Rx

Lamivudin - DOMESCO
100 mg

- **Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.**
- **Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.**
- **Để xa tầm tay trẻ em.**
- **Tờ hướng dẫn sử dụng nêu tóm tắt các thông tin quan trọng của thuốc. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sỹ hoặc dược sỹ.**

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC: Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần dược chất: Lamivudin 100 mg.

Thành phần tá dược: Microcrystallin cellulose PH102, Natri starch glycolat, Magnesi stearat, Colloidal silicon dioxid A200, Hydroxypropyl methylcellulose 15cP, Hydroxypropyl methylcellulose 6cP, Polyethylen glycol 6000, Talc, Titan dioxid, Màu Tartrazin lake, Màu Sunset yellow lake, Màu Red iron oxid.

DẠNG BÀO CHẾ: Viên nén bao phim.

Mô tả đặc điểm bên ngoài của thuốc: Viên nén bao phim, hình chữ nhật thuôn, màu cam, hai mặt lồi, một mặt viên có khắc số 4618, cạnh và thành viên lành lặn. Nhân thuốc bên trong màu trắng.

CHỈ ĐỊNH:

LAMIVUDIN - DOMESCO 100 mg được dùng trong điều trị viêm gan B mạn tính ở người lớn với:

- Bệnh gan còn bù với dấu hiệu nhân đôi của virus hoạt động, mức alanin aminotransferase (ALT) huyết tương tăng liên tục và có bằng chứng viêm gan hoạt động và/hoặc xơ hóa gan. Việc bắt đầu điều trị bằng lamivudin chỉ nên được xem xét khi các thuốc kháng virus với rào cản di truyền cao hơn không có sẵn hoặc không thích hợp.
- Bệnh gan mất bù khi kết hợp với một thuốc thứ hai không đề kháng chéo với lamivudin.

LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG:

Liều dùng:

Luôn dùng thuốc đúng liều lượng trong đơn thuốc.

- Người lớn: Liều được khuyến cáo là 100 mg một lần mỗi ngày.

Ở bệnh nhân bệnh gan mất bù, nên kết hợp lamivudin và một thuốc thứ hai không có đề kháng chéo với lamivudin để làm giảm nguy cơ đề kháng và đạt được hiệu quả kháng virus nhanh.

- Thời gian điều trị: Thời gian điều trị tối ưu chưa được ghi nhận.

+ Ở bệnh nhân viêm gan B mạn tính có HBeAg dương tính, không có xơ gan, việc điều trị nên được duy trì ít nhất 6 - 12 tháng sau khi chuyển đổi huyết thanh HBeAg được xác định (HBeAg và HBV ADN biến mất kèm theo sự xuất hiện của HBeAb), để làm giảm nguy cơ tái phát virus hoặc đến khi có chuyển đổi huyết thanh HBsAg hay mất đi. Mức ALT trong huyết thanh và HBV ADN nên được theo dõi thường xuyên sau khi ngưng điều trị để phát hiện dấu hiệu tái phát virus trễ.

+ Ở bệnh nhân viêm gan B mạn tính có HBeAg âm tính, không có xơ gan, việc điều trị nên được duy trì ít nhất đến khi có sự chuyển đổi huyết thanh HBs hoặc có dấu hiệu mất đi. Đối với quá trình điều trị kéo dài, nên đánh giá lại thường xuyên để xác định rằng việc tiếp tục điều trị là phù hợp với bệnh nhân.

+ Ở bệnh nhân bệnh gan mất bù hoặc xơ gan và trong các trường hợp ghép gan, không khuyến cáo ngừng điều trị. Nếu ngừng sử dụng lamivudin, bệnh nhân nên được theo dõi dấu hiệu viêm gan tái phát định kỳ.

- Đề kháng lâm sàng:

+ Ở các bệnh nhân viêm gan B mạn tính có HBeAg dương tính hoặc âm tính, sự phát triển của HBV đột biến kiểu YMDD (tyrosin-methionin-aspartat-aspartat) dẫn đến giảm đáp ứng điều trị với lamivudin, thể hiện ở sự tăng HBV ADN và ALT so với mức trong điều trị trước đó. Để giảm nguy cơ đề kháng ở bệnh nhân đơn trị liệu với lamivudin, nên cân nhắc thay thế hoặc sử dụng thêm một thuốc thứ hai không có đề kháng chéo với lamivudin dựa trên các hướng dẫn điều trị nếu HBV ADN huyết tương vẫn còn ở mức phát hiện được từ tuần 24 trở đi của quá trình điều trị.

+ Đối với việc điều trị cho các bệnh nhân nhiễm đồng thời HIV và đang hoặc có kế hoạch điều trị với lamivudin hay kết hợp lamivudin - zidovudin, liều lamivudin để điều trị nhiễm HIV (thường là 150 mg x 2 lần/ngày khi kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác) nên được duy trì.

Các đối tượng đặc biệt:

- Suy thận: Nồng độ lamivudin trong huyết tương tăng ở bệnh nhân suy thận trung bình đến nặng do giảm độ thanh thải của thận. Vì vậy, nên giảm liều dùng đối với các bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 50 ml/phút. Khi cần sử dụng liều < 100 mg, nên sử dụng lamivudin dạng dung dịch uống (xem Bảng 1 bên dưới).

Bảng 1: Liều dùng lamivudin ở bệnh nhân giảm độ thanh thải của thận.

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	**Liều khởi đầu của lamivudin dạng dung dịch uống***	**Liều duy trì một lần mỗi ngày**
30 đến < 50	20 ml (100 mg)	10 ml (50 mg)
15 đến < 30	20 ml (100 mg)	5 ml (25 mg)
5 đến < 15	7 ml (35 mg)	3 ml (15 mg)
< 5	7 ml (35 mg)	2 ml (10 mg)

*Các dữ liệu có sẵn trên bệnh nhân có thẩm phân máu ngắt quãng (từ 4 giờ trở xuống, 2 - 3 lần mỗi tuần), chỉ ra rằng chỉ cần giảm liều khởi đầu lamivudin để điều chỉnh cho độ thanh thải creatinin của bệnh nhân, không cần điều chỉnh liều thêm trong khi thẩm phân.

- Suy gan: Dữ liệu có được ở bệnh nhân suy gan, bao gồm những bệnh nhân bệnh gan giai đoạn cuối đang chờ ghép gan, cho thấy dược động học của lamivudin không bị ảnh hưởng nhiều bởi sự rối loạn chức năng gan. Dựa trên những dữ liệu này, không cần thiết phải điều chỉnh liều dùng trên những bệnh nhân suy gan trừ khi có kèm theo suy thận.
- Người cao tuổi: Ở những bệnh nhân cao tuổi, sự suy giảm chức năng thận do tuổi tác không có ảnh hưởng nhiều đến sinh khả dụng của lamivudin, trừ những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 50 ml/phút.
- Trẻ em: Tính an toàn và hiệu quả của LAMIVUDIN - DOMESCO 100 mg trên trẻ sơ sinh, trẻ lớn và thiếu niên dưới 18 tuổi chưa được chứng minh. Dữ liệu có sẵn nhưng không có khuyến cáo về liều dùng.

Cách dùng: Dùng uống, có thể uống cùng hoặc không cùng với thức ăn.

- Việc điều trị với LAMIVUDIN - DOMESCO 100 mg nên được thực hiện bởi một bác sỹ có kinh nghiệm trong kiểm soát viêm gan B mạn tính.
- Trường hợp quên uống một liều dùng: Hãy uống ngay khi nhớ ra. Nếu thời gian gần với lần dùng thuốc tiếp theo, bỏ qua liều đã quên và hãy dùng liều tiếp theo vào thời gian thường lệ. Không dùng liều gấp đôi để bù vào liều đã quên.
- Trường hợp uống quá nhiều viên thuốc: Hãy gặp ngay bác sỹ hoặc tới khoa Hồi sức - Cấp cứu của bệnh viện gần nhất.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Quá mẫn với lamivudin hoặc bất cứ thành phần tá dược nào của thuốc.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

Các đợt cấp của viêm gan:

Các đợt điều trị:

Đợt cấp tự phát trong viêm gan B mạn tính tương đối phổ biến và được đặc trưng bởi sự tăng lên tạm thời của ALT huyết tương. Sau khi khởi đầu liệu pháp kháng virus, ALT huyết tương có thể tăng ở một số bệnh nhân khi nồng độ HBV ADN trong huyết thanh giảm. Ở bệnh nhân bệnh gan còn bù, sự tăng ALT thường không kèm theo tăng bilirubin huyết tương hoặc các dấu hiệu mất bù của gan.

Các chủng virus HBV giảm nhạy cảm với lamivudin (HBV đột biến kiểu YMDD). Ở một số bệnh nhân, sự phát triển của chủng HBV đột biến kiểu YMDD có thể dẫn đến tình trạng viêm gan nặng lên, phát hiện chủ yếu dựa vào sự tăng ALT huyết tương và sự tái xuất hiện của HBV ADN. Ở các bệnh nhân có HBV đột biến kiểu YMDD, nên cân nhắc thay thế hoặc sử dụng thêm một thuốc khác không có đề kháng chéo với lamivudin dựa vào các hướng dẫn điều trị.

Tình trạng nặng lên sau khi ngưng điều trị:

Đợt cấp tính của viêm gan đã được ghi nhận ở các bệnh nhân ngừng điều trị viêm gan B và thường được phát hiện bởi sự tăng nồng độ ALT trong huyết thanh và sự xuất hiện trở lại của HBV ADN. Đối với các bệnh nhân điều trị bằng lamivudin, đa số các trường hợp tăng ALT xảy ra giữa tuần thứ 8 và 12 sau điều trị. Hầu hết các biến cố đều tự khỏi, tuy nhiên vài trường hợp tử vong cũng được ghi nhận. Nếu ngừng sử dụng LAMIVUDIN - DOMESCO 100 mg, bệnh nhân nên được theo dõi định kỳ lâm sàng và đánh giá các thử nghiệm chức năng gan huyết thanh (nồng độ ALT và bilirubin), trong ít nhất 4 tháng và sau đó như chỉ dẫn lâm sàng.

Tình trạng nặng lên ở bệnh nhân xơ gan mất bù:

Các bệnh nhân cấy ghép hoặc xơ gan mất bù có nguy cơ cao hơn từ sự nhân đôi virus hoạt động. Do chức năng gan có giới hạn ở những bệnh nhân này, tình trạng tái phát viêm gan khi ngừng lamivudin hoặc mất hiệu quả trong quá trình điều trị có thể dẫn đến mất bù nghiêm trọng, thậm chí nguy hiểm đến tính mạng. Những bệnh nhân này nên được theo dõi các chỉ số lâm sàng, virus và huyết thanh liên quan đến viêm gan B, chức năng gan, thận và đáp ứng kháng virus trong quá trình điều trị (ít nhất mỗi tháng) và ít nhất 6 tháng sau khi ngừng điều trị vì bất kỳ lý do gì. Các chỉ số cận lâm sàng (tối thiểu) nên được theo dõi bao gồm ALT huyết tương, bilirubin, albumin, nitơ của urê máu, creatinin, tình trạng virus: Kháng nguyên/kháng thể HBV và nồng độ HBV ADN huyết tương khi cần. Những bệnh nhân có dấu hiệu suy gan trong hoặc sau điều trị nên được theo dõi thường xuyên hơn khi thích hợp.

Với những bệnh nhân có dấu hiệu viêm gan tái phát sau điều trị, không có đủ dữ liệu về lợi ích của việc bắt đầu điều trị lại bằng lamivudin.

Rối loạn chức năng ty thể: Các chất tương tự nucleosid và nucleotid được chứng minh *in vitro* và *in vivo* có thể gây tổn thương ty thể ở nhiều mức độ. Có những báo cáo về rối loạn chức năng ty thể ở trẻ sơ sinh phơi nhiễm với các chất tương tự nucleosid từ trong bào thai và/hoặc sau sinh. Phản ứng không mong muốn chủ yếu được báo cáo là các rối loạn huyết học (thiếu máu, giảm bạch cầu), các rối loạn chuyển hóa (lipase máu cao). Một số rối loạn thần kinh xảy ra trễ (tăng trương lực cơ, co giật, cư xử bất thường). Các rối loạn thần kinh có thể tạm thời hoặc vĩnh viễn. Bất cứ đứa trẻ nào có phơi nhiễm với các chất tương tự nucleosid và nucleotid từ trong bào thai nên được theo dõi trên cả lâm sàng và tiếp tục trong phòng thí nghiệm, kiểm tra cẩn thận khả năng rối loạn chức năng ty thể trong các trường hợp có các dấu hiệu hay triệu chứng liên quan.

Sử dụng thuốc cho trẻ em: Lamivudin đã được sử dụng cho trẻ em (từ 2 tuổi trở lên) và thiếu niên với viêm gan B còn bù. Tuy nhiên, do giới hạn của dữ liệu, việc sử dụng lamivudin cho các đối tượng này hiện chưa được khuyến cáo.

Viêm gan Delta hoặc viêm gan C: Hiệu quả của lamivudin ở bệnh nhân viêm gan Delta hoặc viêm gan C chưa được chứng minh và cần thận trọng khi sử dụng.

Điều trị ức chế miễn dịch: Dữ liệu giới hạn về việc sử dụng lamivudin ở bệnh nhân có HBeAg âm tính và ở những bệnh nhân có chế độ điều trị ức chế miễn dịch, bao gồm hóa trị liệu ung thư. Nên sử dụng lamivudin thận trọng ở những bệnh nhân này.

Theo dõi: Bệnh nhân nên được theo dõi thường xuyên trong quá trình điều trị với LAMIVUDIN - DOMESCO 100 mg. Mức ALT và HBV ADN nên được theo dõi mỗi 3 tháng và mỗi 6 tháng đối với những bệnh nhân có HBeAg dương tính.

Nhiễm đồng thời HIV: Đối với việc điều trị cho những bệnh nhân nhiễm đồng thời HIV và đang hoặc có kế hoạch điều trị với lamivudin hoặc kết hợp lamivudin - zidovudin, liều lamivudin để điều trị HIV (thường là 150 mg hai lần mỗi ngày khi kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác) nên được duy trì. Đối với bệnh nhân nhiễm đồng thời HIV không cần điều trị với thuốc kháng retrovirus, có nguy cơ đột biến HIV khi sử dụng lamivudin đơn trị liệu cho viêm gan B.

Truyền nhiễm viêm gan B: Chưa có thông tin về sự lây truyền virus viêm gan B từ mẹ sang con ở phụ nữ mang thai được điều trị với lamivudin. Nên tuân theo các quy trình khuyến cáo chuẩn cho tiêm ngừa virus viêm gan B ở trẻ sơ sinh.

Nên khuyên bệnh nhân rằng việc điều trị với lamivudin chưa được chứng minh có khả năng làm giảm nguy cơ lây truyền virus viêm gan B cho người khác, nên có biện pháp đề phòng phù hợp.

Nhiễm acid lactic và phì đại gan nghiêm trọng kèm với chứng nhiễm mỡ:

Các trường hợp xảy ra nhiễm acid lactic (khi không có tình trạng thiếu oxy huyết), đôi khi gây tử vong, thường đi kèm với phì đại gan nghiêm trọng và gan nhiễm mỡ đã được báo cáo khi sử dụng các chất tương tự nucleosid. Vì lamivudin là một chất tương tự nucleosid, nguy cơ này không thể bị loại trừ. Cần ngưng điều trị bằng các chất tương tự nucleosid khi nồng độ aminotransferase tăng nhanh, phì đại gan tiến triển hoặc toan chuyển hóa/nhiễm acid lactic mà không rõ nguyên nhân. Các triệu chứng liên quan tiêu hóa lành tính như buồn nôn, nôn mửa và đau bụng có thể chỉ ra sự tiến triển của nhiễm acid lactic. Các trường hợp nặng, đôi khi gây tử vong, có liên quan đến viêm tụy, suy gan/gan nhiễm mỡ, suy thận và nồng độ lactat huyết thanh tăng. Cần thận trọng khi kê đơn các chất tương tự nucleosid cho bất kỳ bệnh nhân nào (đặc biệt là phụ nữ béo phì) bị phì đại gan, viêm gan hoặc các yếu tố nguy cơ khác đã biết về bệnh gan và gan nhiễm mỡ (bao gồm một số sản phẩm dược phẩm và rượu). Bệnh nhân nhiễm đồng thời viêm gan C và được điều trị bằng alpha interferon và ribivirin có thể gây nguy cơ đặc biệt. Những bệnh nhân này nên được theo dõi chặt chẽ.

Tương tác với các thuốc khác: LAMIVUDIN - DOMESCO 100 mg không nên được sử dụng cùng với bất kỳ sản phẩm nào khác có chứa lamivudin hoặc emtricitabin.

Không khuyến cáo sử dụng đồng thời lamivudin và cladribin.

Thuốc có chứa màu tartrazin lake và màu sunset yellow lake, có thể gây các phản ứng dị ứng.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

- **Thời kỳ mang thai**: Một lượng lớn dữ liệu trên phụ nữ mang thai (hơn 1000 kết quả) cho thấy không có độc tính trên sự hình thành bào thai. Có thể sử dụng LAMIVUDIN - DOMESCO 100 mg trong suốt thai kỳ nếu cần thiết trên lâm sàng.

Đối với những bệnh nhân đang được điều trị với lamivudin và có kế hoạch mang thai, cần cân nhắc khả năng tái phát viêm gan khi ngưng sử dụng lamivudin.

- **Thời kỳ cho con bú**: Dựa trên hơn 200 cặp mẹ/con được điều trị HIV, nồng độ lamivudin trong huyết tương của trẻ sơ sinh được cho bú bởi những người mẹ đang được điều trị HIV rất thấp (dưới 4 % nồng độ trong huyết tương của mẹ) và giảm đến mức không phát hiện được khi trẻ đạt 24 tuần tuổi. Tổng lượng lamivudin mà trẻ nuốt vào khi bú rất thấp và biểu lộ tác dụng kháng virus dưới mức tối ưu. Không chống chỉ định cho con bú đối với những người mẹ viêm gan B nếu trẻ được kiểm soát đầy đủ về việc ngăn ngừa viêm gan B lúc sinh và không có bằng chứng cho thấy nồng độ lamivudin thấp trong sữa mẹ dẫn đến các phản ứng không mong muốn cho trẻ. Vì vậy, có thể cân nhắc việc cho con bú ở những người mẹ đang điều trị HBV bằng lamivudin để có đem lại lợi ích từ việc cho trẻ bú sữa mẹ và lợi ích của việc điều trị cho mẹ. Do HBV có thể truyền từ mẹ sang con, nên dù đã phòng bệnh đầy đủ cũng nên cân nhắc việc ngừng cho bú để làm giảm sự xuất hiện đột biến kháng lamivudin ở trẻ.

Khả năng sinh sản: Các nghiên cứu sinh sản trên động vật cho thấy không có ảnh hưởng trên khả năng sinh sản của cả con đực và con cái.

Rối loạn chức năng ty thể: Các chất tương tự nucleosid và nucleotid đã được chứng minh *in vitro* và *in vivo* là có khả năng gây tổn thương ty thể ở nhiều mức độ. Đã có các báo cáo về rối loạn chức năng ty thể ở trẻ sơ sinh có phơi nhiễm với các chất tương tự nucleosid từ trong bào thai hoặc sau sinh.

Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:

Tình trạng khó chịu, mệt mỏi đã được báo cáo trong quá trình điều trị với lamivudin. Thận trọng khi lái xe, vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC:

Tương tác của thuốc:

Các nghiên cứu về tương tác chỉ mới được thực hiện trên người lớn.

- Các tương tác chuyển hóa có thể xảy ra thấp do sự chuyển hóa và sự liên kết với protein huyết tương có giới hạn và hầu hết các chất không chuyển hóa được thải trừ gần như hoàn toàn qua thận.
- Lamivudin phần lớn được thải trừ bởi sự bài tiết cation hữu cơ chủ động. Nên cân nhắc khả năng tương tác với các thuốc khác khi sử dụng đồng thời, nhất là khi đường thải trừ chính của những thuốc này là bài tiết chủ động qua thận nhờ hệ thống vận chuyển cation hữu cơ (ví dụ trimethoprim). Các thuốc khác (ví dụ ranitidin, cimetidin) được thải trừ chỉ một phần bằng cơ chế này không cho thấy khả năng tương tác với lamivudin.
- Các chất được bài tiết chủ yếu qua con đường anion hữu cơ chủ động hoặc qua lọc cầu thận không gây tương tác đáng kể với lamivudin.
- Sử dụng trimethoprim/sulphamethoxazol với liều 160 mg/800 mg làm tăng sinh khả dụng của lamivudin 40 %. Lamivudin không ảnh hưởng đến dược động học của trimethoprim và sulphamethoxazol. Tuy nhiên, không cần điều chỉnh liều lamivudin nếu bệnh nhân không bị suy thận.
- C_{max} của zidovudin tăng vừa phải (28 %) khi dùng chung với lamivudin, tuy nhiên sinh khả dụng toàn phần (AUC) thay đổi không đáng kể. Zidovudin không ảnh hưởng đến dược động học của lamivudin.
- Lamivudin không có tương tác dược động học với alpha interferon khi dùng chung. Chưa ghi nhận được tương tác đáng kể trên lâm sàng ở bệnh nhân sử dụng lamivudin đồng thời với các thuốc ức chế miễn dịch phổ biến (ví dụ cyclosporin A). Tuy nhiên, các nghiên cứu tương tác chính thức chưa được thực hiện.
- Emtricitabin: Do cấu trúc tương tự nhau, không nên sử dụng đồng thời LAMIVUDIN - DOMESCO 100 mg với các chất tương tự cytidin khác như emtricitabin. Ngoài ra, LAMIVUDIN - DOMESCO 100 mg cũng không nên dùng chung với các thuốc khác có chứa lamivudin.
- Cladribin: Nghiên cứu *in vitro* cho thấy lamivudin ức chế quá trình phosphoryl hóa trong tế bào của cladribin dẫn đến nguy cơ mất hiệu quả của cladribin khi dùng chung. Một số trường hợp lâm sàng cũng cho thấy khả năng tương tác giữa lamivudin và cladribin. Vì vậy, không khuyến cáo sử dụng đồng thời lamivudin và cladribin.

Tương kỵ của thuốc:

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc dùng đường uống, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:

Tóm tắt về tính an toàn: Tỷ lệ phản ứng không mong muốn và các bất thường cận lâm sàng (trừ sự tăng ALT và CPK) giống nhau ở các bệnh nhân được điều trị bằng lamivudin và giả dược. Phản ứng không mong muốn được báo cáo phổ biến nhất là khó chịu và mệt mỏi, nhiễm khuẩn đường hô hấp, khó chịu ở họng và amiđan, nhức đầu, khó chịu và đau vùng bụng, buồn nôn, nôn và tiêu chảy.

Danh sách các phản ứng không mong muốn: Được liệt kê bên dưới theo phân nhóm cơ quan và tần suất. Phân loại theo tần suất chỉ được áp dụng cho các phản ứng không mong muốn được cho là có liên quan đến lamivudin và được áp dụng cho các phản ứng không mong muốn chủ yếu xảy ra trong các thử nghiệm lâm sàng gồm tất cả 1.171 bệnh nhân viêm gan B mạn tính sử dụng lamivudin liều 100 mg.

Bảng tóm tắt các phản ứng không mong muốn:

Các cơ quan	**Tần suất (*)**	**Các phản ứng không mong muốn**
Máu và hệ bạch huyết	*Không rõ*	Giảm tiểu cầu.
Dinh dưỡng và chuyển hóa	*Rất hiếm gặp*	Nhiễm toan lactic.
Hệ miễn dịch	*Hiếm gặp*	Phù mạch.
Gan - mật	*Rất thường gặp*	Tăng ALT.
Các đợt viêm gan cấp, được phát hiện bởi sự tăng ALT huyết tương, đã được báo cáo trong quá trình điều trị và sau khi ngưng lamivudin. Hầu hết các biến cố đều tự khỏi, tuy nhiên vẫn có các trường hợp hiếm dẫn đến tử vong.		
Da và mô dưới da	*Thường gặp*	Phát ban, ngứa.
Cơ xương và mô liên kết	*Thường gặp*	Tăng CPK, rối loạn cơ bao gồm đau cơ và chuột rút**.
	Không rõ	Tiêu cơ vân.

(*) Tần suất tác dụng không mong muốn được định nghĩa như sau: Rất thường gặp (ADR ≥ 1/10), thường gặp (1/100 ≤ ADR < 1/10), ít gặp (1/1000 ≤ ADR < 1/100), hiếm gặp (1/10000 ≤ ADR < 1/1000), rất hiếm gặp (ADR < 1/10000), không rõ (không được ước tính từ dữ liệu có sẵn).

**Trong các nghiên cứu pha III, tần suất quan sát được ở nhóm điều trị bằng lamivudin không cao hơn ở nhóm giả dược.

Trẻ em: Căn cứ vào dữ liệu giới hạn ở trẻ em từ 2 - 17 tuổi, không có dữ liệu mới nào về an toàn so với người lớn.

Các đối tượng khác: Ở bệnh nhân nhiễm HIV, các trường hợp viêm tụy và bệnh thần kinh ngoại biên (dị cảm) đã được báo cáo. Ở bệnh nhân viêm gan B mạn tính, chưa ghi nhận được sự khác nhau về tỷ lệ gặp phải các biến cố này giữa các bệnh nhân điều trị bằng lamivudin và giả dược.

Hướng dẫn cách xử trí ADR:

Ngừng lamivudin ngay nếu có những dấu hiệu lâm sàng, triệu chứng hoặc kết quả xét nghiệm cho thấy viêm tụy, nhiễm toan lactic hoặc bị độc lên gan (phì đại gan, tích mỡ, ngay cả khi transaminase tăng không cao lắm).

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Triệu chứng và biểu hiện khi sử dụng thuốc quá liều:

Sử dụng lamivudin ở liều rất cao trong các nghiên cứu cấp tính ở động vật không gây ra bất kỳ độc tính nào trên cơ quan. Đã có các dữ liệu hạn chế về hậu quả của quá liều cấp tính ở người. Không có trường hợp tử vong nào xảy ra, các bệnh nhân đều hồi phục. Không có dấu hiệu hay triệu chứng cụ thể nào sau quá liều.

Cách xử trí khi dùng thuốc quá liều:

Nếu quá liều, bệnh nhân cần được theo dõi và điều trị hỗ trợ tích cực. Vì lamivudin có thể thẩm phân được nên thẩm phân máu liên tục có thể dùng để điều trị khi quá liều dù điều này vẫn chưa được nghiên cứu. Tích cực theo dõi để có biện pháp xử trí kịp thời.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm dược lý: Thuốc kháng virus toàn thân, chất ức chế enzym sao chép ngược nucleosid và nucleotid.

Mã ATC: J05A F05.

Cơ chế tác dụng:

Lamivudin là thuốc kháng virus viêm gan B ở tất cả các dòng tế bào thử nghiệm và ở các động vật thử nghiệm có nhiễm bệnh.

Lamivudin được chuyển hóa bởi cả tế bào nhiễm và không nhiễm bệnh thành dẫn chất triphosphat (TP) là dạng có hoạt tính của chất ban đầu. Thời gian bán thải nội tế bào của triphosphat trong tế bào gan là 17 - 19 giờ *in vitro*. Lamivudin-TP là chất nền của HBV polymerase.

Sự tổng hợp ADN của virus bị chặn bởi sự sáp nhập lamivudin-TP vào chuỗi và kết thúc chuỗi.

Lamivudin-TP không cản trở chuyển hóa deoxynucleotid của tế bào bình thường. Nó chỉ là chất ức chế yếu ADN polymerase alpha và beta ở động vật có vú. Ngoài ra, lamivudin-TP ít ảnh hưởng đến ADN tế bào động vật có vú.

Trong các thử nghiệm khả năng ảnh hưởng đến cấu trúc ty thể, chức năng và thành phần ADN, lamivudin không có tác dụng gây độc đáng kể. Lamivudin có khả năng rất thấp trong việc làm giảm thành phần ADN của ty thể, không sáp nhập vĩnh viễn vào ADN của ty thể và không ức chế ADN polymerase gamma của ty thể.

Kinh nghiệm lâm sàng:

Kinh nghiệm trên bệnh nhân viêm gan B mạn tính có HBeAg dương tính và bệnh gan còn bù:

Trong các nghiên cứu đối chứng, điều trị với lamivudin 1 năm đã làm giảm đáng kể sự nhân đôi ADN của HBV, mức ALT được bình thường hóa, dẫn đến chuyển đổi huyết thanh HBeAg, cải thiện về mô học và làm giảm tiến triển xơ hóa và xơ gan.

Tiếp tục điều trị bằng lamivudin thêm 2 năm ở những bệnh nhân không có chuyển đổi huyết thanh trong nghiên cứu đối chứng 1 năm ban đầu đã cải thiện được tình trạng xơ hóa bắt cầu. Ở bệnh nhân có chủng HBV đột biến kiểu YMDD, 41/82 (50 %) bệnh nhân có sự cải thiện tình trạng viêm gan và 40/56 (71 %) bệnh nhân không có chủng HBV đột biến kiểu YMDD có sự cải thiện. Sự cải thiện tình trạng xơ hóa bắt cầu xuất hiện ở 19/30 (63 %) bệnh nhân không có chủng HBV đột biến kiểu YMDD và ở 22/44 (50 %) bệnh nhân có chủng HBV đột biến. 5 % (3/56) bệnh nhân không có chủng HBV đột biến kiểu YMDD và 13 % (11/82) bệnh nhân có chủng HBV đột biến kiểu YMDD bị viêm gan nặng hơn so với trước khi điều trị. Tiến triển đến xơ gan xảy ra ở 4/68 (6 %) bệnh nhân có chủng HBV đột biến kiểu YMDD, trong khi không có bệnh nhân không có chủng HBV đột biến nào tiến triển đến xơ gan.

Trong một nghiên cứu điều trị mở rộng ở bệnh nhân Châu Á, tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh HBeAg và tỷ lệ bình thường hóa ALT ở cuối giai đoạn điều trị 5 năm lần lượt là 48 % (28/58) và 47 % (15/32). Sự chuyển đổi huyết thanh HBeAg tăng ở bệnh nhân có mức ALT tăng; 77 % (20/26) bệnh nhân có ALT trước điều trị > 2 lần ULN có chuyển đổi. Cuối giai đoạn 5 năm, tất cả các bệnh nhân đều có mức HBV ADN không thể phát hiện hoặc thấp hơn mức trước khi điều trị.

Dữ liệu so sánh theo tình trạng YMDD cũng có sẵn cho đánh giá mô học nhưng chỉ trong 3 năm. Trong số các bệnh nhân có chủng HBV đột biến kiểu YMDD, 18/39 (46 %) có cải thiện tình trạng viêm gan hoại tử và 9/39 (23 %) bị nặng hơn. Trong các bệnh nhân không mang chủng HBV đột biến, 20/27 (74 %) có cải thiện tình trạng viêm gan hoại tử và 2/27 (7 %) bị nặng hơn.

Sau khi có chuyển đổi huyết thanh HBeAg, đáp ứng huyết thanh và hồi phục trên lâm sàng thường bền vững sau khi ngừng lamivudin. Tuy nhiên, tái phát sau chuyển đổi huyết thanh cũng có thể xảy ra. Trong nghiên cứu theo dõi dài hạn trên những bệnh nhân đã có chuyển đổi huyết thanh trước đó và đã ngừng sử dụng lamivudin, tái phát virus trễ xảy ra trên 39 % đối tượng. Vì vậy, sau chuyển đổi huyết thanh HBeAg, nên theo dõi bệnh nhân định kỳ để xác định các đáp ứng huyết thanh và lâm sàng vẫn còn được duy trì. Trên những bệnh nhân không duy trì được đáp ứng huyết thanh lâu dài, nên cân nhắc việc điều trị lại với lamivudin hoặc một thuốc kháng virus thay thế để bắt đầu kiểm soát lại HBV trên lâm sàng.

Tỷ lệ bệnh nhân có tăng ALT sau điều trị kèm theo tăng bilirubin thấp và tương tự nhau ở những bệnh nhân điều trị bằng lamivudin hay giả dược.

Kinh nghiệm trên bệnh nhân viêm gan B mạn tính có HBeAg âm tính:

Dữ liệu ban đầu cho thấy hiệu quả của lamivudin ở bệnh nhân viêm gan B mạn tính có HBeAg âm tính và HBeAg dương tính tương tự nhau, 71 % bệnh nhân có HBV ADN giảm dưới giới hạn phát hiện, 67 % ALT được bình thường hóa và 38 % có cải thiện chỉ số hoạt tính mô học (HAI) sau 1 năm điều trị. Khi ngừng sử dụng lamivudin, phần lớn bệnh nhân (70 %) có sao chép virus trở lại.

Tần suất xuất hiện chủng HBV đột biến kiểu YMDD và ảnh hưởng đối với đáp ứng điều trị:

Lamivudin đơn trị liệu dẫn đến chọn lọc chủng HBV đột biến kiểu YMDD ở khoảng 24 % bệnh nhân sau 1 năm điều trị, tăng đến 69 % sau 5 năm điều trị. Sự phát triển của chủng HBV đột biến YMDD có liên quan đến giảm đáp ứng điều trị ở một số bệnh nhân, thể hiện ở sự gia tăng HBV ADN và ALT so với mức trong điều trị trước đó, tiến triển các dấu hiệu và triệu chứng viêm gan và/hoặc viêm gan hoại tử nặng hơn. Do tạo nguy cơ xuất hiện chủng HBV đột biến kiểu YMDD, việc duy trì chế độ đơn trị liệu đối với lamivudin không thích hợp ở bệnh nhân có HBV ADN huyết thanh phát hiện được từ tuần 24 trở đi của quá trình điều trị.

Kinh nghiệm trên bệnh nhân bệnh gan mất bù:

Các nghiên cứu đối chứng giả dược đã được đánh giá là không thích hợp đối với bệnh nhân bệnh gan mất bù và vẫn chưa được bảo đảm. Trong các nghiên cứu không đối chứng, khi lamivudin được cho sử dụng trước và trong quá trình ghép gan, sự ức chế HBV ADN có hiệu quả và ALT được bình thường hóa đã được chứng minh. Khi lamivudin được tiếp tục sử dụng sau khi ghép gan, có sự giảm tái nhiễm HBV ở gan được ghép, tăng tỷ lệ HBsAg biến mất và sống sót trong 1 năm khoảng 76 - 100 %.

Kinh nghiệm trên bệnh nhân viêm gan B mạn tính có xơ hóa tiến triển hoặc xơ gan:

Trong một nghiên cứu đối chứng giả dược trên 651 bệnh nhân viêm gan B mạn tính còn bù trên lâm sàng và xơ hóa hoặc xơ gan được xác nhận mô học, việc điều trị bằng lamivudin (trung bình 32 tháng) làm giảm đáng kể tỷ lệ tiến triển bệnh toàn phần (34/436, 7,8 % đối với lamivudin so với 38/215, 17,7 % đối với giả dược, p = 0,001), được chứng minh bởi sự giảm đáng kể tỷ lệ bệnh nhân có điểm số Child-Pugh tăng (15/436, 3,4 % so với 19/215, 8,8 %, p = 0,023) hoặc ung thư gan tiến triển (17/436, 3,9 % so với 16/215, 7,4 %, p = 0,047). Tỷ lệ tiến triển bệnh toàn phần ở nhóm sử dụng lamivudin cao hơn ở những bệnh nhân mang chủng HBV đột biến YMDD ở mức phát hiện được (23/209, 11 %) so với những bệnh nhân không mang chủng HBV đột biến YMDD ở mức phát hiện được (11/221, 5 %). Tuy nhiên, sự tiến triển bệnh ở những bệnh nhân mang chủng HBV đột biến YMDD thuộc nhóm sử dụng lamivudin thấp hơn nhóm sử dụng giả dược (23/209, 11 % so với 38/214, 18 %). Chuyển đổi huyết thanh HBeAg được xác nhận xảy ra ở 47 % (118/252) đối tượng được điều trị bằng lamivudin và 93 % (320/345) đối tượng được điều trị bằng lamivudin có HBV ADN âm tính (phiên bản thứ nhất), định lượng bADN, LLOD < 0,7 MEq/ml) trong suốt nghiên cứu.

Kinh nghiệm trên trẻ em và thiếu niên:

Lamivudin đã được sử dụng cho trẻ em và thiếu niên viêm gan B mạn tính còn bù trong một nghiên cứu đối chứng gồm 286 bệnh nhân từ 2 - 17 tuổi. Các đối tượng này chủ yếu bao gồm trẻ viêm gan B nhẹ. Liều 3 mg/kg một lần mỗi ngày (tối đa 100 mg mỗi ngày) được sử dụng cho trẻ từ 2 - 11 tuổi và liều 100 mg một lần mỗi ngày được sử dụng cho trẻ từ 12 tuổi trở lên. Liều này cần được chứng minh thêm. Sự khác biệt về tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh HBeAg (HBeAg và HBV ADN biến mất kèm theo sự xuất hiện của HBeAb) giữa nhóm sử dụng giả dược và lamivudin không đáng kể ở các đối tượng này (tỷ lệ sau 1 năm là 13 % (12/95) ở nhóm giả dược so với 22 % (42/191) ở nhóm lamivudin; p = 0,057). Tỷ lệ chủng HBV đột biến kiểu YMDD cũng giống như ghi nhận ở người lớn, thay đổi từ 19 % ở tuần 52 lên đến 45 % ở bệnh nhân được điều trị liên tục 24 tháng.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Hấp thu: Lamivudin được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa, sinh khả dụng đường uống ở người lớn thường là 80 - 85 %. Sau khi uống, thời gian trung bình (t_{max}) để đạt nồng độ đỉnh (C_{max}) trong huyết tương là khoảng 1 giờ. Ở liều điều trị, ví dụ như 100 mg một lần mỗi ngày, C_{max} khoảng 1,1 – 1,5 µg/ml và nồng độ đáy là 0,015 - 0,020 µg/ml.

Sử dụng lamivudin đồng thời với thức ăn sẽ làm trì hoãn t_{max} và làm giảm C_{max} (giảm đến 47 %). Tuy nhiên, mức độ hấp thu (AUC) lamivudin không bị ảnh hưởng, vì vậy lamivudin có thể sử dụng cùng với thức ăn hoặc không.

Phân bố: Từ các nghiên cứu đường tĩnh mạch, thể tích phân bố trung bình là 1,3 lít/kg. Lamivudin thể hiện dược động học tuyến tính trong khoảng trị liệu và có khả năng liên kết thấp với albumin huyết tương.

Các dữ liệu hạn chế cho thấy lamivudin có thể đi qua hệ thống thần kinh trung ương và vào được dịch não tủy (CSF). Tỷ lệ nồng độ của lamivudin trong CSF/huyết thanh 2 - 4 giờ sau khi uống trung bình xấp xỉ 0,12.

Chuyển hóa: Lamivudin được bài tiết chủ yếu qua thận ở dạng không đổi. Khả năng tương tác của các chất chuyển hóa với lamivudin thấp do ít chuyển hóa qua gan (5 - 10 %) và ít gắn kết với protein huyết tương.

Thải trừ: Độ thanh thải toàn thân trung bình của lamivudin xấp xỉ 0,3 lít/giờ/kg. Thời gian bán thải là 5 - 7 giờ. Phần lớn lamivudin được bài tiết ở dạng không đổi qua nước tiểu thông qua lọc cầu thận và bài tiết chủ động (hệ thống vận chuyển cation hữu cơ). Độ thanh thải lamivudin của thận chiếm khoảng 70 %.

Các đối tượng đặc biệt: Các nghiên cứu ở bệnh nhân suy thận cho thấy sự thải trừ lamivudin bị ảnh hưởng bởi rối loạn chức năng thận. Cần giảm liều ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 50 ml/phút.

Dược động học của lamivudin không bị ảnh hưởng bởi suy gan. Các dữ liệu hạn chế trên bệnh nhân ghép gan cho thấy suy giảm chức năng gan không ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của lamivudin trừ khi có kèm theo rối loạn chức năng thận.

Ở người cao tuổi, dữ liệu dược động học của lamivudin cho thấy lão hóa bình thường kèm theo suy giảm chức năng thận không có ảnh hưởng lâm sàng đáng kể đến sự tiếp xúc với lamivudin, trừ những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 50 ml/phút.

Trẻ em: Dược động học của lamivudin được đánh giá trong một thử nghiệm kéo dài 28 ngày ở 53 trẻ em bị viêm gan B mạn tính. Các đối tượng từ 2 - 12 tuổi được cho uống lamivudin ngẫu nhiên 0,35 mg/kg x 2 lần/ngày, 3 mg/kg x 1 lần/ngày, 1,5 mg/kg x 2 lần/ngày hoặc 4 mg/kg x 2 lần/ngày. Các đối tượng từ 13 - 17 tuổi uống lamivudin 100 mg x 1 lần/ngày. T_{max} của lamivudin là 0,5 đến 1 giờ. Nhìn chung, cả C_{max} và AUC cho thấy sự tỷ lệ liều trong khoảng liều được nghiên cứu. Độ thanh thải đường uống đã hiệu chỉnh theo cân nặng cao nhất ở trẻ 2 tuổi và giảm ở trẻ từ 2 - 12 tuổi, trong đó các giá trị là tương tự như ở người lớn. Liều 3 mg/kg x 1 lần/ngày cho giá trị AUC ở trạng thái cân bằng (trung bình 5.953 ng.giờ/ml ± 1.562 SD) tương tự như với liều 100 mg/ngày ở người lớn.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

- Hộp 3 vỉ x 10 viên, hộp 10 vỉ x 10 viên.
- Chai 100 viên.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN:

Bảo quản ở: Nơi khô, nhiệt độ dưới 30 °C, tránh ánh sáng.

Bảo quản trong bao bì gốc của thuốc.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất. Không dùng thuốc quá hạn sử dụng đã ghi trên nhãn.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: TCCS.

CƠ SỞ SẢN XUẤT:

DOMESCO
CÔNG TY CỔ PHẦN XUẤT NHẬP KHẨU Y TẾ DOMESCO
Địa chỉ: Số 66, Quốc lộ 30, Phường Mỹ Phú, Thành phố Cao Lãnh, Tỉnh Đồng Tháp
Điện thoại: 0277. 3851950