

353/188





**DAVI**  
PHARM CO., LTD

**VIRZAF**

Box size: 100 x 31 x 67 (mm)  
4 Blisters ALU-04 x 7 Tablets  
Blister size: 64 x 96 (mm)



*Dộc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.  
Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến thầy thuốc.  
Chỉ dùng thuốc này theo sự kê đơn của thầy thuốc.*

**VIRZAF**  
(Viên nén Adefovir dipivoxil 10 mg)

**THÀNH PHẦN:**

Mỗi viên nén chứa:

Adefovir dipivoxil..... 10 mg

Tá dược: Lactose monohydrat, tinh bột mì, cellulose vi tinh thể, croscarmellose natri, povidon, talc, magnesi stearat, silicic acid... viên dù 1 viên.

**Dặc tính được lực học:**

Adefovir là một thuốc kháng virus có khả năng ức chế các enzym cần thiết để virus viêm gan siêu vi B (HBV) và HIV sinh sản. Các virus như HIV và HBV sử dụng vật liệu di truyền của tế bào cơ thể để tạo thêm virus lây nhiễm cho các tế bào khác.

Adefovir can thiệp vào vòng đời của HBV để ngăn chặn sự tạo thêm virus. Adefovir gắn kết đặc hiệu với các enzym DNA polymerase, ví dụ HBV không thể xây dựng vật liệu di truyền cần thiết để tạo thêm virus và nhiễm thêm cho các tế bào khác.

**Dặc tính được động học:**

*Hấp thu:*  
Adefovir dipivoxil là tiền chất ester dipivoxiloxymethyl của adefovir. Sinh khả dụng của adefovir khi uống 10 mg adefovir dipivoxil là 59%. Ở liều dùng 10 mg adefovir dipivoxil cho bệnh nhân viêm gan siêu vi B mãn tính, nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được ( $C_{max}$ ) sau 1,75 giờ. Giá trị  $C_{max}$  và AUC là 16,7 ng/ml và 204,60 ng.giờ/ml. Tác dụng của adefovir không bị ảnh hưởng khi uống 10 mg adefovir dipivoxil trong bữa ăn. Thời gian  $t_{1/2}$  kéo dài khoảng 2 giờ.

*Phản ứng:*

Sau khi uống, adefovir được phân bố hầu hết các mô, nồng độ cao nhất là ở thận, gan và ruột. *In vitro*, adefovir gắn vào huyết tương hay protein huyết tương người ≤ 4%, với nồng độ adefovir khoảng 0,1 đến 25 µg/ml. Thể tích phân bố ở trạng thái ổn định sau khi tiêm liều 1 mg/kg/ngày là 392 ± 75 ml/kg, liều 3 mg/kg/ngày là 352 ± 9 ml/kg.

*Chuyển hóa:*

Sau khi uống, adefovir dipivoxil chuyển hóa nhanh thành adefovir. Ở nồng độ cao hơn gấp 4.000 lần nồng độ đã quan sát *in vivo*, adefovir không ức chế các enzym CYP450 sau: CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 ở người. Dựa trên các kết quả thử nghiệm *in vitro* và đường thử trừ adefovir qua thận, khả năng tương tác qua trung gian CYP450 giữa adefovir với các thuốc khác thấp.

*Thời gian:*

Adefovir được bài tiết ra nước tiểu thông qua sự phối hợp của sự lọc ở cầu thận và sự bài tiết chủ động ở ống thận. Độ thanh thải qua thận trung bình ở người có chức năng thận bình thường ( $C_{t0} > 80 \text{ ml/phút}$ ) là 221 ml/phút (172 - 314 ml/phút) và 2 lần so với bài tiết creatinin sau khi nồng độ adefovir là 10 mg/nanolit. 45% thuốc được bài tiết ra nước tiểu adefovir và 55% bài tiết qua phân.

**CHỈ ĐỊNH:**

Adefovir được chỉ định điều trị viêm gan B mãn tính ở người lớn có bằng chứng về sự nhận lên của virus hoặc đồng và có tăng lâu dài các aminotransferase trong huyết thanh hoặc có bệnh mãn tính tiến triển.

**CHÍNH CHỈ ĐỊNH:**

Viên nén adefovir có chứng chỉ định ở các bệnh nhân gan to, phân cò mỡ, bệnh acid máu do chuyển hóa và có tiền sử mòn cát với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

**LƯU Ý ĐẶC BIỆT VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG:**

Do adefovir được bài tiết qua thận, dùng VIRZAF cùng với các thuốc làm giảm chức năng thận hoặc cách tránh bài tiết qua ống thận sẽ làm tăng nồng độ huyết thanh của adefovir và/hoặc các thuốc dùng cùng lúc.

Thận trọng với các bệnh gan khác. Tình trạng tăng men gan trong máu cao và nhanh. Theo dõi chức năng thận và thận 3 tháng/lần nếu dùng thuốc kéo dài.

Đã có báo cáo bằng phát hiện viêm gan cấp tính ở bệnh nhân ngưng điều trị viêm gan B, bao gồm cả điều trị với adefovir. Phải theo dõi chức năng gan định kỳ bao gồm cả xét nghiệm và lâm sàng, theo dõi ít nhất vài tháng sau khi ngưng adefovir. Điều trị trở lại viêm gan B nếu cần thiết.

Độc tính thận từ đặc trưng bởi sự tăng chậm creatinin và giảm phốt pho trong huyết thanh là đặc tính giờ nay việc dùng liều cao hơn adefovir dipivoxil ở những bệnh nhân nhiễm HIV (60 và 120 mg/ngày) và bệnh nhân viêm gan B mãn tính (30 mg/ngày). Việc sử dụng adefovir trong thời gian dài (10 mg một lần/ngày) có thể dẫn đến độc tính thận muộn. Nguy cơ này thấp ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Tuy nhiên, điều này quan trọng đặc biệt ở những bệnh nhân có nguy cơ hoặc có rối loạn chức năng thận và bệnh nhân dùng đồng thời các thuốc độc thận như cyclosporin, tacrolimus, aminoglycosid, vancomycin và thuốc chống viêm không steroid. Nên kiểm tra creatinin tất cả các bệnh nhân trước khi bắt đầu điều trị với adefovir.

Phải theo dõi chức năng thận ở tất cả các bệnh nhân điều trị với adefovir, đặc biệt là bệnh nhân có tiền sử hoặc nguy cơ suy thận. Điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận khi bắt đầu điều trị hoặc suy thận trong thời gian điều trị. Cần nhắc căn thận nguy cơ và lợi ích khi ngưng adefovir ở bệnh nhân bị độc tính thận liên quan đến việc dùng thuốc.

**Kháng HIV:** Trước khi bắt đầu điều trị với adefovir, tất cả các bệnh nhân nên được xét nghiệm kháng thể kháng HIV. Liều phản điều trị viêm gan B (như adefovir) có khả năng chống lại HIV. Vì vậy có thể dẫn đến sự đe kháng HIV ở bệnh nhân viêm gan B mãn tính kèm theo nhiễm HIV mà không phát hiện hoặc không được điều trị. Adefovir không kháng lại HIV RNA, tuy nhiên, có ít dữ liệu về việc sử dụng adefovir để điều trị ở bệnh nhân viêm gan B mãn tính nhiễm HIV đồng thời.

Nhiều acid lactic và gan nhiễm mỡ, kể cả trường hợp tử vong, đã được báo cáo ở trường hợp sử dụng các thuốc tương tự nucleosid đơn độc hoặc phối hợp với thuốc kháng virus. Da số trường hợp xảy ra ở phụ nữ. Yếu tố nguy cơ là bệnh béo phì và sử dụng kéo dài nucleosid. Nên đặc biệt thận trọng khi sử dụng các thuốc tương tự nucleosid cho bệnh nhân có yếu tố nguy cơ bệnh gan. Tuy nhiên, cũng có báo cáo xảy ra ở bệnh nhân không có

PHÓ GÜC  
Trưởng  
Văn Thành

Được

ĐIỆP HUÝ  
BÁO CÁT  
BS Nguyễn Xuân Phượng

yếu tố nguy cơ đã biết. Ngưng điều trị adefovir ngay khi có bất kỳ dấu hiệu lâm sàng hoặc xét nghiệm nào cho thấy nhiễm acid lactic hoặc nhiễm độc gan (có thể bao gồm gan to và gan nhiễm mỡ, ngay cả trong trường hợp không tăng transaminase).

Để xa tầm tay trẻ em.

#### SỬ DỤNG CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:

Không có các nghiên cứu có kiểm soát đầy đủ ở phụ nữ có thai. Vì các nghiên cứu trên hệ sinh sản ở động vật không luôn luôn dự đoán được đáp ứng ở người, không nên dùng VIRZAF trong thai kỳ, trừ khi thật sự cần thiết và đã có sự cân nhắc cẩn thận về các nguy cơ và lợi ích của việc dùng thuốc.

Adefovir không được biết là có bài tiết vào sữa mẹ hay không. Nên hướng dẫn phụ nữ không cho con bú khi đang uống VIRZAF.

Trẻ em: Tính an toàn và hiệu quả khi sử dụng cho bệnh nhi chưa được thiết lập.

#### TÁC ĐỘNG TRÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MỘC:

Một số tác dụng không mong muốn như chóng mặt, buồn ngủ, rối loạn thi giác sẽ làm suy giảm khả năng tập trung và phản xạ. Không nên lái xe, vận hành máy móc nếu suy giảm hay các hoạt động tương tự nếu cảm thấy khả năng tập trung và phản xạ bị giảm sút.

#### TƯƠNG TÁC THUỐC, CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC:

Do adefovir được thải qua thận, dùng VIRZAF cùng với các thuốc làm giảm chức năng thận hoặc cạnh tranh bài tiết qua thận sẽ làm tăng nồng độ huyết thanh của adefovir và/hoặc các thuốc dùng cùng lúc. Khác với lamivudin, trimethoprim/sulfamethoxazole, acetaminophen và tenofovir disoproxil fumarate chưa có đánh giá về tác động trên chức năng thận khi dùng VIRZAF cùng với các thuốc được bài tiết qua thận hoặc với các thuốc tác động đến chức năng thận. Nên dõi cẩn thận các phản ứng phụ ở bệnh nhân khi dùng VIRZAF đồng thời với các thuốc được bài tiết qua thận hoặc với các thuốc có tác động đến chức năng thận. Dùng 800 mg ibuprofen 3 lần/ngày sẽ làm tăng nồng độ của adefovir lên khoảng 23%. Tăng quan trọng về mặt lâm sàng của việc tăng nồng độ adefovir chưa được biết. Adefovir không ức chế các enzym CYP450 thông thường, adefovir chưa được biết là có khả năng gây kích thích enzym CYP450 hay không. Tác dụng của adefovir trên nồng độ của cyclosporin và tacrolimus chưa được biết.

*In vivo*, adefovir dipivoxil được chuyển hóa nhanh thành adefovir. *In vivo*, ở nồng độ rất cao (trên 4.000 lần), adefovir không ức chế bất kỳ enzym thông thường nào ở người (CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 và CYP3A4). Adefovir không là chất nền cho những enzym này. Tuy nhiên, chưa biết là adefovir có gây kích thích CYP450 hay không. Dựa trên các kết quả thử nghiệm *in vitro* và đường thử trữ qua thận của adefovir, it có khả năng có tương tác qua trung gian CYP450 giữa các thuốc khác với adefovir làm chất ức chế hay chất nền.

Không nên sử dụng đồng thời adefovir và tenofovir disoproxil fumarate.  
Phải theo dõi sát bệnh nhân khi sử dụng adefovir cùng với thuốc bài tiết qua thận hoặc thuốc có ảnh hưởng đến chức năng thận.

#### TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:

Các tác dụng không mong muốn thông thường nhất là:

Suy nhược, đau đầu, đau bụng, tiêu chảy, buồn nôn, khó tiêu, đầy hơi, tăng creatinin và giảm phosphat huyết.

Rối loạn tiêu hóa: viêm tụy.

Hệ thống cơ xương và mô liên kết rối loạn: bệnh cơ, loãng xương (cả hai đều liên quan với bệnh ống luỵ giàn).

Rối loạn thận và tiết niệu: suy thận, hội chứng Fanconi, bệnh ống luỵ giàn.

Đã có báo cáo tăng nồng độ men gan và đợt kịch phát cấp tính viêm gan sau khi ngừng adefovir.

Nhiễm acid lactic: hiện nay vẫn chưa rõ ràng, có thể là do adefovir làm tăng nồng độ acid lactic và/hoặc tăng nồng độ nucleotides核苷酸) hoặc liên quan với thuốc kháng retinoid.

Thông báo cho thấy thuốc các tác dụng không mong muốn góp phần phải khi sử dụng thuốc.

#### LIỀU DÙNG - CÁCH DÙNG:

Viêm gan siêu vi B mãn tính: 1 viên/ ngày.

Được đồng-học của adefovir sau khi uống một liều đơn 10 mg đã được nghiên cứu ở bệnh nhân viêm gan siêu vi B không mạn tính bị suy chức năng gan. Không có thay đổi đáng kể về được đồng-học của adefovir ở bệnh nhân suy gan nặng hay vừa phải so với bệnh nhân không bị suy gan. Không cần thiết thay đổi liều adefovir ở bệnh nhân suy gan.

Bệnh nhân suy thận:

- Độ thanh thải creatinin từ 20 - 49 ml/phút: 10 mg/48 giờ.

- Độ thanh thải creatinin từ 10 - 19 ml/phút: 10 mg/72 giờ.

Bệnh nhân được thải phân máu: 10 mg mỗi 7 ngày sau khi thải phân hoặc sau thải phân tích 10y tổng cộng 10 giờ.

#### QUẢ LIỆU - XỬ TRÍ:

Liều dùng hàng ngày 500 mg adefovir dipivoxil trong 2 tuần và liều dùng 250 mg trong 12 tuần có liên quan đến chứng biếng ăn và rối loạn tiêu hóa.

Nếu xảy ra quá liều, phải theo dõi bệnh nhân và có biện pháp điều trị hỗ trợ khi cần thiết.

Adefovir có thể được loại bỏ bằng thải phân máu, độ thanh thải trung bình là 104 ml/phút. Sự thải trừ adefovir bằng thải phân phúc mạc chưa được nghiên cứu.

#### DÒNG GỐI: Hộp 4 vỉ x 7 viên.

BẢO QUẢN: Nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30 °C.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: Tiêu chuẩn nhà sản xuất.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Sản xuất tại:

CÔNG TY TNHH DP ĐẠT VI PHỦ

(DAVI PHARM CO., LTD)

Lô M7A-CN, Đường D17, Khu CN Mỹ Phước, Tỉnh Bình Dương, Việt Nam

Tel: 0650-3567689 Fax: 0650-3567688

TRƯỜNG  
Văn Thành

Đoàn

ĐS Nguyễn Xuân Phương