

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

R_x

VIÊN NÉN BAO PHIM

ANTIDROXIL 600

"Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc"

"Để xa tầm tay trẻ em"

"Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng"

THÀNH PHẦN

Thành phần hoạt chất: Gemfibrozil 600 mg

Thành phần tá dược: Vừa đủ 1 viên.

(Microcrystallin cellulose 102, maize starch, polysorbate 80, natri starch glycolat, hydroxypropyl cellulose, colloidal silicon dioxyd, calci stearat, HPMC E15, lactose monohydrat, titan dioxyd, talc).

DẠNG BÀO CHẾ: Viên nén bao phim.

Mô tả sản phẩm: Viên nén oval, bao phim màu trắng.

CHỈ ĐỊNH

Phòng ngừa tiên phát bệnh mạch vành ở nam giới từ 40-55 tuổi có bất thường về lipid hoặc lipoprotein máu đã được chứng minh bằng các xét nghiệm, không đáp ứng với chế độ ăn kiêng đơn thuần.

Ngoài ra thuốc còn được chỉ định trong các trường hợp sau:

- Rối loạn lipid máu nhóm IIa theo phân loại Fredrickson (tăng cholesterol máu nguyên phát) trong trường hợp chống chỉ định hoặc không dung nạp với nhóm thuốc statin.
- Rối loạn lipid máu theo phân loại Fredrickson: nhóm IIb (rối loạn lipid máu hỗn hợp), nhóm III (rối loạn betalipoprotein máu có tính chất gia đình), nhóm IV (tăng triglycerid máu), nhóm V (tăng tryglycerid máu nặng), kèm theo hoặc không tình trạng hạ HDL-cholesterol.

Phòng ngừa tiên phát: Giảm tỷ lệ mắc bệnh tim mạch ở nam giới có tăng cholesterol không HDL và có nguy cơ cao mắc biến cố tim mạch lần đầu khi chống chỉ định hoặc không dung nạp statin.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều dùng

Trước khi bắt đầu sử dụng gemfibrozil, các vấn đề bệnh lý khác như suy giáp và đái tháo đường phải được kiểm soát tốt nhất có thể và bệnh nhân nên áp dụng chế độ ăn giảm lipid tiêu chuẩn, chế độ này phải được tiếp tục trong suốt quá trình điều trị.

Người lớn và người cao tuổi (> 65 tuổi): Khoảng liều khuyến cáo hàng ngày là từ 900-1200 mg. Chỉ có liều 1200 mg/ngày là đã có dữ liệu báo cáo có hiệu quả đối với tỷ lệ mắc bệnh.

- Với liều 1200 mg, uống 600 mg × 2 lần/ngày, uống trước bữa sáng và bữa tối 30 phút.
- Với liều 900 mg, uống một liều duy nhất trước bữa tối 30 phút.

Trẻ em: Chưa có nghiên cứu sử dụng thuốc ở trẻ em, không khuyến cáo sử dụng gemfibrozil ở đối tượng này.

Suy thận: Ở bệnh nhân suy thận nhẹ (độ lọc cầu thận 50-80 ml/phút/1,73 m²) đến suy thận trung bình (độ lọc cầu thận 30 - < 50 ml/phút/1,73 m²), liều điều trị ban đầu 900 mg/ngày và đánh giá chức năng thận trước khi tăng liều. Không nên sử dụng gemfibrozil ở những bệnh nhân suy thận nặng.

Suy gan: Chống chỉ định ở bệnh nhân suy gan.

Cách dùng: Thuốc chỉ dùng đường uống.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với gemfibrozil hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Suy gan.

Suy thận nặng.

Có tiền sử/hoặc có bệnh về túi mật hoặc đường mật trước đó bao gồm cả sỏi mật.

Bệnh nhân có tiền sử dị ứng với ánh sáng hoặc phản ứng nhiễm độc ánh sáng trong quá trình điều trị bằng fibrat.

Dùng đồng thời với repaglinid, dasabuvir, selexipag, simvastatin hoặc rosuvastatin 40 mg.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Rối loạn cơ (bệnh cơ/tiêu cơ vân)

Đã có báo cáo về bệnh viêm cơ, bệnh cơ và tăng rõ rệt creatin phosphokinase (CPK) liên quan đến gemfibrozil. Tiêu cơ vân hiếm khi được ghi nhận.

Tổn thương cơ phải được xem xét ở bệnh nhân có biểu hiện đau cơ lan tỏa, đau cơ và/hoặc tăng đáng kể nồng độ CPK trong cơ (> 5 lần giới hạn trên của mức bình thường), trong những trường hợp này phải ngừng điều trị.

Dùng đồng thời với thuốc ức chế HMG-CoA reductase

Chống chỉ định sử dụng đồng thời gemfibrozil với simvastatin, cũng như với rosuvastatin ở liều 40 mg. Chỉ nên sử dụng đồng thời gemfibrozil với liều rosuvastatin thấp hơn khi lợi ích vượt trội so với nguy cơ. Đã có báo cáo về tình trạng viêm cơ nặng với creatin kinase và myoglobin niệu (tiêu cơ vân) tăng rõ rệt khi sử dụng đồng thời gemfibrozil và thuốc ức chế HMG-CoA reductase. Tương tác dược động học cũng có thể xảy ra và việc điều chỉnh liều lượng có thể cần thiết.

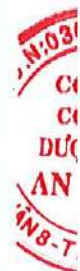
Lợi ích của việc thay đổi nồng độ lipid hơn nữa khi sử dụng kết hợp gemfibrozil và thuốc ức chế HMG-CoA reductase cần được cân nhắc cẩn thận trước những rủi ro tiềm ẩn của sự kết hợp đó và nên theo dõi lâm sàng.

Nên đo nồng độ creatin phosphokinase (CPK) trước khi bắt đầu phối hợp ở những bệnh nhân có các yếu tố dẫn đến tiêu cơ vân như sau:

- Suy thận.
- Suy giáp.
- Nghiện rượu.
- Người cao tuổi > 70 tuổi.
- Tiền sử cá nhân hoặc gia đình mắc chứng rối loạn cơ di truyền.
- Tiền sử nhiễm độc cơ trước đó với một chất ức chế fibrat hoặc chất ức chế HMG-CoA reductase khác.

Ở hầu hết các đối tượng có đáp ứng lipid không đạt yêu cầu chỉ với một trong hai loại thuốc, lợi ích có thể có của liệu pháp kết hợp thuốc ức chế HMG-CoA reductase và gemfibrozil không lớn hơn nguy cơ mắc bệnh cơ nặng, tiêu cơ vân và suy thận cấp.

Bệnh nhân sỏi mật



Gemfibrozil có thể làm tăng bài tiết cholesterol vào mật, làm tăng khả năng hình thành sỏi mật. Các trường hợp sỏi mật đã được báo cáo khi điều trị bằng gemfibrozil. Nếu nghi ngờ có sỏi mật, cần chỉ định các nghiên cứu về túi mật. Nên ngừng điều trị bằng gemfibrozil nếu phát hiện thấy sỏi mật.

Theo dõi lipid huyết thanh

Việc xác định định kỳ lipid huyết thanh là cần thiết trong quá trình điều trị bằng gemfibrozil. Đôi khi sự tăng nghịch lý của cholesterol (cholesterol toàn phần và LDL) có thể xảy ra ở những bệnh nhân tăng triglycerid máu. Nếu sau 3 tháng không đáp ứng điều trị với liều khuyến cáo, nên ngừng điều trị và xem xét các liệu pháp điều trị thay thế.

Theo dõi chức năng gan

Nồng độ cao ALAT, ASAT, phosphatase kiềm, LDH, creatin kinase (CK) và bilirubin đã được báo cáo và thường hồi phục khi ngừng sử dụng gemfibrozil. Do đó, các xét nghiệm chức năng gan nên được thực hiện định kỳ. Nên ngừng điều trị bằng gemfibrozil nếu những bất thường vẫn tiếp diễn.

Theo dõi công thức máu

Nên xác định công thức máu định kỳ trong 12 tháng đầu sử dụng gemfibrozil. Thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, tăng bạch cầu ái toan và giảm sản tủy xương hiếm khi được báo cáo.

Tương tác với các thuốc khác

Sử dụng đồng thời với các cơ chất CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGT1A1, UGT3 và OATP1B1

Đặc điểm tương tác của gemfibrozil rất phức tạp dẫn đến tăng phơi nhiễm của nhiều thuốc nếu dùng đồng thời với gemfibrozil.

Gemfibrozil có khả năng ức chế các CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2 và enzym UDP glucuronyl transferase (UGT1A1 và UGT3) và cũng ức chế polypeptid vận chuyển anion hữu cơ 1B1 (OATP1B1). Ngoài ra, chất chuyển hóa của gemfibrozil là gemfibrozil 1-O- β -glucuronid cũng có khả năng ức chế CYP2C8 và OATP1B1.

Sử dụng đồng thời với thuốc hạ đường huyết

Đã có báo cáo về phản ứng hạ đường huyết sau khi sử dụng đồng thời gemfibrozil và các thuốc hạ đường huyết (thuốc uống và insulin). Khuyến khích theo dõi nồng độ glucose.

Sử dụng đồng thời với thuốc chống đông máu đường uống

Gemfibrozil có thể làm tăng tác dụng của thuốc chống đông máu đường uống loại kháng vitamin K dẫn xuất coumarin như warfarin, acenocoumarol hoặc phenprocoumon. Việc sử dụng đồng thời gemfibrozil với các thuốc chống đông máu này đòi hỏi phải theo dõi cẩn thận thời gian prothrombin (INR – Chỉ số bình thường hoá quốc tế). Cần thận trọng khi dùng thuốc chống đông đường uống loại kháng vitamin K dẫn xuất coumarin đồng thời với gemfibrozil. Nếu cần, phải giảm liều thuốc chống đông máu để duy trì thời gian prothrombin mong muốn.

Cảnh báo tá dược: Thành phần tá dược có chứa lactose nên các bệnh nhân bị rối loạn di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase hoàn toàn hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

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

Phụ nữ có thai: Không có dữ liệu đầy đủ về việc sử dụng gemfibrozil ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật không đủ rõ ràng để đưa ra kết luận về ảnh hưởng của thuốc lên quá trình mang thai và sự phát triển của thai nhi. Nguy cơ tiềm ẩn cho người chưa xác định. Không nên sử dụng gemfibrozil trong thời kỳ mang thai trừ khi thật sự cần thiết.

Phụ nữ cho con bú: Không có dữ liệu về sự bài tiết gemfibrozil qua sữa. Không nên sử dụng gemfibrozil khi đang cho con bú.

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. Trong một số trường hợp cá biệt, chóng mặt và rối loạn thị giác có thể xảy ra và ảnh hưởng đáng kể đến việc lái xe.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Tương tác thuốc

Tương tác thuốc của gemfibrozil rất phức tạp.

Nghiên cứu *in vivo* cho thấy gemfibrozil và chất chuyển hóa gemfibrozil 1-O- β -glucuronid là những chất ức chế mạnh CYP2C8 (enzym quan trọng đối với quá trình chuyển hóa của dabrafenib, enzalutamid, loperamid, montelukast, repaglinid, rosiglitazon, pioglitazon, dasabuvir, selexipag và paclitaxel). Chống chỉ định dùng đồng thời gemfibrozil với repaglinid, dasabuvir hoặc selexipag. Ngoài ra, khi sử dụng đồng thời với gemfibrozil, có thể cần giảm liều các thuốc được chuyển hóa chủ yếu bởi enzym CYP2C8.

Nghiên cứu *in vitro* đã chỉ ra rằng gemfibrozil là chất ức chế mạnh CYP2C9 (enzym tham gia vào quá trình chuyển hóa của warfarin và glimepirid), CYP 2C19, CYP1A2, OATP1B1, UGTA1 và UGTA3. Gemfibrozil 1-O- β -glucuronid cũng ức chế OATP1B1.

Repaglinid: Ở những người tình nguyện khỏe mạnh, sử dụng đồng thời với gemfibrozil làm tăng AUC và Cmax của repaglinid lần lượt là 8,1 lần và 2,4 lần. Trong cùng một nghiên cứu, dùng đồng thời với gemfibrozil và itraconazol làm tăng AUC và Cmax của repaglinid lần lượt là 19,4 lần và 2,8 lần. Ngoài ra, dùng đồng thời với gemfibrozil hoặc với gemfibrozil và itraconazol, làm kéo dài tác dụng hạ đường huyết của thuốc. Do đó, dùng đồng thời gemfibrozil và repaglinid làm tăng nguy cơ hạ đường huyết nặng và chống chỉ định phối hợp này.

Dasabuvir: Dùng đồng thời gemfibrozil với dasabuvir làm tăng AUC và Cmax của dasabuvir do ức chế CYP2C8 (tỷ lệ lần lượt: 11,3 và 2,01). Tăng phơi nhiễm dasabuvir có thể làm tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT, do đó, chống chỉ định dùng đồng thời gemfibrozil với dasabuvir.

Selexipag: Dùng đồng thời gemfibrozil với selexipag, chất nền của CYP2C8, làm tăng gấp đôi mức phơi nhiễm (AUC) với selexipag và tăng mức phơi nhiễm (AUC) với chất chuyển hóa có hoạt tính, ACT-333679, lên khoảng 11 lần. Chống chỉ định dùng đồng thời gemfibrozil với selexipag.

Enzalutamid: Ở những người tình nguyện khỏe mạnh dùng liều enzalutamid 160 mg duy nhất sau khi dùng gemfibrozil 600 mg \times 2 lần/ngày, AUC của enzalutamid và chất chuyển hóa có hoạt tính (N-desmethyl enzalutamid) tăng 2,2 lần và Cmax tương ứng giảm 16%. Tăng phơi nhiễm enzalutamid có thể làm tăng nguy cơ co giật. Nên tránh điều trị đồng thời gemfibrozil và enzalutamid; nếu việc sử dụng đồng thời được coi là cần thiết thì nên giảm liều enzalutamid.

Rosiglitazon: Cần thận trọng khi kết hợp gemfibrozil với rosiglitazon. Dùng đồng thời với rosiglitazon làm tăng phơi nhiễm toàn thân với rosiglitazon lên 2,3 lần, do ức chế isozym CYP2C8.

Thuốc ức chế HM-CoA reductase

Chống chỉ định dùng đồng thời gemfibrozil với simvastatin, cũng như với rosuvastatin ở liều 40 mg. Nhìn chung nên tránh kết hợp gemfibrozil và statin. Việc sử dụng fibrat đơn thuần có liên quan đến bệnh cơ. Nguy cơ gia tăng các tác dụng không mong muốn liên quan đến cơ, bao gồm cả tiêu cơ vân, đã được báo cáo khi dùng đồng thời nhóm fibrat với statin.

Gemfibrozil cũng đã được báo cáo là có ảnh hưởng đến dược động học của simvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin và atorvastatin. Gemfibrozil làm tăng AUC của acid

simvastatin gần gấp 3 lần, có thể do ức chế quá trình glucuronid hóa thông qua UGT1A1 và UGT3A3, và làm tăng AUC của pravastatin gấp 3 lần có thể do cản trở các protein vận chuyển.

Một nghiên cứu chỉ ra rằng ở những người tình nguyện khỏe mạnh dùng đồng thời liều rosuvastatin 80 mg duy nhất với gemfibrozil (600 mg × 2 lần/ngày) dẫn đến tăng Cmax trung bình gấp 2,2 lần và AUC trung bình của rosuvastatin tăng gấp 1,9 lần. Dùng đồng thời liều lovastatin 40 mg duy nhất với gemfibrozil (600 mg × 2 lần/ngày trong 3 ngày) dẫn đến tăng AUC và Cmax trung bình của acid lovastatin lên 2,8 lần. Dùng đồng thời liều atorvastatin 40 mg duy nhất với gemfibrozil (600 mg × 2 lần/ngày trong 7 ngày) dẫn đến AUC trung bình tăng 1,35 lần và không tăng Cmax trung bình của atorvastatin.

Thuốc chống đông máu: Gemfibrozil có thể làm tăng tác dụng của thuốc chống đông máu loại kháng vitamin K dẫn xuất coumarin như warfarin, acenocoumarol hoặc phenprocoumon. Việc sử dụng đồng thời gemfibrozil với các thuốc chống đông máu này đòi hỏi phải theo dõi cẩn thận thời gian prothrombin (INR).

Bexaroten: Không nên dùng đồng thời gemfibrozil với bexaroten. Một nghiên cứu về nồng độ bexaroten trong máu ở bệnh nhân u lympho tế bào T ở da (CTCL) chỉ ra rằng sử dụng đồng thời gemfibrozil dẫn đến tăng đáng kể nồng độ bexaroten trong huyết tương.

Nhựa gắn acid mật: Sinh khả dụng gemfibrozil có thể bị giảm khi dùng đồng thời với các thuốc dạng hạt nhựa như colestipol. Các thuốc nên được sử dụng cách nhau hai giờ trở lên.

Colchicin: Nguy cơ bệnh cơ và tiêu cơ vân có thể tăng lên khi dùng đồng thời colchicin và gemfibrozil. Nguy cơ này có thể tăng lên ở người cao tuổi và bệnh nhân rối loạn chức năng gan hoặc thận. Nên theo dõi lâm sàng và sinh học, đặc biệt khi bắt đầu điều trị kết hợp. Gemfibrozil liên kết cao với protein huyết tương và có khả năng tương tác dịch chuyển với các thuốc khác.

Tương kỵ: 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 CỦA THUỐC (ADR)

Tác dụng không mong muốn chủ yếu được báo cáo xảy ra ở đường tiêu hóa và gặp ở khoảng 7% bệnh nhân. Những tác dụng không mong muốn này thường không phải là nguyên nhân dẫn đến việc ngừng điều trị.

Các tác dụng không mong muốn sau đây được báo cáo với các tần suất tương ứng: *Rất thường gặp* ($ADR \geq 1/10$), *thường gặp* ($1/100 \leq ADR < 1/10$), *ít gặp* ($1/1.000 \leq ADR < 1/100$), *hiếm gặp* ($1/10.000 \leq ADR < 1/1.000$), *rất hiếm gặp* ($ADR < 1/10.000$) và *không biết* (không thể ước tính từ dữ liệu sẵn có).

Hệ cơ quan	Tần suất
Rối loạn máu và bạch huyết	
Suy tủy xương, thiếu máu nặng, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, tăng bạch cầu ái toan	Hiếm gặp
Rối loạn tâm thần	
Trầm cảm, giảm ham muốn tình dục	Hiếm gặp
Rối loạn hệ thần kinh	
Chóng mặt, nhức đầu	Thường gặp
Bệnh thần kinh ngoại biên, dị cảm, choáng váng, buồn ngủ	Hiếm gặp
Rối loạn thị giác	
Tầm nhìn bị mờ	Hiếm gặp

Rối loạn hệ tim mạch	
Rung tâm nhĩ	Ít gặp
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	
Phù thanh quản	Hiếm gặp
Rối loạn tiêu hóa	
Khó tiêu	Rất thường gặp
Tiêu chảy, nôn mửa, buồn nôn, đau bụng, táo bón, đầy hơi	Thường gặp
Viêm tụy, viêm ruột thừa	Hiếm gặp
Rối loạn gan mật	
Vàng da ứ mật, viêm gan, sỏi mật, viêm túi mật, chức năng gan bất thường	Hiếm gặp
Rối loạn da và mô dưới da	
Bệnh chàm, phát ban	Thường gặp
Phù mạch, viêm da tróc vảy, mày đay, viêm da, rụng tóc, phản ứng nhạy cảm với ánh sáng, ngứa	Hiếm gặp
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	
Tiêu cơ vân, bệnh cơ, viêm cơ, yếu cơ, viêm màng hoạt dịch, đau cơ, đau khớp, đau tứ chi	Hiếm gặp
Rối loạn hệ sinh sản và ngực	
Rối loạn cương dương	Hiếm gặp
Các rối loạn chung và tình trạng tại chỗ dùng thuốc	
Mệt mỏi	Thường gặp
Xét nghiệm	
Giảm hemoglobin, giảm hematocrit, giảm bạch cầu, creatin phosphokinase máu tăng	Hiếm gặp

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Quá liều: Quá liều đã được báo cáo. Các triệu chứng được báo cáo khi dùng quá liều gồm đau bụng, các xét nghiệm chức năng gan bất thường, tiêu chảy, tăng CPK, đau khớp và cơ, buồn nôn và nôn. Các bệnh nhân đã bình phục hoàn toàn.

Cách xử trí: Điều trị triệu chứng và chăm sóc hỗ trợ được đề xuất.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ

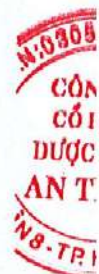
Dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc hạ lipid máu nhóm fibrat.

Mã ATC: C10AB04

Gemfibrozil là một acid phenoxy-pentanoic không halogen hóa. Gemfibrozil là chất điều hòa lipid có tác dụng điều chỉnh các phân đoạn lipid.

Cơ chế tác dụng của gemfibrozil chưa được xác định rõ ràng. Ở người, gemfibrozil kích thích quá trình phân giải lipid ngoại biên của các lipoprotein giàu triglycerid như VLDL và



cholylicron (bằng cách kích thích LPL). Gemfibrozil cũng ức chế sự tổng hợp VLDL ở gan. Gemfibrozil làm tăng tiểu phân HDL₂ và HDL₃ cũng như apolipoprotein A-I và A-II.

Nghiên cứu trên động vật cho thấy rằng gemfibrozil làm tăng tốc độ luân chuyển và loại bỏ cholesterol khỏi gan.

Cũng có bằng chứng chỉ ra rằng nhóm thuốc fibrat có thể làm giảm biến cố bệnh tim mạch vành nhưng vẫn chưa được chứng minh làm giảm tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân trong phòng ngừa tiên phát hoặc thứ phát bệnh tim mạch.

Trong nghiên cứu Helsinki Heart Study, một nghiên cứu phòng ngừa tiên phát được tiến hành trên qui mô rộng lớn, có kiểm chứng bằng giả dược, trên 4081 đối tượng nam, từ 40-55 tuổi, mắc chứng rối loạn lipid máu nguyên phát (chủ yếu tăng cholesterol không HDL +/- tăng triglycerid máu), không có tiền sử bệnh tim mạch, dùng gemfibrozil 600 mg × 2 lần/ngày gemfibrozil làm giảm đáng kể triglycerid toàn phần trong máu, giảm vừa phải cholesterol toàn phần, cholesterol lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL) và làm tăng đáng kể cholesterol lipoprotein tỷ trọng cao (HDL). Tỷ lệ lũy tích các kết quả cuối về tim (tử vong do tim và nhồi máu cơ tim không gây tử vong) trong thời gian theo dõi 5 năm là 27,3/1.000 ở nhóm gemfibrozil (56 đối tượng) và 41,4/1000 ở nhóm dùng giả dược (84 đối tượng) cho thấy giảm nguy cơ tương đối 34,0% (CI-khoảng tin cậy 95% 8,2-52,6, p < 0,02) và giảm nguy cơ tuyệt đối 1,4% ở nhóm gemfibrozil so với giả dược. Nhồi máu cơ tim không tử vong giảm 37% và các ca tử vong do các bệnh tim mạch giảm 26%. Tuy nhiên, số ca tử vong do mọi nguyên nhân không đáng kể ở nhóm điều trị bằng gemfibrozil so với nhóm sử dụng giả dược. Bệnh nhân tiểu đường và bệnh nhân có chênh lệch thành phần lipid nghiêm trọng cho thấy điểm cuối CHD giảm lần lượt là 68% và 71%.

Nghiên cứu VA-HIT là một nghiên cứu mù đôi so sánh gemfibrozil (1200 mg/ngày) với giả dược ở 2531 nam giới có tiền sử bệnh tim mạch vành, nồng độ HDL-C < 40 mg/dL (1,0 mmol/L) và nồng độ bình thường LDL-C. Sau một năm, mức HDL-C trung bình > 6% và mức triglycerid trung bình ở nhóm dùng gemfibrozil < 31% so với nhóm giả dược. Biến cố chính là nhồi máu cơ tim không gây tử vong hoặc tử vong do tim xảy ra ở 17,3% bệnh nhân được điều trị bằng gemfibrozil và 21,7% bệnh nhân được điều trị bằng giả dược (giảm nguy cơ tương đối 22%; 95% CI 7-35%; p=0,006). Ngoài ra, bệnh nhân được điều trị bằng gemfibrozil giảm nguy cơ đột quỵ tương đối 25% (95% CI 6-47%, p=0,10), giảm 24% nguy cơ tử vong do bệnh tim mạch vành, nhồi máu cơ tim không gây tử vong hoặc ghi nhận đột quỵ (95% CI 11-36%, p < 0,001), giảm 59% do cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua (95% CI 33-75%, p < 0,001) và giảm 65% thủ thuật cắt bỏ nội mạc động mạch cảnh (95% CI 37-80%, p < 0,001).

Dược động học

Hấp thu: Gemfibrozil hấp thu tốt qua đường tiêu hóa sau khi uống, với sinh khả dụng lên đến 100%. Do sự hiện diện của thức ăn làm thay đổi nhẹ sinh khả dụng, nên uống thuốc trước bữa ăn 30 phút. Nồng độ trong huyết thanh đạt đỉnh sau 1-2 giờ, thời gian bán hủy trong huyết tương là 1,5 giờ sau khi uống các liều lặp lại. Dùng 600 mg × 2 lần/ngày, nồng độ tối đa đạt từ 15-25 mg/L.

Phân bố: Thể tích phân bố ở trạng thái ổn định là 9-13 L. Tỷ lệ gắn kết với protein huyết tương của gemfibrozil và chất chuyển hóa chính của nó ít nhất là 97%.

Chuyển hóa: Gemfibrozil trải qua quá trình oxy hóa nhóm methyl vòng để tạo thành liên tiếp chất chuyển hóa hydroxymethyl và carboxyl (chất chuyển hóa chính). Chất chuyển hóa này có hoạt tính thấp so với gemfibrozil và thời gian bán thải khoảng 20 giờ. Glucuronid hóa thành gemfibrozil 1-O-β-glucuronid là một con đường đào thải quan trọng khác đối với gemfibrozil ở người. Các enzym tham gia vào quá trình chuyển hóa của gemfibrozil chưa được biết rõ. Cấu hình tương tác của gemfibrozil và các chất chuyển hóa của nó rất phức tạp. Nghiên cứu *in vitro* và *in vivo* đã chỉ ra rằng gemfibrozil ức chế CYP2C8, CYP2C9,

06103
: TY
I AN
HIAM
HIEN
O CHI M

CYP2C19, CYP1A2, UGTA1, UGTA3 và OATP1B1. Gemfibrozil 1-O- β -glucuronid cũng ức chế CYP2C8 và OATP1B1.

Thải trừ: Gemfibrozil được thải trừ chủ yếu qua quá trình trao đổi chất. Ở người, khoảng 70% liều dùng được bài tiết qua nước tiểu, chủ yếu dưới dạng liên hợp của gemfibrozil và các chất chuyển hóa của nó. Dưới 6% liều dùng được bài tiết dưới dạng không đổi qua nước tiểu, 6% liều dùng được tìm thấy trong phân. Độ thanh thải toàn phần của gemfibrozil nằm trong khoảng 100-160 ml/phút và thời gian bán thải trong khoảng 1,3-1,5 giờ. Dược động học là tuyến tính trong phạm vi liều điều trị.

Những đối tượng đặc biệt: Không có nghiên cứu dược động học nào được thực hiện ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan. Có rất ít dữ liệu nghiên cứu ở bệnh nhân suy thận nặng nhẹ, trung bình và chưa được thẩm tách. Có ít dữ liệu nghiên cứu khuyến cáo sử dụng gemfibrozil liều 1200 mg/ngày ở bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình không dùng thuốc hạ lipid máu khác.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 2 vi, 3 vi, 5 vi, 10 vi \times 10 viên.

Hộp 1 chai 30 viên, 60 viên, 100 viên.

BẢO QUẢN: Nơi khô ráo, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

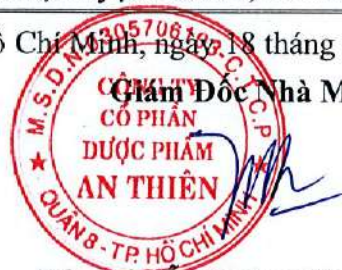
TIÊU CHUẨN: TCCS.

Cơ sở sản xuất

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM AN THIÊN

Lô C16, Đường Số 9, KCN Hiệp Phước, Xã Hiệp Phước, Huyện Nhà Bè, TP Hồ Chí Minh

TP. Hồ Chí Minh, ngày 18 tháng 09 năm 2024



DS. Nguyễn Hoàng Phương Thảo