

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 22/6/17

204/11/17

512

Tên sản phẩm: Lادivir



hieu o ga

7 6450 = 3-9

Tỷ lệ in trên giấy bằng 100% kích thước thật.



PHÓ GIÁM ĐỐC
DS. Nguyễn Xuân Phương

Tên sản phẩm: vỉ **Ladivir** (Alu Pvc)



Tỷ lệ in trên giấy bằng 100% kích thước thật



PHÓ GIÁM ĐỐC
DS. Nguyễn Xuân Phương

W

Nếu bạn đã uống các thuốc khác chứa lamivudin để điều trị HIV rồi, bác sỹ của bạn sẽ tiếp tục sử dụng thuốc đó với liều đã dùng để điều trị cho bạn (thường là 150 mg x 2 lần/ ngày), vì liều của lamivudin trong chế phẩm LADIVIR (100 mg) không đủ để điều trị nhiễm HIV. Nếu bạn có kế hoạch thay đổi điều trị HIV, hãy thảo luận với bác sỹ của bạn trước. Nếu bạn có bất kỳ thắc mắc nào về việc kê đơn của mình, hãy liên hệ ngay với bác sỹ hoặc dược sỹ của bạn.

6. Khi nào không nên dùng thuốc này?

Không nên dùng thuốc này nếu bạn:

– Quá mẫn với lamivudin hoặc quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Không dùng lamivudin nếu bạn gặp phải bất kỳ tình trạng nào ở trên. Nếu bạn không chắc chắn, hãy hỏi lại bác sỹ hoặc dược sỹ trước khi uống lamivudin.

7. Tác dụng không mong muốn

Như các thuốc khác, lamivudin có thể gây tác dụng không mong muốn, nhưng không phải ai cũng gặp phải.

Ngưng thuốc, thông báo ngay với bác sỹ và liên hệ trung tâm y tế gần nhất nếu bạn gặp các phản ứng sau:

Phản ứng quá mẫn nặng: Bạn có các triệu chứng như ban da, nổi mề đay, phù (mí mắt, mặt, môi, miệng và lưỡi), thở khò khè và đau hoặc thắt ngực.

Các tác dụng không mong muốn khác bao gồm:

Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất đã được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng là khó chịu và mệt mỏi, nhiễm trùng đường hô hấp, khó chịu ở họng và amidan, đau đầu, bụng khó chịu và đau, buồn nôn, nôn và tiêu chảy, tăng enzym gan và các enzym được tạo thành ở cơ.

Rất thường gặp, có thể thấy trong các xét nghiệm máu:

Tăng nồng độ một số enzym gan (transaminase), đây có thể là dấu hiệu của viêm hoặc tổn thương gan.

Thường gặp

Đau cơ và chuột rút.

Tác dụng không mong muốn thường gặp, thể hiện trong xét nghiệm máu:

Tăng enzym được tạo thành từ cơ (*creatin phosphokinase*), đây có thể là dấu hiệu cho thấy mô cơ thể bị tổn thương.

Phát ban, ngứa.

Chưa rõ tần suất

Phân hủy mô cơ.

Bệnh gan nặng lên sau khi ngưng điều trị hoặc trong khi điều trị với lamivudin nếu virus viêm gan B đề kháng với lamivudin. Điều này có thể gây tử vong ở một số người.

Nhiễm toan do acid lactic.

Một tác dụng không mong muốn thể hiện trên xét nghiệm máu: Giảm số lượng tế bào tham gia vào quá trình đông máu (giảm tiểu cầu).

Các tác dụng không mong muốn khác khi điều trị viêm gan B:

Lamivudin và các thuốc tương tự có thể gây ra các tình trạng khác khi điều trị viêm gan B.

Nhiễm toan do acid lactic là tác dụng không mong muốn hiếm gặp nhưng nghiêm trọng:

Một số bệnh nhân uống lamivudin liều 100 mg hoặc các thuốc tương tự, có thể gây nhiễm toan do acid lactic cùng với gan to.

Nhiễm toan do acid lactic do tích tụ acid lactic trong cơ thể, hiếm gặp. Nếu tình trạng này xảy ra, thường tiến triển sau vài tháng điều trị, có thể gây tử vong do suy giảm các cơ quan nội tạng.

Nhiễm toan do acid lactic có nhiều khả năng gặp phải ở những người có bệnh gan hoặc người béo phì, đặc biệt là phụ nữ.

Các dấu hiệu của nhiễm toan do acid lactic: Thở sâu, nhanh, khó thở; buồn ngủ; tê hoặc yếu các chi; buồn nôn, nôn; đau dạ dày.

Trong khi điều trị, bác sĩ của bạn sẽ theo dõi các dấu hiệu nhiễm toan do acid lactic của bạn. Nếu bạn có bất kỳ các triệu chứng ở trên hoặc bất kỳ các triệu chứng khác khiến bạn lo lắng, hay đến gặp bác sĩ sớm nhất có thể.

Thuốc có thể gây ra các tác dụng không mong muốn khác, thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

8. Nên tránh dùng những thuốc hoặc thực phẩm gì khi đang sử dụng thuốc này?

Thông báo cho bác sĩ hoặc dược sĩ của bạn về tất cả các loại thuốc mà bạn đang sử dụng, bao gồm cả các thuốc kê đơn hoặc không kê đơn, các vitamin hoặc thuốc từ dược liệu.

Thông báo cho bác sĩ hoặc dược sĩ nếu bạn đang sử dụng các thuốc sau:

- Zalcitabin hoặc lamivudin (thuốc điều trị HIV).
- Emtricitabin (điều trị HIV hoặc viêm gan B).
- Cladribin (điều trị bệnh bạch cầu tế bào lông).

Sử dụng LADIVIR với thức ăn

Có thể uống thuốc cùng hoặc không cùng thức ăn.

9. Cần làm gì khi một lần quên không dùng thuốc?

Nếu bạn quên không dùng 1 liều thì phải uống ngay liều đã quên; sau đó lại uống thuốc theo giờ cũ; chứ không được uống gấp đôi liều để bù.

10. Nếu bạn muốn ngừng thuốc

Tiếp tục sử dụng thuốc cho đến khi bác sĩ bảo bạn ngừng. Bạn không được tự ý thay đổi liều, thay thuốc, bỏ thuốc mà không có ý kiến của bác sĩ.

Bệnh viêm gan của bạn có thể nặng lên nếu bạn tự ý ngưng thuốc. Khi bạn ngưng thuốc, bác sĩ sẽ tiếp tục theo dõi bạn trong ít nhất 4 tháng sau đó, bao gồm lấy máu xét nghiệm để kiểm tra bất thường các enzym gan cho thấy có tổn thương gan.

Luôn làm theo chỉ dẫn của bác sĩ.

Nếu bạn có thắc mắc gì khi sử dụng thuốc này, hãy liên hệ với bác sĩ hoặc dược sĩ.

11. Cần bảo quản thuốc này như thế nào?

Giữ thuốc trong bao bì gốc của nhà sản xuất, đậy kín.

Đề thuốc nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C, và ngoài tầm với của trẻ em.

Không sử dụng thuốc sau ngày hết hạn in trên bao bì (hộp và vỉ thuốc).

12. Những dấu hiệu và triệu chứng khi dùng thuốc quá liều

Dùng thuốc chính xác như hướng dẫn của bác sĩ. Nếu bạn dùng quá liều hoặc trẻ em nuốt phải thuốc, liên hệ ngay với bác sĩ và trung tâm y tế gần nhất.

13. Cần phải làm gì khi dùng thuốc quá liều khuyến cáo

Ngưng dùng thuốc và liên lạc ngay với bác sĩ hoặc trung tâm y tế gần nhất.

Mang theo viên thuốc cùng với bao bì để bác sĩ biết bạn đã uống thuốc gì và có biện pháp xử lý kịp thời.

14. Những điều cần thận trọng khi dùng thuốc này

Trước khi dùng thuốc này, thông báo cho bác sĩ nếu bạn đang có các vấn đề về sức khỏe sau đây:

Thông báo cho bác sĩ nếu bạn có vấn đề về thận.

Một vài người uống LADIVIR hoặc các thuốc khác chứa thành phần tương tự có nguy cơ gặp phải các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng cao hơn:

- Bạn từng bị nhiễm loại bệnh gan khác như viêm gan C.
- Bạn bị thừa cân nghiêm trọng (đặc biệt nếu bạn là phụ nữ).

Thông báo cho bác sĩ nếu bạn gặp phải bất kỳ tình trạng nào ở trên. Bạn có thể cần kiểm tra sức khỏe thêm, bao gồm cả xét nghiệm máu, trong khi đang dùng thuốc.

Phát hiện các triệu chứng quan trọng

Một số người dùng thuốc để điều trị viêm gan B có thể bị các tình trạng khác, những tình trạng này có thể nghiêm trọng. Bạn cần biết các dấu hiệu và triệu chứng để phát hiện khi đang dùng thuốc.

Bảo vệ người khác

Viêm gan B có thể lây qua đường tình dục hoặc đường máu (ví dụ: Dùng chung bơm kim tiêm). Lamivudin không có tác dụng ngăn bạn truyền nhiễm viêm gan B cho người khác.

Để tránh người khác bị lây nhiễm từ bạn, cần:

- Sử dụng bao cao su khi quan hệ tình dục.
- Không được truyền máu (không dùng chung bơm kim tiêm).

Đã có vắc xin hiệu quả trong phòng ngừa lây nhiễm viêm gan B.

LADIVIR có chứa lactose, thông báo cho bác sỹ biết nếu bạn đã từng được bác sỹ cho biết là không dung nạp với bất kỳ loại đường nào.

LADIVIR có chứa polysorbat 80, màu erythrosin lake, màu tartrazin và màu black PN có thể gây dị ứng; dầu thầu dầu có thể gây buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy.

Dùng thuốc cho trẻ em

Không dùng thuốc cho trẻ em dưới 18 tuổi.

Phụ nữ mang thai hoặc cho con bú, khả năng sinh sản

Phụ nữ mang thai

Nếu bạn đang mang thai hoặc đang trong thời kỳ cho con bú, hoặc bạn nghĩ rằng mình đang mang thai hoặc có ý định mang thai, thông báo cho bác sỹ hoặc dược sỹ để được cho lời khuyên trước khi dùng thuốc.

Bạn khả năng tái phát viêm gan B khi ngưng điều trị lamivudin.

Phụ nữ cho con bú

Lamivudin có thể đi vào sữa mẹ. Thông báo cho bác sỹ trước khi dùng thuốc nếu bạn đang cho con bú hoặc có ý định cho con bú.

Lái xe và vận hành máy móc

Nếu bạn gặp phải các tác dụng không mong muốn như mệt mỏi, bất ổn, bạn không nên thực hiện các công việc cần tinh táo như lái xe hoặc vận hành máy móc.

15. Khi nào cần tham vấn bác sỹ, dược sỹ.

Cần liên lạc ngay với bác sỹ hoặc trung tâm y tế gần nhất khi dùng thuốc quá liều chỉ định.

Thông thường, bao giờ cũng phải hỏi ý kiến bác sỹ hoặc dược sỹ trước lúc dùng bất kỳ thuốc nào khi mang thai hoặc cho con bú.

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sỹ hoặc dược sỹ.

16. Hạn dùng của thuốc: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

PHẦN 2. HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO CÁN BỘ Y TẾ

1. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm dược lý: Thuốc kháng retrovirus và virus.

Mã ATC: J05AF05.

Lamivudin (2',3'-dideoxythiacytidin) thuộc nhóm nucleotid ức chế enzym phiên mã ngược. Lamivudin có cấu trúc tương tự zalcitabin. Lamivudin được các enzym trong tế bào chuyển thành dẫn xuất có hoạt tính là lamivudin-5'-triphosphat (3TC-TP). Do có cấu trúc tương tự deoxycytidin triphosphat là cơ chất tự nhiên cho enzym phiên mã ngược nên 3TC-TP cạnh tranh với deoxycytidin triphosphat tự nhiên và làm sự tổng hợp DNA của virus bị kết thúc sớm. Lamivudin có độc tính rất thấp đối với tế bào.

Lamivudin có hoạt tính lên virus HIV typ 1 và 2 (HIV-1, HIV-2), và cũng có tác dụng ức chế virus viêm gan B ở người bệnh mạn tính. Tuy lamivudin được dung nạp tốt, nhưng không được dùng lamivudin đơn độc vì dễ sinh kháng thuốc. Sự kháng thuốc này do đột biến về enzym phiên mã ngược, làm giảm tính nhạy cảm hơn 100 lần và làm mất tác dụng kháng virus trên người bệnh. Các chủng HIV kháng lamivudin là chủng M184I (isoleucin thay thế methionin ở codon 184) và M184V (valin thay thế methionin ở codon 184) của enzym phiên mã ngược. Điều trị viêm gan B mạn tính bằng lamivudin một thời gian thì sẽ xuất hiện các chủng đột biến kháng thuốc trên enzym polymerase. Các chủng HBV đột biến kháng lamivudin là M552V (valin thay methionin ở codon 552) và M552I (isoleucin thay methionin). Mặc dù xuất hiện kháng thể anti-HBe nhưng ADN-HBV lại tăng cao sau khi ngừng lamivudin và ALT lại tăng, bệnh tái phát. Tỷ lệ kháng lamivudin sau 1 năm điều trị là 24%, sau 2 năm là 38%, sau 3 năm là 50%.

Liệu pháp phối hợp lamivudin và zidovudin ở người bệnh chưa được điều trị trước đây, làm giảm khoảng 10 lần mật độ virus trong huyết tương, tác dụng kéo dài hơn 1 năm, mặc dù có sự đột biến của enzym phiên mã ngược.

2. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Hấp thu:

Sau khi uống, lamivudin hấp thu tốt qua đường tiêu hóa, sinh khả dụng trên người lớn khoảng 80 - 85%, T_{max} khoảng 1 giờ. Ở liều điều trị 100 mg x 1 lần/ ngày, C_{max} khoảng 1,1 - 1,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$, nồng độ tối thiểu khoảng 0,015 - 0,020 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Sử dụng lamivudin cùng với thức ăn làm kéo dài thời gian T_{max} và giảm C_{max} khoảng 47%. Tuy nhiên AUC không bị ảnh hưởng. Có thể uống lamivudin lúc no hoặc lúc đói.

Phân bố:

Thể tích phân bố trung bình của lamivudin là khoảng 1,3 L/ kg. Dược động học tuyến tính trong khoảng liều điều trị và gắn kết thấp với albumin.

Lamivudin phân bố được vào hệ thần kinh trung ương và vào dịch não tủy. Tỷ lệ của lamivudin trong dịch não tủy/ nồng độ trong huyết thanh khoảng 0,12 sau khi uống khoảng 2 - 4 giờ.

Chuyển hóa:

Lamivudin chuyển hóa qua gan ít, khoảng 5 - 10%. Lamivudin chuyển hóa không đáng kể bởi enzym cytochrom P450. Ở người, chỉ mới biết được một chất chuyển hóa của lamivudin là trans-sulfoxid. Nồng độ của chất chuyển hóa này trong huyết thanh chưa được xác định.

Thải trừ:

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

Dược động học trên các đối tượng đặc biệt:

Suy thận

Rối loạn chức năng thận ảnh hưởng đến thải trừ lamivudin. Cần giảm liều cho bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 50 mL/ phút.

Suy gan

Được động học của lamivudin không bị ảnh hưởng bởi suy gan. Một số dữ liệu từ bệnh nhân ghép gan cho thấy suy giảm chức năng gan không ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của lamivudin trừ khi bệnh nhân mắc kèm suy thận.

Trẻ em

Nghiên cứu trên trẻ em 2 - 12 tuổi cho thấy, thuốc hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa (0,5 - 1 giờ). Thanh thải thuốc cao nhất lúc 2 tuổi và giảm dần, từ 2 - 12 tuổi, đến giá trị tương đương trên người lớn. Liều 3 mg/ kg x 1 lần/ ngày có AUC ở trạng thái ổn định tương đương liều 100 mg/ ngày ở người lớn.

Người cao tuổi

Suy giảm chức năng thận do lão hóa thông thường không gây ảnh hưởng đáng kể đến nồng độ lamivudin trong máu, trừ khi bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 50 mL/ phút.

3. CHỈ ĐỊNH:

Lamivudin được chỉ định để điều trị bệnh viêm gan siêu vi B mạn tính ở người lớn với:

- Bệnh gan còn bù có bằng chứng nhân lên của virus hoạt động, mức alanin aminotransferase (ALT) trong huyết thanh tăng cao liên tục và có bằng chứng mô học của viêm gan hoạt động và/ hoặc xơ gan. Chỉ cân nhắc khởi đầu điều trị với lamivudin khi việc sử dụng các thuốc kháng virus thay thế có rào cản di truyền cao hơn là không có hoặc không phù hợp.
- Bệnh gan mất bù, dùng kết hợp với một thuốc thứ hai không kháng chéo với lamivudin.

4. LIỀU DÙNG - CÁCH DÙNG:

Trước khi điều trị, phải chắc chắn bệnh nhân bị viêm gan B mạn tính không bị nhiễm đồng thời HIV. Nên chọn thuốc khác vì lamivudin không phải là thuốc được ưa dùng để điều trị viêm gan B mạn tính do tỷ lệ kháng thuốc cao.

Điều trị với lamivudin nên được khởi đầu và theo dõi định kỳ bệnh nhân trong thời gian điều trị bởi bác sĩ có kinh nghiệm điều trị viêm gan B mạn tính nhằm đánh giá thuốc còn hiệu quả không và thay đổi trị liệu nếu cần. Phải thông báo cho bệnh nhân về khả năng kháng thuốc, về khả năng bệnh nặng lên khi ngừng dùng lamivudin và bệnh nhân cần thông báo cho bác sĩ những triệu chứng mới xuất hiện.

Liều dùng

Người lớn:

Liều khuyến cáo: 100 mg x 1 lần/ ngày.

Ở bệnh nhân có bệnh gan mất bù, nên luôn dùng lamivudin phối hợp với một thuốc khác, không đề kháng chéo với lamivudin, để giảm nguy cơ kháng thuốc và đạt tác dụng ức chế virus nhanh chóng.

Thời gian điều trị: Chưa rõ thời gian điều trị tối ưu của lamivudin.

- Ở bệnh nhân viêm gan mạn tính có HBeAg dương tính không kèm xơ gan: Nên điều trị trong ít nhất 6 - 12 tháng sau khi xác nhận chuyển đổi huyết thanh HBeAg. (HBeAg và HBV DNA biến mất, xuất hiện của HBeAb) để hạn chế nguy cơ virus tái phát, hoặc cho đến khi chuyển đổi huyết thanh HBsAg hoặc thuốc mất tác dụng.

Nồng độ ALT và HBV DNA huyết thanh nên được theo dõi định kỳ sau khi ngừng điều trị để phát hiện bất kỳ sự tái phát virus muộn nào.

- Ở bệnh nhân viêm gan mạn tính có HBeAg âm tính (đột biến vùng pre-core) không kèm xơ gan: Nên điều trị ít nhất cho đến khi chuyển đổi huyết thanh HBs hoặc có bằng chứng cho thấy thuốc mất tác dụng. Khi điều trị kéo dài, khuyến cáo thực hiện tái đánh giá định kỳ để xác nhận việc tiếp tục điều trị với liệu trình đã chọn vẫn còn phù hợp với bệnh nhân.

- Ở những bệnh nhân bệnh gan mất bù hoặc xơ gan và ghép gan, không khuyến cáo ngừng điều trị.

Nếu ngưng lamivudin, bệnh nhân nên được theo dõi định kỳ các bằng chứng tái phát viêm gan.

Đề kháng trên lâm sàng

Ở những bệnh nhân viêm gan B mạn tính có HBeAg dương tính hoặc HBeAg âm tính, sự phát triển của HBV đột biến YMDD (tyrosin-methionin-aspartat-aspartat) có thể dẫn đến giảm đáp ứng điều trị với lamivudin, biểu thị bởi tăng HBV DNA và ALT. Để giảm nguy cơ đề kháng ở bệnh nhân dùng lamivudin đơn trị, cân nhắc điều chỉnh liệu pháp điều trị nếu vẫn phát hiện HBV DNA huyết thanh khi đã điều trị được 24 tuần hoặc hơn. Ở bệnh nhân nhiễm HBV đột biến YMDD, cân nhắc bổ sung thêm một thuốc thay thế không đề kháng chéo với lamivudin.

Để điều trị cho bệnh nhân nhiễm đồng thời HIV và đang điều trị/ có kế hoạch điều trị với lamivudin hoặc phối hợp lamivudin - zidovudin, nên duy trì sử dụng chế phẩm chứa liệu lamivudin đã được chỉ định (LADIVIR không phù hợp) để điều trị HIV (thường là 150 mg x 2 lần/ ngày phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác).

Dùng thuốc cho đối tượng đặc biệt

Suy thận

Nồng độ lamivudin huyết thanh (AUC) tăng ở bệnh nhân suy thận trung bình và nặng do giảm thanh thải thận. Nên giảm liều ở bệnh nhân có $Cl_{Cr} < 50$ mL/ phút. Do với liều dùng < 100 mg, dạng bào chế LADIVIR không phù hợp sử dụng, nên chuyển sang dung dịch uống. Thảm tách máu hoặc thảm phân phúc mạc sau 4 giờ chỉ lấy đi được một lượng không đáng kể; không cần phải cho liều bổ sung. Tuy nhiên, nên cho liều bổ sung sau khi đã lọc máu.

Suy gan

Dược động học của lamivudin bị ảnh hưởng không đáng kể bởi rối loạn chức năng gan. Không cần thiết điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan trừ khi mắc kèm suy thận.

Người cao tuổi

Ở người cao tuổi, sự suy giảm chức năng thận do lão hóa thông thường không gây ảnh hưởng nồng độ lamivudin đáng kể trên lâm sàng, ngoại trừ những bệnh nhân có $Cl_{Cr} < 50$ mL/ phút.

Trẻ em

An toàn và hiệu quả của lamivudin trên trẻ em dưới 18 tuổi chưa được thiết lập. Không khuyến cáo dùng thuốc cho trẻ em.

Cách dùng

Thuốc được dùng uống, lúc đói hoặc lúc no (uống lúc no làm hấp thu chậm).

Nếu quên liều thì phải uống ngay liều đã quên; sau đó lại uống thuốc theo giờ cũ; không được uống gấp đôi liều để bù.

Cần theo dõi liên tục độc tính của thuốc và tiến triển lâm sàng, theo dõi định kỳ và thay đổi phác đồ điều trị nếu cần.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Quá mẫn với lamivudin hoặc quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

6. THẬN TRỌNG VÀ CẢNH BÁO:

Nhiễm toan do acid lactic và gan to nhiễm mỡ

Phải ngừng thuốc ở bệnh nhân có nồng độ aminotransferase tăng nhanh, gan to dần hoặc bị nhiễm toan do acid lactic không rõ căn nguyên.

Các triệu chứng tiêu hóa lành tính như buồn nôn, nôn mửa và đau bụng, có thể là biểu hiện nhiễm toan do acid lactic. Trong trường hợp nặng, đôi khi gây tử vong, có kèm theo viêm tụy, suy gan/ gan nhiễm mỡ, suy thận và nồng độ lactat huyết thanh cao.

Cần thận trọng khi dùng thuốc cho những bệnh nhân (nhất là phụ nữ béo phì) có gan to hoặc có nguy cơ mắc bệnh gan. Bệnh nhân nhiễm đồng thời viêm gan C và được điều trị với alpha interferon và ribavirin có nguy cơ cao, cần được theo dõi chặt chẽ.

Trầm trọng hơn viêm gan

Bệnh trầm trọng hơn trong khi điều trị: Trầm trọng tự phát viêm gan B mạn tính thường gặp và được đặc trưng bởi tăng thoáng qua ALT huyết thanh. Sau khi khởi đầu điều trị với các thuốc kháng virus, ALT huyết thanh có thể tăng lên ở một số bệnh nhân do nồng độ HBV ADN trong huyết thanh giảm. Ở bệnh nhân bị bệnh gan còn bù, tăng ALT huyết thanh thường không kèm tăng bilirubin huyết thanh hoặc các dấu hiệu gan mất bù.

Chủng virus HBV giảm nhạy cảm với lamivudin (HBV đột biến YMDD) đã được xác định khi điều trị kéo dài. Ở một số bệnh nhân phát triển chủng HBV đột biến YMDD có thể làm nặng thêm viêm gan, chủ yếu được phát hiện bởi sự tăng ALT huyết thanh và tái xuất hiện HBV DNA. Ở những bệnh nhân nhiễm HBV đột biến YMDD, cần được cân nhắc bổ sung thêm một thuốc khác không kháng chéo với lamivudin.

Bệnh trầm trọng hơn sau khi ngưng điều trị: Con kịch phát cấp viêm gan B thường thấy ở bệnh nhân đã ngưng điều trị viêm gan B và thường được phát hiện bởi tăng ALT huyết thanh và tái xuất hiện HBV DNA. Nghiên cứu cho thấy, tỷ lệ tăng ALT sau điều trị ở những bệnh nhân dùng lamivudin cao hơn so với giả dược, tuy nhiên, tỷ lệ tăng bilirubin thấp và tương tự ở cả hai nhóm điều trị. Đối với bệnh nhân điều trị bằng lamivudin, đa số tăng ALT sau điều trị xảy ra sau 8 - 12 tuần ngưng dùng thuốc. Hầu hết trường hợp tự khỏi, tuy nhiên, một số trường hợp tử vong đã được báo cáo. Nếu ngưng lamivudin, cần theo dõi định kỳ bệnh nhân, cả về lâm sàng và các xét nghiệm đánh giá chức năng gan (nồng độ ALT và bilirubin), trong ít nhất 4 tháng và sau đó theo biểu hiện lâm sàng.

Bệnh trầm trọng hơn ở bệnh nhân xơ gan mất bù: Bệnh nhân ghép gan và xơ gan mất bù có nguy cơ cao nhân lên của virus hoạt động. Do chức năng gan vùng rìa ở những bệnh nhân này, sự tái kích hoạt viêm gan khi ngưng thuốc hoặc thuốc mất hiệu quả trong khi điều trị có thể gây mất bù nặng, thậm chí gây tử vong. Những bệnh nhân này cần được theo dõi (ít nhất là hàng tháng) các thông số lâm sàng, virus học và huyết thanh chẩn đoán liên quan viêm gan B, chức năng gan, thận và đáp ứng kháng virus trong quá trình điều trị và trong ít nhất 6 tháng sau khi ngưng điều trị.

Các thông số xét nghiệm cần theo dõi bao gồm (tối thiểu) ALT huyết thanh, bilirubin, albumin, BUN, creatinin, và tình trạng virus học: Kháng thể/ kháng nguyên HBV, và nồng độ HBV DNA huyết thanh nếu có thể. Những bệnh nhân có các dấu hiệu suy gan trong hoặc sau điều trị cần được theo dõi thường xuyên hơn.

Đối với bệnh nhân có các bằng chứng tái phát viêm gan sau điều trị, thông tin về lợi ích của việc bắt đầu điều trị lại với lamivudin còn hạn chế.

Rối loạn chức năng ty thể

Nucleosid và các chất tương tự nucleosid *in vitro* và *in vivo* gây tổn thương ty thể ở nhiều mức độ khác nhau. Đã có báo cáo rối loạn chức năng ty thể ở trẻ phơi nhiễm với các chất tương tự nucleosid trong bào thai hoặc sau khi sinh. Các tác dụng không mong muốn chính được báo cáo bao gồm rối loạn huyết học (thiếu máu, giảm bạch cầu), rối loạn chuyển hóa (tăng lactat huyết, tăng lipase huyết). Một số rối loạn thần kinh khởi phát muộn đã được báo cáo (tăng trương lực cơ, co giật, hành vi bất thường). Các rối loạn thần kinh có thể là tạm thời hoặc vĩnh viễn. Bất kỳ đứa trẻ nào bị phơi nhiễm nucleosid hoặc các chất tương tự nucleosid từ trong bào thai, cần được theo dõi lâm sàng và xét nghiệm, và nên kiểm tra đầy đủ các rối loạn ty thể có thể có trong trường hợp xuất hiện các dấu hiệu hoặc triệu chứng liên quan.

Trẻ em

Lamivudin đã được sử dụng cho trẻ em (≥ 2 tuổi) và trẻ vị thành niên bị viêm gan B mạn tính còn bù. Tuy nhiên, do thông tin còn hạn chế, hiện lamivudin không được khuyến cáo cho nhóm bệnh nhân này.

Viêm gan D hoặc viêm gan C

Hiệu quả của lamivudin ở những bệnh nhân nhiễm đồng thời viêm gan D hoặc viêm gan C chưa được thiết lập. Do đó, cần thận trọng khi sử dụng.

Liều pháp ức chế miễn dịch

Dữ liệu về việc dùng lamivudin ở bệnh nhân có HBeAg âm tính (đột biến pre-core) và đang dùng đồng thời các liệu pháp ức chế miễn dịch, bao gồm hóa trị ung thư, còn hạn chế. Do đó, cần thận trọng khi dùng lamivudin cho những bệnh nhân này.

Theo dõi

Bệnh nhân sử dụng lamivudin cần được theo dõi định kỳ trong quá trình điều trị. Nồng độ ALT và HBV DNA huyết thanh cần được theo dõi ít nhất 3 tháng một lần. Đối với những bệnh nhân HBeAg dương tính, HBeAg cần được đánh giá 6 tháng một lần.

Nhiễm đồng thời HIV

Đối với bệnh nhân nhiễm đồng thời virus HIV và đang hoặc có kế hoạch điều trị với lamivudin hoặc phối hợp lamivudin - zidovudin, liều lamivudin đã kê cho bệnh nhân nhiễm HIV (thông thường là 150 mg x 2 lần/ ngày phối hợp với các thuốc kháng retrovirus khác) nên được duy trì. Đối với những bệnh nhân nhiễm đồng thời virus HIV không đòi hỏi điều trị kháng retrovirus, có nguy cơ đột biến HIV khi sử dụng lamivudin đơn độc để điều trị viêm gan B mạn tính. Trước khi dùng lamivudin để điều trị viêm gan B phải chắc chắn bệnh nhân không đồng thời có HIV.

Truyền nhiễm viêm gan B

Hiện chưa có thông tin về việc truyền nhiễm viêm gan B từ mẹ sang thai nhi ở phụ nữ mang thai được điều trị với lamivudin. Hướng dẫn chuẩn được khuyến cáo về chủng ngừa virus viêm gan B cho trẻ sơ sinh cần được thực hiện.

Bệnh nhân cần được biết rằng điều trị với lamivudin chưa được chứng minh là làm giảm nguy cơ lây truyền virus viêm gan B cho người khác, vì vậy, các biện pháp phòng ngừa thích hợp vẫn nên được thực hiện.

Tương tác với các thuốc khác

Lamivudin không nên dùng đồng thời với các thuốc khác chứa lamivudin hoặc emtricitabin. Không khuyến cáo phối hợp lamivudin với cladribin.

Suy thận

Phải giảm liều ở bệnh nhân bị suy thận.

Viêm tụy

Phải ngừng thuốc ở bệnh nhân bị đau bụng, buồn nôn hoặc nôn hoặc có kết quả hóa sinh bất thường khiến nghi ngờ bị viêm tụy. Chỉ dùng thuốc khi đã loại trừ viêm tụy.

Tái phân bố mỡ

Tái phân bố/ tích tụ mỡ trong cơ thể, bao gồm béo phì trung tâm, tích mỡ vùng cổ vai (bướu trâu), hao mòn mỡ ngoại vi và dưới da mặt, tăng kích thước ngực và hội chứng Cushing đã được báo cáo ở những bệnh nhân đang điều trị kháng retrovirus. Cơ chế và hậu quả lâu dài của những tác dụng này chưa rõ. Mối quan hệ nhân quả vẫn chưa được thiết lập.

Hội chứng phục hồi miễn dịch

Đã có báo cáo hội chứng phục hồi miễn dịch ở những bệnh nhân phối hợp điều trị kháng retrovirus, bao gồm lamivudin. Trong giai đoạn đầu của phối hợp điều trị kháng retrovirus, hệ miễn dịch có thể có đáp ứng viêm với nhiễm trùng cơ hội lan chậm hoặc còn sót lại (như nhiễm *Mycobacterium avium*, *cytomegalovirus*, viêm phổi *Pneumocystis jirovecii* (PCP) hoặc lao), có thể cần đánh giá và điều trị thêm.

Các rối loạn tự miễn (như bệnh Grave, viêm đa cơ và hội chứng Guillain-Barré) cũng đã được báo cáo xảy ra khi phục hồi miễn dịch, tuy nhiên, thời gian khởi phát thay đổi nhiều hơn, có thể xảy ra sau nhiều tháng điều trị.

Đề xa tầm tay trẻ em.

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

Thời kỳ mang thai

Dữ liệu về việc dùng thuốc trên phụ nữ mang thai cho thấy lamivudin không gây dị tật bẩm sinh. Lamivudin có thể được sử dụng trong thai kỳ nếu cần thiết.

Ở bệnh nhân được điều trị với lamivudin và sau đó cân nhắc mang thai nên được khuyến cáo khả năng tái phát bệnh viêm gan khi ngưng điều trị lamivudin.

Thời kỳ cho con bú

Không chống chỉ định cho con bú ở những bà mẹ nhiễm HBV nếu trẻ sơ sinh đã được kiểm soát đầy đủ việc phòng ngừa viêm gan B khi sinh và không có bằng chứng cho thấy nồng độ thấp của lamivudin trong sữa mẹ gây ra các tác dụng không mong muốn cho trẻ. Vì vậy, có thể cân nhắc việc cho trẻ bú từ mẹ đang được điều trị HBV bằng lamivudin dựa trên lợi ích cho trẻ bú và lợi ích điều trị cho mẹ. Trường hợp có sự lây nhiễm HBV từ mẹ, mặc dù đã dự phòng đầy đủ, nên cân nhắc việc ngừng cho trẻ bú để giảm nguy cơ xuất hiện đột biến kháng lamivudin ở trẻ em.

Khả năng sinh sản

Nghiên cứu trên động vật cho thấy cho thấy lamivudin không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của con cái và con đực.

Ảnh hưởng của thuốc đối với công việc (người vận hành máy móc, người đang lái tàu xe, người làm việc trên cao và các trường hợp khác): Đã có báo cáo tình trạng bất ổn hoặc mệt mỏi ở trong khi điều trị với lamivudin. Nên lưu ý tình trạng lâm sàng của bệnh nhân và các tác dụng không mong muốn của lamivudin khi xem xét khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc của bệnh nhân.

7. TƯƠNG TÁC CỦA THUỐC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC LOẠI TƯƠNG TÁC KHÁC:

Các nghiên cứu tương tác thuốc chỉ mới được thực hiện ở người lớn.

Khả năng xảy ra tương tác chuyển hóa là thấp do tỷ lệ lamivudin liên kết protein huyết tương và được chuyển hóa ít, được thải trừ gần như hoàn toàn qua thận dưới dạng không đổi.

Lamivudin chủ yếu được thải trừ bằng cách bài tiết chủ động thông qua hệ thống vận chuyển cation hữu cơ. Khả năng tương tác với các thuốc khác dùng đồng thời cần được cân nhắc, đặc biệt là khi đường thải trừ chính của chúng là sự bài tiết tích cực ở thận thông qua hệ thống vận chuyển cation hữu cơ như trimethoprim. Các thuốc khác (như ranitidin, cimetidin) chỉ thải trừ một phần theo cơ chế này và không thấy có tương tác với lamivudin. Các chất được bài tiết chủ động thông qua hệ thống vận chuyển anion hữu cơ hoặc thông qua lọc cầu thận không thấy có tương tác có ý nghĩa lâm sàng với lamivudin.

Dùng lamivudin/ sulphamethoxazol 160 mg/ 180 mg làm tăng phơi nhiễm lamivudin khoảng 40%. Lamivudin không ảnh hưởng đến dược động học của trimethoprim hoặc sulphamethoxazol. Tuy nhiên, không cần chỉnh liều lamivudin trừ khi bệnh nhân bị suy thận.

Tăng vừa C_{max} (28%) zidovudin đã được báo cáo khi dùng đồng thời với lamivudin, tuy nhiên AUC không thay đổi đáng kể. Zidovudin không ảnh hưởng đến dược động học của lamivudin.

Lamivudin không có tương tác dược động học với alpha interferon khi hai thuốc này được dùng đồng thời. Không thấy có tương tác bất lợi đáng kể trên lâm sàng khi dùng lamivudin đồng thời với các thuốc ức chế miễn dịch thông thường (như ciclosporin A). Tuy nhiên, các nghiên cứu tương tác chính thức vẫn chưa được thực hiện.

In vitro, lamivudin ức chế sự phosphoryl hóa nội bào của cladribin, có nguy cơ làm mất tác dụng của cladribin. Một số phát hiện lâm sàng cũng cho thấy có khả năng xảy ra tương tác giữa lamivudin và cladribin. Do đó, không khuyến cáo phối hợp lamivudin và cladribin.

Cảnh báo và thận trọng liên quan tá dược

LADIVIR có chứa lactose, bệnh nhân bị rối loạn di truyền hiếm gặp về dung nạp galactose, chứng thiếu hụt Lapp lactase hoặc rối loạn hấp thu glucose-galactose không nên sử dụng thuốc này.

LADIVIR có chứa polysorbat 80, màu erythrosin lake, màu tartrazin và màu black PN có thể gây dị ứng; dầu thầu dầu có thể gây buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy.

8. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN VÀ XỬ TRÍ:

Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất đã được báo cáo là khó chịu và mệt mỏi, nhiễm trùng đường hô hấp, khó chịu ở họng và amidan, đau đầu, bụng khó chịu và đau, buồn nôn, nôn và tiêu chảy.

Rất thường gặp, $ADR \geq 1/10$

Gan - mật: Tăng ALT.

Viêm gan nặng thêm, chủ yếu được phát hiện bởi tăng ALT huyết thanh, đã được báo cáo khi điều trị và sau khi ngưng điều trị với lamivudin. Hầu hết các trường hợp là tự khỏi, tuy nhiên, đã có báo cáo rất hiếm trường hợp gây tử vong.

Thường gặp, $1/100 \leq ADR < 1/10$:

Cơ - xương - khớp: Tăng creatin phosphokinase, rối loạn về cơ bao gồm đau cơ và chuột rút.

Da: Phát ban, ngứa.

Hiếm gặp, $1/10.000 \leq ADR < 1/1.000$

Miễn dịch: Phù mạch.

Chưa rõ tần suất

Huyết học: Giảm tiểu cầu.

Cơ - xương - mô liên kết: Tiêu cơ vân.

Các đối tượng đặc biệt

Ở bệnh nhân nhiễm HIV, đã có báo cáo viêm tụy và bệnh thần kinh ngoại vi (hoặc dị cảm).

Ở bệnh nhân viêm gan B mạn tính không thấy sự khác biệt về tỷ lệ các biến cố xảy ra giữa bệnh nhân được điều trị với lamivudin và giả dược.

Các trường hợp nhiễm toan do acid lactic, đôi khi gây tử vong, thường gắn liền với gan to nặng và gan nhiễm mỡ, đã được báo cáo khi dùng phối hợp liệu pháp tương tự nucleosid ở bệnh nhân nhiễm HIV. Đã có báo cáo trường hợp hiếm gặp nhiễm toan do acid lactic ở những bệnh nhân sử dụng lamivudin điều trị viêm gan B.

Thuốc có thể gây các tác dụng không mong muốn khác. Khuyến cáo bệnh nhân thông báo ngay cho bác sĩ khi gặp phải các tác dụng không mong muốn khi dùng thuốc.

Hướng dẫn xử trí ADR:

Phải ngừng lamivudin ngay nếu có những dấu hiệu lâm sàng, triệu chứng, hoặc kết quả xét nghiệm cho thấy có thể xảy ra viêm tụy. Phải ngừng lamivudin ngay nếu có những dấu hiệu lâm sàng, triệu chứng, hoặc kết quả xét nghiệm cho thấy nhiễm toan do acid lactic, hoặc bị độc lên gan (gan to, tích mỡ, ngay cả khi transaminase tăng không cao lắm).

9. QUÁ LIỀU VÀ XỬ TRÍ:

Có rất ít thông tin về quá liều. Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Thăm tách máu hoặc thăm phân phức tạp sau 4 giờ chỉ lấy đi được một lượng không đáng kể. Ngộ độc nặng (viêm tụy, bệnh thần kinh ngoại biên, gan nhiễm mỡ, suy thận cấp, nhiễm toan) xảy ra sau điều trị mà không xảy ra ngay sau khi uống quá liều. Dùng lâu dài có thể gây độc cho ty thể dẫn đến nhiễm toan lactic có hoặc không kèm theo nhiễm mỡ vi thể ở gan. Điều trị ngộ độc nặng bao gồm: Ngừng thuốc, điều trị hỗ trợ, dùng benzodiazepin để an thần và chống co giật, thuốc chống nôn, điều chỉnh toan máu (truyền natri bicarbonat 1 - 2 mEq/ kg, uống hoặc truyền tĩnh mạch riboflavin 50 mg/ ngày; truyền L-carnitin 50 mg/ kg/ ngày chia làm 3 lần, mỗi lần truyền 2 giờ cho bệnh nhân không thăm phân hoặc truyền liên tục 100 mg/ kg/ ngày cho bệnh nhân đang thăm phân); dùng thuốc kích thích tạo bạch cầu hạt (nếu bị nhiễm khuẩn có giảm bạch cầu hạt); dùng thuốc gây co mạch nếu bị suy nhiều phủ tạng; theo dõi chặt các dấu hiệu lâm sàng, điện giải, enzym gan, tìm ổ nhiễm khuẩn ở bệnh nhân, nhất là nếu có giảm bạch cầu trung tính.

10. CÁC DẤU HIỆU CẦN LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO:

Không dùng thuốc quá liều chỉ định.

Điều kiện bảo quản: Nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C.

Hạn dùng của thuốc: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

11. TÊN, ĐỊA CHỈ VÀ BIỂU TƯỢNG CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT

Sản xuất tại:



**CÔNG TY TNHH DƯỢC PHẨM ĐẠT VI PHÚ
(DAVI PHARM CO., LTD)**

Địa chỉ: Lô M7A, Đường D17, Khu CN Mỹ Phước 1, Phường Thới Hòa, Thị xã Bến Cát,
Tỉnh Bình Dương, Việt Nam

Tel: 0650-3567689 Fax: 0650-3567688

12. NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT LẠI NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC:



PHÓ GIÁM ĐỐC
DS. Nguyễn Xuân Phương



**TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG**

Đỗ Minh Hùng