

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc



HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC
VIÊN NÉN BAO PHIM LAZIMIDIN

1. Tên thuốc:

LAZIMIDIN

2. Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc:

Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

3. Thành phần công thức thuốc:

Thành phần hoạt chất:

Lamivudin.....150 mg

Zidovudin.....300 mg

Thành phần tá dược:

Cellulose vi tinh thể, tinh bột biến tính, colloidal silicon dioxide, natri starch glycolat, magnesi stearat, Opadry 03A18373 White.....vừa đủ 1 viên

Thành phần của Opadry 03A18373 White: hypromellose, talc, titanium dioxide

4. Dạng bào chế:

Dạng bào chế: Viên nén bao phim

Mô tả sản phẩm: Viên nén bao phim hình caplet, màu trắng, có vạch ngang ở giữa, trên mặt viên có chữ LZ, cạnh viên lảnh lặn.

5. Chỉ định:

Lazimidin được dùng để điều trị virus HIV (virus gây suy giảm miễn dịch ở người) trên cả người lớn và trẻ em.

6. Cách dùng, liều dùng:

Sử dụng thuốc theo chỉ dẫn của bác sĩ. Hỏi lại bác sĩ hoặc dược sĩ nếu có bất kỳ thắc mắc gì.

Cách dùng

Nuốt viên thuốc với một ít nước. Có thể dùng thuốc cùng với thức ăn hoặc không cùng với thức ăn. Nếu bệnh nhân không thể nuốt cả viên thuốc, có thể nghiền viên thuốc ra và dùng ngay cả liều đó với một ít thức ăn hoặc đồ uống.

Liều dùng

Đối với người lớn và trẻ vị thành niên từ 30 kg trở lên, liều dùng thông thường là 1 viên x 2 lần (cách nhau 12 giờ) mỗi ngày.

Đối với trẻ em 21 – 30 kg, liều khởi đầu thông thường là một nửa viên vào buổi sáng và cả 1 viên vào buổi tối. Trong trường hợp không dung nạp dạ dày-ruột, có thể thay thế bằng liệu trình một nửa viên x 3 lần/ngày để cải thiện dung nạp thuốc.



Trẻ 14 – 21 kg thường bắt đầu sử dụng với liều là một nửa viên x 2 lần (cách nhau 12 giờ) mỗi ngày.

Do phơi nhiễm được động học quá mức của zidovudin có thể xảy ra, cần theo dõi chặt chẽ khi sử dụng thuốc cho đối tượng trẻ 14-30 kg.

Trẻ dưới 14 kg nên sử dụng thuốc đơn thành phần lamivudin/zidovudin.

Suy thận:

Nồng độ zidovudin và lamivudin tăng lên ở bệnh nhân suy thận do sự giảm độ thanh thải. Bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận (độ thanh thải creatinin $\leq 50\text{ml/phút}$) nên sử dụng thuốc đơn thành phần lamivudin/zidovudin để có thể dễ dàng hiệu chỉnh liều khi cần.

Suy gan:

Dữ liệu hạn chế trên bệnh nhân xơ gan cho thấy xuất hiện tích lũy zidovudin ở bệnh nhân suy gan do sụt giảm glucononic hóa. Dữ liệu trên bệnh nhân suy gan vừa và nặng cho thấy được động học của lamivudin ít bị ảnh hưởng bởi rối loạn chức năng gan. Vì vậy, bệnh nhân suy gan nặng nên sử dụng thuốc đơn thành phần lamivudin/zidovudin để có thể dễ dàng hiệu chỉnh liều zidovudin.

Bệnh nhân gặp phản ứng có hại trên hệ máu:

Bệnh nhân có mức hemoglobin giảm xuống dưới 9 g/dl hoặc 5,59 mmol/l hoặc số lượng bạch cầu trung tính giảm xuống dưới $1,0 \times 10^9/l$ nên sử dụng thuốc đơn thành phần lamivudin/zidovudin để có thể dễ dàng hiệu chỉnh liều zidovudin.

Người cao tuổi:

Tuy không có dữ liệu cụ thể, đối tượng người cao tuổi nên được theo dõi thận trọng khi dùng thuốc do những nguy cơ liên quan đến tuổi tác như suy giảm chức năng thận, thay đổi các chỉ số huyết học.

7. Chống chỉ định:

Dị ứng với lamivudin hoặc zidovudin, hoặc bất kỳ thành phần nào khác của thuốc.

Chỉ số hồng cầu thấp ($< 7,5 \text{ g/dl}$ hoặc $4,65 \text{ mmol/l}$).

Chỉ số bạch cầu trung tính thấp ($< 0,75 \times 10^9/l$).

8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Phần thông tin này bao gồm cả cảnh báo và thận trọng đặc biệt đối với lamivudin và zidovudin. Không có thận trọng thêm đối với chế phẩm kết hợp Lazimidin.

Trong trường hợp cần hiệu chỉnh liều, nên cho bệnh nhân sử dụng thuốc đơn thành phần lamivudin/zidovudin.

Nên tránh sử dụng kết hợp stavudin và zidovudin.

10
11
12
13
14
15

Nhiễm trùng cơ hội: Bệnh nhân sử dụng Lazimidin hoặc bất kỳ liệu pháp kháng virus có thể tiếp tục gặp các bệnh nhiễm trùng cơ hội và các biến chứng khác từ nhiễm HIV. Vì vậy cần duy trì theo dõi bệnh nhân sát sao trong quá trình điều trị nhiễm HIV.

Phản ứng có hại trên hệ máu: Thiếu máu, giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu (thường là thứ phát sau giảm bạch cầu trung tính) có thể xuất hiện ở bệnh nhân sử dụng zidovudin. Các phản ứng có hại này xảy ra càng thường xuyên Liều zidovudin càng cao (1200-1500 mg/ngày), bệnh nhân lần đầu điều trị có dự trữ tủy xương kém, là các yếu tố khiến các phản ứng có hại trên hệ máu xảy ra thường xuyên hơn, đặc biệt ở bệnh nhân nhiễm HIV có tiến triển. Cần theo dõi sát sao các chỉ số huyết học trong quá trình điều trị. Nên lưu ý rằng các phản ứng có hại này thường xuất hiện sau 4 đến 6 tuần điều trị. Với bệnh nhân nhiễm HIV có tiến triển, các xét nghiệm máu được khuyến cáo thực hiện tối thiểu mỗi 2 tuần trong 3 tháng đầu điều trị và hàng tháng sau đó.

Ở bệnh nhân nhiễm HIV giai đoạn sớm, phản ứng có hại trên hệ máu không xảy ra thường xuyên. Tùy vào thể trạng chung của bệnh nhân, các xét nghiệm máu có thể được tiến hành mỗi 1 đến 3 tháng. Bệnh nhân có dự trữ tủy xương kém với chỉ số hemoglobin $< 9 \text{ g/dl}$ ($5,59 \text{ mmol/l}$) hoặc số lượng bạch cầu trung tính $< 1,0 \times 10^9/l$, bị thiếu máu nặng hoặc ức chế tủy xương, có thể cần giảm liều zidovudin, vì vậy nên sử dụng thuốc đơn thành phần lamivudin/zidovudin.

Viêm tụy: Viêm tụy hiếm khi xảy ra khi điều trị với lamivudin/zidovudin, nhưng không rõ do thuốc điều trị hay hậu quả của nhiễm HIV. Nếu xuất hiện triệu chứng lâm sàng hay xét nghiệm bất thường liên quan đến viêm tụy, bệnh nhân nên ngưng sử dụng Lazimidin ngay lập tức.

Nhiễm toan lactic: Đã có báo cáo về nhiễm toan lactic liên quan đến gan to và gan nhiễm mỡ khi sử dụng zidovudin. Các triệu chứng sớm (tăng lactat máu có triệu chứng) bao gồm triệu chứng tiêu hóa nhẹ (nôn, buồn nôn, đau bụng), mệt mỏi, chán ăn, giảm cân, triệu chứng hô hấp (thở nhanh và/hoặc sâu) hoặc triệu chứng thần kinh (giảm điều vận).

Nhiễm toan lactic thường xuất hiện sau một vài tháng bắt đầu điều trị, dẫn tới tỷ lệ tử vong cao, có liên quan đến viêm tụy, suy gan và suy thận.

Nếu có triệu chứng tăng lactat máu và nhiễm toan lactic/chuyển hóa, gan to tiến triển, hoặc tăng nhanh aminotransferase, nên ngưng sử dụng zidovudin.

Cần thận trọng khi sử dụng zidovudin cho bệnh nhân (nhất là phụ nữ béo phì) mắc chứng gan to, viêm gan hoặc các yếu tố nguy cơ khác do bệnh gan và gan nhiễm mỡ (bao gồm cả các thuốc khác và rượu). Bệnh nhân mắc đồng thời viêm gan C và được điều trị với alpha interferon có thể gặp nguy cơ cao.

Rối loạn chức năng ty thể ở bệnh nhân phơi nhiễm HIV từ mẹ trong quá trình mang thai: Các chất tương tự nucleosid và nucleotid, nhất là stavudin, didanosin và zidovudin, có thể ảnh hưởng đến chức năng ty thể ở nhiều mức độ. Phản ứng có hại chính được báo cáo là bệnh về máu (thiếu máu, giảm bạch cầu trung tính) và bệnh chuyển hóa (tăng lactat máu, tăng lipase máu), thường diễn ra trong thời gian ngắn. Một số bệnh thần kinh khởi phát muộn hơn và hiếm gặp là tăng trương lực cơ, co giật, hành vi bất thường, không rõ diễn ra trong thời gian ngắn hay biểu hiện kéo dài. Những rối loạn này không ảnh hưởng đến khuyến cáo của quốc gia về sử dụng thuốc kháng virus cho phụ nữ đang mang thai để tránh nguy cơ lây truyền chéo HIV.

Teo mỡ: Điều trị với zidovudin có thể gây teo mỡ dưới da liên quan đến độc tính ty thể. Nguy cơ và mức độ nghiêm trọng của teo mỡ liên quan đến phơi nhiễm tích lũy. Tình trạng teo mỡ, thường gặp trên mặt, các chi và mông, có thể không được đảo ngược khi thay thế zidovudin bằng liệu pháp điều trị khác. Tuy vậy, bệnh nhân cần được đánh giá thường xuyên về tình trạng teo mỡ và nên thay đổi liệu pháp điều trị khi có dấu hiệu nghi ngờ xuất hiện.

Chỉ số cân nặng và chuyển hóa: Tăng cân, tăng lipid và glucose máu có thể xuất hiện khi sử dụng thuốc kháng virus. Bệnh lipid nên được kiểm soát thích hợp.

Hội chứng kích hoạt miễn dịch: Ở bệnh nhân nhiễm HIV với suy giảm miễn dịch nặng, khi sử dụng liệu pháp kháng virus kết hợp (CART), phản ứng viêm không triệu chứng hoặc mầm bệnh cơ hội có thể phát triển và dẫn đến các tình trạng lâm sàng nghiêm trọng. Điển hình, các phản ứng này có thể xuất hiện chỉ sau một vài tuần hoặc tháng bắt đầu điều trị bằng CART, như viêm võng mạc do cytomegalovirus, nhiễm trùng mycobacterium, viêm phổi do *Pneumocystis jirovecii*. Mỗi triệu chứng nhiễm trùng cần được đánh giá và thiệp khi cần thiết. Bệnh tự miễn (như bệnh Grave, viêm gan tự miễn) có thể xuất hiện, tuy nhiên thời điểm khởi phát không cố định và có thể là nhiều tháng sau khi bắt đầu điều trị.

Bệnh gan: Nếu lamivudin được sử dụng đồng thời trong điều trị HIV và HBV, cần lưu ý thêm thông tin liên quan đến sử dụng lamivudin trong điều trị HBV. An toàn và hiệu quả của zidovudin trên bệnh nhân mắc bệnh gan chưa được thiết lập.

Liệu pháp kháng virus kết hợp gây tăng nguy cơ các phản ứng có hại trên gan, thậm chí dẫn đến tử vong, khi sử dụng cho bệnh nhân mắc viêm gan B hoặc C mạn tính.

Nếu ngưng sử dụng Lazimidin ở bệnh nhân mắc đồng thời viêm gan B virus, khuyến cáo theo dõi định kỳ chức năng gan và marker sao chép HBV trong 4 tháng, bởi ngưng dùng lamivudin có thể làm trầm trọng thêm bệnh viêm gan cấp tính.

Liệu pháp kháng virus kết hợp có thể tăng tần suất bất thường chức năng gan ở bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan, bao gồm cả viêm gan mạn tính. Bệnh nhân cần được theo dõi sát sao và ngừng dùng thuốc nếu có biểu hiện bệnh gan nặng hơn.

Bệnh nhân mắc đồng thời viêm gan C virus: Khuyến cáo không sử dụng đồng thời ribavirin với zidovudin do tăng nguy cơ thiếu máu.

Hoại tử xương: Mặc dù bệnh sinh bao gồm nhiều yếu tố nguy cơ (bao gồm sử dụng corticosteroid, rượu, suy giảm miễn dịch nặng, chỉ số cơ thể cao), các trường hợp hoại tử xương đã được báo cáo đặc biệt ở những bệnh nhân nhiễm HIV có tiến triển và/hoặc phơi nhiễm lâu dài với CART. Bệnh nhân nên đến gặp bác sĩ nếu có dấu hiệu như đau khớp, cứng khớp hoặc khó di chuyển.

Không nên sử dụng kết hợp Lazimidin với các thuốc khác có chứa lamivudin hoặc emtricitabin.

Không khuyến cáo sử dụng kết hợp lamivudin với cladribin.

Virus HIV có thể lây nhiễm qua đường máu và đường quan hệ tình dục. Bệnh nhân vẫn có thể truyền virus HIV cho người khác khi đang sử dụng thuốc này (mặc dù nguy cơ lây nhiễm sẽ giảm đi khi liệu pháp điều trị có hiệu quả. Hỏi bác sĩ để biết về những biện pháp phòng ngừa cần thiết để tránh lây nhiễm HIV cho người khác.

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

Thời kỳ mang thai:

Sử dụng zidovudin cho phụ nữ mang thai và trẻ sơ sinh làm giảm thiểu tỉ lệ truyền nhiễm HIV từ mẹ sang con. Rất nhiều dữ liệu về phụ nữ có thai sử dụng lamivudin hoặc zidovudin cho thấy không xuất hiện độc tính gây quái thai.

Lamivudin/zidovudin có thể ức chế sao chép ADN tế bào và zidovudin thể hiện độc tính gây ung thư qua nhau thai trong một nghiên cứu trên động vật, tuy nhiên chưa có liên hệ lâm sàng chứng minh.

Phụ nữ mắc đồng thời viêm gan, sử dụng thuốc chứa lamivudin và sau đó mang thai, cần lưu ý về khả năng tái mắc viêm gan khi ngưng dùng lamivudin.

Rối loạn ty thể: các chất tương tự nucleosid và nucleotid gây hại ty thể ở nhiều mức độ trên *in vitro* và *in vivo*. Đã có báo cáo về trường hợp rối loạn chức năng ty thể ở trẻ sơ sinh âm tính với HIV có phơi nhiễm với thuốc tương tự nucleosid trong thời kì bào thai và/hoặc sau sinh.

Thời kỳ cho con bú:

Lamivudin và zidovudin đều được bài tiết vào sữa mẹ với nồng độ tương đương nồng độ của chúng trong huyết thanh mẹ.

Dựa trên 200 trường hợp mẹ con được điều trị HIV, nồng độ lamivudin huyết thanh của trẻ sơ sinh được cho bú mẹ rất thấp (< 4% nồng độ lamivudin trong huyết thanh mẹ) và giảm dần đến khi không xác định được khi trẻ được 24 tuần tuổi. Không có dữ liệu lâm sàng về an toàn của lamivudin khi sử dụng cho trẻ em dưới 3 tháng tuổi.

Sau khi sử dụng liều đơn 200mg zidovudin cho phụ nữ nhiễm HIV, nồng độ zidovudin trung bình trong huyết thanh và trong sữa mẹ tương đương nhau.

Khuyến cáo phụ nữ có HIV dương tính không cho con bú vì HIV có thể truyền từ mẹ sang con qua đường sữa mẹ.

Khả năng sinh sản:

Không có bằng chứng về ảnh hưởng của lamivudin và zidovudin trên khả năng sinh sản của chuột đực và chuột cái. Không có dữ liệu về ảnh hưởng của thuốc trên khả năng sinh sản của người.

Ở nam giới, zidovudin không ảnh hưởng lên số lượng, hình thái và tỉ lệ chết của tinh trùng.

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

Không có nghiên cứu về ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc.

11. Tương tác, tương kỵ của thuốc:

Zidovudin được chuyển hóa bậc I bởi men UGT; sử dụng cùng với các thuốc ức chế hay hoạt hóa men UGT có thể ảnh hưởng đến phơi nhiễm zidovudin. Lamivudin được đào thải qua thận. Bài tiết chủ động lamivudin trong nước tiểu được thực hiện qua trung gian chất vận chuyển cation hữu cơ (OCTs); sử dụng đồng thời lamivudin với thuốc ức chế OCT hoặc thuốc gây độc trên thận có thể gây tăng phơi nhiễm lamivudin.

Lamivudin và zidovudin không được chuyển hóa đáng kể bởi cytochrom P₄₅₀ (như CYP 3A4, CYP 2C9, hoặc CYP 2D6), cũng không ức chế hay hoạt hóa hệ men này. Vì vậy, Lazimudin ít tương tác với các thuốc kháng virus ức chế protease, non-nucleosid và các thuốc khác chuyển hóa chủ yếu bởi cytochrom P₄₅₀.

Các nghiên cứu về tương tác thuốc được thực hiện trên người trưởng thành và thể hiện ở bảng sau:

Thuốc phân loại theo nhóm điều trị	Tương tác Thay đổi trung bình (%) (Cơ chế nếu có)	Khuyến cáo trong sử dụng
THUỐC KHÁNG VIRUS		
Didanosin/Lamivudin	Chưa nghiên cứu	Không cần chỉnh liều
Didanosin/Zidovudin	Chưa nghiên cứu	
Stavudin/Lamivudin	Chưa nghiên cứu	Tránh sử dụng kết hợp
Stavudin/Zidovudin	Hoạt tính kháng HIV đối kháng invitro giữa stavudin và zidovudin có thể giảm hiệu quả của cả 2 thuốc	
Thuốc chống nhiễm trùng		

Atovaquon/Lamivudin	Chưa nghiên cứu	Dữ liệu hạn chế, không có bằng chứng lâm sàng
Atovaquon/Zidovudin (750 mg x 2 lần mỗi ngày cùng thức ăn / 200 mg x 3 lần mỗi ngày)	Zidovudin AUC ↑33% Atovaquon AUC ↔	
Clarithromycin/Lamivudin	Chưa nghiên cứu	Nên uống Lazimidin và clarithromycin cách nhau ít nhất 2h
Clarithromycin/Zidovudin (500 mg x 2 lần mỗi ngày / 100 mg mỗi 4h)	Zidovudine AUC ↓12%	
Trimethoprim/sulfamethoxazol (Co-trimoxazol)/Lamivudin (160 mg/800 mg x 1 lần mỗi ngày x 5 ngày / 300 mg liều duy nhất)	Lamivudin: AUC ↑40% Trimethoprim: AUC ↔ Sulfamethoxazol: AUC ↔ (ức chế chất vận chuyển cation hữu cơ)	Không cần chỉnh liều Lazimidin, trừ trường hợp bệnh nhân suy thận. Khi sử dụng đồng thời với co-trimoxazol, bệnh nhân nên được theo dõi lâm sàng. Liều cao co-trimoxazol trong điều trị viêm phổi <i>Pneumocystis jirovecii</i> và toxoplasma chưa được nghiên cứu và nên tránh dùng.
Trimethoprim/sulfamethoxazol (Co-trimoxazol)/Zidovudin	Chưa nghiên cứu	
Thuốc kháng nấm		
Fluconazol/Lamivudin	Chưa nghiên cứu	Dữ liệu hạn chế, không có bằng chứng lâm sàng. Theo dõi độc tính của zidovudin.
Fluconazol/Zidovudin (400 mg x 1 lần mỗi ngày / 200 mg x 3 lần mỗi ngày)	Zidovudin AUC ↑74% (ức chế UGT)	
Thuốc chống mycobacteria		
Rifampicin/Lamivudin	Chưa nghiên cứu	Không đủ dữ liệu để khuyến cáo chỉnh liều
Rifampicin/Zidovudin (600 mg x 1 lần mỗi ngày / 200 mg x 3 lần mỗi ngày)	Zidovudin AUC ↓48% (hoạt hóa UGT)	
Thuốc chống co giật		

Phenobarbital/Lamivudin	Chưa nghiên cứu	Không đủ dữ liệu để khuyến cáo chỉnh liều
Phenobarbital/Zidovudin	Chưa nghiên cứu. Nguy cơ giảm nhẹ nồng độ zidovudin huyết tương do hoạt hóa UGT	
Phenytoin/Lamivudin	Chưa nghiên cứu	
Phenytoin/Zidovudin	Phenytoin AUC ↑↓	Kiểm soát nồng độ phenytoin
Acid valproic/Lamivudin	Chưa nghiên cứu	Dữ liệu hạn chế, không có bằng chứng lâm sàng. Theo dõi độc tính của zidovudin.
Acid valproic/Zidovudin (250 mg hoặc 500 mg x 3 lần mỗi ngày / 100 mg x 3 lần mỗi ngày)	Zidovudin AUC ↑80% (ức chế UGT)	
Thuốc kháng histamin (Đối kháng thụ thể histamin H1)		
Ranitidin/Lamivudin	Chưa nghiên cứu. Nguy cơ giảm nhẹ nồng độ zidovudin huyết tương do hoạt hóa UGT	Không cần chỉnh liều
Ranitidin/Zidovudin	Chưa nghiên cứu	
Cimetidin/Lamivudin	Chưa nghiên cứu. Tương tác trên lâm sàng không rõ ràng. Cimetidin được đào thải một phần qua hệ vận chuyển cation hữu cơ	Không cần chỉnh liều
Cimetidin/Zidovudin	Chưa nghiên cứu	
Độc tế bào		
Cladribin/Lamivudin	Chưa nghiên cứu. Trên <i>in vitro</i> , lamivudin ức chế phosphoryl hóa nội bào của cladribin dẫn đến tăng nguy cơ mất hiệu lực của cladribin. Một số phát hiện trên lâm sàng hỗ trợ giả thuyết về tương tác giữa lamivudin và cladribin.	Khuyến cáo không dùng đồng thời lamivudin và cladribin.

Opioid		
Methadon/Lamivudin	Chưa nghiên cứu	Dữ liệu hạn chế, không có bằng chứng lâm sàng.
Methadon/Zidovudin (30-90 mg x 1 lần mỗi ngày / 200 mg mỗi 4h)	Zidovudin AUC ↑43% Methadon AUC ↔	Theo dõi độc tính của zidovudin. Không cần hiệu chỉnh liều methadon trong hầu hết các trường hợp
Thuốc tăng thải acid uric qua nước tiểu		
Probenecid/Lamivudin	Chưa nghiên cứu	Dữ liệu hạn chế, không có bằng chứng lâm sàng.
Probenecid/Zidovudin (500 mg x 4 lần mỗi ngày / 2mg/kg x 3 lần mỗi ngày)	Zidovudin AUC ↑106% (ức chế UGT)	Theo dõi độc tính của zidovudin.
Hỗn hợp		
Dung dịch sorbitol (3,2g, 10,2g, 13,4g)/Lamivudin	Liều duy nhất đường uống lamivudin 300mg Lamivudin: AUC ↓ 14%; 32%; 36% Cmax ↓ 28%; 52%, 55%	Nếu có thể, hạn chế sử dụng đồng thời lâu dài Lamivudin với chế phẩm chứa sorbitol hoặc các polyalcol có hoạt tính thẩm thấu hoặc các alcol monosaccarid (như xylitol, mannitol, lactitol, maltitol). Thường xuyên kiểm soát lượng HIV-1 nếu phải sử dụng đồng thời lâu dài.

Trong đó: ↓ = giảm, ↑ = tăng, ↔ = thay đổi không đáng kể, AUC = diện tích dưới đường cong nồng độ - thời gian, Cmax = nồng độ tối đa.

Thiếu máu trầm trọng do ribavirin đã được báo cáo khi điều trị HIV với zidovudin mặc dù chưa xác định rõ cơ chế chính xác. Khuyến cáo không sử dụng đồng thời ribavirin với zidovudin.

Sử dụng đồng thời, đặc biệt trong liệu pháp điều trị cấp tính, với thuốc gây độc thận hoặc gây suy tủy (như pentamidin, dapson, pyrimethamin, co-trimoxazol, amphotericin, flucytosin, ganciclovir, interferon, vincristin, vinblastin, và doxorubicin) có thể tăng nguy cơ gặp phản ứng có hại với zidovudin. Nếu phải sử dụng đồng thời Lamizidin với các thuốc kể trên, cần

theo dõi thận trọng chức năng thận và các chỉ số huyết học và, nếu cần thiết, giảm liều của thuốc.

12. Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Tác dụng không mong muốn của Lazimidin là các tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc đơn thành phần lamivudin/zidovudin, không có bằng chứng cho thấy có tác dụng phụ thêm vào khi sử dụng đồng thời lamivudin và zidovudin.

Trường hợp nhiễm toan lactic, đôi khi dẫn đến tử vong, thường liên quan đến gan to và gan nhiễm mỡ nặng, đã được báo cáo khi sử dụng zidovudin.

Điều trị với zidovudin liên quan tới teo mỡ dưới da, thường xảy ra ở mặt, các chi và mông. Bệnh nhân sử dụng Lazimidin nên được theo dõi về các dấu hiệu giảm lipid, trường hợp nghi ngờ gặp phản ứng có hại, nên ngưng sử dụng thuốc.

Cân nặng, lipid máu và glucose máu có thể tăng trong quá trình điều trị nhiễm virus.

Bệnh nhân nhiễm HIV có suy giảm miễn dịch nặng ở thời điểm bắt đầu điều trị với CART, phản ứng viêm không triệu chứng hoặc nhiễm trùng cơ hội có thể tăng lên. Các bệnh tự miễn (như bệnh Grave, viêm gan tự miễn) đã được báo cáo, tuy nhiên, thời điểm khởi phát không cố định và có thể xuất hiện sau nhiều tháng điều trị.

Các trường hợp hoại tử tủy xương đã được báo cáo, đặc biệt ở bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ, nhiễm HIV có tiến triển hoặc phơi nhiễm trong thời gian dài với CART.

Tần suất gặp tác dụng không mong muốn ước tính được xếp theo quy ước sau: rất phổ biến ($\geq 1/10$); phổ biến ($\geq 1/100$, $< 1/10$); không phổ biến ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); hiếm ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); rất hiếm ($\leq 1/10.000$).

Lamivudin:

Máu và bạch huyết

Không phổ biến: giảm bạch cầu trung tính và thiếu máu, giảm tiểu cầu

Rất hiếm: bất sản hồng cầu đơn thuần

Dinh dưỡng và chuyển hóa

Rất hiếm: nhiễm toan lactic

Thần kinh

Phổ biến: đau đầu, mất ngủ

Rất hiếm: bệnh thần kinh ngoại biên (hoặc dị cảm)

Hô hấp, ngực và trung thất

Phổ biến: ho, triệu chứng đường thở

Dạ dày-ruột

Phổ biến: nôn, buồn nôn, đau bụng, co thắt, tiêu chảy

Hiếm: viêm tụy, tăng amylase huyết thanh

Gan-mật

Không phổ biến: tăng men gan trong thời gian ngắn (AST, ALT)

Hiếm: viêm gan

Da và mô dưới da

Phổ biến: ban da, rụng lông

Hiếm: phù mạch

Cơ xương và mô liên kết

Phổ biến: đau khớp, bệnh cơ

Hiếm: tiêu cơ vân

Tổng thể

Phổ biến: mệt mỏi, sốt

Zidovudin:

Các phản ứng có hại nghiêm trọng nhất bao gồm thiếu máu (có thể cần truyền máu), giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu. Tần suất của các phản ứng có hại này càng cao khi liều dùng càng cao (1200-1500 mg/ngày) và ở bệnh nhân nhiễm HIV có tiến triển (nhất là khi bệnh nhân có dự trữ tủy xương kém), và ở bệnh nhân có số lượng tế bào CD4 < 100/mm³.

Nguy cơ giảm bạch cầu trung tính tăng lên ở những bệnh nhân có số lượng bạch cầu trung tính, nồng độ hemoglobin và nồng độ vitamin B12 trong huyết thanh thấp ở thời điểm bắt đầu điều trị với zidovudin.

Máu và bạch huyết

Phổ biến: giảm bạch cầu trung tính và giảm bạch cầu, thiếu máu

Không phổ biến: giảm tiểu cầu, giảm các dòng tế bào máu ngoại vi (với giảm tế bào tủy)

Hiếm: bất sản hồng cầu đơn thuần

Rất hiếm: thiếu máu bất sản

Dinh dưỡng và chuyển hóa

Rất hiếm: nhiễm toan lactic (không thiếu oxy), chán ăn

Tâm thần

Phổ biến: căng thẳng, trầm cảm

Thần kinh

Rất phổ biến: đau đầu

Phổ biến: chóng mặt

Hiếm: mất ngủ, dị cảm, khó ngủ, mất nhạy bén, co giật

Tim

Hiếm: bệnh cơ tim

Hô hấp, ngực và trung thất

Không phổ biến: khó thở

Hiếm: ho

Dạ dày-ruột

Rất phổ biến: buồn nôn

Phổ biến: nôn, đau bụng, tiêu chảy

Không phổ biến: đầy bụng

Hiếm: thay đổi vị giác, rối loạn dạ dày, viêm tụy

Gan-mật

Phổ biến: tăng men gan và bilirubin

Hiếm: bệnh gan như gan to, gan nhiễm mỡ nặng

Dạ và mô dưới da

Không phổ biến: ban da, hồng ban

Hiếm: mề đay, đồ mờ hôi

Cơ xương và mô liên kết

Phổ biến: đau cơ

Không phổ biến: bệnh cơ

Thân và tiết niệu

Hiếm: đi tiểu thường xuyên

Sinh sản

Hiếm: ngực to ở đàn ông

Tổng thể

Phổ biến: khó ở

Không phổ biến: sốt, đau, suy nhược

Hiếm: ớn lạnh, đau ngực, hội chứng giả cúm

Hướng dẫn xử trí ADR

Nếu thấy thiếu máu và/hoặc giảm bạch cầu trung tính, phải ngừng thuốc hoặc điều chỉnh liều.

Nếu thiếu máu nhiều, có thể phải truyền máu.

Phải ngừng thuốc khi thấy nồng độ transaminase tăng nhanh trong huyết thanh, gan to dần.

Phải theo dõi tình trạng khó thở, thở nhanh không do thiếu oxy huyết để phát hiện nhiễm acid lactic. Nếu có nhiễm acid lactic, phải ngừng thuốc. Phải theo dõi đau cơ để phân biệt bệnh cơ do thuốc hay do bệnh HIV để tiếp tục hay ngừng dùng thuốc.

Phải ngừng thuốc ngay nếu có những dấu hiệu lâm sàng, triệu chứng, hoặc kết quả xét nghiệm cho thấy có thể xảy ra viêm tụy.

13. Quá liều và cách xử trí:

Không có nhiều dữ liệu về quá liều chế phẩm kết hợp lamivudin và zidovudin. Không xác định được triệu chứng đặc hiệu do quá liều cấp tính zidovudin/lamivudin, không có trường hợp tử vong và tất cả bệnh nhân dùng quá liều đều hồi phục.

Khi xảy ra quá liều, cần theo dõi độc tính và thực hiện các biện pháp hỗ trợ tiêu chuẩn. Có thể áp dụng thẩm tách máu để điều trị quá liều lamivudin, tuy nhiên phương pháp này chưa được nghiên cứu. Thẩm tách máu và thẩm tách màng bụng có vẻ thể hiện hiệu quả thấp trong thải trừ zidovudin nhưng lại làm tăng thải trừ chất chuyển hóa glucuronid.

14. Đặc tính dược lực học:

Các đặc tính dược lực học

Nhóm thuốc: Kháng virus HIV, dạng phối hợp.

Mã ATC: J05AR01

Lamivudin và zidovudin là các chất tương tự nucleosid có hoạt tính chống lại HIV. Ngoài ra, lamivudin còn có hoạt tính chống lại virus viêm gan B (HBV). Lamivudin và zidovudin chuyển hóa nội bào thành dạng có hoạt tính (lamivudin 5'-triphosphat (TP) và zidovudin 5'-TP). Những dẫn chất này có cấu trúc tương tự với cơ chất thông thường của enzym phiên mã ngược của virus (deoxycytidin triphosphat và thymidin triphosphat) nên cạnh tranh và chiếm lấy enzym này, sau đó sát nhập vào chuỗi DNA của virus và làm quá trình tổng DNA (phiên mã ngược) bị kết thúc sớm do làm cản trở các mối liên kết 5' vào 3' phosphodiester. Ngoài ra zidovudin mono phosphat ức chế cạnh tranh dTMP kinase, làm giảm tạo thành thymidin triphosphat. Do đó thuốc làm giảm nồng độ cơ chất tự nhiên của enzym phiên mã ngược, tạo thuận lợi để zidovudin gắn vào enzym này. Lamivudin-TP và zidovudin-TP có tác dụng ức chế chọn lọc quá trình sao chép HIV-1 và HIV-2 trên *in vitro*; lamivudin còn có tác dụng chống lại HIV kháng zidovudin trên lâm sàng. Trên *in vitro*, chưa thấy xuất hiện chủng HIV đề kháng lại khi sử dụng kết hợp lamivudin và các thuốc kháng virus khác (abacavir, didanosin và nevirapin), cũng như khi kết hợp zidovudin với các thuốc kháng virus khác (abacavir, didanosin và interferon-alpha).

HIV-1 kháng lamivudin nhờ cơ chế thay đổi amino acid M184V gần với vị trí hoạt động của enzym phiên mã ngược (RT). Đột biến này phát sinh trên cả *in vitro* và trên bệnh nhân bị nhiễm HIV-1 được điều trị với lamivudin. Đột biến M184V làm giảm rõ rệt tính nhạy cảm với lamivudin cũng như làm giảm khả năng sao chép của virus trên *in vitro*. Các nghiên cứu *in vitro* chỉ ra rằng các chủng virus phân lập kháng zidovudin có thể trở nên nhạy cảm với zidovudin khi chúng đồng thời phát triển tính đề kháng với lamivudin. Tuy nhiên, phát hiện này vẫn chưa được xác định rõ trên lâm sàng.

Dữ liệu *in vitro* thể hiện rằng việc tiếp tục sử dụng lamivudin trong phác đồ dùng thuốc kháng retrovirus, mặc dù có sự xuất hiện của đột biến M184V, vẫn để lại tác dụng kháng virus (nhờ

khả năng làm giảm hiệu quả tính tương thích của virus). Thực tế, bằng chứng về lâm sàng còn hạn chế, và trong bất kỳ trường hợp nào, khởi đầu điều trị bằng các thuốc NRTI nhạy cảm vẫn nên được ưu tiên hơn việc duy trì liệu pháp điều trị với lamivudin. Duy trì liệu pháp lamivudin bất chấp sự xuất hiện của đột biến M184V chỉ nên được xem xét trong trường hợp không có các thuốc NRTI nhạy cảm khác.

Kháng chéo do đột biến M184V ở enzym phiên mã ngược bị hạn chế trong nhóm các thuốc ức chế virus dạng nucleosid. Zidovudin và stavudin vẫn duy trì hoạt tính kháng retrovirus trên chủng HIV-1 kháng lại lamivudin. Abacavir duy trì hoạt tính kháng retrovirus trên chủng HIV-1 kháng lại lamivudin chỉ do đột biến M184V. Đột biến M184V RT làm giảm khoảng 4 lần tính nhạy cảm với didanosin, ý nghĩa lâm sàng của phát hiện này vẫn chưa được biết đến. Thử nghiệm tính nhạy cảm *in vitro* vẫn chưa được chuẩn hóa và kết quả có thể thay đổi tùy theo phương pháp đánh giá.

Trên *in vitro*, lamivudin thể hiện độc tính thấp trên bạch cầu lympho ngoại biên, đại thực bào và các tế bào gốc tủy xương. Sự đề kháng với các chất tương tự thymidin (trong đó có zidovudin) được đặc trưng và tạo thành thông qua sự tích lũy đột biến từng phần lên đến 6 vị trí riêng biệt tại các codon 41, 67, 70, 210, 215 và 219 trên enzym phiên mã ngược của virus HIV. Virus kháng lại các chất tương tự thymidin thông qua sự kết hợp 2 đột biến ở 2 codon 41 và 215 hoặc tích lũy ít nhất 4 trong 6 đột biến kể trên. Những đột biến này nếu xảy ra đơn lẻ sẽ không gây ra kháng chéo ở mức cao với các nucleosid khác, vì vậy sẽ cho phép điều trị thay thế bằng các thuốc ức chế enzym phiên mã ngược khác.

Hai mô hình đột biến đa kháng thuốc bao gồm đột biến trên enzym phiên mã ngược tại codon 62, 75, 77, 116, 151 và đột biến T69S kết hợp với 6 cặp base chèn vào cùng vị trí, dẫn đến virus đề kháng lại với AZT cũng như các thuốc NRTI khác. Mỗi mô hình đột biến này sẽ làm hạn chế nghiêm trọng việc lựa chọn các liệu pháp điều trị trong tương lai.

Kinh nghiệm lâm sàng

Trong các thử nghiệm lâm sàng, kết hợp lamivudin với zidovudin đã được chứng minh là làm giảm số lượng virus HIV tuýp 1 và làm tăng số lượng tế bào CD4. Dữ liệu lâm sàng cũng chỉ ra rằng sử dụng kết hợp lamivudin và zidovudin làm giảm đáng kể nguy cơ tiến triển bệnh và nguy cơ tử vong.

Lamivudin và zidovudin đã được sử dụng phổ biến như một thành phần của liệu pháp điều trị kết hợp với các thuốc kháng retrovirus cùng nhóm (NRTI) hoặc khác nhóm (PI, các chất ức chế enzym phiên mã ngược non- nucleosid).

Liệu pháp sử dụng kết hợp các thuốc kháng retrovirus có chứa lamivudin đã được chứng minh là có hiệu quả trên những bệnh nhân chưa từng sử dụng thuốc kháng retrovirus cũng như ở những bệnh nhân có virus mang đột biến M184V.

Bằng chứng từ các nghiên cứu lâm sàng cho thấy lamivudin kết hợp với zidovudin làm chậm sự xuất hiện các chủng kháng lại zidovudin ở những bệnh nhân không sử dụng liệu pháp kháng retrovirus trước đó. Lamivudin và zidovudin cũng làm chậm sự xuất hiện của những chủng đột biến nhóm TAM (Thymidine Analog Mutations – các đột biến tương tự Thymidin) kháng lại zidovudin và stavudin, trên những bệnh nhân có hoặc không sử dụng đồng thời các liệu pháp kháng retrovirus và những bệnh nhân đã xuất hiện chủng virus đột biến M184V.

Mối liên hệ giữa độ nhạy trên *in vitro* của HIV với lamivudin, zidovudin và đáp ứng lâm sàng đối với các liệu pháp có sử dụng lamivudin/zidovudin vẫn đang được nghiên cứu thêm.

Lamivudin chưa được nghiên cứu cụ thể ở bệnh nhân đồng thời nhiễm cả virus HIV và HBV.

15. Đặc tính dược động học:

Hấp thu

Lamivudin và zidovudin đều hấp thu tốt qua đường tiêu hóa. Sinh khả dụng đường uống ở người lớn của lamivudin khoảng 80–85% và zidovudin khoảng 60–70%.

Trên những người tình nguyện khỏe mạnh, sau khi sử dụng 1 liều duy nhất thuốc kết hợp lamivudin 150mg và zidovudin 300 mg, trung bình C_{max} (CV) của lamivudin và zidovudin lần lượt là 1,6 µg/ml (32%) và 2,0 µg/ml (40%), với AUC tương ứng là 6,1 µg.h/ml (20%) và 2,4 µg.h/ml (29%). Trung bình t_{max} (trong khoảng) của lamivudin và zidovudin lần lượt là 0,75 (0,5 – 2,0) giờ và 0,5 (0,25 – 0,5) giờ. Mức độ hấp thu (AUC_{∞}) của lamivudin, zidovudin và nửa đời thuốc ước tính không bị ảnh hưởng bởi thức ăn, mặc dù tỉ lệ hấp thu (C_{max} , t_{max}) có thể bị chậm lại so với khi uống lúc đói. Vì vậy, thuốc có thể được sử dụng khi có hoặc không có thức ăn.

Việc nghiền nhỏ viên nén và sử dụng với thức ăn và đồ uống sẽ không ảnh hưởng đến chất lượng của thuốc và không làm thay đổi hiệu quả điều trị lâm sàng (kết luận này dựa trên các dữ liệu hóa sinh và dược động học giả định rằng bệnh nhân nghiền nát viên và uống ngay hết cả viên).

Phân bố

Các nghiên cứu tiêm tĩnh mạch cho thấy rằng thể tích phân bố của lamivudin và zidovudin lần lượt là 1,3 và 1,6 l/kg. Lamivudin thể hiện dược động học tuyến tính trong khoảng điều trị và một lượng nhỏ liên kết với protein huyết tương (< 36% albumin huyết thanh trên *in vitro*). Zidovudin có tỷ lệ liên kết với protein huyết tương từ 34 – 38%. Không dự đoán được sự tương tác liên quan đến cạnh tranh gắn với protein huyết tương.

Lamivudin và zidovudin có thể xâm nhập vào hệ thần kinh trung ương (CNS) và vào được dịch não tủy (CFS). Tỷ lệ trung bình về nồng độ lamivudin và zidovudin CFS/huyết thanh sau khi uống thuốc 2 – 4 giờ xấp xỉ 0,12 và 0,5. Lượng thực tế lamivudin xâm nhập vào CNS và mối liên quan với hiệu quả lâm sàng đều chưa được làm rõ.

Chuyển hóa

Lamivudin ít bị chuyển hóa và thải trừ chủ yếu qua thận. Khả năng tương tác giữa lamivudin và chất chuyển hóa của nó là rất thấp do sự chuyển hóa qua gan ở mức độ nhỏ (5 – 10%) và tỷ lệ liên kết với protein huyết tương thấp.

Chất chuyển hóa chính của zidovudin là 5'-glucuronid trong cả huyết tương và nước tiểu. Khoảng 50 – 80% liều dùng được thải trừ qua thận. 3'-amino-3'-deoxythymidin (AMT) là một chất chuyển hóa của zidovudin khi sử dụng zidovudin theo đường tiêm tĩnh mạch.

Thải trừ

Thời gian bán thải của lamivudin từ 5 – 7 giờ. Độ thanh thải toàn phần của lamivudin trung bình khoảng 0,32 l/h/kg. Lamivudin chủ yếu thải trừ qua thận (> 70%) thông qua hệ thống vận chuyển cation hữu cơ. Các nghiên cứu trên những bệnh nhân suy thận cho thấy rối loạn chức năng thận có ảnh hưởng đến quá trình thải trừ của lamivudin. Cần giảm liều ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin ≤ 50 ml/phút.

Các nghiên cứu tiêm tĩnh mạch zidovudin cho thấy thời gian bán thải của zidovudin trung bình khoảng 1,1 giờ với độ thanh thải toàn phần của nó là 1,6 l/h/kg. Độ thanh thải qua thận của zidovudin khoảng 0,34 l/h/kg. Zidovudin thải trừ ở thận qua cơ chế lọc cầu thận và bài tiết chủ động ở ống thận. Nồng độ zidovudin tăng ở những bệnh nhân suy thận có tiến triển.

Dược động học ở trẻ em: Ở trẻ em từ 5 – 6 tháng tuổi, đặc tính dược động học của zidovudin cũng tương tự như ở người lớn. Zidovudin được hấp thu tốt ở ruột và sinh khả dụng trung bình khoảng 65% (từ 60 – 74%) với tất cả các mức liều được nghiên cứu trên trẻ em và người trưởng thành. Sau khi sử dụng zidovudin với liều 120 mg (trong dung dịch)/m² diện tích cơ thể, $C_{ss_{max}}$ là 4,45 μ M. Còn khi sử dụng zidovudin 180 mg/m² diện tích cơ thể, $C_{ss_{max}}$ là 7,7 μ M (2,06 μ g/ml). Ở trẻ em, khi sử dụng zidovudin với liều 180 mg/m² x 4 lần/ngày, AUC trong 24 giờ là 40,0 h. μ M (10,7 h. μ g/ml), tương tự như khi dùng liều 200 mg/m² x 6 lần/ngày ở người lớn (40.7 h. μ M or 10.9 h. μ g/ml).

Dược động học zidovudin trong huyết tương đã được đánh giá trên 6 trẻ em nhiễm HIV từ 2 – 13 tuổi với mức liều 120 mg/m² x 3 lần/ngày và chuyển sang dùng liều 180 mg/m² x 2 lần/ngày. Kết quả cho thấy AUC 1 ngày và C_{max} của hai phác đồ trên là tương tự nhau.

Nhìn chung, dược động học của lamivudin ở trẻ em cũng tương tự như ở người lớn. Tuy nhiên sinh khả dụng tuyệt đối (55 – 65%) ở trẻ dưới 12 tuổi thì thấp hơn. Ngoài ra, độ thanh thải toàn phần ở trẻ em cao hơn ở người lớn và giảm dần theo độ tuổi. Ở trẻ 12 tuổi trở lên, độ thanh thải toàn phần tương tự như ở người trưởng thành. Do có sự khác biệt này, liều khuyến cáo ở trẻ em (trên 3 tháng tuổi và cân nặng dưới 30 kg) là 4 mg/kg x 2 lần/ngày. Với mức liều này AUC₀₋₁₂ trung bình 3,800 – 5,300 ng.h/ml. Những nghiên cứu gần đây cho thấy AUC 1 ngày

và C_{max} ở trẻ em dưới 6 tuổi có thể giảm khoảng 30% so với những nhóm tuổi khác. Tuy nhiên, các dữ liệu nghiên cứu hiện nay không chỉ ra lamivudin ít hiệu quả hơn ở nhóm tuổi này.

Dược động học ở phụ nữ mang thai: Dược động học của lamivudin và zidovudin trên phụ nữ mang thai cũng tương tự như ở phụ nữ không mang thai.

16. Quy cách đóng gói:

Hộp 6 vỉ x 10 viên nén bao phim, kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

17. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:

Điều kiện bảo quản: Trong bao bì kín, nơi khô, dưới 30°C.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất

Tiêu chuẩn chất lượng: Tiêu chuẩn cơ sở

18. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:

Công ty cổ phần Dược phẩm Trung ương I - Pharbaco

Trụ sở: 160 Tôn Đức Thắng - Hàng Bột - Đống Đa - Hà Nội

Điện thoại: 024- 38454561; 024- 38454562 Fax: 024-38237460

Sản xuất tại: Thạch Lỗi - Thanh Xuân - Sóc Sơn - Hà Nội

