

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

EPADEL S900

Để xa tầm tay của trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng

không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc



THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Cho một đơn vị chia liều nhỏ nhất là mỗi gói chứa 45 ± 1 viên nang mềm:

Thành phần hoạt chất: 900 mg Ethyl Icosapentate

Thành phần tá dược: Tocopherol, Gelatin, dung dịch D-sorbitol, Glycerin đậm đặc, Ethyl Parahydroxybenzoat, Propyl Parahydroxybenzoat.

DẠNG BẢO CHẾ

Viên nang mềm

Mô tả dạng bào chế: Viên nang mềm hình cầu, trong suốt, màu vàng nhạt được đóng gói thành một đơn vị chia liều nhỏ nhất (45 ± 1 viên trong một gói). Dịch trong nang trong suốt, không màu hoặc có màu vàng nhạt.

CHỈ ĐỊNH

Điều trị tăng lipid máu

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Liều dùng thông thường cho người lớn là 1 gói (900 mg Ethyl Icosapentate) hai lần mỗi ngày ngay sau bữa ăn. Tuy nhiên, trong trường hợp có bất thường về chất béo trung tính (triglycerid), có thể tăng liều lên 1 gói/lần, 3 lần một ngày tùy thuộc vào mức độ nghiêm trọng.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

EPADEL S900 được chống chỉ định ở những bệnh nhân bị xuất huyết như máu khó đông, dễ vỡ mao mạch, loét đường tiêu hóa, xuất huyết đường tiết niệu, ho ra máu, xuất huyết dịch kính, v.v. Các trường hợp này có thể dẫn đến khó cầm máu.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

EPADEL S900 nên được sử dụng thận trọng cho những bệnh nhân sau:

- (1) Bệnh nhân đang trong kỳ kinh nguyệt
- (2) Bệnh nhân có nguy cơ chảy máu
- (3) Bệnh nhân chuẩn bị phẫu thuật
[Ở bệnh nhân từ (1) đến (3), thuốc có thể làm chảy máu trầm trọng hơn]
- (4) Bệnh nhân đang được điều trị bằng thuốc chống đông máu hoặc thuốc ức chế kết tập tiểu cầu (Xem thêm mục “TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC”)

Khi sử dụng EPADEL S900 cho bệnh tăng lipid máu, cần lưu ý đầy đủ các điểm sau.

- Việc sử dụng EPADEL S900 nên được cân nhắc sau khi đã thực hiện đầy đủ các xét nghiệm xác định tình trạng tăng lipid máu.
- Điều chỉnh chế độ ăn uống, là cơ sở của điều trị tăng lipid máu, nên được áp dụng trước khi sử dụng EPADEL S900. Hơn nữa, liệu pháp tập thể dục hoặc giảm các yếu tố nguy cơ của bệnh thiếu máu cơ tim như tăng huyết áp và hút thuốc cần được cân nhắc đầy đủ.

- Nên đo nồng độ lipid máu thường xuyên trong thời gian dùng thuốc và nếu không có đáp ứng với thuốc thì nên ngừng dùng.

Sử dụng cho trẻ em

Tính an toàn ở trẻ sơ sinh nhẹ cân, trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ chưa được thiết lập (chưa có thử nghiệm lâm sàng).

Lưu ý trong quá trình sử dụng thuốc

- (1) Do EPADEL S900 không được hấp thu tốt khi uống lúc đói, nên hướng dẫn bệnh nhân dùng ngay sau bữa ăn.
- (2) Bệnh nhân nên được hướng dẫn uống EPADEL S900 mà không nhai viên thuốc

Thận trọng khác

Thông tin dựa trên thực hành lâm sàng:
Xuất huyết não được báo cáo ở một bệnh nhân tăng huyết áp nhưng kiểm soát không tốt và sử dụng đồng thời EPADEL cùng các thuốc chống kết tập tiểu cầu khác.
Trong một nghiên cứu lâm sàng toàn cầu về chế phẩm có chứa hoạt chất tương tự như EPADEL (ở mức 4 g/ngày^{Lưu ý 1)}), đã có báo cáo về việc tăng nguy cơ rung nhĩ hoặc cuồng động nhĩ.¹⁾
^{Lưu ý 1)} Liều EPADEL hàng ngày được phê duyệt tối đa là 2.700 mg đối với chỉ định tăng lipid máu.

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

Phụ nữ có thai

Bởi vì độ an toàn trong thời điểm thai kì chưa được thiết lập, chỉ nên dùng EPADEL S900 nếu lợi ích mang lại lớn hơn bất cứ nguy cơ nào có thể xảy ra cho phụ nữ đang mang thai hoặc chuẩn bị mang thai.

Phụ nữ cho con bú

Việc tiếp tục hay ngưng cho con bú nên được cân nhắc dựa trên lợi ích của việc điều trị và việc cho con bú. (Bài tiết vào sữa mẹ đã được báo cáo trong các nghiên cứu trên [chuột cống]).

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

Chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng của EPADEL S900 lên hoạt động lái xe và vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Thận trọng khi sử dụng đồng thời (EPADEL S900 nên được dùng cẩn thận cùng với các thuốc sau đây.):

Thuốc	Dấu hiệu, Triệu chứng, và Cách điều trị	Cơ chế và Yếu tố nguy cơ
<u>Thuốc chống đông máu</u> (Warfarin kali, v.v.) <u>Thuốc ức chế kết tập tiểu cầu</u> (Aspirin, Indomethacin, Ticlopidine hydroclorid, Cilostazol, v.v.)	Có thể làm tăng nguy cơ chảy máu.	Bởi vì Ethyl Icosapentate có tác dụng chống kết tập tiểu cầu nên có thể làm tăng nguy cơ chảy máu khi sử dụng cùng với các thuốc chống đông hoặc các thuốc ức chế kết tập tiểu cầu.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Các bệnh nhân nên được theo dõi chặt chẽ vì các tác dụng không mong muốn sau đây có thể xảy ra. Nếu có bất kỳ dấu hiệu bất thường nào xảy ra, nên ngừng sử dụng và tiến hành điều trị thích hợp.

(1) Tác dụng không mong muốn đáng kể về mặt lâm sàng

Rối loạn chức năng gan, vàng da (tỷ lệ không xác định)

Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ vì có thể xảy ra rối loạn chức năng gan với tăng AST (GOT), ALT (GPT), Al-P, γ -GTP, LDH, bilirubin, v.v. và vàng da

(2) Các phản ứng bất lợi khác

	$\geq 0,1\%$; $< 5\%$	Tỷ lệ không xác định
Quá mẫn	Phát ban, ngứa, v.v	
Nguy cơ chảy máu	Xuất huyết dưới da	Đi tiểu ra máu, chảy máu lợi, xuất huyết đáy mắt, chảy máu cam, xuất huyết đường tiêu hóa, v.v.
Huyết học		Thiếu máu, v.v
Tiêu hóa	Buồn nôn, ợ nóng, khó chịu ở bụng, tiêu chảy, táo bón, chướng bụng, đau bụng	Nôn mửa, giảm cảm giác thèm ăn, viêm miệng, khát nước, đầy hơi, v.v.
Gan	Rối loạn chức năng gan kèm theo tăng AST, ALT, Al-P, γ -GTP, LDH và bilirubin, v.v.	
Thận	Tăng BUN hoặc creatinin	
Hô hấp		Ho, khó thở
Hệ thống thần kinh và tâm thần	Nhức đầu và đau đầu âm ỉ, choáng váng, tê bì	Chóng mặt, buồn ngủ, ngủ không sâu giấc
Cơ xương khớp		Đau khớp, đau cơ, đau tứ chi, co thắt cơ (như chuột rút ở bắp chân)
Khác	Phù, tăng acid uric, tăng CK, đánh trống ngực	Đỏ bừng mặt, nóng bừng mặt, sốt rét, rối loạn tiểu tiện, tình trạng khó chịu chung, huyết áp tăng, chứng vú to ở nam giới, ù tai, đổ mồ hôi, mụn trứng cá

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Không có điều trị đặc hiệu cho quá liều EPADEL S900. Nếu quá liều xảy ra, bệnh nhân nên được điều trị triệu chứng.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Mã ATC: C10AX

Nhóm dược lý: Các nhóm thuốc hạ lipid máu khác

1. Các nghiên cứu lâm sàng

1.1. Các nghiên cứu lâm sàng về an toàn và hiệu quả

Dữ liệu của viên nang Epadel S

Chỉ định cho trường hợp tăng lipid máu

Nghiên cứu lâm sàng mở ở Nhật Bản

Trong một nghiên cứu lâm sàng trên 58 bệnh nhân bị tăng lipid máu, EPADEL S CAPSULES 600 mg được dùng bằng đường uống, chế phẩm dạng gói, được sử dụng 3 lần mỗi ngày (sáng, trưa, tối),

thuốc được sử dụng hàng ngày ngay sau bữa ăn trong 12 tuần. Trong trường hợp có bất thường về chất béo trung tính, liều EPADEL S CAPSULES được tăng lên tới 900 mg, chế phẩm dạng gói, 1 gói x 3 lần/ngày tùy thuộc vào mức độ nghiêm trọng của các bất thường. Mức độ cải thiện tổng thể là cải thiện mức độ vừa phải hoặc tốt hơn ở 47,5% (19/40) đối tượng.

Tỷ lệ gặp phản ứng bất lợi là 17,4% (8/46). Các phản ứng bất lợi phổ biến nhất là tiêu chảy và tăng AST và ALT (4,3%) (2/46).^{2,3)}

* Dữ liệu của EPADEL CAPSULES 300 (Tham khảo)

Nghiên cứu lâm sàng pha II, pha III của Nhật Bản

Trong các nghiên cứu lâm sàng, bao gồm nghiên cứu so sánh mù đôi, EPADEL CAPSULES 300 được dùng đường uống với liều 300, 600 hoặc 900 mg, ba lần/ngày (sáng, trưa và buổi tối) cho 650 bệnh nhân có bệnh lý huyết khối khác nhau, bao gồm tăng lipid máu và bệnh xơ cứng động mạch ngay sau mỗi bữa ăn hoặc sau ăn trong 8 đến 52 tuần. Mức độ cải thiện chung của tình trạng tăng lipid máu là hiệu quả hoặc tốt hơn là 43,8% (163/372) đối tượng và cảm nhận cải thiện vừa phải hoặc tốt hơn là 68,0% (253/372) đối tượng.⁴⁻⁹⁾

Trong các nghiên cứu dài hạn (24 đến 52 tuần), tổng lượng cholesterol trong huyết thanh (220 mg/dL hoặc cao hơn ở 137 bệnh nhân) và triglycerid huyết thanh (150 mg/dL hoặc cao hơn ở 97 bệnh nhân) giảm 3% đến tương ứng là 6% và 14% đến 20%, và tác dụng của EPADEL ổn định.⁵⁻⁹⁾

Tỷ lệ tác dụng không mong muốn là 6,0% (36/603). Các tác dụng không mong muốn phổ biến nhất là các triệu chứng trên tiêu hóa (3,3%) (20/603), như buồn nôn, nôn và khó chịu ở dạ dày.⁴⁻⁹⁾

Nghiên cứu lâm sàng pha III của Nhật Bản

Khi sử dụng EPADEL CAPSULES 300 ngay sau bữa ăn với liều 900 mg, hai lần/ngày (sáng và tối) hoặc liều 600 mg, ba lần/ngày (sáng, trưa, và tối) trên 476 bệnh nhân trong 12 tuần trong một nghiên cứu mù đôi có đối chứng ở bệnh nhân có triglycerid huyết thanh cao, tỉ lệ thay đổi triglycerid huyết thanh ở lần đánh giá cuối cùng với nhóm sử dụng 2 lần/ngày (230 bệnh nhân, triglycerid huyết thanh trước khi sử dụng thuốc là 256,7 mg/dL) và sử dụng 3 lần/ngày (224 bệnh nhân, triglycerid huyết thanh trước khi sử dụng thuốc là 249,4 mg/dL) lần lượt là -12,62% và -10,65%, thể hiện giá trị dưới biên độ được dự đoán trước là 10%, điều này chứng tỏ rằng không có sự thua kém về hiệu quả (trong việc thay đổi tỉ lệ triglycerid huyết thanh) ở liều sử dụng 2 lần/ngày so với 3 lần/ngày.

Tỷ lệ tác dụng không mong muốn lần lượt là 3,7% (9/241) và 3,8% (9/235) ở những bệnh nhân dùng EPADEL CAPSULES 300 hai lần mỗi ngày và ba lần mỗi ngày. Các tác dụng không mong muốn phổ biến nhất là táo bón (0,8%; 2/241) ở những bệnh nhân dùng EPADEL CAPSULES 300 hai lần mỗi ngày và chứng khó tiêu, tăng ALT (0,9%; 2/235) ở những bệnh nhân dùng thuốc ba lần mỗi ngày.¹⁰⁾

(2) Khảo sát sau khi lưu hành thuốc v.v.

Khảo sát sau khi lưu hành thuốc: JELIS

Tổng số khoảng 19.466 bệnh nhân bị lipid máu cao mà đã nhận được hướng dẫn chế độ ăn kiêng, có nồng độ cholesterol toàn phần lớn hơn hoặc bằng 250 mg/dL và được cân nhắc để sử dụng thuốc ức chế enzyme HMG-CoA (bao gồm cả bệnh nhân mắc kèm bệnh tim thiếu máu cục bộ ổn định) đã được phân bổ ngẫu nhiên để sử dụng kết hợp thuốc ức chế enzyme HMG-CoA (pravastatin 10 mg/ngày hoặc simvastatin 5mg/ngày) và 1.800 mg/ngày EPADEL (nhóm EPADEL) hoặc chỉ sử dụng thuốc ức chế HMG-CoA reductase (nhóm đối chứng). Trong 18.645 bệnh nhân (9.326 người thuộc nhóm EPADEL và 9.319 người thuộc nhóm đối chứng) đã được đưa vào đánh giá hiệu quả, được theo dõi trung bình trong 4,6 năm trong trạng thái không mù (open-label fashion). Các biến cố tim mạch (đột tử do bệnh tim, nhồi máu cơ tim tử vong hoặc không tử vong, đau thắt ngực không ổn định và tái tạo tim mạch) đã được quan sát thấy 262 bệnh nhân (2,8%) ở nhóm EPADEL và 324 bệnh nhân (3,5%)

trong nhóm đối chứng. Tỷ lệ tử vong là 0,81 (khoảng tin cậy là 95%, 0,69 đến 0,95, điều tương tự được áp dụng sau đây), chỉ ra rằng có sự giảm đáng kể ở nhóm EPADEL.

Tỷ lệ tử vong do tim mạch (đột tử do tim hoặc nhồi máu cơ tim gây tử vong) đã được quan sát thấy ở 29 bệnh nhân (0,3%) trong nhóm EPADEL và 31 bệnh nhân (0,3%) trong nhóm đối chứng. Tỷ lệ nguy hiểm là 0,94 (từ 0,57 đến 1,56). Có tất cả 286 bệnh nhân (3,1%) tử vong trong nhóm EPADEL và 265 bệnh nhân (2,8%) tử vong trong nhóm đối chứng, tỷ lệ nguy hiểm là 1,09 (0,92 đến 1,28). Không có sự khác nhau đáng kể giữa 2 nhóm.¹¹⁾

2. Dược lực học

(1) Cơ chế tác dụng:

EPA-E qua quá trình khử ethyl và được chuyển hóa thành EPA trong ruột non và EPA có tác dụng sau:¹²⁻¹⁴⁾

- Thúc đẩy chuyển hóa lipoprotein sau khi được hấp thụ bởi các lipoprotein.
- Ức chế sinh tổng hợp lipid và bài tiết lipid sau khi được các microsome gan hấp thụ

(2) Tác dụng chống kết tập tiểu cầu

a) Ức chế sự kết tập tiểu cầu bởi các chất kết tập khác nhau và tương tự làm giảm độ kết dính của tiểu cầu ở những bệnh nhân mắc các bệnh huyết khối và xơ vữa động mạch.¹⁵⁾

b) Làm tăng hàm lượng EPA của chất phospholipid màng tiểu cầu là chủ yếu và ức chế cạnh tranh sự chuyển hóa của acid arachidonic từ màng tiểu cầu, do đó ức chế sản xuất thromboxan A₂ và ức chế kết tập tiểu cầu.¹⁶⁾

c) Ức chế kết tập tiểu cầu bởi collagen (thí nghiệm *ex vivo* ở thỏ)¹⁶⁾.

d) Ức chế kết tập tiểu cầu bởi collagen, ADP và acid arachidonic ở chuột cống, thỏ và người¹⁶⁾ (*in vitro*).

e) Sản xuất chất giống như prostacyclin trong thành động mạch chủ ngực ở chuột cống không bị thay đổi hoặc tăng lên.¹⁷⁾

(3) Duy trì chỉ số độ cứng của động mạch

a) Thuốc này ức chế sự giảm chỉ số độ cứng của động mạch chủ đơn độc của thỏ được nuôi bằng thức ăn có hàm lượng cholesterol cao và duy trì chỉ số độ cứng so với động mạch chủ của thỏ được nuôi bằng thức ăn bình thường.¹⁸⁾

b) Thuốc này ức chế sự gia tăng vận tốc sóng xung (PWV) trong động mạch chủ ngực và động mạch đùi của thỏ được nuôi bằng thức ăn có hàm lượng cholesterol cao. Giá trị PWV phần lớn ở cùng mức với giá trị ở thỏ được nuôi bằng thức ăn bình thường.¹⁹⁾

c) Thuốc này ức chế sự giảm mật độ và hàm lượng elastin của tế bào cơ trơn mạch máu và tích tụ cholesterol tự do trong cơ trơn và ức chế sự phát triển của tế bào cơ trơn nội mạc mạch trong động mạch chủ của thỏ được nuôi bằng thức ăn có hàm lượng cholesterol cao.¹⁹⁾

(4) Ảnh hưởng trong các loại mô hình bệnh tắc động mạch khác nhau

Giảm tỷ lệ tử vong đột ngột liên quan đến hình thành huyết khối do tiêm tĩnh mạch acid arachidonic (chuột cống)²⁰⁾ và ức chế hình thành huyết khối trong tắc nghẽn huyết khối của shunt động-tĩnh mạch (chuột cống)²⁰⁾ và huyết khối do acid ellagic (thỏ)²¹⁾. Thuốc cũng ức chế sự tiến triển của bệnh hoại tử ngoại vi do acid lauric (chuột cống)²¹⁾

(5) Hiệu quả hạ Lipid

a) Làm giảm đáng kể nồng độ cholesterol toàn phần và triglycerid ở bệnh nhân mỡ máu cao^{4-9,15)}

b) Làm giảm nồng độ lipid máu ở động vật bị tăng lipid máu do chế độ ăn giàu cholesterol (chuột cống và thỏ), chuột cống bị tăng lipid máu do chế độ ăn có casein hay Triton và động vật được nuôi bằng thức ăn bình thường (chuột cống và chuột hamster)²²⁻²⁴⁾

c) Khi dùng đường uống ở chuột cống, hàm lượng acid eicosapentaenoic (EPA) của lipoprotein được tăng lên và quá trình đào thải lipoprotein ra khỏi máu được thúc đẩy.^{13,14)}

d) Các tác dụng như ức chế hấp thu cholesterol từ ruột, ức chế hoạt động sinh tổng hợp cholesterol ở gan và thúc đẩy quá trình chuyển hóa, bài tiết vào mật (thí nghiệm ở chuột cống).¹³⁾

e) Các tác dụng như ức chế hấp thu triglycerid từ ruột, ức chế hoạt động sinh tổng hợp chất này ở gan và ức chế bài tiết chất béo từ gan, và tăng hoạt tính lipoprotein lipase (LPL) trong huyết tương (thí nghiệm ở chuột cống)^{14,25)}.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu:

(1) Nồng độ huyết tương

Khi dùng liều đơn (nghiên cứu tương đương sinh học)

Khi uống một liều duy nhất viên nang EPADEL S và EPADEL CAPSULES 300 (tương ứng 2.700 mg EPA-E)^{Ghi chú 2)} ngay sau bữa ăn ở 20 nam giới trưởng thành khỏe mạnh trong một thiết kế chéo, nồng độ tối đa của EPA trong huyết tương đạt được sau khi sử dụng viên nang EPADEL S là 153,7 µg/mL trong khoảng 6 giờ sau khi dùng. Nồng độ EPA trong huyết tương sau khi sử dụng EPADEL CAPSULES 300 đạt mức tối đa (155,4 µg/mL) khoảng 6 giờ sau khi sử dụng, chứng tỏ rằng cả hai chế phẩm tương đương sinh học.²⁶⁾

Khi dùng liều lặp lại

Khi dùng EPADEL CAPSULES 300 đường uống với liều 600 mg (8 đối tượng) hoặc 900 mg x 3 lần (7 đối tượng nam giới trưởng thành khỏe mạnh) / ngày, ngay sau mỗi bữa ăn sáng, trưa, tối, vào các ngày liên tục trong 4 tuần, nồng độ trong huyết tương đạt trạng thái ổn định khoảng 1 tuần sau khi bắt đầu dùng.²⁷⁾

Dược động học tương tự khi dùng EPADEL CAPSULES 300 uống lặp lại trong 8 ngày ngay sau bữa ăn với liều 900 mg hai lần mỗi ngày (sáng và tối) và với liều 600 mg ba lần mỗi ngày (sáng, trưa và tối) trên 8 đối tượng nam giới trưởng thành khỏe mạnh. Thông số dược động học là tương tự nhau trong cả hai chế độ dùng thuốc. Nồng độ EPA trong huyết tương được tăng dần theo số ngày dùng thuốc và đạt trạng thái ổn định vào ngày thứ 5 đến ngày thứ 6 ở cả hai nhóm.¹⁰⁾

Phân bố:

Phân bố trong mô

Tỷ lệ phân bố trong mô cao ở gan, mỡ trắng, cơ và da trong suốt thời gian quan sát sau khi cho chuột cống đực và cái uống một liều EPA-E được đánh dấu bằng ¹⁴C.²⁸⁾

Tỷ lệ liên kết với protein huyết tương

Tỷ lệ liên kết với protein huyết tương lần lượt là 86,7% đến 98,8% ở chuột đực và 96,7% đến 98,7% ở chó đực, sau khi cho chuột và chó uống một liều duy nhất EPA-E được đánh dấu bằng ¹⁴C.²⁸⁾

Chuyển hoá

Người ta ước tính rằng sau khi trải qua quá trình khử ethyl trong ruột non, EPA-E được hấp thụ dưới dạng các acid béo cấu thành như triglyceride và phospholipid, chuyển đến từng mô thông qua bạch huyết và huyết tương, được chuyển hóa thành acetyl-CoA chủ yếu bởi ty thể trong gan hoặc từng mô thông qua quá trình β-oxidation, trở thành carbon dioxide và nước, qua chu trình acid tricarboxylic (TCA) và được bài tiết ra khỏi cơ thể (nghiên cứu trên chuột).¹²⁾

Thải trừ

Khi dùng đường uống EPA-E được đánh dấu bằng ¹⁴C ở chuột cống đực, 2,7% được thải trừ qua nước tiểu và 16,7% qua phân trong vòng 168 giờ sau khi dùng.

Ngoài ra, 44,4% lượng hoạt chất được đánh dấu phóng xạ được thải ra ngoài trong không khí thở ra.
28)

Ghi chú 2: Liều tối đa của EPADEL được phê duyệt để điều trị tăng lipid máu là 900 mg.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Hộp 84 gói. Mỗi gói là một đơn vị chia liều chứa 45 ± 1 viên nang mềm.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Nhiệt độ không quá 30°C

HẠN DÙNG CỦA THUỐC

36 tháng kể từ ngày sản xuất

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

JP phiên bản hiện hành

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Cơ sở sản xuất bán thành phẩm: Catalent Japan K.K. Kakegawa Plant

Địa chỉ: 1656, Kurami, Kakegawa, Shizuoka, Nhật Bản

Cơ sở đóng gói và xuất xưởng: Mochida Pharmaceutical Plant Co., Ltd. Head Office Plant

Địa chỉ: 431, Nakadawara, Otawara, Tochigi, Nhật Bản

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- 1) Bhatt, D.L. et al.: N.Engl.J.Med.2019; 380 (1): 11-22
- 2) Yoshiya Hata et al.: The Japanese Journal of Clinical and Experimental Medicine. 1998; 75 (10): 2263-2278
- 3) Yasushi Saito et al.: Japanese Pharmacology & Therapeutics. 1998; 26 (12): 2047-2062
- 4) Yoshiya Hata et al.: Geriatric Medicine. 1992; 30 (5): 819-852
- 5) Yoshiya Hata et al.: Geriatric Medicine. 1992; 30 (5): 799-818
- 6) Fumimaro Takaku et al.: Journal of Clinical Therapeutics & Medicines. 1991; 7 (11): 2567-2589
- 7) Yasushi Tamura et al.: Journal of Clinical Therapeutics & Medicines. 1991; 7 (8): 1817-1834
- 8) Yuji Matsuzawa et al.: Journal of Clinical Therapeutics & Medicines. 1991; 7 (8): 1801-1816
- 9) Motoo Tsushima et al.: Journal of Clinical Therapeutics & Medicines. 1991; 7 (8): 1783-1799
- 10) Kagari Murasaki et al.: Prog. Med. 2012; 32 (9): 1941-1946
- 11) Yokoyama, M. et al.: Lancet.2007; 369(9567): 1090-1098
- 12) Mochida Pharmaceutical internal document: Biokinetics of EPAE (2) — Metabolism of ^{14}C -EPAE in Rats —
- 13) Mizuguchi, K. et al.: Eur.J.Pharmacol.1993; 231(1): 121-127
- 14) Mizuguchi, K. et al.: Eur.J.Pharmacol.1993; 235(2-3): 221-227
- 15) Yuichiro Goto et al.: Journal of Clinical Therapeutics & Medicines. 1992; 8 (6): 1293-1309
- 16) Sato, M. et al.: Biol.Pharm.Bull.1993; 16(4): 362-367
- 17) Hamazaki, T. et al.: Prostaglandins.1982; 23(4): 557-567

- 18) Masahiro Mizota et al.: *Folia Pharmacologica Japonica*. 1988; 91 (4): 255-266
- 19) Sato, M.et al.: *J.Cardiovasc.Pharmacol.*1993; 22 (1): 1-9
- 20) Yamaguchi, K.et al.: *Prostaglandins Leukotrienes Med.* 1987; 28(1): 35-43
- 21) Masahiro Mizota et al.: *Folia Pharmacologica Japonica*. 1988; 91 (2): 81-89
- 22) Mizuguchi, K.et al.: *Jpn.J.Pharmacol.*1992; 59(3): 307-312
- 23) Kiyoshi Mizuguchi et al.: *The Journal of Japan Atherosclerosis Society*. 1990; 18 (5): 471
- 24) Takashi Yano et al.: *The Journal of Japan Atherosclerosis Society*. 1990; 18 (5): 535
- 25) Kiyoshi Mizuguchi et al.: *The Journal of Japan Atherosclerosis Society*. 1990; 18 (5): 536
- 26) Mochida Pharmaceutical internal document: Bioequivalence study of EPADEL CAPSULES 300 (MND-21) and an additional formulation (MND-21S)
- 27) Mochida Pharmaceutical internal document: Study on blood MND-21 (ethyl icosapentate) concentration measurement
- 28) Junzo Ishiguro et al.: *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 1987; 2 (6): 683-702

