



75004399

B.No./Lot:
Mfd./Fab.: dd/mm/yy
Exp.: dd/mm/yy

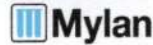
Rx Prescription Drug
**Lamivudine/
Zidovudine
Dispersible Tablets**

30 mg/60 mg

POM Schedule 2 PP

60 Tablets

www.mylan.com



Each dispersible tablet contains:
Lamivudine USP 30 mg
Zidovudine USP 60 mg
Do not store above 30°C.
Store in the original container.
Dosage: As directed by the physician.
NOT TO EXCEED PRESCRIBED DOSAGE.
KEEP OUT OF THE REACH AND SIGHT OF CHILDREN.
Indications, Warnings & Precautions:
Read the package leaflet before use.
Product contains aspartame (source of phenylalanine)

Chaque comprimé dispersible contient:
Lamivudine USP 30 mg
Zidovudine USP 60 mg
À conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
À conserver dans l'emballage d'origine.
Posologie: Comme dirigé par votre médecin.
NE PAS DÉPASSER LA DOSE PRESCRITE.
TENIR HORS DE LA PORTÉE ET DE LA VUE DES ENFANTS.
Indications, Mises en garde et Précautions:
Lire la notice avant utilisation.
Produit contient de l'aspartame (une source de phénylalanine).

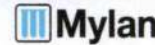
Rx Prescription Drug
**Lamivudine/
Zidovudine
Dispersible Comprimés**

30 mg/60 mg

POM Schedule 2 PP

60 Comprimés

www.mylan.com



8 904093 811616

75004399

artwork - 100%

To respect prescribed doses
Respecter les doses prescrites

Rx - Thuốc bán theo đơn
**Lamivudine and Zidovudine Dispersible
Tablets 30 mg/60 mg**
Mỗi viên nén phân tán chứa:
Lamivudin 30 mg
Zidovudin 60 mg
Hộp 1 chai x 60 viên nén phân tán
SDK:
Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định và các thông tin khác: xin đọc tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo.
Số lô SX, NSX, HD xem "B. No./Lot", "Mfg./Fab.", "Exp." trên bao bì.
Bảo quản ở nơi khô mát, không quá 30 °C. Bảo quản trong bao bì gốc.
Đề xa tầm tay trẻ em.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Sản xuất bởi:
MYLAN LABORATORIES LIMITED
Plot No. H-12 & H-13, MIDC, Waluj, Aurangabad 431136, Maharashtra State, Ấn Độ.
DNNK.

Mfg. Lic. No./Lic. Fab. No.: AD/089



Mfd. by / Fab. par:
Mylan Laboratories Limited
Plot No. H-12 & H13, MIDC, Waluj, Aurangabad 431136, Maharashtra State, INDIA



SỞ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 04/07/2014

NN 25918
BSO
10/10/17
08 vr /100

MS

artwork - 100%

← Unwinding Direction

Each dispersible tablet contains:
Lamivudine USP 30 mg
Zidovudine USP 60 mg
Do not store above 30°C.
Store in the original container.
Dosage: As directed by the physician.
NOT TO EXCEED PRESCRIBED DOSAGE.
KEEP OUT OF THE REACH AND SIGHT OF CHILDREN.
Indications, Warnings & Precautions:
Read the package leaflet before use.
Product contains aspartame (source of phenylalanine).

Chaque comprimé dispersible contient:
Lamivudine USP 30 mg
Zidovudine USP 60 mg
À conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
À conserver dans l'emballage d'origine.
Posologie: Comme dirigé par votre médecin.
NE PAS DÉPASSER LA DOSE PRESCRITE.
TENIR HORS DE LA PORTÉE ET DE LA VUE DES ENFANTS.
Indications, Mises en garde et Précautions:
Lire la notice avant utilisation.
Produit contient de l'aspartame (une source de phénylalanine).

**Rx Lamivudine/
Zidovudine
Dispersible
Tablets/Comprimés**

30 mg/60 mg

POM Schedule 2 PP

60 Tablets/Comprimés

**To respect prescribed doses
Respecter les doses prescrites**

B.No./Lot:
Mfd./Fab.: dd/mm/yy
Exp.: dd/mm/yy
Mfg. Lic. No./Lic. Fab. No.: NKD/089

Mfd. by / Fab. par:
Mylan Laboratories Limited
Plot No. H-12 & H-13, MIDC, Waluj,
Mylan Aurangabad 431136, Maharashtra State, INDIA

www.mylan.com **Mylan**

75004398



artwork - 150%

Each dispersible tablet contains:
Lamivudine USP 30 mg
Zidovudine USP 60 mg
Do not store above 30°C.
Store in the original container.
Dosage: As directed by the physician.
NOT TO EXCEED PRESCRIBED DOSAGE.
KEEP OUT OF THE REACH AND SIGHT OF CHILDREN.
Indications, Warnings & Precautions:
Read the package leaflet before use.
Product contains aspartame (source of phenylalanine).

Chaque comprimé dispersible contient:
Lamivudine USP 30 mg
Zidovudine USP 60 mg
À conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
À conserver dans l'emballage d'origine.
Posologie: Comme dirigé par votre médecin.
NE PAS DÉPASSER LA DOSE PRESCRITE.
TENIR HORS DE LA PORTÉE ET DE LA VUE DES ENFANTS.
Indications, Mises en garde et Précautions:
Lire la notice avant utilisation.
Produit contient de l'aspartame (une source de phénylalanine).

**Rx Lamivudine/
Zidovudine
Dispersible
Tablets/Comprimés**

30 mg/60 mg

POM Schedule 2 PP

60 Tablets/Comprimés

**To respect prescribed doses
Respecter les doses prescrites**

B.No./Lot:
Mfd./Fab.: dd/mm/yy
Exp.: dd/mm/yy
Mfg. Lic. No./Lic. Fab. No.: NKD/089

Mfd. by / Fab. par:
Mylan Laboratories Limited
Plot No. H-12 & H-13, MIDC, Waluj,
Mylan Aurangabad 431136, Maharashtra State, INDIA

www.mylan.com **Mylan**

75004398

VAS

Rx – Thuốc bán theo đơn

Lamivudine and Zidovudine Dispersible Tablets 30 mg/60 mg

THÀNH PHẦN

Mỗi viên nén phân tán chứa:

Lamivudin 30 mg

Zidovudin 60 mg

Tá dược: Cellulose vi tinh thể, colloidal silicon dioxid, tinh bột natri glycolat, crosscarmellose natri, aspartam, magnesi stearat & hương dâu.



CHỈ ĐỊNH

Viên nén phân tán Lamivudine/Zidovudine 30 mg/60 mg được chỉ định trong phác đồ kháng retrovirus kết hợp để điều trị trẻ em nhiễm virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV).

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Khởi đầu điều trị bằng thuốc này theo đơn của bác sỹ có kinh nghiệm điều trị HIV theo hướng dẫn của chương trình phòng chống HIV/AIDS Quốc gia.

Trong các trường hợp cần ngừng sử dụng 1 trong 2 hoạt chất lamivudin và zidovudin trong phác đồ phối hợp hai thuốc này hoặc cần giảm liều, có thể sử dụng các chế phẩm chứa riêng rẽ các thành phần này dưới dạng viên nén/viên nang và dung dịch uống.

Bệnh nhân nhi

Liều khuyến cáo của viên nén phân tán Lamivudine/Zidovudine 30 mg/60 mg tính theo cân nặng được trình bày trong bảng sau:

Cân nặng	Lamivudine/Zidovudine dispersible tablet 30 mg/60 mg (viên)	
	Sáng	Chiều
3 - 5.9 kg	1	1
6 - 9.9 kg	1.5*	1.5*
10 – 13.9 kg	2	2
14 – 19.9 kg	2.5**	2.5**
20 – 24.9 kg	3	3

*1.5 viên vào buổi sáng và 1.5 vào buổi chiều có thể chuyển thành 2 viên vào buổi sáng và 1 viên vào buổi chiều

**2.5 viên vào buổi sáng và 2.5 viên vào buổi chiều có thể chuyển thành 3 viên vào buổi sáng và 2 viên vào buổi chiều

http://www.who.int/hiv/paediatric/Sum_WHO_ARV_Ped_ARV_dosing.pdf

Đối với trẻ em có thể nuốt viên nén nên nuốt nguyên viên. Với trẻ em quá nhỏ, không thể nuốt nguyên viên, nên phân tán viên nén trong 10 ml nước trước uống.

Bệnh nhân suy thận

Ở bệnh nhân suy thận, nồng độ lamivudin và zidovudin tăng lên do độ thanh thải giảm. Do đó, có thể cần điều chỉnh liều trên các đối tượng này, khuyến cáo sử dụng các chế phẩm riêng rẽ lamivudin và zidovudin ở những bệnh nhân suy giảm chức năng thận (độ thanh thải creatinin \leq 50 ml/phút). Bác sỹ nên tham khảo các thông tin kê đơn cụ thể cho các thuốc này.

Handwritten signature

Bệnh nhân suy gan

Các dữ liệu còn hạn chế trên bệnh nhân xơ gan gợi ý rằng có tích lũy của zidovudin ở những bệnh nhân suy gan do giảm quá trình glucuronid hóa. Dữ liệu thu được trên những bệnh nhân suy giảm chức năng gan trung bình đến nặng cho thấy dược động học của lamivudin không bị ảnh hưởng đáng kể bởi tình trạng suy chức năng gan. Tuy nhiên, có thể cần điều chỉnh liều zidovudin, khuyến cáo sử dụng chế phẩm lamivudin và zidovudin riêng rẽ trên những bệnh nhân suy chức năng gan nặng. Bác sĩ nên tham khảo các thông tin kê đơn cụ thể của các thuốc này.

Điều chỉnh liều cho những bệnh nhân có tác dụng không mong muốn trên huyết học

Có thể cần điều chỉnh liều zidovudin nếu mức haemoglobin giảm xuống dưới 9 g/dl hoặc 5,59 mmol/l hoặc số lượng bạch cầu trung tính giảm xuống dưới $1,0 \times 10^9/l$. Do không thể điều chỉnh liều viên nén phân tán Lamivudine/Zidovudine 30 mg/60 mg, nên sử dụng các chế phẩm zidovudin và lamivudin riêng rẽ. Bác sĩ nên tham khảo các thông tin kê đơn cụ thể của các thuốc này.

Liều dùng cho người cao tuổi

Không có dữ liệu cụ thể trên các đối tượng này. Tuy nhiên, nên thận trọng đặc biệt trên nhóm tuổi này vì các thay đổi do tuổi tác như giảm chức năng thận hoặc biến đổi trên các chỉ số huyết học.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định cho bệnh nhân quá mẫn với lamivudin, zidovudin hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Zidovudin chống chỉ định đối với các bệnh nhân có số lượng bạch cầu trung tính thấp bất thường ($< 0,75 \times 10^9/l$) hoặc nồng độ haemoglobin thấp bất thường ($< 7,5$ g/dl hoặc 4,65 mmol/l). Do đó, viên nén phân tán Lamivudine/Zidovudine 30 mg/60 mg chống chỉ định trên những bệnh nhân này.

THẬN TRỌNG VÀ CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT

Những cảnh báo đặc biệt và thận trọng liên quan đến lamivudin và zidovudin đều có trong phần này. Không có thận trọng và cảnh báo nào thêm liên quan đến sự kết hợp lamivudin và zidovudin.

Khuyến cáo sử dụng riêng rẽ lamivudin và zidovudin trong trường hợp cần điều chỉnh liều. Trong các trường hợp này, bác sĩ nên tham khảo các thông tin kê đơn cụ thể cho các thuốc này.

Bệnh nhân nên được cảnh báo về việc tự ý phối hợp sử dụng thuốc.

Nhiễm trùng cơ hội: Những bệnh nhân đang sử dụng viên nén phân tán Lamivudine/Zidovudine 30 mg/60 mg hoặc bất kỳ thuốc kháng retrovirus nào khác cũng vẫn có thể bị nhiễm trùng cơ hội và những biến chứng khác của tình trạng nhiễm HIV, và vì vậy nên được các bác sĩ có kinh nghiệm điều trị cho bệnh nhân mắc các bệnh liên quan tới HIV theo dõi chặt chẽ về lâm sàng.

Sự lây truyền HIV: Bệnh nhân phải được khuyên rằng các phác đồ kháng retrovirus hiện thời, bao gồm lamivudin kết hợp zidovudin, không được chứng minh là có khả năng phòng ngừa được nguy cơ lan truyền virus HIV cho người khác qua quan hệ tình dục hoặc truyền máu. Cần tiếp tục sử dụng các biện pháp phòng ngừa thích hợp.

Các phản ứng không mong muốn về huyết học: Thiếu máu, giảm bạch cầu trung tính và giảm bạch cầu (thường xuất hiện tiếp sau tình trạng giảm bạch cầu trung tính) có thể gặp ở bệnh nhân đang điều trị bằng zidovudin. Những tình trạng này xuất hiện thường xuyên hơn với những liều zidovudin cao hơn (1200 – 1500 mg/ngày) và ở những bệnh nhân có dự trữ tủy xương thấp từ trước khi điều trị, đặc biệt là bệnh nhân mắc bệnh HIV tiến triển. Do đó, cần theo dõi cẩn thận các chỉ số huyết học ở bệnh

MAS

nhân điều trị bằng viên nén phối hợp lamivudin và zidovudin. Những tác dụng về huyết học thường xuất hiện sau từ bốn đến sáu tuần điều trị. Với những bệnh nhân bị bệnh HIV có triệu chứng tiến triển, nên xét nghiệm máu ít nhất một lần/hai tuần trong ba tháng điều trị đầu tiên và sau đó là một lần/tháng. Với những bệnh nhân bị HIV giai đoạn sớm, các phản ứng không mong muốn về huyết học không phải là thường xuyên. Tùy thuộc vào tình trạng toàn thân của bệnh nhân, có thể tiến hành các xét nghiệm máu thưa hơn, chẳng hạn một đến ba tháng một lần. Điều chỉnh liều zidovudin có thể cần thiết nếu xuất hiện thiếu máu nặng hoặc suy tủy khi đang điều trị bằng viên nén phối hợp lamivudin và zidovudin, hoặc ở những bệnh nhân có tổn thương tủy xương từ trước, tức là hemoglobin < 9g/dl (5,59 mmol/l) hoặc số lượng bạch cầu trung tính < $1,0 \times 10^9/l$. Vì dạng phối hợp lamivudin và zidovudin không thích hợp với việc điều chỉnh liều nên sử dụng cho các chế phẩm riêng của lamivudin và zidovudin. Thầy thuốc nên tham khảo thông tin kê đơn cụ thể cho những thuốc này.

Sử dụng cho phụ nữ có thai: Vì các hoạt chất trong dạng phối hợp lamivudin và zidovudin có thể ức chế sự tái tạo DNA của tế bào nên việc sử dụng sản phẩm này vào bất kì giai đoạn nào của thai kỳ, đặc biệt trong ba tháng đầu, đều có rủi ro cao với bào thai.

Viêm tụy: Các trường hợp viêm tụy đã xuất hiện nhưng hiếm. Tuy nhiên, hiện chưa rõ liệu những trường hợp này có nguyên nhân do phương pháp điều trị HIV hay do bệnh có liên quan đến HIV. Nên ngừng ngay việc điều trị bằng viên phối hợp lamivudin và zidovudin nếu các dấu hiệu lâm sàng, triệu chứng hoặc các bất thường về chỉ số xét nghiệm báo hiệu tình trạng viêm tụy xuất hiện.

Nhiễm acid lactic: Nhiễm acid lactic và phì đại gan có kèm theo nhiễm mỡ đã được báo cáo khi dùng những chất đồng đẳng nucleosid. Những triệu chứng sớm (tăng lactic toàn thân) bao gồm các triệu chứng tiêu hóa nhẹ (buồn nôn, nôn và đau bụng), khó chịu không đặc trưng, giảm ngon miệng, sụt cân, triệu chứng hô hấp (thở nhanh và/hoặc sâu) hoặc các triệu chứng thần kinh (bao gồm cả yếu vận động). Nhiễm acid lactic có tỷ lệ tử vong cao và có thể kèm theo viêm tụy, suy gan hoặc suy thận. Nhiễm acid lactic thường xuất hiện sau một vài tháng điều trị. Nên ngừng điều trị bằng các chất đồng đẳng nucleoside nếu có xuất hiện các triệu chứng tăng lactic toàn thân và nhiễm acid chuyển hóa, phì đại gan tiến triển, hoặc nồng độ aminotransferase tăng cao nhanh chóng. Cần thận trọng khi sử dụng các chất đồng đẳng nucleoside cho bất kì bệnh nhân nào (đặc biệt là những phụ nữ béo phì) bị phì đại gan, viêm gan hoặc các yếu tố nguy cơ rõ ràng khác đối với bệnh gan và gan nhiễm mỡ (bao gồm cả các thuốc đang sử dụng và còn). Những bệnh nhân đồng thời bị viêm gan C và được điều trị bằng alpha interferon và ribavirin có thể là những đối tượng có nguy cơ cao. Những bệnh nhân có nguy cơ cao cần theo dõi chặt chẽ.

Suy chức năng ty thể: Các nucleoside và các đồng đẳng của nucleoside được chứng minh trên *in vitro* và *in vivo* là làm tổn hại ty thể ở các mức độ khác nhau. Đã có báo cáo về suy chức năng ty thể ở các trẻ em HIV âm tính phơi nhiễm trong bào thai và/hoặc sau khi sinh với các đồng đẳng nucleoside. Các phản ứng bất lợi chính được ghi nhận là các rối loạn huyết học (thiếu máu, giảm bạch cầu trung tính), rối loạn chuyển hóa (tăng lactat máu, tăng lipase máu). Những tình trạng này thường chỉ tạm thời. Một số rối loạn về thần kinh khởi phát muộn đã được báo cáo (tăng trương lực cơ, co giật, cư xử bất thường). Hiện còn chưa biết những rối loạn về thần kinh này là tạm thời hay kéo dài. Bất kì trẻ em nào phơi nhiễm từ trong bào thai với các nucleoside và các đồng đẳng nucleoside, kể cả những trẻ em HIV âm tính, đều phải theo dõi về lâm sàng và xét nghiệm, và nên thăm dò đầy đủ về khả năng rối loạn

MS

chức năng ty thể trong trường hợp có các triệu chứng liên quan. Những phát hiện này không ảnh hưởng tới khuyến cáo quốc gia hiện nay về việc sử dụng các thuốc kháng retrovirus cho phụ nữ có thai để ngăn ngừa lây truyền HIV dọc.

Loạn dưỡng mỡ: Các liệu pháp kháng retrovirus kết hợp thường kèm theo tình trạng phân bố lại mỡ trong cơ thể (hội chứng loạn dưỡng mỡ) ở bệnh nhân HIV. Hậu quả lâu dài của các tình trạng này hiện còn chưa được biết rõ. Các kiến thức về cơ chế còn chưa đầy đủ. Có giả thuyết rằng có mối liên hệ giữa tình trạng tích mỡ nội tạng với các chất ức chế protease (PIs) và tình trạng teo mô mỡ với các chất ức chế men sao chép ngược nucleoside (NRTIs). Nguy cơ loạn dưỡng mỡ cao hơn thường kèm theo các yếu tố riêng như tuổi cao, và các yếu tố liên quan đến thuốc như thời gian điều trị kháng *retrovirus* dài hơn và các rối loạn chuyển hóa kèm theo. Khám lâm sàng nên bao gồm cả đánh giá các dấu hiệu thực thể của hiện tượng tái phân bố mỡ. Cần nghĩ đến việc xác định mỡ và glucose trong huyết thanh lúc đói. Các rối loạn mỡ cần được kiểm soát thích hợp về lâm sàng.

Hội chứng phục hồi miễn dịch: Ở những bệnh nhân nhiễm HIV bị suy giảm miễn dịch nghiêm trọng vào lúc khởi đầu điều trị bằng liệu pháp kháng *retrovirus* kết hợp (CART), phản ứng viêm có thể xuất hiện đối với các tác nhân gây bệnh cơ hội có hoặc không có triệu chứng, và gây ra các tình trạng lâm sàng nghiêm trọng, hoặc làm trầm trọng thêm các triệu chứng đã có. Đặc biệt, những phản ứng như vậy đã được quan sát trong vài tuần hoặc tháng đầu tiên điều trị. Những ví dụ của phản ứng này là viêm võng mạc do *Cytomegalovirus*, nhiễm *Mycobacterium* rộng và/hoặc khu trú, và viêm phổi do *Pneumocystis carinii*. Bất kỳ triệu chứng viêm nào cũng phải được đánh giá và điều trị nếu cần.

Bệnh gan: Nếu lamivudin được sử dụng đồng thời để điều trị HIV và HBV, thông tin thêm liên quan đến sử dụng lamivudin để điều trị viêm gan B có ở tóm tắt đặc tính sản phẩm của thuốc Zeffix.

Tính an toàn và hiệu quả của zidovudin chưa được xác định với những bệnh nhân bị rối loạn gan nặng. Các bệnh nhân bị viêm gan B hoặc C mạn tính và được điều trị bằng liệu pháp kháng *retrovirus* kết hợp có nguy cơ cao hơn gặp các tác dụng bất lợi về gan nặng và có thể tử vong. Trong trường hợp bị đồng thời viêm gan B và C, hãy tham khảo thêm những thông tin liên quan của các sản phẩm này.

Nếu ngừng uống viên nén phối hợp lamivudin và zidovudin ở những bệnh nhân bị nhiễm đồng thời virus viêm gan B, nên giám sát định kỳ các phép thử chức năng gan và ghi lại tình trạng sao chép của HBV, vì việc ngừng sử dụng lamivudin có thể dẫn đến cơn bộc phát viêm gan cấp tính.

Các bệnh nhân đã bị suy chức năng gan từ trước, bao gồm cả viêm gan thể hoạt động mãn tính, có tần suất gặp các bất thường về chức năng gan cao hơn trong quá trình điều trị bằng liệu pháp kháng *retrovirus* kết hợp, và cần được giám sát thực hành chuẩn. Nếu có bất kỳ dấu hiệu xấu đi nào của các bệnh về gan ở những bệnh nhân này, cần ngưng tạm thời hoặc vĩnh viễn liệu pháp điều trị này.

Tiêu hủy xương: Mặc dù có nhiều nguyên nhân gây bệnh (bao gồm sử dụng corticoid, uống rượu nhiều, suy giảm miễn dịch nghiêm trọng, chỉ số khối cơ thể cao), các trường hợp tiêu hủy xương đã được báo cáo đặc biệt ở các bệnh nhân bị bệnh HIV tiến triển và/hoặc ở những bệnh nhân đang được điều trị bằng liệu pháp kháng *retrovirus* kết hợp (CART). Bệnh nhân cần được hướng dẫn về y tế nếu họ bị đau, viêm khớp, cứng khớp hoặc cử động khó khăn.

Các cảnh báo có liên quan đến tá dược

Viên nén phân tán Lamivudine/Zidovudine 30 mg/60 mg chứa aspartam, một nguồn phenylalanin. Chất này có thể có hại cho những người bị chứng phenylketon niệu.

TƯƠNG TÁC THUỐC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC

Viên nén phân tán Lamivudine/zidovudine 30mg/60 mg chứa cả lamivudin và zidovudin, bất kỳ tương tác nào xảy ra với từng loại thuốc riêng rẽ đều có thể xảy ra khi dùng viên phối hợp lamivudin với zidovudin. Khả năng tương tác chuyển hóa với lamivudin là thấp do mức độ chuyển hóa và sự gắn kết với protein huyết tương của lamivudin thấp, và nó thải trừ hầu như hoàn toàn qua thận. Zidovudin được thải trừ chủ yếu nhờ liên hợp ở gan thành chất chuyển hóa glucuronid không có hoạt tính. Các thuốc mà được thải trừ chủ yếu nhờ chuyển hóa tại gan, đặc biệt là các thuốc chuyển hóa bằng glucuronid hóa có khả năng ức chế chuyển hóa của zidovudin. Những tương tác được liệt kê dưới đây không hoàn toàn đầy đủ nhưng là đại diện cho các nhóm thuốc cần thận trọng khi sử dụng.

Các tương tác liên quan đến lamivudin

Cần tính đến khả năng tương tác với các thuốc khác khi được sử dụng đồng thời với viên nén phối hợp lamivudin và zidovudin, đặc biệt các thuốc có đường thải trừ chính là bài tiết chủ động qua thận thông qua hệ thống vận chuyển cation hữu cơ ví dụ như trimethoprim. Những chất đồng đẳng nucleosid (ví dụ zidovudin, didanosin và zalcitabin) và các thuốc khác (ví dụ như ranitidin, cimetidin) được thải trừ chỉ một phần theo cơ chế này và không thấy có tương tác với lamivudin.

Uống trimethoprim 160mg/sulfamethoxazol 800mg mỗi ngày làm tăng 40% mức độ phơi nhiễm với lamivudin, do tác động của thành phần trimethoprim; thành phần sulfamethoxazol không có tương tác gì. Tuy nhiên, trừ khi bệnh nhân bị suy thận, không cần thiết phải điều chỉnh liều lamivudin. Lamivudin không ảnh hưởng đến dược động học của trimethoprim hoặc sulfamethoxazol. Khi dùng kết hợp, các bệnh nhân nên được giám sát về lâm sàng. Tránh kết hợp lamivudin với co-trimoxazol liều cao để điều trị viêm phổi do *Pneumocystis carinii* (PCP) và nhiễm *toxoplasmosis*.

Không khuyến cáo dùng đồng thời lamivudin với việc truyền tĩnh mạch ganciclovir hoặc foscarnet cho đến khi cho thêm thông tin về việc này.

Lamivudin có thể ức chế sự phosphoryl hóa trong tế bào của zalcitabine. Vì vậy không khuyến cáo sử dụng kết hợp viên nén phối hợp lamivudin và zidovudin với zalcitabin.

Chuyển hóa lamivudin không liên quan đến CYP3A, do đó không có tương tác với các thuốc được chuyển hóa bằng hệ thống này.

Các tương tác thuốc liên quan tới zidovudin

Các dữ liệu còn hạn chế gợi ý rằng việc dùng kết hợp zidovudin và rifampicin làm giảm giá trị AUC của zidovudin khoảng $48\% \pm 34\%$. Tuy nhiên chưa thấy rõ ý nghĩa lâm sàng của điều này.

Các dữ liệu còn hạn chế gợi ý rằng probenecid làm tăng thời gian bán thải và diện tích dưới đường cong của zidovudin nhờ làm giảm sự glucuronid hóa.

Sự bài tiết qua thận của dẫn chất glucuronid (và có thể của chính zidovudin) giảm xuống khi có mặt probenecid.

Khi dùng chung với lamivudin, giá trị C_{max} của zidovudin có tăng nhẹ (28%), nhưng tổng độ phơi nhiễm (AUC) không thay đổi đáng kể zidovudin không có ảnh hưởng gì tới dược động học của lamivudin.

NAS

Nồng độ phenytoin trong máu được báo cáo là thấp ở một số bệnh nhân đang dùng zidovudin, trong khi có một trường hợp là cao. Những quan sát này gợi ý rằng nồng độ phenytoin cần phải được giám sát cẩn thận khi bệnh nhân đang dùng đồng thời viên phối hợp lamivudin và zidovudin với phenytoin.

Trong một nghiên cứu về dược động học, việc sử dụng kết hợp zidovudin và atovaquon đã làm giảm độ thanh thải của zidovudin sử dụng đường uống dẫn tới tăng giá trị AUC của zidovudin trong huyết tương lên $35\% \pm 23\%$. Hiện còn chưa biết ý nghĩa lâm sàng của những dữ liệu còn hạn chế này.

Acid valproic hoặc methadon khi dùng kết hợp với zidovudin đều làm tăng giá trị AUC kèm theo giảm tương ứng độ thanh thải của zidovudin. Vì dữ liệu hiện có còn hạn chế nên chưa rõ ý nghĩa lâm sàng của phát hiện này.

Các thuốc khác, bao gồm nhưng không giới hạn trong số này, như acid acetyl salicylic, codein, morphin, indomethacin, ketoprofen, naproxen, oxazepam, lorazepam, cimetidin, clofibrat, dapson và isoprinosin, có thể làm thay đổi sự chuyển hóa của zidovudin bằng cách ức chế cạnh tranh quá trình glucuronid hóa hoặc ức chế trực tiếp chuyển hóa microsom ở gan. Cần suy tính cẩn thận tới khả năng tương tác có thể xảy ra trước khi dùng kết hợp các thuốc này với viên nén phối hợp lamivudin và zidovudin, đặc biệt trong điều trị dài ngày.

Zidovudin là chất đối kháng *in vitro* với ribavirin hoặc stavudin. Do đó tránh sử dụng đồng thời ribavirin hoặc stavudin với viên nén phối hợp lamivudin và zidovudin.

Khi điều trị kết hợp, đặc biệt là trong trường hợp cấp tính, với các thuốc có khả năng gây độc với thận hoặc gây suy tủy (ví dụ pentamidin dùng toàn thân, dapson, pyrimethamin, co-trimoxazol, amphotericin, flucytosin, ganciclovir, interferon, vincristin, vinblastin và doxorubicin) có thể làm tăng nguy cơ gặp phản ứng phụ của zidovudin. Nếu cần thiết phải kết hợp viên phối hợp lamivudin và zidovudin với bất kỳ thuốc nào trong số này thì nhất thiết phải giám sát chức năng thận và các chỉ số huyết học, và nếu cần thì phải giảm liều của một hoặc nhiều thuốc.

Do một số bệnh nhân dùng viên phối hợp lamivudin và zidovudin vẫn có thể bị nhiễm trùng cơ hội, có thể cân nhắc sử dụng liệu pháp thuốc kháng khuẩn dự phòng. Các thuốc dự phòng bao gồm co-trimoxazol, pentamidin khí dung, pyrimethamin và acyclovir. Các dữ liệu hạn chế từ các thử nghiệm lâm sàng không chỉ ra nguy cơ tăng đáng kể nào về các tác dụng phụ của zidovudin khi dùng cùng với những thuốc này.

PHỤ NỮ MANG THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ mang thai

Chưa khẳng định được độ an toàn của lamivudin ở phụ nữ mang thai. Không có dữ liệu nào về việc điều trị kết hợp lamivudin và zidovudin trên người hoặc động vật. Việc sử dụng đơn độc zidovudin cho phụ nữ có thai, và điều trị tiếp tục cho trẻ sơ sinh sau khi ra đời, đã làm giảm tỷ lệ lây truyền HIV giữa mẹ - bào thai. Tuy nhiên, chưa có dữ liệu nào như vậy đối với lamivudin.

Các nghiên cứu trên động vật về khả năng sinh sản với cả lamivudin và zidovudin đều cho thấy các thuốc này có đi qua nhau thai. Ở người, phù hợp với sự vận chuyển thụ động của lamivudin qua nhau thai, nồng độ của lamivudin trong huyết thanh trẻ sơ sinh vào lúc chào đời là tương đương với nồng độ trong huyết thanh mẹ và trong máu cuống rốn vào lúc sinh. Nồng độ zidovudin trong huyết tương cũng được xác định và cho kết quả tương tự như kết quả thu được với lamivudin.

Handwritten signature

Vì các hoạt chất trong viên phối hợp lamivudin và zidovudin có thể ức chế sự tái tạo DNA của tế bào nên việc sử dụng sản phẩm này vào bất kỳ giai đoạn nào của thai kỳ, đặc biệt trong ba tháng đầu, đều có rủi ro cao đối với bào thai. Do đó, chỉ nên sử dụng viên phối hợp lamivudin và zidovudin trong thai kỳ nếu lợi ích mang lại lớn hơn rủi ro có thể xảy ra.

Dựa trên các phát hiện về khả năng gây đột biến gen và gây ung thư trên động vật không thể loại trừ được nguy cơ gây ung thư ở người. Chưa biết những liên quan của các dữ liệu trên động vật đối với các con vật sơ sinh có nhiễm hoặc không nhiễm HIV phơi nhiễm với zidovudin. Tuy nhiên, những phụ nữ mang thai đang cân nhắc sử dụng viên phối hợp lamivudin và zidovudin trong thai kỳ cần hiểu rõ những phát hiện trên.

Cả zidovudin và lamivudin đều không có bằng chứng gây suy giảm khả năng sinh sản trong các nghiên cứu ở chuột cống đực và cái. Không có dữ liệu về ảnh hưởng này trên khả năng sinh sản của phụ nữ. Ở nam giới, zidovudin không thể hiện ảnh hưởng đến số lượng, hình thái hoặc sự di động của tinh trùng.

Phụ nữ cho con bú

Cả lamivudin và zidovudin đều được bài tiết qua sữa với nồng độ tương tự như trong huyết thanh. Người ta khuyên rằng người mẹ đang uống viên nén phối hợp lamivudin và zidovudin không nên cho con bú sữa của mình. Những phụ nữ nhiễm HIV được khuyên rằng không nên cho bú sữa mình trong bất kỳ tình huống nào để tránh lan truyền HIV.

ẢNH HƯỞNG ĐẾN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Không có nghiên cứu nào về ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Các tác dụng bất lợi sau đây đã được báo cáo trong quá trình điều trị bệnh HIV bằng lamivudin và zidovudin đơn độc hoặc phối hợp. Còn chưa rõ nhiều tác dụng trong đó là do lamivudin, zidovudin hay do các thuốc được dùng đồng thời hoặc là hậu quả của việc nhiễm HIV.

Viên lamivudin phối hợp với zidovudin chứa cả lamivudin và zidovudin nên có thể gặp các tác dụng phụ với thể loại và mức độ liên quan tới từng hoạt chất của viên phối hợp. Không có dấu hiệu độc tính tăng lên khi dùng đồng thời hai chất này.

Các trường hợp nhiễm acid lactic, đôi khi tử vong, thường kèm theo phì đại gan và gan nhiễm mỡ nặng có thể xảy ra khi dùng các chất đồng đẳng nucleosid.

Liệu pháp kháng *retrovirus* kết hợp có kèm theo tình trạng tái phân bố mỡ trong cơ thể (Hội chứng loạn dưỡng mỡ) ở bệnh nhân HIV bao gồm giảm mỡ ngoại vi và mỡ dưới da mặt, tăng mỡ bụng và ngực, tăng kích thước ngực và tích mỡ vùng cổ vai (bướu trâu).

Liệu pháp kháng virus kết hợp có kèm theo bất thường chuyển hóa như tăng triglycerid máu, tăng cholesterol máu, đề kháng với insulin, tăng glucose máu và tăng lactat máu.

Ở những bệnh nhân nhiễm HIV bị suy giảm miễn dịch nặng vào giai đoạn bắt đầu điều trị bằng liệu pháp kháng *retrovirus* kết hợp (CART) có thể xuất hiện phản ứng viêm đối với các nhiễm trùng cơ hội có hoặc không có triệu chứng.

Lamivudin:

Các rối loạn hệ thống máu và bạch huyết:

Không thường gặp: Giảm bạch cầu trung tính và thiếu máu (cả hai đôi khi có thể nghiêm trọng), giảm tiểu cầu.

Rất hiếm: nguyên hồng cầu không trưởng thành.

Các rối loạn hệ thần kinh:

Thường gặp: Đau đầu, mất ngủ

Rất hiếm: Đã có báo cáo về các trường hợp rối loạn thần kinh ngoại biên (dị cảm)

Các rối loạn về hô hấp, ngực và trung thất

Thường gặp: Ho, hội chứng mũi

Các rối loạn dạ dày ruột

Thường gặp: Buồn nôn, nôn, đau bụng hoặc chuột rút, tiêu chảy

Hiếm gặp: Tăng amylase huyết thanh. Đã có báo cáo về các trường hợp viêm tụy.

Các rối loạn về gan mật:

Không thường gặp: Tăng men gan (AST, ALT) tạm thời

Hiếm gặp: Viêm gan.

Các rối loạn về da và mô dưới da:

Thường gặp: Ban đỏ, rụng tóc

Các rối loạn cơ xương và mô liên kết:

Thường gặp: Viêm khớp, rối loạn cơ.

Hiếm gặp: Tiêu cơ vân

Các rối loạn toàn thân và tình trạng tại nơi sử dụng thuốc

Thường gặp: Mệt mỏi, khó chịu, sốt.

Zidovudin:

Những phản ứng bất lợi ở người lớn và trẻ vị thành niên là tương tự. Những phản ứng bất lợi hay gặp hơn cả bao gồm thiếu máu (có thể cần truyền máu), giảm bạch cầu trung tính và giảm bạch cầu. Những phản ứng này thường gặp hơn khi dùng liều cao (1200 – 1500 mg/ngày) và ở những bệnh nhân bị HIV tiến triển (đặc biệt khi có dự trữ tủy xương thấp từ trước khi điều trị), và nhất là ở các bệnh nhân có số lượng tế bào CD4 dưới 100/mm³. Việc giảm liều hoặc ngừng điều trị có thể là cần thiết.

Tỷ lệ gặp tình trạng giảm bạch cầu trung tính cũng tăng ở những bệnh nhân có số lượng bạch cầu trung tính, nồng độ hemoglobin, và nồng độ vitamin B₁₂ thấp từ trước khi điều trị bằng zidovudin.

Các rối loạn hệ thống máu và bạch huyết:

Thường gặp: Thiếu máu, giảm bạch cầu trung tính và giảm bạch cầu.

Không thường gặp: Giảm tiểu cầu và giảm toàn thể huyết cầu (kèm theo giảm sản tủy)

Hiếm gặp: Nguyên hồng cầu không trưởng thành

Rất hiếm gặp: Thiếu máu bất sản

Các rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng:

Hiếm gặp: Nhiễm acid lactic khi không bị giảm oxy máu, chán ăn.

Các rối loạn tâm thần:

Hiếm gặp: Lo âu và trầm cảm

Các rối loạn hệ thần kinh:

Rất hay gặp: Đau đầu

Thường gặp: Chóng mặt

Hiếm gặp: Mất ngủ, dị cảm, buồn ngủ, mất tinh táo, động kinh.

NAS

Các rối loạn ở tim:

Hiếm gặp: Bệnh cơ tim

Các rối loạn về hô hấp, ngực và trung thất:

Không thường gặp: Khó thở.

Hiếm gặp: Ho

Các rối loạn dạ dày ruột:

Rất thường gặp: Buồn nôn

Thường gặp: Nôn, đau quặn bụng và tiêu chảy

Không thường gặp: Đầy hơi

Hiếm gặp: Đổi màu niêm mạc miệng, thay đổi vị giác và thiếu dịch vị, viêm tụy.

Các rối loạn gan mật:

Thường gặp: Nồng độ các men gan và bilirubin trong máu tăng

Hiếm gặp: Các rối loạn gan như phì đại gan nặng kèm theo nhiễm mỡ.

Các rối loạn da và mô dưới da:

Không thường gặp: Ban đỏ và ngứa

Hiếm gặp: Đổi màu da và móng, mày đay và đỏ mề hôi

Các rối loạn cơ xương và mô liên kết:

Thường gặp: Đau cơ

Không thường gặp: Bệnh về cơ

Các rối loạn ở thận và đường tiết niệu:

Hiếm gặp: đi tiểu rất.

Các rối loạn toàn thân và tình trạng tại nơi sử dụng thuốc

Thường gặp: Mệt mỏi.

Không thường gặp: Sốt, đau toàn thân và suy nhược.

Hiếm gặp: ớn lạnh, đau ngực và hội chứng á cúm.

Những dữ liệu có được từ các nghiên cứu có đối chứng placebo và nhãn mở chỉ ra rằng tần suất bị buồn nôn và những tác dụng phụ hay gặp khác trên lâm sàng giảm dần theo thời gian trong vài tuần điều trị đầu tiên bằng zidovudin.

Thông báo cho bác sỹ những tác dụng bất lợi gặp phải khi sử dụng thuốc.

QUÁ LIỀU

Kinh nghiệm về sử dụng quá liều viên phối hợp lamivudin và zidovudin còn hạn chế. Không có dấu hiệu hay triệu chứng đặc biệt nào được nhận biết trong các trường hợp quá liều cấp lamivudin hoặc zidovudin khác với những triệu chứng đã liệt kê trong phần tác dụng phụ. Không có trường hợp tử vong nào xuất hiện, và các bệnh nhân đều đã phục hồi.

Trong trường hợp uống quá liều, bệnh nhân cần được giám sát và cần phải được điều trị tích cực theo tiêu chuẩn. Vì lamivudin có thể thẩm phân được, có thể thẩm tách máu liên tục để điều trị quá liều, mặc dù điều này còn chưa được nghiên cứu. Thẩm tách máu và thẩm phân phúc mạc có vẻ như không ảnh hưởng đáng kể đến sự thải trừ zidovudin ra khỏi cơ thể nhưng lại tăng cường thải trừ chất chuyển hóa glucuronid. Để có thông tin chi tiết hơn, thầy thuốc nên tham khảo thêm thông tin kê đơn cụ thể của lamivudin và zidovudin.

WAS

CÁC ĐẶC ĐIỂM DƯỢC LÝ HỌC

Nhóm thuốc: đồng đẳng nucleosid, mã ACT: J05AF30.

Lamivudin và zidovudin là các chất đồng đẳng nucleosid có hoạt tính chống lại virus gây hội chứng suy giảm miễn dịch ở người (HIV). Thêm vào đó, lamivudin còn có hoạt tính chống lại virus viêm gan B (HBV). Cả hai chất này được chuyển hóa trong tế bào thành dạng hoạt động của chúng, tương ứng là lamivudin 5'-triphosphat (TP) và zidovudin 5'-triphosphat. Cơ chế tác dụng chính của thuốc này là chấm dứt chuỗi sao chép ngược của virus. Lamivudin – TP và zidovudin – TP có tác dụng ức chế chọn lọc đối với sự sao chép *in vitro* của HIV-1 và HIV-2, lamivudine cũng có hoạt tính chống lại các chủng HIV đề kháng với zidovudine phân lập được trên lâm sàng. Lamivudin kết hợp với zidovudin thể hiện tác dụng chống HIV các với các chủng phân lập trên lâm sàng được nuôi trong nuôi cấy tế bào.

Sự đề kháng của HIV-1 với lamivudin liên quan tới việc xuất hiện sự thay đổi acid amin M184V gần với vị trí hoạt động của chuỗi sao chép ngược (RT). Biến dị này xuất hiện cả trên *in vitro* và trên bệnh nhân nhiễm HIV-1 được điều trị điều trị bằng liệu pháp kháng retrovirus có chứa lamivudin. Đột biến M184V thể hiện sự giảm nhạy cảm đáng kể với lamivudine và giảm khả năng sao chép của virus *in vitro*. Các nghiên cứu *in vitro* đã chỉ ra rằng các chủng virus đề kháng với zidovudin trở nên nhạy cảm với zidovudin khi chúng đồng thời đề kháng với lamivudin. Tuy nhiên, mối liên quan về lâm sàng của những phát hiện này còn chưa được khẳng định.

Đề kháng chéo do đột biến M184V RT chỉ giới hạn trong nhóm các thuốc kháng *retrovirus* kiểu ức chế nucleosid. Zidovudin và stavudin vẫn duy trì hoạt tính kháng *retrovirus* với những chủng HIV-1 đề kháng lamivudin. Abacavir vẫn giữ được hoạt tính kháng *retrovirus* với những chủng HIV-1 chỉ mang đột biến M184V. Đột biến M184V RT làm giảm nhạy cảm với didanosin và zalcitabin tới 4 lần; ý nghĩa lâm sàng của những phát hiện này còn chưa được biết. Phép thử nhạy cảm *in vitro* còn chưa được chuẩn hóa và kết quả có thể khác nhau tùy thuộc vào các yếu tố phương pháp luận.

Lamivudin có tính độc tế bào thấp với các lympho bào ở máu ngoại vi, với các dòng tế bào lympho và đại thực bào trưởng thành, và với các loại tế bào gốc ở tủy xương *in vitro*. Đề kháng với các chất đồng đẳng thymidin (zidovudin là một trong số này) có đặc trưng và nguyên nhân là xuất hiện từng bước tới sáu đột biến đặc hiệu trong enzym sao chép ngược của virus ở các vị trí 41, 67, 70, 210, 215, và 219. Các virus có đề kháng kiểu hình với các chất đồng đẳng thymidin nhờ kết hợp các đột biến ở các vị trí 41 và 215 hoặc do có mặt đồng thời ít nhất bốn trong số sáu đột biến nói trên. Các đột biến liên quan đến đồng đẳng thymidin này tự nó không gây ra kháng chéo ở mức độ cao với các nucleosid khác, và cho phép sử dụng sau này bất kỳ thuốc nào khác coi là ức chế men sao chép ngược.

Hai mẫu đột biến gây đề kháng nhiều thuốc, một mẫu có đặc trưng là các đột biến ở enzym sao chép ngược của HIV tại các vị trí 62, 75, 77, 116 và 151 và mẫu thứ hai liên quan tới đột biến T69S kèm theo sự có mặt của cặp 6-base ở cùng một vị trí, đã tạo ra chủng đề kháng AZT cũng như các chất ức chế enzym sao chép ngược khác. Cả hai mẫu đột biến gây đề kháng nhiều thuốc đều làm hạn chế rất nhiều các lựa chọn điều trị về sau.

Kinh nghiệm lâm sàng: Trong các thử nghiệm lâm sàng, lamivudin khi kết hợp với zidovudin đã làm giảm nồng độ virus HIV-1 và tăng số lượng tế bào CD4. Dữ liệu cuối cùng lâm sàng chỉ ra rằng lamivudin kết hợp với zidovudin làm giảm đáng kể nguy cơ bệnh phát triển nặng hơn và tử vong.

NAS

Lamivudin và zidovudin được sử dụng rộng rãi như một thành phần trong liệu pháp kháng retrovirus kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác cùng nhóm (NRTIs) hoặc khác nhóm (PIs, các chất ức chế men sao chép ngược).

Liệu pháp kháng retrovirus phối hợp có chứa lamivudin được thấy là có hiệu quả đối với bệnh nhân chưa từng được điều trị kháng retrovirus cũng như với bệnh nhân đang nhiễm virus có đột biến M184V.

Các bằng chứng từ nghiên cứu lâm sàng cho thấy lamivudin kết hợp với zidovudin làm chậm xuất hiện các chủng đề kháng với zidovudin ở các bệnh nhân chưa từng điều trị kháng retrovirus từ trước. Ở những bệnh nhân đang dùng lamivudin và zidovudin có hoặc không kết hợp với những thuốc kháng retrovirus khác và những người đã nhiễm chủng HIV mang đột biến M184V cũng thấy chậm xuất hiện các đột biến gây đề kháng với zidovudin và stavudin (các đột biến liên quan đến các chất đồng đẳng thymidin; TAMs).

Mối quan hệ giữa độ nhạy cảm *in vitro* của HIV với lamivudin và zidovudin và đáp ứng lâm sàng với liệu pháp có lamivudin/zidovudin vẫn đang được nghiên cứu.

Lamivudin ở liều 100 mg một lần mỗi ngày cũng có hiệu lực điều trị đối với bệnh nhân nhiễm HBV mãn tính. Tuy nhiên, để điều trị nhiễm HIV thì chỉ đến liều 300mg lamivudin mỗi ngày (kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác) mới có hiệu quả.

Lamivudin chưa được nghiên cứu nhiều trên bệnh nhân nhiễm HIV đồng thời với HBV.

Các đặc điểm dược động học

Hấp thu: Lamivudin và zidovudin được hấp thu tốt trong đường tiêu hóa. Sinh khả dụng đường uống ở người lớn của lamivudin thường khoảng 80-85% và của zidovudin là 60-70%.

Một nghiên cứu về tương đương sinh học so sánh viên phối hợp lamivudin và zidovudin với viên nén lamivudin 150mg uống đồng thời với viên nén zidovudin 300mg. Ảnh hưởng của thức ăn cũng đối với tốc độ và số lượng hấp thu cũng được nghiên cứu. Viên phối hợp lamivudin và zidovudin được thấy là tương đương sinh học với viên lamivudin 150mg và viên zidovudin 300mg được bào chế tách riêng, khi uống lúc đói.

Sau khi cho người tình nguyện khỏe mạnh uống liều đơn viên phối hợp lamivudin và zidovudin, giá trị C_{max} trung bình (CV) của lamivudin và zidovudin tương ứng là 1,6 $\mu\text{g/ml}$ (32%) và 2,0 $\mu\text{g/ml}$ (40%) và giá trị AUC tương ứng là 6,1 $\mu\text{.h/ml}$ (20%) và 2,4 $\mu\text{.h/ml}$ (29%). Giá trị t_{max} trung bình (khoảng dao động) của lamivudin và zidovudin tương ứng là 0,75 (0,50-2,00) giờ và 0,5 (0,25-2,00) giờ. Mức độ hấp thu của lamivudin và zidovudin (AUC_{∞}) và dự đoán thời gian bán thải sau khi uống viên phối hợp lamivudin và zidovudin cùng với thức ăn là tương tự như khi uống lúc đói, mặc dù tốc độ hấp thu (C_{max} , t_{max}) thì chậm đi. Dựa vào dữ liệu này, có thể dùng viên phối hợp lamivudin và zidovudin kèm hoặc không kèm thức ăn.

Phân bố: các nghiên cứu với lamivudin và zidovudin dùng đường truyền tĩnh mạch cho thấy thể tích phân bố trung bình tương ứng là 1,3 l/kg và 1,6 l/kg. Lamivudin có dược động học tuyến tính trong khoảng liều điều trị và gắn kết hạn chế với protein chính trong huyết tương là albumin (< 36% với albumin huyết tương *in vitro*). Tỷ lệ gắn kết với protein huyết tương của zidovudin là 34 – 38%. Những tương tác liên quan đến việc thay đổi vị trí gắn kết không được đề cập tới đối với viên phối hợp lamivudin và zidovudin.

- Các dữ liệu cho thấy lamivudin và zidovudin đi vào hệ thần kinh trung ương và vào dịch não tủy (CSF). Tỷ lệ trung bình nồng độ lamivudin và zidovudin trong dịch não tủy/huyết thanh 2-4 giờ sau khi uống thuốc tương ứng vào khoảng 0,12 và 0,5. Hiện còn chưa biết mức độ đi vào chính xác hoặc mối liên quan của tình trạng này với bất kì hiệu quả lâm sàng nào.

Chuyển hóa: Chuyển hóa của lamivudin chỉ là một phần nhỏ trong quá trình thải trừ. Lamivudin được thải trừ phần lớn dưới dạng không đổi qua thận. Tương tác chuyển hóa của lamivudin với các thuốc khác là thấp do mức độ chuyển hóa qua gan nhỏ (5-10%) và tỷ lệ gắn kết với protein huyết tương thấp. Dẫn xuất 5'-glucuronid của zidovudin là chất chuyển hóa chính ở cả trong huyết tương và nước tiểu, chiếm khoảng 50-80% liều dùng được thải trừ qua nước tiểu. Dẫn xuất 3'-amino-3'-deoxythymidin (AMT) được xác định là chất chuyển hóa của zidovudin khi dùng đường tĩnh mạch.

Thải trừ: Thời gian bán thải quan sát được của lamivudin là từ 5 đến 7 giờ. Độ thanh thải toàn thân trung bình của lamivudin vào khoảng 0,32l/h/kg, với độ thanh thải qua thận chiếm ưu thế (>70%) qua hệ thống vận chuyển cation hữu cơ. Các nghiên cứu trên bệnh nhân bị suy thận cho thấy sự thải trừ của lamivudin bị ảnh hưởng bởi chức năng thận. Cần phải điều chỉnh liều cho bệnh nhân có độ thanh thải creatinin dưới 50ml/phút.

Trong các nghiên cứu với zidovudin dùng đường tĩnh mạch, thời gian bán thải pha cuối trong huyết tương là 1,1 giờ độ thanh thải toàn thân trung bình là 1,6l/h/kg. Sự thải trừ qua thận của zidovudine được dự đoán là 0,34l/h/kg, biểu thị quá trình lọc ở cầu thận và sự bài tiết chủ động qua ống thận. Nồng độ zidovudin gia tăng ở những bệnh nhân bị suy thận tiến triển.

Các đặc điểm dược học trong thời kỳ mang thai: Sau khi uống, dược động học của lamivudin và zidovudin của phụ nữ mang thai tương tự như ở phụ nữ không mang thai.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Để biết thêm thông tin xin tham khảo ý kiến của bác sĩ, dược sĩ.

Để thuốc ngoài tầm tay trẻ em. Không dùng thuốc quá hạn sử dụng.

HẠN DÙNG: 60 tháng kể từ ngày sản xuất

BẢO QUẢN: Bảo quản ở nơi khô mát, không quá 30 °C. Bảo quản trong bao bì gốc.

ĐÓNG GÓI: Hộp 1 chai x 60 viên

Sản xuất bởi:

MYLAN LABORATORIES LIMITED

Plot No. H-12 & H-13, MIDC, Waluj, Aurangabad 431136, Maharashtra State, Ấn Độ.



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG

Phạm Thị Văn Hạnh