



Rx

ZEFFIX<sup>®</sup>

Lamivudin

#### THUỐC BÁN THEO ĐƠN

#### TRÌNH BÀY

Mỗi viên nén bao phim chứa 100 mg lamivudin.

**Tá dược:** Celulose vi tinh thể, natri starch glycolat tuýp A, magnesi stearat, Butterscotch YS-1R-17307-A (hypromellose, titan dioxyd, macrogol 400, polysorbat 80, oxyd sắt tổng hợp màu vàng và đỏ).

**Quy cách đóng gói:** Hộp 2 vỉ x 14 viên.

#### CHỈ ĐỊNH

ZEFFIX được chỉ định điều trị những bệnh nhân bị viêm gan B mạn tính và có bằng chứng nhân lên của virus viêm gan B (HBV).

#### LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Có thể uống ZEFFIX trong hoặc ngoài bữa ăn.

Nên giám sát sự tuân thủ của bệnh nhân khi điều trị bằng ZEFFIX.

##### *Thời gian điều trị*

Khoảng thời gian điều trị tối ưu chưa được biết.

- Bệnh nhân viêm gan B mạn tính có HBeAg dương tính (CHB) không bị xơ gan, nên điều trị ít nhất từ 6 tới 12 tháng sau khi có sự chuyển đổi huyết thanh HbeAg (mất HBeAg và HBV DNA cùng với việc phát hiện HBeAb) được khẳng định, để giới hạn nguy cơ tái phát của virus hoặc tối khi có sự chuyển đổi huyết thanh HBsAg hoặc điều trị mất hiệu quả (xem phần *Cảnh báo và Thận trọng*). Mức huyết thanh ALT và HBV DNA nên được theo dõi thường xuyên sau khi ngừng điều trị để phát hiện bất kỳ sự tái phát virus muộn nào.

- Bệnh nhân viêm gan B mạn tính có HBeAg âm tính (đột biến tiền trung tâm) không bị xơ gan, nên điều trị ít nhất cho tới khi có sự chuyển đổi huyết thanh hoặc có bằng chứng điều trị mất hiệu quả. Với điều trị kéo dài, việc thường xuyên đánh giá lại được khuyến cáo để khẳng định rằng việc tiếp tục phương pháp điều trị đã chọn vẫn thích hợp với bệnh nhân.

- Đối với bệnh nhân bệnh gan mất bù hoặc xơ gan và bệnh nhân cấy ghép gan, không khuyến cáo ngừng điều trị.

ZEFFIX nên được sử dụng theo các khuyến cáo chính thức.

Viên nén ZEFFIX 100 mg không phù hợp để sử dụng cho trẻ em và những bệnh nhân không thích hợp dùng dạng viên nén.

#### Các đối tượng dân số

- **Người lớn và thanh thiếu niên từ 12 tuổi trở lên**

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

- **Bệnh nhân suy thận**

Nồng độ lamivudin trong huyết thanh (AUC) tăng lên ở những bệnh nhân suy thận từ vừa đến nặng do giảm thanh thải ở thận. Do đó nên giảm liều ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinine từ 30 ml/phút đến 50 ml/phút. Viên nén Zeffix 100mg không phù hợp để sử dụng cho những bệnh nhân cần sự chỉnh liều.

- **Bệnh nhân suy gan**

Dữ liệu thu được ở bệnh nhân suy gan, bao gồm những bệnh nhân có bệnh gan giai đoạn cuối đang chờ ghép gan, cho thấy dược động học của ZEFFIX không bị ảnh hưởng đáng kể bởi rối loạn chức năng gan.

Dựa trên những dữ liệu này, không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan trừ khi kèm theo suy thận.

#### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định dùng ZEFFIX viên nén cho bệnh nhân được biết quá mẫn với ZEFFIX hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc, bệnh nhân bị bệnh thận nặng.



## CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

### **Tình trạng bùng phát khi điều trị**

2

Sự bùng phát ngẫu nhiên của viêm gan B mạn tính tương đối phổ biến và đặc trưng bởi sự tăng tạm thời ALT huyết thanh. Sau khi bắt đầu điều trị bằng thuốc kháng vi-rút, ALT huyết thanh có thể tăng ở một số bệnh nhân khi nồng độ DNA HBV huyết thanh giảm. Ở những bệnh nhân bệnh gan còn bù, sự tăng ALT huyết thanh nói chung thường không kèm theo sự tăng nồng độ bilirubin huyết thanh hoặc các dấu hiệu của gan mất bù.

Phân nhóm virus HBV giảm độ nhạy cảm với lamivudine (HBV đột biến YMDD) đã được xác định bằng liệu pháp mở rộng. Ở một số bệnh nhân, sự phát triển của HBV đột biến YMDD có thể dẫn đến bùng phát viêm gan, chủ yếu được phát hiện bởi sự tăng ALT huyết thanh và tái xuất hiện HBV DNA (xem phần *Cảnh báo và Thận trọng*). Ở những bệnh nhân có HBV đột biến YMDD, nên cân nhắc chuyển sang hoặc bổ sung một tác nhân thay thế mà không để kháng chéo với lamivudine dựa trên các hướng dẫn điều trị (xem phần *Đặc tính dược động học*).

### **Sự bùng phát sau khi ngưng điều trị**

Sự bùng phát cấp tính của viêm gan đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân ngừng điều trị viêm gan B và thường được phát hiện bởi sự tăng ALT huyết thanh và tái xuất hiện HBV DNA. Trong các thử nghiệm lâm sàng pha III có nhóm chứng với theo dõi mà không có điều trị tích cực, tăng ALT sau điều trị (hơn 3 lần so với đường cơ sở) cao hơn ở bệnh nhân điều trị bằng lamivudine (21%) so với những người nhận giả dược (8%). Tuy nhiên, tỷ lệ các bệnh nhân tăng ALT sau điều trị liên quan với tăng bilirubin là thấp và tương tự ở cả hai nhánh điều trị (xem bảng trong phần *Đặc tính dược động học*). Đối với bệnh nhân điều trị bằng lamivudine, phần lớn tăng ALT sau điều trị xảy ra trong khoảng từ 8 đến 12 tuần sau điều trị. Hầu hết các tác dụng ngoại ý tự giới hạn, tuy nhiên một số trường hợp tử vong đã được quan sát thấy. Nếu ngừng sử dụng ZEFFIX, bệnh nhân cần được theo dõi định kỳ cả về mặt lâm sàng và bằng cách đánh giá xét nghiệm chức năng gan (ALT và các mức bilirubin), trong ít nhất 4 tháng, và sau đó theo chỉ định về mặt lâm sàng.

### **Sự bùng phát đối với các bệnh nhân xơ gan mất bù**

Những người nhận cấy ghép và các bệnh nhân xơ gan mất bù có nhiều nguy cơ bị nhân đôi vi-rút hoạt động. Do chức năng gan biên ở những bệnh nhân này, sự tái phát viêm gan khi ngừng dùng thuốc lamivudine hoặc mất hiệu quả trong quá trình điều trị có thể gây ra tình trạng mất bù nặng và thậm chí gây tử vong. Những bệnh nhân nên được kiểm soát các thông số lâm sàng, vi-rút học và huyết thanh học liên quan đến viêm gan B, chức năng gan và thận và đáp ứng kháng virus trong khi điều trị (ít nhất mỗi tháng) và, nếu ngừng điều trị vì bất cứ lý do nào, ít nhất 6 tháng sau điều trị. Các thông số trong phòng thí nghiệm phải được theo dõi bao gồm (tối thiểu) ALT huyết thanh, bilirubin, albumin, ni-tơ urê máu, creatinine và tình trạng vi-rút: HBV kháng nguyên/ kháng thể và nồng độ HBV DNA huyết thanh khi có thể. Bệnh nhân có dấu hiệu suy gan trong hoặc sau khi điều trị nên được theo dõi thường xuyên hơn nếu thích hợp.

Đối với bệnh nhân có bằng chứng bị viêm gan tái phát sau điều trị, không có đủ dữ liệu về lợi ích của việc bắt đầu điều trị lại lamivudine.

### **Rối loạn chức năng ty thể**

Các chất tương tự nucleoside và nucleotide đã được chứng minh trong *in vitro* và *in vivo* gây ra tổn thương ty thể mức độ khác nhau. Đã có các báo cáo về rối loạn chức năng ty thể ở trẻ sơ sinh bị phơi nhiễm ở tử cung và/hoặc sau khi sinh đối với các chất tương tự nucleoside. Các tác dụng ngoại ý chính được báo cáo là các rối loạn huyết học (thiếu máu, giảm bạch cầu trung tính), rối loạn chuyển hóa (tăng lympho máu). Một số rối loạn về thần kinh xuất hiện muộn được báo cáo (tăng trương lực, co giật, hành vi bất thường). Các rối loạn thần kinh có thể là thoáng qua hoặc vĩnh viễn. Bất cứ trẻ em nào bị phơi nhiễm trong tử cung với các chất tương tự nucleoside và nucleotide, cần được theo dõi lâm sàng và trong phòng thí nghiệm và cần được điều tra đầy đủ về rối loạn chức năng ty thể trong trường hợp có các dấu hiệu hoặc triệu chứng liên quan.

Trong khi điều trị khởi đầu và duy trì, bệnh nhân cần được theo dõi thường xuyên bởi một bác sĩ có kinh nghiệm trong việc điều trị bệnh viêm gan B mạn tính.

Khi ngừng sử dụng ZEFFIX hoặc thuốc có biểu hiện mất hiệu quả, một số bệnh nhân có thể có dấu hiệu viêm gan tái phát trên lâm sàng hoặc xét nghiệm. Đợt cấp của viêm gan chủ yếu được phát hiện qua việc tăng ALT trong huyết thanh và thêm vào đó là sự tái xuất hiện của HBV DNA. Xem Bảng 2 trong phần Nghiên cứu lâm sàng để có thêm thông tin về tần suất xuất hiện của hiện tượng tăng ALT sau điều trị. Phần lớn các biến cố này dường như chỉ giới hạn trên một số cá thể. Rất hiếm tử vong và chưa rõ mối liên hệ nhân quả với việc ngừng điều trị bằng ZEFFIX.

Nếu ngừng ZEFFIX, bệnh nhân nên được theo dõi định kỳ cả trên lâm sàng và qua đánh giá xét nghiệm huyết thanh về chức năng gan (nồng độ ALT và bilirubin) trong ít nhất 4 tháng để phát hiện bằng chứng viêm gan tái phát; sau đó bệnh nhân nên được theo dõi như chỉ định trên lâm sàng. Đối với những bệnh nhân phát triển dấu hiệu viêm gan tái phát sau điều trị, không có đủ số liệu về lợi ích của việc tái điều trị với ZEFFIX.

Ở những bệnh nhân suy thận từ vừa tới nặng, nồng độ lamivudin trong huyết thanh (AUC) tăng do thanh thải qua thận giảm, do đó nên giảm liều ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinine từ 30 ml/phút đến 50 ml/phút (xem phần *Liều lượng và Cách dùng*).

Những bệnh nhân ghép gan và những bệnh nhân mắc bệnh gan tiến triển có nguy cơ cao hơn từ sự sao chép virus hoạt động. Do chức năng gan ở những bệnh nhân này rất kém nên viêm gan tái phát khi ngừng dùng ZEFFIX hoặc khi thuốc mất hiệu quả trong thời gian điều trị có thể dẫn đến tình trạng mất bù nghiêm trọng và thậm chí dẫn đến tử vong. Những bệnh nhân này nên được theo dõi những thông số liên quan đến viêm gan B, chức năng gan, chức năng thận và sự đáp ứng với thuốc kháng virus trong thời gian điều trị. Những bệnh nhân ngừng điều trị vì bất kỳ lý do nào nên được theo dõi trong ít nhất 6 tháng sau khi ngừng thuốc. Những bệnh nhân có những dấu hiệu suy giảm chức năng gan trong khi hoặc sau khi điều trị nên được theo dõi thường xuyên một cách thích hợp.

Số liệu về việc sử dụng ZEFFIX cho những bệnh nhân đang đồng thời trong liệu trình ức chế miễn dịch, bao gồm cả hóa trị ung thư còn hạn chế.



Đã xác định được các phân nhóm virus HBV (HBV biến thể YMDD) giảm nhạy cảm với ZEFFIX khi điều trị kéo dài (xem phần *Các nghiên cứu lâm sàng*). Trong một số ít các trường hợp, biến thể này có thể dẫn đến viêm gan tái phát.

Để điều trị bệnh nhân đồng nhiễm HIV và hiện đang điều trị hoặc có kế hoạch điều trị bằng phác đồ kháng retrovirus bao gồm lamivudin, nên duy trì liều lamivudin thông thường được sử dụng cho điều trị nhiễm HIV.

Thông tin về sự lây truyền virus viêm gan B từ mẹ sang con ở những bệnh nhân mang thai được điều trị bằng ZEFFIX còn hạn chế. Cần tuân theo quy trình chuẩn được khuyến cáo để tiêm phòng viêm gan virus B cho nữ nhi.

Nên cho bệnh nhân biết rằng điều trị bằng ZEFFIX chưa được chứng minh là làm giảm nguy cơ lây truyền virus viêm gan B cho người khác do đó vẫn phải áp dụng những biện pháp thận trọng thích hợp.

## TƯƠNG TÁC

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

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

Những thuốc thải trừ chủ yếu qua con đường hoạt hóa anion hữu cơ hoặc qua lọc cầu thận ít có khả năng có những tương tác có ý nghĩa lâm sàng với ZEFFIX.

### **Các tương tác liên quan tới lamivudine**

*Trimethoprim/sulphamethoxazol*: Khi dùng trimethoprim/sulphamethoxazol 160 mg/800 mg làm tăng mức độ tiếp xúc toàn thân của ZEFFIX lên khoảng 40%. ZEFFIX không ảnh hưởng tới dược động học của trimethoprim hoặc sulphamethoxazol. Tuy nhiên, trừ khi bệnh nhân bị suy thận, không cần điều chỉnh liều ZEFFIX.

*Zidovudin*: Đã quan sát thấy có sự tăng vừa phải  $C_{max}$  của zidovudin (28%) khi dùng cùng với ZEFFIX, tuy nhiên diện tích dưới đường cong nồng độ thời gian (AUC) thay đổi không đáng kể. Zidovudin không ảnh hưởng tới dược động học của ZEFFIX (xem *Dược động học*).

*Emtricitabin*: ZEFFIX có thể ức chế sự phosphoryl hóa nội bào của emtricitabin khi sử dụng đồng thời hai thuốc này. Không khuyến cáo dùng ZEFFIX kết hợp với emtricitabin.

*Sorbitol*: Sự phối hợp của dung dịch sorbitol (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) với liều đơn 300 mg dung dịch uống Lamivudine dẫn đến giảm liều phụ thuộc trong phơi nhiễm Lamivudine (AUC) 14%, 32% và 36%, và nồng độ  $C_{max}$  của Lamivudine 28%, 52% và 55% ở người lớn. Nếu có thể, tránh dùng Lamivudine với các thuốc có chứa sorbitol hoặc cân nhắc việc thường xuyên kiểm soát sự nhân lên của virus viêm gan B (HBV) khi không thể tránh khỏi việc dùng phối hợp lâu dài.

*Alpha-interferon*: ZEFFIX không tương tác dược động học với alpha-interferon khi sử dụng đồng thời. Không thấy các tương tác gây tác dụng phụ đáng kể về mặt lâm sàng ở bệnh nhân dùng ZEFFIX đồng thời với những thuốc ức chế miễn dịch thông thường (như cyclosporin A). Tuy nhiên, các nghiên cứu chính thức về tương tác thuốc chưa được tiến hành.

## THAI KỲ VÀ CHO CON BÚ

### **Khả năng sinh sản**

Những nghiên cứu về khả năng sinh sản ở động vật đã cho thấy thuốc không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản ở giống đực và giống cái.

### **Thai kỳ**

Lamivudin đã được đánh giá bởi APR (Antiretroviral Pregnancy Registry) với hơn 11.000 phụ nữ đang trong thai kỳ và sau khi sinh. Dưới 1% những bệnh nhân này đã từng được điều trị HBV trong khi đó phần lớn đã được điều trị HIV với liều cao hơn và sử dụng đồng thời với các thuốc điều trị HIV khác. Dữ liệu trên người sản có từ APR không cho thấy sự gia tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh nghiêm trọng khi dùng lamivudin so với tỷ lệ nền (xem mục *Các nghiên cứu lâm sàng*). Tuy nhiên, chưa có các thử nghiệm đầy đủ và được kiểm soát chặt chẽ ở phụ nữ có thai và tính an toàn của lamivudin trên phụ nữ có thai vẫn chưa được thiết lập.

Những nghiên cứu trên người đã khẳng định ZEFFIX qua được rau thai. Nồng độ lamivudin trong huyết thanh của trẻ mới sinh là tương tự nồng độ trong huyết thanh của mẹ và trong dây rốn vào lúc sinh.

Những nghiên cứu về khả năng sinh sản trên động vật không cho thấy bằng chứng gây quái thai. ZEFFIX gây tăng nhẹ hiện tượng mất phôi sớm khi sử dụng cho thỏ đang mang thai với mức độ phơi nhiễm tương tự mức độ đạt được ở người. Tuy nhiên, không có bằng chứng mất phôi ở chuột lớn với mức độ phơi nhiễm bằng khoảng 60 lần so với mức phơi nhiễm trên lâm sàng (dựa trên  $C_{max}$ ).

Chỉ cần nhắc việc sử dụng thuốc trong thai kỳ khi lợi ích thu được vượt trội nguy cơ. Mặc dù kết quả từ các nghiên cứu trên động vật không phải lúc nào cũng dự đoán được đáp ứng ở người, nhưng những phát hiện ở thỏ gợi ý nguy cơ có thể mất phôi sớm. Do vậy, không nên dùng ZEFFIX trong 3 tháng đầu của thời kỳ mang thai.

Đối với bệnh nhân đang điều trị bằng ZEFFIX mà có thai thì phải cân nhắc khả năng viêm gan tái phát khi ngừng ZEFFIX (xem *Cảnh báo và Thận trọng*).



### Cho con bú

Sau khi uống lặp lại lamivudin 150 mg hay 300 mg, 2 lần mỗi ngày, lamivudin được bài tiết vào sữa mẹ (0,5 – 8,2 micrograms/ml) với nồng độ tương tự như trong huyết thanh. Trong những nghiên cứu khác, sau khi uống lặp lại lamivudin 150 mg, 2 lần mỗi ngày, tỉ lệ thuốc trong huyết tương và trong sữa mẹ là khoảng 0,6-3,3. Trung vị nồng độ lamivudin trong huyết thanh trẻ sơ sinh là khoảng 18-28 ng/mL và không phát hiện thấy ở một trong những nghiên cứu này (độ nhạy định lượng là 7 ng/mL). Chưa biết liên quan lâm sàng của những phát hiện này. 4

Số liệu thu được từ các nghiên cứu trên động vật trong đó chuột sơ sinh nhận được ZEFFIX với nồng độ cao hơn nhiều từ sữa chuột mẹ gợi ý rằng nồng độ lamivudin trong sữa người mẹ khó có thể gây độc cho trẻ bú mẹ.

Chỉ nên sử dụng ZEFFIX cho phụ nữ đang cho con bú nếu lợi ích mong đợi vượt nguy cơ có thể xảy ra đối với trẻ bú mẹ. Cần quyết định ngưng cho trẻ bú mẹ hoặc dùng/tránh liệu pháp ZEFFIX, có cân nhắc đến lợi ích của việc cho trẻ bú mẹ và lợi ích điều trị cho người mẹ.

### ẢNH HƯỞNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Các bệnh nhân nên được thông báo rằng sự khó chịu, mệt mỏi đã được báo cáo trong quá trình điều trị với lamivudin. Tình trạng lâm sàng của bệnh nhân và dữ liệu tác dụng không mong muốn của lamivudin nên được cân nhắc đối với khả năng lái xe hay vận hành máy móc của bệnh nhân.

### TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

#### Số liệu thử nghiệm lâm sàng

ZEFFIX được dung nạp tốt trong các nghiên cứu lâm sàng trên những bệnh nhân viêm gan B mạn tính. Tỷ lệ tác dụng không mong muốn và các bất thường về xét nghiệm (ngoại trừ tăng ALT và CPK, xem dưới đây) là tương tự giữa những bệnh nhân dùng giả dược và dùng ZEFFIX (xem *Bảng 1*). Các tác dụng không mong muốn phổ biến nhất được báo cáo là khó ở và mệt mỏi, nhiễm khuẩn đường hô hấp, đau đầu, cảm giác khó chịu và đau bụng, buồn nôn, nôn và tiêu chảy.

Bảng 1

Tác dụng không mong muốn	Số liệu thử nghiệm lâm sàng Số liệu tích hợp giai đoạn III	
	Giả dược (n=200)	ZEFFIX 100 mg (n=416)
Khó ở và mệt mỏi	28%	26%
Nhiễm khuẩn đường hô hấp	17%	19%
Đau đầu	21%	22%
Khó chịu và đau bụng	17%	15%
Buồn nôn và nôn	17%	16%
Tiêu chảy	12%	14%
Tăng ALT trong quá trình điều trị*	13%	13%
Tăng ALT sau khi điều trị**	8%	19%
Tăng CPK*	5%	9%

\* % bệnh nhân có sự bất thường về xét nghiệm mức III hoặc IV trong quá trình điều trị.

\*\* % bệnh nhân có tăng ALT mức III hoặc IV sau khi điều trị.

Tác dụng không mong muốn được liệt kê dưới đây theo hệ cơ quan và tần suất. Phân loại tần suất chỉ áp dụng đối với những tác dụng không mong muốn được xem là ít nhất cũng có thể có nguyên nhân liên quan đến ZEFFIX. Tần suất được định nghĩa như sau: rất phổ biến ( $\geq 1/10$ ), phổ biến ( $\geq 1/100$  đến  $< 1/10$ ), không phổ biến ( $\geq 1/1000$  đến  $< 1/100$ ), hiếm ( $\geq 1/10000$  đến  $< 1/1000$ ) và rất hiếm ( $< 1/10000$ ).

Phân loại tần suất tác dụng không mong muốn dưới đây chỉ mang tính ước lượng: trong hầu hết các trường hợp, không có sẵn số liệu thích hợp để tính tỉ lệ mắc. Phân loại tần suất tác dụng không mong muốn rất phổ biến và phổ biến được xác định từ số liệu thử nghiệm lâm sàng và không tính đến tỉ lệ mắc ban đầu trong các nhóm dùng giả dược. Các tác dụng không mong muốn được xác định qua khảo sát hậu mãi được phân loại là hiếm hoặc rất hiếm.

#### Rối loạn gan mật

Rất phổ biến: Tăng ALT

Sự tăng ALT sau điều trị phổ biến hơn ở những bệnh nhân dùng ZEFFIX so với những bệnh nhân dùng giả dược. Tuy nhiên, trong những thử nghiệm có đối chứng ở những bệnh nhân mắc



### **Chuyển hóa**

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

### **Ảnh hưởng của các thuốc khác tới dược động học của Lamivudin**

Lamivudin là một chất nền của MATE1, MATE2-K và OCT2 *in vitro*. Trimethoprim (một chất ức chế của chất vận chuyển những thuốc này) khi uống kết hợp với sulphamethoxazol, đã được ghi nhận làm gia tăng nồng độ huyết thanh Lamivudin (Xem *Tương tác thuốc*).

Lamivudin là một chất nền của chất vận chuyển hấp thu qua gan OCT1. Vì thải trừ qua gan đóng vai trò nhỏ trong độ thanh thải của Lamivudin, các tương tác thuốc do sự ức chế của OCT1 thường không đáng kể về mặt lâm sàng.

Lamivudin là một chất nền *in vitro* của Pgp và BCRP, tuy nhiên do sinh khả dụng của nó cao, các chất vận chuyển này thường không đóng vai trò đáng kể trong sự hấp thu của Lamivudin. Do đó, việc phối hợp các thuốc ức chế các chất vận chuyển này thường không ảnh hưởng tới sự phân bố và thải trừ của Lamivudin.

### **Ảnh hưởng của Lamivudin tới dược động học của các thuốc khác**

*In vitro*, Lamivudin chứng minh ức chế yếu hoặc không ức chế của các thuốc vận chuyển anion hữu cơ 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, protein kháng ung thư vú (BCRP) hoặc P-glycoprotein (Pgp), thuốc hỗn hợp và protein 1 thải độc tố (MATE1), MATE2-K hoặc chất vận chuyển cation hữu cơ 3 (OCT3). Lamivudin do đó được kỳ vọng không ảnh hưởng tới nồng độ huyết thanh của các thuốc là các chất nền của các chất vận chuyển thuốc này.

Lamivudin là một chất ức chế của OCT1 và OCT2 *in vitro* với các giá trị IC<sub>50</sub> của 17 và 33 uM tương ứng, tuy nhiên, Lamivudin có khả năng thấp ảnh hưởng tới nồng độ huyết thanh của chất nền OCT1 and OCT2 khi dùng các thuốc điều trị (lên tới 300 mg, nó cao hơn 3 lần liều tối đa khuyến cáo đối với HBV).

### **Thải trừ**

Thanh thải toàn thân trung bình của lamivudin là khoảng 0,3 l/giờ/kg. Nửa đời thải trừ được quan sát thấy là 5 - 7 giờ. Phần lớn lamivudin thải trừ ở dạng không đổi qua nước tiểu thông qua lọc cầu thận và bài tiết chủ động (hệ thống vận chuyển cation hữu cơ).

Thanh thải qua thận chiếm khoảng 70% thải trừ của lamivudin.

### **Các nhóm bệnh nhân đặc biệt**

#### Trẻ em

Ở bệnh nhân nhi, dược động học của lamivudin nhìn chung là giống như người lớn. Tuy nhiên, độ thanh thải dùng đường uống đã được điều chỉnh theo cân nặng ở trẻ cao hơn dẫn đến AUC thấp hơn so với người lớn. Độ thanh thải sau khi dùng đường uống được phân loại theo tuổi cao nhất ở 2 tuổi và giảm dần từ 2 đến 12 tuổi, các giá trị sau đó tương tự như quan sát thấy ở người lớn. Liều 3 mg/kg x 1 lần/ngày tạo ra AUC của lamivudin trong trạng thái ổn định tương tự như khi dùng liều 100 mg/ngày ở người lớn. Liều khuyến cáo cho trẻ từ 2 tuổi đến 11 tuổi là 3 mg/kg x 1 lần/ngày, tối đa 100 mg/ngày sẽ tạo ra tiếp xúc toàn thân tương tự với tiếp xúc toàn thân ở người lớn khi dùng liều khuyến cáo (100 mg x 1 lần/ngày). Số liệu dược động học cho bệnh nhân dưới 2 tuổi còn hạn chế (Xem *Liều lượng và Cách dùng*).

#### Người cao tuổi

Ở bệnh nhân cao tuổi, mô hình dược động học của lamivudin cho thấy quá trình lão hóa bình thường đi kèm giảm chức năng thận không có ảnh hưởng đáng kể trên lâm sàng tới tiếp xúc toàn thân của lamivudin, ngoại trừ bệnh nhân có thanh thải creatinine < 50 ml/phút (xem phần *Liều lượng và Cách dùng*).

#### Suy thận

Những nghiên cứu ở bệnh nhân suy thận cho thấy thải trừ lamivudin bị ảnh hưởng do rối loạn chức năng thận. Cần phải giảm liều cho những bệnh nhân có độ thanh thải creatinine từ 30 ml/phút đến 50 ml/phút (xem phần *Liều lượng và Cách dùng*).

#### Suy gan

Một nghiên cứu tiến hành trên bệnh nhân suy gan (không nhiễm HIV và HBV) cho thấy ZEFFIX được dung nạp tốt ở nhóm bệnh nhân này, không thấy có thay đổi về các thông số xét nghiệm hoặc tác dụng phụ của ZEFFIX. Dược động học của lamivudin không bị ảnh hưởng bởi suy gan. Số liệu giới hạn thu được ở những bệnh nhân đang trải qua ghép gan cho thấy suy giảm chức năng gan không ảnh hưởng đáng kể tới dược động học của lamivudin trừ khi kèm theo rối loạn chức năng thận.

#### Thai kỳ

Sau khi uống, dược động học của lamivudin ở phụ nữ mang thai thời kỳ cuối tương tự như ở người không mang thai.

### **Các nghiên cứu lâm sàng**

*In vivo*, ZEFFIX có tác dụng kháng virus mạnh, nhanh chóng ức chế sự sao chép của HBV sau khi khởi đầu điều trị, dẫn đến ức chế HBV liên tục, bình thường hóa aminotransferase trong huyết thanh, giảm đáng kể hoạt động viêm hoại tử tại gan, giảm tiến triển xơ hóa và tăng chuyển đổi huyết thanh HBeAg. Trong các nghiên cứu lâm sàng, ZEFFIX đã được sử dụng cho những bệnh nhân viêm gan B mạn tính cho tới 4 năm. Các kết quả thu được là tương tự giữa các bệnh nhân thuộc các dân tộc khác nhau.

Trong những nghiên cứu có đối chứng được tiến hành trên 800 bệnh nhân có HBeAg dương tính, điều trị bằng ZEFFIX trong một năm đã ức chế đáng kể sự sao chép của DNA HBV (34 - 57% bệnh nhân), bình thường hóa mức ALT (40 - 72% bệnh nhân), tăng chuyển đổi huyết thanh HBeAg (mất HBeAg và DNA HBV cùng với sự xuất hiện HBeAb ở 16 - 18% bệnh nhân), cải thiện mô (38 - 52% bệnh nhân) và làm giảm tiến triển xơ hóa (3 - 17% bệnh nhân) và sự tiến triển đến xơ gan (1,8% bệnh nhân).



### **Chuyển hóa**

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

### **Ảnh hưởng của các thuốc khác tới dược động học của Lamivudin**

Lamivudin là một chất nền của MATE1, MATE2-K và OCT2 *in vitro*. Trimethoprim (một chất ức chế của chất vận chuyển những thuốc này) khi uống kết hợp với sulphamethoxazol, đã được ghi nhận làm gia tăng nồng độ huyết thanh Lamivudin (Xem *Tương tác thuốc*).

Lamivudin là một chất nền của chất vận chuyển hấp thu qua gan OCT1. Vì thải trừ qua gan đóng vai trò nhỏ trong độ thanh thải của Lamivudin, các tương tác thuốc do sự ức chế của OCT1 thường không đáng kể về mặt lâm sàng.

Lamivudin là một chất nền *in vitro* của Pgp và BCRP, tuy nhiên do sinh khả dụng của nó cao, các chất vận chuyển này thường không đóng vai trò đáng kể trong sự hấp thu của Lamivudin. Do đó, việc phối hợp các thuốc ức chế các chất vận chuyển này thường không ảnh hưởng tới sự phân bố và thải trừ của Lamivudin.

### **Ảnh hưởng của Lamivudin tới dược động học của các thuốc khác**

*In vitro*, Lamivudin chứng minh ức chế yếu hoặc không ức chế của các thuốc vận chuyển anion hữu cơ 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, protein kháng ung thư vú (BCRP) hoặc P-glycoprotein (Pgp), thuốc hỗn hợp và protein 1 thải độc tố (MATE1), MATE2-K hoặc chất vận chuyển cation hữu cơ 3 (OCT3). Lamivudin do đó được kỳ vọng không ảnh hưởng tới nồng độ huyết thanh của các thuốc là các chất nền của các chất vận chuyển thuốc này.

Lamivudin là một chất ức chế của OCT1 và OCT2 *in vitro* với các giá trị IC<sub>50</sub> của 17 và 33 uM tương ứng, tuy nhiên, Lamivudin có khả năng thấp ảnh hưởng tới nồng độ huyết thanh của chất nền OCT1 and OCT2 khi dùng các thuốc điều trị (lên tới 300 mg, nó cao hơn 3 lần liều tối đa khuyến cáo đối với HBV).

### **Thải trừ**

Thanh thải toàn thân trung bình của lamivudin là khoảng 0,3 l/giờ/kg. Nửa đời thải trừ được quan sát thấy là 5 - 7 giờ. Phần lớn lamivudin thải trừ ở dạng không đổi qua nước tiểu thông qua lọc cầu thận và bài tiết chủ động (hệ thống vận chuyển cation hữu cơ).

Thanh thải qua thận chiếm khoảng 70% thải trừ của lamivudin.

### **Các nhóm bệnh nhân đặc biệt**

#### Trẻ em

Ở bệnh nhân nhi, dược động học của lamivudin nhìn chung là giống như người lớn. Tuy nhiên, độ thanh thải dùng đường uống đã được điều chỉnh theo cân nặng ở trẻ cao hơn dẫn đến AUC thấp hơn so với người lớn. Độ thanh thải sau khi dùng đường uống được phân loại theo tuổi cao nhất ở 2 tuổi và giảm dần từ 2 đến 12 tuổi, các giá trị sau đó tương tự như quan sát thấy ở người lớn. Liều 3 mg/kg x 1 lần/ngày tạo ra AUC của lamivudin trong trạng thái ổn định tương tự như khi dùng liều 100 mg/ngày ở người lớn. Liều khuyến cáo cho trẻ từ 2 tuổi đến 11 tuổi là 3 mg/kg x 1 lần/ngày, tối đa 100 mg/ngày sẽ tạo ra tiếp xúc toàn thân tương tự với tiếp xúc toàn thân ở người lớn khi dùng liều khuyến cáo (100 mg x 1 lần/ngày). Số liệu dược động học cho bệnh nhân dưới 2 tuổi còn hạn chế (Xem *Liều lượng và Cách dùng*).

#### Người cao tuổi

Ở bệnh nhân cao tuổi, mô hình dược động học của lamivudin cho thấy quá trình lão hóa bình thường đi kèm giảm chức năng thận không có ảnh hưởng đáng kể trên lâm sàng tới tiếp xúc toàn thân của lamivudin, ngoại trừ bệnh nhân có thanh thải creatinine < 50 ml/phút (xem phần *Liều lượng và Cách dùng*).

#### Suy thận

Những nghiên cứu ở bệnh nhân suy thận cho thấy thải trừ lamivudin bị ảnh hưởng do rối loạn chức năng thận. Cần phải giảm liều cho những bệnh nhân có độ thanh thải creatinine từ 30 ml/phút đến 50 ml/phút (xem phần *Liều lượng và Cách dùng*).

#### Suy gan

Một nghiên cứu tiến hành trên bệnh nhân suy gan (không nhiễm HIV và HBV) cho thấy ZEFFIX được dung nạp tốt ở nhóm bệnh nhân này, không thấy có thay đổi về các thông số xét nghiệm hoặc tác dụng phụ của ZEFFIX. Dược động học của lamivudin không bị ảnh hưởng bởi suy gan. Số liệu giới hạn thu được ở những bệnh nhân đang trải qua ghép gan cho thấy suy giảm chức năng gan không ảnh hưởng đáng kể tới dược động học của lamivudin trừ khi kèm theo rối loạn chức năng thận.

#### Thai kỳ

Sau khi uống, dược động học của lamivudin ở phụ nữ mang thai thời kỳ cuối tương tự như ở người không mang thai.

### **Các nghiên cứu lâm sàng**

*In vivo*, ZEFFIX có tác dụng kháng virus mạnh, nhanh chóng ức chế sự sao chép của HBV sau khi khởi đầu điều trị, dẫn đến ức chế HBV liên tục, bình thường hóa aminotransferase trong huyết thanh, giảm đáng kể hoạt động viêm hoại tử tại gan, giảm tiến triển xơ hóa và tăng chuyển đổi huyết thanh HBeAg. Trong các nghiên cứu lâm sàng, ZEFFIX đã được sử dụng cho những bệnh nhân viêm gan B mạn tính cho tới 4 năm. Các kết quả thu được là tương tự giữa các bệnh nhân thuộc các dân tộc khác nhau.

Trong những nghiên cứu có đối chứng được tiến hành trên 800 bệnh nhân có HBeAg dương tính, điều trị bằng ZEFFIX trong một năm đã ức chế đáng kể sự sao chép của DNA HBV (34 - 57% bệnh nhân), bình thường hóa mức ALT (40 - 72% bệnh nhân), tăng chuyển đổi huyết thanh HBeAg (mất HBeAg và DNA HBV cùng với sự xuất hiện HBeAb ở 16 - 18% bệnh nhân), cải thiện mô (38 - 52% bệnh nhân) và làm giảm tiến triển xơ hóa (3 - 17% bệnh nhân) và sự tiến triển đến xơ gan (1,8% bệnh nhân).



Chuyển đổi huyết thanh HBeAg đã được duy trì ở 81% (34/42) bệnh nhân sau khi ngừng thuốc được theo dõi trong khoảng 2 năm. Thêm vào đó, chuyển đổi huyết thanh HBsAg cũng đạt được trên 21% (9/42) bệnh nhân.

Trong những nghiên cứu có đối chứng tiến hành trong 1 năm, những bệnh nhân HBeAg dương tính chưa từng có chuyển đổi huyết thanh HBeAg và sau đó được điều trị bằng ZEFFIX trong 2 năm, có 77/128 (60%) bệnh nhân cải thiện tình trạng viêm gan và 26/51 (51%) cải thiện quá trình xơ hóa.

Trong một nghiên cứu bổ sung, sau 4 năm điều trị bằng ZEFFIX, chuyển đổi huyết thanh HBeAg (mất HBeAg và xuất hiện HBeAb) đã thấy ở 47% (27/58) bệnh nhân (59% [24/41] bệnh nhân có ALT bất thường lúc ban đầu).

Ở những bệnh nhân không có chuyển đổi huyết thanh HBeAg trong quá trình điều trị, ngừng dùng ZEFFIX dẫn tới HBV sao chép trở lại, cả HBV DNA và aminotransferase huyết thanh trở về giá trị trước khi điều trị trong vòng 2 - 6 tháng.

Ở những bệnh nhân được theo dõi đến 16 tuần sau khi ngưng điều trị, sự tăng ALT sau điều trị được quan sát thấy thường xuyên hơn ở những bệnh nhân dùng ZEFFIX so với những bệnh nhân dùng giả dược. Bảng 2 trình bày sự so sánh về mức độ tăng ALT giữa tuần 52 và tuần 68 ở những bệnh nhân ngừng dùng ZEFFIX ở tuần 52 và những bệnh nhân dùng giả dược trong suốt liệu trình điều trị trong cùng các nghiên cứu.

**Bảng 2: Tăng ALT sau điều trị ở 2 nghiên cứu có đối chứng giả dược ở người lớn được theo dõi trong giai đoạn không điều trị**

Giá trị bất thường	Bệnh nhân tăng ALT/Bệnh nhân theo dõi <sup>#</sup>	
	ZEFFIX	Placebo
ALT ≥ 2 x giá trị ban đầu	37/137 (27%)	22/116 (19%)
ALT ≥ 3 x giá trị ban đầu*	29/137 (21%)	9/116 (8%)
ALT ≥ 2 x giá trị ban đầu và ALT tuyệt đối > 500 IU/L	21/137 (15%)	8/116 (7%)
ALT ≥ 2 x giá trị ban đầu; và bilirubin > 2 x ULN và ≥ 2 x giá trị ban đầu	1/137 (0,7%)	1/116 (0,9%)

<sup>#</sup>Mỗi bệnh nhân có thể được xuất hiện trong 1 hoặc nhiều nhóm.

\*Tương đương với độc tính mức độ 3 theo phân loại đã được điều chỉnh của WHO.

ULN = giới hạn trên của mức bình thường.

Trong một nghiên cứu có đối chứng với giả dược ở 286 bệnh nhân viêm gan B tuổi từ 2 đến 17, những bệnh nhân được điều trị bằng ZEFFIX trong một năm đã có đáp ứng virus hoàn toàn tốt hơn đáng kể (mất HBeAg và DNA HBV) so với những bệnh nhân dùng giả dược (23% [44/191] so với 13% [12/95]). Bình thường hóa ALT trong huyết thanh thường gặp hơn ở những bệnh nhân điều trị bằng ZEFFIX so với điều trị bằng giả dược (55% [100/183] so với 13% [11/88]).

Trong một nghiên cứu tiếp nối, phân tầng tiến hành trong 6 tháng, đáp ứng virus hoàn toàn đã được duy trì ở 83% [33/40] bệnh nhân, những người đã đáp ứng sau 1 năm điều trị bằng ZEFFIX và sau đó ngừng điều trị. Những bệnh nhân không đáp ứng sau 1 năm điều trị bằng ZEFFIX được điều trị thêm 6 tháng nữa, kết quả là có thêm 10% (12/123) bệnh nhân đạt được đáp ứng virus và đáp ứng virus hoàn toàn tích lũy là 28% (45/163) trong vòng 18 tháng.

Đã xác định được những phân nhóm HBV giảm nhạy cảm với ZEFFIX *in vitro*. Những biến thể HBV này (HBV biến thể YMDD) cũng được phát hiện ở bệnh nhân viêm gan B mà có sự quay trở lại của HBV DNA huyết thanh ở mức có thể phát hiện được trong thời gian điều trị bằng ZEFFIX. Tỷ lệ mắc HBV biến thể YMDD (xem phần *Cảnh báo và Thận trọng*), được phát hiện bằng phản ứng chuỗi polymerase, tăng lên với thời gian điều trị; 20% sau 1 năm, 53% sau 3 năm, 70% sau 4 năm và có thể cao hơn ở những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch.

Mặc dù có xuất hiện HBV biến thể YMDD, bệnh nhân được điều trị trong 1 năm có nồng độ HBV DNA và ALT trong huyết thanh thấp hơn đáng kể, mô học gan cũng cải thiện so với bệnh nhân dùng giả dược. Sau hai năm điều trị bằng ZEFFIX, phần lớn bệnh nhân có HBV biến thể YMDD vẫn duy trì được nồng độ HBV DNA và ALT trong huyết thanh thấp hơn giá trị trước điều trị và một phần bệnh nhân có chuyển đổi huyết thanh HBeAg. Các tác dụng phụ là tương tự giữa những bệnh nhân có và không có HBV biến thể YMDD.

Sau khi xuất hiện HBV biến thể YMDD, việc ngừng ZEFFIX sẽ làm tái xuất hiện HBV thể hoang dại nhạy cảm với ZEFFIX (xem phần *Cảnh báo và Thận trọng*). Do đó, mặc dù có sự phát triển của HBV biến thể YMDD, việc tiếp tục điều trị bằng ZEFFIX sẽ ức chế phần HBV thể hoang dại còn lại và có thể tiếp tục giúp ích cho những bệnh nhân này. HBV biến thể YMDD có vẻ như ít sao chép hơn trên cả *in vitro* và *in vivo* và do đó có thể có ít độc lực hơn so với HBV thể hoang dại.



Ở những bệnh nhân viêm gan B mạn tính HBeAg âm tính, hiệu quả điều trị bằng ZEFFIX là tương tự như những bệnh nhân nhiễm HBV thể hoang dại (ví dụ, 71% bệnh nhân có ức chế DNA HBV, 67% với ALT về mức bình thường và 38% cải thiện điểm HAI Knodell sau một năm điều trị). Nếu ngừng dùng ZEFFIX sau 1 năm điều trị thì phần lớn bệnh nhân viêm gan B mạn tính có HBeAg âm tính sẽ xuất hiện trở lại sự nhân lên của virus. Các số liệu, mặc dù còn giới hạn, cho thấy rằng điều trị kéo dài bằng ZEFFIX (2 năm) sẽ duy trì sự ức chế DNA HBV và mức độ bình thường của ALT ở nhóm bệnh nhân này. Tỷ lệ xuất hiện các tác dụng phụ trầm trọng tại bất kỳ thời điểm nào trong và sau khi điều trị là thấp và tương tự như những bệnh nhân viêm gan B mạn tính với HBeAg âm tính có hoặc không có HBV biến thể YMDD.

Trong các nghiên cứu không đối chứng ở những bệnh nhân ghép gan được điều trị bằng ZEFFIX trước và trong thời gian ghép gan, đã thấy hiệu quả ức chế DNA HBV và ALT về mức bình thường. Khi tiếp tục điều trị bằng ZEFFIX sau ghép gan đã thấy giảm tái nhiễm HBV tại mảnh ghép, tăng tỷ lệ mất HBsAg và tỷ lệ sống 1 năm là 76 - 100%. Các nghiên cứu này không được kiểm chứng với giả dược do điều này là không phù hợp ở những bệnh nhân mắc bệnh gan mất bù.

Như dự đoán, do sự ức chế miễn dịch đồng thời, tỷ lệ xuất hiện HBV biến thể YMDD sau 52 tuần điều trị là cao hơn (36% - 64%) ở những bệnh nhân ghép gan so với bệnh nhân viêm gan B mạn tính có khả năng đáp ứng miễn dịch đầy đủ (14 - 32%). Tuy nhiên, các nghiên cứu cung cấp bằng chứng rằng sự xuất hiện của biến thể YMDD là không liên quan một cách nhất quán đến tiến triển bệnh gan và rằng đa phần bệnh nhân vẫn tiếp tục có lợi khi điều trị liên tục bằng ZEFFIX.

Những nghiên cứu về đơn trị liệu bằng ZEFFIX so với alpha-interferon dùng đơn trị liệu hoặc phối hợp trong điều trị những bệnh nhân viêm gan B mạn tính cho thấy không có sự khác biệt đáng kể về đáp ứng mô học hoặc tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh HBsAg giữa các nhóm điều trị. Điều trị bằng ZEFFIX có tính an toàn cao hơn so với những trị liệu có dùng alpha-interferon.

Không có dữ liệu lâm sàng về hiệu quả của ZEFFIX khi dùng cho những bệnh nhân đồng nhiễm viêm gan Delta.

APR đã nhận được báo cáo từ hơn 11.000 ca phơi nhiễm với lamivudin trong thai kỳ sinh ra con sống, dưới 1% trong số đó là các bệnh nhân nhiễm HBV. Trong số này có hơn 4.500 ca phơi nhiễm trong 3 tháng đầu thai kỳ, hơn 7.200 ca phơi nhiễm trong 3 tháng giữa/cuối thai kỳ và bao gồm 143 và 207 ca dị tật bẩm sinh nghiêm trọng tương ứng. Tỷ lệ (95% CI) dị tật trong 3 tháng đầu là 3,1% (2,6%; 3,7%) và trong ba tháng thứ hai/thứ ba là 2,9% (2,5; 3,3%). Trong những phụ nữ mang thai ở quần thể tham chiếu, tỷ lệ nền của dị tật bẩm sinh là 2,7%.

#### **Số liệu an toàn tiền lâm sàng**

Trong các nghiên cứu về độc tính trên động vật, dùng ZEFFIX ở những liều cao không gây bất cứ độc tính nào đáng kể trên cơ quan. Ở những mức liều cao nhất, đã thấy ảnh hưởng nhỏ trên những dấu hiệu về chức năng gan và thận đôi khi cùng với sự giảm trọng lượng gan. Giảm số lượng hồng cầu và bạch cầu trung tính được xác định như là các tác động có thể liên quan nhất về mặt lâm sàng. Các hiện tượng này không gặp thường xuyên trong các nghiên cứu lâm sàng.

Lamivudin không gây đột biến trong các thử nghiệm vi khuẩn, nhưng giống như nhiều chất tương tự nucleosit khác, thuốc cho thấy tác dụng trong thí nghiệm di truyền học tế bào *in vitro* và trong thí nghiệm ung thư bạch huyết ở chuột nhắt. Lamivudin không gây độc gen *in vivo* ở những liều cho nồng độ trong huyết tương cao hơn 60 - 70 lần nồng độ trong huyết tương được dự đoán trên lâm sàng. Do tác dụng gây đột biến *in vitro* của ZEFFIX không thể xác nhận bằng các thử nghiệm *in vivo*, có thể kết luận rằng ZEFFIX không thể hiện tác dụng gây độc gen với những bệnh nhân đang điều trị.

Các kết quả của những nghiên cứu dài hạn về khả năng sinh ung thư của ZEFFIX trên chuột lớn và chuột nhắt không cho thấy thuốc có khả năng sinh ung thư.

#### **TÍNH TƯƠNG KỊ**

Không áp dụng.

#### **HẠN DÙNG**

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

#### **BẢO QUẢN**

Bảo quản dưới 30°C.

#### **ĐỂ XA TẮM TAY TRẺ EM**

#### **ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG**

#### **NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN XIN HỎI Ý KIẾN BÁC SỸ**

#### **SẢN XUẤT BỞI**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A  
189 Grunwaldzka Street, Poznan 60-322, Ba Lan

Dựa trên GDS16/IPI 08.

Ban hành ngày 06/12/2016.

ZEFFIX là nhãn hiệu thương mại của GlaxoSmithKline group of companies.

ZEFTAB 0417-08/061216