

Rx_Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc



HELAMI 100

Viên nén bao phim Lamivudine 100 mg

Độc ký không dân sử dụng trước khi dùng

Đề xa tâm tay trẻ em

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc. Sử dụng thuốc có dạng bào chế và hàm lượng thích hợp với liều được chỉ định

THÀNH PHẦN VÀ HÀM LƯỢNG

Mỗi viên nén bao phim có chứa:

Hoạt chất

Lamivudine.....100 mg

Tá dược vừa đủ: Microcrystalline cellulose 102, povidone K30, sodium starch glycolate (type A), magnesium stearate, Vivacoat PA-1P-000 (thành phần: talc, titanium dioxide, hypromellose 6, polyethylene glycol 3350, polydextrose).

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim màu trắng, bóng láng, không bong hay dính chữ, hình capsule, hai mặt khum, một mặt được dập chìm chữ “HBP”, một mặt trơn láng, cạnh và thành viên có rãnh.

CHỈ ĐỊNH

Lamivudine được chỉ định điều trị viêm gan B mạn tính ở người lớn với:

- Bệnh gan còn bù có bằng chứng virus sao chép tích cực, nồng độ alanin aminotransferase (ALT) huyết thanh tăng liên tục và bằng chứng mô học về viêm và/hoặc xơ gan. Khởi đầu điều trị bằng lamivudine được khuyến cáo khi thuốc kháng virus thay thế có rào cản di truyền cao hơn khác không có sẵn hoặc không phù hợp.
- Bệnh gan mất bù kết hợp với thuốc kháng virus khác không kháng chéo với lamivudine.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Chỉ nên bắt đầu liệu pháp với lamivudine bởi bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị viêm gan B mạn tính.

Liều dùng

Người lớn

Liều khuyến cáo của lamivudine là 100 mg x 1 lần/ngày.

Lamivudine luôn được sử dụng kết hợp với thuốc thứ hai không kháng chéo với lamivudine trong bệnh gan mất bù để giảm nguy cơ kháng thuốc và hiệu quả ức chế virus đạt nhanh chóng.

Thời gian điều trị

Thời gian điều trị tối ưu chưa được biết.

- Bệnh nhân viêm gan B mạn tính (CHB) có HBeAg dương tính và không bị xơ gan, nên điều trị ít nhất 6 – 12 tháng sau khi được xác nhận có chuyển đổi huyết thanh HBeAg (mất HBeAg và HBV DNA âm tính khi xét nghiệm HBeAb), để giảm nguy cơ tái phát virus hoặc cho đến khi chuyển đổi huyết thanh HBsAg hoặc không có tác dụng. Theo dõi thường xuyên nồng độ ALT và HBV DNA trong huyết thanh sau khi ngừng điều trị để phát hiện bất kỳ sự tái phát virus muộn nào.
- Bệnh nhân CHB có HBeAg âm tính (đột biến tiền lõi) không bị xơ gan, nên điều trị ít nhất cho đến khi chuyển đổi huyết thanh HBs hoặc có bằng chứng không còn tác dụng. Khi điều trị kéo dài, đánh giá lại thường xuyên để xác nhận tiếp tục liệu pháp đã chọn vẫn phù hợp với bệnh nhân.
- Bệnh gan hoặc xơ gan mất bù, bệnh nhân ghép gan không được ngừng điều trị.

Nếu ngừng lamivudine, theo dõi định kỳ để phát hiện viêm gan tái phát.

Kháng thuốc lâm sàng

Bệnh nhân CHB có HBeAg dương tính hoặc âm tính, xuất hiện HBV đột biến YMDD (tyrosine-methionine-aspartate-aspartate) có thể làm giảm đáp ứng điều trị với lamivudine, phát hiện bởi HBV DNA và ALT tăng so với mức điều trị trước đó. Để giảm nguy cơ kháng thuốc ở bệnh nhân đang dùng lamivudine đơn trị liệu, nên cân nhắc chuyển hoặc bổ sung một thuốc thay thế không kháng chéo với lamivudine dựa trên các hướng dẫn điều trị nếu HBV DNA huyết thanh vẫn dương tính trong 24 tuần điều trị hoặc sau đó.

Điều trị cho bệnh nhân đồng nhiễm với HIV và hiện đang hoặc dự định điều trị với lamivudine hoặc phối hợp lamivudine-zidovudine, nên tiếp tục duy trì liều lamivudine cho người nhiễm HIV (thông thường là 150 mg x 2 lần/ngày kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác).

Đôi tượng đặc biệt

Suy thận

Nồng độ lamivudine trong huyết thanh (AUC) tăng ở bệnh nhân suy thận trung bình đến nặng do độ thanh thải thận giảm. Do đó, giảm liều đối với bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 50 mL/phút. Liều lamivudine dưới 100 mg có thể dùng dạng dung dịch uống (xem bảng dưới đây).

Liều dùng của lamivudine ở bệnh nhân có độ thanh thải thận giảm

Độ thanh thải creatinin mL/phút	Liều khởi đầu	Liều duy trì một lần/ngày
30 – < 50	100 mg (20 ml)	50 mg (10 ml)
15 – <30	100 mg (20 ml)	25 mg (5 ml)
5 – <15	35 mg (7 ml)	15 mg (3 ml)
< 5	35 mg (7 ml)	10 mg (2 ml)

* Dung dịch uống chứa 5 mg/mL lamivudine.

Dữ liệu hiện có ở những bệnh nhân đang chạy thận nhân tạo ngắt quãng (ít hơn hoặc bằng 4 giờ thẩm tách 2 – 3 lần mỗi tuần) cho thấy sau khi giảm liều ban đầu của lamivudine để điều chỉnh độ thanh thải creatinin của bệnh nhân, không cần điều chỉnh thêm liều trong khi chạy thận.

Suy gan

Dữ liệu ghi nhận ở bệnh nhân suy gan kể cả bị bệnh gan giai đoạn cuối đang chờ ghép cho thấy rối loạn chức năng gan không ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của lamivudine. Dựa trên những dữ liệu này, không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan trừ khi kèm theo suy thận.

Người cao tuổi

Ở bệnh nhân cao tuổi, tình trạng lão hóa bình thường kèm theo suy giảm chức năng thận không có ảnh hưởng đáng kể đến nồng độ lamivudine trên lâm sàng, ngoại trừ bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 50 mL/phút.

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của lamivudine ở trẻ sơ sinh, trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi chưa được thiết lập.

Cách dùng

Dùng đường uống. Có thể uống cùng hoặc không cùng với thức ăn.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Bệnh nhân mẫn cảm với hoạt chất hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Đợt cấp của viêm gan

Đợt cấp trong điều trị

Các đợt cấp tự phát trong viêm gan B mạn tính tương đối phổ biến và được biểu hiện bằng sự gia tăng thoáng qua của ALT huyết thanh. Sau khi bắt đầu điều trị kháng virus, ALT huyết thanh có thể tăng ở một số bệnh nhân do nồng độ HBV DNA huyết thanh giảm. Ở bệnh nhân bị bệnh gan còn bù, nồng độ ALT huyết thanh tăng thường không kèm theo tăng bilirubin huyết thanh hoặc các dấu hiệu gan mất bù.

HBV giảm nhạy cảm với lamivudine (HBV có đột biến YMDD) được xác định điều trị kéo dài. Ở một số bệnh nhân xuất hiện HBV có đột biến YMDD có thể dẫn đến đợt viêm gan cấp, chủ yếu được phát hiện do nồng độ ALT huyết thanh tăng và tái dương tính HBV DNA. Bệnh nhân HBV có đột biến YMDD nên xem xét chuyển hoặc bổ sung một thuốc khác không kháng chéo với lamivudine dựa trên hướng dẫn điều trị.

Đợt cấp sau ngừng điều trị

Đã ghi nhận đợt cấp trầm trọng của viêm gan ở bệnh nhân đã ngừng điều trị viêm gan B và thường được phát hiện do nồng độ ALT huyết thanh tăng và tái xuất hiện HBV DNA. Trong thử nghiệm lâm sàng pha 3 có đối chứng không theo dõi điều trị tích cực, tỷ lệ ALT tăng sau điều trị (hơn 3 lần so với ban đầu) ở bệnh nhân điều trị bằng lamivudine (21%) cao hơn so với bệnh nhân dùng giả dược (8%). Tuy nhiên, tỷ lệ bệnh nhân có bilirubin tăng sau điều trị thấp và tương tự nhau ở cả hai nhóm điều trị. Đối với những bệnh nhân điều trị bằng lamivudine, phần lớn nồng độ ALT tăng sau điều trị xuất hiện trong khoảng từ 8 đến 12 tuần sau điều trị. Hầu hết các trường hợp tự khỏi, nhưng đã quan sát thấy một số trường hợp tử vong. Nếu ngừng lamivudine, nên theo dõi định kỳ cả lâm sàng và đánh giá các xét nghiệm chức năng gan trong huyết thanh (nồng độ ALT và bilirubin) trong ít nhất bốn tháng và theo chỉ định lâm sàng.

Đợt cấp ở bệnh nhân xơ gan mất bù

Bệnh nhân ghép tạng và xơ gan mất bù có nguy cơ virus sao chép tích cực cao. Do chức năng cận biên của gan ở những bệnh nhân này, viêm gan tái hoạt động khi ngừng lamivudine hoặc mất tác dụng trong quá trình điều trị có thể gây mất bù nghiêm trọng và thậm chí tử vong. Những bệnh nhân này nên được theo dõi các thông số lâm sàng, virus học và huyết thanh học liên quan đến viêm gan B, chức năng gan và thận, đáp ứng kháng virus trong quá trình điều trị (tối thiểu hàng tháng) và nếu ngừng điều trị vì bất kỳ lý do gì thì ít nhất 6 tháng sau điều trị. Các thông số xét nghiệm cần theo dõi phải bao gồm (tối thiểu) ALT huyết thanh, bilirubin, albumin, nitơ urê máu, creatinin và tình trạng virus: kháng nguyên/kháng thể HBV và nồng độ HBV DNA huyết thanh khi có thể. Bệnh nhân có dấu hiệu suy gan trong hoặc sau điều trị nên được theo dõi thường xuyên hơn thích hợp. Đối với bệnh nhân có bằng chứng viêm gan tái phát sau điều trị, không có đủ dữ liệu về lợi ích khi bắt đầu lại lamivudine.

Rối loạn chức năng ty thể sau khi phơi nhiễm trong tử cung

Các chất tương tự nucleoside và nucleotide có thể ảnh hưởng đến chức năng ty thể ở các mức độ khác nhau, điều này rõ rệt nhất với stavudine, didanosine và zidovudine. Đã có báo cáo về rối loạn chức năng ty thể ở trẻ sơ sinh âm tính với HIV bị phơi nhiễm với các chất tương tự nucleoside trong tử cung và/hoặc sau khi sinh, chủ yếu liên quan đến điều trị bằng phác đồ có chứa zidovudine. Các phản ứng bất lợi chính được báo cáo là rối loạn huyết học (thiếu máu, giảm bạch cầu trung tính) và rối loạn chuyển hóa (tăng lactate máu, tăng lipid máu). Những phản ứng này thường tạm thời. Rối loạn thần kinh (tăng trương lực cơ, co giật, hành vi bất thường) khởi phát muộn được báo cáo hiếm gặp. Hiện vẫn chưa biết được các rối loạn thần kinh này là tạm thời hay vĩnh viễn. Phải xem xét các rối loạn này ở bất kỳ trẻ nào phơi nhiễm với các chất tương tự nucleoside và nucleotide trong tử cung, trẻ có biểu hiện lâm sàng nghiêm trọng không rõ nguyên nhân, đặc biệt là các biểu hiện về

thần kinh. Những phát hiện này không ảnh hưởng đến các khuyến nghị quốc gia hiện tại về sử dụng liệu pháp kháng retrovirus ở phụ nữ mang thai để ngăn ngừa lây truyền HIV theo chiều dọc.

Trẻ em

Lamivudine được dùng cho trẻ em (2 tuổi trở lên) và thanh thiếu niên bị viêm gan B mạn tính còn bù. Tuy nhiên, do dữ liệu hạn chế nên không khuyến cáo sử dụng lamivudine cho nhóm bệnh nhân này.

Viêm gan C hoặc D

Hiệu quả của lamivudine ở bệnh nhân đồng nhiễm viêm gan D hoặc C chưa được thiết lập nên sử dụng thận trọng.

Điều trị ức chế miễn dịch

Dữ liệu hạn chế về việc sử dụng lamivudine ở bệnh nhân HBeAg âm tính (đột biến tiền lõi) và đang dùng đồng thời với phác đồ ức chế miễn dịch bao gồm hóa trị liệu ung thư. Sử dụng lamivudine thận trọng ở bệnh nhân này.

Theo dõi

Theo dõi thường xuyên trong quá trình điều trị với lamivudine. Nồng độ ALT và HBV DNA huyết thanh nên theo dõi trong khoảng thời gian 3 tháng và ở bệnh nhân HBeAg dương tính, nên đánh giá HBeAg mỗi 6 tháng.

Đồng nhiễm với HIV

Điều trị cho bệnh nhân đồng nhiễm với HIV và hiện đang hoặc dự định điều trị bằng lamivudine hoặc phối hợp lamivudine-zidovudine, duy trì liều lamivudine được chỉ định cho người nhiễm HIV (thông thường là 150 mg x 2 lần/ngày kết hợp với các thuốc kháng retrovirus khác). Đối với những bệnh nhân đồng nhiễm HIV không cần điều trị kháng virus, có nguy cơ đột biến HIV khi sử dụng lamivudine đơn độc để điều trị viêm gan B mạn tính.

Nhiễm acid lactic và gan to nặng kèm nhiễm mỡ

Nhiễm acid lactic và gan to nặng kèm nhiễm mỡ, kể cả tử vong, đã được báo cáo khi sử dụng các chất tương tự nucleoside, bao gồm lamivudine. Phần lớn những trường hợp này xảy ra ở phụ nữ. Giới tính nữ và béo phì có thể là yếu tố nguy cơ gây xuất hiện nhiễm acid lactic và gan to nặng kèm nhiễm mỡ ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc tương tự nucleoside kháng retrovirus. Hầu hết các báo cáo này mô tả những bệnh nhân dùng chất tương tự nucleoside để điều trị nhiễm HIV, nhưng cũng có trường hợp nhiễm acid lactic ở bệnh nhân dùng lamivudine để điều trị viêm gan B. Nên tạm ngừng điều trị lamivudine ở bất kỳ bệnh nhân nào có các kết quả lâm sàng hoặc xét nghiệm nghi ngờ nhiễm acid lactic hoặc nhiễm độc gan rõ rệt, có thể bao gồm gan to và nhiễm mỡ ngay cả khi transaminase không tăng rõ rệt.

Lây truyền viêm gan B

Không có thông tin về lây truyền virus viêm gan B từ mẹ sang thai nhi ở phụ nữ mang thai được điều trị bằng lamivudine. Cần tuân thủ các quy trình chuẩn được khuyến nghị cho việc chủng ngừa virus viêm gan B ở trẻ sơ sinh.

Thông báo cho bệnh nhân về việc điều trị bằng lamivudine chưa được chứng minh làm giảm nguy cơ lây truyền virus viêm gan B sang người khác và do đó, vẫn nên thực hiện các biện pháp phòng ngừa thích hợp.

Tương tác với các thuốc khác

Không dùng lamivudine đồng thời với bất kỳ thuốc nào khác có chứa lamivudine hoặc các sản phẩm có chứa emtricitabine.

Không nên kết hợp lamivudine với cladribine.

Tá dược

Sản phẩm này có chứa ít hơn 1 mmol (23 mg) natri (sodium) trong mỗi viên, về cơ bản được xem như “không chứa natri”.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Các nghiên cứu trên động vật với lamivudine cho thấy tỷ lệ phôi chết sớm tăng ở thỏ nhưng không tăng ở chuột. Lamivudine truyền qua nhau thai người đã được chứng minh.

Dữ liệu sẵn có trên người từ Cơ quan đăng ký thuốc kháng virus cho phụ nữ mang thai đã báo cáo ở hơn 1000 phụ nữ mang thai phơi nhiễm từ 3 tháng đầu và hơn 1000 phơi nhiễm trong 3 tháng giữa và cuối thai kì kết quả cho thấy không có dị tật và ảnh hưởng đến thai nhi/trẻ sơ sinh. Ít hơn 1% trong số những phụ nữ này điều trị HBV, trong khi đó phần lớn được điều trị HIV với liều cao hơn và với các thuốc dùng đồng thời khác. Lamivudine có thể được sử dụng trong thời kỳ mang thai nếu cần thiết trên lâm sàng.

Bệnh nhân đang điều trị bằng lamivudine và sau đó có thai nên cân nhắc khả năng tái phát viêm gan khi ngừng lamivudine.

Phụ nữ cho con bú

Để tránh lây truyền HIV sang trẻ sơ sinh, phụ nữ nhiễm HIV không nên cho con bú bằng sữa mẹ. Dựa trên hơn 200 cặp mẹ/con được điều trị HIV, nồng độ lamivudine trong huyết thanh ở trẻ bú mẹ của những bà mẹ được điều trị HIV là rất thấp (dưới 4% nồng độ trong huyết thanh của mẹ) và giảm dần đến mức không thể phát hiện được khi trẻ bú mẹ đến 24 tuần tuổi. Tổng lượng lamivudine mà trẻ sơ sinh bú mẹ hấp thu là rất thấp và do đó phơi nhiễm dẫn đến tác dụng kháng virus dưới mức tối ưu. Viêm gan B ở mẹ không chống chỉ định cho con bú nếu trẻ sơ sinh được kiểm soát đầy đủ để phòng ngừa viêm gan B khi sinh và không có bằng chứng cho thấy nồng độ lamivudine trong sữa mẹ thấp dẫn đến các phản ứng bất lợi ở trẻ bú mẹ. Do đó, cho trẻ bú mẹ ở phụ nữ cho con bú đang được điều trị HBV bằng lamivudine nên được xem xét và tính đến lợi ích của việc bú mẹ đối với đứa trẻ, lợi ích điều trị đối với người mẹ. Khi có sự lây truyền HBV từ mẹ, mặc dù đã được dự phòng đầy đủ nên cân nhắc ngừng cho trẻ bú mẹ để giảm nguy cơ xuất hiện các thể đột biến kháng lamivudine ở trẻ sơ sinh.

Khả năng sinh sản

Các nghiên cứu sinh sản ở động vật cho thấy không có ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của nam giới hoặc nữ giới.

Rối loạn chức năng ty thể

Các chất tương tự nucleoside và nucleotide đã được chứng minh trên *in vitro* và *in vivo* gây ra tổn thương ty thể ở mức độ khác nhau. Đã có báo cáo về rối loạn chức năng ty thể ở trẻ sơ sinh phơi nhiễm với các chất tương tự nucleoside trong tử cung và/hoặc sau khi sinh.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Nên thông báo cho bệnh nhân về tình trạng khó chịu và mệt mỏi đã được báo cáo trong quá trình điều trị bằng lamivudine. Cần lưu ý đến tình trạng lâm sàng của bệnh nhân và hồ sơ phản ứng bất lợi của lamivudine khi xem xét khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc của bệnh nhân.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Tương tác

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

Khả năng tương tác trong chuyển hóa thấp do mức độ chuyển hóa và liên kết với protein huyết tương bị hạn chế, thải trừ gần như hoàn toàn qua thận dưới dạng không đổi.

Lamivudine được thải trừ chủ yếu do bài tiết chủ động qua cation hữu cơ. Nên xem xét khả năng tương tác với thuốc khác sử dụng đồng thời, đặc biệt đường thải trừ chính của chúng là bài tiết chủ động qua thận thông qua hệ thống vận chuyển cation hữu cơ như

trimethoprim. Các thuốc khác (như ranitidine, cimetidine) chỉ thải trừ một phần theo cơ chế này và được chứng minh là không tương tác với lamivudine.

Các chất được bài tiết chủ yếu qua con đường anion hữu cơ hoặc qua lọc cầu thận đường như không có khả năng tương tác có ý nghĩa lâm sàng với lamivudine.

Sử dụng trimethoprim/sulphamethoxazole 160 mg/800 mg làm nồng độ của lamivudine tăng khoảng 40%. Lamivudine không ảnh hưởng đến dược động học của trimethoprim hoặc sulphamethoxazole. Tuy nhiên, không cần thiết điều chỉnh liều lamivudine trừ khi bệnh nhân bị suy thận.

Đã quan sát thấy C_{max} trung bình của zidovudine (28%) tăng khi dùng đồng thời với lamivudine, tuy nhiên nồng độ toàn thân (AUC) không thay đổi đáng kể. Zidovudine không ảnh hưởng đến dược động học của lamivudine.

Lamivudine không có tương tác dược động học với alpha-interferon khi dùng đồng thời hai thuốc này. Không quan sát thấy tương tác bất lợi có ý nghĩa lâm sàng nào ở những bệnh nhân dùng lamivudine đồng thời với các thuốc ức chế miễn dịch thường được sử dụng (như ciclosporin A). Tuy nhiên, các nghiên cứu tương tác chính thức chưa được thực hiện.

Emtricitabine

Do những điểm tương đồng, không nên dùng đồng thời lamivudine với các chất tương tự cytidine khác như emtricitabine. Ngoài ra, không nên dùng lamivudine cùng với bất kỳ thuốc nào khác có chứa lamivudine.

Cladribine

In vitro, lamivudine ức chế quá trình phosphoryl hóa nội bào của cladribine dẫn đến nguy cơ tiềm tàng làm mất tác dụng của cladribine trong phối hợp lâm sàng. Một số kết quả lâm sàng cũng hỗ trợ về khả năng tương tác giữa lamivudine và cladribine. Do đó, không khuyến cáo sử dụng đồng thời lamivudine với cladribine.

Sorbitol

Sử dụng đồng thời dung dịch sorbitol (3,2 g; 10,2 g; 13,4 g) với liều duy nhất lamivudine 300 mg dưới dạng dung dịch uống (liều dùng hàng ngày cho bệnh nhân HIV người lớn) dẫn đến giảm 14%, 32%, 36% nồng độ của lamivudine (AUC_{∞}) và 28%, 52%, 55% trong C_{max} của lamivudine ở người lớn. Nếu có thể, tránh sử dụng đồng thời lamivudine điều trị mạn tính với thuốc có chứa sorbitol hoặc rượu đa chức hoặc rượu monosaccharide có tác dụng thẩm thấu khác (ví dụ: xylitol, mannitol, lactitol, maltitol). Cần nhắc theo dõi tải lượng virus HBV thường xuyên hơn khi không thể tránh được việc sử dụng đồng thời trong điều trị mạn tính.

Tương kỵ

Không có.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Tóm tắt dữ liệu an toàn

Tỷ lệ các phản ứng phụ và bất thường xét nghiệm (ngoại trừ tăng ALT và CPK, xem bên dưới) là tương tự giữa bệnh nhân điều trị bằng giả dược và lamivudine. Các phản ứng bất lợi phổ biến nhất được báo cáo là khó chịu, mệt mỏi, nhiễm trùng đường hô hấp, khó chịu ở họng và amidan, nhức đầu, đau bụng, buồn nôn, nôn, tiêu chảy.

Rất thường gặp ($ADR \geq 1/10$)

- Gan mật: ALT tăng.

Các đợt cấp của bệnh viêm gan, chủ yếu được phát hiện do tăng ALT huyết thanh, đã được báo cáo trong điều trị và sau khi ngừng sử dụng lamivudine. Hầu hết các trường hợp đều tự khỏi, tuy nhiên một số trường hợp tử vong rất hiếm gặp được ghi nhận.

Thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$)

- Da và mô dưới da: Phát ban, ngứa.

- Cơ xương khớp và mô liên kết: CPK tăng, các bệnh về cơ bao gồm đau cơ, chuột rút.
Hiếm gặp ($1/10.000 \leq ADR < 1/1.000$)
- Hệ miễn dịch: Phù mạch.
Rất hiếm gặp ($ADR < 1/10.000$)
- Chuyển hóa và dinh dưỡng: Nhiễm acid lactic.
Không rõ tần suất
- Máu và hệ bạch huyết: Giảm tiểu cầu.
- Cơ xương khớp và mô liên kết: Tiêu cơ vân.

Trẻ em

Dựa trên dữ liệu hạn chế ở trẻ em từ 2 đến 17 tuổi, không có vấn đề an toàn mới nào được xác định so với người lớn.

Đối tượng đặc biệt khác

Ở những bệnh nhân nhiễm HIV, các trường hợp viêm tụy và bệnh thần kinh ngoại biên (hoặc dị cảm) đã được báo cáo. Bệnh nhân viêm gan B mạn tính, không quan sát thấy sự khác biệt về tỷ lệ xuất hiện các biến cố này giữa bệnh nhân điều trị bằng giả dược và lamivudine.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Không có dấu hiệu hoặc triệu chứng cụ thể nào được xác định sau khi quá liều cấp tính với lamivudine, ngoài những phản ứng bất lợi được liệt kê.

Nếu quá liều xảy ra, bệnh nhân nên được theo dõi và áp dụng điều trị hỗ trợ tiêu chuẩn theo yêu cầu. Vì lamivudine có thể thẩm tách được nên thẩm tách máu liên tục có thể được sử dụng trong điều trị quá liều, mặc dù điều này chưa được nghiên cứu.

DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc kháng virus toàn thân, chất ức chế enzym phiên mã ngược nucleoside và nucleotide.

Mã ATC: J05AF05

Lamivudine là một tác nhân kháng virus viêm gan B hoạt động trong tất cả các dòng tế bào được thử nghiệm và trên động vật bị nhiễm bệnh thực nghiệm.

Lamivudine được chuyển hóa bởi cả tế bào bị nhiễm và không bị nhiễm thành dẫn xuất triphosphate (TP) là dạng có hoạt tính của hợp chất gốc. Thời gian bán thải nội bào của triphosphate trong tế bào gan là 17 – 19 giờ *in vitro*. Lamivudine-TP hoạt động như một cơ chất cho polymerase của HBV.

Sự hình thành DNA của virus bị ngăn chặn bằng cách kết hợp lamivudine-TP vào chuỗi và quá trình kết thúc chuỗi sau đó.

Lamivudine-TP không can thiệp vào quá trình chuyển hóa deoxynucleotide bình thường của tế bào. Nó cũng chỉ là một chất ức chế DNA polymerase alpha và beta yếu của động vật có vú. Hơn nữa, lamivudine-TP ít ảnh hưởng đến hàm lượng DNA của tế bào động vật có vú.

Trong các thử nghiệm liên quan đến tác dụng tiềm năng đối với cấu trúc ty thể cũng như hàm lượng và chức năng DNA, lamivudine thiếu các tác dụng độc hại đáng kể. Nó có khả năng làm giảm hàm lượng DNA ty thể rất thấp, không được kết hợp vĩnh viễn vào DNA ty thể và không hoạt động như một chất ức chế DNA polymerase gamma của ty thể.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Lamivudine được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa và sinh khả dụng của lamivudine đường uống ở người lớn thường từ 80 đến 85%. Sau khi uống, thời gian trung bình (t_{max}) để đạt được nồng độ tối đa trong huyết thanh (C_{max}) là khoảng một giờ. Ở các mức liều điều trị

như 100 mg/lần/ngày, $C_{\max}$ theo thứ tự là 1,1 – 1,5 $\mu\text{g/mL}$ và nồng độ đáy là 0,015 – 0,020 $\mu\text{g/mL}$.

Dùng đồng thời lamivudine với thức ăn dẫn đến $t_{\max}$ bị chậm lại và $C_{\max}$ thấp hơn (giảm tới 47%). Tuy nhiên, nồng độ (dựa trên AUC) hấp thu của lamivudine không bị ảnh hưởng, do đó lamivudine có thể được dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Phân bố

Từ các nghiên cứu tiêm tĩnh mạch, thể tích phân bố trung bình là 1,3 L/kg. Lamivudine có dược động học tuyến tính trong khoảng liều điều trị và liên kết với protein huyết tương albumin thấp.

Dữ liệu hạn chế cho thấy lamivudine đi vào hệ thống thần kinh trung ương và dịch não tủy (CSF). Tỷ lệ nồng độ lamivudine CSF/huyết thanh trung bình sau khi uống 2 – 4 giờ khoảng 0,12.

Chuyển hóa

Lamivudine được thải trừ chủ yếu bằng cách bài tiết qua thận dưới dạng không đổi. Khả năng tương tác giữa các chất chuyển hóa với lamivudine thấp do mức độ chuyển hóa ở gan nhỏ (5 – 10%) và liên kết với protein huyết tương thấp.

Thải trừ

Độ thanh thải toàn thân trung bình của lamivudine khoảng 0,3 L/giờ/kg. Thời gian bán thải 18 đến 19 giờ. Phần lớn lamivudine được bài tiết dưới dạng không đổi trong nước tiểu qua quá trình lọc cầu thận và bài tiết tích cực (hệ thống vận chuyển cation hữu cơ). Thanh thải qua thận chiếm khoảng 70% thải trừ lamivudine.

Đối tượng đặc biệt

Các nghiên cứu ở bệnh nhân suy thận cho thấy sự thải trừ lamivudine bị ảnh hưởng bởi rối loạn chức năng thận. Cần giảm liều cho bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 50 mL/phút. Dược động học của lamivudine không bị ảnh hưởng bởi suy gan. Dữ liệu hạn chế ở những bệnh nhân ghép gan cho thấy suy giảm chức năng gan không ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của lamivudine trừ khi kèm theo rối loạn chức năng thận.

Ở bệnh nhân cao tuổi, dữ liệu dược động học của lamivudine cho thấy người cao tuổi thường đi kèm với suy thận không ảnh hưởng đáng kể đến nồng độ lamivudine trên lâm sàng, ngoại trừ bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 50 mL/phút.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vỉ x 10 viên.

BẢO QUẢN

Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô ráo, nhiệt độ dưới 30°C.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

TCCS.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Số lô sản xuất (Batch No.), ngày sản xuất (Mfg. date), hạn dùng (Exp. date): xin xem trên nhãn bao bì.

Sản xuất tại:

Công ty TNHH Sinh Dược phẩm HERA

Lô A17 Khu công nghiệp Tứ Hạ, thị xã Hương Trà, tỉnh Thừa Thiên Huế, Việt Nam.

