

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 09/10/2018

Đề nghị cấp nháp thuốc để 10/10/18

Nhãn hộp

Tên sản phẩm: VACIVIR
Hoạt chất – hàm lượng: Valganciclovir 450 mg

vacivir
Valganciclovir 450mg

THUỐC ĐỘC
ĐỂ XA TẮM TAY TRẺ EM
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG

CÔNG TY CỔ PHẦN PYMEPHARCO
166-170 Nguyễn Huệ, Tuy Hòa, Phú Yên, Việt Nam

THÀNH PHẦN - Mỗi viên nén bao phim chứa
Valganciclovir hydrochlorid tương đương Valganciclovir 450mg
CHỈ ĐỊNH, CHỐNG CHỈ ĐỊNH, LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG
VÀ CÁC THÔNG TIN KHÁC - Xem tờ hướng dẫn sử dụng.
BẢO QUẢN - Dưới 30°C. Tránh ẩm và ánh sáng.
TIÊU CHUẨN - TCCS.

vacivir
Valganciclovir 450mg

KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN
READ THE LEAFLET CAREFULLY BEFORE USING

8 936014 586709

COMPOSITION - Each film-coated tablet contains
Valganciclovir hydrochloride equivalent to Valganciclovir 450mg
INDICATIONS, CONTRAINDICATIONS, DOSAGE, ADMINISTRATION
AND OTHER INFORMATION - Read the leaflet inside.
STORAGE - Store below 30°C. Protect from moisture and light.
SPECIFICATION - In-house.

CÔNG TY CỔ PHẦN
PYMEPHARCO
T. PHÚ YÊN - T. PHÚ HÒA

HUỖNH TẤN NAM
TỔNG GIÁM ĐỐC

Nhãn vỉ

Tên sản phẩm: VACIVIR
Hoạt chất – hàm lượng: Valganciclovir 450 mg



HUỲNH TẤN NAM
TỔNG GIÁM ĐỐC

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx

Vacivir

(Valganciclovir 450 mg)

THÀNH PHẦN: Mỗi viên nén bao phim chứa

Dược chất: Valganciclovir hydroclorid tương đương

Valganciclovir 450 mg

Tá dược: Povidon K 29-30, crospovidon, microcrystalline cellulose, stearic acid, opadry pink.

DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc kháng virus tác dụng toàn thân, ức chế enzym sự sao chép ngược nucleosid và nucleotid. Mã ATC: J05A B14.

Valganciclovir là chất este L-valyl (tiền chất) của ganciclovir, sau khi uống nhanh chóng chuyển thành ganciclovir nhờ enzym esterase ở gan và ruột. Ganciclovir là một nucleosid tổng hợp tương tự của 2'-deoxyguanosin, ức chế sự sao chép virus herpes trong *in vitro* và *in vivo*. Các virus nhạy cảm ở người bao gồm virus cự bào (HCMV), virus herpes simplex 1 và 2 (HSV-1 và HSV-2), virus herpes người -6, -7 và -8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), virus Epstein-Barr (EBV), virus Varicella zoster (VZV) và virus viêm gan B.

Ở các tế bào nhiễm virus cự bào, ganciclovir bước đầu được phosphoryl hóa thành ganciclovir monophosphat bởi enzym protein kinase pUL97 của virus. Sự phosphoryl hóa tiếp theo xảy ra nhờ enzym kinase của tế bào để tạo thành ganciclovir triphosphat. Sau này được chuyển hóa một cách từ từ bên trong tế bào. Sự chuyển hóa triphosphat đã được quan sát thấy xảy ra ở các tế bào nhiễm virus herpes simplex và virus cự bào với thời gian bán hủy tương ứng là 18 giờ và trong khoảng 6 – 24 giờ sau khi ganciclovir đi ra ngoài tế bào. Do sự phosphoryl hóa phần lớn phụ thuộc vào enzym kinase của virus, do vậy sự phosphoryl hóa của ganciclovir xảy ra chủ yếu trong các tế bào bị nhiễm virus.

Hoạt tính kìm virus của ganciclovir là do ức chế sự tổng hợp DNA của virus bởi (a) sự ức chế cạnh tranh hợp nhất của deoxyguanosin-triphosphat vào trong DNA bởi enzym polymerase của virus, và (b) sự hợp nhất của ganciclovir triphosphat vào trong DNA virus gây kết thúc chuỗi hoặc hạn chế rất nhiều khả năng kéo dài chuỗi DNA.

Hoạt tính kháng virus

Hoạt tính kháng virus *in vitro* được đo lường dựa trên IC_{50} (nồng độ ức chế 50% virus) chống virus CMV nằm trong khoảng 0,08 μ M (0,02 μ g/ml) đến 14 μ M (3,5 μ g/ml).

Hoạt tính kháng virus trên lâm sàng của valganciclovir được chứng minh trong điều trị bệnh nhân AIDS với chẩn đoán mới của viêm võng mạc CMV. Lượng virus CMV giảm từ 46% (32/69) bệnh nhân vào thời điểm bắt đầu nghiên cứu xuống còn 7% (4/55) bệnh nhân sau 4 tuần điều trị bằng valganciclovir.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Các đặc tính dược động học của valganciclovir được đánh giá ở những bệnh nhân có huyết thanh dương tính với HIV và CMV, những bệnh nhân bị AIDS và viêm võng mạc do CMV và trên bệnh nhân ghép tạng.

Hấp thu

Valganciclovir là tiền chất của ganciclovir, được hấp thu tốt ở dạ dày ruột và nhanh chóng chuyển hóa ở thành ruột và gan thành ganciclovir. Sự hiện diện của valganciclovir trong cơ thể thấp và thoáng qua. Sinh khả dụng của ganciclovir từ valganciclovir đường uống xấp xỉ 60% tương đương nhau ở tất cả các nhóm bệnh nhân nghiên cứu và mức độ tiếp xúc với ganciclovir tương tự như sau khi tiêm tĩnh mạch ganciclovir. Để so sánh, sinh khả dụng của ganciclovir sau khi uống 1000 mg ganciclovir (dưới dạng viên nang) là 6-8%.

Ảnh hưởng của thức ăn

Sự tương quan giữa liều và AUC của ganciclovir sau khi dùng valganciclovir ở khoảng liều 450 tới 2625mg được chứng minh chỉ với điều kiện sau khi ăn. Khi valganciclovir được dùng cùng với thức ăn ở liều khuyến cáo 900mg, cả hai giá trị AUC và C_{max} trung bình của ganciclovir đều tăng tương ứng khoảng 30% và 14% so với được dùng khi đói. Valganciclovir chỉ được dùng cùng với thức ăn trong các nghiên cứu lâm sàng. Mặc dầu vậy, valganciclovir vẫn được khuyến cáo nên dùng cùng với thức ăn.

Phân bố: Vì valganciclovir được thủy phân nhanh chóng thành ganciclovir nên khả năng gắn kết với protein huyết tương của valganciclovir không được xác định. Ganciclovir gắn kết với protein huyết tương khoảng 1-2% với nồng độ 0,5 và 51 μ g/ml. Thể tích phân phối của ganciclovir ở trạng thái ổn định sau khi tiêm tĩnh mạch là $0,680 \pm 0,161$ l/kg.

Chuyển hóa: Valganciclovir được thủy phân nhanh chóng thành ganciclovir, không tìm thấy chất chuyển hóa nào khác, không tìm thấy chất chuyển hóa sau khi uống ganciclovir được đánh dấu phóng xạ (liều duy nhất 1000mg) giải thích cho khoảng hơn 1-2% hoạt tính phóng xạ xuất hiện trong phân hoặc nước tiểu.

Thải trừ: Sau khi dùng valganciclovir, ganciclovir được bài tiết chủ yếu qua thận bởi sự lọc cầu thận và sự bài tiết ở ống thận. Độ thanh thải thận chiếm $81,5\% \pm 22\%$ thanh thải toàn cơ thể của ganciclovir. Thời gian bán thải của ganciclovir từ valganciclovir là $4,1 \pm 0,9$ giờ ở bệnh nhân có huyết thanh dương tính với HIV và CMV.

Dược động học ở những đối tượng đặc biệt:

Bệnh nhân bị suy thận: Chức năng thận suy giảm làm giảm độ thanh thải của ganciclovir từ valganciclovir và làm tăng tương ứng thời gian bán hủy pha cuối. Vì vậy, cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân suy thận.

Bệnh nhân đang thẩm phân máu: Với những bệnh nhân đang thẩm phân máu, liều khuyến cáo không được đưa ra. Lý do là liều dùng cho cá nhân của valganciclovir dành cho những bệnh nhân này thấp hơn hàm lượng viên thuốc 450 mg. Vì vậy, valganciclovir không được dùng cho những bệnh nhân này.

Bệnh nhân bị xơ nang: Trong một nghiên cứu dược động học giai đoạn I ở bệnh nhân ghép phổi có hoặc không có bệnh xơ nang (CF), 31 bệnh nhân (16 CF / 15 không CF) nhận valganciclovir liều 900 mg/ngày để dự phòng sau ghép. Nghiên cứu chỉ ra rằng xơ nang không ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê trên mức độ tiếp xúc trung bình toàn thân với ganciclovir ở những bệnh nhân ghép phổi. Mức độ tiếp xúc với ganciclovir ở bệnh nhân ghép phổi được so sánh trên hiệu quả trong việc ngăn ngừa các bệnh do CMV ở người được ghép các tạng khác.

CHỈ ĐỊNH

Điều trị viêm võng mạc do virus cự bào (*Cytomegalovirus*-CMV) ở những bệnh nhân người lớn có hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (AIDS).

Phòng các bệnh nhiễm do virus cự bào (CMV) trên các bệnh nhân ghép tạng có nguy cơ nhiễm CMV.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Lưu ý: Cần phải tuân thủ nghiêm ngặt liều khuyến cáo để tránh quá liều.

Valganciclovir được chuyển hóa nhanh chóng và rộng rãi thành ganciclovir sau khi uống. Liều uống valganciclovir 900 mg, 2 lần/ngày tương đương với liều tiêm tĩnh mạch ganciclovir 5 mg/kg, 2 lần/ngày.

Điều trị viêm võng mạc do virus cự bào (CMV)

Người lớn

Điều trị khởi đầu viêm võng mạc do virus cự bào (CMV)

Với những bệnh nhân bị viêm võng mạc thể hoạt động do CMV, liều khuyến cáo là 900mg (2 viên 450mg) x 2 lần/ngày trong 21 ngày và nên dùng cùng với thức ăn (nếu có thể). Liều khởi đầu kéo dài có thể làm tăng nguy cơ nhiễm độc tủy xương.

Điều trị duy trì của viêm võng mạc do virus cự bào (CMV)

Sau khi điều trị khởi đầu, hoặc ở những bệnh nhân bị viêm võng mạc do CMV thể không hoạt động, liều khuyến cáo là 900mg (2 viên 450mg) x 1 lần/ngày và nên dùng cùng với thức ăn (nếu có thể). Bệnh nhân có tình trạng viêm võng mạc xấu đi có thể dùng lại liều khởi đầu. Tuy nhiên, cần xem xét đến khả năng kháng thuốc của virus.

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của valganciclovir trong điều trị viêm võng mạc do CMV trên trẻ em chưa được thiết lập trong những nghiên cứu lâm sàng đầy đủ và có kiểm soát.

Phòng bệnh do virus cự bào trên bệnh nhân ghép tạng

Người lớn

Với những bệnh nhân ghép thận, liều khuyến cáo là 900 mg (2 viên 450mg) x 1 lần/ngày, bắt đầu trong vòng 10 ngày của ca ghép và tiếp tục cho đến 100 ngày sau khi ghép. Điều trị dự phòng có thể được tiếp tục cho đến 200 ngày sau khi ghép.

Với những bệnh nhân ghép các tạng khác thận, liều khuyến cáo là 900 mg (2 viên 450mg) x 1 lần/ngày bắt đầu dùng trong vòng 10 ngày của ca ghép cho tới 100 ngày sau khi ghép.

Nếu có thể, nên dùng thuốc cùng với thức ăn.

Trẻ em

Đối với những bệnh nhi ghép tạng, từ sơ sinh đến 1 tuổi, có nguy cơ nhiễm CMV, liều valganciclovir dùng 1 lần/ngày được tính toán dựa trên diện tích da (BSA) và độ thanh thải creatinin (ClCr) theo công thức như sau:

$$\text{Liều (mg)} = 7 \times \text{BSA} \times \text{ClCr}$$

Trong đó: $\text{BSA (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{Height (cm)} \times \text{Weight (kg)}}{3600}}$

$$\text{ClCr (ml/ phút/ 1,73 m}^2\text{)} = \frac{k \times \text{Height(cm)}}{\text{SCr(mg/dl)}}$$

Ghi chú: Height: chiều cao, Weight: cân nặng, SCr: creatinin huyết thanh.

Với k = 0,45 cho bệnh nhi < 2 tuổi, 0,55 cho bé trai tuổi từ 2 đến <13 tuổi và bé gái từ 2-16 tuổi, và 0,7 cho các bé trai từ 13 đến 16 tuổi. Tham khảo liều người lớn cho bệnh nhân > 16 tuổi.

Nếu liều tính được vượt quá 900 mg thì dùng liều tối đa là 900 mg.

Với những bệnh nhi ghép thận, nên bắt đầu dùng thuốc trong vòng 10 ngày của ca ghép và tiếp tục cho đến 200 ngày sau khi ghép.

Với những bệnh nhi ghép các tạng khác thận, nên bắt đầu dùng thuốc trong vòng 10 ngày của ca ghép cho tới 100 ngày sau khi ghép.

Liều dùng cho các đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân suy thận: Cần điều chỉnh liều theo độ thanh thải creatinin theo bảng sau:

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều khởi đầu của valganciclovir	Liều duy trì/ Liều phòng ngừa của valganciclovir
≥ 60	900 mg (2 viên), hai lần mỗi ngày	900 mg (2 viên), một lần mỗi ngày
40 – 59	450 mg (1 viên), hai lần mỗi ngày	450 mg (1 viên), một lần mỗi ngày
25 – 39	450 mg (1 viên), một lần mỗi ngày	450 mg (1 viên), hai ngày một lần
10 – 24	450 mg (1 viên), hai ngày một lần	450 mg (1 viên), một tuần hai lần
<10	Không khuyến cáo	Không khuyến cáo

Bệnh nhân đang thẩm phân máu: Với những bệnh nhân đang thẩm phân máu (độ thanh thải creatinin < 10 ml/phút): Không thể đưa ra liều khuyến cáo. Vì vậy không nên sử dụng valganciclovir ở những bệnh nhân này.

Bệnh nhân suy gan: Tính an toàn và hiệu quả của valganciclovir chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy gan.

Trẻ em: Liều dùng của bệnh nhi ghép tạng được tính trên từng cá nhân dựa vào chức năng thận cùng với chiều cao và cân nặng.

Người lớn tuổi: Tính an toàn và hiệu quả chưa được xác định ở những đối tượng bệnh nhân này.

Những bệnh nhân giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính nặng, thiếu máu, giảm tiểu cầu và giảm toàn thể huyết cầu: Xem mục “thận trọng” trước khi khởi đầu trị liệu. Nếu có sự suy giảm đáng kể số lượng tế bào máu trong suốt quá trình điều trị với valganciclovir, nên xem xét điều trị với các yếu tố tăng tạo máu và hay hoặc ngừng điều trị với valganciclovir.

CÁCH DÙNG

Valganciclovir được dùng bằng đường uống. Nên dùng thuốc cùng với thức ăn.

Thận trọng trước khi xử lý hoặc sử dụng thuốc: Không được phá vỡ hoặc nghiền nát viên thuốc. Do valganciclovir có khả năng gây quái thai và ung thư ở người, phải thận trọng khi xử lý thuốc bị vỡ. Tránh tiếp xúc trực tiếp với viên thuốc đã bị vỡ hoặc nghiền nát. Nếu bột thuốc dính vào da hoặc mắt, phải rửa kỹ với nước vô trùng hoặc nước sạch.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Bệnh nhân mẫn cảm với valganciclovir, ganciclovir hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Bệnh nhân mẫn cảm với aciclovir, valaciclovir. Do tương tự về cấu trúc hóa học nên phản ứng quá mẫn chéo giữa những thuốc này có thể xảy ra.

Bệnh nhân đang cho con bú.

THẬN TRỌNG

Trước khi bắt đầu điều trị với valganciclovir, bệnh nhân phải được thông báo về những rủi ro tiềm ẩn cho thai nhi. Trong các nghiên cứu ở động vật, ganciclovir được phát hiện là chất gây đột biến gen, quái thai, giảm sinh tinh trùng, giảm khả năng sinh sản ở nữ giới và gây ung thư. Vì vậy valganciclovir nên được cân nhắc có tính gây quái thai và ung thư tiềm tàng ở người với khả năng gây khuyết tật ở trẻ sơ sinh và gây ung thư. Cũng cần cân nhắc rằng valganciclovir có khả năng gây ức chế tạm thời hoặc vĩnh viễn sự sinh tinh trùng. Vì vậy, phụ nữ trong độ tuổi sinh sản nên áp dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trong thời gian điều trị với thuốc này. Nam giới mà bạn tình có khả năng mang thai cũng nên dùng bao cao su trong suốt quá trình điều trị và ít nhất 90 ngày sau khi ngưng thuốc.

Valganciclovir có khả năng gây ung thư và độc tính sinh sản dài hạn.

Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, thiếu máu, giảm tiểu cầu, giảm toàn thể huyết cầu, ức chế tủy xương và thiếu máu bất sản đã được ghi nhận ở bệnh nhân được điều trị với valganciclovir. Không nên bắt đầu điều trị nếu số bạch cầu trung tính dưới 500/ μ l hoặc số lượng tiểu cầu dưới 25000/ μ l hoặc hemoglobin dưới 8 g/dl.

Khi điều trị dự phòng mở rộng hơn 100 ngày nên tính đến khả năng gia tăng nguy cơ giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính.

Valganciclovir nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân đã giảm lượng huyết cầu từ trước hoặc có tiền sử giảm lượng huyết cầu liên quan đến thuốc và bệnh nhân xạ trị.

Cần theo dõi thường xuyên số lượng tế bào máu toàn phần và số lượng tiểu cầu trong quá trình điều trị. Phải tăng cường giám sát huyết học ở bệnh nhân suy thận, trẻ em và tối thiểu ở mỗi lần khám đối với bệnh nhân ở phòng ghép tạng. Ở những bệnh nhân giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, thiếu máu và / hoặc giảm tiểu cầu nghiêm trọng, nên xem xét điều trị với các yếu tố tăng tạo máu và hay hoặc ngưng điều trị với valganciclovir.

Sinh khả dụng của ganciclovir sau một liều duy nhất 900 mg valganciclovir xấp xỉ 60%, so với khoảng 6% sau một liều duy nhất 1000 mg ganciclovir (dạng viên nang). Quá liều ganciclovir có thể gây các phản ứng bất lợi đe dọa tính mạng. Do đó, bệnh nhân chuyển từ viên nang ganciclovir cần được tư vấn về nguy cơ quá liều nếu họ dùng quá số lượng viên valganciclovir được chỉ định.

Co giật đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng imipenem-cilastatin và ganciclovir. Valganciclovir không nên được sử dụng đồng thời với imipenem-cilastatin trừ khi lợi ích đạt được cao hơn nguy cơ tiềm ẩn.

Bệnh nhân được điều trị với valganciclovir và (a) didanosin, (b) thuốc ức chế tủy (ví dụ zidovudin), hoặc (c) các chất ảnh hưởng đến chức năng thận, nên được theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu của sự gia tăng độc tính.

Các nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát sử dụng valganciclovir để điều trị dự phòng các bệnh do CMV ở bệnh nhân ghép tạng, không bao gồm bệnh nhân cấy ghép phổi và ruột. Vì vậy, kinh nghiệm ở những bệnh nhân này còn hạn chế.

PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Thời kỳ mang thai: Không có dữ liệu về việc sử dụng valganciclovir ở phụ nữ mang thai. Chất chuyển hóa có hoạt tính ganciclovir, dễ dàng khuếch tán qua nhau thai người. Dựa trên cơ chế được lý của thuốc và độc tính sinh sản quan sát được trong nghiên cứu trên động vật với ganciclovir có nguy cơ lý thuyết gây quái thai ở người.

Valganciclovir không nên được sử dụng trong thời kỳ mang thai trừ khi lợi ích điều trị cho người mẹ lớn hơn nguy cơ tiềm năng gây quái thai cho trẻ.

Thời kỳ cho con bú: Không biết liệu ganciclovir có được bài tiết trong sữa mẹ hay không, nhưng không thể đánh giá thấp khả năng ganciclovir được bài tiết qua sữa mẹ và gây ra phản ứng phụ nghiêm trọng cho trẻ bú mẹ. Vì vậy, phải ngưng cho con bú.

TÁC ĐỘNG CỦA THUỐC KHI LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Các tác dụng phụ không mong muốn như: Co giật, buồn ngủ, chóng mặt, mất điều hòa vận động, và hay hoặc lú lẫn có thể xảy ra ở những bệnh nhân đang điều trị với valganciclovir và hay hoặc ganciclovir có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Các nghiên cứu về tương tác thuốc *in-vivo* của valganciclovir chưa được thực hiện. Do valganciclovir nhanh chóng được chuyển hóa thành ganciclovir, các đặc điểm tương tác thuốc của ganciclovir cũng được tính đến ở valganciclovir.

Tương tác của ganciclovir

Imipenem/cilastatin: Co giật đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng imipenem-cilastatin và ganciclovir. Valganciclovir không nên được sử dụng đồng thời với imipenem-cilastatin trừ khi lợi ích đạt được cao hơn nguy cơ tiềm ẩn.

Probenecid: Probenecid được dùng cùng với ganciclovir dạng uống làm giảm đáng kể độ thanh thải thận của ganciclovir (20%) dẫn tới làm tăng một cách đáng kể nồng độ ganciclovir (40%). Những thay đổi này phù hợp với cơ chế tương tác thuốc có liên quan đến sự bài tiết ở ống thận. Vì vậy những bệnh nhân dùng probenecid và valganciclovir nên được theo dõi chặt chẽ về độc tính của ganciclovir.

Trimethoprim: Không quan sát thấy tương tác đáng kể về dược động học khi sử dụng kết hợp valganciclovir và trimethoprim. Tuy nhiên, dùng đồng thời trimethoprim với ganciclovir có thể làm tăng nguy cơ gây suy giảm chức năng tủy xương. Do đó cần cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ khi sử dụng cùng lúc hai thuốc này.

Mycophenolat mofetil: Khi sử dụng đồng thời mycophenolat mofetil (MMF) và ganciclovir có khả năng gây giảm bạch cầu và bạch cầu trung tính. Bệnh nhân cần được theo dõi sự gia tăng độc tính.

Zidovudin: Khi zidovudin được dùng cùng với ganciclovir dạng uống, AUC của zidovudin tăng với tỷ lệ nhỏ (17%) nhưng có ý nghĩa thống kê. Nồng độ ganciclovir cũng có khuynh hướng thấp hơn khi dùng với zidovudin, mặc dù không có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, bởi vì cả zidovudin và ganciclovir có thể gây giảm bạch cầu trung tính và thiếu máu, một vài bệnh nhân có thể không dung nạp liệu pháp điều trị đồng thời với lượng đủ.

Didanosin: Nồng độ huyết tương của didanosin được ghi nhận là tăng liên tục khi dùng ganciclovir (cả đường tiêm tĩnh mạch và đường uống). Với liều ganciclovir đường uống là 3 và 6g/ngày. AUC của zidovudin tăng từ 84 - 124%. Và cũng giống như vậy, với liều tiêm tĩnh mạch 5 và 10 mg/kg/ngày, mức tăng AUC của didanosin từ 38 - 67% cũng được ghi nhận. Sự tăng này không thể giải thích bằng sự cạnh tranh bài

tiết ở ống thận, bởi vì có hiện tượng tăng tỷ lệ của didanosin được bài tiết. Sự tăng này có thể tăng có thể do tăng cả độ khả dụng sinh học và giảm chuyển hóa. Không có tác động đáng kể về mặt lâm sàng với nồng độ của ganciclovir. Tuy nhiên với hiện tượng tăng nồng độ huyết tương của didanosin do sự có mặt của ganciclovir, bệnh nhân nên được theo dõi chặt chẽ độc tính của didanosin.

Thuốc kháng retrovirus khác (bao gồm thuốc điều trị HIV, HBV / HCV): Ở nồng độ trong huyết tương hiệu quả trên lâm sàng của ganciclovir và thuốc kháng virus khác đối với sự ức chế virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV) hoặc HBV / HCV, gần như không có tác dụng hiệp đồng hoặc đối kháng về hoạt tính của một trong hai thuốc ganciclovir hoặc các thuốc kháng virus khác.

Khả năng tương tác do chuyển hóa của valganciclovir hoặc ganciclovir là thấp do thiếu sự tham gia của cytochrom P450 vào quá trình chuyển hóa của một trong hai thuốc valganciclovir hoặc ganciclovir. Ngoài ra, ganciclovir không phải là một chất nền của P-glycoprotein, cũng không ảnh hưởng đến UDP-glucuronosyltransferase (enzym UGT). Do đó tương tác do chuyển hóa và vận chuyển của valganciclovir hoặc ganciclovir với các nhóm thuốc kháng virus sau đây gần như không có:

- Thuốc ức chế non-nucleoside reverse transcriptase (NNRTI) như rilpivirin, etravirin, efavirenz.
- Thuốc ức chế protease (PI) như darunavir, boceprevir và telaprevir.
- Thuốc ức chế Entry (chất ức chế phản ứng tổng hợp và chất đối kháng CCR5 co-receptor) như enfuvirtid và maraviroc.
- Thuốc ức chế HIV integrase strand transfer inhibitor (INSTI) như raltegravir.

Vì Ganciclovir được bài tiết ở thận thông qua lọc cầu thận và bài tiết chủ động ở ống thận, sử dụng đồng thời valganciclovir với các thuốc kháng virus cùng thải trừ ở ống thận có thể làm thay đổi nồng độ trong huyết tương của valganciclovir và/hoặc các thuốc dùng chung. Một số ví dụ bao gồm thuốc ức chế nucleos(t)ide reverse transcriptase (NRTI) (bao gồm cả những người sử dụng để điều trị HBV) như lamivudin, emtricitabin, tenofovir, adefovir và entecavir. Độ thanh thải thận của ganciclovir cũng có thể bị ức chế do thuốc gây độc thận như cidofovir, foscarnet, NRTI (như tenofovir, adefovir). Sử dụng đồng thời valganciclovir với bất kỳ thuốc nào trong những thuốc này nên được xem xét chỉ khi lợi ích nhiều hơn nguy cơ tiềm ẩn.

Tương tác thuốc tiềm năng khác: Độc tính có thể được gia tăng khi valganciclovir được điều trị phối hợp với, hoặc được sử dụng ngay trước hoặc sau, các loại thuốc ức chế sự sao chép của sự phân chia nhanh chóng quần thể tế bào xảy ra trong tủy xương, tinh hoàn và các lớp phủ của da và niêm mạc đường tiêu hóa. Ví dụ về các loại thuốc là dapson, pentamidin, flucytosin, vincristin, vinblastin, adriamycin, amphotericin B, kết hợp trimethoprim / Sulpha, chất tương tự nucleosid, hydroxyurea và interferon pegylated / ribavirin (có hoặc không có boceprevir hoặc telaprevir).

Sử dụng đồng thời valganciclovir với tất cả các thuốc này nên được xem xét chỉ khi lợi ích nhiều hơn nguy cơ tiềm ẩn.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Valganciclovir là tiền chất của ganciclovir, được chuyển hóa nhanh chóng và rộng rãi thành ganciclovir sau khi uống. Vì thế mà các tác dụng không mong muốn được biết khi dùng ganciclovir có thể xảy ra với valganciclovir.

Các tác dụng không mong muốn của thuốc thường gặp nhất sau khi dùng valganciclovir ở người lớn là giảm bạch cầu, thiếu máu và tiêu chảy.

Valganciclovir có liên quan với nguy cơ cao của bệnh tiêu chảy so với ganciclovir tiêm tĩnh mạch. Ngoài ra, valganciclovir có liên quan với nguy cơ cao bị giảm bạch cầu và giảm bạch cầu trung tính so với ganciclovir đường uống.

Giảm bạch cầu trung tính nặng (ANC <500 tế bào/ml) được quan sát thấy thường xuyên hơn ở những bệnh nhân AIDS bị viêm võng mạc do CMV trải qua điều trị bằng valganciclovir so với bệnh nhân ghép tạng nhận valganciclovir.

Tần số của các tác dụng không mong muốn được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng với một trong hai thuốc valganciclovir, ganciclovir đường uống, hoặc ganciclovir tiêm tĩnh mạch được trình bày dưới đây. Các tác dụng không mong muốn được liệt kê đã được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân AIDS nhận điều trị khởi đầu hoặc duy trì viêm võng mạc do CMV, hoặc ở bệnh nhân ghép gan, thận hoặc tim để phòng ngừa các bệnh do CMV.

Tính an toàn tổng thể của valganciclovir không thay đổi khi mở rộng khoảng dự phòng lên đến 200 ngày ở bệnh nhân người lớn ghép thận có nguy cơ cao bệnh CMV (D+/R-). Giảm bạch cầu đã được báo cáo với tỷ lệ cao hơn một chút ở nhóm 200 ngày trong khi tỷ lệ giảm bạch cầu, thiếu máu và giảm tiểu cầu là giống nhau ở 2 nhóm. Tác dụng không mong muốn trên hệ cơ quan theo tần suất được xác định như sau: rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/100$); ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1000$).

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng

Thường gặp: Candida miệng, nhiễm trùng (nhiễm trùng huyết, nhiễm virus huyết), viêm mô tế bào, nhiễm trùng đường tiết niệu.

Rối loạn máu và hệ bạch huyết

Rất thường gặp: Giảm bạch cầu trung tính nặng, thiếu máu.

Thường gặp: Thiếu máu nặng, giảm tiểu cầu nặng, giảm bạch cầu nặng, giảm toàn thể huyết cầu nặng.

Ít gặp: suy tủy xương.

Hiếm gặp: Thiếu máu bất sản

Rối loạn hệ miễn dịch

Ít gặp: Phản ứng phản vệ.

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng

Thường gặp: Giảm thèm ăn, chán ăn.

Rối loạn tâm thần

Thường gặp: Trầm cảm, lo lắng, lú lẫn, suy nghĩ bất thường.

Ít gặp: Kích động, rối loạn tâm thần, ảo giác.

Rối loạn hệ thần kinh trung ương

Thường gặp: Đau đầu, mất ngủ, loạn vị giác, giảm xúc giác, dị cảm, bệnh thần kinh ngoại biên, chóng mặt, co giật

Ít gặp: Run.

Rối loạn mắt

Thường gặp: Phù hoàng điểm, bong võng mạc, bệnh ruồi bay, đau mắt.

Ít gặp: Rối loạn thị giác, viêm kết mạc.

Rối loạn tai và mê đạo

Thường gặp: Đau tai.

Ít gặp: Điếc.

Rối loạn tim

Ít gặp: Loạn nhịp tim.

Rối loạn mạch

Ít gặp: Hạ huyết áp.

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất

Rất thường gặp: Khó thở.

Ít gặp: Ho.

Rối loạn tiêu hóa

Rất thường gặp: Tiêu chảy

Thường gặp: Buồn nôn, nôn, đau bụng, đau bụng trên, khó tiêu, táo bón, đầy hơi, nuốt khó.

Ít gặp: Chuồng bụng, loét miệng, viêm tụy

Rối loạn gan mật

Thường gặp: Bất thường chức năng gan nặng, tăng phosphatase kiềm huyết, tăng aspartate aminotransferase.

Ít gặp: Tăng alanine aminotransferase.

Rối loạn da và mô mềm

Thường gặp: Viêm da, đỏ mẩn, ngứa.

Ít gặp: Rụng tóc, nổi mề đay, da khô.

Rối loạn cơ xương, mô liên kết và xương

Thường gặp: Đau lưng, đau cơ, đau khớp, co thắt cơ.

Rối loạn cơ quan sinh sản và tuyến vú

Ít gặp: Vô sinh nam.

Rối loạn chung

Thường gặp: Mệt mỏi, sốt, ớn lạnh, đau, đau ngực, mệt mỏi, suy nhược.

Nghi ngờ

Thường gặp: Giảm cân, tăng creatinin huyết.

Ghi chú:

Giảm tiểu cầu nặng có thể liên quan với xuất huyết đe dọa tính mạng.

Bong vồng mạc chỉ được báo cáo ở những bệnh nhân AIDS được điều trị bằng valganciclovir cho viêm vồng mạc do CMV.

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

Hướng dẫn cách xử trí tác dụng không mong muốn (ADR)

Các tác dụng không mong muốn ở máu có thể hồi phục ở một số bệnh nhân khi ngừng điều trị hoặc giảm liều. Do vậy, cần kiểm tra công thức máu thường xuyên trong khi dùng thuốc, ngừng thuốc hoặc giảm liều nếu thấy có dấu hiệu bị ảnh hưởng. Công thức máu có thể trở lại bình thường sau 3 – 7 ngày.

Có thể dùng các tác nhân kích thích tạo máu cùng với valganciclovir để hạn chế độc tính với máu.

Kiểm tra mắt định kỳ trong khi dùng thuốc.

Điều trị triệu chứng với các tác dụng không mong muốn và hỗ trợ.

Thăm phân máu và truyền dịch có thể giảm nồng độ thuốc trong máu.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Một người trưởng tử vong do suy tủy nặng (bất sản tủy) sau một vài ngày dùng thuốc với liều ít nhất gấp 10 lần liều khuyến cáo dành cho bệnh nhân suy thận (giảm độ thanh thải creatinin). Cần lưu ý rằng dùng quá liều valganciclovir cũng có thể làm tăng độc tính ở thận.

Thăm phân máu và cân bằng nước có thể có ích trong việc giảm nồng độ thuốc trong huyết tương của bệnh nhân dùng quá liều valganciclovir.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

BẢO QUẢN: Dưới 30°C. Tránh ẩm và ánh sáng.

TIÊU CHUẨN: TCCS.

TRÌNH BÀY: Hộp 01 vỉ, vỉ 10 viên.

THUỐC ĐỘC

Thuốc bán theo đơn. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ. Để xa tầm tay của trẻ em.

Ngày xem xét sửa đổi, cập nhật hướng dẫn sử dụng: 15/05/2018

CÔNG TY CỔ PHẦN PYMEPHARCO

166 - 170 Nguyễn Huệ, Tuy Hòa, Phú Yên, Việt Nam



HUYỀN TẤN NAM
TỔNG GIÁM ĐỐC