



Rx- Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

COLESTRIM

Viên nén bao phim Fenofibrate

Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

THÀNH PHẦN

Thành phần hoạt chất:

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Fenofibrate (micronised)..... 160 mg

Thành phần tá dược: Lactose, Tinh bột tiền gelatin hóa, Croscarmellose natri, Crospovidon, Povidon K90, Natri lauryl sulfat, Magnesi stearat, Talc tinh khiết, Hypromellose E5, Polysorbat 80, Titanium dioxid.

DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén bao phim.

Mô tả sản phẩm: Viên nén bao phim, hình bầu dục có màu trắng đến trắng nhạt.

CHỈ ĐỊNH

COLESTRIM được chỉ định hỗ trợ chế độ ăn và các liệu pháp không dùng thuốc (như tập thể dục, giảm cân) trong việc điều trị:

- Tăng triglycerid máu nặng có hoặc không kèm theo giảm HDL cholesterol
- Rối loạn lipid máu thể hỗn hợp khi có chống chỉ định hoặc không dung nạp statin
- Phối hợp với statin trong điều trị rối loạn lipid máu thể hỗn hợp ở bệnh nhân nguy cơ cao về tim mạch không kiểm soát được triglycerid và HDL cholesterol.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Liều dùng:

Người lớn: Liều khuyến cáo là 1 viên nén 160 mg fenofibrate uống một lần mỗi ngày. Bệnh nhân đang dùng 1 viên nang 200 mg fenofibrate có thể chuyển sang 1 viên nén 160 mg fenofibrate mà không cần điều chỉnh liều.

Bệnh nhân cao tuổi (≥ 65 tuổi): Không cần điều chỉnh liều đối với bệnh nhân cao tuổi không suy thận. Liều thông thường được khuyến cáo cho bệnh nhân cao tuổi ngoại trừ trường hợp suy giảm chức năng thận với $eGFR < 60$ mL/phút/1,73 m² (xem *Bệnh nhân suy thận*).

Bệnh nhân suy thận:

Chống chỉ định dùng fenofibrate ở bệnh nhân suy thận nặng ($eGFR < 30$ mL/phút/1,73 m²).

Nếu $eGFR$ từ 30 đến 59 mL/phút/1,73 m², liều fenofibrate không được vượt quá 100mg dạng thông thường hoặc 67 mg dạng micronized, 1 lần mỗi ngày.

Nếu trong quá trình theo dõi, eGFR giảm liên tục xuống $<30 \text{ mL/phút/1,73 m}^2$ thì nên ngừng sử dụng fenofibrate.

Trẻ em: Tính an toàn và hiệu quả của fenofibrate ở trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi chưa được thiết lập. Dữ liệu không có sẵn. Do đó, việc sử dụng fenofibrate không được khuyến cáo ở trẻ em dưới 18 tuổi.

Bệnh nhân suy gan: Bệnh nhân suy gan chưa được nghiên cứu.

Các biện pháp ăn kiêng trước khi điều trị nên được tiếp tục. Nếu sau vài tháng sử dụng fenofibrate (ví dụ: 3 tháng), nồng độ lipid huyết thanh không giảm một cách thỏa đáng thì nên xem xét các biện pháp điều trị bổ sung hoặc điều trị khác.

Cách dùng: Uống cả viên thuốc trong bữa ăn.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Suy gan (kể cả xơ gan tắc mật)
- Suy thận nặng (eGFR $<30 \text{ mL/phút/1,73 m}^2$).
- Trẻ em
- Quá mẫn với fenofibrate hoặc bất kỳ thành phần của thuốc
- Tiền sử có phản ứng quá mẫn với ánh sáng hoặc nhiễm độc ánh sáng trong thời gian điều trị bằng các fibrat hoặc ketoprofen.
- Bệnh ở túi mật

Viêm tụy cấp tính hoặc mãn tính, trừ trường hợp viêm tụy cấp tính do tăng triglycerid máu nghiêm trọng

Phụ nữ có thai và đang cho con bú: xem mục “Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú”

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Chức năng gan: cũng như các thuốc hạ lipid khác, đã có báo cáo về tăng nồng độ transaminase ở một số bệnh nhân. Phần lớn các trường hợp này chỉ tăng thoáng qua, ít và hầu như không có triệu chứng. Khuyến cáo nên theo dõi nồng độ transaminase định kỳ mỗi 3 tháng trong 12 tháng đầu điều trị và sau đó kiểm tra định kỳ. Chú ý với các bệnh nhân tăng nồng độ transaminase tiến triển và cần phải dừng điều trị nếu nồng độ ASAT và ALAT tăng hơn 3 lần giới hạn trên của mức bình thường.

Viêm tụy: đã có các trường hợp viêm tụy được ghi nhận trong các bệnh nhân dùng fenofibrate. Điều này có thể cho thấy thất bại điều trị của những thuốc này ở những bệnh nhân tăng triglycerid máu nghiêm trọng, hoặc hiện tượng điều trị thứ cấp do sỏi đường mật hoặc lắng cặn ở ống mật.

Cơ: đã có báo cáo về độc tính cơ, kể cả trường hợp hiếm gặp tiêu cơ vân khi dùng fibrat và các thuốc hạ lipid khác. Tỷ lệ rối loạn này tăng lên trong trường hợp hạ albumin huyết và suy thận trước đó. Phải nghĩ tới độc tính với cơ khi bệnh nhân xuất hiện đau cơ lan tỏa, viêm cơ kèm co giật vùng cơ bị đau, hiện tượng chuột rút và yếu cơ, và/hoặc tăng dấu hiệu trên CPK (nồng độ quá 5 lần mức bình thường). Ngừng điều trị với fenofibrate trong các trường hợp này.

Có thể tăng nguy cơ tiêu cơ vân ở các bệnh nhân có các yếu tố thuận lợi cho các bệnh về cơ và/hoặc tiêu cơ vân, bao gồm: trên 70 tuổi, tiền sử cá nhân hoặc gia đình có các rối loạn cơ di truyền, suy thận, giảm hoạt động tuyến giáp, uống nhiều rượu. Phải cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ khi điều trị bằng fenofibrate cho các đối tượng bệnh nhân này.

Gia tăng nguy cơ độc tính cơ khi thuốc được dùng đồng thời với fibrat khác hoặc thuốc ức chế HMG-CoA reductase, đặc biệt trong trường hợp đã có các bệnh về cơ trước đó. Do vậy, phải cân trọng khi kê toa phối hợp fenofibrate với thuốc ức chế HMG-CoA reductase hoặc thuốc fenofibrate



khác cho bệnh nhân không có tiền sử bệnh cơ nhưng có rối loạn tăng lipid huyết nặng kèm theo nguy cơ bệnh tim mạch cao. Cần kiểm tra chặt chẽ khả năng gây độc tính cơ.

Chức năng thận:

Chống chỉ định fenofibrate ở bệnh nhân suy thận nặng.

Fenofibrate nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình. Nên điều chỉnh liều ở những bệnh nhân có mức lọc cầu eGFR từ 30 đến 59 mL/phút/1,73 m².

Tăng creatinine huyết thanh thuận nghịch đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng đơn trị liệu bằng fenofibrate hoặc dùng đồng thời với statin. Tăng creatinine huyết thanh thường ổn định theo thời gian và không có bằng chứng cho thấy creatinine huyết thanh tiếp tục tăng khi điều trị lâu dài và có xu hướng trở về mức ban đầu sau khi ngừng điều trị.

Trong các thử nghiệm lâm sàng, 10% bệnh nhân có mức tăng creatinine so với mức ban đầu lớn hơn 30 µmol/L khi dùng đồng thời fenofibrate và simvastatin so với 4,4% khi dùng đơn trị liệu bằng statin. 0,3% bệnh nhân khi sử dụng đồng thời có mức tăng creatinine > 200 µmol/L có ý nghĩa lâm sàng.

Ngừng điều trị trong trường hợp tăng nồng độ creatinin trên 50% ULN (giới hạn trên của bình thường).

Cần nhắc đo creatinin trong 3 tháng điều trị đầu tiên.

Khác

Đối với những bệnh nhân tăng lipid máu đang dùng oestrogen hoặc thuốc tránh thai có chứa oestrogen, cần xác định chắc chắn liệu tăng lipid máu là nguyên phát hay thứ phát (có thể tăng lipid do uống oestrogen).

Thuốc này có chứa lactose, vì vậy bệnh nhân có những vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt enzyme Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose thì không nên dùng thuốc này.

Thuốc có chứa ít hơn 1mmol (23 mg) natri mỗi viên, về cơ bản được xem như “không chứa natri”.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Không có dữ liệu đầy đủ về việc sử dụng fenofibrate ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật không chứng minh được tác dụng gây quái thai. Tác dụng gây độc cho phôi đã được thể hiện ở khoảng liều gây độc cho mẹ. Nguy cơ tiềm ẩn cho con người là chưa được biết. Do đó, chỉ nên sử dụng viên nén 160 mg fenofibrate sau khi đã đánh giá cẩn thận lợi ích/nguy cơ.

Không có dữ liệu về sự bài tiết fenofibrate và/hoặc các chất chuyển hóa vào sữa mẹ. Do đó, không nên sử dụng viên nén 160 mg fenofibrate cho phụ nữ đang cho con bú.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Chưa có bằng chứng về ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC

Tương tác thuốc

Thuốc uống chống đông: Fenofibrate làm tăng tác dụng của thuốc uống chống đông và có thể tăng nguy cơ chảy máu. Tuy nhiên nếu sự phối hợp này là bắt buộc, thì lời khuyên là nên giảm 1/3 liều với thuốc chống đông tại thời điểm bắt đầu điều trị và sau đó dần dần điều chỉnh nếu cần thiết so



với INR (tỉ lệ chuẩn quốc tế). Do đó, không khuyến cáo kết hợp fenofibrate và thuốc uống chống đông.

Cyclosporin: một vài trường hợp suy giảm chức năng thận thuận nghịch đã được ghi nhận khi dùng đồng thời fenofibrate và cyclosporin. Chức năng thận ở những bệnh nhân này cần được giám sát chặt chẽ và ngừng điều trị với fenofibrate trong các trường hợp thay đổi nghiêm trọng chỉ số xét nghiệm.

Các thuốc ức chế HMG-CoA reductase và các fenofibrate khác: có thể tăng nguy cơ ngộ độc cơ nếu thuốc được phối hợp với các fibrat khác hoặc các thuốc ức chế HMG-CoA reductase. Rất cần trọng với các điều trị phối hợp này và bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu ngộ độc cơ.

Các enzym cytochrom P450: nghiên cứu trong phòng thí nghiệm sử dụng các tiểu thể gan của người cho thấy fenofibrate và acid fenofibric không ức chế các đồng phân cytochrom (CYP) P450 như CYP3A4, CYP2A6, CYP2E1 hoặc CYP1A2. Ở nồng độ điều trị, thuốc ức chế yếu CYP2C19 và CYP2A6, ức chế mức độ nhẹ đến trung bình với CYP2C9.

Phải giám sát chặt chẽ bệnh nhân sử dụng đồng thời fenofibrate và các thuốc chuyển hóa qua CYP2C19, CYP2A6, đặc biệt CYP2C9, với chỉ số điều trị chính xác, khuyến cáo điều chỉnh liều dùng các thuốc này nếu cần thiết.

Tương kỵ của thuốc

Do 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

Tần suất được xác định như sau: rất thường gặp ($> 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ và $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1000$ và $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10000$ và $< 1/1000$) và rất hiếm gặp ($< 1/10000$).

Rối loạn tiêu hóa:

Thường gặp: Rối loạn tiêu hóa, dạ dày hoặc ruột (đau bụng, buồn nôn, nôn, tiêu chảy và đầy hơi) ở mức độ trung bình

Ít gặp: viêm tụy*

Rối loạn gan-mật

Thường gặp: tăng vừa phải nồng độ transaminase-huyết thanh.

Ít gặp: sỏi mật

Rất hiếm gặp: viêm gan. Khi xảy ra các triệu chứng (ví dụ như vàng da, ngứa) cho thấy biểu hiện bệnh viêm gan, các xét nghiệm phải được tiến hành để xác thực và ngừng sử dụng fenofibrate, nếu xảy ra.

Rối loạn tim mạch

Ít gặp: nghẽn mạch do huyết khối (nghẽn mạch phổi, huyết khối tĩnh mạch sâu *)

Rối loạn da và mô dưới da:

Ít gặp: phát ban, ngứa, nổi mề đay hoặc phản ứng nhạy cảm với ánh sáng.

Hiếm gặp: rụng tóc

Rất hiếm gặp: nhạy cảm ánh sáng ở da gồm ban đỏ, mụn nước hoặc nốt sần trên các phần da tiếp xúc với ánh sáng mặt trời hoặc ánh sáng nhân tạo (ví dụ: đèn chiếu sáng) trong một số trường hợp riêng lẻ (thậm chí sau nhiều tháng dùng thuốc không biến chứng)

Rối loạn cơ xương, mô liên kết và xương



Ít gặp: đau cơ lan tỏa, viêm cơ, cơ rút cơ, yếu cơ

Không biết: tiêu cơ vân

Rối loạn máu và hệ bạch huyết

Hiếm gặp: giảm hemoglobin và bạch cầu.

Rối loạn hệ thần kinh

Hiếm gặp: giảm ham muốn tình dục

Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất

Không biết: viêm phổi kẽ

Xét nghiệm

Ít gặp: tăng creatinin và ure máu.

* Trong nghiên cứu FIELD, một thử nghiệm ngẫu nhiên, có sử dụng giả dược và có kiểm soát được tiến hành trên 9795 bệnh nhân bị đái tháo đường type 2, sự gia tăng có ý nghĩa thống kê các trường hợp viêm tụy được quan sát ở bệnh nhân dùng fenofibrate so với bệnh nhân dùng giả dược (0,8% so với 0,5%; $p=0,031$). Trong một nghiên cứu tương tự, sự gia tăng có ý nghĩa thống kê ghi nhận tỷ lệ nghẽn mạch phổi (0,7% ở nhóm giả dược so với 1,1% ở nhóm sử dụng fenofibrate; $p=0,022$) và sự gia tăng không có ý nghĩa thống kê về huyết khối tĩnh mạch sâu (giả dược: 1,0% [48/4900 bệnh nhân] so với fenofibrate 1,4% [67/4895 bệnh nhân]; $p=0,074$).

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Chưa có báo cáo nào liên quan đến hiện tượng quá liều. Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Nếu nghi ngờ quá liều thì nên điều trị triệu chứng và tiến hành các biện pháp hỗ trợ khi cần. Fenofibrate không bị loại trừ khi thẩm tách lọc máu.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc làm giảm nồng độ lipid huyết thanh/ Thuốc làm giảm cholesterol và triglyceride/ Nhóm thuốc fibrate.

Mã ATC: C10AB05.

Fenofibrate là dẫn chất của acid fibric, có tác động làm thay đổi mức lipid máu trên người trung gian qua sự hoạt hóa receptor tăng sinh peroxisom type alpha ($PPAR\alpha$).

Thông qua việc hoạt hóa $PPAR\alpha$, fenofibrate làm tăng phân hủy lipid và bài xuất các tiểu phân giàu triglycerid khỏi huyết tương nhờ hoạt hóa lipoprotein lipase và giảm sản xuất apoprotein CIII. Sự hoạt hóa $PPAR\alpha$ cũng làm tăng tổng hợp apoprotein AI và AII.

Hiệu quả khởi đầu nên trên đối với lipoprotein dẫn đến làm giảm LDL và VLDL có chứa lipoprotein B và làm tăng HDL có chứa apoprotein AI và AII.

Thêm vào đó, thông qua việc làm thay đổi tổng hợp và dị hóa các hợp phần VLDL, fenofibrate làm tăng độ thanh thải LDL và giảm LDL tỷ trọng thấp. Nồng độ của LDL thường tăng cao ở bệnh nhân có nguy cơ (xơ cứng động mạch do lipid huyết).

Trong các thử nghiệm lâm sàng với fenofibrate, cholesterol toàn phần giảm khoảng 20 đến 25%, triglycerid giảm khoảng 40 đến 55% và HDL tăng khoảng 10 đến 30%.

Trên bệnh nhân mắc chứng tăng cholesterol huyết, khi mức LDL-cholesterol tăng khoảng 20 đến 35%, tác dụng tổng thể của cholesterol tạo nên một sự giảm tỷ lệ cholesterol toàn phần so với HDL-

cholesterol, LDL-cholesterol so với HDL-cholesterol, hoặc Apo B so với Apo AI, tất cả những điều này tạo nên nguy cơ xơ cứng động mạch.

Do hiệu quả đáng kể trên LDL cholesterol và triglycerides, điều trị bằng fenofibrate sẽ có lợi ở những bệnh nhân tăng cholesterol máu có hoặc không có tăng triglycerid máu, bao gồm tăng lipid máu thứ phát như đái tháo đường type 2.

Cho đến nay trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát kéo dài chưa thấy kết quả của fenofibrate trong việc ngăn ngừa biến chứng xơ vữa động mạch tiên phát hay thứ phát.

Sự ngưng đọng cholesterol ngoài mạch: gân hoặc u trong bệnh u vàng (tuberous xanthoma) có thể giảm đáng kể, thậm chí mất hoàn toàn khi điều trị bằng fenofibrate.

Những bệnh nhân có mức fibrinogen cao được điều trị bằng fenofibrate thấy thông số này giảm đáng kể cũng như với những người Lp(a) cao. Các chất thể hiện cho quá trình viêm như C Reative Protein cũng giảm khi điều trị bằng fenofibrate.

Tác dụng tăng bài xuất acid uric qua đường niệu của fenofibrate dẫn đến giảm acid uric khoảng 25% - cũng là tác dụng hỗ trợ rất có lợi ở những bệnh nhân có bệnh rối loạn lipid huyết kèm theo tăng uric huyết.

Fenofibrate có tác dụng chống kết tập tiểu cầu trên động vật và trên thử nghiệm lâm sàng, làm giảm sự kết tập tiểu cầu tạo ra do ADP, acid arachidonic và epinephrin.

Có bằng chứng cho thấy điều trị bằng fibrate có thể làm giảm các biến cố bệnh tim mạch vành nhưng chúng chưa được chứng minh làm giảm tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân trong phòng ngừa nguyên phát hoặc thứ phát bệnh tim mạch.

Thử nghiệm ACCORD là một nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng giả được trên 5518 bệnh nhân đái tháo đường type 2 được điều trị bằng fenofibrate cùng với simvastatin. Sử dụng fenofibrate phối hợp với simvastatin không cho thấy bất kỳ sự khác biệt đáng kể nào so với đơn trị liệu bằng simvastatin về kết cục chính gồm nhồi máu cơ tim không gây tử vong, đột quỵ không gây tử vong và tử vong do tim mạch (tỷ lệ rủi ro [HR] 0,92, 95% CI 0,79-1,08, $p = 0,32$, mức giảm rủi ro tuyệt đối: 0,74%). Trong phân nhóm được xác định trước gồm các bệnh nhân rối loạn lipid máu, được xác định là những người có nồng độ HDL-C thấp nhất (<34 mg/dl hoặc 0,88 mmol/L) và nồng độ cao nhất của TG (>204 mg/dl hoặc 2,3 mmol/L) tại thời điểm ban đầu, sử dụng fenofibrate cộng với simvastatin đã chứng minh mức giảm tương đối 31% so với đơn trị liệu bằng simvastatin đối với kết cục chính (tỷ lệ rủi ro [HR] 0,69, 95% CI 0,49-0,97, $p = 0,03$; giảm nguy cơ tuyệt đối: 4,95%). Một phân tích phân nhóm được định trước khác đã xác định tương tác điều trị theo giới tính có ý nghĩa thống kê ($p = 0,01$) cho thấy lợi ích điều trị của phối hợp ở nam giới ($p=0,037$) nhưng nguy cơ về kết cục chính ở phụ nữ được điều trị bằng phối hợp cao hơn so với đơn trị liệu bằng simvastatin ($p=0,069$). Điều này không được quan sát thấy ở phân nhóm bệnh nhân rối loạn lipid máu nói trên nhưng cũng không có bằng chứng rõ ràng về lợi ích ở phụ nữ bị rối loạn lipid máu được điều trị bằng fenofibrate phối hợp simvastatin và không thể loại trừ tác dụng có hại có thể xảy ra ở phân nhóm này.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Viên nén chứa 160 mg fenofibrate dạng micronized có sinh khả dụng cao hơn so với các công thức trước đây.

Hấp thu: nồng độ tối đa trong huyết tương (C_{max}) đạt được 4-5 giờ sau khi uống. Nồng độ thuốc trong huyết tương ổn định khi điều trị liên tục ở mọi cá thể.

Hấp thu của fenofibrate tăng lên khi dùng cùng với thức ăn.

Phân bố: acid fenofibric liên kết mạnh với albumine huyết tương ($> 99\%$).



Nửa đời huyết thanh: Thời gian bán thải của acid fenofibric khoảng 20 giờ.

Chuyển hóa và thải trừ: Không tìm thấy trong huyết tương dạng fenofibrate chưa chuyển hóa, chất chuyển hóa chính là acid fenofibric. Thuốc đào thải chủ yếu qua nước tiểu. Thực tế thì tất cả lượng thuốc đã dùng đều được đào thải trong vòng 6 ngày. Fenofibrate thải chủ yếu dưới dạng acid fenofibric và chất liên hợp glucuronid. Với những bệnh nhân cao tuổi, độ thanh lọc toàn thể của acid fenofibrate trong huyết tương không có thay đổi.

Nghiên cứu về dược động học khi cho uống liều đơn và điều trị liên tục đã cho thấy thuốc này không tích lũy. Acid fenofibric không bị đào thải qua thẩm tách lọc máu.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vỉ x 10 viên.

BẢO QUẢN

Bảo quản ở nơi khô mát dưới 30°C, tránh ánh sáng và tránh ẩm.

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

Tiêu chuẩn nhà sản xuất.

CƠ SỞ SẢN XUẤT

INVENTIA HEALTHCARE LIMITED

F1-F1/1-F75/1, Additional Ambernath M.I.D.C., Ambernath (East), Thane 421506, Maharashtra State, Ấn Độ.