

Format 82 x 50 x 47 mm  
Register Nr. 97.4.3541  
NP 91

13.11.2008 15:03:50  
Grundschrift 8 Punkt

Control PROOF Date: ..... Visa: .....	new PROOF Date: ..... Visa: .....	Corrections Date: ..... Visa: 48/88
OK for Printing Date: ..... Visa: .....	Control File Date: ..... Visa: .....	OK for Printing Date: ..... Visa: .....

10098605 FE  
FILM 1 VON 5  
Schwarz  
13.11.08


10098605 FE  
FILM 2 VON 5  
PMS 300  
13.11.08

10098605 FE  
FILM 3 VON 5  
PMS 485  
13.11.08

10098605 FE  
FILM 4 VON 5  
PMS 151  
13.11.08

10098605 FE  
FILM 5 VON 5  
PMS 376  
13.11.08

BỘ Y TẾ  
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC  
ĐÃ PHÊ DUYỆT  
Lần đầu: 8/12/14




Roche  
60 film-coated tablets

**450 mg**  
Valganciclovir®

1 tabl. = 450 mg  
valganciclovir as 496.3 mg  
valganciclovir hydrochloride  
1 viên nén = 450mg valganciclovir  
Dùng đường uống.  
Lọ chứa 60 viên nén bao phim  
Chỉ định, chống chỉ định, liều và cách  
dùng: xin xem trong tờ hướng dẫn sử  
dụng

Không bảo quản thuốc ở nhiệt độ trên  
30°C.  
**THUỐC CHỈ BÁN THEO ĐƠN  
ĐỀ XA TÂM TAY CỦA TRẺ EM  
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG  
TRƯỚC KHI DÙNG**  
Số ĐK: VN-  
NSX, HD, số lô SX: xem phần MFD,  
EXP, số lô in trên bao bì. Ngày sản  
xuất và ngày hết hạn là ngày 01 của  
tháng  
Sản xuất cho F.Hoffmann-La Roche  
Ltd., Basel, Thụy Sĩ  
bởi **Patheon Inc.**  
2100, Syntex Court, Mississauga,  
Ontario Canada L5N 7K9.  
Nhà nhập khẩu



LA ROCHE  
VĂN PHÒNG ĐẠI DIỆN  
TẠI THÀNH PHỐ  
HÀ NỘI  
ROCHE  
HOFFMANN-LA ROCHE

Medicine: keep out of reach of  
children  
Dosage and administration: see  
package insert  
Do not break or crush the tablets  
**Caution - strict adherence to  
dosage recommendations is  
essential to avoid overdose**  
Avoid contact of broken or  
crushed tablets with skin or  
mucous membranes  
Do not store above 30 °C

ต้อง  
ติดตาม  
ใช้เฉพาะสถานพยาบาล  
นำชื่อโดย บริษัท โรช โหลแมนส์ จำกัด  
กรุงเทพฯ

Made for  
F. Hoffmann-La Roche Ltd  
Basel, Switzerland  
by Patheon Inc., Mississauga,  
Canada

**Valcyte®**  
Valganciclovir  
**450 mg**  
60 film-coated tablets  
Roche

**Valcyte®**  
Valganciclovir  
**450 mg**  
60 film-coated tablets  
Roche

10098605  
FE 1111  
91

HÀ NỘI  
EXP  
(Batch No)  
MFD



*Handwritten signature*

**PREPRESS - INFORMATION**

**Format 95 x 28 mm**  
**Register Nr. 98.4.3650**  
**NP 9702**  
**13.11.2008 15:04:55**  
**Grundschrift 4.75 Punkt**

**PREPRESS - ROCHE BASEL**

**Control Proof**  
Date: .....  
Visa: .....

**New Proof**  
Date: .....  
Visa: .....

**OK for Printing**  
Date: .....  
Visa: .....

**Control File**  
Date: .....  
Visa: .....

**CUSTOMER**

**Corrections**  
Date: .....  
Visa: .....

**OK for Printing**  
Date: .....  
Visa: .....

10098607 FE  
FILM 1 VON 5  
Schwarz  
13.11.08

10098607 FE  
FILM 2 VON 5  
PMS 300  
13.11.08

10098607 FE  
FILM 3 VON 5  
PMS 485  
13.11.08

10098607 FE  
FILM 4 VON 5  
PMS 151  
13.11.08

10098607 FE  
FILM 5 VON 5  
PMS 376  
13.11.08

1 tabl. = 450 mg valganciclovir as 496.3 mg valganciclovir hydrochloride  
Medicine: keep out of reach of children  
Dosage and administration: see package insert  
Do not break or crush the tablets  
Caution - strict adherence to dosage recommendations is essential to avoid overdose  
Avoid contact of broken or crushed tablets with skin or mucous membranes  
Do not store above 30 °C

**Valcyte®**  
**Valganciclovir**  
**450 mg**


60 film-coated tablets

New Zealand: (100)  
Made for  
F. Hoffmann-La Roche Ltd  
Basel, Switzerland  
by Pathon Inc., Mississauga,  
Canada

EXP (Batch No) MFD

10098607 FE 1111

LA  
HÀ NỘI



Rx

**Valcyte®**



Valganciclovir

### 1. MÔ TẢ

#### 1.1. Nhóm tác dụng dược lý/ điều trị

Thuốc chống virus

#### 1.2. Dạng bào chế

Viên nén bao phim

#### 1.3. Đường dùng

Uống

#### 1.4. Tính vô trùng / bức xạ

Không áp dụng.

#### 1.5. Thành phần định tính và định lượng

Hoạt chất: valganciclovir (dưới dạng valganciclovir hydroclorid).

Viên nén bao phim: 450 mg.

#### Danh mục tá dược:

Viên nén bao phim:

*Lõi viên thuốc:* povidon, crospovidon, cellulose vi tinh thể, bột axit stearic.

*Bao viên thuốc:* hydroxypropyl methylcellulose, titan di-ô-xít (E 171), polyetylen glycol, ôxít sắt đỏ (E 172), polysorbat.



## 2. CÁC ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG

### 2.1. Chỉ định điều trị

Valcyte được chỉ định cho điều trị viêm võng mạc do virus cự bào (Cytomegalovirus-CMV) ở những bệnh nhân có hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (AIDS).

Valcyte được chỉ định trong phòng các bệnh do virus cự bào (CMV) trên các bệnh nhân ghép tạng có nguy cơ nhiễm CMV

### 2.2. Liều lượng và cách sử dụng

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

#### Liều chuẩn

Valcyte được dùng bằng đường uống, và nên dùng cùng với thức ăn (xem phần 3.2.5 Dược động học ở những đối tượng đặc biệt, và 3.2.1 Hấp thu).

Valcyte được chuyển hóa nhanh và nhiều thành ganciclovir. Độ khả dụng sinh học của ganciclovir từ Valcyte lên tới gấp 10 lần từ viên nang ganciclovir, vì vậy liều lượng và cách dùng của viên nén Valcyte được mô tả dưới đây nên được tuân thủ một cách chặt chẽ (xem phần 2.4 Các cảnh báo và thận trọng và 2.7 Quá liều).

#### Người lớn

*Điều trị khởi đầu của viêm võng mạc do virus cự bào*

Với những bệnh nhân bị viêm võng mạc do CMV thể hoạt động, liều khuyến cáo là 900mg hai lần trong một ngày trong 21 ngày. Áp dụng cho bệnh nhân có chức năng thận bình thường (độ thanh thải creatinine  $\geq 60$ ml/phút). Liều khởi đầu kéo dài có thể làm tăng nguy cơ nhiễm độc tủy xương (xem phần 2.4. Các cảnh báo và thận trọng).

*Điều trị duy trì của viêm võng mạc do virus cự bào*

Sau điều trị khởi đầu, hoặc ở những bệnh nhân bị viêm võng mạc do CMV thể không hoạt động, liều khuyến cáo là 900mg một lần mỗi ngày. Áp dụng cho bệnh nhân có chức năng thận bình thường (độ thanh thải creatinine  $\geq 60$ ml/phút). Bệnh nhân có tình trạng viêm võng mạc xấu đi có thể dùng lại liều khởi đầu (xem Điều trị khởi đầu của viêm võng mạc do virus cự bào).

*Phòng bệnh do virus cự bào trên bệnh nhân ghép*

Với những bệnh nhân ghép nội tạng, liều khuyến cáo là 900mg dùng một lần mỗi ngày bắt đầu dùng trong vòng 10 ngày của ca ghép cho tới 100 ngày sau khi ghép.

**2.2.1. Các hướng dẫn sử dụng liều đặc biệt**

*Bệnh nhân bị suy thận*

Nên theo dõi cẩn thận nồng độ creatinine huyết thanh hoặc độ thanh thải creatinine. Cần điều chỉnh liều theo độ thanh thải creatinine theo bảng 1 dưới đây (xem phần 3.2.5 Dược động học ở những đối tượng đặc biệt và 2.4 Các cảnh báo và thận trọng).

**Bảng 1 Liều của viên nén Valcyte cho bệnh nhân suy thận**

CrCl (ml/phút)	Liều khởi đầu của viên nén Valcyte	Liều duy trì/ Phòng ngừa của viên nén Valcyte
$\geq 60$	900 mg hai lần mỗi ngày	900 mg một lần mỗi ngày
40 - 59	450 mg hai lần mỗi ngày	450 mg một lần mỗi ngày
25 - 39	450 mg một lần mỗi ngày	450 mg hai ngày một lần
10 - 24	450 mg hai ngày một lần	450 mg một tuần hai lần
$< 10$	Không khuyến khích	Không khuyến khích

Độ thanh thải creatinine ước tính có thể có liên quan tới creatinine huyết thanh theo công thức sau:

$$(140 - \text{tuổi}) \times (\text{cân nặng [kg]})$$

$$\text{Với nam} = \frac{\text{Độ thanh thải creatinine ước tính}}{(72) \times (0,011 \times \text{creatinine huyết thanh } [\mu\text{mol/l]})}$$

$$\text{Với nữ} = 0,85 \times \text{giá trị của nam}$$

*Bệnh nhân đang thâm phân máu*

Với những bệnh nhân đang thâm phân máu (CrCl  $< 10$ ml/phút) liều khuyến cáo không được áp dụng. Vì vậy, Valcyte không được dùng ở những bệnh nhân này (xem phần 4.2.5 Dược động học cho những đối tượng đặc biệt và phần 3.4 Khuyến cáo đặc biệt và Thận trọng đặc biệt).

*Những bệnh nhân giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính nặng, thiếu máu, giảm tiểu cầu và giảm toàn thể huyết cầu*

Giảm bạch cầu nặng, 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 những bệnh nhân được điều trị với Valcyte (và ganciclovir). Vì vậy không nên bắt đầu điều trị nếu số lượng bạch cầu trung tính dưới 500 tế bào/ $\mu$ l hoặc số lượng tiểu cầu dưới 25000/ $\mu$ l hoặc hemoglobin dưới 8g/dl (xem phần 3.2.5 Dược động học ở những đối tượng đặc biệt và 2.6. Tác dụng không mong muốn).

*Người già*

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

*Trẻ em*

Tính an toàn và hiệu quả của ganciclovir ở bệnh nhi chưa được xác lập. Sử dụng Valcyte ở trẻ em chưa được khuyến cáo bởi vì các đặc điểm dược động học của Valcyte chưa được thiết lập ở những đối tượng bệnh nhân này.

Tính an toàn và hiệu quả của Valcyte ở bệnh nhi chưa được xác lập trong các thử nghiệm lâm sàng thích hợp và có kiểm soát tốt.

## 2.3 Chống chỉ định

Valcyte được chống chỉ định ở những bệnh nhân có tính quá mẫn đã được biết với valganciclovir, ganciclovir hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Do tính tương tự về cấu trúc hóa học của Valcyte và của aciclovir và valaciclovir, phản ứng quá mẫn chéo giữa những thuốc này có thể xảy ra.

## 2.4 Các cảnh báo và thận trọng

### 2.4.1. Cảnh báo và thận trọng chung

Trong các nghiên cứu ở động vật ganciclovir được phát hiện là chất gây đột biến gen, quái thai, giảm sinh tinh trùng và gây ung thư. Vì vậy Valcyte nên được cân nhắc là 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 (xem phần 4.2. Hướng dẫn đặc biệt trong sử dụng, thao tác và huỷ bỏ). Cũng cần cân nhắc rằng Valcyte ức chế tạm thời hoặc thường xuyên sự sinh tinh trùng (xem phần 3.3.4. Tính gây quái thai và 2.6. Tác dụng không mong muốn). Những bệnh nhân nam nên được khuyên dùng các dụng cụ tránh thai trong khi và sau khi điều trị Valcyte ít nhất 90 ngày (xem phần 3.3.4. Tính sinh quái thai).

Giảm bạch cầu nặng, 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 những bệnh nhân được điều trị với Valcyte (và ganciclovir). Không nên bắt đầu điều trị nếu số bạch cầu trung tính dưới 500/ $\mu$ l hoặc số lượng tiểu cầu dưới 25000/ $\mu$ l hoặc hemoglobin dưới 8 g/dl (xem phần 2.2. Liều lượng và cách sử dụng, 2.4. Các cảnh báo và thận trọng và 2.6. Tác dụng không mong muốn).

Cần theo dõi số lượng tế bào máu toàn phần và số lượng tiểu cầu trong quá trình điều trị. Ở những bệnh nhân bị giảm bạch cầu nặng, giảm bạch cầu trung tính, thiếu máu và/hoặc giảm tiểu cầu, nên điều trị với các yếu tố làm tăng sự tạo huyết và/ hoặc ngừng sử dụng thuốc (xem phần 2.2. Liều lượng và cách sử dụng và 2.6. Các tác dụng không mong muốn).

Co giật đã được báo cáo ở những bệnh nhân đang dùng imipenem-cilastatin và ganciclovir. Valcyte không nên sử dụng đồng thời với imipenem-cilastatin trừ khi lợi ích sử dụng cao hơn hẳn các nguy cơ tiềm tàng (xem phần 2.4.5. Tương tác với các thuốc khác và các hình thức tương tác khác).

Zidovudine và Valcyte đều có nguy cơ gây giảm bạch cầu trung tính và thiếu máu. Một vài bệnh nhân không thể dung nạp đồng thời chế độ điều trị kết hợp với đủ liều (xem phần 2.4.5. Tương tác với các thuốc khác và các hình thức tương tác khác).

Nồng độ huyết tương của didanosine có thể tăng khi dùng đồng thời với Valcyte; vì vậy, những bệnh nhân này nên được theo dõi chặt chẽ những độc tính của didanosine (xem phần 2.4.5. Tương tác với các thuốc khác và các hình thức tương tác khác).

Dùng đồng thời với các thuốc khác mà được biết là gây ức chế tủy hoặc suy thận với Valcyte có thể làm tăng độc tính (xem phần 2.4.5. Tương tác với các thuốc khác và các hình thức tương tác khác).

Độ khả dụng sinh học của ganciclovir từ Valcyte lên tới gấp 10 lần từ viên nang ganciclovir. Viên nén Valcyte không được dùng thay thế cho viên nang ganciclovir trên cơ sở 1:1. Bệnh nhân chuyển điều trị từ viên nang ganciclovir nên cẩn thận tránh nguy cơ quá liều nếu họ dùng nhiều hơn số viên Valcyte được kê toa (xem phần 2.2. Liều lượng và cách sử dụng và 2.7 Quá liều).

### 2.4.2. Sự lệ thuộc và lạm dụng thuốc

Không có thông tin về lệ thuộc và lạm dụng thuốc đối với Valcyte.

### 2.4.3. Tương tác với các thuốc khác và các hình thức tương tác khác

#### Tương tác thuốc với Valcyte

Trong một thử nghiệm *in-situ* về tính thấm tại ruột ở chuột, không thấy có tương tác thuốc của valaciclovir, didanosine, nelfinavir, cyclosporin, omeprazole và mycophenolate mofetil với valganciclovir.

Valcyte được chuyển hóa thành ganciclovir, do vậy các tương tác thuốc của ganciclovir cũng được xét đến ở Valcyte.

#### **Tương tác thuốc với ganciclovir**

Ganciclovir gắn kết với protein huyết tương chỉ 1-2% và tương tác thuốc liên quan đến sự cạnh tranh vị trí gắn kết được loại trừ.

#### **Imipenem-cilastatin**

Có giạt đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng đồng thời ganciclovir và imipenem-cilastatin. Các thuốc này không nên dùng đồng thời trừ khi các lợi ích của thuốc cao hơn hẳn các nguy cơ (xem 2.4. Các cảnh báo và thận trọng)

#### **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 cạnh tranh bài tiết ở ống thận. Vì vậy những bệnh nhân dùng probenecid và Valcyte nên được theo dõi chặt chẽ về độc tính của ganciclovir.

#### **Zidovudine**

Khi zidovudine được dùng cùng với ganciclovir dạng uống, AUC của zidovudine tăng với tỉ lệ nhỏ (17%), nhưng có ý nghĩa thống kê. Nồng độ ganciclovir cũng có khuynh hướng thấp hơn khi dùng với zidovudine, mặc dù không có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, bởi vì cả zidovudine 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 liều lượng đủ (xem phần 2.4. Các cảnh báo và thận trọng).

#### **Didanosine**

Nồng độ huyết tương của didanosine 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 didanosine tăng từ 84-124%, và cũng giống như vậy, với liều tiêm tĩnh mạch 5 và 10mg/kg/ngày, mức tăng AUC của didanosine 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 didanosine được bài tiết. Sự tăng này có thể do tăng cả độ khả dụng sinh học và giảm chuyển hóa. Không có tác động đáng kể về mật lâm sàng với nồng độ của ganciclovir. Tuy nhiên với hiện tượng tăng nồng độ huyết tương của didanosine do sự có mặt của ganciclovir, bệnh nhân nên được theo dõi chặt chẽ độc tính của didanosine (xem phần 2.4. Các cảnh báo và thận trọng)

#### **Mycophenolate mofetil**

Dựa vào kết quả từ nghiên cứu dùng liều đơn đường uống của mycophenolate mofetil (MMF) với liều được khuyến cáo và ganciclovir tiêm tĩnh mạch và các tác động đã biết của suy thận trên dược động học của MMF và ganciclovir, cần chú ý rằng dùng đồng thời hai thuốc này (có khả năng cạnh tranh sự bài tiết ở ống thận) sẽ làm tăng phenolic glucuronide của acid mycophenolic (MPAG) và nồng độ ganciclovir. Không có sự thay đổi nhiều về dược động học của mycophenolic acid (MPA) được dự tính trước và không cần điều chỉnh liều của MMF. Những bệnh nhân bị suy thận mà dùng cả MMF và ganciclovir, cần chú ý theo dõi liều khuyến cáo của ganciclovir và bệnh nhân cần được theo dõi một cách cẩn thận.

#### **Zalcitabine**

Zalcitabine làm tăng AUC<sub>0-8</sub> của ganciclovir dạng uống khoảng 13%. Không thấy sự thay đổi có ý nghĩa thống kê ở các thông số dược động học khác được đánh giá. Ngoài ra, không có những thay đổi liên quan về mật lâm sàng về dược động học của zalcitabine khi có sự hiện diện của ganciclovir dạng uống mặc dầu đã quan sát thấy có tăng nhẹ tỉ lệ đào thải.

#### **Stavudine**

Không thấy tương tác dược động học có ý nghĩa thống kê khi stavudine và ganciclovir dạng uống được dùng kết hợp.

#### **Trimethoprim**

Trimethoprim làm giảm có ý nghĩa thống kê độ thanh thải thận của ganciclovir dạng uống khoảng 16,3% và điều này kết hợp với sự giảm tỉ lệ bài tiết giai đoạn cuối có ý nghĩa thống kê và làm tăng tương ứng thời gian bán hủy khoảng 15%. Tuy nhiên, những thay đổi này dường như không đáng kể về mật lâm sàng, vì AUC<sub>0-8</sub> và C<sub>max</sub> không bị ảnh hưởng. Sự thay đổi duy nhất có ý nghĩa thống kê ở các thông số dược động học của trimethoprim khi dùng chung với ganciclovir là tăng 12% C<sub>min</sub>. Tuy nhiên, điều này không có ý nghĩa đáng kể trên lâm sàng và không cần điều chỉnh liều.

#### **Cyclosporin**

Không có bằng chứng cho thấy ganciclovir tác động tới dược động học của cyclosporin dựa vào sự so sánh nồng độ thấp nhất của cyclosporin. Tuy nhiên, có một số bằng chứng về sự tăng giá trị tối đa của creatinine huyết thanh được quan sát sau khi bắt đầu điều trị với ganciclovir.

#### *Các tương tác thuốc tiềm tàng khác*

Vì ganciclovir được bài tiết qua thận thông qua lọc cầu thận và bài tiết ở ống hoạt động (xem phần 3.2.4 *Các đặc tính dược động học, Bài tiết*), điều trị đồng thời valganciclovir với các thuốc kháng virus mà cùng chia sẻ đường bài tiết ở ống thận, chẳng hạn như các chất ức chế men sao chép ngược nucleos(t)ide, có thể làm thay đổi nồng độ của valganciclovir và/hoặc các thuốc dùng chung trong huyết tương.

Độc tính có thể tăng lên khi ganciclovir được dùng cùng với các thuốc khác được biết là ức chế tủy xương hoặc kết hợp với suy thận (như là dapsone, pentamidine, flucytosine, vincristine, vinblastine, adriamycin, amphotericin B, chất tương tự nucleoside, hydroxyurea và pegylated interferons/ribavirin). Vì vậy, những thuốc này nên được cân nhắc khi dùng cùng với ganciclovir nếu lợi ích cao hơn hẳn các nguy cơ tiềm ẩn (xem phần 2.4 Khuyến cáo và thận trọng đặc biệt).

## **2.5. Sử dụng ở nhóm dân số đặc biệt**

### **2.5.1. Phụ nữ có thai**

Các nghiên cứu về độc tính sinh sản chưa được đề cập với valganciclovir do sự chuyển hóa thành ganciclovir nhanh và nhiều. Ganciclovir làm giảm khả năng sinh sản và có tính gây quái thai ở động vật (xem phần 3.3.3 Sự suy giảm khả năng sinh sản and 3.3.4. Tính sinh quái thai)

Những phụ nữ trong giai đoạn sinh đẻ nên được khuyến dùng các biện pháp tránh thai hữu hiệu trong khi điều trị.

Độ an toàn của Valcyte khi sử dụng ở phụ nữ có thai chưa được chứng minh. Nên tránh sử dụng Valcyte ở phụ nữ có thai trừ khi các lợi ích cho mẹ hơn hẳn các nguy cơ tiềm tàng cho thai.

### **2.5.2. Quá trình chuyển dạ và sinh nở**

Không có thông tin nào về việc sử dụng Valcyte trong khi chuyển dạ và sinh nở.

### **2.5.3. Phụ nữ đang cho con bú**

Sự phát triển trong thời kỳ chu sinh và sau khi sinh chưa được nghiên cứu với valganciclovir hoặc với ganciclovir nhưng khả năng ganciclovir được tiết qua sữa mẹ và gây các phản ứng phụ nghiêm trọng ở trẻ mới sinh không thể loại trừ. Vì vậy, quyết định ngừng điều trị hoặc ngừng cho con bú phải được cân nhắc vì lợi ích tiềm tàng của Valcyte cho bà mẹ đang cho bú.

### **2.5.4. Sử dụng trong lão khoa**

Tính an toàn và hiệu quả của Valcyte còn chưa được xác lập ở đối tượng này (xem phần 2.2. Liều lượng và cách sử dụng).

### **2.5.5. Suy thận**

Ở bệnh nhân suy thận, việc điều chỉnh liều phải dựa vào độ thanh thải creatinine (xem phần 2.2.1, Hướng dẫn sử dụng liều đặc biệt và 3.2.5 Dược động học ở những đối tượng đặc biệt).

### **2.5.6. Suy gan**

Không có thông tin về sử dụng Valcyte ở bệnh nhân suy gan.

### **2.5.7. Tác động lên khả năng lái xe và vận hành máy móc**

Cơ giật, buồn ngủ, chóng mặt, mất điều hòa vận động, và/hoặc lẫn lộn có thể xảy ra ở những bệnh nhân đang điều trị với Valcyte và/hoặc ganciclovir. Nếu chúng xảy ra, các tác dụng phụ này có thể ảnh hưởng đến các công việc đòi hỏi sự tinh táo bao gồm cả khả năng lái xe và vận hành máy móc của bệnh nhân.

## **2.6. Tác dụng không mong muốn**

Thông báo cho bác sĩ của bạn bất cứ tác dụng có hại nào có liên quan đến việc dùng thuốc.

### **2.6.1. Kinh nghiệm từ các thử nghiệm lâm sàng**

#### ***Kinh nghiệm với Valcyte***

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

Valcyte. Tất cả các tác dụng không mong muốn quan sát được trên các nghiên cứu lâm sàng với Valcyte đã được ghi nhận trước đây với ganciclovir.

**Bệnh nhân trưởng thành**

**Điều trị viêm võng mạc do virus cự bào ở bệnh nhân AIDS**

Độ an toàn của valganciclovir và ganciclovir tiêm tĩnh mạch trong 28 ngày của một nghiên cứu ngẫu nhiên (21 ngày điều trị khởi đầu và 7 ngày điều trị duy trì) ở 79 bệnh nhân mỗi nhóm cho kết quả tương đương. Các tác dụng phụ được đề cập thường xuyên nhất là tiêu chảy, giảm bạch cầu trung tính và sốt. Nhiều bệnh nhân được báo cáo bị tiêu chảy, nấm miệng, đau đầu và mệt mỏi trong nhóm uống valganciclovir, và buồn nôn và những tác dụng khác có liên quan đến vị trí tiêm trong nhóm điều trị bằng ganciclovir tiêm tĩnh mạch (xem bảng 2)

**Bảng 2. Phần trăm số bệnh nhân có tác dụng ngoại ý chọn lọc xảy ra trong pha nghiên cứu ngẫu nhiên.**

Các tác dụng ngoại ý	Nhóm dùng Valganciclovir n = 79	Nhóm dùng ganciclovir tiêm tĩnh mạch n = 79
Tiêu chảy	16%	10%
Nấm miệng	11%	6%
Đau đầu	9%	5%
Mệt mỏi	8%	4%
Buồn nôn	8%	14%
Viêm tĩnh mạch và viêm tĩnh mạch huyết khối	-	6%

Bảng 3 dưới đây đưa ra các tác dụng ngoại ý không tính tới mức độ nặng và mối quan hệ với thuốc dùng với tỉ lệ  $\geq 5\%$  thu được từ thử nghiệm lâm sàng điều trị bằng valganciclovir trên bệnh nhân bị viêm võng mạc hoặc sử dụng valganciclovir trên các bệnh nhân ghép tạng cứng.

Thông tin trong bảng 3 liên quan tới các bệnh nhân viêm võng mạc do virus cự bào dựa trên 2 thử nghiệm lâm sàng (N = 370), bệnh nhân viêm võng mạc do CMV được điều trị bằng Valcyte với liều 900mg hai lần mỗi ngày hoặc một lần mỗi ngày, ứng với chế độ điều trị khởi đầu và duy trì theo thứ tự. Khoảng 65% những bệnh nhân này được điều trị bằng valganciclovir hơn 9 tháng (thời gian tối đa là 30 tháng).

Các phản ứng phụ thường gặp nhất, bất kể mức độ nặng được các nhà nghiên cứu coi là có liên quan (ít, có khả năng hoặc có thể) tới Valcyte là giảm bạch cầu trung tính, thiếu máu, tiêu chảy và buồn nôn.

**Phòng bệnh do CMV ở bệnh nhân ghép tạng**

Bảng 4 cũng đưa ra các tác dụng ngoại ý (theo dõi đến 28 ngày sau điều trị trong nghiên cứu) bất kể mức độ nặng và mối liên quan với thuốc dùng với tỷ lệ  $\geq 5\%$  từ các thử nghiệm lâm sàng trong đó bệnh nhân ghép nội tạng có sử dụng valganciclovir hoặc uống ganciclovir bắt đầu trong vòng 10 ngày của ca ghép cho đến ngày thứ 100 sau khi ghép tạng. .

Phần lớn tần số các tác dụng ngoại ý, bất kể mức độ nặng được xem là có liên quan (rất ít, có thể, hoặc chắc chắn) với Valcyte, được các nhà nghiên cứu ghi nhận trên các bệnh nhân ghép tạng là giảm bạch cầu, tiêu chảy, buồn nôn, giảm bạch cầu trung tính và giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, thiếu máu và tiêu chảy ở bệnh nhân ghép thận được điều trị cho đến khi ngày thứ 200 sau ghép

**Bảng 3: Phần trăm số bệnh nhân với các tác dụng ngoại ý xảy ra  $\geq 5\%$  số bệnh nhân ở bệnh nhân viêm võng mạc do CMV hoặc ghép tạng được nghiên cứu với valganciclovir hoặc ganciclovir**

Hệ cơ quan	Bệnh nhân viêm võng mạc do CMV	Bệnh nhân ghép tạng cứng dùng tới ngày thứ 100 sau ghép tạng	
	Valganciclovir (n=370) %	Valganciclovir (n=244) %	Ganciclovir uống (n= 126) %



<b>Rối loạn ở hệ tiêu hoá</b>			
	38	30	29
Tiêu chảy	25	23	23
Buồn nôn	20	16	14
Nôn	13	14	14
Đau bụng	6	20	20
Táo bón	6	9	6
Đau thượng vị	4	12	10
Khó tiêu	2	6	6
Chướng bụng	-	9	6
Cổ trướng			
<b>Rối loạn toàn thân và tại chỗ</b>			
Sốt	26	13	14
Mệt mỏi	20	13	15
Phù chân	5	21	16
Đau	3	5	7
Phù	1	11	9
Phù ngoại biên	1	6	7
Suy nhược	4	6	6
<b>Rối loạn hệ máu và bạch huyết</b>			
Giảm bạch cầu trung tính	24	8	3
Thiếu máu	22	12	15
Giảm tiểu cầu	5	5	5
Giảm bạch cầu	4	14	7
<b>Viêm nhiễm</b>			
Nấm miệng	20	3	3
Viêm họng/Viêm mũi họng	12	4	8
Viêm xoang	10	3	-
Nhiễm trùng đường hô hấp trên	9	7	7
Cúm	9	-	-
Viêm phổi	7	4	2
Viêm phế quản	6	-	1
Viêm phổi do pneumocystis carinii	6	-	-
Nhiễm khuẩn đường tiết niệu	5	11	9
<b>Rối loạn hệ thần kinh</b>			
Đau đầu	18	22	27
Mất ngủ	14	20	16
Bệnh thần kinh ngoại biên	7	1	1
Dị cảm	6	5	5
Run	2	28	25
Hoa mắt chói sáng vàng (ngoại trừ chóng mặt)	9	10	6
<b>Rối loạn da và tổ chức dưới da</b>			
Viêm da (tất cả các thể)	18	4	5
Ra mồ hôi trộm ban đêm	7	3	4
Ngứa	6	7	4
Trùng cá	< 1	4	6
Nổi ban (tất cả các thể)	9	≤ 1	-
<b>Rối loạn hệ hô hấp, lồng ngực và trung thất</b>			
Ho	16	6	8
Khó thở	9	11	10
Ho có đờm	5	2	2
Sổ mũi	2	4	6
Tràn dịch màng phổi	< 1	7	8
<b>Rối loạn về mắt</b>			
Bong võng mạc	13	-	-
Nhìn mờ	6	1	4
<b>Rối loạn tâm thần</b>			
Trầm cảm	9	7	6
<b>Một vài thông số nghiên cứu</b>			
Giảm cân	9	3	3
Creatinine máu tăng	1	10	14
<b>Rối loạn ở hệ cơ xương và tổ chức liên kết</b>			
Đau lưng	8	20	15
Viêm khớp	6	7	7
Chuột rút	2	6	11
Đau chi	3	5	7

<b>Rối loạn ở thận và tiết niệu</b>			
Suy thận	1	7	12
Bí đái	2	7	6
<b>Rối loạn hệ miễn dịch</b>			
Ghép và thải ghép	-	24	30
<b>Rối loạn về chuyển hoá và dinh dưỡng</b>			
Chán ăn	5	3	-
Suy nhược	5	-	-
Tăng kali huyết	< 1	14	14
Giảm kali huyết	2	8	8
Giảm ma-giê huyết	< 1	8	8
Tăng gluco huyết	1	6	7
Giảm cảm giác thèm ăn	8	4	5
Mất nước	6	5	6
Giảm phospho huyết	< 1	9	6
Giảm calci huyết	< 1	4	6
<b>Rối loạn hệ thống gan - mật</b>			
Rối loạn chức năng gan	3	9	11
<b>Phẫu thuật và thủ thuật</b>			
Các biến chứng sau mổ	1	12	8
Đau sau phẫu thuật	2	13	7
Nhiễm trùng vết mổ	1	11	6
<b>Chấn thương, nhiễm độc và biến chứng sau thủ thuật</b>			
Tăng tiết dịch vết thương	-	5	9
Nứt vết thương	< 1	5	6
<b>Rối loạn về mạch</b>			
Hạ huyết áp	1	3	8
Tăng huyết áp	3	18	15

Các phản ứng ngoại ý được coi là có liên quan đến việc dùng Valcyte được báo cáo từ ba thử nghiệm lâm sàng (n=934) với tần suất dưới 5% và không được đề cập đến trong hai bảng trên, được liệt kê dưới đây:

*Hệ máu và bạch cầu trung tính:* giảm toàn bộ huyết cầu, ức chế tủy xương, thiếu máu bất sản, sốt giảm bạch cầu trung tính.

*Hệ tiết niệu:* giảm độ thanh thải creatinine

*Biến chứng chảy máu:* nguy cơ chảy máu đe dọa đến tính mạng kết hợp với giảm tiểu cầu

*Hệ thần kinh trung ương và ngoại vi:* co giật, rối loạn tâm thần, ảo giác, lảo đảo, kích động

*Toàn thân:* quá mẫn với valganciclovir

Giảm bạch cầu trung tính nặng (< 500 ANC/  $\mu$ l) gặp thường xuyên hơn ở bệnh nhân vồng mạc do CMV (16%) điều trị với valganciclovir so với các bệnh nhân ghép tạng dùng valganciclovir (9%) hoặc bệnh nhân dùng ganciclovir uống (3%) cho tới ngày thứ 100 sau khi ghép tạng hoặc valganciclovir (10%) cho đến ngày 200 sau ghép. Hiện tượng tăng creatinine huyết gặp nhiều hơn ở các bệnh nhân ghép tạng được điều trị cho đến ngày thứ 100 hoặc ngày thứ 200 sau khi ghép tạng bằng cả valganciclovir và ganciclovir uống so với các bệnh nhân viêm vồng mạc do CMV. Suy thận là biểu hiện thường gặp hơn ở các bệnh nhân ghép tạng.

Dữ liệu an toàn của Valcyte không thay đổi khi kéo dài liều phòng ngừa cho tới ngày thứ 200 sau khi ghép tạng ở bệnh nhân ghép thận có nguy cơ cao. Giảm bạch cầu đã được báo cáo với một tỷ lệ cao hơn một chút trong nhánh dùng 200 ngày trong khi tỷ lệ giảm bạch cầu trung tính, thiếu máu và giảm tiểu cầu tương tự ở cả hai nhánh.

#### **Kinh nghiệm với ganciclovir**

Valcyte được chuyển hóa nhanh thành ganciclovir. Các tác dụng phụ được báo cáo với ganciclovir, và không được đề cập ở trên, được liệt kê dưới đây

- *Rối loạn hệ tiêu hóa:* viêm đường mật, khó nuốt, ợ hơi, viêm thực quản, đại tiện không tự chủ, đầy hơi, viêm dạ dày, rối loạn tiêu hóa, chảy máu đường tiêu hóa, loét miệng, viêm tụy, rối loạn tại lưỡi.
- *Toàn thân:* các rối loạn chung: suy nhược, nhiễm vi khuẩn, nấm và virus, chảy máu, mệt mỏi, rối loạn niêm mạc, phản ứng nhạy cảm với ánh sáng, rét run, nhiễm khuẩn.
- *Rối loạn hệ gan:* viêm gan, vàng da.
- *Rối loạn da và phần phụ:* rụng tóc, da khô, ra nhiều mồ hôi, mề đay.
- *Rối loạn hệ thần kinh trung ương và ngoại vi:* mộng mị, quên, lo lắng, mất điều hòa, hôn mê, khô miệng, rối loạn cảm xúc, hội chứng tăng vận động, tăng trương lực cơ, giảm tinh dục, múa giật, căng thẳng, buồn ngủ, suy nghĩ bất thường.

- *Rối loạn hệ cơ xương khớp:* đau cơ xương, hội chứng nhược cơ.
- *Rối loạn hệ tiết niệu:* đái máu, bất lực, suy thận, tiểu nhiều lần.
- *Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng:* alkaline phosphatase máu tăng, creatine phosphokinase máu tăng, glucose máu giảm, lactic dehydrogenase máu tăng, đái tháo đường, hạ protein máu.
- *Các giác quan:* giảm thị lực, mù, đau tai, chảy máu mắt, đau mắt, điếc, thiên đầu thống, rối loạn vị giác, viêm xoang, bất thường về thị giác, rối loạn thùy tinh thể.
- *Hệ máu và hạch bạch huyết:* chứng tăng bạch cầu ưa axit, chứng tăng bạch cầu, bệnh hạch bạch huyết, phì đại lách.
- *Rối loạn hệ tim mạch:* loạn nhịp tim (bao gồm loạn nhịp thất), đau nửa đầu, viêm tĩnh mạch, nhịp tim nhanh, viêm tĩnh mạch huyết khối, giãn mạch.
- *Rối loạn hệ hô hấp:* sung huyết xoang.

### **Bệnh nhi**

Valcyte được nghiên cứu trên 179 bệnh nhi ghép tạng đặc có nguy cơ mắc bệnh do CMV (từ 3 tuần tuổi đến 16 tuổi) và trên 133 trẻ sơ sinh bị nhiễm CMV toàn thân bẩm sinh (từ 2 đến 31 ngày tuổi), với thời gian điều trị ganciclovir từ 2 đến 200 ngày (xem phần 3.1.2 *Các nghiên cứu Lâm sàng/Hiệu quả*).

### *Phòng ngừa bệnh CMV trong ghép tạng đặc (SOT)*

Bảng 4 cho thấy các tác dụng không mong muốn (cho đến 28 ngày sau khi kết thúc điều trị nghiên cứu) bất kể mức độ và mối quan hệ với một tỷ lệ  $\geq 10\%$  từ hai thử nghiệm lâm sàng với các bệnh nhi ghép tạng đặc được sử dụng valganciclovir bắt đầu trong vòng 10 ngày sau ghép cho đến ngày 100 sau ghép và các bệnh nhi ghép thận được sử dụng valganciclovir một lần mỗi ngày bắt đầu trong vòng 10 ngày sau khi ghép cho đến ngày 200 sau ghép.

Độ an toàn tổng thể ở bệnh nhi tương tự so với bệnh nhân người trưởng thành. Tuy nhiên, tỷ lệ của một số biến cố không mong muốn như, nhưng không giới hạn, nhiễm trùng đường hô hấp trên, sốt, đau bụng, khó tiểu, có thể là đặc trưng của dân số bệnh nhi, đã được báo cáo với tỷ lệ cao hơn một chút so với người trưởng thành. Giảm bạch cầu trung tính cũng đã được báo cáo với tỷ lệ cao hơn một chút trong hai nghiên cứu trẻ em so với người trưởng thành nhưng giảm bạch cầu trung tính và nhiễm trùng thường không tương quan trong các quần thể bệnh nhi.

Ở bệnh nhi ghép thận, việc kéo dài sử dụng valganciclovir lên 200 ngày không liên quan với sự tăng tỷ lệ mắc các biến cố không mong muốn.

**Bảng 4** Tổng quan về các biến cố phổ biến xảy ra khi điều trị ở  $\geq 10\%$  tổng dân số bệnh nhi ghép tạng đặc

	Các bệnh nhi ghép tạng đặc			
	Valganciclovir 100 ngày N=63		Valganciclovir 200 ngày N=56	
Theo hệ cơ quan	N	%	N	%
<b>Nhiễm trùng và ký sinh trùng</b>				
Nhiễm trùng đường tiết niệu	4	6	19	34
Nhiễm trùng đường tiết niệu do Echerichia Coli	-	-	7	13
Nhiễm trùng đường hô hấp trên	14	22	19	34
<b>Rối loạn hệ tiêu hóa</b>				
Tiểu chảy	20	32	18	32
Táo bón	7	11	3	5
Buồn nôn	7	11	5	9
Đau bụng	4	6	10	18
Nôn	13	21	7	13
<b>Rối loạn huyết học và hệ bạch huyết</b>				
Giảm bạch cầu	1	2	14	25

Thiếu máu	9	14	9	16
Giảm bạch cầu trung tính	8	13	13	23
<b>Rối loạn chung và tại đường dùng</b>				
Sốt	15	24	9	16
<b>Xét nghiệm</b>				
Tăng creatinine máu	1	2	9	16
<b>Rối loạn thận niệu</b>				
Tiểu máu	4	6	6	11
Khó tiểu	1	2	10	18
<b>Rối loạn hệ thần kinh</b>				
Run	2	3	10	18
Nhức đầu	4	6	12	21
<b>Rối loạn mạch máu</b>				
Tăng huyết áp	14	22	9	16
<b>Rối loạn hệ miễn dịch</b>				
Thài ghép	6	10	3	5

*Alle*

### CMV bẩm sinh

Độ an toàn của valganciclovir và ganciclovir cho đến 6 tháng điều trị được đánh giá ở 133 trẻ sơ sinh hoặc nhi nhi bị nhiễm CMV bẩm sinh có triệu chứng ở độ tuổi từ 2 ngày đến 31 ngày trong hai nghiên cứu. Mặc dù dữ liệu này có hạn nhưng không có vấn đề về an toàn thuốc được xác định, và tính an toàn của thuốc là phù hợp với dữ liệu an toàn đã được biết của valganciclovir / ganciclovir.

Trong nghiên cứu thứ nhất, độc tính chính liên quan với ganciclovir là giảm bạch cầu trung tính với 9 trong số 24 cá thể (38%) ở mức độ 3 hoặc 4 trong khi điều trị. Chỉ có một đối tượng đã phải chấm dứt điều trị kháng virus vĩnh viễn do giảm bạch cầu trung tính. Hầu hết các biến cố đều kiểm soát được và tiếp tục điều trị kháng virus trong nghiên cứu này. Sự tăng trưởng (chu vi vòng đầu, trọng lượng và chiều cao) của tất cả các trẻ sơ sinh có ghi nhận số đo tăng trưởng đều tăng theo thời gian trong nghiên cứu không so sánh này.

Trong nghiên cứu thứ hai, các biến cố không mong muốn do điều trị thường gặp nhất liên quan đến valganciclovir đường uống là giảm bạch cầu, thiếu máu, chức năng gan bất thường và tiêu chảy, tất cả đều có tần suất cao hơn ở nhóm dùng giả dược. Các biến cố không mong muốn nghiêm trọng do điều trị chỉ có giảm bạch cầu trung tính và thiếu máu, cả hai thường gặp hơn ở nhóm giả dược. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê hoặc lâm sàng đã được quan sát trong tốc độ tăng trưởng (trung bình chu vi vòng đầu, trọng lượng và chiều dài cơ thể) theo thời gian tại mỗi thời điểm giữa hai nhóm điều trị.

### 2.6.2. Các bất thường về xét nghiệm

Các bất thường về xét nghiệm ở bệnh nhân ghép tạng đặc người trưởng thành điều trị valganciclovir cho đến ngày thứ 100 sau ghép được liệt kê trong Bảng 5. Tỷ lệ các bất thường xét nghiệm có thể so sánh với phần điều trị dự phòng mở rộng lên đến 200 ngày ở các bệnh nhân ghép thận có nguy cơ cao.

Các bất thường xét nghiệm ở bệnh nhi ghép tạng đặc được liệt kê trong Bảng 6. Tỷ lệ giảm bạch cầu trung tính nặng (ANC <500/ $\mu$ L) ở những bệnh nhi ghép thận được điều trị cho đến ngày thứ 200 cao hơn so với bệnh nhi được điều trị cho đến khi ngày 100 và so với bệnh nhân ghép thận người trưởng thành được điều trị cho đến ngày 100 hoặc ngày 200.

**Bảng 5** Các bất thường về xét nghiệm trên bệnh nhân người trưởng thành

Các bất thường về xét nghiệm	Bệnh nhân viêm võng mạc CMV		Bệnh nhân ghép tạng đặc (với liều đến ngày 100 sau ghép)	
	Valganciclovir		Valganciclovir	Ganciclovir uống
	(n=370)	(n=244)	(n=244)	(n=126)
	%	%	%	%

<b>Giảm bạch cầu trung tính (ANC /<math>\mu</math>l)</b>			
< 500	16	5	3
500 - < 750	17	3	2
750 - < 1000	17	5	2
<b>Thiếu máu (hemoglobin g/dl)</b>			
< 6,5	7	1	2
6,5 - < 8,0	10	5	7
8,0 - < 9,5	14	31	25
<b>Giảm tiểu cầu (tiểu cầu/<math>\mu</math>l)</b>			
< 25,000	3	0	2
25,000 - < 50,000	5	1	3
50,000 - < 100,000	21	18	21
<b>Creatinine huyết thanh (mg/dl)</b>			
> 2,5	2	14	21
> 1,5 – 2,5	11	45	47

**Bảng 6. Các bất thường xét nghiệm ở bệnh nhi ghép tạng đặc**

Các bất thường xét nghiệm	Valganciclovir trên bệnh nhi ghép tạng đặc	
	Liều đến ngày thứ 100 sau ghép n=63	Liều đến ngày thứ 200 sau ghép n=56
	%	%
<b>Giảm bạch cầu trung tính (ANC/<math>\mu</math>L)</b>		
<500	5	30
500 - <750	8	7
750 - <1000	5	11
<b>Thiếu máu (hemoglobin g/dL)</b>		
<6,5	0	0
6,5 - <8,0	14	5
8,0 - <9,5	38	29
<b>Giảm tiểu cầu (số lượng tiểu cầu/<math>\mu</math>L)</b>		
<25000	0	0
25000 - <50000	10	0
50000 - <100000	3	4
<b>Creatinine huyết thanh (mg/dL)</b>		
>2,5	2	5
>1,5 – 2,5	11	20

### 2.6.2. Kinh nghiệm sau khi lưu hành trên thị trường

#### *Kinh nghiệm với ganciclovir và valganciclovir*

Vì Valcyte được chuyển hóa nhanh và nhiều thành ganciclovir, mọi biến cố không mong muốn liên quan với ganciclovir cũng có thể xảy ra với Valcyte. Các báo cáo tự phát về các tác dụng phụ sau khi lưu hành với ganciclovir tiêm tĩnh mạch và ganciclovir dạng uống không được đề cập trong bất kỳ phần nào trên đây, và không loại trừ được mối liên quan với thuốc dùng được được liệt kê dưới đây.

- Phản vệ
- Giảm khả năng sinh sản ở đàn ông

Các tác dụng phụ được báo cáo trong giai đoạn lưu hành trên thị trường phù hợp với những biểu hiện gặp trong các thử nghiệm lâm sàng với Valcyte và ganciclovir.

### 2.7. Quá liều

#### *Kinh nghiệm quá liều với Valganciclovir*

Một người trưởng thành 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 creatinine).

Cần lưu ý rằng dùng quá liều valganciclovir cũng có thể làm tăng độc tính ở thận (xem phần 2.4 Các cảnh báo và thận trọng và 2.2 Liều lượng và cách dùng).

Thảm phân máu và cân bằng nước cũng có thể có ích trong việc giảm nồng độ thuốc trong huyết tương của bệnh nhân dùng quá liều valganciclovir (xem phần 3.2.5 Dược động học ở những đối tượng đặc biệt).

### **Kinh nghiệm quá liều với ganciclovir tiêm tĩnh mạch**

Các báo cáo về quá liều với ganciclovir tiêm tĩnh mạch đã được thu thập từ các thử nghiệm lâm sàng và trong quá trình thuốc lưu hành trên thị trường. Trong một số trường hợp, không có các tác dụng ngoại ý được báo cáo. Phần lớn các bệnh nhân có một số các tác dụng ngoại ý sau:

- *Độc tính về máu*: giảm toàn thể huyết cầu, ức chế tủy xương, bất sản tủy, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu hạt.
- *Độc tính về gan*: viêm gan, rối loạn chức năng gan.
- *Độc tính thận*: làm nặng thêm tình trạng đái máu ở bệnh nhân có suy thận từ trước, suy thận cấp, creatinine tăng cao.
- *Độc tính về tiêu hóa*: đau bụng, tiêu chảy, nôn.
- *Độc tính thần kinh*: run khắp người, co giật

## **3. CÁC ĐẶC TÍNH VÀ TÁC DỤNG DƯỢC LÝ**

### **3.1. Các đặc tính dược lực học**

#### **3.1.1. Cơ chế hoạt động**

Valganciclovir là chất este L-valyl (tiền chất) của ganciclovir, sau khi uống nhanh chóng chuyển thành ganciclovir nhờ men esterase ở gan và ruột. Ganciclovir là chất đồng đẳng tổng hợp của 2'-deoxyguanosine, ức chế sự sao chép virus herpes ở *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 monophosphate bởi men protein kinase UL 97 của virus. Sự phosphoryl hóa tiếp theo xảy ra nhờ một vài men kinase của tế bào để tạo nên ganciclovir triphosphate, sau này được chuyển hóa một cách từ từ bên trong tế bào. Người ta đã quan sát thấy sự chuyển hóa này xảy ra ở các tế bào nhiễm virus Herpes-simplex và virus cự bào với thời gian bán hủy cho từng loại tương ứng là 18 giờ và trong khoảng 6 đến 24 giờ sau khi ganciclovir đi ra ngoài tế bào. Do sự phosphoryl hóa phần lớn phụ thuộc vào men 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 của sự hợp nhất deoxyguanosine triphosphate vào trong DNA bởi men virus polymerase DNA, và (b) sự hợp nhất ganciclovir triphosphate vào trong DNA của virus làm cho sự kéo dài chuỗi DNA của virus bị ngừng hoặc bị hạn chế rất nhiều. Nồng độ ức chế  $IC_{50}$  chống virus điển hình đối với CMV *in vitro* nằm trong khoảng 0,08 $\mu$ M (0,02 $\mu$ g/ml) đến 14 $\mu$ M (3,5 $\mu$ g/ml).

Tác động chống virus trên lâm sàng của Valcyte được chứng minh trong điều trị bệnh nhân AIDS với chẩn đoán mới của viêm võng mạc CMV (thử nghiệm lâm sàng WV 15376). 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 bốn tuần điều trị bằng Valcyte.

#### **3.1.2. Hiệu quả/ Các nghiên cứu lâm sàng**

##### **Bệnh nhân trưởng thành**

##### **Điều trị viêm võng mạc CMV**

Các nghiên cứu trên lâm sàng của Valcyte được tiến hành ở những bệnh nhân bị AIDS và bị viêm võng mạc do CMV. Valcyte cũng cho thấy tính hiệu quả tương đương trong việc điều trị viêm võng mạc do CMV so với ganciclovir dạng tiêm.

Bệnh nhân mới được chẩn đoán viêm võng mạc do CMV được lựa chọn ngẫu nhiên trong nghiên cứu điều trị tạo đáp ứng với Valcyte hoặc ganciclovir dạng tiêm. Tỷ lệ bệnh nhân bị viêm võng mạc do CMV có diễn biến tốt tại tuần điều trị thứ 4 là như nhau ở cả hai nhóm điều trị.

Sau khi điều trị tạo đáp ứng, số bệnh nhân trong nghiên cứu này được điều trị duy trì với Valcyte với liều 900mg hàng ngày. Thời gian trung bình từ lúc bắt đầu điều trị tới lúc bệnh tiến triển trong nhóm được điều trị tạo đáp ứng và điều trị duy trì với Valcyte là 226 (160) ngày và trong nhóm nhận điều trị cảm ứng với ganciclovir tiêm tĩnh mạch và điều trị duy trì với Valcyte là 219 ngày (125 ngày).

Dùng Valcyte cho phép nồng độ của ganciclovir trong cơ thể tương đương với nồng độ ganciclovir đạt được với liều khuyến cáo của ganciclovir tiêm tĩnh mạch, nồng độ này có hiệu quả trong việc điều trị viêm võng mạc do CMV. Miền diện tích dưới đường cong AUC của ganciclovir cho thấy có liên quan đến thời gian diễn tiến của bệnh viêm võng mạc do CMV.

#### *Phòng bệnh nhiễm CMV trong ghép cơ quan*

Một nghiên cứu lâm sàng so sánh theo phương pháp mù đôi tiến hành trên các bệnh nhân ghép tim, gan và thận có nguy cơ cao mắc CMV (D+/R-) có điều trị Valcyte (900mg dùng một lần hàng ngày) hoặc ganciclovir uống (1000mg x 3 lần một ngày) bắt đầu trong vòng 10 ngày của ca ghép cho tới ngày thứ 100 sau ghép. Tỷ lệ mắc CMV (hội chứng CMV + nhiễm tại tổ chức mô) trong vòng 6 tháng sau ghép là 12,1% ở nhóm điều trị Valcyte (n=239) so với 15,2% ở nhóm ganciclovir uống (n=125). Đa số các trường hợp xuất hiện sau khi ngừng liệu pháp dự phòng (sau ghép 100 ngày), ở nhóm dùng valganciclovir diễn ra muộn hơn so với nhóm dùng ganciclovir uống. Tỷ lệ thải ghép cấp tính trong vòng 6 tháng ở nhóm dùng valganciclovir 29,7% so với 36,0% ở nhóm dùng ganciclovir uống.

Một nghiên cứu mù đôi có đối chứng giả dược được thực hiện trên 326 bệnh nhân ghép thận có nguy cơ cao mắc bệnh CMV (D+/R-) để đánh giá tính hiệu quả và an toàn của việc kéo dài liệu pháp dự phòng bằng Valcyte từ 100 đến 200 ngày sau ghép tạng. Các bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên (tỷ lệ 1:1) uống viên nén Valcyte (900 mg ngày một lần) trong vòng 10 ngày của ca ghép cho đến ngày thứ 200 sau ghép tạng hoặc ngày thứ 100 sau ghép tạng và sau đó là 100 ngày dùng giả dược. Tỷ lệ bệnh nhân mắc bệnh CMV trong vòng 12 tháng đầu tiên sau ghép tạng được chỉ ra trong Bảng 7.

Việc kéo dài liệu pháp dự phòng với Valcyte đến ngày thứ 200 sau ghép tạng đã khẳng định ưu thế so với liệu pháp dự phòng 100 ngày trong việc ngăn ngừa bệnh CMV trong vòng 12 tháng đầu sau ghép ở bệnh nhân ghép thận có nguy cơ cao.

**Bảng 7** Tỷ lệ bệnh nhân ghép thận bị bệnh CMV<sup>1</sup>, trong số các bệnh nhân theo chủ định điều trị trong 12 tháng

	<b>Valganciclovir 900 mg ngày 1 lần 100 ngày</b>	<b>Valganciclovir 900 mg ngày 1 lần 200 ngày</b>	<b>Giá trị p Cochran- Mantel-Haenszel</b>
Bệnh nhân khẳng định hoặc nghi ngờ mắc bệnh CMV <sup>2</sup>	71/163 (43,6%)	36/155 (23,2%)	0,0001
Bệnh nhân khẳng định mắc bệnh CMV	60/163 (36,8%)	25/155 (16,1%)	<0,0001

<sup>1</sup> Bệnh CMV được định nghĩa là mắc hội chứng CMV hoặc bị nhiễm CMV trong mô

<sup>2</sup> Khẳng định bị bệnh CMV là các trường hợp bệnh CMV được khẳng định trên lâm sàng. Bệnh nhân bị nghi ngờ mắc bệnh CMV nếu không có 52 tuần đánh giá hoặc không khẳng định bị bệnh CMV trước thời điểm này.

Tỷ lệ tạng ghép tồn tại vào thời điểm 12 tháng sau ghép là 98,2% (160/163) trong phác đồ 100 ngày và 98,1% (152/155) trong phác đồ 200 ngày. Tỷ lệ thải tạng ghép cấp tính được khẳng định bằng sinh thiết vào thời điểm 12 tháng sau ghép là 17,2% (28/163) trong phác đồ 100 ngày và 11,0% (17/155) trong phác đồ 200 ngày.

#### **3.1.3. Sự đề kháng của virus**

Sự đề kháng của virus với ganciclovir có thể xảy ra sau khi dùng lâu dài valganciclovir bởi sự đột biến chọn lọc ở gen kinase của virus (UL97) chịu trách nhiệm monophosphoryl hóa ganciclovir hoặc gen polymerase của virus (UL54). Sự đột biến ở gen UL 97 xảy ra sớm và thường xuyên hơn những đột biến UL54. Virus chứa đột biến ở gen UL97 có khả năng đề kháng ganciclovir đơn thuần, với M460V/I, H520Q, C592G, A594V, L595S, C603W là các đột biến thay thế liên quan đề kháng ganciclovir thường được báo cáo nhất. Đột biến ở gen UL54 có thể hiển thị kháng chéo với các thuốc kháng virus khác nhắm mục tiêu polymerase của virus và ngược lại. Sự thay thế amino acid trong UL54 tạo ra sự kháng chéo với ganciclovir và cidofovir thường được định vị trong các domain exonuclease và vùng V, tuy nhiên sự thay thế axit amin tạo kháng chéo với foscarnet rất đa dạng, nhưng tập trung tại và giữa các khu vực II (codon 696-742) và III (codon 805-845).

#### **Bệnh nhân trưởng thành**

##### *Điều trị viêm võng mạc CMV*

Phân tích kiểu gen của CMV trong các phân lập bạch cầu hạt đa nhân từ 148 bệnh nhân viêm võng mạc CMV tham gia trong một nghiên cứu lâm sàng đã cho thấy 2,2%, 6,5%, 12,8% và 15,3% có sự đột biến gen UL 97 sau 3, 6, 12 và 18 tháng điều trị với valganciclovir.

#### *Phòng bệnh CMV trong ghép cơ quan*

Tình trạng kháng thuốc nghiên cứu qua phân tích kiểu gen của CMV trong các mẫu bạch cầu hạt đa nhân được thu thập i) tại ngày thứ 100 sau ghép (kết thúc điều trị dự phòng dùng thuốc nghiên cứu) và ii) trong các trường hợp nghi ngờ CMV trong vòng 6 tháng sau ghép. Với 245 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên điều trị valganciclovir, 198 mẫu được thu thập vào ngày thứ 100 sau ghép để kiểm tra và không thấy các đột biến kháng ganciclovir được ghi nhận. Trong khi đó có 2 trường hợp đột biến kháng ganciclovir được phát hiện từ 103 mẫu thử nghiệm (1,9%) ở các bệnh nhân nhóm ganciclovir uống.

Trong số 245 bệnh nhân chọn ngẫu nhiên dùng valganciclovir, các mẫu thử từ 50 bệnh nhân nghi ngờ CMV được xét nghiệm và không có trường hợp đột biến kháng thuốc được ghi nhận. Trong số 125 bệnh nhân ở nhóm ganciclovir, các mẫu thử được lấy từ 29 bệnh nhân nghi ngờ CMV được xét nghiệm, hai trong số này cho thấy có đột biến kháng thuốc, cho tỷ lệ kháng là 6,9%.

Sự đề kháng được đánh giá trong một nghiên cứu mở rộng điều trị valganciclovir dự phòng CMV từ 100 ngày đến 200 ngày sau ghép ở bệnh nhân ghép thận người trưởng thành có nguy cơ cao đối với bệnh CMV (D+/R-) (xem phần 3.1.2 *Các nghiên cứu lâm sàng/Hiệu quả*). Năm đối tượng trong nhóm 100 ngày và bốn đối tượng trong nhóm 200 ngày đạt tiêu chuẩn phân tích đề kháng đã được biết là phát hiện có sự thay thế amino axit có liên quan đến đề kháng ganciclovir. Trong sáu đối tượng, sự đề kháng liên quan đến sự thay thế amino axit sau đây đã được phát hiện trong pUL97: nhóm 100 ngày: A440V, M460V, C592G, nhóm 200 ngày: M460V, C603W. Trong ba đối tượng, sự đề kháng liên quan đến sự thay thế các amino axit sau đây đã được phát hiện trong pUL54: nhóm 100 ngày: E315D, nhóm 200 ngày: E315D, P522S. Nhìn chung, sự kháng ganciclovir liên quan đến thay thế amino axit được quan sát thường xuyên ở những bệnh nhân trong khi điều trị dự phòng hơn là sau khi hoàn tất điều trị dự phòng (trong khi điều trị: 5/12 [42%] so với sau khi điều trị: 4/58 [7%]). Cần xem xét khả năng kháng virus ở những bệnh nhân có đáp ứng lâm sàng kém hoặc các bệnh nhân bài tiết virus tồn tại dai dẳng trong khi điều trị.

### **3.2. Các đặc tính 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 và ở những bệnh nhân bị AIDS và viêm võng mạc do CMV và trên bệnh nhân ghép tạng.

Các thông số kiểm soát sự hiện diện của ganciclovir từ valganciclovir bao gồm khả dụng sinh học và chức năng thận. Độ khả dụng sinh học của ganciclovir từ valganciclovir tương đương nhau ở tất cả các nhóm bệnh nhân nghiên cứu (bệnh nhân người trưởng thành và trẻ em). Sự hiện diện của ganciclovir trong toàn bộ cơ thể ở những người ghép tim, thận và gan tương đương nhau sau khi uống valganciclovir với các công thức điều trị phù hợp với tình trạng chức năng thận của người trưởng thành và công thức tính liều cho trẻ em (xem mục 2.2 *Liều lượng và Cách dùng*).

#### **3.2.1 Hấp thu**

Valganciclovir là tiền chất của ganciclovir, được hấp thu tốt ở đường dạ dày ruột và nhanh chóng chuyển hóa ở thành ruột và gan thành ganciclovir. Độ khả dụng sinh học hoàn toàn của ganciclovir từ valganciclovir xấp xỉ 60%. Sự hiện diện của valganciclovir trên toàn cơ thể thấp và thoáng qua. Các giá trị  $AUC_{24}$  và  $C_{max}$  xấp xỉ 1% và 3% của ganciclovir, tương ứng.

Sự tương quan giữa liều và  $AUC$  của ganciclovir sau khi dùng valganciclovir ở khoảng liều 450 tới 2625mg được thể hiện chỉ với điều kiện sau ăn. Khi valganciclovir được dùng cùng với thức ăn ở liều khuyến cáo 900mg, cả hai giá trị  $AUC_{24}$  của ganciclovir và  $C_{max}$  của ganciclovir đều tăng tương ứng là khoảng 30% và 14%. Do vậy người ta khuyến cáo rằng Valcyte nên được dùng cùng với thức ăn (xem phần 2.2 *Liều lượng và cách dùng*).

#### **3.2.2 Phân bố**

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

#### **3.2.3 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 đơn 1000mg) giả thích cho khoảng hơn 1-2% hoạt tính phóng xạ xuất hiện trong phân hoặc nước tiểu.

### 3.2.4 Đào thải

Sau khi dùng Valcyte, ganciclovir được bài tiết qua thận là chủ yếu bởi sự lọc ở tiểu cầu thận và sự tiết ở ống thận. Độ thanh thải ở thận chiếm khoảng  $81,5\% \pm 22\%$  thanh thải toàn cơ thể của ganciclovir.

### 3.2.5 Dược động học ở những đối tượng đặc biệt

#### *Bệnh nhân bị suy thận*

Chức năng thận 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 (xem phần 2.2. Liều lượng và cách sử dụng và 2.4 Các cảnh báo và thận trọng).

#### *Bệnh nhân đang thăm phân máu*

Với những bệnh nhân đang thăm phân máu (độ thanh thải creatinine CrCl < 10 ml/phút), liều khuyến cáo không được đưa ra. Lý do là liều dùng cho cá nhân của Valcyte dành cho những bệnh nhân này thấp hơn hàm lượng viên thuốc 450mg. Vì vậy, Valcyte không được dùng cho những bệnh nhân này (xem 3.2.2 Các hướng dẫn liều dùng đặc biệt và 3.4 Khuyến cáo đặc biệt và thận trọng đặc biệt).

#### *Bệnh nhân bị suy gan*

Dược động học của valganciclovir dạng ganciclovir ở những bệnh nhân ghép gan ổn định được xác định trong một nghiên cứu mở, đánh giá chéo 4 phần (N = 28). Độ khả dụng sinh học tuyệt đối của ganciclovir từ valganciclovir, sau khi dùng liều đơn 900mg valganciclovir sau khi ăn, đạt khoảng 60%, phù hợp với các chỉ số đánh giá ở những nhóm bệnh nhân khác. Giá trị AUC<sub>0-24</sub> tương đương với nồng độ đạt được sau khi tiêm tĩnh mạch ganciclovir 5mg/kg ở những bệnh nhân ghép gan.

## 3.3. Số liệu an toàn tiền lâm sàng

### 3.3.1. Tính sinh ung thư

Kết quả ganciclovir dương tính trong một nghiên cứu về tính gây ung thư ở chuột. Valganciclovir, cũng giống như ganciclovir là chất gây ung thư tiềm ẩn.

### 3.3.2. Tính gây đột biến gen

Valganciclovir và ganciclovir là chất gây đột biến gen ở các tế bào lympho ở chuột và chất làm gãy gen ở các tế bào của động vật có vú.

### 3.3.3. Suy giảm khả năng sinh sản

Ganciclovir ảnh hưởng đến khả năng sinh sản và tính gây quái thai ở động vật.

Các nghiên cứu về độc tính sinh sản không nhắc lại với valganciclovir do khả năng chuyển thành ganciclovir nhanh và nhiều. Cảnh báo về độc tính lên khả năng sinh sản như nhau được áp dụng cho cả hai thuốc (xem phần 2.4 Các cảnh báo và thận trọng).

Dựa vào các nghiên cứu trên động vật, tình trạng không sản sinh tinh trùng diễn ra khi nồng độ của ganciclovir trong cơ thể thấp hơn mức điều trị, cần lưu ý ganciclovir (và valganciclovir) có thể gây ức chế việc sản xuất tinh trùng ở người.

### 3.3.4. Tính gây quái thai

Ganciclovir gây quái thai ở động vật.

Các nghiên cứu về độc tính sinh sản không nhắc lại với valganciclovir do khả năng chuyển thành ganciclovir nhanh và nhiều. Cảnh báo về độc tính lên khả năng sinh sản như nhau được áp dụng cho cả hai thuốc (xem phần 2.4 Các cảnh báo và thận trọng).

Số liệu thu được khi sử dụng ở *ex vivo* mẫu nhau thai người cho thấy rằng ganciclovir qua được nhau thai và sự khuếch tán đơn giản là cơ chế chủ yếu của sự vận chuyển. Sự vận chuyển không bão hòa ở khoảng nồng độ từ 1 đến 10mg/ml và xảy ra bởi sự khuếch tán thụ động.

## 4. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC HỌC

### 4.1. Bảo quản:

#### **Viên nén:**

Không bảo quản ở nhiệt độ trên 30°C.

### 4.2. Hướng dẫn đặc biệt trong sử dụng, thao tác và huỷ bỏ

**Tính không tương thích:** Không áp dụng

**Hạn dùng:** 36 tháng.

#### **Độ ổn định:**

Không nên bẻ hoặc nghiền nát viên thuốc. Do Valcyte được coi là tác nhân gây quái thai và ung thư tiềm tàng ở người, nên thận trọng khi sử dụng viên thuốc bị vỡ hoặc bột để pha hỗn dịch uống (xem phần 2.4. Các cảnh báo và thận trọng). Tránh tiếp xúc trực tiếp viên thuốc vỡ hoặc bị nghiền nát, bột thuốc hoặc dung dịch thuốc đã pha với da và niêm mạc. Nếu có sự tiếp xúc, rửa kỹ với xà phòng và nước, rửa mắt thật kỹ với nước vô trùng hoặc nước sạch nếu không có nước vô trùng.

Không nên sử dụng thuốc sau ngày hết hạn ghi trên bao bì.

*Huỷ bỏ thuốc không sử dụng/quá hạn dùng*

Cần hạn chế thải bỏ các dược phẩm vào môi trường. Không được vứt bỏ các dược phẩm qua nước thải và tránh vứt bỏ qua rác thải sinh hoạt. Hãy sử dụng “hệ thống thu gom” chuyên dụng nếu có thể.

## 5. ĐÓNG GÓI

Viên nén 450 mg valganciclovir. Lọ đóng 60 viên.

Thuốc: Tránh xa tầm tay của trẻ  
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần biết thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ của bạn.  
Chỉ sử dụng theo sự kê đơn của bác sĩ.

Lưu hành tháng 10 năm 2013

Sản xuất theo yêu cầu của: F.Hoffmann-La Roche Ltd. Basel, Thụy Sĩ

bởi: **Patheon Inc.**

2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario, Canada L5N 7K9

Điện thoại: + 1 905 821 4001 Fax: + 1 905 812 6709



PHÓ CỤC TRƯỞNG  
*Nguyễn Việt Hưng*