

Rx



1. MÔ TẢ NỘI

1.1. Nhóm dược lý/ trị liệu

Thuốc chống vi rút

1.2. Dạng bào chế: bột đông khô vô trùng

1.3. Đường dùng: truyền tĩnh mạch

1.4. Tính vô trùng/bức xạ

Vô trùng

1.5. Thành phần định tính và định lượng

Hoạt chất: ganciclovir dưới dạng muối Natri.

Tá dược: sodium hydroxide, hydrochloric acid.

Lọ thuốc chứa dạng chất khô tương đương với 500 mg ganciclovir và khoảng 41 mg (2 mEq) muối Natri.

Thuốc ở thê rắn có màu trắng đến màu trắng nhè và dung dịch sau pha với nước không màu hoặc có màu vàng nhạt.

2. CÁC ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG

2.1. Chỉ định điều trị

Lọ Cymevene được chỉ định để phòng và điều trị bệnh do virus cự bào (CMV) đe dọa đến thị lực hoặc cuộc sống ở những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch và để phòng ngừa bệnh do virus cự bào (CMV) ở bệnh nhân ghép tạng.

2.2. Liều lượng và cách sử dụng

Lưu ý chung

Lưu ý – không tiêm tĩnh mạch nhanh hoặc ồ ạt! Độc tính của Cymevene có thể tăng do nồng độ trong huyết tương quá cao.

Lưu ý – tiêm bắp hoặc tiêm dưới da có thể gây kích ứng mô nghiêm trọng do pH của dung dịch ganciclovir cao (~11).

Không nên vượt quá liều được khuyến cáo cũng như tần suất hoặc tốc độ truyền.

Xem phần 4.2 Hướng dẫn đặc biệt về sử dụng, xử lý và huỷ bỏ thuốc về hướng dẫn chi tiết trong chuẩn bị và xử lý dung dịch Cymevene.

Liều chuẩn cho điều trị viêm võng mạc do CMV

Liều khởi đầu: 5 mg/kg truyền tĩnh mạch trong 1 giờ, mỗi 12 giờ trong 14-21 ngày ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường.

Điều trị duy trì: 5 mg/kg truyền tĩnh mạch trong 1 giờ, ngày một lần trong 7 ngày mỗi tuần hoặc 6 mg/kg ngày một lần trong 5 ngày mỗi tuần.

Liều đặc biệt để phòng ngừa bệnh ở bệnh nhân ghép tạng

Điều trị khởi đầu: 5 mg/kg truyền tĩnh mạch trong một giờ, mỗi 12 giờ trong 7-14 ngày ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường

Điều trị duy trì: 5 mg/kg truyền tĩnh mạch trong một giờ, ngày 1 lần trong 7 ngày mỗi tuần hoặc 6 mg/kg ngày 1 lần trong 5 ngày mỗi tuần.

2.2.1 Các hướng dẫn sử dụng liều đặc biệt

Bệnh nhân bị suy thận

Với những bệnh nhân bị suy thận, liều của Cymevene nên được điều chỉnh như bảng dưới đây.

Độ thanh thải creatinin	Liều khởi đầu	Liều duy trì
≥ 70 ml/phút	5,0 mg/kg mỗi 12 giờ	5,0 mg/kg/ngày
50-69 ml/ phút	2,5 mg/kg mỗi 12 giờ	2,5 mg/kg/ngày
25-49 ml/ phút	2,5 mg/kg/ngày	1,25 mg/kg/ngày
10-24 ml/phút	1,25mg/kg/ngày	0,625 mg/kg/ngày
<10 ml/phút	1,25 mg/kg 3 lần/tuần sau khi thẩm phân máu	0,625 mg/kg 3 lần/tuần sau khi thẩm phân máu

Độ thanh thải creatinine có thể liên quan tới creatinine huyết thanh bởi công thức sau:

Đối với nam = $(140 - \text{tuổi}) \times (\text{trọng lượng cơ thể [kg]})$

$$(72) \times (0,011 \times \text{creatinine huyết thanh} [\mu\text{mol/l}])$$

Đối với nữ = $0,85 \times$ giá trị của nam

Vì sự thay đổi liều được khuyến cáo ở những bệnh nhân bị suy thận, nên theo dõi một cách cẩn thận nồng độ creatinine huyết thanh hoặc độ thanh thải creatinine.

Những bệnh nhân giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính nặng, thiếu máu và giảm tiểu cầu

Giảm bạch cầu nặng, giảm bạch cầu trung tính, thiếu máu, giảm tiểu cầu, ứ chẽ tuy xương và thiếu máu bất sản đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân được điều trị với ganciclovir.

Không nên bắt đầu điều trị nếu số lượng bạch cầu trung tính dưới 500 tế bào/ μl hoặc số lượng tiểu cầu dưới 25000/ μl hoặc hemoglobin dưới 8g/dl (xem phần 2.4 Lưu ý và Thận trọng, và 2.6 Tác dụng không mong muốn)

Người già

Do những người già thường có chức năng thận giảm, Cymevene nên được dùng cho những bệnh nhân già với sự cân nhắc đặc biệt về tình trạng thận của họ (xem phần 2.1.1 Các hướng dẫn liều dùng đặc biệt: Bệnh nhân bị suy thận).

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của ganciclovir ở bệnh nhi chưa được xác lập, bao gồm sử dụng cho việc điều trị các nhiễm trùng CMV bẩm sinh hoặc ở trẻ mới sinh. Sử dụng Cymevene ở trẻ em cần sự thận trọng đặc biệt do tiềm năng độc tính sinh sản và tính gây ung thư kéo dài. Lợi điểm của việc điều trị phải nằm vượt trội các nguy cơ (xem phần 3.2.4 Dược động học ở những đối tượng đặc biệt).

2.3. Chống chỉ định

Cymevene được chống chỉ định ở những bệnh nhân quá mẫn cảm với ganciclovir, valganciclovir hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Do sự giống nhau về cấu trúc hóa học của Cymevene và cấu trúc hóa học của aciclovir và valaciclovir, có thể xảy ra phản ứng quá mẫn chéo giữa các thuốc này.

2.4. Lưu ý và Thận trọng

2.4.1. Thận trọng chung

Trong các nghiên cứu ở động vật, ganciclovir được tìm thấy là chất gây đột biến gen, quái thai và gây ung thư. Vì vậy Cymevene nên được cân nhắc là có tính gây quái thai và ung thư tiềm tàng ở người với khả năng gây thiếu bộ phận ở trẻ sơ sinh và gây ung thư (xem phần 4.2 Hướng dẫn đặc biệt về sử dụng, xử lý và hủy bỏ). Người ta cũng đã cân nhắc rằng Cymevene úc chế tạm thời hoặc thường xuyên sự sinh tinh trùng (xem phần 3.3. Số liệu an toàn tiền lâm sàng, 2.5.1. Phụ nữ có thai và cho con bú và 2.6. Tác dụng không mong muốn).

Giảm bạch cầu nặng, giảm bạch cầu trung tính, thiếu máu, giảm tiểu cầu, giảm toàn thể huyết cầu, úc chế tủy xương và thiếu máu bất sản đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân được điều trị với Cymevene. Không nên bắt đầu điều trị nếu số bạch cầu trung tính thuần túy dưới 500 tế bào/ μ l hoặc số lượng tiểu cầu dưới 25000 tế bào/ μ m) hoặc hemoglobin dưới 8 g/dl (xem phần 2.2.1. Hướng dẫn sử dụng liều đặc biệt, và 2.6. Tác dụng không mong muốn).

Người ta khuyến cáo rằng số lượng tế bào máu toàn phần và số lượng tiểu cầu phải được theo dõi trong khi 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 2.2.1. Hướng dẫn sử dụng liều đặc biệt 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. Cymevene không nên sử dụng đồng thời với imipenem-cilastatin trừ khi lợi điểm sử dụng cao hơn hẳn các nguy cơ tiềm tàng (xem phần 2.4.4. Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác).

Zidovudine và Cymevene đều gây giảm bạch cầu trung tính và thiếu máu tiềm tàng. Một vài bệnh nhân không thể dung nạp đồng thời chế độ điều trị ở liều dù (xem phần 2.4.4. Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác)

Nồng độ huyết tương của didanosine có thể tăng khi dùng đồng thời với Cymevene; vì vậy, những bệnh nhân nên được theo dõi chặt chẽ những độc tính của didanosine (xem phần 2.4.4. Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác)

Dùng đồng thời với các thuốc khác mà đã được biết là gây ức chế tùy hoặc đi kèm với suy thận với Cymevene có thể làm tăng độc tính (xem phần 2.4.4. Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác).

2.4.2. Nghiện và lệ thuộc thuốc

Không có thông tin về nghiện và lệ thuộc thuốc đối với Cymevene

2.4.3. Tác động lên khả năng lái xe và vận hành máy móc

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

2.4.4. Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác

Tương tác thuốc với ganciclovir truyền tĩnh mạch

Ganciclovir gắn kết với protein huyết tương chỉ 1-2% và tương tác thuốc có liên quan đến sự thay đổi vị trí gắn kết không được biết trước.

Didanosine

Nồng độ huyết tương của didanosine được tìm thấy là tăng liên tục khi dùng ganciclovir (cả đường truyền tĩnh mạch và đường uống). Tại liều ganciclovir đường uống là 3 và 6 g/ngày, người ta đã quan sát thấy AUC của didanosine tăng từ 84-124%, và cũng giống như vậy, với liều truyền tĩnh mạch 5 và 10 mg/kg/ngày, người ta cũng đã quan sát thấy AUC của didanosine tăng từ 38-67%. Sự tăng này không thể giải thích bằng sự cạnh tranh bài tiết ở ống thận, bởi vì có tăng phần trăm liều 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 mặt lâm sàng lên nồng độ của ganciclovir. Tuy nhiên sự 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 (ví dụ viêm tụy) (xem phần 2.4. Lưu ý và Thận trọng).

Imipenem-cilastatin

Co giật cũng được báo cáo ở những bệnh nhân được dùng ganciclovir và imipenem-cilastatin đồng thời. Những thuốc này không nên được dùng đồng thời trừ khi lợi ích tiềm tàng lớn hơn hẳn các nguy cơ (xem phần 2.4 Lưu ý và Thận trọng)

Mycophenolate mofetil

Dựa vào kết quả từ nghiên cứu dùng liều đơn của mycophenolate mofetil (MMF) với liều được khuyến cáo và ganciclovir đường tĩnh mạch và tác động đã biết của suy thận trên được động học của MMF và ganciclovir, người ta biết trước 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 được động học của mycophenolic acid (MPA) được biết trước và không cần điều chỉnh liều của MMF. Những bệnh nhân bị suy thận mà dùng cả MMF và ganciclovir, cần tôn trọng liều khuyến cáo của ganciclovir và bệnh nhân cần được theo dõi một cách cẩn thận.

Tương tác thuốc với ganciclovir dùng đường uống

Probenecid

Theo thông kê probenecid khi dùng cùng với ganciclovir uống làm giảm độ thanh thải thận của ganciclovir (20%) dẫn đến làm tăng nồng độ một cách có ý nghĩa thống kê (40%). Những thay đổi này phù hợp với cơ chế tương tác có cạnh tranh sự bài tiết ở ống thận. Vì vậy những bệnh nhân đang dùng probenecid và Cymevene nên được theo dõi một cách chặt chẽ độc tính của ganciclovir.

Zidovudine

Khi zidovudine được cho với sự có mặt của ganciclovir dạng uống, làm tăng AUC của zidovudine với tỉ lệ nhỏ (17%), nhưng có ý nghĩa thống kê. Cũng có khuynh hướng về nồng độ ganciclovir thấp hơn khi dùng với zidovudine, mặc dù điều này không có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, bởi vì cả zidovudine và Cymevene có thể gây giảm bạch cầu trung tính và thiếu máu, nên một vài bệnh nhân không thể dung nạp liệu pháp điều trị đồng thời với liều lượng đủ (xem phần 2.4 Lưu ý và Thận trọng).

Zalcitabine

Zalcitabine làm tăng AUC_{0-8} của ganciclovir dạng uống khoảng 13%. Không có những thay đổi có ý nghĩa thống kê ở bất kỳ thông số được động học khác được đánh giá. Ngoài ra, không có những thay đổi liên quan có ý nghĩa thống kê về được động học của zalcitabine khi có sự hiện diện của ganciclovir dạng uống mặc dù đã quan sát thấy có tăng ít tỉ lệ đào thải.

Stavudine

Tương tác được động học quan sát được không 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 tăng tương ứng thời gian bán hủy khoảng 15%. Tuy nhiên, những thay đổi này thường như không có ý nghĩa thống kê, vì AUC_{0-8} và C_{max} không bị ảnh hưởng. Sự thay đổi duy nhất có ý nghĩa thống kê ở các thông số được động học của trimethoprim khi dùng chung với ganciclovir là tăng C_{min} . Tuy nhiên, điều này không có ý nghĩa thống kê và không cần điều chỉnh liều.

Cyclosporin

Không có bằng chứng cho thấy ganciclovir tác động tới được động học của cyclosporin dựa vào sự so sánh nồng độ thấp nhất của cyclosporin. Tuy nhiên, không thấy bằng chứng của 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

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

2.5. Sử dụng ở các đối tượng đặc biệt

2.5.1. Phụ nữ có thai

Đánh giá các nghiên cứu trên động vật ở thực nghiệm đã chỉ ra độc tính về sinh sản, ví dụ thiếu hụt bộ phận khi đẻ ra hoặc các tác động khác trên sự phát triển của phôi và bào thai, sự phát triển của thời kỳ thai nghén hoặc thời kỳ chu sinh và sau khi sinh.

Tính gây quái thai cũng được quan sát trong các nghiên cứu trên động vật.

Phụ nữ đang trong giai đoạn sinh đẻ nên được khuyên dùng các dụng cụ tránh thai hữu hiệu trong khi điều trị. Các bệnh nhân nam nên được khuyên là dùng dụng cụ tránh thai trong và ít nhất 90 ngày sau khi điều trị với Cymevene (xem phần 2.4. Lưu ý và Thận trọng và 3.3. Số liệu an toàn tiền lâm sàng).

Độ an toàn của Cymevene khi sử dụng ở phụ nữ có thai chưa được biết đến. Nên tránh sử dụng Cymevene 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 Cymevene khi đang trong quá trình chuyển dạ và sinh nở.

2.5.3. Phụ nữ cho con bú

Sự phát triển trong thời kỳ chu sinh và sau khi sinh chưa được nghiên cứu 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 không tính đến. Vì vậy, quyết định ngừng điều trị hoặc ngừng cho con bú phải được cân nhắc vì lợi ích tiềm tàng của Cymevene cho bà mẹ đang cho bú.

2.5.4. Sử dụng trong nhi khoa

Xem phần 2.2.1. Hướng dẫn sử dụng liều đặc biệt và 3.2.4. Dược động học ở các đối tượng đặc biệt.

2.5.5. Sử dụng trong lão khoa

Xem phần 2.2.1. Hướng dẫn sử dụng liều đặc biệt và 3.2.4. Dược động học ở các đối tượng đặc biệt.

2.5.6. Suy thận

Ở bệnh nhân suy chức năng thận, cần điều chỉnh liều dựa vào độ thanh thải creatinin (xem phần 2.2.1. Hướng dẫn sử dụng liều đặc biệt và 3.2.4. Dược động học ở các đối tượng đặc biệt).

2.5.7. Suy gan

Không có thông tin về việc sử dụng Cymevene ở bệnh nhân bị suy chức năng gan.

2.6. Tác dụng không mong muốn

Thông báo cho bác sĩ của bạn những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

2.6.1. Các thử nghiệm lâm sàng

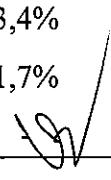
Kinh nghiệm với ganciclovir truyền tĩnh mạch

Những bệnh nhân bị nhiễm HIV

Độ an toàn của ganciclovir truyền tĩnh mạch ở những bệnh nhân AIDS đã được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng. Thông tin về độ an toàn khi sử dụng ganciclovir truyền tĩnh mạch đã được tập hợp từ sáu thử nghiệm lâm sàng cho thấy là thấp hơn khi so sánh với nhóm chứng của một trong những nghiên cứu này (uống giả dược với cây ganciclovir trong thê thủy tinh). Các tác dụng ngoại ý trên lâm sàng xảy ra ở trên 2% số bệnh nhân đang dùng ganciclovir, không kể đến quan hệ nhân quả hoặc sự trầm trọng, nhưng xảy ra ở tần số cao hơn ở nhóm dùng ganciclovir truyền tĩnh mạch so với nhóm chứng được tóm tắt ở Bảng 1.

Phản ứng nơi tiêm xảy ra thường xuyên hơn ở những bệnh nhân đang dùng ganciclovir truyền tĩnh mạch so với uống ganciclovir.

Bảng 1. Phản trǎm số bệnh nhân có tác dụng ngoại ý xảy ra ở tần suất bằng hoặc nhiều hơn 2% số bệnh nhân

Hệ thống cơ thể	Truyền tĩnh mạch ganciclovir N=412	Nhóm chứng N=119
Tác dụng ngoại ý		
Hệ máu và hạch bạch huyết		
Giảm bạch cầu trung tính	25,7%	11,8%
Thiểu máu	19,7%	16,8%
Giảm tiểu cầu	6,6%	5,0%
Giảm bạch cầu	3,2%	0,8%
Bệnh hạch bạch huyết	2,9%	1,7%
Hệ tiêu hóa		
Ía chảy	26,5%	24,4%
Đau bụng	9,0%	7,6%
Khó nuốt	2,7%	1,7%
Bệnh nấm Candida thực quản	2,2%	1,7%
Toàn thân		
Sốt	35,9%	35,3%
Nhiễm nấm Candida	10,4%	4,2%
Nhiễm trùng chỗ tiêm	8,0%	0,8%
Nhiễm khuẩn	6,1%	3,4%
Nhiễm khuẩn thứ phát	5,8%	-
Chán ăn	4,9%	-
Phức hợp Mycobacterium avium	4,9%	4,2%
Đau	4,6%	2,5%
Đau ngực	4,4%	3,4%
Môi trường nuôi cấy dương tính	3,2%	1,7%
Viêm nơi tiêm	2,2%	
Hệ thần kinh trung ương và ngoại vi		
Giảm cảm giác	3,2%	1,7%
Lo âu	2,4%	1,7%
Da và phần phụ		

Hệ thống cơ thể	Truyền tĩnh mạch ganciclovir	Nhóm chứng
Tác dụng ngoại ý	N=412	N=119
Ngứa	3,2%	2,5%
Hệ hô hấp		
Ho	16,0%	15,1%
Viêm phổi do Pneumocystis carinii	7,3%	2,5%
Ho nhiều	3,6%	2,5%
Xung huyết xoang	3,4%	2,5%
Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa		
Phosphatase alkaline máu tăng	4,4%	4,2%
Creatinine máu tăng	3,2%	1,7%
Hệ thống cơ xương khớp		
Đau khớp	2,4%	1,7%

Những bệnh nhân ghép tạng

Một vài thử nghiệm lâm sàng đã nghiên cứu dùng ganciclovir truyền tĩnh mạch cho điều trị hoặc phòng bệnh do CMV ở những bệnh nhân ghép tạng.

Các tác dụng ngoại ý trên lâm sàng xảy ra bằng hoặc trên 5% số bệnh nhân đang dùng ganciclovir truyền tĩnh mạch trong ba nghiên cứu về ghép tủy xương thu được, không tính đến quan hệ nhân quả hoặc sự trầm trọng được tóm tắt ở bảng 2. Các tác dụng ngoại ý xảy ra với tần suất cao hơn ở nhóm chứng dùng giả dược so với nhóm dùng ganciclovir truyền tĩnh mạch, không bao gồm trong bảng 2 dưới đây.

Bảng 2. Phần trăm số bệnh nhân có tác dụng ngoại ý ở tần suất bằng hoặc nhiều hơn 5% tổng số bệnh nhân.

Hệ thống cơ thể	Những bệnh nhân ghép tủy xương (ICM 1308, 1570 và 1689)	
	Ganciclovir truyền tĩnh mạch (N=122)	Nhóm chứng dùng giả dược (N=120)
Hệ máu và hạch bạch huyết		
Giảm toàn thể huyết cầu	31%	25%
Giảm bạch cầu	20%	7%
Toàn thân		
Đau đầu	15%	13%
Rối loạn màng nhầy	14%	13%
Sốt	11%	8%
Rét run	7%	4%

Hệ thống cơ thể Tác dụng ngoại ý	Những bệnh nhân ghép tủy xương (ICM 1308, 1570 và 1689)	
	Ganciclovir truyền tĩnh mạch (N=122)	Nhóm chứng dùng giả dược (N=120)
Nhiễm khuẩn	7%	2%
Chán ăn	7%	5%
Phù mặt	5%	2%
Hệ tiêu hóa		
Ía chảy	24%	23%
Buồn nôn	20%	19%
Khó tiêu	8%	6%
Chướng bụng	8%	6%
Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa		
Creatinine máu tăng	16%	13%
Bất thường về chức năng gan	11%	10%
Magiê máu giảm	11%	10%
Giảm calci máu	9%	8%
Giảm kali máu	9%	8%
Hệ thần kinh trung ương và ngoại vi		
Run	8%	7%
Nhàm lẩn	5%	3%
Da và phần phụ		
Viêm da có tróc da	10%	9%
Hệ hô hấp		
Viêm mũi	9%	5%
Khó thở	6%	4%
Hệ tim mạch		
Nhip tim nhanh	16%	15%
Giảm huyết áp	11%	7%
Hệ sinh dục tiết niệu		
Đái máu	16%	13%
Các giác quan đặc biệt		
Chảy máu mắt	5%	3%

Hệ thống cơ thể Tác dụng ngoại ý	Những bệnh nhân ghép tủy xương (ICM 1308, 1570 và 1689)	
	Ganciclovir truyền tĩnh mạch (N=122)	Nhóm chứng dùng giả dược (N=120)
Hệ cơ xương khớp		
Đau cơ	5%	3%

Các tác dụng ngoại ý xảy ra bằng hoặc trên 5% số bệnh nhân đang dùng ganciclovir truyền tĩnh mạch trong nghiên cứu ghép tim được kiểm chứng dùng giả dược, không tính đến quan hệ nhân quả hoặc độ trầm trọng, nhưng xảy ra với tần suất cao hơn ở nhóm dùng ganciclovir truyền tĩnh mạch (N=76) so với nhóm dùng giả dược (N=73), được liệt kê dưới đây.

- *Toàn thân:* đau đầu (18%), nhiễm trùng (18%)
- *Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa:* phù (9%)
- *Hệ thần kinh trung ương và ngoại vi:* lẩn lộn (5%), bệnh thần kinh ngoại biên (7%)
- *Hệ hô hấp:* tràn dịch màng phổi (5%)
- *Hệ tim mạch:* cao huyết áp (20%)
- *Hệ sinh dục tiết niệu:* tổn thương thận (14%), suy chức năng thận (12%)

Kinh nghiệm với ganciclovir dạng uống

Do độ khả dụng sinh học của ganciclovir truyền tĩnh mạch cao hơn, điều này không thể loại trừ rằng các tác dụng ngoại ý đã được thấy trong các nghiên cứu với ganciclovir dạng uống cũng có thể xảy ra với ganciclovir dạng truyền tĩnh mạch.

Để hoàn thành tài liệu về tính an toàn được trông đợi của ganciclovir dạng truyền tĩnh mạch, các tác dụng ngoại ý có liên quan đã được báo cáo với ganciclovir dạng uống trong một vài nghiên cứu đã được tiến hành ở những bệnh nhân ghép cơ quan hoặc nhiễm HIV, không tính đến mức độ trầm trọng hoặc quan hệ nhân quả, xảy ra ở tỉ lệ cao hơn nhóm chứng đã được đưa ra. Các tác dụng ngoại ý đã được liệt kê trong bất kỳ phần nào ở trên sẽ không được nhắc lại. Các tác dụng ngoại ý được báo cáo với ganciclovir có thể có liên quan đến cách dùng bằng đường uống.

- *Hệ máu và hạch bạch huyết:* chứng tăng bạch cầu
- *Hệ tiêu hóa:* táo bón, viêm đường mật, đầy hơi, nôn
- *Toàn thân:* cổ chướng, suy nhược, chảy máu, nhiễm vi rút, nấm và vi khuẩn, khó chịu
- *Hệ tim mạch:* giãn mạch
- *Hệ thần kinh trung ương và ngoại vi:* trầm cảm, chóng mặt, mất ngủ
- *Hệ gan và đường mật:* vàng da ứ mật
- *Da và phần phụ:* tăng tiết mồ hôi
- *Các giác quan đặc biệt:* giảm thị lực, rối loạn vị giác

- *Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa*: đái tháo đường, giảm natri máu, giảm protein máu, giảm cân
- Các tác dụng ngoại ý khác*

Các tác dụng ngoại ý có liên quan được cho dưới đây không được liệt kê ở trên vì chúng không đáp ứng các tiêu chuẩn để có trong bất kỳ bảng nào ở phía trên.

- *Hệ máu và hạch bạch huyết*: thiếu máu bất sản, ứ chẽ tủy xương, tăng bạch cầu ura eosin
- *Hệ tiêu hóa*: chảy máu đường tiêu hóa, ợ hơi, đại tiện mất chủ động, loét miệng, viêm tụy, rối loạn vị giác
- *Nhiễm trùng*: các tác dụng phụ có liên quan đến ứ chẽ tủy xương và tổn thương hệ thống miễn dịch như là các nhiễm trùng và nhiễm khuẩn toàn thân và tại chỗ
- *Các biến chứng chảy máu*: chảy máu tiềm ẩn đe dọa đến tính mạng có liên quan đến giảm tiểu cầu
- *Toàn thân*: suy mòn, mất nước, mệt mỏi, tắc mạch nơi tiêm, áp xe nơi tiêm, phù nơi tiêm, đau nơi tiêm, chảy máu nơi tiêm, khó chịu, phản ứng nhạy cảm với ánh sáng
- *Hệ thần kinh trung ương và ngoại vi*: xúc động, co giật, ảo giác, rối loạn tâm thần, suy nghĩ bất thường, giấc mơ bất thường, mất thăng bằng, hôn mê, khô miệng, tinh thần sảng khoái, căng thẳng, buồn ngủ
- *Da và phần phụ*: viêm da, trứng cá, rụng tóc, nhiễm herpes simplex, mề đay
- *Các giác quan đặc biệt*: bong võng mạc, bất thường về nhìn, mù, điếc, đau mắt, thiên đầu thống, rối loạn thùy tinh thể.
- *Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa*: tăng creatine phosphokinase máu, giảm glucose máu, tăng lactic dehydrogenase
- *Hệ sinh dục tiết niệu*: đi tiểu nhiều lần
- *Hệ tim mạch*: loạn nhịp (bao gồm loạn nhịp thất), viêm tĩnh mạch huyết khối, đau nửa đầu, viêm tĩnh mạch.
- *Hệ cơ xương khớp*: hội chứng nhược cơ

2.6.1.1 Các bất thường về xét nghiệm

Các bất thường về xét nghiệm ở những bệnh nhân nhiễm HIV

Các bất thường về xét nghiệm được báo cáo từ 3 thử nghiệm lâm sàng ở những bệnh nhân nhiễm HIV đang dùng ganciclovir truyền tĩnh mạch như điều trị duy trì cho chứng viêm võng mạc do CMV được liệt kê dưới đây trong bảng 3. 179 bệnh nhân được chọn cho các phân tích tính bất thường của các xét nghiệm.

Bảng 3. Các bất thường về xét nghiệm

Các bất thường về xét nghiệm	N=179
Giảm bạch cầu trung tính (ANC /mm ³)	
<500	25,1 %
500 - <750	14,3 %
750 - <1000	26,3 %

Thiếu máu (hemoglobin g/dL)	
<6,5	4,6 %
6,5 - <8,0	16,0 %
8,0 - <9,5	25,7 %
Giảm tiểu cầu (tiểu cầu/mm³)	
<25000	2,9 %
25000 - <50000	5,1 %
50000 - <100000	22,9 %
Creatinine huyết thanh (mg/dL)	
>2,5	1,7 %
>1,5 - 2,5	13,9 %

2.6.2. Kinh nghiệm sau khi lưu hành trên thị trường

Các tác dụng ngoại ý từ các báo cáo tự phát sau khi lưu hành trên thị trường với ganciclovir dạng uống và truyền tĩnh mạch được báo cáo ở những bệnh nhân nhiễm HIV hoặc ở những bệnh nhân có tổn thương hệ miễn dịch khác như những bệnh nhân ghép tạng, không được đề cập đến ở phần trên, và không tính đến quan hệ nhân quả, được liệt kê ở dưới đây.

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

Các tác dụng ngoại ý đã được báo cáo trong quá trình lưu hành trên thị trường phù hợp với những gì được thấy trong các thử nghiệm lâm sàng với ganciclovir.

2.7. Quá liều và cách xử trí

Kinh nghiệm quá liều với ganciclovir truyền tĩnh mạch

Các báo cáo về quá liều với ganciclovir truyền 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 này, không có các tác dụng ngoại ý được báo cáo. Phần lớn các bệnh nhân có một hoặc nhiều các tác dụng ngoại ý sau:

- *Độc tính về máu:* giảm toàn thể huyết cầu, ức chế tuy xương, bất sản tuy, 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, ỉa chảy, nôn
- *Độc tính thần kinh:* run toàn thể, co giật

Ngoài ra, một bệnh nhân được truyền một khối lượng lớn dung dịch ganciclovir dạng truyền tĩnh mạch vào trong thể thủy tinh và đã bị mất thị lực tạm thời và tắc động mạch võng mạc trung tâm thứ phát đến tăng áp lực trong mắt có liên quan đến khối lượng dịch được truyền.

Thâm phân máu và sự hydrat hóa có thể có lợi trong việc giảm nồng độ huyết tương máu ở những bệnh nhân dùng quá liều ganciclovir dạng uống (xem phần 3.2.4. Dược động học ở những đối tượng đặc biệt).

Kinh nghiệm quá liều với valganciclovir

Một người trưởng thành bị úc chế tuy xương nặng (bất sản tuy) sau vài ngày dùng thuốc với liều ít nhất gấp 10 lần liều khuyến cáo dành cho bệnh nhân bị suy thận (giảm độ thanh thải creatinine).

3. CÁC ĐẶC TÍNH VÀ HIỆU QUẢ DƯỢC LÝ

3.1. Các đặc tính dược lực học

3.1.1. Cơ chế hoạt động

Ganciclovir là chất đồng đẳng tổng hợp của 2'- deoxyguanosine có tác dụng úc chế sự sao chép của vi rút herpes ở in vitro và in vivo. Các vi rút ở người nhạy cảm bao gồm vi rút cự bào ở người (HCMV), vi rút herpes-simplex 1 và 2 (HSV-1 và HSV-2), vi rút herpes người -6, -7 và -8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), vi rút Epstein-Barr (EBV), vi rút varicella-zoster (VZV) và vi rút viêm gan B. Các nghiên cứu lâm sàng được giới hạn để đánh giá hiệu quả trên những bệnh nhân nhiễm vi rút cự bào (CMV).

Ở các tế bào nhiễm vi rút cự bào, ganciclovir bước đầu được phosphoryl hóa thành ganciclovir monophosphate bởi men proteinkinase của vi rút, UL 97. 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 vi rút Herpes-simplex và vi rút cự bào ở người với thời gian bán hủy cho từng loại 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 vi rút, do vậy sự phosphoryl hóa của ganciclovir xảy ra chủ yếu trong các tế bào bị nhiễm vi rút.

Hoạt tính kìm vi rút của ganciclovir là do úc chế sự tổng hợp DNA của vi rút bởi (1) sự úc chế cạnh tranh của sự hợp nhất deoxyguanosine triphosphate vào trong DNA bởi men polymerase DNA, và (2) sự hợp nhất ganciclovir triphosphate vào trong DNA của vi rút làm cho DNA của vi rút không kéo dài được hoặc bị hạn chế rất nhiều.

Nồng độ úc chế IC₅₀ chống vi rút điển hình đối với CMV ở in vitro nằm trong khoảng 0,14 µM (0,04 µg/ml) đến 14µM (3,5 µg/ml).

3.1.2. Các nghiên cứu về lâm sàng/hiệu lực

Sự đề kháng của vi rút

Việc xác định sự đề kháng của vi rút cự bào CMV với ganciclovir hiện nay dựa vào các thử nghiệm in vitro, là nồng độ úc chế trung bình (IC₅₀) > 1,5 µg/ml (6,0 µM). Sự đề kháng của vi rút cự bào CMV với ganciclovir là không phổ biến (~1%). Người ta đã quan sát thấy sự kháng của vi rút ở những bệnh nhân bị AIDS và viêm võng mạc do vi rút CMV, những bệnh nhân này chưa bao giờ được điều trị với ganciclovir. Trong 6 tháng đầu điều trị viêm võng mạc CMV với Cymevene dạng tiêm hoặc Cymevene dạng viên nang, sự đề kháng của vi rút được phát hiện ở 3-8% số bệnh nhân. Phần lớn các bệnh nhân có tình trạng viêm võng mạc xấu đi trong khi điều trị không loại trừ sự đề kháng của vi rút CMV. Sự đề kháng của vi rút cũng được quan sát thấy ở những bệnh nhân được điều trị viêm võng mạc kéo dài với Cymevene dạng tiêm. Trong một nghiên cứu có đối chứng của ganciclovir dạng uống

trong việc phòng bệnh do vi rút CMV đi kèm AIDS, 364 bệnh nhân có một hoặc nhiều mẫu nuôi cấy sau ít nhất 90 ngày điều trị ganciclovir. Trong số này 113 bệnh nhân có ít nhất một mẫu dương tính. Mẫu phân lập cuối cùng của mỗi người được kiểm tra để tìm sự giảm tính nhạy cảm, và 2 trong số 40 bệnh nhân đã được tìm thấy là kháng với ganciclovir. Những mẫu phân lập kháng này kết hợp với việc thất bại điều trị viêm võng mạc xảy ra sau đó.

Khả năng đề kháng của vi rút nên được cân nhắc ở những bệnh nhân có đáp ứng lâm sàng kém lặp lại nhiều lần hoặc sự tiết vi rút dai dẳng trong khi điều trị. Cơ chế chính của việc kháng ganciclovir của CMV là giảm khả năng hình thành một nhóm chức triphosphate có hoạt tính; các vi rút kháng thuốc được miêu tả có sự đột biến ở gen UL 97 của CMV mà gen này kiểm soát sự phosphoryl hóa của ganciclovir. Sự đột biến ở men polymerase DNA của vi rút cũng đã được ghi nhận cho sự kháng của vi rút với ganciclovir, và vi rút với sự đột biến này có thể kháng với các thuốc chống CMV khác.

3.2. Các đặc tính dược động học

3.2.1. Hấp thu

Nồng độ hệ thống (AUC_{0-24}) được ghi nhận sau khi dùng liều đơn 5 mg/kg ganciclovir truyền tĩnh mạch 1 giờ ở những bệnh nhân nhiễm vi rút HIV+ /CMV hoặc ở những bệnh nhân trưởng thành bị AIDS nằm trong khoảng từ $21,4 \pm 3,1$ (N=16) tới $26,0 \pm 6,06$ (N=16) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. Nồng độ đỉnh huyết tương ở những bệnh nhân này (C_{\max}) nằm trong khoảng $7,59 \pm 3,21$ (N=10) $8,27 \pm 1,02$ (N=16) tới $9,03 \pm 1,42$ (N=16) $\mu\text{g}/\text{ml}$.

3.2.2. Phân bố

Với ganciclovir tiêm tĩnh mạch, thể tích phân bố được điều chỉnh theo trọng lượng cơ thể với giá trị thể tích phân bố ở trạng thái hàng định trong khoảng $0,536 \pm 0,078$ (N=15) đến $0,870 \pm 0,116$ (N=16) L/kg. Nồng độ dịch não tủy đạt được sau 0,25 - 5,67 giờ sau khi dùng ở 2 bệnh nhân 2,5 mg/kg ganciclovir tiêm tĩnh mạch mỗi 8 giờ hoặc 12 giờ trong khoảng từ 0,50 tới 0,68 $\mu\text{g}/\text{ml}$ chiếm khoảng 24 - 67% nồng độ huyết tương cho từng bệnh nhân. Tỉ lệ gắn kết protein huyết tương là 1-2% trên nồng độ ganciclovir là 0,5 và 51 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

3.2.3. Thải trừ

Khi dùng đường tĩnh mạch, ganciclovir cho thấy dược động học như một đường tuyến tính với liều dùng trong khoảng 1,6 - 5,0 mg/kg. Ganciclovir được bài tiết chủ yếu qua thận dưới dạng không đổi bởi sự lọc ở tiểu cầu thận và sự tiết chủ động ở ống thận. Ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường, $89,6 \pm 5,0\%$ (N=4) ganciclovir dùng đường tĩnh mạch được tìm thấy trong nước tiểu dưới dạng không chuyển hóa. Ở những người có chức năng thận bình thường, độ thanh thải cơ thể nằm trong khoảng $2,64 \pm 0,38$ ml/phút/kg (N=15) đến $4,52 \pm 2,79$ ml/phút/kg (N=6) và độ thanh thải ở thận trong khoảng $2,57 \pm 0,69$ ml/phút/kg (N=15) đến $3,48 \pm 0,68$ ml/phút/kg (N=20), tương ứng với 90-101% lượng ganciclovir được dùng. Thời gian bán hủy ở những người không bị suy thận dao động từ $2,73 \pm 1,29$ (N=6) đến $3,98 \pm 1,78$ giờ (N=8).

3.2.4. Dược động học ở những đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân bị suy thận

Dược động học sau khi dùng Cymevene đường tĩnh mạch được đánh giá ở 10 bệnh nhân có tổn thương hệ miễn dịch cùng với suy thận được dùng thuốc với liều từ 1,25- 5,0 mg/kg.

Bệnh nhân đang thẩm phân máu

Thảm phân máu làm giảm nồng độ huyết tương của ganciclovir khoảng 50% sau khi dùng cả đường tiêm và uống (xem phần Quá liều).

Trong quá trình thảm phân máu ngắt quãng, độ thanh thải ước tính của ganciclovir dao động từ 42 đến 92 ml/phút, dẫn đến thời gian bán hủy trong dụng cụ thảm phân từ 3,3 đến 4,5 giờ. Độ thanh thải ganciclovir ước tính khi thảm phân máu liên tục thấp hơn (4,0 đến 29,6 ml/phút) nhưng loại bỏ ganciclovir nhiều hơn giữa các lần dùng thuốc. Với trường hợp thảm phân máu ngắt quãng, ganciclovir bị loại bỏ trong một quá trình thảm phân máu thay đổi từ 50-63%.

Trẻ em

Dược động học của ganciclovir được nghiên cứu ở 27 trẻ mới sinh từ 2 đến 49 ngày tuổi với liều truyền tĩnh mạch là 4mg/kg (N=14) và 6 mg/kg (N=13). Nồng độ đỉnh trung bình là $5,5 \pm 6 \mu\text{g/ml}$ và $7,0 \pm 1,6 \mu\text{g/ml}$ riêng biệt cho nồng độ liều thấp và cao hơn. Giá trị trung bình cho Vss (0,7 l/kg) và độ thanh thải hệ thống ($3,15 \pm 0,47 \text{ ml/phút/kg}$ tại liều 4 mg/kg và $3,55 \pm 0,35 \text{ ml/phút/kg}$ với liều 6 mg/kg) có thể được so sánh với những giá trị được quan sát ở người lớn có chức năng thận bình thường.

Dược động học của ganciclovir cũng đã được nghiên cứu ở 10 đứa trẻ có chức năng thận bình thường, tuổi từ 9 tháng tới 12 tuổi. Đặc điểm dược động học của ganciclovir cũng tương tự sau khi dùng đường tĩnh mạch liều đơn và đa liều (mỗi 12 giờ) với liều (5 mg/kg). Nồng độ được đo bằng diện tích dưới đường cong trung bình AUC_∞ vào ngày thứ nhất và ngày thứ 14 là $19,4 \pm 7,1$ và $24,1 \pm 14,6 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ riêng cho từng loại và nồng độ đỉnh tương ứng là $7,59 \pm 3,21$ (ngày 1) và $8,31 \pm 4,9 \mu\text{g}/\text{ml}$ (ngày 14). Nồng độ có thể được so sánh với nồng độ quan sát được ở người trưởng thành. Thể tích phân bố ở trạng thái bền vững sau khi dùng liều đơn vào ngày thứ 1 và cuối liệu trình điều trị (ngày 14) là $0,68 \pm 0,20 \text{ l/kg}$. Độ thanh thải hệ thống của những ngày nghiên cứu là $4,66 \pm 1,72$ (ngày 1) và $4,86 \pm 2,96 \text{ ml/phút/kg}$ (ngày 14). Độ thanh thải thận trung bình riêng biệt (0-12 giờ) là $3,49 \pm 2,40$ vào ngày 1 và $3,49 \pm 1,19 \text{ ml/phút/kg}$ vào ngày 14. Thời gian bán hủy trung bình tương ứng là $2,49 \pm 0,57$ (ngày 1) và $2,22 \pm 0,76$ giờ (ngày 14). Dược động học của ganciclovir từ nghiên cứu này phù hợp với dược động học ở trẻ mới sinh và người trưởng thành.

Người già

Chưa có nghiên cứu nào được tiến hành ở người trên 65 tuổi.

3.3. Số liệu an toàn tiền lâm sàng

3.3.1. Tính sinh ung thư

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. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu dương tính về tính gây ung thư ở chuột của ganciclovir. Ganciclovir là chất gây ung thư tiềm ẩn.

3.3.2. Tính gây đột biến gen

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. Ảnh hưởng đến khả năng sinh sản

Ganciclovir ảnh hưởng đến khả năng sinh sản và tính gây quái thai ở động vật (xem phần 2.4. Lưu ý và Thận trọng).

Dựa vào các nghiên cứu trên động vật, tinh trùng không hình thành ngay khi nồng độ hệ thống của ganciclovir thấp hơn mức điều trị, điều này được xem xét là ganciclovir 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.

3.3.5. Khác

Không có thông tin thêm nào khác.

4. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC HỌC

4.1. Bảo quản

Hạn dùng của thuốc là 3 năm kể từ ngày sản xuất.

Thuốc này không nên được sử dụng sau ngày hết hạn (EXP) được ghi trên hộp thuốc. Xem vỏ hộp để biết lưu ý về bảo quản.

Không bảo quản ở nhiệt độ trên 30°C.

4.2. Hướng dẫn đặc biệt về sử dụng, xử lý và huỷ bỏ thuốc

Cân thận trọng khi thao tác với Cymevene

Vì Cymevene được xem xét như là chất gây quái thai và ung thư tiềm tàng ở người, nên thận trọng khi sử dụng (xem phần 2.4. Lưu ý và Thận trọng). Tránh hít hoặc tiếp xúc trực tiếp với chất bột có chứa trong lọ Cymevene hoặc tiếp xúc trực tiếp dung dịch sau khi pha với da hoặc màng nhầy. Dung dịch cymevene có tính kiềm (pH ~ 11). Nếu có sự tiếp xúc xảy ra, rửa kỹ với xà phòng và nước, rửa mắt kỹ với nước sạch.

Phương pháp chuẩn bị dung dịch Cymevene

1. Cymevene đông khô được pha bằng tiêm 10ml nước vô trùng vào lọ thuốc.

Không được sử dụng nước có chất kìm khuẩn có parabens (parahydroxybenzoates) để pha tiêm, vì những chất này không tương thích với bột vô trùng Cymevene và có thể gây kết tủa.

2. Nên lắc lọ thuốc để làm tan thuốc.

3. Dung dịch sau khi pha nên được xem xét kỹ có vấn đề gì đặc biệt không trước khi tiến hành sự pha trộn.

4. Dung dịch sau khi pha trong lọ ổn định ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Không nên làm lạnh.

Chuẩn bị và cách dùng dung dịch truyền

Dựa vào cân nặng của bệnh nhân, khôi lượng liều được tính toán thích hợp được lấy ra từ lọ Cymevene (nồng độ 50 mg/ml) và cho thêm vào dịch truyền thích hợp. Dung dịch muối đẳng trương bình thường, dextrose 5% trong nước, dung dịch Ringer hoặc Ringer lactate được xác định là phù hợp về hóa học và vật lý với Cymevene. Nồng độ dung dịch truyền cao hơn 10mg/ml không được khuyến cáo.

Không nên trộn Cymevene với các thuốc tiêm tĩnh mạch khác.

Do Cymevene được pha với nước vô trùng không có tác dụng kìm khuẩn, dung dịch truyền nên được sử dụng càng sớm càng tốt và trong phạm vi 24 giờ sau khi pha để giảm nguy cơ nhiễm khuẩn.

Dung dịch truyền nên được để lạnh. Không nên làm đông.

Huỷ bỏ thuốc không sử dụng/quá hạn

Cần hạn chế tối đa việc loại bỏ thuốc vào môi trường. Không nên thải bỏ dược phẩm qua nước thải và tránh vứt bỏ qua đường rác thải sinh hoạt. Hãy sử dụng “hệ thống thu gom” đã được thiết lập, nếu ở địa phương sẵn có.

4.3. Quy cách đóng gói

Lọ chứa 500 mg bột đông khô vô trùng ganciclovir. Hộp có 1 lọ.

Thuốc: Tránh xa tầm tay của trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Nếu cần biết thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ của bạn.

Thuốc này chỉ sử dụng theo sự kê đơn của bác sĩ.

Lưu hành tháng 6 năm 2010

Sản xuất tại Thụy Sỹ bởi F.Hoffmann-La Roche Ltd.,

Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel.



**TUQ. CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG**
Nguyễn Huy Hùng

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

Số : 18608 / QLD-ĐK
V/v thay đổi nội dung tờ hướng dẫn
sử dụng

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

Hà Nội, ngày 13 tháng 11 năm 2017

Kính gửi: F. Hoffmann-La Roche Ltd..
Địa chỉ: Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland.

Tiếp theo công văn số 4477/QLD-ĐK ngày 07.4.2017 của Cục Quản lý Dược, xét đơn đề nghị nộp ngày 30.5.2017 và các tài liệu bổ sung có liên quan của công ty (số tiếp nhận 263/BSTĐNN) về việc thay đổi nội dung tờ hướng dẫn sử dụng đối với thuốc nước ngoài đã được cấp số đăng ký lưu hành,

Căn cứ Thông tư số 44/2014/TT-BYT ngày 25/11/2014 của Bộ Y tế Quy định việc đăng ký thuốc, Thông tư số 06/2016/TT-BYT ngày 08/03/2016 của Bộ Y tế về Quy định ghi nhãn thuốc,

Căn cứ biên bản thẩm định hồ sơ thay đổi/ bổ sung, Cục Quản lý Dược có ý kiến như sau:

Đồng ý để công ty được thay đổi nội dung tờ hướng dẫn sử dụng đối với thuốc Cymevene, số đăng ký: VN-19152-15

Bảng so sánh nội dung thay đổi tờ hướng dẫn sử dụng được đóng dấu xác nhận của Cục Quản lý Dược và đính kèm theo công văn này.

Ngoài nội dung được thay đổi trên, tất cả các nội dung khác giữ nguyên như hồ sơ đăng ký thuốc lưu tại Cục Quản lý Dược.

Công ty đăng ký, nhà sản xuất phải chịu trách nhiệm về chất lượng đối với thuốc lưu hành trên thị trường, nội dung ghi trên nhãn thuốc, quy định về sở hữu trí tuệ liên quan đến nhãn hiệu hàng hoá của thuốc và có trách nhiệm thông báo sự thay đổi này đến các cơ quan liên quan và khách hàng.

Sau 03 tháng kể từ ngày ký công văn này công ty không được nhập khẩu thuốc trên với nội dung cũ đã thay đổi của tờ hướng dẫn sử dụng.

Cục Quản lý Dược thông báo để công ty biết và thực hiện đúng các quy định của Việt Nam về lưu hành thuốc./.

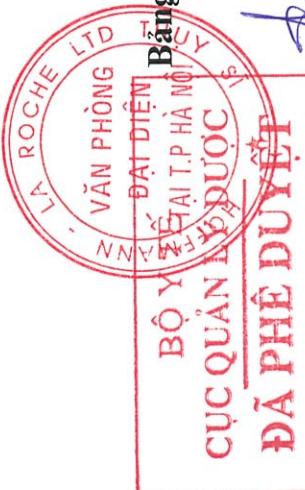
Nơi nhận:

- Như trên;
- Lưu: VT, ĐKT (T).

KT/CỤC TRƯỞNG
PHÓ CỤC TRƯỞNG



Nguyễn Tất Đạt



Bảng so sánh giữa hướng dẫn sử dụng (HDSD) đã được duyệt và bản xin cấp nhật thông tin

cho sản phẩm CYMEVENE

(Phản khác nhau được đánh dấu màu vàng)

TĐ/BS ngày 12/01/2019
 (theo công văn số 486/QĐ-DK)

Thông tin HDSD đã được duyệt

Thông tin HDSD xin cấp nhật	
Rx	
Cymevene®	Cymevene®
Ganciclovir	Ganciclovir
1. MÔ TẢ	1. MÔ TẢ
1.1. Nhóm dược lý/ trị liệu	1.1. Nhóm dược lý/ trị liệu
Thuốc chống vi rút	Thuốc chống vi rút
Mã ATC: J05AB06	Mã ATC: J05AB06
1.2. Dạng bào chế: Bột đông khô để pha dung dịch truyền	1.2. Dạng bào chế: Bột đông khô để pha dung dịch truyền
1.3. Đường dùng: truyền tĩnh mạch	1.3. Đường dùng: truyền tĩnh mạch
1.4. Tinh vô trùng/bức xạ	1.4. Tinh vô trùng/bức xạ
Sản phẩm vô trùng	Sản phẩm vô trùng
Vô trùng	Vô trùng
1.5. Thành phần định tính và định lượng	1.5. Thành phần định tính và định lượng
Hoạt chất: ganciclovir dưới dạng muối Natri.	Hoạt chất: ganciclovir dưới dạng muối Natri.
Tá dược: sodium hydroxide, hydrochloric acid.	Tá dược: sodium hydroxide, hydrochloric acid.
Lọ thuốc chứa dạng chất khô tương đương với 500 mg ganciclovir và khoảng 43 mg (2 mEq) muối Natri.	Lọ thuốc chứa dạng chất khô tương đương với 500 mg ganciclovir và khoảng 43 mg (2 mEq) muối Natri.



<p>Thuốc ở thể rắn có màu trắng đến màu trắng nhạt và dung dịch sau pha với nước không màu hoặc có màu vàng nhạt.</p> <p>2. CÁC ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG</p> <p>2.1. Chỉ định điều trị</p> <p>Lô Cymevene được chỉ định để phòng và điều trị bệnh do virus cự bào (CMV) đe dọa đến thị lực hoặc cuộc sống ở những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch và để phòng ngừa bệnh do virus cự bào (CMV) ở bệnh nhân ghép tạng.</p>	<p>Thuốc ở thể rắn có màu trắng đến màu trắng nhạt và dung dịch sau pha với nước không màu hoặc có màu vàng nhạt.</p> <p>2. CÁC ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG</p> <p>2.1. Chỉ định điều trị</p> <p>Cymevene được chỉ định cho người lớn và trẻ em từ 12 tuổi trở lên để:</p> <ul style="list-style-type: none"> - điều trị bệnh do virus cự bào (CMV) ở những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch. - để phòng ngừa bệnh do virus cự bào (CMV) ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch do thuốc sau ghép tạng hoặc hóa trị liệu điều trị ung thư <p>2.2. Liều lượng và cách sử dụng</p> <p>Lưu ý chung</p> <p>Lưu ý – không tiêm tĩnh mạch nhanh hoặc ồ ạt! Độ tính của Cymevene có thể tăng do nồng độ trong huyết tương quá cao.</p>	<p>Cymevene phải được hoàn nguyên và pha loãng dưới sự giám sát của nhân viên y tế và được dùng để truyền tĩnh mạch (xem thêm mục 4.2. Hướng dẫn đặc biệt về sử dụng, xử lý và hủy bỏ thuốc)</p>	<p>Lưu ý – tiêm bắp hoặc tiêm dưới da có thể gây kích ứng mô nghiêm trọng do pH của dung dịch ganciclovir cao (~11).</p> <p>Lưu ý: Cymevene chỉ được dùng để truyền tĩnh mạch trên một giờ, nên truyền qua ống nhựa, vào tĩnh mạch với dòng tuần hoàn máu phù hợp (tiêm bắp hoặc tiêm dưới da có thể gây kích ứng mô nghiêm trọng do độ pH của dung dịch ganciclovir cao (~11). Không tiêm tĩnh mạch nhanh hoặc ồ ạt vì độc tính của Cymevene có thể tăng do nồng độ trong huyết tương quá cao (xem phần 4.2. Hướng dẫn đặc biệt về sử dụng, xử lý và hủy bỏ thuốc).</p> <p>Không nên vượt quá liều được khuyến cáo cũng như tần suất hoặc tốc độ truyền.</p> <p>Xem phần 4.2 Hướng dẫn đặc biệt về sử dụng, xử lý và hủy bỏ thuốc về hướng dẫn chi tiết trong chuẩn bị và xử lý dung dịch Cymevene</p>
---	--	--	---

<p>Liệu chuẩn cho điều trị viêm vòng mạc do CMV</p> <p>Liệu cho bệnh nhân người lớn và trẻ em từ 12 tuổi trở lên có chức năng thận bình thường</p> <p>Liệu khởi đầu: 5 mg/kg truyền tĩnh mạch trong 1 giờ, mỗi 12 giờ trong 14-21 ngày ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường.</p> <p>Điều trị duy trì: 5 mg/kg truyền tĩnh mạch trong 1 giờ, ngày một lần trong 7 ngày mỗi tuần hoặc 6 mg/kg ngày một lần trong 5 ngày mỗi tuần.</p>	<p>Điều trị duy trì: Với bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch có nguy cơ tái phát có thể điều trị duy trì dùng liều 5 mg/kg truyền tĩnh mạch trong 1 giờ, ngày một lần trong 7 ngày mỗi tuần hoặc 6 mg/kg ngày một lần trong 5 ngày mỗi tuần.</p> <p>Thời gian điều trị tùy thuộc vào từng bệnh nhân</p> <p>Điều trị bệnh tiến triển: Bất kỳ bệnh nhân nào có bệnh do vi rút cự bào (CMV) tiến triển, kể cả đang điều trị tri hoặc vi rút khỏi điều trị với Cymevene, có thể điều trị lại với phác đồ điều trị khẩn..</p> <p>Liệu chuẩn phòng ngừa bệnh ở bệnh nhân ghép tạng</p> <p>Liệu cho bệnh nhân người lớn và trẻ em từ 12 tuổi trở lên có chức năng thận bình thường</p> <p>Điều trị dự phòng:</p> <p>5 mg/kg truyền tĩnh mạch trong một giờ, ngày một lần trong một tuần hoặc 6mg/kg một lần trong 5 ngày mỗi tuần</p> <p>Thời gian điều trị dự phòng dựa trên nguy cơ bệnh do vi rút cự bào và phải tùy thuộc từng bệnh nhân</p> <p>Điều trị đơn đầu:</p> <p>Điều trị khởi đầu: 5 mg/kg truyền tĩnh mạch trong một giờ, mỗi 12 giờ trong 7-14 ngày ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường</p> <p>Điều trị duy trì: 5 mg/kg truyền tĩnh mạch trong một giờ, ngày 1 lần trong 7 ngày mỗi tuần hoặc 6 mg/kg ngày 1 lần trong 5 ngày mỗi tuần.</p>
	<p style="text-align: right;">3</p> 

2.2.1 Các hướng dẫn sử dụng liều đặc biệt

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của ganciclovir ở bệnh nhân chưa được xác lập, bao gồm sử dụng cho việc điều trị các nhiễm trùng CMV bẩm sinh hoặc ở trẻ mới sinh. Sử dụng Cymevene ở trẻ em cần sự thận trọng đặc biệt do tiềm năng độc tính sinh sản và tính gây ung thư **kéo dài**. Lợi điểm của việc điều trị phải nêu vượt trội các nguy cơ (xem phần 3.2.4 Dược động học ở những đối tượng đặc biệt).

Người già

Do những người già thường có chức năng thận giảm, Cymevene nên được dùng cho những bệnh nhân già với sự cẩn nhắc đặc biệt về tình trạng thận của họ (xem phần 2.1.1 Các hướng dẫn liều dùng đặc biệt: Bệnh nhân bị suy thận).

Bệnh nhân bị suy thận

Với những bệnh nhân bị suy thận, liều của Cymevene nên được điều chỉnh như bảng dưới đây.

...

Dộ thanh thải creatinine có thể liên quan tới creatinine huyết thanh trước sau:

...

Vì sự thay đổi liều được khuyên cáo ở những bệnh nhân bị suy thận, nên theo dõi một cách cẩn thận nồng độ creatinine huyết thanh hoặc độ thanh thải creatinine.

Thời gian điều trị duy trì dựa trên nguy cơ bệnh do vi rút cụ bào và phải tùy thuộc từng bệnh nhân

2.2.1 Các hướng dẫn sử dụng liều đặc biệt

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của ganciclovir ở bệnh nhân chưa được xác lập, bao gồm sử dụng cho việc điều trị các nhiễm trùng CMV bẩm sinh hoặc ở trẻ mới sinh. Sử dụng Cymevene ở trẻ em cần sự thận trọng đặc biệt do tiềm năng độc tính sinh sản và tính gây ung thư trong **dài hạn**. Lợi ích của việc điều trị phải nêu vượt trội các nguy cơ (xem phần 3.2.5 Dược động học ở những đối tượng đặc biệt, Trẻ em).

Người già

Không có nghiên cứu nào được tiến hành ở người trên 65 tuổi. Vì độ thanh thải của thận giảm theo tuổi, cần cẩn nhắc cần thận tình trạng chức năng thận khi dùng Cymevene cho người già (Xem Bảng 1 và phần 3.2.5 **Dược động học ở những đối tượng đặc biệt, Người già**).

Suy thận

Với những bệnh nhân bị suy thận, liều của Cymevene nên được điều chỉnh như bảng dưới đây.

...

Dộ thanh thải creatinine ước tính có thể liên quan tới creatinine huyết thanh bởi công thức sau:

...

Vì sự thay đổi liều được khuyên cáo ở những bệnh nhân bị suy thận, nên theo dõi một cách cẩn thận nồng độ creatinine huyết thanh hoặc độ thanh thải creatinine ước tính.

<p>Suy gan</p> <p>Tính an toàn và hiệu quả của Cymevene chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy gan (Xem phần 3.2.5 Được động học ở những đối tượng đặc biệt, Suy gan).</p> <p>Những bệnh nhân giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính nặng, thiếu máu và giảm tiểu cầu</p> <p>Giảm bạch cầu nặng, giảm bạch cầu trung tính, thiếu máu, giảm tiểu cầu, ức chế tuy xương và thiếu máu bất sản đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân được điều trị với ganciclovir.</p> <p>Không nên bắt đầu điều trị nếu số lượng bạch cầu trung tính dưới 500 tế bào/μl hoặc số lượng tiểu cầu dưới 25000/μl hoặc hemoglobin dưới 8g/dl (xem phần 2.4 Lưu ý và Thận trọng, và 2.6 Tác dụng không mong muốn)</p>	<p>2.3. Chống chỉ định</p> <p>Cymevene được chống chỉ định ở những bệnh nhân quá mẫn cảm với ganciclovir, valganciclovir hoặc với bất kỳ thành phần nào của tá dược.</p> <p>Do sự giống nhau về cấu trúc hóa học của Cymevene và cấu trúc hóa học của aciclovir và valaciclovir, có thể xảy ra phản ứng quá mẫn chéo các thuốc này</p> 
---	---

2.4. Lưu ý và thận trọng

2.4.1. Thận trọng chung

2.4.2. Lưu ý và thận trọng

2.4.1.1. Thận trọng chung

Quá mẫn chéo

Do sự tương đồng về cấu trúc hóa học giữa ganciclovir, aciclovir và penciclovir, có khả năng xảy ra phản ứng quá mẫn chéo giữa các thuốc này. Vì vậy cần thận trọng khi sử dụng Cymevene cho bệnh nhân đã biết có quá mẫn với aciclovir hoặc penciclovir (hoặc với tiền chất của chúng: valaciclovir hoặc famciclovir)

Đột biến gen, quái thai, tính sinh ung thư, khả năng sinh sám và tránh thai.

Trong các nghiên cứu ở động vật, ganciclovir được tìm thấy là chất gây đột biến gen, quái thai, **bất sản**, **tính trùng**, **gây ung thư** và **giảm khả năng sinh sản**. Vì vậy Cymevene nên được cân nhắc là có tính gây quái thai và ung thư tiềm tàng ở người với khả năng gây thiếu bộ phận ở trẻ sơ sinh và gây ung thư ở người với cơ thể. Trước khi bắt đầu điều trị với ganciclovir, bệnh nhân cần được tư vấn về nguy cơ tiềm tàng đối với thai nhi và biện pháp tránh thai. Cymevene có thể úc chế tam thời hoặc thường xuyên sự sinh tinh trùng ở nam giới (xem phần 3.3. Số liệu an toàn tiền lâm sàng, 2.5.1. Phụ nữ có thai 2.5.3 Phụ nữ cho con bú, 2.6. Tác dụng không mong muốn, 3.3 An toàn tiền lâm sàng và 4.2. Hướng dẫn đặc biệt về sử dụng, xử lý và huỷ bỏ thuốc).

Suy tụy

Thận trọng khi sử dụng Cymevene cho bệnh nhân đã bị suy giảm tế bào máu hoặc có tiền sử giảm tế bào máu có liên quan đến thuốc và những bệnh nhân được xạ trị.

Giảm bạch cầu nồng, giảm bạch cầu trung tính, thiếu máu, giảm tiểu cầu, giảm toàn thể huyết cầu, **suy tụy xương** và thiếu máu bất sản đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân được điều trị với Cymevene. Không nên bắt đầu điều trị nếu số bạch cầu trung tính thuần túy dưới 500 tế bào/ μl hoặc số lượng tiểu cầu dưới 250000 tế bào/ μm^3 hoặc hemoglobin dưới 8 g/dl (xem phần 2.6.6)

<p>2.2.1. Hướng dẫn sử dụng liều đặc biệt, và 2.6. Tác dụng không mong muốn).</p> <p>Người ta khuyến cáo rằng số lượng té bào máu toàn phần và số lượng tiểu cầu phải được theo dõi trong khi điều trị.</p>	<p>Tác dụng không mong muốn).</p> <p>Người ta khuyến cáo rằng số lượng té bào máu toàn phần và số lượng tiểu cầu phải được theo dõi trong khi điều trị, đặc biệt ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận (xem phần 2.4.4 Các xét nghiệm trong phòng thí nghiệm)</p> <p>Ở những bệnh nhân bị giảm bạch cầu nặng, giảm bạch cầu trung tính, thiếu máu và/hoặc giảm tiểu cầu, khuyến cáo điều trị với các yếu tố làm tăng sự tạo huyết và/hoặc ngừng sử dụng thuốc (xem phần 2.6. Tác dụng không mong muốn)</p>	<p>Sử dụng với các thuốc khác</p>	<p>Co giật đã được báo cáo ở những bệnh nhân đang dùng imipenem-cilastatin và ganciclovir. Cymevene không nên sử dụng đồng thời với imipenem-cilastatin trừ khi lợi điểm sử dụng cao hơn hẳn các nguy cơ tiềm tàng (xem phần 2.4.5. Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác).</p> <p>Zidovudine và Cymevene đều gây giảm bạch cầu trung tính và thiếu máu tiềm tàng. Một vài bệnh nhân không thể dung nạp đồng thời ché độ điều trị ở liều đủ (xem phần 2.4.5. Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác)</p> <p>Nồng độ huyết tương của didanosine có thể tăng khi dùng đồng thời với Cymevene; vì vậy, những bệnh nhân nên được theo dõi chặt chẽ những đặc tính của didanosine (xem phần 2.4.4. Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác)</p> <p>Dùng đồng thời với các thuốc khác mà đã được biết là gây ức chế tuy hoặc đi kèm với suy thận với Cymevene có thể làm tăng độc tính (xem phần 2.4.5. Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác).</p>	<p>Dùng đồng thời với các thuốc khác mà đã được biết là gây ức chế tuy hoặc đi kèm với suy thận với Cymevene có thể làm tăng độc tính (xem phần 2.4.5. Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác).</p> <p>2.4.2. Nghiệm và lệ thuộc thuốc</p> <p>Không có thông tin về nghiệm và lệ thuộc thuốc đối với Cymevene</p>	<p>2.4.3. Tác động lên khả năng lái xe và vận hành máy móc</p>
--	--	--	--	---	---

<p>Co giật, buồn ngủ, chóng mặt, mắt điều hòa vận động, lẩn lộn và/hoặc hồn mê có thể xảy ra ở những bệnh nhân đang điều trị với Cymevene. Nếu chúng xảy ra, các tác dụng phụ này có thể ảnh hưởng đến các công việc đòi hỏi sự tỉnh táo bao gồm cả khả năng lái xe và vận hành máy móc của bệnh nhân.</p>	<p>Co giật, buồn ngủ, chóng mặt, và lẩn lộn có thể xảy ra ở những bệnh nhân đang điều trị với Cymevene. Nếu chúng xảy ra, các tác dụng phụ này có thể ảnh hưởng đến các công việc đòi hỏi sự tỉnh táo bao gồm cả khả năng lái xe và vận hành máy móc của bệnh nhân.</p> <p>2.4.4. Các xét nghiệm trong phòng thí nghiệm</p> <p>Xem phần 2.2.1 Các hướng dẫn sử dụng liều đặc biệt và 2.4.1 Lưu ý và thận trọng</p> <p>2.4.5. Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác</p> <p>Tương tác thuốc với ganciclovir truyền tĩnh mạch</p> <p>Ganciclovir gắn kết với protein huyết tương chỉ 1-2% và tương tác thuốc có liên quan đến sự thay đổi vị trí gắn kết không được biết trước.</p> <p><i>Imipenem-cilastatin</i></p> <p>Co giật cũng được báo cáo ở những bệnh nhân được dùng ganciclovir và imipenem-cilastatin đồng thời. Những thuốc này không nên được dùng đồng thời trừ khi lợi ích tiềm tàng lớn hơn các nguy cơ (xem phần 2.4.1 Lưu ý và thận trọng)</p> <p><i>Co giật cũng được báo cáo ở những bệnh nhân được dùng ganciclovir và imipenem-cilastatin đồng thời. Những thuốc này không thể loại trừ khả năng xảy ra tương tác được lực giữa hai thuốc này. Những thuốc này không nên được dùng đồng thời trừ khi lợi ích tiềm tàng lớn hơn các nguy cơ (xem phần 2.4.1 Lưu ý và thận trọng, Chung, Sử dụng với các thuốc khác)</i></p> <p>2.4.4. Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác</p> <p>Tương tác thuốc với ganciclovir truyền tĩnh mạch</p> <p>Ganciclovir gắn kết với protein huyết tương chỉ 1-2% và tương tác thuốc có liên quan đến sự thay đổi vị trí gắn kết không được biết trước.</p> <p><i>Imipenem-cilastatin</i></p> <p>Co giật cũng được báo cáo ở những bệnh nhân được dùng ganciclovir và imipenem-cilastatin đồng thời. Những thuốc này không nên được dùng đồng thời trừ khi lợi ích tiềm tàng lớn hơn các nguy cơ (xem phần 2.4.1 Lưu ý và thận trọng)</p> <p><i>Co giật cũng được báo cáo ở những bệnh nhân được dùng ganciclovir và imipenem-cilastatin đồng thời. Những thuốc này không thể loại trừ khả năng xảy ra tương tác được lực giữa hai thuốc này. Những thuốc này không nên được dùng đồng thời trừ khi lợi ích tiềm tàng lớn hơn các nguy cơ (xem phần 2.4.1 Lưu ý và thận trọng, Chung, Sử dụng với các thuốc khác)</i></p> <p><i>Mycophenolate mofetil</i></p> <p>Dựa vào kết quả từ nghiên cứu dùng liều đơn của mycophenolate mofetil (MMF) với liều được khuyến cáo và ganciclovir đường tĩnh mạch và tác động đã biết của suy thận trên được động học của MMF và ganciclovir, người ta biết trước 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 được động học của mycophenolic acid (MPA) được biết trước và không cần điều chỉnh</p>
--	--

liều của MMF. Những bệnh nhân bị suy thận mà dùng cà MMF và ganciclovir, cần tôn trọng liều khuyến cáo của ganciclovir và bệnh nhân cần được theo dõi một cách cẩn thận.

Tương tác thuốc với ganciclovir dùng đường uống

Các tương tác thuốc tiêm tàng khác

Độc tính có thể tăng lên khi ganciclovir được dùng cùng với các thuốc khác được biết là ức chế tuy xương hoặc kết hợp với suy thận (như là dapsone, pentamidine, flucytosine, vincristine, vinblastine, adriamycin, amphotericin B, chất tương tự nucleoside và hydroxyurea). Vì vậy, những thuốc này nên được cẩn nhắc khi dùng cùng với ganciclovir nếu lợi ích tiềm tàng cao hơn hẳn các nguy cơ tiềm ẩn (xem phần 2.4.1 Lưu ý và Thận trọng (xem phần 2.4.1 Cảnh báo và thận trọng, Chung, Sử dụng với các thuốc khác).

Zidovudine

Khi zidovudine được cho với sự có mặt của ganciclovir dạng uống, làm tăng AUC của zidovudine với tí lệ nhỏ (17%), nhưng có ý nghĩa thống kê. Cũng có khuynh hướng về nồng độ ganciclovir thấp hơn khi dùng với zidovudine, mặc dầu điều này không có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, bởi vì cả zidovudine và Cymevene có thể gây giảm bạch cầu trung tính và thiếu máu. Một vài bệnh nhân không thể dung nạp liệu pháp điều trị đồng thời với liều lượng đủ (xem phần 2.4.1 Lưu ý và Thận trọng - Chung, Sử dụng với các thuốc khác).

Didanosine

Nồng độ huyết tương của Didanosine được ghi nhận tăng một cách liên tục ganciclovir (cả đường truyền tĩnh mạch và đường uống). Tại liều ganciclovir đường uống là 3 và 6 g/ngày, người ta đã quan sát thấy AUC của didanosine tăng từ 84-124%, và cũng giống như vậy, với liều truyền tĩnh mạch 5 và 10 mg/kg/ngày, người ta cũng đã quan sát thấy AUC của didanosine tăng từ 38-67%. Sự tăng này không thể giải thích bằng sự cạnh tranh bài tiết ở óng thận. Theo dõi cẩn thận độc tính của didanosine (ví dụ: viêm tụy) (xem phần 2.4.1

Khả năng tương tác thuốc

Độc tính có thể tăng khi ganciclovir sử dụng phối hợp với các thuốc ức chế tuy xương hoặc có liên quan đến suy giảm chức năng thận. Những thuốc này bao gồm những chất tương tự nucleoside (Ví dụ: zidovudine, didanosine, stavudine), ức chế miễn dịch (ví dụ: ciclosporin, tacrolimus, mycophenolate mofetil), chất kháng ung thư (ví dụ: doxorubicin, vincristine, vinblastine, hydroxyurea), kháng khuẩn (ví dụ: trimethoprim/sulphonamides, dapson, amphotericin B, flucytosine, pentamidine). Vì vậy, chỉ sử dụng đồng thời các thuốc này với ganciclovir khi lợi ích tiềm tàng vượt trội nguy cơ tiềm ẩn khác).

Zidovudine

Cả zidovudine và Cymevene có thể gây giảm bạch cầu trung tính và thiếu máu. Một vài bệnh nhân không thể dung nạp liệu pháp điều trị đồng thời với liều lượng đủ (xem phần 2.4.1 Lưu ý và Thận trọng - Chung, Sử dụng với các thuốc khác).

Didanosine

Nồng độ huyết tương của Didanosine được ghi nhận tăng một cách liên tục khi được dùng cùng với ganciclovir đường tĩnh mạch. Với liều tiêm tĩnh mạch 5 và 10mg/kg/ngày, mức tăng diện tích dưới đường cong của didanosine từ 38 đến 67% đã được ghi nhận, điều đó chứng minh có sự tương tác được động học khi sử dụng đồng thời các thuốc này. Bệnh nhân cần được theo dõi cẩn thận độc tính của didanosine (ví dụ: viêm tụy) (xem phần 2.4.1

bởi vì có tăng phần trăm liều của didanosine được bài tiết. Sự tăng này có thể do tăng cả độ khả dụng sinh học và giảm chuyên hóa. Không có tác động đáng kể về mặt làm sảng lèn nồng độ của ganciclovir. Tuy nhiên sự tăng nồng độ huyết tương của didanosine do sự có mặt của ganciclovir, bệnh nhân nên được theo dõi chặt chẽ đặc tính của didanosine (ví dụ viêm tụy) (xem phần 2.4. Lưu ý và Thận trọng).

Probenecid

Theo thông kê probenecid khi dùng cùng ganciclovir uống làm giảm độ thanh thải thận của ganciclovir (20%) dẫn đến làm tăng nồng độ một cách có ý nghĩa thống kê (40%). Những thay đổi này phù hợp với cơ chế tương tác có cạnh tranh sự bài tiết ở ống thận. Vì vậy những bệnh nhân đang dùng probenecid và Cymevene nên được theo dõi một cách chặt chẽ độc tính của ganciclovir.

Zalcitabine

Zalcitabine làm tăng AUC₀₋₈ của ganciclovir dạng uống khoảng 13%. Không có những thay đổi có ý nghĩa thống kê ở bất kỳ thông số được động học khác được đánh giá. Ngoài ra, không có những thay đổi liên quan có ý nghĩa thống kê về động học của zalcitabine khi có sự hiện diện của ganciclovir dạng uống mặc dù quan sát thấy có tăng ít tí lệ đào thải.

Stavudine

Tương tác được đồng học quan sát được không 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 thạnh thải thận của ganciclovir dạng uống khoảng 16,3% và điều này kết hợp với sự giảm tí lè bài tiết giai đoạn cuối có ý nghĩa thống kê và tăng tương ứng thời gian bán hủy khoảng 15%. Tuy nhiên, những thay đổi này dương như không có ý nghĩa thống kê, vì AUC₀₋₈ và C_{max} không bị ảnh hưởng. Sự thay đổi duy nhất

Cảnh báo và thận trọng, Chung, Sử dụng với các thuốc khác)

Probenecid

Việc dùng đồng thời probenecid với ganciclovir đường uống làm giảm độ thanh thải qua thận của ganciclovir (20%) **có ý nghĩa thống kê**, dẫn tới nồng độ thuốc tăng có ý nghĩa thống kê (40%). Những thay đổi này phù hợp với cơ chế tương tác bao gồm sự cạnh tranh bài tiết ởống thận. Vì vậy bệnh nhân dùng probenecid và Cymevene cần được theo dõi chặt chẽ độc tính của ganciclovir

Theo thông kê probenecid **khi dùng cùng** với ganciclovir uông làm giảm độ thanh thải thận của ganciclovir (20%) dẫn đến làm tăng nồng độ một cách có ý nghĩa thống kê (40%). Những thay đổi này phù hợp với cơ chế tương tác có cạnh tranh sự bài tiết ở óng thận. Vì vậy những bệnh nhân đang dùng probenecid và Cymevene nên được theo dõi một cách chặt chẽ độc tính của ganciclovir

Zalcitabine

Zalcitabine làm tăng AUC₀₋₈ của ganciclovir dạng uống khoảng 13%. Không có những thay đổi có ý nghĩa thống kê ở bất kỳ thông số được động học khác được đánh giá. Ngoài ra, không có những thay đổi liên quan có ý nghĩa thống kê về động học của zalcitabine khi có sự hiện diện của ganciclovir dạng uống mặc dù quan sát thấy có tăng ít tí lệ đào thải.

Stavudine

Tương tác được đồng học quan sát được không 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 thạnh thải thận của ganciclovir dạng uống khoảng 16,3% và điều này kết hợp với sự giảm tí lè bài tiết giai đoạn cuối có ý nghĩa thống kê và tăng tương ứng thời gian bán hủy khoảng 15%. Tuy nhiên, những thay đổi này dương như không có ý nghĩa thống kê, vì AUC₀₋₈ và C_{max} không bị ảnh hưởng. Sự thay đổi duy nhất

<p>có ý nghĩa thống kê ở các thông số được động học của trimethoprim khi dùng chung với ganciclovir là tăng C_{min}. Tuy nhiên, điều này không có ý nghĩa thống kê và không cần điều chỉnh liều.</p> <p>Cyclosporin</p> <p>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, không thấy bằng chứng của sự tăng giá trị tối đa của creatinine huyết thanh được quan sát sau khi bắt đầu điều trị với ganciclovir.</p>	<p>2.5. Sử dụng ở các đối tượng đặc biệt</p> <p>2.5.1. Phụ nữ có thai</p> <p>Đánh giá các nghiên cứu trên động vật ở thực nghiệm đã chỉ ra độc tính về sinh sản, ví dụ thiếu hụt bộ phận khi đẻ ra hoặc các tác động khác trên sự phát triển của phôi và bào thai, sự phát triển của thời kỳ thai nghén hoặc thời kỳ chu sinh và sau khi sinh.</p> <p>Độ an toàn của Cymevene khi sử dụng ở phụ nữ có thai chưa được biết đến. Nên tránh sử dụng Cymevene ở phụ nữ có thai trừ khi các lợi ích cho mẹ hơn hẳn các nguy cơ tiềm tàng cho thai.</p> <p>Tình gây quái thai cũng được quan sát trong các nghiên cứu trên động vật. Phụ nữ đang trong giai đoạn sinh sản nên được khuyên dùng các dụng cụ tránh thai hữu hiệu trong khi điều trị. Các bệnh nhân nam nên được khuyên là dùng dụng cụ tránh thai trong và ít nhất 90 ngày sau khi điều trị với Cymevene (xem phần 2.4. 1 Lưu ý và Thận trọng, <i>Trong chung, Đột biến, quái thai, sinh ung thư, khủ năng sinh sản và tránh thai</i> và 3.3. <i>Số liệu an toàn tiền lâm sàng</i>).</p>

hỗn 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 Cymevene khi đang trong quá trình chuyển dạ và sinh nở.

2.5.3. Phụ nữ cho con bú

Sự phát triển trong thời kỳ chu sinh và sau khi sinh chưa được nghiên cứu 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 không tính đến. **Chưa có dữ liệu trên người nhưng dữ liệu trên động vật cho thấy ganciclovir đào thải trong sữa ở chuột.** Vì vậy, quyết định ngừng điều trị hoặc ngừng cho con bú phải được cân nhắc vì lợi ích tiềm tàng của Cymevene cho bà mẹ đang cho bú.

2.5.2. Quá trình chuyển dạ và sinh nở

Không có thông tin nào về việc sử dụng Cymevene khi đang trong quá trình chuyển dạ và sinh nở.

2.5.3. Phụ nữ cho con bú

Sự phát triển trong thời kỳ chu sinh và sau khi sinh chưa được nghiên cứu 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 không tính đến. **Chưa có dữ liệu trên người nhưng dữ liệu trên động vật cho thấy ganciclovir đào thải trong sữa ở chuột.** Vì vậy, quyết định ngừng điều trị hoặc ngừng cho con bú phải được cân nhắc vì lợi ích tiềm tàng của Cymevene cho bà mẹ đang cho bú.

2.5.4. Sử dụng trong nhi khoa

Xem phần 2.2.1. **Các hướng dẫn sử dụng liều đặc biệt và 3.2.4. Được động học ở các đối tượng đặc biệt.**

2.5.5. Sử dụng trong lão khoa

Xem phần 2.2.1. **Các hướng dẫn sử dụng liều đặc biệt và 3.2.4. Được động học ở các đối tượng đặc biệt.**

2.5.6. Suy thận

Ở bệnh nhân suy chức năng thận, cần điều chỉnh liều dựa vào độ thanh thải creatinin (xem phần 2.2.1. Hướng dẫn sử dụng liều đặc biệt và 3.2.4. Được động học ở các đối tượng đặc biệt).

2.5.7. Suy gan

Tính an toàn và hiệu quả của Cymevene chưa nghiên cứu ở bệnh nhân suy gan (xem phần 2.2.1. **Các hướng dẫn sử dụng liều đặc biệt và**

giảm chức năng gan)

	<p>3.2.5 Được động học ở những đối tượng đặc biệt</p> <p>2.6. Tác dụng không mong muốn</p> <p>Thông báo cho bác sĩ của bạn những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.</p> <p>2.6.1. Các thử nghiệm lâm sàng</p> <p><i>Kinh nghiệm với ganciclovir truyền tĩnh mạch</i></p> <p><i>Những bệnh nhân bị nhiễm HIV</i></p> <p>Bộ an toàn của ganciclovir truyền tĩnh mạch ở những bệnh nhân AIDS đã được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng. Thông tin về độ an toàn khi sử dụng ganciclovir truyền tĩnh mạch đã được tập hợp từ sáu thử nghiệm lâm sàng cho thấy là thấp hơn khi so sánh với nhóm chứng của một trong những nghiên cứu này (uống giả dược với cây ganciclovir trong thể thùy tĩnh). Các tác dụng ngoại ý trên lâm sàng xảy ra ở trên 2% số bệnh nhân đang dùng ganciclovir, không kể đến quan hệ nhân quả hoặc sự trầm trọng, nhưng xảy ra ở tần số cao hơn ở nhóm dùng ganciclovir truyền tĩnh mạch so với nhóm chứng được tóm tắt ở Bảng 1.</p> <p>Phản ứng nơi tiêm xảy ra thường xuyên hơn ở những bệnh nhân đang dùng ganciclovir truyền tĩnh mạch so với uống ganciclovir.</p> <p>Bảng 1. Phản ứng số bệnh nhân có tác dụng ngoại ý xảy ra ở tần suất bằng hoặc nhiều hơn 2% số bệnh nhân</p> <p>...</p> <p><i>Những bệnh nhân ghép tạng</i></p> <p>Một vài thử nghiệm lâm sàng đã nghiên cứu dùng ganciclovir truyền tĩnh mạch cho điều trị hoặc phòng bệnh do CMV ở những bệnh nhân ghép tạng.</p> <p>Các tác dụng ngoại ý trên lâm sàng xảy ra bằng hoặc trên 5% số bệnh nhân đang dùng ganciclovir truyền tĩnh mạch trong ba nghiên cứu về ghép tủy xương thu được.</p>	<p>3.2.5 Được động học ở những đối tượng đặc biệt</p> <p>2.6. Tác dụng không mong muốn</p> <p>Valganciclovir là một tiền chất của ganciclovir, và phản ứng bất lợi liên quan với valganciclovir có thể xảy ra với ganciclovir. Vì vậy, phản ứng bất lợi của thuốc được báo cáo trước đây với valganciclovir thường tĩnh mạch hoặc đường uống (không còn tồn tại) hoặc với valganciclovir được bao gồm trong bảng phản ứng bất lợi của thuốc (xem Bảng 2).</p> <p>Ở những bệnh nhân điều trị bằng ganciclovir/valganciclovir phản ứng bất lợi của thuốc nghiêm trọng nhất và hay gặp là những phản ứng huyết học và bao gồm giảm bạch cầu trung tính, thiếu máu và giảm tiểu cầu.</p> <p>Những tần suất được đề cập trong bảng những phản ứng bất lợi được trích dẫn từ một quần thể bệnh nhân nhiễm HIV ($n=1704$) được điều trị duy trì với ganciclovir (GAN1697, GAN1653, GAN2304, GAN1774, GAN2226, AV1034, GAN041) hoặc valganciclovir (WV1537, WV15705). Ngoại trừ các trường hợp mất bạch cầu hạt, giảm bạch cầu hạt và phản ứng phản vệ thì các tần suất được tổng hợp sau khi thuốc lưu hành trên thị trường. Tần suất được thể hiện bằng tần suất theo phân loại tần suất CIOMS; rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1,000$ đến $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10,000$ đến $< 1/1,000$) và rất hiếm gặp ($< 1/10,000$).</p> <p>Dữ liệu an toàn tổng thể của ganciclovir/valganciclovir là tương tự nhau ở quần thể nhiễm HIV và ghép tạng ngoại trừ bong vũng mạc chỉ được báo cáo ở bệnh nhân nhiễm HIV có viêm vũng mạc do CMV. Tuy nhiên, có một vài khác biệt ở tần suất của một số phản ứng. Ganciclovir tiêm tĩnh mạch có nguy cơ tiêu chảy thấp hơn so với valganciclovir đường uống. Sốt, nhiễm nấm candida, trầm cảm, giảm bạch cầu trung tính nặng (ANC < 500/μL) và các</p>
--	--	---

<p>tóm tắt ở bảng 2. Các tác dụng ngoại ý xảy ra với tần suất cao hơn ở nhóm chúng dùng giả dược so với nhóm dùng ganciclovir truyền tĩnh mạch, không bao gồm trong bảng 2 dưới đây.</p> <p>Bảng 2 Bảng liệt kê các phản ứng bất lợi</p> <p>..</p> <p>Các tác dụng ngoại ý xảy ra bằng hoặc trên 5% số bệnh nhân đang dùng ganciclovir truyền tĩnh mạch trong nghiên cứu ghép tim được kiểm chứng dùng giả dược, không tính đến quan hệ nhân quả hoặc độ trầm trọng, nhưng xảy ra với tần suất cao hơn ở nhóm dùng ganciclovir truyền tĩnh mạch (N=76) so với nhóm dùng giả dược (N=73), được liệt kê dưới đây.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Toàn thân: đau đầu (18%), nhiễm trùng (18%) - Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa: phù (9%) - Hệ thần kinh trung ương và ngoại vi: lẩn lộn (5%), bệnh thần kinh ngoại biên (7%) - Hệ hô hấp: tràn dịch màng phổi (5%) - Hệ tim mạch: cao huyết áp (20%) - Hệ sinh dục tiết niệu: tổn thương thận (14%), suy chức năng thận (12%) <p>Kinh nghiệm với ganciclovir dạng uống Do độ khả dụng sinh học của ganciclovir truyền tĩnh mạch cao hơn, điều này không thể loại trừ rằng các tác dụng ngoại ý đã được thấy trong các nghiên cứu với ganciclovir dạng uống cũng có thể xảy ra với ganciclovir dạng truyền tĩnh mạch.</p> <p>Dể hoàn thành tài liệu về tính an toàn được trông đợi của ganciclovir dạng truyền tĩnh mạch, các tác dụng ngoại ý có liên quan đã được báo cáo với ganciclovir dạng uống trong một vài nghiên cứu đã được tiến hành ở những</p>	<p>phản ứng da được báo cáo thường xuyên hơn ở bệnh nhân HIV. Suy giảm chức năng thận và gan được báo cáo thường xuyên hơn ở người nhận tạng ghép</p>
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng:	
<p>Thường gặp ($\geq 1/100, < 1/10$):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nhiễm khuẩn huyết: Viêm mô tế bào Nhiễm khuẩn đường tiết niệu - Nhiễm nấm Candida bao gồm cả nhiễm nấm Candida ở miệng: Nhiễm nấm Candida ở miệng 	<p>Nhiễm khuẩn huyết Viêm mô tế bào Nhiễm khuẩn đường tiết niệu</p> <p>Nhiễm nấm Candida bao gồm cả nhiễm nấm Candida ở miệng</p>
<p>Rối loạn hệ thống máu và bạch huyết:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rất thường gặp ($\geq 1/10$): Thiếu máu. - Thường gặp ($\geq 1/100, < 1/10$): Giảm tiểu cầu Giảm bạch cầu - Không thường gặp ($\geq 1/1000, < 1/100$): Giảm toàn thể huyết cầu - Hiếm gặp ($\geq 1/10000, < 1/1000$) Mất bạch cầu hạt* Thiếu máu bẩm sinh* 	<p>Rất thường gặp ($\geq 1/10$): Thiếu máu.</p> <p>Thường gặp ($\geq 1/100, < 1/10$): Giảm tiểu cầu Giảm bạch cầu</p> <p>Không thường gặp ($\geq 1/1000, < 1/100$): Giảm toàn thể huyết cầu</p> <p>Hiếm gặp ($\geq 1/10000, < 1/1000$) Mất bạch cầu hạt* Thiếu máu bẩm sinh*</p>
<p>Rối loạn hệ miễn dịch:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Không thường gặp ($\geq 1/1000, < 1/100$): Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: 	<p>Không thường gặp ($\geq 1/1000, < 1/100$): Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng:</p>

	bệnh nhân ghép cơ quan hoặc nhiễm HIV, không tính đến mức độ trầm trọng hoặc quan hệ nhân quả, xảy ra ở tỉ lệ cao hơn nhóm chứng đã được đưa ra. Các tác dụng ngoại ý đã được liệt kê trong bất kỳ phần nào ở trên sẽ không được nhắc lại. Các tác dụng ngoại ý được báo cáo với ganciclovir có thể có liên quan đến cách dùng bằng đường uống.	
- <i>Hệ máu và hạch bạch huyết:</i> chứng tăng bạch cầu		
- <i>Hệ tiêu hóa:</i> táo bón, viêm đường mật, đầy hơi, nôn		
- <i>Toàn thân:</i> cảm chướng, suy nhược, chảy máu, nhiễm vi rút, nấm và vi khuẩn, khó chịu		
- <i>Hệ tim mạch:</i> giãn mạch		
- <i>Hệ thần kinh trung ương và ngoại vi:</i> trầm cảm, chóng mặt, mất ngủ		
- <i>Hệ gan và đường mật:</i> vàng da ứ mật		
- <i>Da và phản ứng:</i> tăng tiết mồ hôi		
- <i>Các giác quan đặc biệt:</i> giảm thị lực, rối loạn vị giác		
- <i>Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa:</i> tái tháo đường, giảm natri máu, giảm protein máu, giảm cân		
<i>Các tác dụng ngoại ý khác</i>	Các tác dụng ngoại ý có liên quan được cho dưới đây không được liệt kê ở trên vì chúng không đáp ứng các tiêu chuẩn để có trong bất kỳ bảng nào ở phía trên.	
- <i>Hệ máu và hạch bạch huyết:</i> thiếu máu bất sản, ức chế tuy xương, tăng bạch cầu ura eosin		
- <i>Hệ tiêu hóa:</i> chảy máu đường tiêu hóa, ợ hơi, đau tiệm mắt chủ động, loét miệng, viêm tụy, rối loạn vị giác		
- <i>Nhiễm trùng:</i> các tác dụng phụ có liên quan đến ức chế tuy xương và tổn		
Thường gặp ($\geq 1/100, < 1/10$):		
	Giảm khâu vị Chán ăn Sút cân	
Rối loạn về tâm thần:		
Thường gặp ($\geq 1/100, < 1/10$):		
	Trầm cảm Lo âu Tình trạng lú lẫn Suy nghĩ bất thường	
Không thường gặp ($\geq 1/1000, < 1/100$):		
	Kích động Rối loạn tâm thần	
Hiếm gặp ($\geq 1/10000, < 1/1000$):		
	Ảo giác*	
Rối loạn hệ thần kinh:		
Thường gặp ($\geq 1/100, < 1/10$):		
	Dau đầu Mắt ngứa Loạn vị giác Giảm cảm giác Đi cảm Bệnh lý thần kinh ngoại biên Co giật	
Không thường gặp ($\geq 1/1000, < 1/100$):		
	Chóng mặt Run rẩy	
Rối loạn về mắt:		
Thường gặp ($\geq 1/100, < 1/10$):		
	Phù hoàng điểm Bong võng mac Hiện tượng ruồi bay trước mắt	

thương hẽ thông miễn dịch như là các nhiễm trùng và nhiễm khuẩn toàn thân và tại chỗ		
- Các biến chứng chảy máu: chảy máu tiêm ản đe dọa đến tính mạng có liên quan đến giám tiêu cầu	Không thường gặp ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	Khiếm thị Viêm kết mạc
- Toàn thân: suy mòn, mắt nước, mệt mỏi, tắc mạch nơi tiêm, áp xe nơi tiêm, phù nơi tiêm, đau nơi tiêm, chảy máu nơi tiêm, khó chịu, phản ứng nhạy cảm với ánh sáng	Rối loạn tai và tai trong: Thường gặp ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Đau tai
- Hệ thần kinh trung ương và ngoại vi: xúc động, co giật, ảo giác, rối loạn tâm thần, suy nghĩ bất thường, giấc mơ bất thường, mắt thăng bằng, hôn mê, khô miệng, tinh thần sảng khoái, căng thẳng, buồn ngủ	Không thường gặp ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	Điếc
- Da và phần phụ: viêm da, trứng cá, mụn tóc, nhiễm herpes simplex, mề đay	Rối loạn tim: Không thường gặp ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	Rối loạn nhịp tim
- Các giác quan đặc biệt: bong võng mạc, bất thường về nhìn, mù, diếc, đau mắt, thiên đầu thống, rối loạn thùy tinh thể.	Rối loạn mạch máu: Không thường gặp ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	Hạ huyết áp
- Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa: tăng creatine phosphokinase máu, giảm glucose máu, tăng lactic dehydrogenase	Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất: Rất thường gặp ($\geq 1/10$):	Khó thở
- Hệ sinh dục tiết niệu: đi tiểu nhiều lần	Thường gặp ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Ho
- Hệ tim mạch: loạn nhịp (bao gồm loạn nhịp thất), viêm tĩnh mạch huyết khối, đau nứa đầu, viêm tĩnh mạch.	Rối loạn tiêu hóa: Rất thường gặp ($\geq 1/10$):	Tiêu chảy
Hệ cơ xương khớp: hội chứng nhược cơ	Thường gặp ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Buồn nôn Nôn Đau bụng Đau bụng trên Táo bón Đầy hơi

	Khó nuốt
	Khó tiêu
Không thường gặp ($\geq 1/100$, $< 1/100$):	Chướng bụng Loét miệng Viêm tụy
Rối loạn gan-mật:	
Thường gặp ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Bất thường chức năng gan Tăng alkaline phosphatase máu Tăng men aspartate aminotransferase
Không thường gặp ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	Tăng men alanine aminotransferase
Rối loạn về da và mô dưới da:	
Thường gặp ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Viêm da Đỗ mồ hôi đêm Ngứa
Không thường gặp ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	Rụng tóc Mề đay Khô da
Hiếm gặp ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)	Phát ban*
Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết:	
Common ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Đau lung Đau cơ Đau khớp Co cơ

Rối loạn chức năng thận và đường tiêu:	
Thường gặp ($\geq 1/100, < 1/10$):	Giảm độ thanh thải thận Suy thận Tăng creatinin máu
Không thường gặp ($\geq 1/1000, < 1/100$):	Tiểu máu Suy thận
Rối loạn hệ thống sinh sản và vú:	
Không thường gặp ($\geq 1/1000, < 1/100$):	Vô sinh nam
Các tình trạng rối loạn chung và tại vị trí dùng thuốc:	
Thường gặp ($\geq 1/100, < 1/10$):	Mệt mỏi Sốt Ôn lạnh Đau Đau ngực Khó chịu Suy nhược Phản ứng tại chỗ tiêm
<p>*Tần suất của những phản ứng bất lợi được tổng hợp sau khi thuộc lưu hành trên thị trường</p> <p><i>Mô tả các phản ứng bất lợi được chọn</i></p> <p><i>Giảm bạch cầu trung tính</i></p>	

Nguy cơ giảm bạch cầu trung tính không thể dự đoán dựa trên cơ sở số lượng bạch cầu trung tính trước khi điều trị. Giảm bạch cầu trung tính thường xảy ra trong tuần đầu hoặc tuần thứ hai khi điều trị khởi đầu. Số lượng tế bào trở lại

<p>mức bình thường trong vòng 2 đến 5 ngày sau khi ngừng thuốc hoặc giảm liều (xem phần 2.4 Cảnh báo và thận trọng).</p> <p>Giảm tiêu cầu</p> <p>Bệnh nhân với số lượng tiêu cầu ban đầu ở mức thấp (< 100,000 /mL) sẽ tăng nguy cơ giảm tiêu cầu. Bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch do điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch có nguy cơ giảm tiêu cầu cao hơn bệnh nhân AIDS (xem phần 2.4 Cảnh báo và Thận trọng). Giảm tiêu cầu nặng có thể liên quan với chảy máu có nguy cơ đe dọa tính mạng.</p>	<p>2.6.1.1 Các bất thường về xét nghiệm</p> <p>Các bất thường về xét nghiệm ở những bệnh nhân nhiễm HIV</p> <p>Các bất thường về xét nghiệm được báo cáo từ 3 thử nghiệm lâm sàng ở những bệnh nhân nhiễm HIV đang dùng ganciclovir truyền tĩnh mạch như điều trị duy trì cho chứng viêm võng mạc do CMV được liệt kê dưới đây trong bảng 3. 179 bệnh nhân được chọn cho các phân tích tính bất thường của các xét nghiệm.</p> <p>Bảng 3. Các bất thường về xét nghiệm</p> <p>.....</p>	<p>2.6.1.2 Kinh nghiệm sau khi lưu hành trên thị trường</p> <p>Xem phần 2.6. Tác dụng không mong muốn – Bảng 2</p> <p>Các tác dụng ngoại ý từ các báo cáo tự phát sau khi lưu hành trên thị trường với ganciclovir dạng uống và truyền tĩnh mạch được báo cáo ở những bệnh nhân nhiễm HIV hoặc ở những bệnh nhân có tổn thương hệ miễn dịch khác như những bệnh nhân ghép tạng, không được đề cập đến ở phần trên, và không tính đến quan hệ nhân quả, được liệt kê ở dưới đây.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Phản ứng - Giảm khả năng sinh sản ở đàn ông <p>Các tác dụng ngoại ý đã được báo cáo trong quá trình lưu hành trên thị trường</p>
---	---	---

phù hợp với những gì được thấy trong các thử nghiệm lâm sàng với ganciclovir.

2.7. Quá liều và cách xử trí

Kinh nghiệm quá liều với ganciclovir truyền tĩnh mạch

Các báo cáo về quá liều với ganciclovir truyền 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 này, không có các tác dụng ngoại ý được báo cáo. Phần lớn các bệnh nhân có một hoặc nhiều 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, ỉa chảy, nôn
- **Độc tính thần kinh:** run toàn thể, co giật

Ngoài ra, một bệnh nhân được truyền một khối lượng lớn dung dịch ganciclovir đang truyền tĩnh mạch vào trong thê thùy tĩnh và đã bị mất thị lực tạm thời và tắc động mạch võng mạc trung tâm thứ phát đến tăng áp lực trong mắt có liên quan đến khối lượng dịch được truyền.

Thảm phân máu và sự hydrat hóa có thể có lợi trong việc giảm nồng độ huyết tương máu ở những bệnh nhân dùng quá liều ganciclovir dạng uống (xem phần 3.2.4. Được động học ở những đối tượng đặc biệt).

Kinh nghiệm quá liều với valganciclovir

Một người trưởng thành bị ức chế tủy xương nặng (bất sản tủy) sau vài ngày dùng thuốc với liều ít nhất gấp 10 lần liều khuyến cáo dành cho bệnh nhân bị suy thận (giảm độ thanh thải creatinine).

phù hợp với những gì được thấy trong các thử nghiệm lâm sàng với ganciclovir/**valganciclovir**.

2.7. Quá liều và cách xử trí

Kinh nghiệm quá liều với ganciclovir truyền tĩnh mạch

Các báo cáo về quá liều với ganciclovir truyền tĩnh mạch, **một số có kết cục tử vong** 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 này, không có các tác dụng ngoại ý được báo cáo. Phần lớn các bệnh nhân có một hoặc nhiều các tác dụng ngoại ý sau:

- **Độc tính về máu:** suy tủy bao gồm giảm toàn thể huyết cầu, 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, ỉa chảy, nôn
- **Độc tính thần kinh:** run toàn thể, co giật

Thảm phân máu và sự hydrat hóa có thể có lợi trong việc giảm nồng độ huyết tương máu ở những bệnh nhân dùng quá liều ganciclovir (xem phần 3.2.4. Được động học ở những đối tượng đặc biệt).

Kinh nghiệm quá liều với valganciclovir

Một người trưởng thành bị ức chế tủy xương nặng (bất sản tủy) sau vài ngày

20

3. CÁC ĐẶC TÍNH VÀ HIỆU QUẢ ĐƯỢC LÝ

3.1. Các đặc tính được lực học

3.1.1. Cơ chế hoạt động

Ganciclovir là chất đồng đẳng tổng hợp của 2'- deoxyguanosine có tác dụng ức chế sự sao chép của vi rút herpes ở in vitro và in vivo. Các vi rút ở người nhạy cảm bao gồm vi rút cự bào ở người (HCMV), vi rút herpes-simplex 1 và 2 (HSV-1 và HSV-2), vi rút herpes người -6, -7 và -8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), vi rút Epstein-Barr (EBV), vi rút varicella-zoster (VZV) và vi rút viêm gan B. Các nghiên cứu lâm sàng được giới hạn để đánh giá trên những bệnh nhân nhiễm vi rút cự bào (CMV).

Ở các tế bào nhiễm vi rút cự bào, ganciclovir bước đầu được phosphoryl hóa thành ganciclovir monophosphate bởi men protein kinase của vi rút, UL 97. 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 vi rút Herpes-simplex và vi rút cự bào ở người với thời gian bán hủy cho từng loại 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 vi rút, do vậy sự phosphoryl hóa của ganciclovir xảy ra chủ yếu trong các tế bào bị nhiễm vi rút.

Hoạt tính kiềm vi rút của ganciclovir là do ức chế sự tổng hợp DNA của vi rút bởi (1) sự ức chế cạnh tranh của sự hợp nhất deoxyguanosine triphosphate vào trong DNA bởi men polymerase DNA, và (2) sự hợp nhất ganciclovir triphosphate vào trong DNA của vi rút làm cho DNA của vi rút không kéo dài được hoặc bị hạn chế rất nhiều.

Nồng độ ức chế IC_{50} chống vi rút điển hình đối với CMV ở in vitro nằm trong khoảng $0,14 \mu M$ ($0,004 \mu g/ml$) đến $14 \mu M$ ($3,5 \mu g/ml$). 

3. CÁC ĐẶC TÍNH VÀ HIỆU QUẢ ĐƯỢC LÝ

3.1. Các đặc tính được lực học

3.1.1. Cơ chế hoạt động

Ganciclovir là chất đồng đẳng tổng hợp của 2'- deoxyguanosine có tác dụng ức chế sự sao chép của vi rút herpes ở in vitro và in vivo. Các vi rút ở người nhạy cảm bao gồm vi rút cự bào ở người (HCMV), vi rút herpes-simplex 1 và 2 (HSV-1 và HSV-2), vi rút herpes người -6, -7 và -8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), vi rút Epstein-Barr (EBV), vi rút varicella-zoster (VZV) và vi rút viêm gan B. **Tuy nhiên** các nghiên cứu lâm sàng được giới hạn để đánh giá hiệu quả trên những bệnh nhân nhiễm vi rút cự bào (CMV).

Ở các tế bào nhiễm vi rút cự bào, ganciclovir bước đầu được phosphoryl hóa thành ganciclovir monophosphate bởi men protein kinase của vi rút, UL 97. 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 vi rút Herpes-simplex và vi rút cự bào ở người với thời gian bán hủy cho từng loại 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 vi rút, do vậy sự phosphoryl hóa của ganciclovir xảy ra chủ yếu trong các tế bào bị nhiễm vi rút.

Hoạt tính kiềm vi rút của ganciclovir là do ức chế sự tổng hợp DNA của vi rút bởi (1) sự ức chế cạnh tranh của sự hợp nhất deoxyguanosine triphosphate vào trong DNA bởi men polymerase DNA, và (2) sự hợp nhất ganciclovir triphosphate vào trong DNA của vi rút làm cho DNA của vi rút không kéo dài được hoặc bị hạn chế rất nhiều.

Nồng độ ức chế IC_{50} chống vi rút điển hình đối với CMV ở in vitro nằm trong khoảng $0,08 \mu M$ ($0,02 \mu g/ml$) đến $14 \mu M$ ($3,5 \mu g/ml$). 

3.1.2. Các nghiên cứu về lâm sàng/hiệu lực

Sự đề kháng của vi rút

Việc xác định sự đề kháng của vi rút cự bào CMV với ganciclovir hiện nay đưa vào các thử nghiệm in vitro, là nồng độ úc ché trung bình (IC_{50}) > 1,5 $\mu\text{g/ml}$ (6,0 μM). Sự đề kháng của vi rút cự bào CMV với ganciclovir là không phổ biến (~1%). Người ta đã quan sát thấy sự kháng của vi rút ở những bệnh nhân bị AIDS và viêm võng mạc do vi rút CMV, những bệnh nhân này chưa bao giờ được điều trị với ganciclovir. Trong 6 tháng đầu điều trị viêm võng mạc CMV với Cymevene dạng tiêm hoặc Cymevene dạng viên nang, sự đề kháng của vi rút được phát hiện ở 3-8% số bệnh nhân. Phần lớn các bệnh nhân có tình trạng viêm võng mạc xấu dí trong khi điều trị không loại trừ sự đề kháng của vi rút CMV. Sự đề kháng của vi rút cũng được quan sát thấy ở những bệnh nhân được điều trị viêm võng mạc kéo dài với Cymevene dạng tiêm. Trong một nghiên cứu có đối chứng của ganciclovir đang uống trong việc phòng bệnh do vi rút CMV đi kèm AIDS, 364 bệnh nhân có một hoặc nhiều mủ nưới cây sau ít nhất 90 ngày điều trị ganciclovir. Trong số này 113 bệnh nhân có ít nhất một mẫu dương tính. Mẫu phân lập cuối cùng của mỗi người được kiểm tra để tìm sự giám tính nhạy cảm, và 2 trong số 40 bệnh nhân đã được tìm thấy là kháng với ganciclovir. Những mẫu phân lập kháng này kết hợp với việc thất bại điều trị viêm võng mạc xảy ra sau đó.

Khả năng đề kháng của vi rút nên được cân nhắc ở những bệnh nhân có đáp ứng lâm sàng kém lặp lại nhiều lần hoặc sự tiết vi rút dai dẳng trong khi điều trị. Cơ chế chính của việc kháng ganciclovir của CMV là giảm khả năng hình thành một nhóm chức triphosphate có hoạt tính; các vi rút kháng thuốc được miêu tả có sự đột biến ở gen UL 97 của CMV mà gen này kiểm soát sự phosphoryl hóa của ganciclovir. Sự đột biến ở men polymerase DNA của vi rút cũng đã được ghi nhận cho sự kháng của vi rút với ganciclovir, và vi rút với sự đột biến này có thể kháng với các thuốc chống CMV khác.

3.1.2. Các nghiên cứu về lâm sàng/hiệu lực

Sự đề kháng của vi rút

Sự đề kháng của virus với ganciclovir có thể xảy ra sau khi dùng lâu dài ganciclovir hoặc 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/L, H520Q, C592G, A594V, L595S, C603W là các đột biến thay thế liên quan đến kháng ganciclovir thường được báo cáo nhất. Đột biến ở gen UL54 có thể cho thấy sự kháng chéo với các thuốc kháng virus khác nhầm 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).

Khả năng đề kháng của vi rút nên được cân nhắc ở những bệnh nhân có đáp ứng lâm sàng kém lặp lại nhiều lần hoặc sự tiết vi rút dai dẳng trong khi điều trị.

3.2. Các đặc tính dược động học

3.2.1. Hấp thu

Dược động học của ganciclovir IV là tuyển tính trên phạm vi 1.6 - 5.0 mg/kg. Nồng độ thuốc trong máu (AUC₀₋₂₄) được ghi nhận sau khi dùng thuốc với liều truyền tĩnh mạch 1 giờ duy nhất 5 mg / kg ganciclovir ở bệnh nhân nhiễm HIV/CMV hoặc bệnh nhân trưởng thành bị AIDS dao động trong khoảng 18,8-26,0 µg.h / mL. Trong nhóm bệnh nhân này, nồng độ đỉnh trong huyết tương (C_{max}) dao động 7,59-9,03 µg / ml

3.2.2. Phân bố

Nồng độ hệ thống (AUC₀₋₂₄) được ghi nhận sau khi dùng liều đơn 5 mg/kg ganciclovir truyền tĩnh mạch 1 giờ ở những bệnh nhân nhiễm vi rút HIV+ /CMV hoặc ở những bệnh nhân trưởng thành bị AIDS nằm trong khoảng từ 21,4 ± 3,1 (N=16) tới 26,0 ± 6,06 (N=16) µg.h/ml. Nồng độ đỉnh huyết tương ở những bệnh nhân này (C_{max}) nằm trong khoảng 7,59 ± 3,21 (N=10) 8,27 ± 1,02 (N=16) tới 9,03 ± 1,42 (N=16) µg/ml.

3.2.3. Chuyển hóa

Với ganciclovir tiêm tĩnh mạch, thể tích phân bố được điều chỉnh theo trọng lượng cơ thể với giá trị thể tích phân bố ở trạng thái hàng định trong khoảng 0,536 ± 0,078 (N=15) đến 0,870 ± 0,116 (N=16) L/kg. Nồng độ dịch não tủy đạt được sau 0,25 - 5,67 giờ sau khi dùng ở 2 bệnh nhân 2,5 mg/kg ganciclovir tiêm tĩnh mạch mỗi 8 giờ hoặc 12 giờ trong khoảng từ 0,50 tới 0,68 µg/ml chiếm khoảng 24 - 67% nồng độ huyết tương cho từng bệnh nhân. Tỉ lệ gắn kết protein huyết tương là 1-2% trên nồng độ ganciclovir là 0,5 và 51 µg/ml.

3.2.4. Thải trừ

Khi dùng đường tĩnh mạch, ganciclovir cho thấy được động học như mặt Ganciclovir không chuyển hóa đến một mức độ đáng kể

23

<p>đường tuyễn tính với liều dùng trong khoảng 1,6 - 5,0 mg/kg. Ganciclovir được bài tiết chủ yếu qua thận dưới dạng không đổi bởi sự lọc ở tiêu cầu thận và sự tiết chủ động ở ổng thận. Ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường, $89,6 \pm 5,0\%$ ($N=4$) ganciclovir dùng đường tĩnh mạch được tìm thấy trong nước tiểu dưới dạng không chuyển hóa trong vòng 24 giờ. Ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường, độ thanh thải cơ thể nằm trong khoảng $2,64 \pm 0,38$ ml/phút/kg ($N=15$) đến $4,52 \pm 2,79$ ml/phút/kg ($N=6$) và độ thanh thải ở thận trong khoảng $2,57 \pm 0,69$ ml/phút/kg ($N=15$) đến $3,48 \pm 0,68$ ml/phút/kg ($N=20$), tương ứng với 90-101% lượng ganciclovir được dùng. Thời gian bán hủy ở những bệnh nhân không bị suy thận dao động từ $2,73 \pm 1,29$ ($N=6$) đến $3,98 \pm 1,78$ giờ ($N=8$).</p>	<p>3.2.5. Dược động học ở những đối tượng đặc biệt</p> <p><i>Tre em</i></p> <p>Dược động học của ganciclovir được nghiên cứu ở 27 trẻ mới sinh từ 2 đến 49 ngày tuổi với liều truyền tĩnh mạch là 4mg/kg ($N=14$) và 6 mg/kg ($N=13$). Nồng độ đỉnh trung bình là $5,5 \pm 6$ μg/ml và $7,0 \pm 1,6$ μg/ml riêng biệt cho nồng độ liều thấp và cao hơn. Giá trị trung bình cho Vss ($0,7$ l/kg) và độ thanh thải hệ thống ($3,15 \pm 0,47$ ml/phút/kg tại liều 4 mg/kg và $3,55 \pm 0,35$ ml/phút/kg với liều 6 mg/kg) có thể được so sánh với những giá trị được quan sát ở người lớn có chức năng thận bình thường.</p> <p>Dược động học của ganciclovir cũng đã được nghiên cứu ở 10 đứa trẻ có chức năng thận bình thường, tuổi từ 9 tháng tới 12 tuổi. Đặc điểm dược động học của ganciclovir cũng tương tự sau khi dùng đường tĩnh mạch liều đơn và đa liều (mỗi 12 giờ) với liều (5 mg/kg). Nồng độ được đo bằng diện tích dưới đường cong trung bình AUC_∞ vào ngày thứ nhất và ngày thứ 14 là $19,4 \pm 7,1$ và $24,1 \pm 14,6$ μg·h/ml riêng cho từng loại và nồng độ đỉnh tương ứng là $7,59 \pm 3,21$ (ngày 1) và $8,31 \pm 4,9$ μg/ml (ngày 14). Nồng độ có thể được so sánh với nồng độ quan sát được ở người trưởng thành. Thể tích phân bố ở trạng thái bền vững sau khi dùng liều đơn vào ngày thứ 1 và cuối liệu trình điều trị (ngày 14) là $0,68 \pm 0,20$ l/kg. Độ thanh thải hệ thống của những ngày nghiên</p>
<p>tiêu cầu thận và sự tiết chủ động ở ổng thận. Ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường, hơn 90% ganciclovir dùng đường tĩnh mạch được tìm thấy trong nước tiểu dưới dạng không chuyển hóa trong vòng 24 giờ. Ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường, độ thanh thải cơ thể nằm trong khoảng $2,64 \pm 0,38$ ml/phút/kg ($N=15$) đến $4,52 \pm 2,79$ ml/phút/kg ($N=6$) và độ thanh thải ở thận trong khoảng $2,57 \pm 0,69$ ml/phút/kg ($N=15$) đến $3,48 \pm 0,68$ ml/phút/kg ($N=20$), tương ứng với 90-101% lượng ganciclovir được dùng. Thời gian bán hủy ở những bệnh nhân không bị suy thận dao động từ $2,73 \pm 1,29$ ($N=6$) đến $3,98 \pm 1,78$ giờ ($N=8$).</p>	<p>3.2.5. Dược động học ở những đối tượng đặc biệt</p> <p><i>Tre em</i></p> <p>Dược động học của ganciclovir được nghiên cứu ở 27 trẻ mới sinh từ 2 đến 49 ngày tuổi với liều truyền tĩnh mạch là 4mg/kg ($N=14$) và 6 mg/kg ($N=13$). Nồng độ đỉnh trung bình là $5,5 \pm 6$ μg/ml và $7,0 \pm 1,6$ μg/ml riêng biệt cho nồng độ liều thấp và cao hơn. Giá trị trung bình cho Vss ($0,7$ l/kg) và độ thanh thải hệ thống ($3,15 \pm 0,47$ ml/phút/kg tại liều 4 mg/kg và $3,55 \pm 0,35$ ml/phút/kg với liều 6 mg/kg) có thể được so sánh với những giá trị được quan sát ở người lớn có chức năng thận bình thường.</p> <p>Dược động học của ganciclovir cũng đã được nghiên cứu ở 10 đứa trẻ có chức năng thận bình thường, tuổi từ 9 tháng tới 12 tuổi. Đặc điểm dược động học của ganciclovir cũng tương tự sau khi dùng đường tĩnh mạch liều đơn và đa liều (mỗi 12 giờ) với liều (5 mg/kg). Nồng độ được đo bằng diện tích dưới đường cong trung bình AUC_∞ vào ngày thứ nhất và ngày thứ 14 là $19,4 \pm 7,1$ và $24,1 \pm 14,6$ μg·h/ml riêng cho từng loại và nồng độ đỉnh tương ứng là $7,59 \pm 3,21$ (ngày 1) và $8,31 \pm 4,9$ μg/ml (ngày 14). Nồng độ có thể được so sánh với nồng độ quan sát được ở người trưởng thành. Thể tích phân bố ở trạng thái bền vững sau khi dùng liều đơn vào ngày thứ 1 và cuối liệu trình điều trị (ngày 14) là $0,68 \pm 0,20$ l/kg. Độ thanh thải hệ thống của những ngày nghiên</p>

<p>cứu là $4,66 \pm 1,72$ (ngày 1) và $4,86 \pm 2,96$ ml/phút/kg (ngày 14). Độ thanh thải thận trung bình riêng biệt (0-12 giờ) là $3,49 \pm 2,40$ vào ngày 1 và $3,49 \pm 1,19$ ml/phút/kg vào ngày 14. Thời gian bán hủy trung bình tương ứng là $2,49 \pm 0,57$ (ngày 1) và $2,22 \pm 0,76$ giờ (ngày 14). Được động học của ganciclovir từ nghiên cứu này phù hợp với được động học ở trẻ mới sinh và người trưởng thành.</p>	<p><i>Người già</i></p> <p>Chưa có nghiên cứu nào được tiến hành ở người trên 65 tuổi. Tuy nhiên, vì ganciclovir đào thải chủ yếu qua thận và khả năng đào thải qua thận giảm theo tuổi, giảm ganciclovir thanh thải toàn phần và kéo dài thời gian bán phần có thể được dự đoán ở người già (xem phần 2.2.1 <i>Các hướng dẫn sử dụng liều đặc biệt, Người già</i>)</p>	<p><i>Suy thận</i></p> <p>Mức thanh thải toàn phần của ganciclovir quan hệ tuyến tính với độ thanh thải creatinin. Ở bệnh nhân suy thận mức độ nhẹ, vừa và nặng, mức độ thanh thải hệ thống trung bình được ghi nhận lần lượt là 2,1, 1,0 and 0,3 mL/phút/kg. Bệnh nhân bị suy thận cho thấy tăng thời gian bán thải. Bệnh nhân suy thận nặng có thời gian bán thải tăng gấp 10 lần (xem phần 2.2.1 <i>Các hướng dẫn sử dụng liều đặc biệt, Suy thận</i>)</p>	<p><i>Bệnh nhân đang thâm phân máu</i></p> <p>Nồng độ huyết tương của ganciclovir giảm khoảng 50% trong quá trình thâm phân máu 4 giờ (xem phần 2.7 <i>Quá liều và cách xử trí</i>)</p> <p>Trong quá trình thâm phân máu ngắt quãng, độ thanh thải ước tính của ganciclovir dao động từ 42 đến 92 ml/phút, dẫn đến thời gian bán hủy trong dụng cụ thâm phân từ 3,3 đến 4,5 giờ. Độ thanh thải ganciclovir ước tính khi thâm phân máu liên tục thấp hơn (4,0 đến 29,6 ml/phút) nhưng loại bỏ ganciclovir nhiều hơn giữa các lần dùng thuốc. Với trường hợp thâm phân máu ngắt quãng, ganciclovir bị loại bỏ trong một quá trình thâm phân máu thay đổi từ 50-63%.</p>
---	---	---	---

<p>Suy gan</p> <p>Chưa có nghiên cứu được động học nào được tiến hành và không có dữ liệu về được động học dân số được thu thập ở bệnh nhân suy gan được điều trị với ganciclovir. Suy gan được dự kiến sẽ không ảnh hưởng đến được động học của ganciclovir vì ganciclovir được thải trừ qua thận (xem phần 3.2.4 Các đặc tính được động học, Thái trú).</p>	<p>3.3. Số liệu an toàn tiền lâm sàng</p> <p>3.3.1. Tính sinh ung thư</p> <p>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. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu dương tính về tính gây ung thư ở chuột của ganciclovir. Ganciclovir là chất gây ung thư tiềm ẩn.</p>	<p>3.3.2. Tính gây đột biến gen</p> <p>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.</p>	<p>3.3.3. Ảnh hưởng đến khả năng sinh sản</p> <p>Ganciclovir ảnh hưởng đến khả năng sinh sản và tính gây quái thai ở động vật (xem phần 2.4. Lưu ý và Thận trọng).</p> <p>Dựa vào các nghiên cứu trên động vật, tinh trùng không hình thành ngay khi nồng độ hệ thống của ganciclovir thấp hơn mức điều trị, điều này được xem xét là ganciclovir có thể gây úc chế tạm thời hoặc vĩnh viễn việc sản xuất tinh trùng ở người.</p>	<p>3.3.4. Tính gây quái thai</p> <p>Ganciclovir gây quái thai ở động vật.</p>
				<p>3.3.5. Khác</p> <p>Không có thông tin thêm nào khác.</p>

4. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC HỌC

4.1. Bảo quản

Hạn dùng của thuốc là 3 năm kể từ ngày sản xuất.

Thuốc này không nên được sử dụng sau ngày hết hạn (EXP) được ghi trên hộp thuốc. **Xem vỏ hộp để biết lưu ý về bảo quản.**

Không bảo quản ở nhiệt độ trên 30°C

Hạn dùng và bảo quản dung dịch đã hoàn nguyên.

Dung dịch đã hoàn nguyên trong lọ ổn định ở 25°C trong 12 giờ. Không làm lạnh hoặc đông lạnh (xem phần 4.2. Hướng dẫn đặc biệt về sử dụng, xử lý và hủy bỏ thuốc).

Hạn dùng và bảo quản dung dịch truyền

Độ ổn định về hóa tính và lý tính của dung dịch truyền trong 24 giờ ở nhiệt độ 2 – 8°C đã được chứng minh. Không đông lạnh (xem phần 4.2. Hướng dẫn đặc biệt về sử dụng, xử lý và hủy bỏ thuốc).

4.2. Hướng dẫn đặc biệt về sử dụng, xử lý và huỷ bỏ thuốc

Cần thận trọng khi thao tác với Cymevene

Vì Cymevene được xem xét như là chất gây quái thai và ung thư tiềm tàng ở người, nên thận trọng khi sử dụng (xem phần 2.4. Lưu ý và Thận trọng). Tránh hít hoặc tiếp xúc trực tiếp với chất bột có chứa trong lọ Cymevene hoặc tiếp xúc trực tiếp dung dịch sau khi pha với da hoặc màng nhầy. Dung dịch cymevene có tính kiềm ($\text{pH} \sim 11$). Nếu có sự tiếp xúc xảy ra, rửa kỹ với xà phòng và nước, rửa mắt kỹ với nước sạch.

Nên sử dụng găng tay dùng 1 lần trong quá trình hoàn nguyên thuốc và khi lau bì mặt ngoài của chai/nắp chai và bàn sau khi hoàn nguyên

Tương tự

4. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC HỌC

4.1. Bảo quản

Hạn dùng của thuốc là 3 năm kể từ ngày sản xuất.

Thuốc này không nên được sử dụng sau ngày hết hạn (EXP) được ghi trên hộp thuốc. **Xem vỏ hộp để biết lưu ý về bảo quản.**

Không bảo quản ở nhiệt độ trên 30°C

Hạn dùng và bảo quản dung dịch đã hoàn nguyên.

Dung dịch đã hoàn nguyên trong lọ ổn định ở 25°C trong 12 giờ. Không làm lạnh hoặc đông lạnh (xem phần 4.2. Hướng dẫn đặc biệt về sử dụng, xử lý và hủy bỏ thuốc).

Hạn dùng và bảo quản dung dịch truyền

Độ ổn định về hóa tính và lý tính của dung dịch truyền trong 24 giờ ở nhiệt độ 2 – 8°C đã được chứng minh. Không đông lạnh (xem phần 4.2. Hướng dẫn đặc biệt về sử dụng, xử lý và hủy bỏ thuốc).

4.2. Hướng dẫn đặc biệt về sử dụng, xử lý và huỷ bỏ thuốc

Cần thận trọng khi thao tác với Cymevene

Vì Cymevene được xem xét như là chất gây quái thai và ung thư tiềm tàng ở người, nên thận trọng khi sử dụng (xem phần 2.4. Lưu ý và Thận trọng). Tránh hít hoặc tiếp xúc trực tiếp với chất bột có chứa trong lọ Cymevene hoặc tiếp xúc trực tiếp dung dịch sau khi pha với da hoặc màng nhầy. Dung dịch cymevene có tính kiềm ($\text{pH} \sim 11$). Nếu có sự tiếp xúc xảy ra, rửa kỹ với xà phòng và nước, rửa mắt kỹ với nước sạch.

Nên sử dụng găng tay dùng 1 lần trong quá trình hoàn nguyên thuốc và khi lau bì mặt ngoài của chai/nắp chai và bàn sau khi hoàn nguyên

Tương tự

Phương pháp chuẩn bị dung dịch Cymevene

1. Cymevene đóng khô được pha bằng tiêm 10ml nước vô trùng vào lọ thuốc. Không được sử dụng nước có chất kim khuẩn có parabens (parahydroxybenzoates) để pha tiêm, vì những chất này không tương thích với bột vô trùng Cymevene và có thể gây kết tua.
2. Nên lắc lọ thuốc để làm tan thuốc.
3. Dung dịch sau khi pha nên được xem xét kỹ có vấn đề gì đặc biệt không trước khi tiến hành sự pha trộn.
4. Dung dịch sau khi pha trong lọ ôn định ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Không nên làm lạnh.

Chuẩn bị và cách dùng dung dịch truyền

- Dựa vào cân nặng của bệnh nhân, khối lượng liều được tính toán thích hợp được lấy ra từ lọ Cymevene (nồng độ 50 mg/ml) và cho thêm vào dịch truyền thích hợp. Dung dịch muối đăng thương bình thường, dextrose 5% trong nước, dung dịch Ringer hoặc Ringer lactate được xác định là phù hợp về hóa học và vật lý với Cymevene. Nồng độ dung dịch truyền cao hơn 10mg/ml không được khuyến cáo.
- Không nên trộn Cymevene với các thuốc tiêm tĩnh mạch khác.
- Do Cymevene được pha với nước vô trùng không có tác dụng kim khuẩn, dung dịch truyền nên được sử dụng càng sớm càng tốt và trong phạm vi 24 giờ sau khi pha để giảm nguy cơ nhiễm khuẩn.
- Dung dịch truyền nên được để lạnh. Không nên làm đông.

Cymevene không được pha với sản phẩm dùng đường tĩnh mạch khác.

Chuẩn bị dung dịch hoàn nguyên Cymevene

1. Cymevene đóng khô được pha bằng tiêm 10ml nước vô trùng vào lọ thuốc. Không được sử dụng nước có chất kim khuẩn có parabens (parahydroxybenzoates) để pha tiêm, vì những chất này không tương thích với bột vô trùng Cymevene và có thể gây kết tua.
2. Nên lắc nhẹ để làm ướt hoàn toàn sản phẩm. Tiếp tục lắc cho tới khi đạt được dung dịch hoàn nguyên hoàn toàn. Dung dịch sau khi pha nên được xem xét kỹ có vấn đề gì đặc biệt không trước khi tiến hành sự pha trộn.
3. Vẽ mặt vi sinh, dung dịch hoàn nguyên nên được sử dụng ngay. Nếu không sử dụng ngay, thời gian và điều kiện lưu trữ trước khi sử dụng là trách nhiệm của người sử dụng

Chuẩn bị dung dịch truyền Cymevene

Dựa vào cân nặng của bệnh nhân, khối lượng liều được tính toán thích hợp được lấy ra từ lọ Cymevene (nồng độ 50 mg/ml) và cho thêm vào dịch truyền thích hợp. Dung dịch muối đăng thương bình thường, dextrose 5% trong nước, dung dịch Ringer hoặc Ringer lactate được xác định là phù hợp về hóa học và vật lý với Cymevene. Nồng độ dung dịch truyền cao hơn 10mg/ml không được khuyến cáo.

Tù khía cạnh vi sinh, do Cymevene được pha với nước vô trùng không có tác dụng kim khuẩn, dung dịch truyền nên được sử dụng càng sớm càng tốt. Nếu không sử dụng ngay, thời gian và điều kiện lưu trữ trước khi sử dụng là trách nhiệm của người sử dụng và không lưu giữ quá 24 giờ ở 2°C đến 8°C.

Hủy bỏ thuốc sử dụng/quá hạn

Cần hạn chế tối đa việc loại bỏ thuốc vào môi trường. Không nên thái bỏ được phẩm qua nước thải và tránh vứt bỏ qua đường rác thải sinh hoạt. **Hãy sử dụng “hệ thống thu gom” đã được thiết lập, nếu ở địa phương sẵn có**

Hủy bỏ thuốc không sử dụng/quá hạn

Cần hạn chế tối đa việc loại bỏ thuốc vào môi trường. Không nên thái bỏ được phẩm qua nước thải và tránh vứt bỏ qua đường rác thải sinh hoạt. Những điểm sau phải được tuyệt đối tuân thủ liên quan đến việc sử dụng và hủy bỏ bơm tiêm và vật sắc nhọn khác:

- Không được sử dụng lại kim và bơm tiêm.
- Tất cả bơm và kim tiêm đã sử dụng phải để trong thùng chứa vật sắc nhọn (thùng chống thủng dùng một lần)
- Hủy toàn bộ thùng chứa và hệ thống dùng thuốc theo quy định của địa phương.

4.3. Quy cách đóng gói

Lọ chứa 500 mg bột đông khô vô trùng ganciclovir. Hộp có 1 lọ.

...

Lưu hành tháng 6 năm 2010

Sản xuất tại Thụy Sỹ bởi F.Hoffmann-La Roche Ltd.,
Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel

Lọ chứa 500 mg bột đông khô vô trùng ganciclovir. Hộp có 1 lọ.
...

Lưu hành tháng năm

Sản xuất tại Thụy Sỹ bởi F.Hoffmann-La Roche Ltd.,
Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel