

353/138

BỘ Y TẾ  
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC  
ĐÃ PHÊ DUYỆT



**VIRZAF**

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

Lần đầu: 18/1/13

**VIRZAF**  
Adefovir dipivoxil 10 mg

Điều trị viêm gan siêu vi B

**VIRZAF**  
Adefovir dipivoxil 10 mg

4 vỉ x 7 viên nén

Sản xuất tại:  
CÔNG TY TNHH DP ĐẠT VI PHÚ  
Là MỸ-CH, Đường DT17, Khu CN Mỹ Phước, Tỉnh Bình Dương, Việt Nam

WHO GMP

• **ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG**

• **THÀNH PHẦN:** mỗi viên nén chứa:  
Adefovir dipivoxil: 10 mg  
Tá dược vừa đủ để

• **CHỈ ĐỊNH / LIỀU DÙNG / CÁCH DÙNG / CHỖ DÙNG / THÂN TRỌNG:** Xin đọc tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo để biết chi tiết.

• **BẢO QUẢN:** Ở nơi khô ráo, tránh ánh sáng trực tiếp, nhiệt độ không quá 30°C

• **TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG:**  
Tiêu chuẩn nhà sản xuất

**ĐỂ XA TÂM TAY TRẺ EM**

SX 10 SX :  
Ngày SX :  
Hạn dùng :  
SDK : 1

Manufactured by  
DAVI PHARM CO., LTD  
101, MỸ-CH, ĐƯỜNG DT17, KHU CN MỸ PHƯỚC, TỈNH BÌNH DƯƠNG, VIỆT NAM

**VIRZAF**  
Adefovir dipivoxil 10 mg

For treatment of hepatitis B

4 Blisters x 7 Tablets

INDICATIONS / USAGE & ADMINISTRATION /  
CONTRAINDICATIONS / PRECAUTIONS:  
Please refer to the package insert for use instructions

COMPOSITION: Each blister contains:  
Adefovir dipivoxil 10 mg  
Tá dược vừa đủ để

STORAGE:  
In dry place, protected from light, below 30°C

PRECAUTION: In house use

KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN



DS. Nguyễn Xuân Phương



**VIRZAF**

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

Số lô SX:      HD:

**VIRZAF**

Adefovir dipivoxil 10 mg



DAVI PHARM CO., LTD

**VIRZAF**

Adefovir dipivoxil 10 mg



DAVI PHARM CO., LTD

**VIRZAF**

Adefovir dipivoxil 10 mg



DAVI PHARM CO., LTD

**VIRZAF**

Adefovir dipivoxil 10 mg



DAVI PHARM CO., LTD

**VIRZAF**

Adefovir dipivoxil 10 mg



DAVI PHARM CO., LTD

**VIRZAF**

Adefovir dipivoxil 10 mg



DAVI PHARM CO., LTD

**VIRZAF**

CTY TNHH DP ĐẠT VI PHÚ



DS. Nguyễn Xuân Phương



Đọc 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, magnesit stearat, silicon dioxide ...* v.v. đủ 1 viên.

### Độc 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 lan 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, vì thế HBV không thể xây dựng vật liệu di truyền cần thiết để tạo thêm virus và nhiễm thêm cho các tế bào khác.

### Độc tính được động học:

Hấp thu:

Adefovir dipivoxil là tiền chất ester dipivaloyloxymethyl 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 mạn 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 204,40 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.

Phân bố:

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  $\leq 4\%$ , với nồng độ adefovir khoảng 0,1 đến 25  $\mu\text{g/ml}$ . Thể tích phân bố ở trạng thái ổn định sau khi tiêm liều 1 mg/kg/ngày là  $392 \pm 75 \text{ ml/kg}$ , liều 3 mg/kg/ngày là  $352 \pm 9 \text{ ml/kg}$ .

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 thải trừ adefovir qua thận, khả năng tương tác qua trung gian CYP450 giữa adefovir với các thuốc khác thấp.

Thải trừ:

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 ( $Cl_{cr} > 80 \text{ ml/phút}$ ) là 221 ml/phút ( $172 - 316 \text{ ml/phút}$ ) gấp 2 lần độ thanh thải creatinin. Sau khi uống liều lặp lại 10 mg adefovir dipivoxil, 45% thuốc được tìm thấy ở dạng adefovir trong nước tiểu hơn 24 giờ.

### CHỈ ĐỊNH:

Adefovir được chỉ định điều trị viêm gan B mạn tính ở người lớn có bằng chứng về sự nhân lên của virus hoạt động và có tăng lâu dài các aminotransferase trong huyết thanh hoặc có bệnh mô tiền triển.

### CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

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

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

Do adefovir được thải trừ qua thận, dùng VIRZAF cùng với các thuốc làm giảm chức năng thận hoặc cách dùng 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 3 tháng/lần nếu dùng thuốc kéo dài.

Đã có báo cáo bùng phát 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 trên thận đặc trưng bởi sự tăng chậm creatinin và giảm phosphate trong huyết thanh là độc tính giới hạn việc dùng liều cao hơn adefovir dipivoxil ở những bệnh nhân nhiễm HIV (60 và 120 mg/ngày) và bệnh nhân viêm gan B mạn 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 nhở thận trọng và lợi ích khi ngưng adefovir ở bệnh nhân bị độc tính trên 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 pháp điều trị viêm gan B (như adefovir) có khả năng chống lại HIV. Vì vậy có thể dẫn đến sự ức chế kháng HIV ở bệnh nhân viêm gan B mạn 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 mạn tính nhiễm HIV đồng thời.

Nhiễm 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. Đa 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 CỤC > TRƯỞNG  
Tân Khánh



DUỐC PHẠM  
Nguyễn Xuân Phương

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 DỤNG TRÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC:**

Một số tác dụng không mong muốn như chóng mặt, buồn ngủ, rối loạn thị giác sẽ làm suy giảm khả năng tập trung và phản xạ. Không nên lái xe, vận hành máy móc nguy hiểm 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 trừ qua thận, dùng VIRZAF cùng với các thuốc làm giảm chức năng thận hoặc cạnh tranh bài tiết qua ống thận sẽ làm tăng nồng độ huyết thanh của adefovir và/hoặc các thuốc dùng cùng lúc. Khác với lamivudin, trimethoprim/ sulfamethoxazol, acetaminophen và tenofovir disoproxil fumarat 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 theo 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%. Tâm 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 thải trừ qua thận của adefovir, ít 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 fumarat. 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 tiểu, 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 lượn gần).

Rối loạn thần và tiết niệu: suy thận, hội chứng fanconi, bệnh ống lượn gần.

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

Nhiễm acid lactic, thường liên quan với gan to nghiêm trọng và nhiễm mỡ có thể gặp khi sử dụng các thuốc đồng đẳng nucleosid một mình hoặc với thuốc kháng retrovirus.

*Thông báo cho thấy thuốc các tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.*

**LIỀU DÙNG - CÁCH DÙNG:**

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

Được động 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 dược động học của adefovir ở bệnh nhân suy gan nặng hay vừa phải khi 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 thẩm phân máu: 10 mg mỗi 7 ngày sau khi thẩm phân hoặc sau thẩm phân tích lũy tổng cộng 10 giờ.

**QUÁ LIỀU - 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 chóng biếng ăn và rối loạn tiêu hoá.

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

**ĐÓNG GÓI:** 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 PHÚ**

(DAVI PHARM CO., LTD)

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

Tel: 0650-3567689 Fax: 0650-3567688

*Handwritten signature and red stamp.*

TRƯỜNG  
Tân Thành

*Red stamp with text 'DUY'.*

*Handwritten signature and red stamp.*