Rx THUỐC BÁN THEO ĐƠN

0653-VNM-2011-003417

WPC-MK0653-T-092012

EZETROL™

Viên nén

(ezetimibe)

NHÓM ĐIỀU TRỊ

EZETROL™ (ezetimibe) là nhóm mới của các thuốc giảm lipid máu có tác dụng ức chế chọn lọc sự hấp thu qua ruột của cholesterol và các sterol liên quan có nguồn gốc thực vật.

THÀNH PHẦN

Hoạt chất: Mỗi viên nén EZETROL dùng đường uống chứa 10 mg ezetimibe.

Tá dược: Mỗi viên nén 10 mg chứa croscarmellose natri, lactose monohydrate, magnesi stearat, microcrystalline cellulose, povidone, và natri laurylsulfate.

CHỈ ĐỊNH

Tăng cholesterol máu nguyên phát

EZETROL, kết hợp với một thuốc ức chế men khử HMG-CoA (statin) hoặc dùng một mình, được chỉ định như điều trị hỗ trợ chế độ ăn kiêng để giảm lượng cholesterol toàn phần, cholesterol lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL-C), apolipoprotein B (Apo B), triglyceride (TG), và cholesterol lipoprotein tỷ trọng không cao (non-HDL-C), và để tăng cholesterol lipoprotein tỷ trọng cao (HDL-C) ở những bệnh nhân tăng cholesterol nguyên phát (dị hợp tử có tính chất gia đình và không có tính chất gia đình) là người lớn hoặc thanh thiếu niên (10 đến 17 tuổi).

EZETROL, kết hợp với fenofibrate, được chỉ định như điều trị hỗ trợ chế độ ăn kiêng để giảm lượng cholesterol toàn phần, LDL-C, Apo B và non-HDL-C ở những bệnh nhân người lớn tăng lipid máu kết hợp.

Tăng cholesterol máu đồng hợp tử có tính gia đình (HoFH)

EZETROL, kết hợp với một statin, được chỉ định để giảm lượng cholesterol toàn phần và LDL-C ở những bệnh nhân HoFH là người lớn hoặc thanh thiếu niên (10 đến 17 tuổi). Bệnh nhân cũng có thể kết hợp thêm các phương pháp hỗ trợ khác (như lọc bỏ LDL).

Tăng sitosterol máu đồng hợp tử (Phytosterol máu)

EZETROL được chỉ định để giảm lượng sitosterol và campesterol ở những bệnh nhân tăng sitosterol máu đồng hợp tử có tính gia đình.

Phòng ngừa các biến cố tim mạch nguy hiểm trong bệnh thận mạn tính (CKD)

EZETROL, kết hợp với simvastatin, được chỉ định để làm giảm nguy cơ các biến cố tim mạch nguy hiểm ở những bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Bệnh nhân nên có chế độ ăn kiêng lipid hợp lý và nên duy trì chế độ ăn kiêng trong thời gian điều trị với EZETROL.

Liều đề nghị EZETROL là 10 mg mỗi ngày, uống một mình, hoặc cùng với statin, hoặc cùng với fenofibrate. Có thể uống EZETROL vào bất kỳ thời gian nào trong ngày, cùng hoặc không cùng thức ăn.

Bệnh nhân suy thận/bệnh thận mạn tính

Đơn trị liệu

Không cần điều chỉnh liều EZETROL ở bệnh nhân suy thận (Xem DƯỢC LÝ LÂM SÀNG, Dược động học, *Đặc tính trên các bệnh nhân (Nhóm bệnh nhân đặc biệt)*).

Kết hợp với Simvastatin

Không cần chỉnh liều EZETROL hoặc simvastatin ở những bệnh nhân suy thận nhẹ (GFR ước tính ≥ 60 mL/phút/1,73 m^2). Ở những bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính và tỷ lệ lọc cầu thận ước tính < 60 mL/phút/1,73 m^2, liều EZETROL là 10 mg và simvastatin là 20 mg x 1 lần/ngày, uống vào buổi tối. Nên theo dõi chặt chẽ những bệnh nhân này nếu dùng liều simvastatin cao hơn (Xem THẬN TRỌNG; DƯỢC LÝ LÂM SÀNG, Dược động học, *Đặc tính trên các bệnh nhân (Nhóm bệnh nhân đặc biệt)*).

Người cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân cao tuổi (Xem DƯỢC LÝ LÂM SÀNG, Dược động học, *Đặc tính trên các bệnh nhân (Nhóm bệnh nhân đặc biệt)*).

Trẻ em

Trẻ em và thanh thiếu niên ≥ 6 tuổi: Không cần điều chỉnh liều (Xem DƯỢC LÝ LÂM SÀNG, Dược động học, *Đặc tính trên các bệnh nhân (Nhóm bệnh nhân đặc biệt)*).

Trẻ em < 6 tuổi: Không nên dùng EZETROL.

Suy gan

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ (điểm Child-Pugh 5 đến 6). Không nên dùng ezetimibe cho bệnh nhân suy gan trung bình (điểm Child-Pugh 7 đến 9) hoặc suy gan nặng (điểm Child-Pugh > 9) (Xem DƯỢC LÝ LÂM SÀNG, Dược động học, *Đặc tính trên các bệnh nhân (Nhóm bệnh nhân đặc biệt)*).

Kết hợp với thuốc hấp phụ acid mật

Nên uống EZETROL hoặc trước ≥ 2 giờ hoặc sau ≥ 4 giờ khi dùng thuốc hấp phụ acid mật.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Xin tham khảo thông tin kê toa mỗi sản phẩm khi dùng EZETROL kết hợp với statin hoặc với fenofibrate.

THẬN TRỌNG

Xin tham khảo thông tin kê toa mỗi sản phẩm khi dùng EZETROL kết hợp với statin hoặc với fenofibrate.

Men gan

Trong những thử nghiệm có kiểm soát ở những bệnh nhân dùng EZETROL với một statin, đã thấy tăng liên tục transaminase (≥ 3 lần giới hạn trên của mức bình thường [ULN]). Khi kết hợp EZETROL với một statin, nên đánh giá chức năng gan khi bắt đầu điều trị và tuân theo những khuyến cáo của statin (Xem TÁC DỤNG PHỤ).

Trong một nghiên cứu lâm sàng có đối chứng trên hơn 9000 bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính được ngẫu nhiên dùng EZETROL 10 mg kết hợp với simvastatin 20 mg/ngày (n=4650) hoặc dùng placebo (n=4620) (thời gian theo dõi trung bình 4,9 năm), tỷ lệ tăng cao liên tục của transaminase (≥ 3 lần giới hạn trên của mức bình thường) là 0,7% đối với EZETROL kết hợp với simvastatin và 0,6% đối với placebo (Xem TÁC DỤNG PHỤ).

Cơ xương khớp

Trong những thử nghiệm lâm sàng, bệnh cơ hoặc tiêu cơ vân liên quan đến EZETROL không nhiều hơn so với đối chứng (placebo hoặc một mình statin). Tuy nhiên, đã biết bệnh cơ và tiêu cơ vân là phản ứng không mong muốn của statin và các thuốc giảm lipid khác. Trong các thử nghiệm lâm sàng, tỷ lệ CPK > 10 lần ULN là 0,2% khi dùng EZETROL so với 0,1% khi dùng placebo, và 0,1% khi dùng EZETROL kết hợp với một statin so với 0,4% khi dùng một mình statin.

Sau khi lưu hành EZETROL, đã có báo cáo bệnh cơ và tiêu cơ vân không rõ nguyên nhân. Đa phần bệnh nhân xuất hiện tiêu cơ vân đã dùng một statin trước khi bắt đầu dùng EZETROL. Tuy nhiên, rất hiếm báo cáo tiêu cơ vân khi đơn trị liệu EZETROL và rất hiếm báo cáo khi bổ sung EZETROL với các thuốc đã biết làm tăng nguy cơ tiêu cơ vân. Tất cả bệnh nhân bắt đầu dùng EZETROL nên được thông báo về nguy cơ bệnh cơ và nên khuyên họ báo cáo ngay khi có bất kỳ bất thường nào như đau cơ, khó chịu hoặc yếu cơ. Nên ngừng ngay EZETROL và statin dùng kết hợp khi bệnh nhân được chẩn đoán hoặc nghi nghờ bệnh cơ. Chẩn đoán bệnh cơ khi có các triệu chứng như trên và nồng độ creatine phosphokinase (CPK) > 10 lần ULN.

Trong một nghiên cứu lâm sàng có đối chứng trên hơn 9000 bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính được ngẫu nhiên dùng EZETROL 10 mg kết hợp với simvastatin 20 mg/ngày (n=4650) hoặc dùng placebo (n=4620) (thời gian theo dõi trung bình 4,9 năm), tỷ lệ mắc bệnh cơ hoặc tiêu cơ vân là 0,2% đối với EZETROL kết hợp với simvastatin và 0,1% đối với placebo (Xem TÁC DỤNG PHỤ).

Suy gan

Do chưa biết ảnh hưởng khi tăng nồng độ ezetimibe ở bệnh nhân suy gan vừa hoặc nặng nên không dùng EZETROL cho những bệnh nhân này (Xem DƯỢC LÝ LÂM SÀNG, Dược động học, *Đặc tính trên các bệnh nhân (Nhóm bệnh nhân đặc biệt)*).

Fibrate

Chưa nghiên cứu sử dụng kết hợp ezetimibe với các fibrate khác ngoài fenofibrate. Do đó không nên dùng kết hợp EZETROL với các fibrate (ngoại trừ fenofibrate) (Xem TƯƠNG TÁC THUỐC).

Fenofibrate

Nếu nghi ngờ bệnh sỏi mật ở bệnh nhân dùng EZETROL và fenofibrate thì nên kiểm tra túi mật và cân nhắc điều trị thuốc hạ lipid thích hợp khác (Xem TÁC DỤNG PHỤ và Thông tin kê toa của fenofibrate).

Cyclosporine

Nên thận trọng khi bắt đầu dùng ezetimibe cho bệnh nhân đang dùng cyclosporine. Nên theo dõi nồng độ cyclosporine ở những bệnh nhân dùng EZETROL cùng cyclosporine (Xem TƯƠNG TÁC THUỐC).

Thuốc chống đông máu

Nên theo dõi tỷ số bình thường hóa quốc tế (INR) một cách hợp lý nếu bổ sung EZETROL vào quá trình điều trị warfarin, coumarin chống đông máu khác, hoặc fluindione (Xem TƯƠNG TÁC THUỐC).

THAI KỲ

Chưa có dữ liệu lâm sàng về việc sử dụng thuốc trong thai kỳ. Những nghiên cứu ở động vật dùng ezetimibe một mình không thấy ảnh hưởng bất lợi trực tiếp hoặc gián tiếp đến quá trình mang thai, sự phát triển của phôi/thai, quá trình sinh đẻ hoặc phát triển sau khi sinh. Tuy nhiên, nên thận trọng khi dùng thuốc cho phụ nữ mang thai.

Khi dùng ezetimibe cùng với lovastatin, simvastatin, pravastatin hoặc atorvastatin, không thấy quái thai trong nghiên cứu phát triển phôi thai ở chuột cống mang thai. Ở thỏ mang thai, đã ghi nhận tỷ lệ thấp dị dạng xương.

Xin tham khảo thông tin kê toa của statin khi dùng ezetimibe cùng với statin.

CHO CON BÚ

Những nghiên cứu trên chuột cống cho thấy ezetimibe được tiết vào sữa. Chưa biết liệu ezetimibe có được tiết vào sữa người mẹ hay không, do đó, không nên dùng EZETROL cho phụ nữ cho con bú trừ khi lợi ích vượt trội nguy cơ có thể xảy ra cho trẻ.

SỬ DỤNG CHO BỆNH NHI

Đã đánh giá tính an toàn và hiệu quả của EZETROL ở những bệnh nhi 6 đến 10 tuổi tăng cholesterol máu dị hợp tử có tính chất gia đình và không có tính chất gia đình trong một nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát kéo dài 12 tuần. Tác dụng ngoại ý ở bệnh nhi dùng EZETROL là tương tự như người lớn dùng EZETROL. Trong nghiên cứu có kiểm soát này, không thấy ảnh hưởng đến sự tăng trưởng hoặc trưởng thành giới tính ở bệnh nhi trai hoặc gái. Tuy nhiên, ảnh hưởng đến sự tăng trưởng hoặc trưởng thành giới tính ở bệnh nhi khi dùng trị liệu trên 12 tuần vẫn chưa được nghiên cứu (Xem LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG; TÁC DỤNG PHỤ).

Đã đánh giá an toàn và hiệu quả của EZETROL kết hợp với simvastatin ở những bệnh nhân 10 đến 17 tuổi tăng cholesterol máu dị hợp tử có tính gia đình trong một nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát ở trẻ trai và trẻ gái có kinh ít nhất 1 năm. Tác dụng ngoại ý ở bệnh nhân thanh thiếu niên dùng EZETROL và simvastatin đến 40 mg/ngày là tương tự như người lớn dùng EZETROL và simvastatin. Trong nghiên cứu có kiểm soát này, không thấy ảnh hưởng đến sự tăng trưởng hoặc trưởng thành giới tính ở trẻ thanh thiếu niên trai hoặc gái, hoặc bất kỳ ảnh hưởng nào đến chu kỳ kinh nguyệt ở trẻ gái (Xem LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG; TÁC DỤNG PHỤ). Chưa nghiên cứu EZETROL ở những bệnh nhân < 10 tuổi hoặc trẻ gái chưa dậy thì.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Trong các nghiên cứu tiền lâm sàng, đã chứng minh ezetimibe không cảm ứng các men chuyển hóa thuốc cytochrome P450. Không thấy tương tác dược động học lâm sàng đáng kể giữa ezetimibe và các thuốc được chuyển hóa bởi cytochrome P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9, và 3A4, hoặc N-acetyltransferase.

Ezetimibe không ảnh hưởng đến dược động học của dapsone, dextromethorphan, digoxin, thuốc tránh thai đường uống (ethinyl estradiol và levonorgestrel), glipizide, tolbutamide, hoặc midazolam khi dùng kết hợp. Cimetidine, kết hợp với ezetimibe, không ảnh hưởng đến sinh khả dụng của ezetimibe.

Kháng acid: Sử dụng kết hợp thuốc kháng acid làm giảm tỷ lệ hấp thu ezetimibe nhưng không ảnh hưởng đến sinh khả dụng của ezetimibe. Tỷ lệ hấp thu giảm không có ý nghĩa lâm sàng.

Cholestyramine: Sử dụng kết hợp cholestyramine làm giảm khoảng 55% AUC trung bình của ezetimibe toàn phần (ezetimibe + ezetimibe glucuronide). Giảm LDL-C do kết hợp ezetimibe với cholestyramine có thể kém hiệu quả do tương tác này.

Cyclosporine: Trong một nghiên cứu ở 8 bệnh nhân sau ghép thận có mức thanh thải creatinine > 50 ml/phút và dùng liều cyclosporine ổn định, một liều duy nhất 10 mg ezetimibe đã gây tăng 3,4 lần (từ 2,3 đến 7,9 lần) AUC trung bình của ezetimibe toàn phần so với người khỏe mạnh trong một nghiên cứu đối chứng khác (n=17). Trong một nghiên cứu khác, một bệnh nhân ghép thận với suy thận nặng (thanh thải creatinine 13,2 mL/phút/1,73m^2) đã dùng nhiều thuốc, kể cả cyclosporine, nồng độ của ezetimibe toàn phần tăng 12 lần so với nhóm chứng. Trong một nghiên cứu chéo hai giai đoạn trên 12 người khỏe mạnh, uống mỗi ngày 20 mg ezetimibe trong 8 ngày và một liều duy nhất 100 mg cyclosporine vào ngày thứ 7 đã gây tăng trung bình 15% AUC của

cyclosporine (từ 10% đến 51%) so với uống cyclosporine một mình liều duy nhất 100 mg (Xem THẬN TRỌNG).

Fibrate: Đã đánh giá an toàn và hiệu quả của ezetimibe kết hợp fenofibrate trong một nghiên cứu lâm sàng (Xem TÁC DỤNG PHỤ); chưa nghiên cứu dùng ezetimibe kết hợp với các fibrate khác. Các fibrate có thể gây tăng đào thải cholesterol vào mật, gây sỏi mật. Trong một nghiên cứu tiền lâm sàng trên chó, ezetimibe làm tăng cholesterol trong túi mật. Tuy nhiên chưa rõ mối liên quan của phát hiện này trên người, không nên dùng EZETROL cùng các fibrate (ngoại trừ fenofibrate) cho đến khi nghiên cứu sử dụng trên bệnh nhân (Xem THẬN TRỌNG).

Fenofibrate: Trong một nghiên cứu dược động học, sử dụng kết hợp với fenofibrate làm tăng nồng độ ezetimibe toàn phần khoảng 1,5 lần. Thay đổi này không có ý nghĩa lâm sàng.

Gemfibrozil: Trong một nghiên cứu dược động học, sử dụng kết hợp với gemfibrozil làm tăng nồng độ ezetimibe toàn phần khoảng 1,7 lần. Thay đổi này không có ý nghĩa lâm sàng và cũng chưa có dữ liệu lâm sàng.

Statin: Không thấy tương tác dược động học đáng kể trên lâm sàng khi dùng ezetimibe kết hợp với atorvastatin, simvastatin, pravastatin, lovastatin, fluvastatin, hoặc rosuvastatin.

Thuốc chống đông: Sử dụng kết hợp với ezetimibe (10 mg x 1 lần/ngày) không ảnh hưởng đáng kể đến sinh khả dụng của warfarin và thời gian prothrombin trong một nghiên cứu trên 12 đàn ông khỏe mạnh. Sau khi lưu hành thuốc, đã có báo cáo tăng tỷ số bình thường hóa quốc tế (INR-International Normalized Ratio) ở những bệnh nhân dùng EZETROL kết hợp với warfarin hoặc fluindione. Đa số những bệnh nhân này cũng dùng nhiều thuốc khác (Xem THẬN TRỌNG).

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

Chưa tiến hành nghiên cứu ảnh hưởng của thuốc đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, một vài ảnh hưởng bất lợi khi dùng EZETROL có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Đáp ứng với EZETROL khác nhau ở mỗi bệnh nhân (Xem TÁC DỤNG PHỤ).

TÁC DỤNG PHỤ

Nghiên cứu lâm sàng kéo dài đến 112 tuần với EZETROL 10 mg mỗi ngày dùng một mình (n=2396), hoặc với một statin (n=11308), hoặc với fenofibrate (n=185) cho thấy: nói chung EZETROL được dung nạp tốt, phản ứng bất lợi thường nhẹ và thoáng qua, nhìn chung tỷ lệ tác dụng phụ do EZETROL cũng tương tự như placebo, và tỷ lệ ngừng thuốc do tác dụng phụ là tương tự giữa EZETROL và placebo.

Những tác dụng phụ phổ biến (≥ 1/100, < 1/10) hoặc không phổ biến (≥ 1/1000, < 1/100) liên quan đến thuốc sau đây được báo cáo ở bệnh nhân dùng EZETROL một mình (n=2396) và với tỷ lệ cao hơn placebo (n=1159), hoặc ở bệnh nhân dùng EZETROL kết hợp với statin (n=11308), với tỷ lệ cao hơn placebo (n=9361).

EZETROL đơn trị liệu:

Xét nghiệm:

Không phổ biến: tăng ALT và/hoặc AST; tăng CPK máu; tăng gamma-glutamyltransferase; bất thường xét nghiệm chức năng gan.

Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất:

Không phổ biến: ho.

Rối loạn đường tiêu hóa:

Phổ biến: đau bụng; tiêu chảy; đầy hơi.

Không phổ biến: khó tiêu; trào ngược dạ dày-thực quản; buồn nôn.

Rối loạn cơ xương khớp và các mô liên kết:

Không phổ biến: đau khớp; co thắt cơ; đau cổ.

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng:

Không phổ biến: giảm ngon miệng.

Rối loạn mạch:

Không phổ biến: cơn nóng bừng; tăng huyết áp.

Rối loạn toàn thân và tại chỗ:

Phổ biến: mệt mỏi.

Không phổ biến: đau ngực; đau.

EZETROL kết hợp với statin:

Xét nghiệm:

Phổ biến: tăng ALT và/hoặc AST.

Rối loạn hệ thần kinh:

Phổ biến: đau đầu.

Không phổ biến: dị cảm.

Rối loạn đường tiêu hóa:

Không phổ biến: khô miệng; viêm dạ dày.

Rối loạn da và mô dưới da:

Không phổ biến: ngứa, phát ban, mày đay.

Rối loạn cơ xương khớp và các mô liên kết:

Phổ biến: đau cơ.

Không phổ biến: đau lưng; yếu cơ; đau tứ chi.

Rối loạn toàn thân và tại chỗ:

Không phổ biến: suy nhược; phù ngoại biên.

EZETROL kết hợp với fenofibrate:

Rối loạn đường tiêu hóa:

Phổ biến: đau bụng.

Trong một nghiên cứu đa trung tâm, thiết kế mù đôi, đối chứng placebo ở những bệnh nhân tăng lipid máu kết hợp, 625 bệnh nhân được điều trị đến 12 tuần và 576 bệnh nhân được điều trị đến 1 năm. Nghiên cứu này không nhằm mục đích so sánh tỷ lệ tác dụng phụ giữa hai nhóm điều trị. Tỷ lệ xuất hiện (95% CI) tăng transaminase huyết thanh có ý nghĩa lâm sàng (> 3 X ULN, tăng liên tiếp) là 4,5% (1,9; 8,8) khi dùng một mình fenofibrate và 2,7% (1,2; 5,4) khi dùng EZETROL kết hợp fenofibrate. Tương ứng tỷ lệ tác dụng phụ khi cắt túi mật là 0,6% (0,0; 3,1) khi dùng một mình fenofibrate và 1,7% (0,6; 4,0) khi dùng EZETROL kết hợp fenofibrate (Xem THẬN TRỌNG). Không thấy tăng CPK > 10 X ULN trong nghiên cứu này.

Bệnh nhân mắc bệnh thận mạn

Trong một nghiên cứu về bảo vệ tim và thận (SHARP), tiến hành trên 9000 bệnh nhân dùng phối hợp liều cố định EZETROL 10 mg và simvastatin 20 mg mỗi ngày (n=4650) hoặc placebo (n=4620), dữ liệu an toàn là tương tự trong suốt giai đoạn theo dõi trung bình 4,9 năm. Trong thử nghiệm này, chỉ những tác dụng bất lợi nghiêm trọng hoặc tác dụng bất lợi gây ngừng thuốc mới được ghi lại. Tỷ lệ ngừng thuốc do tác dụng bất lợi là tương đương (10,4% ở những bệnh nhân dùng EZETROL kết hợp với simvastatin và 9,8% ở những bệnh nhân dùng placebo). Tỷ lệ bệnh lý cơ/tiêu cơ vân là 0,2% ở những bệnh nhân dùng EZETROL kết hợp với simvastatin và 0,1% ở những bệnh nhân dùng placebo. Tăng liên tục transaminase (> 3 X ULN) xuất hiện ở 0,7% bệnh nhân dùng EZETROL kết hợp với simvastatin so với 0,6% bệnh nhân dùng placebo. Trong thử nghiệm này, không thấy tăng đáng kể có ý nghĩa thống kê tỷ lệ xác định trước các sự kiện bất lợi, bao gồm ung thư (9,4% đối với EZETROL kết hợp với simvastatin, 9,5% đối với placebo), viêm gan, cắt bỏ túi mật hoặc biến chứng sỏi mật hoặc viêm tụy.

Bệnh nhân trẻ em (6 đến 17 tuổi):

Trong một nghiên cứu ở những bệnh nhân trẻ em (6 đến 10 tuổi) tăng cholesterol máu dị hợp tử có tính chất gia đình hoặc không có tính chất gia đình (n=138), tính an toàn và dung nạp ở nhóm dùng EZETROL là tương tự như bệnh nhân người lớn dùng EZETROL (Xem SỬ DỤNG CHO BỆNH NHI).

Trong một nghiên cứu ở những bệnh nhân là thanh thiếu niên (10 đến 17 tuổi) tăng cholesterol máu dị hợp tử mang tính gia đình (n=248), tính an toàn và dung nạp ở nhóm dùng kết hợp EZETROL với simvastatin là tương tự như bệnh nhân người lớn dùng EZETROL kết hợp với simvastatin (xem SỬ DỤNG CHO BỆNH NHI).

Giá trị xét nghiệm

Trong những thử nghiệm lâm sàng đơn trị liệu có đối chứng, tỷ lệ tăng transaminase huyết thanh có ý nghĩa lâm sàng (ALT và/hoặc AST ≥ 3 X ULN, tăng liên tiếp) là tương tự giữa EZETROL (0,5%) và placebo (0,3%). Trong các thử nghiệm lâm sàng điều trị kết hợp, tỷ lệ này là 1,3% ở

những bệnh nhân dùng EZETROL kết hợp với một statin và 0,4% ở những bệnh nhân chỉ dùng statin. Nhìn chung hiện tượng tăng này không có triệu chứng, không gây ứ mật, và trở về bình thường sau khi ngừng điều trị hoặc điều trị tiếp (xem THẬN TRỌNG).

Tăng CPK quan trọng có ý nghĩa lâm sàng (≥ 10 X ULN) ở những bệnh nhân điều trị với EZETROL một mình hoặc kết hợp với một statin là tương tự như mức tăng ở những bệnh nhân dùng placebo hoặc dùng statin một mình, tương ứng.

Kinh nghiệm hậu mãi

Những phản ứng bất lợi sau đây đã được báo cáo sau khi lưu hành sản phẩm mà chưa rõ nguyên nhân:

Rối loạn máu và hệ bạch huyết: giảm tiểu cầu.

Rối loạn hệ thần kinh: chóng mặt; dị cảm.

Rối loạn đường tiêu hóa: viêm tụy; táo bón.

Rối loạn da và mô dưới da: ban đỏ đa dạng.

Rối loạn cơ xương khớp và các mô liên kết: đau cơ; bệnh cơ/tiêu cơ vân (Xem THẬN TRỌNG).

Rối loạn toàn thân và tại chỗ: suy nhược.

Rối loạn hệ miễn dịch: phản ứng quá mẫn, bao gồm sốc phản vệ, phù mạch, phát ban, và mày đay.

Rối loạn gan mật: viêm gan; sỏi mật; viêm túi mật.

Rối loạn tâm thần: trầm cảm.

Thông báo cho bác sĩ các tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc.

QUÁ LIỀU

Trong các thử nghiệm lâm sàng, nhìn chung thuốc dung nạp tốt khi dùng ezetimibe 50 mg/ngày cho 15 người khỏe mạnh đến 14 ngày, hoặc 40 mg/ngày cho 18 bệnh nhân tăng cholesterol máu nguyên phát đến 56 ngày, và 40 mg/ngày cho 27 bệnh nhân tăng sitosterol máu đồng hợp tử trong 26 tuần.

Đã có một vài trường hợp báo cáo quá liều EZETROL; đa phần không có báo cáo tác dụng phụ. Tác dụng phụ được báo cáo không nghiêm trọng. Nên điều trị triệu chứng và nâng đỡ khi quá liều.

DƯỢC LÝ LÂM SÀNG

<u>Cơ chế tác dụng</u>

EZETROL là thuốc tác dụng mạnh khi dùng đường uống, với cơ chế tác dụng độc đáo khác với các nhóm thuốc giảm cholesterol khác (bao gồm statin, hấp phụ acid mật [tổng hợp], các dẫn xuất

của acid fibric, và các stanol nguồn gốc thực vật). Đích tác động của ezetimibe là tác nhân vận chuyển sterol, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), chịu trách nhiệm hấp thu cholesterol và phytosterol.

Ezetimibe nằm tại bờ bàn chải ruột non và ức chế hấp thu cholesterol dẫn đến giảm phân phối cholesterol từ ruột non vào gan. Đây là nguyên nhân gây giảm lưu trữ cholesterol tại gan và tăng thanh thải cholesterol từ máu. Ezetimibe không làm tăng bài tiết acid mật (như các thuốc hấp phụ acid mật) và không ức chế tổng hợp cholesterol tại gan (như các statin).

Trong một nghiên cứu lâm sàng kéo dài 2 tuần ở 18 bệnh nhân tăng cholesterol máu, so với placebo, ezetimibe ức chế hấp thu 54% cholesterol tại ruột. Do ức chế hấp thu cholesterol từ ruột, ezetimibe làm giảm phân phối cholesterol đến gan. Statin làm giảm tổng hợp cholesterol tại gan. Hai cơ chế khác biệt này khi kết hợp với nhau sẽ gây giảm toàn bộ cholesterol. EZETROL kết hợp với một statin làm giảm cholesterol toàn phần, LDL-C, Apo-B, non-HDL-C và TG; gây tăng HDL-C ở những bệnh nhân tăng cholesterol máu, vượt trội so với dùng riêng từng thuốc. Kết hợp EZETROL với fenofibrate có hiệu quả cải thiện cholesterol toàn phần, LDL-C, Apo B, TG, HDL-C và non-HDL-C trong huyết thanh ở những bệnh nhân có tăng lipid máu kết hợp.

Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy tăng nồng độ cholesterol toàn phần, LDL-C và Apo B, protein chủ yếu của LDL, gây xơ vữa động mạch ở người. Hơn nữa, giảm nồng độ HDL-C cũng gây xơ vữa động mạch. Nghiên cứu dịch tễ học cho thấy tỷ lệ bệnh tim mạch và tử vong liên quan trực tiếp đến nồng độ cholesterol toàn phần và LDL-C và tỷ lệ nghịch với nồng độ HDL-C. Giống như LDL, cholesterol giàu triglyceride giàu lipoprotein, bao gồm lipoprotein tỷ trọng rất thấp (VLDL), lipoprotein tỷ trọng trung bình (IDL) và phần còn lại, cũng gây xơ vữa động mạch.

Một loạt các nghiên cứu tiền lâm sàng được tiến hành để xác định tính chọn lọc của ezetimibe đến sự ức chế hấp thu cholesterol. Ezetimide ức chế hấp thu ^{14}C-cholesterol mà không ảnh hưởng đến hấp thu triglyceride, các acid béo, acid mật, progesterone, ethinyl estradiol, hoặc các vitamine A và D tan trong mỡ.

Dược động học

Hấp thu

Sau khi uống, ezetimibe được hấp thu nhanh và liên hợp mạnh thành phenolic glucuronide có tác dụng dược lý (ezetimibe-glucuronide). Nồng độ huyết tương tối đa trung bình (C_{max}) xuất hiện trong vòng 1 đến 2 giờ đối với ezetimibe-glucuronide và 4 đến 12 giờ đối với ezetimibe. Không thể xác định được sinh khả dụng tuyệt đối của ezetimibe do thành phần này hoàn toàn không tan trong dung môi thích hợp cho đường tiêm.

Uống cùng với thức ăn (giàu hoặc không giàu chất béo) không ảnh hưởng đến sinh khả dụng đường uống của ezetimibe khi dùng EZETROL viên nén 10 mg. Có thể uống EZETROL cùng hoặc không cùng thức ăn.

Phân phối

Liên kết với protein huyết tương người khoảng 99,7% đối với ezetimibe và 88 đến 92% đối với ezetimibe-glucuronide.

Chuyển hóa

Ezetimibe được chuyển hóa chủ yếu ở ruột non và gan qua sự gắn kết glucuronide (phản ứng giai đoạn II) và sau đó bài tiết qua mật. Đã quan sát thấy chuyển hóa oxy hóa tối thiểu (phản ứng giai đoạn I) ở tất cả các loài động vật được đánh giá. Ezetimibe và ezetimibe-glucuronide là dẫn xuất chủ yếu của thuốc trong huyết tương, chiếm tương ứng khoảng 10 đến 20% và 80 đến 90% tổng nồng độ thuốc trong huyết tương. Cả ezetimibe và ezetimibe-glucuronide được đào thải khỏi huyết tương chậm với vai trò đáng kể của chu kỳ gan-ruột. Thời gian bán hủy của ezetimibe và ezetimibe-glucuronide khoảng 22 giờ.

Đào thải

Sau khi cho người uống ezetimibe có gắn ^{14}C (20 mg), ezetimibe toàn phần chiếm khoảng 93% tổng hoạt chất gắn phóng xạ trong huyết tương. Đã thấy khoảng 78% và 11% hoạt chất gắn phóng xạ trong phân và nước tiểu trong 10 ngày. Không định lượng được hoạt chất gắn phóng xạ trong huyết tương sau 48 giờ.

Đặc tính trên các bệnh nhân (Nhóm bệnh nhân đặc biệt)

Bệnh nhi

Không có sự khác biệt về dược động học giữa trẻ em ≥ 6 tuổi và người lớn. Chưa có dữ liệu dược động học ở trẻ < 6 tuổi.

Bệnh nhân cao tuổi

So với những người trẻ tuổi (18 đến 45 tuổi) nồng độ huyết tương của ezetimibe toàn phần cao gấp 2 lần ở bệnh nhân cao tuổi (≥ 65 tuổi). Giảm LDL-C và dữ liệu an toàn ở bệnh nhân cao tuổi là tương tự giữa bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân trẻ tuổi dùng EZETROL, do đó, không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân cao tuổi.

Suy gan

Sau liều duy nhất ezetimibe 10 mg, diện tích trung bình dưới đường cong (AUC) của ezetimibe toàn phần tăng khoảng 1,7 lần ở bệnh nhân suy gan nhẹ (điểm Child-Pugh 5 hoặc 6) so với người khỏe mạnh. Trong một nghiên cứu 14 ngày, đa trung tâm (10 mg mỗi ngày) ở những bệnh nhân suy gan trung bình (điểm Child-Pugh 7 đến 9), AUC trung bình của ezetimibe toàn phần tăng khoảng 4 lần vào Ngày 1 và Ngày 14 so với người khỏe mạnh. Do chưa biết tác động của việc tăng nồng độ ezetimibe toàn phần ở những bệnh nhân suy gan vừa hoặc nặng (điểm Child Pugh > 9), không nên dùng ezetimibe cho những bệnh nhân này (Xem THẬN TRỌNG).

Suy thận

Sau liều duy nhất 10 mg ezetimibe ở những bệnh nhân suy thận nặng (n=8; CrCl trung bình ≤ 30 ml/phút/1,73m^2), AUC trung bình của ezetimibe toàn phần tăng khoảng 1,5 lần so với người khỏe mạnh (n=9). Kết quả này không có ý nghĩa lâm sàng đáng kể. Không cần chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận.

Một bệnh nhân khác trong nghiên cứu này (sau ghép thận và dùng nhiều thuốc, kể cả cyclosporine) đã tăng nồng độ ezetimibe toàn phần gấp 12 lần.

Giới tính

Nồng độ huyết tương của ezetimibe toàn phần tăng nhẹ (< 20%) ở nữ so với nam. Giảm LDL-C và dữ liệu an toàn là tương tự giữa bệnh nhân nam và nữ điều trị ezetimibe. Do đó, về mặt giới tính, không cần điều chỉnh liều.

Chủng tộc

Dựa trên phân tích gộp của nghiên cứu dược động học, không có sự khác biệt giữa người da đen và người da trắng.

BẢO QUẢN

Bảo quản không quá 30°C (86°F). Bảo quản trong bao bì gốc.

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 vỉ x 10 viên nén hoặc 3 vỉ x 10 viên nén.

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG. NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN, XIN HỎI Ý KIẾN BÁC SĨ.

ĐỂ XA TẦM TAY TRẺ EM.

Sản xuất bởi MSD International GmbH (Puerto Rico Branch) LLC.

Pridco Industrial Park, State Road 183, Las Piedras, Puerto Rico 00771

Đóng gói và xuất xưởng bởi Schering-Plough Labo N.V.

Industriepark 30, B-2220, Heist-op-den-Berg, Belgium (Bỉ)

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

TUQ. CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Huy Hùng