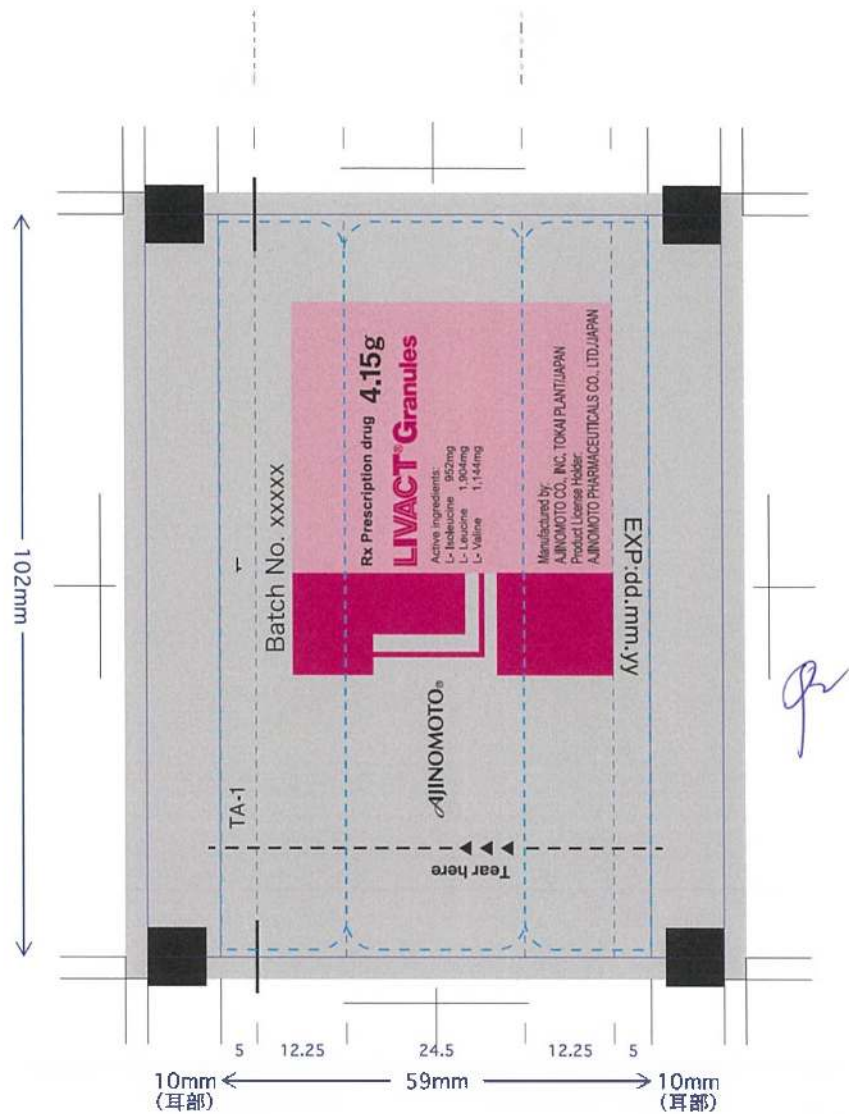






FC加工
巾 mm
#

FC加工
巾 mm
#



▲ 営業担当者殿
確認後必ず押印願います→

営業担
当確認

太文字、極小文字・極細ケイ線等は、グラビア印刷の特性上若干のカケ・ツブレが発生致します。
営業担当者は事前に御得意先に説明の上、営業了承印を押印願います。
2013/04/30 製版課本社分室

1 2 3 4 5 6 7
列番表示

2499-00020(2012.04.27 B案)をベースに版下作成。
"Rx Prescription drug"を追記。
(2013.04.30)
"Rx Prescription drug"の枠を削除、文字位置調整。
(2013.05.07)

スミ

赤紫

ピンク

レジャーサー
(全ベタ)
4C目に入る

透明マド部



製品出方向 A
(基準：タイトル)

仮校正用

2次校正印	営業担当承認印	ファイル名	"LIVACT_FC_VIE向(05_07)"	コードNo.	2499-00100
		製品名	"リーバクトFCアルミ (連続FC) ベトナム向け"	前日コードNo.	9999-99999
		入稿日	2499-00020より	出力日	2013/05/07
				画像処理	吉岡
				出力	吉岡

▲ 青焼・製版同時進行及び青焼責了の場合は、御得意先及び2次校正者の版下校正印が必要です。
その場合は必ず念校青焼にて最終確認をお願いします。

Rx-Thuốc bán theo đơn
- Chế phẩm acid amin chuỗi nhánh -

LIVACT® Granules

<L-Isoleucine, L-Leucine và L-Valine Granules (theo được điển Nhật)>

MÔ TẢ

1. Thành phần

Mỗi gói (4,15 g) LIVACT® Granules chứa các thành phần sau đây:

L-Isoleucine	952 mg
L-Leucine	1904 mg
L-Valine	1144 mg

Tá dược: Povidon, polyvinyl alcohol (được xà phòng hóa một phần), acid tartaric, natri saccharin và hương liệu là các thành phần không hoạt tính.

2. Mô tả sản phẩm

LIVACT® Granules là dạng cốm bao màu trắng có mùi thơm nhẹ.

CHỈ ĐỊNH

LIVACT® Granules được chỉ định để cải thiện tình trạng giảm albumin máu cho bệnh nhân xơ gan mất bù có hàm lượng albumin máu thấp hơn hoặc bằng 3,5 g/dL mặc dù có chế độ ăn uống đầy đủ.

<Thận trọng>

- LIVACT® Granules được chỉ định để sử dụng ở bệnh nhân** có giảm albumin máu mặc dù lượng hấp thụ từ chế độ ăn đầy đủ hoặc ở bệnh nhân có tổng lượng hấp thụ calo và protein (acid amin) từ chế độ ăn bị hạn chế do bệnh đái tháo đường có biến chứng hoặc bệnh não gan, trên những bệnh nhân bị xơ gan mất bù có giảm albumin máu như được biểu thị bởi nồng độ albumin huyết thanh 3,5 g/dL hoặc thấp hơn và hiện có hay có tiền sử cổ trướng/phù hoặc bệnh não gan. Cần hướng dẫn cho bệnh nhân về chế độ ăn trong trường hợp thiếu hụt trong chế độ ăn mặc dù bệnh nhân có đầy đủ khả năng thu nhận thức ăn khi không bị đái tháo đường và bệnh não gan. Nếu bệnh nhân bị thiếu hụt về lượng hấp thụ từ chế độ ăn do sự phát triển của bệnh não gan, nên dùng một thuốc chứa calo và protein (acid amin).

Không nên dùng thuốc này cho **những bệnh nhân bị xơ gan tiến triển rõ rệt sau đây vì những bệnh nhân như thế có thể không đáp ứng với liệu pháp LIVACT® Granules:**

- (1) Bệnh nhân có độ nặng về hôn mê giai đoạn III hoặc cao hơn do bệnh não gan
- (2) Bệnh nhân có nồng độ bilirubin toàn phần 3 mg/dL hoặc cao hơn
- (3) Bệnh nhân có chức năng gan về tổng hợp protein bị suy giảm rõ rệt

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều thường dùng cho người lớn đường uống là 1 gói, 3 lần/ngày sau bữa ăn hoặc theo sự kê đơn của bác sĩ.

<Thận trọng>

- LIVACT® Granules gồm các acid amin chuỗi nhánh đơn độc và **không chứa tất cả các acid amin cần cho sự tổng hợp protein**. Vì vậy, bệnh nhân đang dùng LIVACT® Granules phải dùng lượng protein (acid amin) và calo cần thiết (lượng protein hấp thụ hàng ngày là 40 g hoặc nhiều hơn và lượng calo hấp thụ hàng ngày là 1000 kcal hoặc nhiều hơn) trong chế độ ăn theo tình trạng của bệnh nhân. Nếu bệnh nhân đang hạn chế thu nhận protein, đặc biệt phải cần thận trọng trong trường hợp bệnh nhân có thể không đáp ứng với liệu pháp LIVACT® Granules và hơn nữa việc sử dụng dài hạn sản phẩm này có thể dẫn đến làm nặng thêm tình trạng dinh dưỡng của cơ thể, trừ khi nhu cầu tối thiểu về protein và calo được đảm bảo.
- Nếu ghi nhận nito urê huyết (BUN) hoặc amoniac huyết bất thường sau khi dùng LIVACT® Granules**, phải cần thận trọng vì điều này có thể là do quá liều. Cần thận trọng đối với quá liều dài hạn vì nó có thể làm nặng thêm tình trạng dinh dưỡng của cơ thể.



3. Nếu không đạt được sự cải thiện về giảm albumin máu trong 2 tháng hoặc lâu hơn khi dùng LIVACT® Granules, nên áp dụng các biện pháp thích hợp như thay thế bằng liệu pháp khác.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH (Chống chỉ định dùng LIVACT® Granules ở những bệnh nhân sau đây)

Bệnh nhân có bất thường về chuyển hóa acid amin chuỗi nhánh bẩm sinh [Việc sử dụng thuốc này có thể gây ra các cơn co giật hoặc rối loạn hô hấp ở những bệnh nhân bị bệnh xirô niệu.]

Không chỉ định cho bệnh nhân dị ứng với bất cứ thành phần nào của thuốc.

THẬN TRỌNG

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ.

1. Sử dụng ở người cao tuổi

LIVACT® Granules nên được dùng cẩn thận cho bệnh nhân cao tuổi vì những bệnh nhân này thường giảm chức năng sinh lý và các rối loạn chuyển hóa như tăng amonioc huyết có thể dễ phát triển hơn trong khi điều trị bằng LIVACT® Granules.

2. Sử dụng trong khi mang thai, sinh đẻ hoặc cho con bú

Độ an toàn của LIVACT® Granules ở phụ nữ mang thai và bà mẹ cho con bú chưa được xác định. Vì vậy, không nên dùng sản phẩm này ở phụ nữ mang thai, phụ nữ nghi ngờ đang mang thai và bà mẹ cho con bú trừ khi lợi ích dự tính cao hơn nguy cơ có thể xảy ra.

3. Sử dụng trong nhi khoa

Độ an toàn của LIVACT® Granules ở trẻ em chưa được xác định. (không có kinh nghiệm lâm sàng)

TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC

Không có báo cáo cho thấy tương tác với các thuốc khác.

TÁC ĐỘNG TRÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Trong trường hợp LIVACT® Granules, không có trường hợp nào đã được báo cáo về khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc có thể bị ảnh hưởng.

PHẢN ỨNG PHỤ

Trong số 420 trường hợp được nghiên cứu trước thời điểm thuốc được duyệt, 40 phản ứng phụ đã được báo cáo trong 27 trường hợp (6,4%). Các phản ứng phụ thường gặp đã được báo cáo vào thời điểm thuốc được duyệt bao gồm chướng bụng (9 phản ứng phụ, 2,1%), tiêu chảy (5 phản ứng phụ, 1,2%) và táo bón (4 phản ứng phụ, 1,0%). (Vào thời điểm được duyệt)

Trong số 2.877 trường hợp được khảo sát trong giai đoạn giám sát hậu mãi, 267 phản ứng phụ đã được báo cáo trong 178 trường hợp (6,2%). Các phản ứng phụ thường gặp đã được báo cáo bao gồm tăng amonioc huyết (23 phản ứng phụ, 0,8%), buồn nôn (15 phản ứng phụ, 0,5%), tiêu chảy (14 phản ứng phụ, 0,5%), tăng nitơ urê huyết (BUN) (14 phản ứng phụ, 0,5%) và đau bụng (12 phản ứng phụ, 0,4%). (Dữ liệu từ kết quả tái kiểm tra)

Trong số 334 trường hợp ở các nghiên cứu lâm sàng giai đoạn hậu mãi (bao gồm các nghiên cứu dài hạn), 63 phản ứng phụ đã được báo cáo trong 41 trường hợp (12,3%). Các phản ứng phụ thường gặp bao gồm chướng bụng (13 phản ứng phụ, 3,9%), táo bón (9 phản ứng phụ, 2,7%), tiêu chảy (5 phản ứng phụ, 1,5%), ngứa (4 phản ứng phụ, 1,2%), buồn nôn (3 phản ứng phụ, 0,9%) và nôn (3 phản ứng phụ, 0,9%). (Dữ liệu từ kết quả tái kiểm tra)

	0,1 - 5%	< 0,1%	Tỷ lệ không rõ
Tiêu hóa ^{Lưu ý 1)}	Chướng bụng, buồn nôn, tiêu chảy, táo bón, khó chịu ở bụng, đau bụng, nôn, chán ăn, ợ nóng, v.v...	Khát, ợ hơi	



Thận ^{Lưu ý 1)}	Tăng nitơ urê huyết (BUN), tăng creatinin huyết thanh, v.v...		
Chuyển hóa ^{Lưu ý 1)}	Tăng amoniac huyết, v.v...		
Gan	Tăng AST (GOT) huyết thanh, tăng ALT (GPT) huyết thanh, tăng bilirubin toàn phần, v.v...		
Da	Nổi ban, ngứa, v.v...		
Các phản ứng phụ khác	Khó chịu, phù (mặt, chi dưới, v.v...)		Đỏ, cơn nóng bừng

Lưu ý 1): Nếu nhận thấy bất kỳ phản ứng phụ nào trong số này, nên giảm liều LIVACT® Granules hoặc nên ngừng điều trị.

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

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Nồng độ các acid amin chuỗi nhánh trong huyết tương được đo ở người lớn, khỏe mạnh (n=48) khi uống liều đơn LIVACT® Granules (liều là 1 gói có chứa L-Isoleucine 952 mg, L-Leucine 1904 mg, và L-Valine 1144 mg) lúc bụng đói. Các thông số dược động học (diện tích dưới đường con AUC, nồng độ tối đa C_{max} , ...) tính từ sự thay đổi nồng độ so với đường nền được trình bày như bảng dưới đây:

Các thông số dược động học của LIVACT® Granules

Thành phần	C_{max} (µg/ml)	AUC (µg · hr/ml)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
L-Isoleucine	30,982 ± 5,872	43,126 ± 9,884	0,677 ± 0,178	0,787 ± 0,305
L-Leucine	58,531 ± 10,587	103,088 ± 19,671	0,688 ± 0,175	1,428 ± 0,243
L-Valine	46,796 ± 8,332	92,495 ± 19,948	0,724 ± 0,173	1,823 ± 0,492

- 1) Phân bố:** Các acid amin được dùng đường uống nhanh chóng được phân bố và sử dụng theo cùng con đường như các acid amin nội sinh.
- 2) Hấp thu:** Khi LIVACT® Granules được dùng đường uống, mỗi acid amin được hấp thu qua chất vận chuyển của nó ở ruột non.
- 3) Chuyển hóa:** Mỗi acid amin được gộp lại và có thể được sử dụng như cơ chất cho sự tổng hợp protein và các chất có hoạt tính sinh học. Mặt khác, các acid amin bị khử nhóm amin đi vào chu trình tricarboxylic acid (TCA), tân tạo glucose hoặc sinh tổng hợp acid béo dưới dạng cơ chất mang năng lượng. Nitơ trong các acid amin phân hủy thành urê trong chu trình urê.
- 4) Thải trừ:** Bộ khung carbon trong mỗi acid amin có thể bị phân hủy thành CO_2 và H_2O . CO_2 có thể được đào thải qua sự thở ra. Nitơ có thể được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng urê hoặc ammoniac.

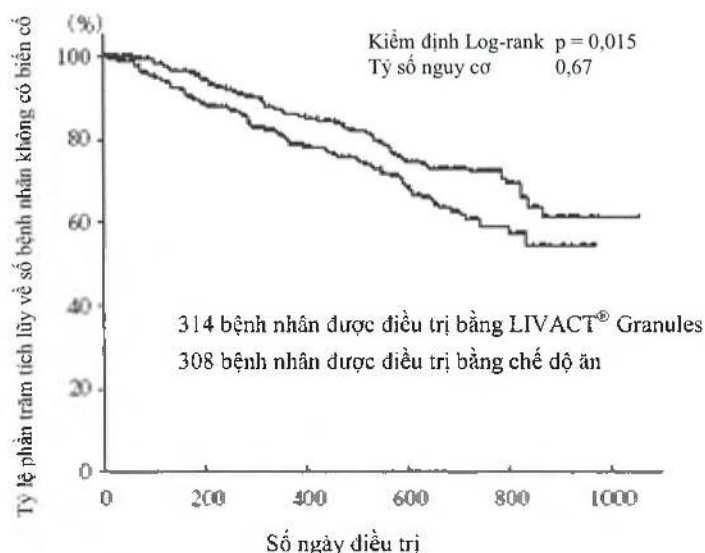
CÁC NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG

- Một thử nghiệm lâm sàng mở trong 6 tháng đã được tiến hành trên bệnh nhân bị xơ gan mất bù có giảm albumin máu đã phát hiện sự giảm albumin máu qua đi như được biểu thị bởi nồng độ albumin huyết thanh tăng, cải thiện các thông số về dinh dưỡng như protein toàn phần trong huyết thanh, transferrin, thể trọng, cải thiện sự khó chịu và tình trạng dễ mệt trong thời gian 2 tuần đến 2 tháng của điều trị nghiên cứu. Đã ghi nhận giảm cổ trướng ở tháng thứ 5. Những sự cải thiện này duy trì cho đến khi hoàn tất nghiên cứu. Tỷ lệ hữu ích của LIVACT® Granules được xác định dựa trên sự đánh giá tổng thể các dữ liệu về triệu chứng chủ quan, triệu chứng khách quan, tình trạng dinh dưỡng của cơ thể, triệu chứng tâm thần kinh, chất lượng cuộc sống và độ an toàn là 51,2% (104/203 bệnh nhân). Một khảo sát sau đó về tiên lượng của những bệnh nhân này đã phát hiện tiên lượng sống có lợi ở những bệnh nhân cho thấy có sự cải thiện về tình trạng dinh dưỡng sau khi hoàn tất nghiên cứu và ở những bệnh nhân đang dùng liệu pháp LIVACT® Granules dài hạn.
- Một nghiên cứu lâm sàng có đối chứng với giả dược, mù đôi trong 12 tuần đã được tiến hành trên những bệnh nhân bị xơ gan mất bù có giảm albumin máu. Việc điều trị bằng LIVACT® Granules làm tăng nồng độ albumin huyết thanh - tiêu chí đánh giá chính trung bình là 0,2 g/dL và 31,5% bệnh nhân được điều trị (17/54) đã cho thấy nồng độ albumin huyết thanh tăng 0,4 g/dL hoặc cao hơn, cho thấy sự cải thiện cao hơn đáng kể khi so với điều trị bằng giả dược. Tỷ lệ cải thiện toàn thể, được xác định dựa trên sự đánh giá tổng thể các dữ liệu về triệu chứng chủ quan và khách quan, tình trạng dinh dưỡng của cơ thể, triệu chứng tâm thần kinh và chất lượng cuộc sống là 45,8% (38/83 bệnh nhân) đối với nhóm được điều trị bằng LIVACT® Granules và 17,3% (14/80 bệnh nhân) đối với nhóm được điều trị bằng giả dược.



bệnh nhân) đối với nhóm giả dược. Tỷ lệ hữu ích được xác định dựa trên sự đánh giá về độ an toàn cộng thêm vào các biến số trên là 49,4% (42/85 bệnh nhân) đối với nhóm được điều trị bằng LIVACT® Granules và 18,1% (15/83 bệnh nhân) đối với nhóm giả dược.

3. Một thử nghiệm lâm sàng theo dõi, nhãn mở đã được tiến hành trong 2 năm để nghiên cứu mối liên quan giữa nồng độ albumin huyết thanh với các biểu hiện lâm sàng và tiên lượng sống còn. Kết quả đã phát hiện là những thay đổi về nồng độ albumin huyết thanh theo thời gian có tương quan rõ rệt với tình trạng cổ trướng, phù và tình trạng hoạt động cơ thể. Đối với mối liên quan với tiên lượng sống còn, nguy cơ tử vong (tỷ số nguy cơ) mỗi đơn vị thời gian dựa trên không có nhóm thay đổi về nồng độ albumin huyết thanh không đổi được ước tính là 0,77 đối với những đối tượng cho thấy nồng độ albumin huyết thanh tăng 0,2 g/dL và 0,59 đối với đối tượng cho thấy nồng độ albumin huyết thanh tăng 0,4 g/dL trong 1 năm.
4. Để đánh giá hiệu quả của LIVACT® Granules trên tiên lượng sống còn, các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, ngẫu nhiên, đã được tiến hành trong ít nhất 2 năm bằng cách so sánh với điều trị bằng chế độ ăn về mặt thời gian điều trị nghiên cứu đối với sự ngừng dùng hoặc bỏ cuộc, sử dụng các biến cố đáng kể liên quan đến tiên lượng sống còn như sự tăng nặng suy gan ở những bệnh nhân bị xơ gan, như được biểu thị bởi sự xuất hiện cổ trướng, phù, bệnh não gan và vàng da; vỡ giãn tĩnh mạch thực quản (vỡ giãn tĩnh mạch dạ dày); phát triển ung thư gan và tử vong, đã được xác định là những biến chứng nghiêm trọng xảy ra liên quan với xơ gan tiến triển. Các kết quả đã cho thấy là LIVACT® Granules ức chế đáng kể sự phát triển các biến chứng nghiêm trọng nói trên của xơ gan trong 622 bệnh nhân được bao gồm vào các phân tích (308 bệnh nhân được điều trị bằng chế độ ăn và 314 bệnh nhân được điều trị bằng LIVACT® Granules). Tỷ số nguy cơ đối với những bệnh nhân được điều trị bằng LIVACT® Granules so với những bệnh nhân được điều trị bằng chế độ ăn là 0,67 với khoảng tin cậy 95% trong khoảng từ 0,49-0,93.



DƯỢC LỰC HỌC

1. Hiệu quả và tác động

Một nghiên cứu đáp ứng liều đã được tiến hành ở bệnh nhân bị xơ gan có giảm albumin máu để xác định ưu thế của liệu nghiên cứu lâm sàng. Trong thử nghiệm này, LIVACT® Granules được dùng mỗi ngày với liều 6 g, 12 g, 18 g và so sánh với dùng giả dược trong 1 nghiên cứu không mù. Quan sát thấy có sự tăng đáng kể nồng độ albumin trong huyết tương ở nhóm 12 g và nhóm 18 g so với nhóm sử dụng giả dược. Cũng thấy có sự tăng đáng kể tỉ lệ Fischer trong máu giữa dữ liệu trước khi dùng thuốc và dữ liệu ở tuần 12 sau khi dùng thuốc. Các triệu chứng chung được cải thiện nhiều ở nhóm 12 g và nhóm 18 g so với 2 nhóm còn lại.

2. Cơ chế tác dụng

Sử dụng LIVACT® Granules ở bệnh nhân bị xơ gan mất bù sẽ thúc đẩy quá trình sinh tổng hợp albumin trong gan thông qua cải thiện sự mất cân bằng của các acid amin trong máu.



QUÁ LIỀU VÀ ĐIỀU TRỊ

Nghiên cứu lâm sàng được kiểm soát tốt đối với việc sử dụng quá liều LIVACT® Granules chưa được thực hiện.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 84 gói x 4,15 g

BẢO QUẢN

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Để xa tầm tay trẻ em.

Không dùng thuốc quá hạn sử dụng được ghi trên bao bì.

NGƯỜI GIỮ GIẤY PHÉP SẢN PHẨM:

AJINOMOTO PHARMACEUTICALS CO., LTD.

1-1, Irifune 2-chome, Chuo-ku, Tokyo, Nhật

SẢN XUẤT BỞI

AJINOMOTO CO., INC. TOKAI PLANT

1730, HINAGA, YOKKAICHI-SHI, MIE-KEN, NHẬT



TUQ. CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Huy Hùng

