

MẪU HỘP
VICTRON®
Lamivudin 100 mg

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 24 / 9 / 2012

DOMINIC
20-6-2007



R_x THUỐC BÁN THEO ĐƠN
ĐỂ XA TÂM TAY TRẺ EM
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Hộp 2 vỉ
x 14 viên nén bao phim

**Điều trị
viêm gan
siêu vi B**

Mỗi viên nén bao phim chứa 100 mg lamivudin

VICTRON®

VICTRON®

Hộp 2 vỉ x 14 viên nén bao phim

Thành phần: Mỗi viên nén bao phim chứa 100 mg lamivudin và (a) được bao, d; (b) cellulose, tinh bột, natri benzoat, L-HPC, magnesium stearat, và được bao phim.

Chỉ định, chống chỉ định và liều dùng:
Xem tờ hướng dẫn kèm theo trong hộp thuốc.

Bảo quản: Giữ nơi khô mát (< 30°C).

CÔNG TY CỔ PHẦN CÔNG NGHỆ SINH HỌC - DƯỢC PHẨM ICA
Lô 10, Đường số 5, KCN Việt Nam - Singapore,
Thuận An, Bình Dương, Việt Nam

Số SX (batch No.):
Ngày sản xuất (mfg):
Hạn dùng (exp):
Số đăng ký (regis):
Số đăng ký (regis):
Sân xuất theo TCDS (in house standard)



R_x PRESCRIPTION ONLY MEDICINE
KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN
Read the enclosed leaflet carefully before use

Box of 2 blisters
x 14 film-coated tablets

**Treatment
of chronic
hepatitis B**

Each film-coated tablet contains lamivudine 100 mg

VICTRON®

VICTRON®

Box of 2 blisters x 14 film-coated tablets

Composition: Each film-coated tablet contains lamivudine 100 mg and excipients, q.s. (microcrystalline cellulose, pregelatinized starch, L-HPC, magnesium stearate, film coating excipients).

Indications, contra-indications and dosage:
Read the enclosed leaflet.

Storage: Store in a dry and cool place (< 30°C).

ICA BIOTECHNOLOGICAL - PHARMACEUTICAL JSC
Lot 10, Street 5, Vietnam - Singapore Industrial Park,
Thuận An, Bình Dương, Vietnam.



MẪU VỈ
VICTRON
Lamivudin 100 mg



Số lô và hạn dùng sẽ được in hay dập nổi trên vỉ thuốc

BỘ Y TẾ
QUẢN LÝ
PHÊ DUYỆT
Ký:...../.....
N

MẪU TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

VICTRON®
(Lamivudin 100 mg)



VICTRON®

TC: TCCS.

Thành phần

Mỗi viên nén bao phim chứa 100 mg lamivudin và tá dược vừa đủ (cellulose vi tinh thể, tinh bột biến tính, L-HPC, magnesi stearat, tá dược bao phim).

Dạng bào chế

Viên nén bao phim.

Qui cách đóng gói

Hộp 2 vỉ x 14 viên nén bao phim.

Chỉ định

Điều trị viêm gan siêu vi B mạn tính ở bệnh nhân từ 16 tuổi trở lên có bằng chứng sao chép của virus viêm gan siêu vi B (HBV), và tình trạng viêm gan tiến triển kèm theo một hoặc nhiều điều kiện sau đây:

- Alanin aminotransferase (ALT) huyết thanh tăng gấp 2 lần hay hơn so với bình thường.
- Xơ gan.
- Bệnh gan mất bù.
- Bệnh gan dạng viêm hoại tử thể hiện trên sinh thiết.
- Tổn thương hệ miễn dịch.
- Ghép gan.

Chống chỉ định

Quá mẫn với lamivudin.

Hướng dẫn sử dụng

- **Bệnh nhân từ 16 tuổi trở lên:**
Liều đề nghị: 100 mg, mỗi ngày 1 lần.
- **Bệnh nhân suy thận với độ thanh thải creatinin dưới 50 ml/phút:** cần giảm liều.
Có thể dùng thuốc trong bữa ăn hoặc cách bữa ăn.
Dùng thuốc theo sự hướng dẫn của bác sĩ vì thời gian điều trị tối ưu chưa được xác định.

Nên cân nhắc ngưng sử dụng thuốc trong các trường hợp sau:

- Chắc chắn có sự chuyển dạng HBeAg và/hoặc HBsAg huyết thanh được khẳng định ở bệnh nhân có hệ miễn dịch bình thường.
- Bệnh nhân nữ mang thai trong thời gian điều trị.
- Bệnh nhân có dấu hiệu không dung nạp thuốc khi đang điều trị.
- Trường hợp lamivudin không có hiệu quả đối với bệnh nhân, theo đánh giá của bác sĩ điều trị. Ví dụ như khi nồng độ ALT huyết thanh trở về giá trị trước điều trị, hoặc tình trạng bệnh xấu đi thể hiện trên mô học gan.

Nên theo dõi sự phù hợp của bệnh nhân trong quá trình điều trị bằng lamivudin.

Nếu ngừng thuốc, phải theo dõi định kỳ để phát hiện bằng chứng của viêm gan tái phát.

Điều chỉnh liều dùng:

- Suy thận: việc điều chỉnh liều dùng được đề nghị như sau:

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều dùng đề nghị
Lớn hơn hay bằng 50	100 mg, mỗi ngày 1 lần
39 - 40	Liều khởi đầu 100 mg, sau đó 50 mg, mỗi ngày 1 lần
15 - 29	Liều khởi đầu 100 mg, sau đó 25 mg, mỗi ngày 1 lần
5 - 14	Liều khởi đầu 35 mg, sau đó 15 mg, mỗi ngày 1 lần
Nhỏ hơn 5	Liều khởi đầu 35 mg, sau đó 10 mg, mỗi ngày 1 lần

- Suy gan: Dược động học của lamivudin không bị ảnh hưởng đáng kể bởi rối loạn chức năng gan nên không cần điều chỉnh liều dùng ở bệnh nhân suy gan, trừ trường hợp có kèm theo suy thận.

Thận trọng

Trong thời gian điều trị, bệnh nhân cần được một bác sĩ có kinh nghiệm trong lĩnh vực điều trị bệnh viêm gan siêu vi B mạn tính theo dõi, xem xét và đánh giá.

Sau khi ngưng dùng lamivudin, bệnh nhân có thể bị viêm gan tái phát, tình trạng có thể nghiêm trọng hơn ở những bệnh nhân bị bệnh gan mất bù. Do đó, phải theo dõi định kỳ trên lâm sàng và đánh giá thử nghiệm chức năng gan (nồng độ ALT và bilirubin) trong tối thiểu 4 tháng để tìm bằng chứng viêm gan siêu vi tái phát. Nên duy trì liều lamivudin 150 mg x 2 lần/ngày ở bệnh nhân đồng thời nhiễm HIV, đang điều trị hay có kế hoạch điều trị bằng lamivudin hay lamivudin phối hợp với zidovudin.

Không có thông tin về sự lây truyền virus gây viêm gan B từ mẹ sang con trong trường hợp bệnh nhân đang mang thai được điều trị bằng lamivudin. Cần tuân theo phương pháp tiêm phòng virus viêm gan thông thường đã được khuyến cáo cho nữ nhi.

Bệnh nhân phải được biết rằng việc giảm nguy cơ lây truyền virus viêm gan B cho người khác khi điều trị bằng lamivudin chưa được chứng minh và do đó vẫn phải áp dụng những phương pháp ngăn ngừa thích hợp.

Chưa khẳng định được tính an toàn và hiệu quả của lamivudin ở những bệnh nhân dưới 2 tuổi, bệnh nhân cấy ghép gan, bệnh nhân bị nhiễm cả hai loại HBV và HCV, viêm gan delta hay HIV.

Những lưu ý đặc biệt và cảnh báo khi sử dụng thuốc

- **Nhiễm acid lactic, gan to và nhiễm mỡ mức độ nặng**
Tình trạng nhiễm acid lactic, gan to và nhiễm mỡ, kể cả tử vong đã được báo cáo là do sử dụng một hoặc phối hợp nhiều nucleosid trong điều trị, bao gồm cả lamivudin và các thuốc kháng retrovirus khác. Các trường hợp này chủ yếu xảy ra ở phụ nữ. Béo phì hay sử dụng chất đồng đẳng nucleosid trong thời gian dài có thể làm tăng nguy cơ. Phần lớn các báo cáo này ghi nhận ở những bệnh nhân sử dụng chất đồng đẳng nucleosid trong điều trị nhiễm HIV, nhưng chúng nhiễm acid lactic ở bệnh nhân dùng lamivudin trong điều trị viêm gan siêu vi B cũng được báo cáo. Do vậy, cần đặc biệt thận trọng khi dùng lamivudin cho những bệnh nhân đã biết có nguy cơ liên quan đến bệnh gan; tuy nhiên, bệnh nhân không nằm trong diện nguy cơ vẫn phải được chú ý. Chấm dứt điều trị bằng lamivudin ngay khi bệnh nhân có hiện tượng nhiễm acid lactic lâm sàng tiến triển, khi kết quả xét nghiệm gợi ý về việc nhiễm acid lactic, hay gan bị nhiễm độc (có thể bao gồm cả chứng gan to và nhiễm mỡ) dù không có sự gia tăng enzym transaminase một cách đáng kể.
- **Những điểm khác biệt quan trọng giữa các sản phẩm có chứa lamivudin, xét nghiệm HIV, và nguy cơ xuất hiện dạng HIV đột biến kháng thuốc.**
Công thức bào chế và hàm lượng lamivudin trong viên nén bao phim VICTRON không thích hợp cho việc điều trị cho các bệnh nhân vừa nhiễm HBV vừa nhiễm HIV. Nếu các bệnh nhân này được chỉ định điều trị bằng lamivudin, thì liều dùng phải cao hơn trong một chế độ điều trị kết hợp thích đáng, bên cạnh đó bệnh nhân phải được biết các thông tin về thuốc. Bệnh nhân phải được xét nghiệm HIV và hội chẩn cẩn thận trước khi bắt đầu tiến hành điều trị và trong suốt quá trình điều trị bởi vì nếu lamivudin được dùng để điều trị viêm gan siêu vi B mạn tính ở những bệnh nhân bị nhiễm HIV thì sẽ có nguy cơ xuất hiện các HIV kháng thuốc hay hiệu quả điều trị của thuốc bị hạn chế.
- **Tăng bệnh sau khi điều trị viêm gan**
Các bằng chứng lâm sàng cũng như từ phòng thí nghiệm cho thấy rằng có sự gia tăng của bệnh sau khi ngưng dùng lamivudin (có sự gia tăng của ALT huyết thanh, sự tái xuất hiện ADN của HBV sau khi ngưng điều trị). Mặc dù hầu hết các biến cố dường như tự hạn chế, nhưng có một vài trường hợp gây chết đã được báo cáo.
Tuy nhiên, mối liên hệ mang tính nhân quả giữa việc ngưng điều trị bằng lamivudin và việc bệnh trầm trọng hơn sau điều trị vẫn chưa được biết rõ.

Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ các triệu chứng lâm sàng và các kết quả xét nghiệm trong thời gian nhiều tháng sau khi chấm dứt điều trị. Chưa có một bằng chứng đầy đủ nào giúp xác định có nên tái điều trị để làm thay đổi tình trạng bệnh nặng hơn sau khi điều trị hay không.

Viêm tụy

Một vài trường hợp bệnh nhân bị viêm tụy sau khi điều trị bằng lamivudin đã được công bố, đặc biệt là ở các bệnh nhân là trẻ em bị nhiễm HIV đã được điều trị bằng nucleosid trước đó.

Tác dụng phụ

Tác dụng phụ hay gặp nhất là mệt mỏi, khó chịu, nhiễm trùng hô hấp, đau đầu, đau và khó chịu ở bụng, buồn nôn, nôn và tiêu chảy.

Một vài trường hợp tác dụng phụ xảy ra khi bệnh nhân dùng lamivudin (nhiễm acid lactic, gan to và gan nhiễm mỡ mức độ nặng, bệnh trầm trọng hơn sau khi điều trị, viêm tụy, sự xuất hiện của chứng virus đột biến đi kèm với việc giảm tính nhạy cảm đối với thuốc và giảm bớt tính đáp ứng với việc điều trị).

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

Quá liều

Trong các nghiên cứu cấp tính trên động vật, lamivudin với liều rất cao không gây độc tính cho cơ quan. Có một vài số liệu hạn chế về phản ứng phụ do uống quá liều cấp tính ở người. Không trường hợp nào tử vong, bệnh nhân đều hồi phục. Không có dấu hiệu hoặc triệu chứng đặc hiệu nào sau những trường hợp quá liều như vậy.

Nếu bị quá liều, phải theo dõi bệnh nhân và áp dụng biện pháp điều trị hỗ trợ thông thường nếu cần. Do lamivudin có thể thẩm thấu được, nên có thể áp dụng phương pháp lọc máu.

Tương tác thuốc

Khả năng tương tác thuốc thấp do chuyển hóa và gắn với protein huyết tương hạn chế và hầu như thải trừ hoàn toàn qua thận dưới dạng không đổi.

Lamivudin thải trừ chủ yếu theo cơ chế bài tiết chủ động cation hữu cơ. Nên xem xét khả năng tương tác với thuốc khác dùng đồng thời, đặc biệt khi đường thải trừ chính của những thuốc này là bài tiết chủ động qua thận thông qua hệ thống vận chuyển cation hữu cơ, ví dụ trimethoprim. Những thuốc khác (ví dụ ranitidin, cimetidin) chỉ thải trừ một phần bằng cơ chế này và cho thấy không tương tác với lamivudin.

Những thuốc thải trừ chủ yếu qua đường hoạt hóa anion hữu cơ, hoặc bởi lọc tiểu cầu thận không chắc có những tương tác mang ý nghĩa lâm sàng đáng kể với lamivudin.

Sử dụng trimethoprim (TMP) 160 mg, sulphamethoxazol (SMX) 800 mg mỗi ngày 1 lần có tác dụng làm gia tăng diện tích dưới đường cong hấp thu của lamivudin (AUC) lên đến khoảng 44%. Không cần phải chỉnh liều. Ảnh hưởng của TMP và SMX ở liều cao như liều dùng điều trị nhiễm *Pneumocystis carinii pneumonia* vẫn chưa được biết. Không có thông tin nào về tương tác với các thuốc khác có cơ chế thanh thải ở thận giống như lamivudin.

Lamivudin và zalcitabin có thể kìm hãm sự phosphoryl hóa nội bào của nhau. Do vậy, không nên sử dụng phối hợp lamivudin và zalcitabin.

Nghiên cứu trên động vật hay các số liệu thu thập được từ các thử nghiệm *in vitro* gợi ý rằng không có tương tác thuốc giữa lamivudin và các thuốc dùng phối hợp. Lamivudin không tương tác với cytochrom P-450. Tương tác thuốc chỉ xảy ra với ganciclovir (làm yếu hoạt tính kháng HIV) và trimethoprim.

Sử dụng ở phụ nữ có thai và cho con bú

- **Sử dụng ở phụ nữ có thai**

Nghiên cứu ở chuột và thỏ cho thấy không có bằng chứng của việc lamivudin gây ra quái thai. Tuy nhiên, không nên dùng lamivudin trong thời kỳ mang thai trừ khi lợi ích nhiều hơn nguy cơ. Bệnh nhân đang mang thai mà sử dụng lamivudin hay trong lúc sử dụng lamivudin lại có thai phải báo ngay cho bác sĩ.

- **Sử dụng ở phụ nữ cho con bú**

Phụ nữ khi đang điều trị bằng lamivudin không nên cho con bú.

Ảnh hưởng tới khả năng lái xe và vận hành máy móc

Ảnh hưởng của lamivudin tới khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc chưa được nghiên cứu. Từ các đặc điểm dược lý học của thuốc, cũng không dự đoán được tác hại của thuốc lên những hoạt động này.

Đặc điểm dược lực học

Lamivudin là thuốc kháng virus, có hoạt tính cao đối với virus viêm gan B ở mọi dòng tế bào thử nghiệm và ở những động vật thí nghiệm bị nhiễm.

Lamivudin bị chuyển hoá bởi cả những tế bào nhiễm và không nhiễm thành dẫn xuất triphosphat (TP), đây là dạng hoạt động của chất gốc. Thời gian bán hủy nội tế bào của triphosphat trong tế bào gan là 17-19 giờ trong thử nghiệm *in vitro*. Lamivudin-TP đóng vai trò như chất nền cho polymerase của virus HBV. Sự hình thành tiếp theo của DNA của virus bị chặn lại do sự sát nhập lamivudin-TP vào chuỗi và dẫn đến kết thúc chuỗi.

Lamivudin-TP không can thiệp vào chuyển hóa desoxynucleotid ở tế bào bình thường. Nó chỉ là yếu tố ức chế yếu polymerase DNA alpha và beta của động vật có vú. Và như vậy, lamivudin-TP ít có tác dụng tới thành phần DNA tế bào của động vật có vú.

Trong thử nghiệm về khả năng thuốc tác dụng tới cấu trúc ty lạp thể, thành phần và chức năng DNA, lamivudin không có tác dụng gây độc đáng kể. Thuốc chỉ có khả năng rất thấp làm giảm thành phần DNA, không sát nhập vĩnh viễn vào DNA ty lạp thể, và không đóng vai trò chất ức chế polymerase DNA gamma của ty lạp thể.

Đặc điểm dược động học

- **Hấp thu**

Lamivudin được hấp thu tốt từ hệ tiêu hóa, sinh khả dụng của lamivudin khi uống ở người lớn thường là từ 80-85%. Sau khi uống, thời gian trung bình (t_{max}) để đạt được nồng độ tối đa trong huyết thanh (C_{max}) là khoảng 1 giờ. Ở liều điều trị, nghĩa là 100 mg, một lần/ngày, C_{max} là 1,1 - 1,5 mg/ml và nồng độ ổn định là 0,015 - 0,020 mg/ml.

Dùng thuốc cùng với thức ăn làm kéo dài t_{max} và làm giảm C_{max} (giảm tới 47%). Tuy nhiên, mức độ hấp thu lamivudin (dựa trên AUC) không bị ảnh hưởng, do vậy, lamivudin có thể sử dụng trong bữa ăn hay cách bữa ăn.

- **Phân bố**

Trong các nghiên cứu đưa thuốc qua đường tiêm tĩnh mạch, thể tích phân bố trung bình là 1.3 lít/kg. Lamivudin có đường biểu diễn dược động học tuyến tính trong khoảng liều điều trị và cho thấy sự kết hợp với albumin huyết tương thấp.

Các số liệu, tuy còn hạn chế, cho thấy lamivudin vào được hệ thần kinh trung ương và tới được dịch não tủy. Khoảng 2 - 4 giờ sau khi uống, tỷ suất trung bình nồng độ lamivudin trong dịch não tủy so với trong huyết thanh là khoảng 0,12.

- **Chuyển hóa**

Lamivudin thải trừ chủ yếu qua thận dưới dạng không đổi. Khả năng tương tác thuốc chuyển hóa với lamivudin thấp do chuyển hóa qua gan thấp (5-10%) và gắn với protein huyết tương thấp.

- **Thải trừ**

Thanh thải toàn thân trung bình của lamivudin là khoảng 0,3 lít/giờ/kg. Thời gian bán thải ghi nhận được là 5-7 giờ. Phần lớn lamivudin thải trừ ở dạng không đổi qua nước tiểu thông qua lọc cầu thận và bài tiết tích cực (hệ thống vận chuyển cation hữu cơ). Thanh thải qua thận chiếm khoảng 70% thải trừ của lamivudin.

Hạn dùng

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Bảo quản

Giữ nơi khô mát (< 30°C).

DUỐC
YẾT

Thuốc này chỉ dùng theo sự kê đơn của thầy thuốc.

Để xa tầm tay trẻ em.

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

CÔNG TY CỔ PHẦN CÔNG NGHỆ SINH HỌC - DƯỢC PHẨM ICA

Lô 10, Đường số 5, Khu công nghiệp Việt Nam-Singapore, Thuận An, Bình Dương, Việt Nam

Website: www.icabiopharma.com

MẪU TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

VICTRON®
(Lamivudin 100 mg)



VICTRON®

Specifications: 1h-house

Composition

Each film-coated tablet contains lamivudine 100 mg and excipients q.s. (microcrystalline cellulose, pregelatinized starch, L-HPC, magnesium stearate, film coating excipient).

Dosage form

Film-coated tablets.

Presentation

Box of 2 blisters x 14 film-coated tablets.

Indications

- VICTRON® is indicated to patients from 16 years of age with chronic viral hepatitis B associated with evidence of hepatitis B viral replication (HBV) and active liver inflammation, with one or more of the following conditions:
- Elevated serum alanine aminotransferase (ALT) more than or equal to 2 times of normal level.
 - Liver cirrhosis.
 - Decompensated liver disease.
 - Biopsy-proven necro-inflammatory liver disease.
 - Immunocompromised state.
 - Liver transplant.

Contra-indications

Hypersensitivity to lamivudine.

Dosage and Administration

- *Patients from 16 years of age:*
Recommended dose: 100 mg once daily.
 - *Renal impairment patients with creatinine clearance less than 50 mL/min:*
reduction of the dosage is recommended.
Lamivudine can be taken with or without food.
Optimal duration of lamivudine therapy has not been established, so this drug should be use under doctor's instruction.
Treatment discontinuance may be considered in the following situation:
 - Immunocompetent patients when HBeAg and/or HBsAg seroconversion confirmed.
 - Female patients become pregnant during therapy.
 - Patients show signs of intolerance to lamivudine on treatment.
 - Treatment failed with lamivudine (based on doctor's examination) e.g. when persistent return of serum ALT to pre-treatment value occurs or when the patient experiences deterioration in liver histology.
- Patient compliance should be monitored during lamivudine therapy.
If lamivudine is discontinued, patients should be periodically monitored for evidence of relapsed hepatitis.
- Dose adjustment:*
- Renal impairment: it is recommended that doses of lamivudine be adjusted in accordance with renal function as followed:

Creatinine clearance (mL/min)	Recommended dosage
More than or equal to 50	100 mg once daily
39 to 40	100 mg initial dose, then 50 mg once daily
15 to 29	100 mg initial dose, then 25 mg once daily
5 to 14	35 mg initial dose, then 15 mg once daily
Under 5	35 mg initial dose, then 10 mg once daily

- Hepatic impairment: Pharmacokinetic parameters of lamivudine are not significantly affected in case of hepatic dysfunction. Therefore, dose adjustment is not necessary unless accompanied by renal impairment.

Precautions

Patients should be monitored regularly during treatment by a physician experienced in treatment of chronic hepatitis B.

After the treatment of lamivudine is discontinued, some patients may experience clinical or laboratory evidence of relapsed hepatitis, which may have more severe consequences in patients with decompensated liver disease. Patients should be periodically monitored both clinically and by assessment of serum liver function test (for ALT and bilirubin levels) for at least 4 months for evidence of relapsed hepatitis. The doses of 150 mg of lamivudine, twice daily should be maintained for the treatment of patients who are co-infected with HIV and are currently receiving or plan to receive treatment with lamivudine alone or lamivudine and zidovudine concomitantly.

Data on maternal-foetal transmission of hepatitis B virus in pregnant women receiving treatment with lamivudine has not been established. The standard recommended procedures for hepatitis B virus immunization in infants should be followed.

Patients should be advised that therapy with lamivudine has not been proven to reduce the risk of transmission of hepatitis B virus to others and therefore, appropriate precautions should still be taken.

Safety and efficacy of lamivudine have not been established in pediatric patients under 2 years of age, patients dually infected with HBV and HCV, HIV or delta hepatitis.

Special warnings

- *Lactic acidosis/ severe hepatomegaly with steatosis:* Lactic acidosis and severe hepatomegaly with steatosis, including fatal cases, have been reported with the use of nucleoside analogues alone or in combination, including lamivudine and other antiretrovirals. A majority of these cases occurred in women. Obesity and prolonged nucleoside exposure may be risk factors. Most of these reports have described patients receiving nucleoside analogues for HIV infection, but some others reported lactic acidosis occurred in patients receiving lamivudine for treatment of hepatitis B. Particular caution should be exercised when lamivudine is administered to any patients with known risk factors of liver disease; however, care should also be taken to patients without risk factors. Discontinuance of treatment with lamivudine should be required in patients who develop clinical or laboratory finding suggestive of lactic acidosis or pronounced hepatotoxicity (which may induce hepatomegaly and steatosis even in the absence of marked transaminase elevations).
- *Important differences between lamivudine-containing products, HIV testing, and risk of emergence of resistant HIV:* The formulation and dosage of lamivudine in VICTRON film-coated tablet are not appropriate for patients dually infected with HBV and HIV. If lamivudine is indicated to these patients, a higher dose for HIV treatment should be administered as a part of an appropriate combination regimen, in addition, patients should also be informed about the drug information. Counseling and HIV testing should be offered to all patients before beginning and during lamivudine treatment. It is because the risk of rapid emergence of resistant HIV and the limitation of treatment options when lamivudine is prescribed to treat chronic hepatitis B in patient who has unrecognized or untreated HIV infection or acquired HIV infection during treatment.
- *Post-treatment exacerbations of hepatitis:* Clinical and laboratory evidences of exacerbations of hepatitis have occurred after discontinuance of lamivudine (these have been primarily detected by serum ALT elevations, in addition to the re-emergence of HBV DNA commonly observed after stopping treatment). Although most events appear to have been self-limited, fatalities have been reported in some cases. The causal relationship between the discontinuance of lamivudine and the post-treatment exacerbations of hepatitis is unknown. Patients should be strictly monitored with both clinical and laboratory follow-up for several months after the treatment ended. There is insufficient evidence to determine whether re-

initiation of therapy alters the course of post-treatment exacerbations of hepatitis.

- *Pancreatitis:* Pancreatitis has been reported in patients receiving lamivudine, particularly in HIV-infected pediatric patients previously exposed with nucleoside.

Side effects

The most common adverse events were malaise and fatigue, respiratory tract infections, headache, abdominal discomfort and pain, nausea, vomiting and diarrhea.

Several serious adverse events reported with lamivudine (lactic acidosis and hepatomegaly with steatosis, post-treatment exacerbations of hepatitis B, pancreatitis, and emergence of mutant viruses associated with the reduction of drug susceptibility and of treatment response).

The physician should be informed any side effects during the treatment with VICTRON.

Overdose

Administration of lamivudine at very high dose in acute animal studies did not result in organ toxicity. Limited data are available on the consequence of ingestion of acute overdoses in humans. No fatalities occurred. No specific signs or symptoms have been identified following such overdose.

If overdose occurs, the patients should be monitored, and standard supportive treatment applied as required. Since lamivudine is dialyzable, continuous haemodialysis could be conducted in the treatment of overdose.

Drug interactions

The likelihood of metabolic interactions is low due to limited metabolism and plasma protein binding and almost complete renal elimination of unchanged drug.

Lamivudine is predominantly eliminated by active organic cationic secretion. The possibility of interactions with other drugs administered concurrently should be considered, particularly when their main route of elimination is active renal secretion via the organic cationic transport system e.g. trimethoprim. Other drugs (e.g. ranitidine, cimetidine), which considered not interacting with lamivudine, are eliminated only in part by this mechanism.

Drugs predominantly excreted either via the active organic anionic pathway or by glomerular filtration are unlikely to yield clinically significant interactions with lamivudine.

Concomitantly administration of trimethoprim (TMP) 160 mg, sulphamethoxazole (SMX) 800 mg once daily increased lamivudine exposure (AUC) by 44%. Dosage changing of either drug is recommended. There is no information regarding the effect on lamivudine pharmacokinetics of higher doses of TMP or SMX such as those used to treat *Pneumocystis carinii pneumonia*. No available data regarding the potential interaction with other drugs that have renal clearance mechanisms similar to that of lamivudine.

Lamivudine and zalcitabine may inhibit the intracellular phosphorylation of one another. Therefore, use of lamivudine in combination with zalcitabine is not recommended.

Animal studies or *in vitro* data suggested the lack of interactions between lamivudine and a number of concomitantly administered drugs. Lamivudine was shown not to interact with the cytochrome P450. Interactions only occurred with ganciclovir (weakening of the anti-HIV activity) and trimethoprim.

Use in pregnancy and lactation

- *Use in pregnancy*
Reproduction studies have been performed in rats and rabbits at oral dose, no evidence of teratogenicity due to lamivudine was observed. Nevertheless, lamivudine should only be used during pregnancy if the potential benefits outweigh the risks. Patients who receiving lamivudine during pregnancy or being pregnant should immediately inform to the physician.
- *Use in lactation*
Mothers who are receiving lamivudine should discontinue breast-feeding.

Effects on the ability to drive and use machines

Study on investigation the effect of lamivudine on the ability to drive and to operate machines has not been established. Also, these detrimental effects would not be predicted from the pharmacology of the drug.

Pharmacology

Lamivudine is an anti-viral agent which is highly active against hepatitis B virus in all cell lines tested and in experimentally infected animals.

Lamivudine is metabolized by both infected and uninfected cells to the triphosphate (TP) derivative which is the active form of the parent compound. The intra-cellular half life of the triphosphate in hepatocyte is 17 - 19 hours *in vitro*. Lamivudine-TP acts as a substrate for the HBV viral polymerase. The formation of further viral DNA is blocked by incorporation of lamivudine-TP into the chain and subsequent chain termination.

Lamivudine-TP does not interfere with normal cellular deoxynucleotide metabolism. It is also only a weak inhibitor of mammalian DNA alpha and beta polymerases. Furthermore, lamivudine-TP has little effect on mammalian cell DNA content.

In assay relating to potential drug effects on mitochondrial structure and DNA content and function, lamivudine lacked appreciable toxic effects. It has a very low potential to decrease mitochondrial DNA content, is not permanently incorporated into mitochondrial DNA, and does not act as an inhibitor of mitochondrial DNA gamma polymerase.

Pharmacokinetics

- *Absorption*
Lamivudine is well absorbed from the gastrointestinal tract, and the bioavailability of oral dosage form in adults is normally between 80% and 85%. Following oral administration, the mean time (t_{max}) to maximal serum concentrations (C_{max}) is about an hour.
At therapeutic dose (i.e. 100 mg once daily), C_{max} is in the order of 1.1-1.5 mg/mL and stable level is 0.015 - 0.020 mg/mL.
Co-administration of lamivudine with food resulted in a delay of t_{max} and a lower C_{max} (decreased by 47%). However, the extent (based on the AUC) of lamivudine absorbed was not influenced, therefore lamivudine can be administered with or without food.
- *Distribution*
From intravenous studies the mean volume of distribution is 1.3 L/kg. Lamivudine exhibits linear pharmacokinetics over the therapeutic dose range and displays low plasma albumin binding.
Limited data shows lamivudine penetrates the central nervous system and present in the cerebro-spinal fluid (CSF). The mean ratio of CSF level to serum level after oral administration 2-4 hours was approximately 0.12.
- *Metabolism*
Lamivudine is predominately renal excreted in unchanged form. The likelihood of metabolic drug interactions with lamivudine is low due to the small extent (5 - 10%) of hepatic metabolism and the low plasma protein binding.
- *Elimination*
The mean systemic clearance of lamivudine is approximately 0.3 L/h/kg. The observed half-life of elimination is 5 to 7 hours. The majority of lamivudine is excreted unchanged in the urine via glomerular filtration and active secretion (organic cationic transport system). Renal clearance accounts for about 70% of lamivudine elimination.

Shelf-life

36 months from manufacturing date.

Storage

Store in a dry and cool place (< 30°C)

Prescription only medicine.

Keep out of reach of children.

Read leaflet carefully before use. For more information, consult your physician.

ICA BIOTECHNOLOGICAL - PHARMACEUTICAL JOINT STOCK COMPANY
Lot 10, Street 5, Vietnam - Singapore Industrial Park, Thuan An, Binh Duong, Vietnam