):
SỐ LÔ SX (LOT NO.):
NSX (MFG.):
HD (EXP.):

Manufacturer:
DAEWOONG
BIO INCORPORATED
54-7, Singeonji-Dong, Anseong-Si,
Gyeonggi-Do, 456-370, Korea

Rx Drug prescription

GOMRUSA[®] Tab.

Adefovir dipivoxil 10mg

The 1st choice of HBV Resistance

30 Tabs.

DAEWOONG
BIO INCORPORATED
54-7, Singeonji-Dong, Anseong-Si,
Gyeonggi-Do, 456-370, Korea

GOMRUSA[®] Tab.

Adefovir dipivoxil 10mg

Rx Thuốc kê đơn

Viên nén

GOMRUSA
Adefovir dipivoxil 10mg

[THÀNH PHẦN] Mỗi viên có chứa:
Adefovir dipivoxil 10mg
[DẠNG BẢO CHẾ] Viên nén
[CHỈ ĐỊNH, CÁCH DÙNG, CHỐNG CHỈ ĐỊNH, THẬN TRỌNG, TÁC DỤNG PHỤ VÀ CÁC THÔNG TIN KHÁC] Xin xem tờ hướng dẫn sử dụng.
[ĐÓNG GÓI] 30 viên /Chai / Hộp
[BẢO QUẢN] Bảo quản trong bao bì kín ở nhiệt độ dưới 30°C
[TIÊU CHUẨN] Tiêu chuẩn nhà sản xuất
"Tránh xa tầm tay trẻ em
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng"

Nhà sản xuất:
DAEWOONG
BIO INCORPORATED
54-7, Singeonji-Dong, Anseong-Si,
Gyeonggi-Do, 456-370, Hàn Quốc
Nhà nhập khẩu:

GOMRUSA[®] Tab.

Adefovir dipivoxil 10mg

30 Tabs.

[Composition] Each tablet contains:
Adefovir dipivoxil 10mg
[Storage] Preserve in tight container at below 30°C

LOT No.:
EXP. Date:





Rx Thuốc kê đơn

Viên nén GOMRUSA

Adefovir dipivoxil dipivoxil 10mg



[THÀNH PHẦN] Mỗi viên có chứa:

Adefovir dipivoxil 10mg

Tá dược: Cellulose, tinh bột tiền gelatin hóa, Croscarmellose sodium, Colloidal silicon dioxide, magnesium stearate

[MÔ TẢ] Viên nén hình tròn màu trắng hoặc màu xám nhạt; một mặt có khắc ký tự "Đ", mặt còn lại có khắc chữ "AF"

[CHỈ ĐỊNH]

Điều trị viêm gan B thể hoạt động mạn tính ở người bệnh có bằng chứng về sự nhân lên của virus viêm gan B và bằng chứng tăng liên tục aminotransferase huyết thanh (ALT hoặc AST) hoặc có bệnh mô học tiến triển.

Chỉ định này dựa trên đáp ứng về mô học, virus học, sinh hóa và huyết thanh ở bệnh nhân viêm gan B mạn tính có HBeAg+ và HBeAg- với chức năng gan còn bù và ở người lớn có bằng chứng lâm sàng nhiễm virus viêm gan B để kháng lamivudin với chức năng gan còn bù hoặc mất bù.

[LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG]

1. Người lớn: liều đề nghị 10mg, ngày 1 lần

2. Bệnh nhân suy thận

Thay đổi khoảng cách liều ở bệnh nhân suy thận tùy vào hệ số thanh thải creatinin dưới 50ml/phút theo phác đồ sau:

Bảng hướng dẫn điều chỉnh khoảng cách liều ở bệnh nhân suy thận

Độ thanh thải Creatinine (mL/phút)	Liều khuyến nghị (mg)	Khoảng cách liều (giờ)
≥ 50	10	Mỗi 24 giờ
20-49	10	Mỗi 48 giờ
10-19	10	Mỗi 72 giờ
Bệnh nhân thẩm phân máu	10	Mỗi 7 ngày sau thẩm phân

Được động học của Adefovir dipivoxil chưa được đánh giá ở bệnh nhân không thẩm phân máu có hệ số thanh thải creatinin dưới 10 ml/phút. Vì thế chưa có liều khuyến dùng cho những bệnh nhân này.

[CHỐNG CHỈ ĐỊNH]

Bệnh nhân quá mẫn với Adefovir dipivoxil hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

[THẬN TRỌNG]

1) Không dùng thuốc quá liều chỉ định

2) Sự trầm trọng thêm bệnh viêm gan đã xảy ra sau khi ngưng điều trị bằng Adefovir dipivoxil

- Bệnh nhân ngưng điều trị thuốc chống viêm gan B bao gồm cả thuốc Adefovir dipivoxil gặp phải mức độ viêm gan trầm trọng hơn đã được ghi nhận. Do đó, cần theo dõi chặt chẽ định kỳ chức năng gan trong suốt một thời gian sau khi ngưng dùng Adefovir dipivoxil.

- Các thử nghiệm lâm sàng trên thuốc này cho thấy, sự trầm trọng thêm bệnh viêm gan (ALT tăng gấp 10 lần giới hạn trên của mức bình thường) xảy ra ở 25% bệnh nhân sau khi ngưng điều trị Adefovir dipivoxil. Hầu hết trường hợp này xảy ra trong thời gian 12 tuần sau khi ngưng thuốc.

- Bệnh nhân mắc bệnh gan tiến triển hoặc xơ gan nên được theo dõi chặt chẽ trong thời gian đầu điều trị.

- Ở bệnh nhân nhiễm HIV, việc xảy ra nhiễm toan lactic (mất oxy trong máu), có thể gây tử vong, thường liên quan đến chứng gan to hoặc gan nhiễm mỡ mức độ nặng đã được ghi nhận khi phối hợp với các thuốc tương tự nucleoside. Ngưng điều trị thuốc tương tự nucleoside khi nhận thấy mức aminotransferase tăng nhanh, gan to tiến triển hoặc nhiễm toan lactic chuyển hóa không rõ nguyên nhân. Theo dõi thận trọng khi dùng thuốc tương tự nucleoside cho bệnh nhân bị gan to hoặc các yếu tố nguy cơ khác gây bệnh gan, đặc biệt ở phụ nữ béo phì.

3) Độc tính trên thận

- Trong khi nguy cơ suy thận ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường là thấp, thì đây lại là điều đặc biệt quan trọng ở

những bệnh nhân có nguy cơ hoặc đang bị rối loạn chức năng thận hoặc đang dùng các thuốc gây độc thận như cyclosporine, tacrolimus, aminoglycosides, vancomycin, thuốc kháng viêm không steroid. Do đó, cần đo hệ số thanh thải creatinin trước khi bắt đầu điều trị Adefovir dipivoxil.

- Bệnh nhân dùng Adefovir dipivoxil nên được kiểm tra chức năng thận trong thời gian điều trị, đặc biệt ở bệnh nhân suy thận, có tiền sử suy thận, hoặc những nguy cơ khác làm suy giảm chức năng thận. Kiểm tra định kỳ creatinin huyết thanh và những thay đổi về phosphat huyết thanh ở những bệnh nhân này. Cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận trước hoặc trong khi điều trị. Nguy cơ và lợi ích điều trị của thuốc này nên được đánh giá thận trọng trước khi ngưng dùng thuốc ở bệnh nhân bị nhiễm độc thận cấp do thuốc.

4) Đề kháng HIV

Nên kiểm tra kháng thể HIV cho mọi bệnh nhân trước khi bắt đầu điều trị với Adefovir dipivoxil. Việc dùng Adefovir dipivoxil để điều trị nhiễm HBV mãn tính cho những bệnh nhân bị nhiễm HIV chưa được phát hiện hoặc chưa được điều trị có thể dẫn đến sự đề kháng với HIV.

5) Nhiễm toan Lactic / gan to trầm trọng hoặc gan nhiễm mỡ
Nhiễm toan lactic và gan to trầm trọng cùng với gan nhiễm mỡ, bao gồm các trường hợp gây tử vong đã được ghi nhận khi dùng đơn độc thuốc tương tự nucleoside hoặc kết hợp thuốc kháng siêu virus khác (antiretrovirals).

Phần lớn các trường hợp này được ghi nhận ở phụ nữ. Béo phì và dùng thuốc nucleoside lâu dài có thể là yếu tố nguy cơ. Thận trọng khi chỉ định thuốc tương tự nucleoside cho bệnh nhân có các nguy cơ gây bệnh gan. Tuy nhiên, các trường hợp này cũng được ghi nhận ở bệnh nhân không có nguy cơ. Tạm ngưng điều trị Adefovir dipivoxil trên bệnh nhân có dấu hiệu lâm sàng hoặc xét nghiệm nhiễm toan lactic hoặc dấu hiệu độc tính gan (bao gồm gan to và gan nhiễm mỡ)

6) Thận trọng khác

- Acid privalic là sản phẩm chuyển hóa in vivo của Adefovir dipivoxil thành Adefovir, được bài tiết qua thận sau khi liên hợp với carnitine tự do trong huyết thanh. Do đó, thận trọng chỉ định thuốc cho bệnh nhân đã được biết thiếu năng carnitine (bẩm sinh). Không có dữ liệu chỉ định đồng thời Adefovir dipivoxil và các thuốc có thể làm giảm carnitine như acid valproic hoặc các hợp chất khác phóng thích acid privalic tự do. Các nghiên cứu lâm sàng chỉ định 10mg Adefovir dipivoxil mỗi ngày trong điều trị viêm gan B mạn tính, những thay đổi mức carnitine tương tự nhau giữa nhóm điều trị bằng Adefovir dipivoxil và nhóm dùng giả dược. Do đó, khi điều trị Adefovir dipivoxil, không cần thiết phải bổ sung L-carnitine thường xuyên hoặc kiểm tra mức carnitine huyết thanh.

- Không dùng kết hợp thuốc này và tenofovir hoặc các chế phẩm có chứa tenofovir như phức hợp emtricitabine và tenofovir hoặc phức hợp efavirenz, emtricitabine và tenofovir.

[PHỤ NỮ CÓ THAI, PHỤ NỮ CHO CON BÚ]

1) Phụ nữ mang thai

- Trong các nghiên cứu sinh sản, chuột cống được cho uống Adefovir dipivoxil liều 35 mg/kg/ngày (cao hơn 23 lần liều khuyến cáo ở người 10 mg/ngày) hoặc thỏ với liều 20 mg/kg/ngày (cao hơn 40 lần liều khuyến cáo ở người 10 mg/ngày), không ghi nhận độc tính trên phôi thai hoặc gây quái thai.

- Khi Adefovir dipivoxil được tiêm vào tĩnh mạch chuột cống mang thai với liều lượng gây độc cho mẹ (20 mg/kg/ngày, cao hơn 38 lần so với liều ở người), độc tính cho phôi thai và tỉ lệ dị tật thai nhi tăng (phù nề toàn thân, phần nhô ra của mắt bị kéo xuống, thoát vị rốn và bị xoắn đuôi) được phát hiện. Không có tác dụng phụ nào lên quá trình phát triển được tìm thấy khi Adefovir dipivoxil được tiêm tĩnh mạch với liều lượng 2.5 mg/kg/ngày đối với chuột cống mang thai (cao hơn 12 lần liều



ở người).

- Không có nghiên cứu đầy đủ và kiểm soát nào được thực hiện trên phụ nữ có thai. Do nghiên cứu độc tính sinh sản trên động vật thường không dự đoán được trên người, thuốc này chỉ được sử dụng khi lợi ích điều trị vượt trội nguy cơ đối với phôi thai. Không có nghiên cứu nào trên phụ nữ có thai và không có dữ liệu nào về ảnh hưởng của Adefovir dipivoxil lên sự lây truyền HBV từ mẹ sang con. Vì vậy, nên chủng ngừa cho trẻ sơ sinh để tránh sự lây truyền của HBV.

Phụ nữ trong độ tuổi sinh nở: do những nguy cơ có thể xảy ra đối với sự phát triển của bào thai là không biết được, vì vậy những phụ nữ trong độ tuổi sinh nở mà sử dụng thuốc này nên sử dụng các biện pháp tránh thai hiệu quả.

2) Phụ nữ cho con bú

Không biết là Adefovir dipivoxil có được bài tiết vào trong sữa mẹ hay không. Người mẹ được khuyến cáo là không nên cho con bú nếu đang sử dụng thuốc này.

[TƯƠNG TÁC THUỐC]

1) Do Adefovir dipivoxil được thải trừ ở thận, sử dụng đồng thời với các thuốc làm giảm chức năng thận hoặc các thuốc cạnh tranh bài tiết chủ động qua ống thận có thể làm tăng nồng độ trong huyết thanh của Adefovir dipivoxil hoặc các thuốc cùng sử dụng.

2) Không có nghiên cứu về ảnh hưởng lên chức năng thận khi dùng Adefovir dipivoxil cùng với các thuốc được bài tiết qua thận hoặc những thuốc được biết là ảnh hưởng lên chức năng thận, ngoại trừ lamivudine, trimethoprim / sulfamethoxazole, acetaminophen, ibuprofen

3) Adefovir dipivoxil không làm thay đổi dược động học của trimethoprim/sulfamethoxazole, acetaminophen, ibuprofen và lamivudine.

4) Bệnh nhân nên được kiểm soát chặt chẽ các tác dụng ngoại ý khi dùng Adefovir dipivoxil cùng với các thuốc khác được bài tiết qua thận hoặc những thuốc được biết ảnh hưởng đến chức năng thận.

5) Nhìn chung, Adefovir không ức chế enzyme CYP450. Tuy nhiên, khả năng Adefovir cảm ứng enzyme CYP450 hay không vẫn chưa được biết.

[TÁC DỤNG NGOẠI Ý]

1) Người lớn và bệnh gan còn bù

Tác dụng ngoại ý được ghi nhận ở 2 nghiên cứu mù đôi được tiến hành 48 tuần trên 522 bệnh nhân viêm gan B mạn tính và bệnh gan còn bù, trong đó 294 bệnh nhân uống Adefovir dipivoxil 10mg và 288 bệnh nhân uống giả dược.

Với việc kéo dài thời gian điều trị thêm 48 tuần nữa, 492 bệnh nhân được điều trị bằng 10mg Adefovir dipivoxil đến 92 tuần, thời gian điều trị trung bình là 48 tuần.

Phản ứng ngoại ý liệt kê dưới đây được cân nhắc là có khả năng liên quan đến việc điều trị trong 48 tuần đầu, phân loại theo hệ cơ quan và tần suất xuất hiện. Tần suất được xác định là rất phổ biến (>1/10) hoặc thường gặp (>1/100 và <1/10). Tần suất phản ứng phụ là như nhau ở nhóm dùng Adefovir dipivoxil 10mg và nhóm placebo.

Rối loạn hệ tiêu hóa

Thường gặp: đau bụng, buồn nôn, tiêu chảy, khó tiêu.

Rối loạn toàn thân và tại chỗ

Rất phổ biến: suy nhược.

Rối loạn hệ thần kinh

Thường gặp: đau đầu.

Ở những nghiên cứu này, đã quan sát thấy những bất thường về xét nghiệm xuất hiện với tần suất tương tự giữa nhóm dùng Adefovir dipivoxil 10mg và nhóm placebo. Tuy nhiên, tăng men gan, xuất hiện thường xuyên hơn ở nhóm dùng placebo. Khi điều trị kéo dài, đã gặp tăng nhẹ và vừa creatinine trong huyết thanh ở 2 trong số 429 (<1%) bệnh nhân viêm gan B mạn tính và bệnh gan còn bù được điều trị bằng Adefovir dipivoxil trung bình trong 49 tuần và tối đa là 109 tuần.

2) Bệnh gan để kháng Lamivudine trước và sau khi ghép gan. Trong một nghiên cứu mở, những bệnh nhân trước khi ghép gan (n=128) và sau khi ghép gan (n=196) với viêm gan B mạn tính và HBV để kháng Lamivudine đã được điều trị bằng Adefovir dipivoxil một lần/ngày trong 129 tuần với thời gian điều trị trung bình tương ứng là 19 và 56 tuần. Những phản ứng phụ được cho là ít khả năng xuất hiện nhất liên quan đến điều trị là:

Rối loạn tiêu hóa

Thường gặp: đau bụng, buồn nôn, tiêu chảy, khó tiêu.

Rối loạn toàn thân và tại chỗ

Rất phổ biến: suy nhược.

Rối loạn hệ thần kinh

Thường gặp: đau đầu.

Rối loạn thận và tiết niệu

Rất phổ biến: tăng creatinine.

Thường gặp: bất thường chức năng thận, suy thận.

Đã quan sát thấy thay đổi creatinine huyết thanh ở 41 trong tổng số 324 (13%) bệnh nhân. Những thay đổi này được gặp ở những bệnh nhân có nhiều nguy cơ thay đổi chức năng thận, bao gồm trường hợp sử dụng đồng thời với cyclosporin và tacrolimus, và thường ở mức độ nhẹ và vừa, mặc dù có vài trường hợp được báo cáo suy thận. Một phần trăm (3 trong tổng số 324) bệnh nhân trước và sau khi ghép gan đã ngưng dùng Adefovir dipivoxil do những biểu hiện về thận.

* Thông báo cho bác sĩ những tác dụng phụ gặp phải khi dùng thuốc.

[QUA LIỀU]

1) Sử dụng adefovir dipivoxil 250 mg và 500 mg, cao hơn 25-50 lần so với liều lượng được khuyến cáo cho điều trị HBV, mỗi ngày 1 lần cho bệnh nhân dương tính với HIV trong 14 ngày cho thấy có phản ứng phụ trên đường tiêu hóa mức độ nhẹ đến vừa.

2) Khi xảy ra quá liều, bệnh nhân phải được theo dõi dấu hiệu nhiễm độc và áp dụng các biện pháp điều trị hỗ trợ nếu cần. Có thể loại trừ Adefovir bằng thẩm phân máu: thanh thải Adefovir bằng thẩm phân máu điều chỉnh thể trọng trung bình là 104ml/phút. Chưa nghiên cứu sự thải trừ Adefovir bằng thẩm phân màng bụng.

[TÁC DỤNG CỦA THUỐC TRÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC]

Không có nghiên cứu nào về tác động của thuốc trên khả năng lái xe và vận hành máy móc được thực hiện. Tuy nhiên, dựa vào đặc tính dược lực, thuốc không có ảnh hưởng trên khả năng lái xe và vận hành máy móc.

[ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC]

Adefovir dipivoxil là tiền chất dạng uống của adefovir, một chất tương tự acyclic cleotide phosphonate của adenosine monophosphate, chất được vận chuyển vào tế bào, tại đó nó được các men biến đổi thành adefovir diphosphate, ức chế polymerase của virus bằng cách cạnh tranh liên kết trực tiếp với chất nền tự nhiên (deoxyadenosine triphosphate) và sau đó sát nhập vào DNA của virus gây kết thúc chuỗi DNA. Adefovir diphosphate ức chế chọn lọc polymerase DNA của HBV.

[ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG]

Hấp thu: Sinh khả dụng đường uống xấp xỉ 59%. Nồng độ đỉnh adefovir trong huyết thanh (C_{max}) là $18,4 \pm 6,26$ ng/mL (trung bình $\pm$ SD) xảy ra từ 0,58 và 4,00 giờ (trung bình = 1,75 giờ) liều tiếp theo. Nồng độ dưới đường cong trong huyết thanh của adefovir (AUC) là 220 ± 70 ng giờ/mL.

Phân bố: Trong thử nghiệm in vitro, độ gắn kết của Adefovir và protein trong huyết thanh hoặc trong huyết tương người # 4%, nồng độ Adefovir khoảng 0,1- 25 μ g/mL. Thể tích phân bố ở tình trạng ổn định sau khi tiêm tĩnh mạch 1,0 hoặc 3,0 mg/kg/ngày lần lượt 392 ± 75 và 325 ± 9 mL/kg.

Chuyển hoá và thải trừ: Sau khi uống thuốc, Adefovir dipivoxil nhanh chóng chuyển hoá thành Adefovir. 45% liều dùng được hồi phục dưới dạng adefovir trong đường tiểu sau 24 giờ. Adefovir được đào thải qua thận.

[ĐÓNG GÓI] 30 viên / Chai / hộp

[BẢO QUẢN]

Bảo quản trong bao bì kín ở nhiệt độ dưới 30°C.

[HẠN DÙNG]

24 tháng kể từ ngày sản xuất

[TIÊU CHUẨN] Tiêu chuẩn nhà sản xuất

"Tránh xa tầm tay trẻ em
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Thuốc này chỉ dùng theo sự kê đơn của bác sĩ"

Nhà sản xuất:

DAEWOONG
BIO INCORPORATED
54-7, Singeonji-Dong, Anseong-Si,
Gyeonggi-Do, 456-370, Hàn Quốc

TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG

ĐL... T.Ch: Văn Hạnh