

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

# Lamzidivir

- Tên thuốc**  
Lamzidivir
- 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
- THUỐC ĐỘC**  
**Thành phần công thức thuốc**  
Thành phần hoạt chất:  
Lamivudine 150 mg  
Zidovudine 300 mg  
Thành phần tá dược:  
Lactose monohydrat, croscarmellose natri, tinh bột tiền hồ hóa, povidon K30, talc, magnesi stearat, hypromellose 6 cps, macrogol 6000, titan dioxyd.
- Dạng bào chế**  
Viên nén bao phim.  
Viên nén dài, bao phim màu trắng, hai mặt khum, một mặt có khắc vạch, một mặt khắc logo "M".  
Viên có thể bẻ đôi.
- Chỉ định**  
Lamzidivir được chỉ định trong liệu pháp kết hợp các thuốc kháng retrovirus để điều trị nhiễm HIV.
- Cách dùng, liều dùng**  
**Cách dùng**  
Lamzidivir có thể uống cùng hoặc không cùng với thức ăn.  
Để đảm bảo uống toàn liều, nên nuốt viên thuốc, không nghiền. Đối với bệnh nhân không thể nuốt nguyên viên, nghiền nát viên, cho thêm vào một lượng nhỏ thức ăn lỏng hoặc chất lỏng, cần dùng ngay.  
**Liều dùng**  
Người lớn và thanh thiếu niên nặng > 30 kg: Liều uống khuyến cáo là 1 viên x 2 lần/ngày.  
Trẻ em cân nặng > 21 kg đến 30 kg: Liều uống khuyến cáo là 1/2 viên vào buổi sáng, 1 viên vào buổi tối. Nếu không dung nạp đường tiêu hóa, có thể uống 1/2 viên x 3 lần/ngày để dễ tiêu dung nạp.  
Trẻ em cân nặng 14 - 21 kg: Liều uống khuyến cáo là 1/2 viên x 2 lần/ngày.  
Điều chỉnh liều: Do ở dạng kết hợp với liều cố định, Lamzidivir không nên chỉ định cho những bệnh nhân cần điều chỉnh liều như những người suy giảm chức năng thận (đặc biệt cho thành phần creatinin < 50 ml/phút, bệnh nhân suy giảm chức năng gan, bệnh nhân có phân ứng không mong muốn về huyết học hoặc những bệnh nhân đang bị tác dụng không mong muốn do liều.  
**7. Chống chỉ định**  
Quá mẫn với bất cứ thành phần nào trong công thức.  
Chống chỉ định zidovudine với bệnh nhân có số lượng bạch cầu đa nhân trung tính thấp bất thường (< 0,75 x 10<sup>9</sup>/l) hoặc nồng độ hemoglobin thấp bất thường (< 7,5 g/dl hoặc 4,65 mmol/l). Do đó, chống chỉ định dùng Lamzidivir cho những bệnh nhân này.  
**8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**  
Nhiễm khuẩn cơ hội: Bệnh nhân dùng Lamzidivir hoặc bất kỳ liệu pháp kháng retrovirus khác có thể tiếp tục tiến triển nhiễm trùng cơ hội và các biến chứng khác của nhiễm HIV. Do đó bệnh nhân cần được theo dõi lâm sàng chặt chẽ chỉ các bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị nhiễm HIV.  
Phản ứng không mong muốn về huyết học: Thiếu máu, giảm bạch cầu trung tính và giảm bạch cầu (thường sau giảm bạch cầu trung tính) có thể xảy ra ở những bệnh nhân dùng zidovudine. Những triệu chứng này xảy ra thường xuyên hơn ở liều zidovudine cao hơn (1200 - 1500 mg/ngày) và ở những bệnh nhân bị suy tủy trước khi điều trị, đặc biệt với bệnh HIV tiến triển. Do đó, các thông số huyết học cần được theo dõi cẩn thận ở những bệnh nhân dùng Lamzidivir.  
Viêm tụy: Các trường hợp viêm tụy hiếm khi xảy ra ở những bệnh nhân được điều trị với lamivudine và zidovudine. Tuy nhiên không rõ những trường hợp này là do điều trị kháng retrovirus hoặc do bệnh HIV hay không. Ngưng điều trị bằng Lamzidivir ngay nếu xảy ra các dấu hiệu, triệu chứng lâm sàng, hoặc những bất thường xét nghiệm liên quan đến viêm tụy.  
Nhiễm acid lactic: Đã có báo cáo nhiễm acid lactic thường liên quan với gan to và gan nhiễm mỡ khi sử dụng zidovudine. Các triệu chứng ban đầu (đông lactat huyết triệu chứng) bao gồm các triệu chứng tiêu hóa lành tính (buồn nôn, nôn và đau bụng), khó chịu không xác định, chán ăn, giảm cân, các triệu chứng hô hấp (thở nhanh và hoặc thở yếu) hoặc các triệu chứng thần kinh (bao gồm suy yếu vận động). Nhiễm acid lactic có tỷ lệ tử vong cao và có thể liên quan với viêm tụy, suy gan hoặc suy thận. Nhiễm acid lactic thường xảy ra sau một vài hoặc nhiều tháng điều trị. Nên ngưng điều trị bằng zidovudine nếu thấy lactat huyết triệu chứng và nhiễm toan chuyển hóa hoặc nhiễm toan lactic, gan to tiến triển, hoặc nồng độ aminotransferase tăng nhanh. Cần thận trọng khi dùng zidovudine cho bất kỳ bệnh nhân nào (đặc biệt là phụ nữ béo phì) với bệnh gan to, viêm gan hoặc các yếu tố nguy cơ khác được biết đến của bệnh gan và gan nhiễm mỡ (bao gồm các thành phần dinh dưỡng và rượu). Bệnh nhân dùng nhiễm viêm gan C và điều trị với interferon alpha và ribavirin có nguy cơ đặc biệt. Bệnh nhân có nguy cơ cao nên được theo dõi chặt chẽ.  
Rối loạn chức năng của ty lập thể: Các chất tương tự nucleosid và nucleotid đã được chứng minh in vitro và in vivo gây ra mức độ biến đổi của tổn thương ty lập thể. Đã có các báo cáo về rối loạn chức năng của ty lập thể ở trẻ nhiễm HIV tiếp xúc trong tử cung và/hoặc sau sinh đối với các chất tương tự nucleosid. Các tác dụng không mong muốn chính được báo cáo là rối loạn huyết học (thiếu máu, giảm bạch cầu trung tính), rối loạn chuyển hóa (đông lipid huyết). Những phân ứng này thường thoáng qua. Một số rối loạn thần kinh khởi phát muộn đã được báo cáo (lưu tương, co giật, hành vi bất thường). Các rối loạn thần kinh là thoáng qua hoặc vĩnh viễn cần được báo cáo. Bất cứ trẻ nào tiếp xúc trong tử cung với các chất tương tự nucleosid và nucleotid, ngay cả trẻ em lâm tinh với HIV, cần theo dõi lâm sàng và xét nghiệm và nghiên cứu đầy đủ về rối loạn chức năng ty lập thể trong trường hợp có dấu hiệu hoặc triệu chứng liên quan.  
Teo mô mỡ: Điều trị bằng zidovudine có liên quan với mất lớp mỡ dưới da, có liên quan đến độc tính của ty lập thể. Tỷ lệ và mức độ nghiêm trọng của teo mô mỡ có liên quan đến nồng độ tích lũy. Lượng mô mỡ bị mất ở mặt, tay chân và mông, có thể không hồi phục khi chuyển sang một chế độ không dùng zidovudine. Bệnh nhân cần được thường xuyên đánh giá các dấu hiệu teo mô mỡ sau khi điều trị bằng zidovudine và các sản phẩm có chứa zidovudine. Nên chuyển sang phác đồ điều trị thay thế nếu nghi ngờ về sự phát triển của teo mô mỡ.  
Các thông số cân nặng và chuyển hóa: Sự gia tăng cân nặng và nồng độ lipid huyết và glucose huyết có thể xảy ra trong khi điều trị kháng virus. Những thay đổi này có thể liên quan một phần đến việc kiểm soát bệnh và lối sống. Đối với lipid, có một số bằng chứng cho tác dụng điều trị, trong khi tăng cân không có bằng chứng liên quan đến bất kỳ điều trị nào. Theo dõi lipid huyết và glucose huyết để thiết lập các hướng dẫn trong điều trị HIV. Rối loạn lipid nên được kiểm soát lâm sàng thích hợp.  
Hội chứng phục hồi miễn dịch: Ở bệnh nhân nhiễm HIV suy giảm miễn dịch nặng tại thời điểm điều trị kết hợp kháng virus (cART), phản ứng viêm với các mầm bệnh cơ hội không có triệu chứng hoặc còn sót lại có thể phát sinh và gây ra biểu hiện lâm sàng nặng, hoặc tăng các triệu chứng. Thông thường, những phản ứng này đã được quan sát thấy trong vòng vài tuần đầu tiên hoặc tháng đầu sau khi bắt đầu điều trị kết hợp kháng retrovirus. Bất kỳ triệu chứng viêm nào nên được đánh giá và điều trị khi cần thiết. Rối loạn tự miễn dịch (như bệnh Graves) cũng được báo cáo xảy ra trong thiết lập phục hồi miễn dịch; tuy nhiên, thời gian từ lúc báo cáo đến lúc khởi phát rất thay đổi và những triệu chứng này có thể xảy ra nhiều tháng sau khi bắt đầu điều trị.  
Bệnh gan: Nếu lamivudine được sử dụng đồng thời để điều trị HIV và HBV, thông tin liên

Phenyton/Lamivudine	Chưa nghiên cứu	Theo dõi nồng độ phenytoin
Phenyton/Zidovudine	Phenyton: AUC tăng hoặc giảm	
Acid valproic/Lamivudine	Chưa nghiên cứu	Do độ liên kết nên chưa biết ý nghĩa lâm sàng. Theo dõi các dấu hiệu nhiễm độc zidovudine
Acid valproic/Zidovudine (250 mg hoặc 500 mg x 3 lần/ngày / 100 mg x 3 lần/ngày)	Zidovudine: AUC tăng 80% (Ước chế UGT)	
<b>Thuốc kháng histamin (Thuốc kháng thụ thể histamin H1)</b>		
Ranitidin/Lamivudine	Chưa nghiên cứu. Không chắc có tương tác có ý nghĩa về lâm sàng. Ranitidin chỉ được thải trừ một phần bằng hệ thống vận chuyển cation hữu cơ ở thận.	Không cần điều chỉnh liều.
Ranitidin/Zidovudine	Chưa nghiên cứu	
Cimetidin/Lamivudine	Chưa nghiên cứu. Không chắc có tương tác có ý nghĩa về lâm sàng. Cimetidin chỉ được thải trừ một phần bằng hệ thống vận chuyển cation hữu cơ ở thận.	Không cần điều chỉnh liều.
Cimetidin/Zidovudine	Chưa nghiên cứu	
<b>Các thuốc gây độc tế bào</b>		
Cladribin/Lamivudine	Chưa nghiên cứu. In vitro, lamivudine ức chế sự phosphoryl hóa nội bào của cladribin dẫn đến nguy cơ thêm ấn lâm sàng hoặc quá của cladribin trong trường hợp phối hợp trong bệnh cảnh lâm sàng. Một số kết quả lâm sàng cũng cho thấy tương tác có thể xảy ra giữa lamivudine và cladribin.	Vì vậy không khuyến cáo dùng đồng thời lamivudine với cladribin.
<b>Nhóm Opioid</b>		
Methadon/Lamivudine	Chưa nghiên cứu	Do độ liên kết nên chưa biết ý nghĩa lâm sàng. Theo dõi dấu hiệu nhiễm độc của zidovudine. Đa số bệnh nhân không cần điều chỉnh liều methadon; tình huống phải điều chỉnh là liều methadon.
Methadon/Zidovudine (30 - 90 mg x 1 lần/ngày / 300 mg mỗi 4 giờ)	Zidovudine: AUC tăng 43% Methadon: AUC thay đổi không đáng kể	
<b>Thuốc gây acid uric niệu</b>		
Probenecid/Lamivudine	Chưa nghiên cứu	
Probenecid/Zidovudine (2 mg/kg x 4 lần/ngày / 2 mg/kg x 3 lần/ngày)	Zidovudine: AUC tăng 106% (Ước chế UGT)	Do độ liên kết nên chưa biết ý nghĩa lâm sàng. Theo dõi dấu hiệu nhiễm độc của zidovudine.

Sự thiếu máu trầm trọng do ribavirin đã được báo cáo khi zidovudine là một phần của phác đồ dùng để điều trị HIV mặc dù có chế chỉnh xác vẫn cần được lưu ý. Không nên dùng đồng thời ribavirin với zidovudine do tăng nguy cơ ART máu.

Cần xem xét để thay thế zidovudine trong phác đồ phối hợp ART nếu điều này đã được thiết lập. Điều này đặc biệt quan trọng đối với bệnh nhân có tiền sử thiếu máu do zidovudine.

Điều trị đồng thời, đặc biệt là điều trị cấp tính, với các thuốc có khả năng gây độc thận hoặc thuốc ức chế tủy (như pentamidin dùng đường toàn thân, dapsone, pyrimethamin, co-trimoxazol, amphotericin, flucytosin, ganciclovir, interferon, vincristin, vinblastin và doxorubicin) cũng có thể làm tăng nguy cơ tác dụng không mong muốn của zidovudine. Nếu phải phối hợp Lamzidivir và bất kỳ các thuốc này là cần thiết, cần phải đặc biệt chú ý theo dõi chức năng thận và các thông số huyết học, và nếu cần thiết, nên giảm liều một hoặc nhiều thuốc.

Độ liên kết từ các thử nghiệm lâm sàng không cho thấy có tăng đáng kể nguy cơ tác dụng không mong muốn của zidovudine với co-trimoxazol (xem thông tin tương tác ở trên liên quan đến lamivudine và co-trimoxazol), thuốc pentamidin dạng khí dung, pyrimethamin và acyclovir ở liều dùng dự phòng.

**Tương kỵ của thuốc**  
Đã không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

- Tác dụng không mong muốn của thuốc**  
Rối thương giác (ADR ≥ 1/10), thường gặp (1/100 ≤ ADR < 1/10), ít gặp (1/1000 ≤ ADR < 1/100), hiếm gặp (1/10.000 ≤ ADR < 1/1000), rất hiếm gặp (ADR < 1/10.000).  
**Lamivudine**  
**Máu và hệ bạch huyết**  
- Ít gặp: Giảm bạch cầu trung tính và thiếu máu (cả hai đôi khi nặng), giảm tiểu cầu.  
- Rất hiếm gặp: Bất sản hồng cầu đơn thuần.  
**Chuyển hóa và dinh dưỡng**  
- Rất hiếm gặp: Nhiễm acid lactic.  
**Thần kinh**  
- Thường gặp: Đau đầu, mất ngủ.  
- Rất hiếm gặp: Bệnh lý thần kinh ngoại biên (hoặc di cảm).  
**Hô hấp, ngực và trung thất**  
- Thường gặp: Ho, các triệu chứng ở mũi.  
**Tiêu hóa**  
- Thường gặp: Buồn nôn, nôn, đau bụng hoặc chuột rút, tiêu chảy.  
- Hiếm gặp: Viêm tụy, tăng amylase huyết thanh.  
**Gan-mật**  
- Ít gặp: Tăng thoáng qua các enzym gan (AST, ALT).  
- Hiếm gặp: Viêm gan.  
**Da và mô dưới da**  
- Thường gặp: Phát ban, rụng tóc.  
- Hiếm gặp: Phù.  
**Cơ xương và mô liên kết**  
- Thường gặp: Đau khớp, rối loạn cơ.  
- Hiếm gặp: Tiểu cơ vằn.  
**Toán thân**  
- Thường gặp: Mệt mỏi, khó chịu, sốt.  
**Zidovudine**  
**Máu và hệ bạch huyết**  
- Thường gặp: Thiếu máu, giảm bạch cầu trung tính và giảm bạch cầu.  
- Ít gặp: Giảm tiểu cầu và giảm toàn thể huyết cầu (kèm giảm sản tủy xương).  
- Hiếm gặp: Bất sản hồng cầu đơn thuần.  
- Rất hiếm gặp: Thiếu máu bất sản.  
**Chuyển hóa và dinh dưỡng**  
- Hiếm gặp: Nhiễm acid lactic không có tình trạng giảm oxy huyết, chán ăn.  
**Tâm thần**  
- Hiếm gặp: Lo lắng và trầm cảm.  
**Thần kinh**  
- Rất thường gặp: Đau đầu.  
- Thường gặp: Chóng mặt.  
- Hiếm gặp: Mệt mỏi, di cảm, buồn ngủ, mất sự nhạy bén tinh thần, cơ giật.

dẫn sử dụng thuốc Zeffix. Tính an toàn và hiệu quả của zidovudine chưa được xác lập ở bệnh nhân có rối loạn gan tiềm ẩn đáng kể. Bệnh nhân viêm gan B hoặc C mạn tính và điều trị bằng CART có nguy cơ tăng các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng trên gan và có khả năng gây tử vong. Trong trường hợp điều trị đồng thời CART với các thuốc viêm gan B hoặc C, tham khảo thêm thông tin liên quan ở các thuốc này. Nếu ngưng dùng lamivudin ở bệnh nhân đồng nhiễm virus viêm gan B, khuyến cáo theo dõi định kỳ xét nghiệm chức năng gan và các dấu hiệu của sự sao chép HBV trong 4 tháng, vì ngưng dùng lamivudin có thể dẫn đến viêm gan cấp tính. Bệnh nhân rối loạn chức năng gan trước đó, bao gồm cả viêm gan mạn tính hoạt động, có tần số chức năng gan bất thường tăng khi điều trị CART, và cần được theo dõi theo phương pháp chuẩn. Nếu có bằng chứng về sự xấu đi của bệnh gan ở những bệnh nhân này, cần xem xét gián đoạn hoặc ngưng điều trị.

- Bệnh nhân đồng nhiễm virus viêm gan C: Không khuyến cáo sử dụng đồng thời ribavirin với zidovudine do tăng nguy cơ thiếu máu.
- **Hoại tử xương:** Mặc dù nguyên nhân được cho là đa yếu tố (bao gồm cả sự dùng corticosteroid, uống rượu, suy giảm miễn dịch nặng, chỉ số khối cơ thể cao hơn), đã có báo cáo các trường hợp hoại tử xương đặc biệt ở những bệnh nhân nhiễm HIV tiến triển và/hoặc tiếp xúc lâu dài với CART. Bệnh nhân nên được tư vấn y tế nếu đau và nhức khớp, cứng khớp hoặc khó khăn trong việc đi chuyển.
- Lamivudin không nên dùng cùng với các thuốc khác có chứa lamivudin hoặc emtricitabin.
- Không khuyến cáo kết hợp lamivudin với cladribin.
- Lamivudin chứa lactose. Không nên dùng thuốc này cho bệnh nhân có các vấn đề về di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, thiếu hụt enzym lactase toàn phần hay kém hấp thu glucose-galactose.

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

- **Thời kỳ mang thai**
- Việc sử dụng zidovudine ở phụ nữ mang thai sau đó điều trị cho trẻ sơ sinh đã cho thấy làm giảm tỷ lệ lây truyền HIV từ mẹ sang con. Các dữ liệu trên phụ nữ có thai dùng lamivudin hoặc zidovudine cho thấy không có độc tính gây quái thai.
- Các thành phần có hoạt tính của Lamivudin có thể ức chế sự sao chép DNA của tế bào và zidovudine đã được chứng minh là chất gây ung thư qua nhau thai trong một nghiên cứu trên động vật.
- Đối với bệnh nhân đồng nhiễm viêm gan đang được điều trị với các chế phẩm chứa lamivudin như Lamivudin và sau đó mang thai, cần xem xét đến khả năng tái phát bệnh viêm gan khi ngưng dùng lamivudin.
- Rối loạn chức năng của ty lạp thể: Các chất ức chế ty nucleosid và nucleotid đã được chứng minh *in vitro* và *in vivo* gây ra một số đột biến đối của tổn thương ty lạp thể. Đã có báo cáo về rối loạn chức năng của ty lạp thể ở trẻ em sinh với HIV tiếp xúc chất tương tự nucleosid trong tử cung và/hoặc sau sinh.
- **Thời kỳ cho con bú**
- Cả lamivudin và zidovudine được bài tiết vào sữa mẹ ở nồng độ tương tự như trong huyết thanh. Khuyến cáo các mẹ nhiễm HIV không cho con bú trong bất kỳ trường hợp nào nhằm tránh lây nhiễm HIV.

**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. Tuy nhiên, Lamivudin có thể gây ra các tác dụng không mong muốn trên hệ thần kinh như đau đầu, chóng mặt. Bệnh nhân bị các tác dụng này khi dùng Lamivudin không nên lái xe và vận hành máy móc.

**11. Tương tác, tương kỵ của thuốc**

**Tương tác của thuốc**  
Lamivudin có chứa lamivudin và zidovudine, do đó bất kỳ tương tác nào được xác định cho từng hoạt chất riêng lẻ đều có liên quan đến Lamivudin. Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy không có sự tương tác có ý nghĩa về lâm sàng giữa lamivudin và zidovudine. Zidovudine được chuyển hóa chủ yếu bằng các enzym UGT; sử dụng đồng thời các thuốc cảm ứng hoặc ức chế enzym UGT có thể làm thay đổi mức tiếp xúc với zidovudine. Lamivudin được thanh thải ở thận. Sự bài tiết lamivudin chủ động ở thận qua nước tiểu nhờ trung gian các chất vận chuyển cation hữu cơ (OCTs); sử dụng đồng thời lamivudin với chất ức chế OCT hoặc các thuốc gây độc thận có thể làm tăng mức tiếp xúc với lamivudin.

Lamivudin và zidovudine không được chuyển hóa đáng kể bởi các enzym cytochrom P450 (như CYP 3A4, CYP 2C9 hoặc CYP 2D6) cũng không ức chế hoặc cảm ứng hệ thống enzym này. Do đó, có rất ít tiềm năng tương tác với các chất ức chế protease kháng retrovirus, các chất không nucleosid và các thuốc khác được chuyển hóa chủ yếu bởi các enzym P450.

Các nghiên cứu tương tác thuốc chỉ được thực hiện ở người lớn. Danh sách dưới đây không được coi là đầy đủ, nhưng là đại diện của các nhóm thuốc được nghiên cứu.

Thuốc theo nhóm điều trị	Tương tác	Thay đổi trung bình theo hình học (%) (cơ chế có thể xảy ra)	Khuyến cáo liên quan đến việc dùng đồng thời
<b>Các thuốc kháng retrovirus</b>			
Didanosin/Lamivudin	Chưa nghiên cứu.		Không cần điều chỉnh liều.
Didanosin/Zidovudine	Chưa nghiên cứu.		
Stavudin/Lamivudin	Chưa nghiên cứu.		
Stavudin/Zidovudine	<i>In vitro</i> , sự đối kháng của hoạt tính kháng HIV giữa stavudin và zidovudine có thể làm giảm hiệu quả của cả hai thuốc.		Không khuyến cáo kết hợp.
<b>Thuốc chống nhiễm khuẩn</b>			
Atovaquon/Lamivudin	Chưa nghiên cứu.		
Atovaquon/Zidovudine (750 mg x 2 lần/ngày cùng với thức ăn/ 200 mg x 3 lần/ ngày)	Zidovudine: AUC tăng 33% Atovaquon: AUC không thay đổi		Do dữ liệu hạn chế nên chưa biết ý nghĩa lâm sàng.
Clarithromycin/Lamivudin	Chưa nghiên cứu.		Dùng riêng lẻ Lamivudin và clarithromycin ít nhất 2 giờ.
Clarithromycin/ Zidovudine (500 mg x 2 lần/ ngày/ 100 mg mỗi 4 giờ)	Zidovudine: AUC giảm 12%.		
Trimethoprim/ sulfamethoxazol (Co-trimoxazol)/ Lamivudin (160 mg/ 800 mg x 1 lần/ ngày trong 5 ngày/ 300 mg liều duy nhất)	Lamivudin: AUC tăng 40% Trimethoprim/ AUC không thay đổi đáng kể. Sulfamethoxazol: AUC không thay đổi đáng kể. (Ức chế vận chuyển cation hữu cơ)		Không cần điều chỉnh liều Lamivudin trừ khi bệnh nhân bị suy thận. Khi việc dùng đồng thời với Co-trimoxazol được báo đảm, bệnh nhân cần được theo dõi lâm sàng. Dùng liều cao trimethoprim/sulfamethoxazol để điều trị viêm phổi do <i>Pneumocystis jirovecii</i> và nhiễm <i>Toxoplasma</i> chưa được nghiên cứu nên tránh dùng.
Trimethoprim/ sulfamethoxazol (Co-trimoxazol) / Zidovudine	Chưa nghiên cứu.		
<b>Thuốc kháng nấm</b>			
Fluconazol/Lamivudin	Chưa nghiên cứu.		
Fluconazol/Zidovudine (400 mg x 1 lần/ngày / 200 mg x 3 lần/ngày)	Zidovudine: AUC tăng 74% (Ức chế UGT)		Do dữ liệu hạn chế nên chưa biết ý nghĩa lâm sàng. Theo dõi các dấu hiệu nhiễm độc zidovudine.
<b>Thuốc kháng Mycobacterium</b>			
Rifampicin/Lamivudin	Chưa nghiên cứu.		
Rifampicin/Zidovudine (600 mg x 1 lần/ngày/ 200 mg x 3 lần/ngày)	Zidovudine: AUC giảm 48% (cảm ứng UGT)		Thiếu dữ liệu để khuyến cáo điều chỉnh liều.
<b>Thuốc chống co giật</b>			
Phenobarbital/Lamivudin	Chưa nghiên cứu.		
Phenobarbital/ Zidovudine	Chưa nghiên cứu. Có khả năng giảm nhẹ nồng độ zidovudine trong huyết tương thông qua sự cảm ứng UGT.		Thiếu dữ liệu để khuyến cáo điều chỉnh liều.

- **Hồ hấp, ngực và trung thất**
- Ít gặp: Khó thở.
- Hiếm gặp: Ho.
- **Tiêu hóa**
- Rất thường gặp: Buồn nôn.
- Thường gặp: Nôn, đau bụng và tiêu chảy.
- Ít gặp: Đau hơi.
- Hiếm gặp: Nhiễm sắc tố niêm mạc miệng, bất thường vị giác và chứng khó tiêu: Viêm tụy.
- **Gan-mật**
- Thường gặp: Tăng nồng độ các enzym gan và bilirubin trong máu.
- Hiếm gặp: Các rối loạn ở gan như gan to với chứng nhiễm mỡ nặng.
- **Da và mô dưới da**
- Ít gặp: Phát ban và ngứa.
- Hiếm gặp: Nhiễm sắc tố móng và da, mày đay và đốm đồi mồi.
- **Cơ xương và mô liên kết**
- Thường gặp: Đau cơ.
- Ít gặp: Bệnh cơ.
- **Thận và tiết niệu**
- Hiếm gặp: Tiểu thường xuyên.
- **Sinh sản và vú**
- Hiếm gặp: Chứng vú to ở nam giới.
- **Toàn thân**
- Thường gặp: Khó chịu.
- Ít gặp: Sốt, đau toàn thân và suy nhược.
- Hiếm gặp: Ôn lạnh, đau ngực và hội chứng giống cúm.

**13. Quá liều và cách xử trí**

**Lamivudin**  
Có rất ít thông tin về quá liều. Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Thẩm tách máu hoặc thẩm tách phúc mạc sau 4 giờ chỉ lấy đi được một lượng không đáng kể. Ngộ độc nặng (viêm tụy, bệnh thần kinh ngoại biên, gan nhiễm mỡ, suy thận cấp, nhiễm toan) xảy ra sau điều trị mà không xảy ra sau khi uống quá liều. Dùng lâu dài có thể gây độc cho ty thể dẫn đến nhiễm toan có hoặc không kèm theo nhiễm mỡ vi thể ở gan. Điều trị ngộ độc nặng bao gồm: Ngưng thuốc, điều trị hỗ trợ, dùng benzodiazepin để an thần và chống co giật, thuốc chống nôn, điều chỉnh toan máu (truyền natri bicarbonat 1 – 32 mEq/kg, uống hoặc truyền tĩnh mạch riboflavin 50 mg/ngày, truyền L-carnitin 50 mg/kg/ngày chia làm 3 lần, mỗi lần truyền 2 giờ cho bệnh nhân không thẩm phân hoặc truyền liên tục 100 mg/kg/ngày cho bệnh nhân đang thẩm phân); dùng thuốc kích thích tạo bạch cầu hạt (nếu bị nhiễm khuẩn có giảm bạch cầu hạt); dùng thuốc gây co mạch nếu bị suy nhiều phủ tạng; theo dõi chặt các dấu hiệu lâm sàng, điện giải, enzym gan, tim ở nhiễm khuẩn ở bệnh nhân hạt là nếu có giảm bạch cầu trung tính.

**Zidovudine**  
Những trường hợp quá liều cấp kể cả ở trẻ em lẫn người lớn, đã được thông báo ở mức liều lên tới 50 g.

- **Triệu chứng:** Buồn nôn, nôn. Thay đổi về máu thường là nhất thời và không nặng. Một số người bệnh có những triệu chứng thần kinh trong vòng không đặc biệt như đau đầu, chóng mặt, ngủ lơ mơ, ngủ lịm và lú lẫn.
- **Xử trí:** Rửa dạ dày trong vòng 1 giờ hoặc dùng than hoạt.
- **Điều trị hỗ trợ:** Truyền máu, dùng vitamin B12 giúp dự phòng thiếu máu, có thể điều trị co giật bằng diazepam hoặc lorazepam.
- **Tăng thải trừ:** Dùng nhiều liều than hoạt có thể có hiệu quả. Thẩm tách máu có thể loại được các chất chuyển hóa nhưng không có hiệu quả với zidovudine và nói chung không phải là cách thường dùng.

**14. Đặc tính dược lực học**

**Nhóm dược lý:** Thuốc kháng virus tác động trực tiếp; Thuốc kháng virus điều trị HIV, dạng kết hợp.  
Mã ATC: J05AR01.

- Lamivudin là một chất tương tự nucleosid tổng hợp. Trong tế bào, lamivudin được phosphoryl hóa thành chất chuyển hóa 5'-triphosphat có hoạt tính, lamivudin triphosphat (3TC-TP). Cơ chế tác động chính của 3TC-TP là ức chế men sao chép ngược (RT) của HIV-1 thông qua việc kết thúc chuỗi DNA sau khi sự hợp nhất của chất tương tự nucleosid. 3TC-TP là chất ức chế vận chuyển polymerase DNA (alpha, beta, gamma) của tế bào.
- Zidovudine là một chất tương tự nucleosid tổng hợp. Trong tế bào, zidovudine được phosphoryl hóa thành chất chuyển hóa 5'-triphosphat có hoạt tính, zidovudine triphosphat (ZDV-TP). Cơ chế tác động chính của ZDV-TP là ức chế RT thông qua việc kết thúc chuỗi DNA sau khi sự hợp nhất của chất tương tự nucleosid. ZDV-TP là chất ức chế vận chuyển polymerase DNA (alpha và gamma) của tế bào và được ghi nhận là có sát nhập vào DNA của các tế bào trong nuôi cấy.

**15. Đặc tính dược động học**

**Hấp thu**  
Lamivudin và zidovudine được hấp thu qua đường tiêu hóa. Ở người lớn, sinh khả dụng đường uống của lamivudin từ 80 - 85% và của zidovudine từ 60 - 70%.

**Phân bố**  
Tỷ lệ trung bình nồng độ lamivudin và zidovudine trong dịch não tủy (CSF)/huyết thanh tương ứng khoảng 0,12 và 0,5 sau khi uống 2 - 4 giờ.

**Chuyển hóa**  
Lamivudin ít bị chuyển hóa. Lamivudin bị thải trừ chủ yếu qua thận dưới dạng không đổi. Khả năng tương tác chuyển hóa của các thuốc với lamivudin thấp do mức độ chuyển hóa ở gan thấp (5 - 10%) và gắn kết với huyết tương thấp.  
5-glucuronid là chất chuyển hóa chính của zidovudine trong huyết tương và nước tiểu, chiếm khoảng 50 - 80% liều dùng và thải trừ qua thận.

**Thải trừ**  
Thời gian bán thải của lamivudin là 5 - 7 giờ. Độ thanh thải toàn thân trung bình của lamivudin khoảng 0,32 lít/giờ/kg, chủ yếu ở thận (> 70%) thông qua hệ thống vận chuyển cation hữu cơ. Các nghiên cứu ở bệnh nhân suy thận cho thấy sự thải trừ lamivudin bị ảnh hưởng bởi rối loạn chức năng thận.  
Từ các nghiên cứu với zidovudine đường tiêm tĩnh mạch, thời gian bán thải cuối cùng trung bình trong huyết tương là 1,1 giờ và độ thanh thải toàn thân trung bình là 1,6 lít/giờ/kg. Độ thanh thải thận của zidovudine ước tính 0,34 lít/giờ/kg cho thấy thuốc được lọc qua cầu thận và bài tiết chủ động qua ống thận. Nồng độ zidovudine tăng ở những bệnh nhân suy thận tiến triển.

**16. Quy cách đóng gói**

- VI 6 viên. Hộp 5 vi.
  - VI 10 viên. Hộp 6 vi.
  - Chai 60 viên. Hộp 1 chai.
- 17. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc**
- 17.1. Điều kiện bảo quản**  
Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô. Nhiệt độ không quá 30°C.
- 17.2. Hạn dùng**  
48 tháng kể từ ngày sản xuất.
- 17.3. Tiêu chuẩn chất lượng**  
USP.
- 18. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc**

**STELLA**

Công ty TNHH LD Stellapharm - Chi nhánh 1  
Số 40 đại lộ Tư Do, KCN Việt Nam - Singapore,  
P. An Phú, TX. Thuận An, T. Bình Dương, Việt Nam  
ĐT: (+84 274) 3767 470 Fax: (+84 274) 3767 469