https://trungtamthuoc.com/

M.S.D.N: 2600967995-C.T.C.P
CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM WEALPHAR
TP. VIỆT TRÌ - T. PHÚ THỌ

Rx - Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

EZETIMIB OD DWP 10 mg

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén phân tán trong miệng chứa:

Thành phần dược chất: Ezetimib 10 mg

Thành phần tá dược: Lactose monohydrat, natri croscarmellose, natri lauryl sulfat, povidon K30, cellulose vi tinh thể 102, sepitrap 4000 (polyoxyl 40 hydrogenated castor oil, magnesium aluminometasilicate), silicon dioxid keo, natri stearyl fumarat, sucralose, hương trái cây tổng hợp

2. DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén phân tán trong miệng.

Mô tả: Viên nén tròn, màu trắng hoặc trắng ngà, một mặt có chữ dwp, cạnh và thành viên lành lặn.

3. CHỈ ĐỊNH

Tăng cholesterol máu nguyên phát

Ezetimib kết hợp với một thuốc ức chế HMG-CoA reductase (statin) được chỉ định để điều trị hỗ trợ cho chế độ ăn kiêng ở bệnh nhân tăng cholesterol máu nguyên phát (dị hợp tử có tính chất gia đình và không có tính chất gia đình) không được kiểm soát đầy đủ khi chỉ dùng statin.

Ezetimib đơn độc được chỉ định để điều trị hỗ trợ cho chế độ ăn kiêng ở bệnh nhân tăng cholesterol máu nguyên phát (dị hợp tử có tính chất gia đình và không có tính chất gia đình) khi không phù hợp hoặc không dung nạp với statin.

Dự phòng các biến cố tim mạch

Ezetimib được chỉ định để giảm nguy cơ mắc biến cố tim mạch ở bệnh nhân có bệnh tim mạch vành (CHD) và tiền sử hội chứng mạch vành cấp (ACS) khi được bổ sung vào liệu pháp statin liên tục hoặc bắt đầu đồng thời với statin.

Tăng cholesterol máu gia đình đồng hợp tử (HoFH)

Ezetimib kết hợp với một statin, được chỉ định để điều trị hỗ trợ cho chế độ ăn kiêng ở bệnh nhân HoFH. Bệnh nhân cũng có thể kết hợp các biện pháp điều trị hỗ trợ khác (như lọc bỏ LDL).

Tăng sitosterol máu đồng hợp tử (Phytosterol máu)

Ezetimib được chỉ định để điều trị hỗ trợ cho chế độ ăn kiêng ở bệnh nhân tăng sitosterol máu gia đình đồng hợp tử.

4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Cách dùng:

https://trungtamthuoc.com/

Thuốc có thể dùng bất cứ lúc nào trong ngày, cùng hoặc không cùng thức ăn.

Đặt viên nén trên lưỡi để viên rã hết trước khi nuốt. Ngoài ra, có thể uống với nước như khi dùng viên nén thông thường.

Nên dùng thuốc ngay sau khi lấy ra khỏi vỉ.

Liều dùng:

Bệnh nhân cần tuân thủ chế độ ăn giảm lipid và tiếp tục duy trì chế độ này trong suốt thời gian điều trị với ezetimib.

Liều khuyến cáo là 10 mg x 1 lần/ngày.

Khi thêm ezetimib vào liệu pháp statin, nên tiếp tục với liều khởi đầu thông thường được chỉ định của statin đó hoặc liều statin cao hơn đã được xác định. Trong trường hợp này, nên tham khảo các hướng dẫn liều của statin đó.

Dùng thuốc ở bệnh nhân mắc bệnh tim mạch vành và có tiền sử mắc ACS

Để giảm sự gia tăng các biến cố tim mạch ở bệnh nhân mắc bệnh tim mạch vành và có tiền sử ACS, ezetimib 10 mg có thể phối hợp với một statin với lợi ích trên tim mạch đã được chứng minh.

Kết hợp với thuốc hấp phụ acid mật

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

Người cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân cao tuổi.

Trẻ em

Việc bắt đầu điều trị phải được thực hiện dưới sự xem xét của bác sĩ chuyên khoa.

Trẻ em và thanh thiếu niên ≥ 6 tuổi: Chưa xác định được tính an toàn và hiệu quả của ezetimib ở trẻ em từ 6 đến 17 tuổi.

Khi phối hợp ezetimib với statin, nên tham khảo các hướng dẫn liều của statin ở trẻ em.

Trẻ em < 6 tuổi: Chưa xác định được tính an toàn và hiệu quả của ezetimib ở trẻ em dưới 6 tuổi. Không có sẵn dữ liệu.

Suy gan

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ (điểm Child-Pugh từ 5 đến 6). Không khuyến cáo điều trị bằng ezetimib ở bệnh nhân suy gan trung bình (điểm Child-Pugh từ 7 đến 9) hoặc nặng (điểm Child-Pugh > 9).

Suy thận

Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Khi kết hợp ezetimib với một statin, nên tham khảo hướng dẫn sử dụng của statin đó.

Chống chỉ định kết hợp ezetimib với statin trong thời kỳ mang thai và cho con bú.

Chống chỉ định kết hợp ezetimib với statin ở những bệnh nhân mắc bệnh gan tiến triển hoặc tăng transaminase huyết thanh kéo dài và không rõ nguyên nhân.

https://trungtamthuoc.com/

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Khi kết hợp ezetimib với một statin, nên tham khảo hướng dẫn sử dụng của statin đó.

Enzym gan

Trong các thử nghiệm có đối chứng ở bệnh nhân dùng ezetimib với một statin, sự gia tăng transaminase liên tục (≥ 3 lần giới hạn trên của mức bình thường [ULN]) đã được ghi nhận. Khi kết hợp ezetimib với một statin, nên tiến hành các xét nghiệm chức năng gan khi bắt đầu điều trị và tuân theo các khuyến cáo của statin đó.

Trong nghiên cứu IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial), 18.144 bệnh nhân mắc bệnh tim mạch vành và có tiền sử ACS được ngẫu nhiên dùng ezetimib/simvastatin 10/40 mg mỗi ngày (n = 9067) hoặc simvastatin 40 mg mỗi ngày (n = 9077). Trong thời gian theo dõi trung bình 6,0 năm, tỷ lệ tăng transaminase liên tục (≥ 3 x ULN) là 2,5% đối với ezetimib/simvastatin và 2,3% đối với simvastatin.

Trong một nghiên cứu lâm sàng có đối chứng trên hơn 9000 bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính được ngẫu nhiên dùng ezetimib 10 mg kết hợp với simvastatin 20 mg mỗi ngày (n = 4650) hoặc giả dược (n = 4620) (thời gian theo dõi trung bình là 4,9 năm), tỷ lệ tăng transaminase liên tục (> 3 x ULN) là 0,7% đối với ezetimib kết hợp với simvastatin và 0,6% đối với giả dược.

Cơ xương khớp

Sau khi ezetimib lưu hành, các trường hợp mắc bệnh cơ và tiêu cơ vân đã được báo cáo. Hầu hết bệnh nhân bị tiêu cơ vân đang dùng statin đồng thời với ezetimib. Tuy nhiên, rất hiếm có báo cáo về tiêu cơ vân khi dùng ezetimib đơn độc và rất hiếm có báo cáo khi dùng ezetimib cùng với các thuốc khác có thể làm tăng nguy cơ tiêu cơ vân. Nếu nghi ngờ mắc bệnh cơ dựa vào các triệu chứng trên cơ hoặc được khẳng định dựa vào mức creatin phosphokinase (CPK) > 10 lần ULN, ezetimib, bất kỳ statin nào và bất kỳ thuốc nào khác mà bệnh nhân đang dùng đồng thời nên được ngừng ngay lập tức. Tất cả bệnh nhân bắt đầu điều trị bằng ezetimib nên được thông báo về nguy cơ mắc bệnh cơ và phải báo cáo ngay khi có bất kỳ bất thường nào như đau cơ, khó chịu hoặc yếu cơ không rõ nguyên nhân.

Trong nghiên cứu IMPROVE-IT, 18.144 bệnh nhân mắc bệnh tim mạch vành và có tiền sử ACS được ngẫu nhiên dùng ezetimib/simvastatin 10/40 mg mỗi ngày (n = 9067) hoặc simvastatin 40 mg mỗi ngày (n = 9077). Trong thời gian theo dõi trung bình 6,0 năm, tỷ lệ mắc bệnh cơ là 0,2% đối với ezetimib/simvastatin và 0,1% đối với simvastatin, trong đó bệnh cơ được xác định dựa vào triệu chứng đau hoặc yếu cơ không rõ nguyên nhân với CK huyết thanh ≥ 10 lần ULN hoặc CK ≥ 5 và < 10 lần ULN trong hai lần liên tiếp. Tỷ lệ tiêu cơ vân là 0,1% đối với ezetimib/simvastatin và 0,2% đối với simvastatin, trong đó tiêu cơ vân được xác định dựa vào triệu chứng đau hoặc yếu cơ không rõ nguyên nhân với CK huyết thanh ≥ 10 lần ULN kèm bằng chứng tổn thương thận, ≥ 5 lần ULN và < 10 lần ULN trong hai lần liên tiếp kèm bằng chứng tổn thương thận hoặc CK ≥ 10.000 IU/l mà không có bằng chứng tổn thương thận.

Trong một thử nghiệm lâm sàng trên hơn 9000 bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính được ngẫu nhiên dùng ezetimib 10 mg kết hợp với simvastatin 20 mg mỗi ngày (n = 4650) hoặc giả dược

https://trungtamthuoc.com/

(n = 4620) (thời gian theo dõi trung bình 4,9 năm), tỷ lệ mắc bệnh bệnh cơ/tiêu cơ vân là 0,2% đối với ezetimib kết hợp với simvastatin và 0,1% đối với giả dược.

Suy gan

Do chưa biết ảnh hưởng của việc tăng nồng độ ezetimib ở bệnh nhân suy gan trung bình hoặc nặng, không khuyến cáo dùng ezetimib cho những bệnh nhân này.

Trẻ em

Độ an toàn và hiệu quả của ezetimib ở bệnh nhi từ 6 đến 10 tuổi bị tăng cholesterol máu dị hợp tử có tính chất gia đình hoặc không có tính chất gia đình đã được đánh giá trong một thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với giả dược kéo dài 12 tuần. Ảnh hưởng của ezetimib với thời gian điều trị > 12 tuần chưa được nghiên cứu ở nhóm tuổi này.

Ezetimib chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân dưới 6 tuổi.

Độ an toàn và hiệu quả của ezetimib kết hợp với simvastatin ở bệnh nhân từ 10 đến 17 tuổi bị tăng cholesterol máu gia đình dị hợp tử đã được đánh giá trong một thử nghiệm lâm sàng có đối chứng trên các bé trai vị thành niên (Tanner giai đoạn II trở lên) và các bé gái có kinh nguyệt ít nhất một năm.

Trong nghiên cứu có đối chứng hạn chế này, nhìn chung không ghi nhận ảnh hưởng đối với sự tăng trưởng hoặc trưởng thành giới tính ở bé trai hoặc bé gái vị thành niên, hoặc bất kỳ ảnh hưởng nào đến độ dài chu kỳ kinh nguyệt ở bé gái. Tuy nhiên, ảnh hưởng của ezetimib trong thời gian điều trị > 33 tuần đối với sự tăng trưởng hoặc trưởng thành giới tính vẫn chưa được nghiên cứu.

Độ an toàn và hiệu quả của ezetimib kết hợp với simvastatin ở liều trên 40 mg mỗi ngày chưa được nghiên cứu ở bệnh nhi từ 10 đến 17 tuổi.

Độ an toàn và hiệu quả của ezetimib kết hợp với simvastatin chưa được nghiên cứu ở bệnh nhi < 10 tuổi.

Hiệu quả dài hạn của liệu pháp ezetimib ở bệnh nhân dưới 17 tuổi để giảm tỷ lệ mắc bệnh và tử vong ở tuổi trưởng thành chưa được nghiên cứu.

Fibrat

Độ an toàn và hiệu quả của ezetimib kết hợp với fibrat chưa được thiết lập.

Nếu nghi ngờ bệnh nhân bị sỏi mật khi dùng ezetimib cùng với fenofibrat, nên kiểm tra túi mật và ngừng liệu pháp này.

Ciclosporin

Cần thận trọng khi bắt đầu dùng ezetimib cho bệnh nhân đang dùng ciclosporin. Nên theo dõi nồng độ ciclosporin ở những bệnh nhân dùng ezetimib cùng ciclosporin.

Thuốc chống đông máu

Nếu ezetimib được thêm vào để điều trị cùng với warfarin, một thuốc chống đông máu coumarin khác, hoặc fluindion, tỷ lệ bình thường hóa quốc tế (INR) phải được theo dõi một cách hợp lý.

Lactose

https://trungtamthuoc.com/

Bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu lactase hoàn toàn hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

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

Chống chỉ định kết hợp ezetimib với một statin trong thời kỳ mang thai và cho con bú, vui lòng tham khảo hướng dẫn sử dụng của statin đó.

Phụ nữ có thai

Chỉ nên dùng ezetimib cho phụ nữ mang thai khi thật cần thiết. Chưa có dữ liệu lâm sàng về việc sử dụng ezetimib trong thai kỳ. Các nghiên cứu trên động vật về việc dùng ezetimib đơn độc không cho thấy bằng chứng về tác hại trực tiếp hoặc gián tiếp đối với quá trình mang thai, sự phát triển phôi thai, quá trình sinh đẻ hoặc phát triển sau khi sinh.

Phụ nữ cho con bú

Không nên dùng ezetimib trong thời kỳ cho con bú. Các nghiên cứu trên chuột đã chỉ ra rằng ezetimib được bài tiết vào sữa. Chưa biết ezetimib có bài tiết vào sữa người mẹ hay không.

Khả năng sinh sản

Chưa có dữ liệu lâm sàng nào về ảnh hưởng của ezetimib đối với khả năng sinh sản của người. Ezetimib không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của chuột đực hoặc chuột cái.

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

Chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, khi lái xe hoặc vận hành máy móc, cần lưu ý đến hiện tượng chóng mặt.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC

Các nghiên cứu tiền lâm sàng cho thấy ezetimib không được chuyển hóa bởi cytochrom P450. Không có tương tác dược động học có ý nghĩa lâm sàng nào được ghi nhận giữa ezetimib và các thuốc được chuyển hóa bởi các cytochrom P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 và 3A4, hoặc N-acetyltransferase.

Trong các nghiên cứu tương tác trên lâm sàng, ezetimib không ảnh hưởng đến dược động học của dapson, dextromethorphan, digoxin, thuốc tránh thai đường uống (ethinyl estradiol và levonorgestrel), glipizid, tolbutamid, hoặc midazolam khi dùng đồng thời. Dùng đồng thời cimetidin với ezetimib không ảnh hưởng đến sinh khả dụng của ezetimib.

Thuốc kháng acid

Dùng đồng thời với thuốc kháng acid làm giảm tốc độ hấp thu của ezetimib nhưng không ảnh hưởng đến sinh khả dụng của ezetimib. Sự giảm tỷ lệ hấp thu này không có ý nghĩa lâm sàng.

Cholestyramin

Dùng đồng thời với cholestyramin làm giảm diện tích dưới đường cong (AUC) trung bình của ezetimib toàn phần (ezetimib + ezetimib-glucuronid) khoảng 55%. Tác dụng giảm sự tăng cholesterol lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL-C) do kết hợp ezetimib với cholestyramin có thể kém hơn do tương tác này.

Fibrat

Ở những bệnh nhân dùng fenofibrat và ezetimib, bác sĩ cần lưu ý về nguy cơ có thể bị sỏi mật và bệnh túi mật.

https://trungtamthuoc.com/

Nếu nghi ngờ bệnh nhân bị sỏi mật khi dùng ezetimib cùng với fenofibrat, nên kiểm tra túi mật và ngừng liệu pháp này.

Dùng đồng thời với fenofibrat hoặc gemfibrozil làm tăng nhẹ nồng độ ezetimib toàn phần (tương ứng khoảng 1,5 và 1,7 lần).

Việc sử dụng đồng thời ezetimib với các fibrat khác chưa được nghiên cứu.

Các fibrat có thể làm tăng đào thải cholesterol vào mật, gây sỏi mật. Trong các nghiên cứu trên động vật, ezetimib đôi khi làm tăng cholesterol trong túi mật nhưng không phải ở tất cả các loài. Không thể loại trừ nguy cơ sỏi liên quan đến việc điều trị bằng ezetimib.

Statin

Chưa ghi nhận tương tác dược động học có ý nghĩa lâm sàng khi dùng đồng thời ezetimib với atorvastatin, simvastatin, pravastatin, lovastatin, fluvastatin hoặc rosuvastatin.

Ciclosporin

Trong một nghiên cứu trên 8 bệnh nhân sau ghép thận có độ thanh thải creatinin > 50 mL/phút và dùng liều ciclosporin ổn định, một liều duy nhất ezetimib 10 mg làm tăng 3,4 lần (khoảng 2,3 đến 7,9 lần) AUC trung bình của ezetimib toàn phần so với các đối tượng đối chứng khỏe mạnh chỉ dùng ezetimib trong một nghiên cứu khác (n = 17). Trong một nghiên cứu khác, một bệnh nhân ghép thận bị suy thận nặng đang dùng ciclosporin và nhiều thuốc khác cho thấy nồng độ ezetimib toàn phần cao hơn 12 lần so với nhóm chứng chỉ dùng ezetimib. Trong một nghiên cứu chéo 2 giai đoạn trên 12 người khỏe mạnh, uống ezetimib 20 mg/ngày trong 8 ngày với một liều duy nhất 100 mg ciclosporin vào ngày thứ 7 làm tăng trung bình 15% AUC của ciclosporin (từ 10% đến 51%) so với một liều duy nhất 100 mg ciclosporin đơn độc. Nghiên cứu có đối chứng về ảnh hưởng của việc dùng đồng thời ezetimib đối với nồng độ ciclosporin ở bệnh nhân ghép thận chưa được thực hiện. Cần thận trọng khi bắt đầu dùng ezetimib cho bệnh nhân đang dùng ciclosporin. Nên theo dõi nồng độ ciclosporin ở những bệnh nhân dùng ezetimib cùng ciclosporin.

Thuốc chống đông máu

Dùng đồng thời với ezetimib (10 mg x 1 lần/ngày) không có ảnh hưởng có ý nghĩa đến sinh khả dụng của warfarin và thời gian prothrombin trong một nghiên cứu trên 12 nam giới trưởng thành khỏe mạnh. Tuy nhiên, đã có những báo cáo sau khi thuốc lưu hành về việc tăng tỷ lệ bình thường hóa quốc tế (INR) ở những bệnh nhân dùng ezetimib với warfarin hoặc fluindion. Nếu ezetimib được thêm vào để điều trị cùng với warfarin, một thuốc chống đông máu coumarin khác, hoặc fluindion, INR phải được theo dõi một cách hợp lý.

Trẻ em

Các nghiên cứu tương tác chỉ được thực hiện ở người lớn.

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Trong các nghiên cứu lâm sàng kéo dài đến 112 tuần, ezetimib 10 mg mỗi ngày được dùng đơn độc ở 2396 bệnh nhân, hoặc với một statin ở 11308 bệnh nhân hoặc với fenofibrat ở 185 bệnh nhân. Các phản ứng có hại thường nhẹ và thoáng qua. Nhìn chung tỷ lệ tác dụng không mong muốn do ezetimib tương đương với giả dược. Tương tự, tỷ lệ ngừng thuốc do các tác dụng không mong muốn là tương tự giữa ezetimib và giả dược.

https://trungtamthuoc.com/

Ezetimib dùng đơn độc hoặc kết hợp với statin

Các phản ứng có hại sau đây đã được ghi nhận ở những bệnh nhân được điều trị bằng ezetimib (n = 2396) và với tỷ lệ cao hơn so với giả dược (n = 1159) hoặc ở những bệnh nhân được điều trị đồng thời bằng ezetimib và một statin (n = 11308) với tỷ lệ cao hơn statin dùng đơn độc (n = 9361). Sau khi lưu hành, các phản ứng có hại xuất phát từ các báo cáo có chứa ezetimib đơn độc hoặc kết hợp với một statin. Các phản ứng có hại được ghi nhận trong các nghiên cứu lâm sàng về ezetimib (dưới dạng đơn trị hoặc kết hợp với statin) hoặc trong các báo cáo sau khi lưu hành về việc dùng ezetimib đơn độc hoặc kết hợp với statin được liệt kê dưới đây. Các phản ứng này được trình bày theo hệ cơ quan và tần suất.

Tần suất của các phản ứng có hại được phân loại như sau: rất thường gặp (≥ 1/10), thường gặp (≥ 1/100 đến < 1/10), ít gặp (≥ 1/1.000 đến < 1/100), hiếm gặp (≥ 1/10.000 đến < 1/1.000), không biết (không thể ước tính từ dữ liệu sẵn có).

Rối loạn máu và hệ bạch huyết

Không biết: giảm tiểu cầu

Rối loạn miễn dịch

Không biết: quá mẫn, kể cả phát ban, mày đay, sốc phản vệ và phù mạch

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng

Ít gặp: giảm thèm ăn

Rối loạn tâm thần

Không biết: trầm cảm

Rối loạn thần kinh

Thường gặp: đau đầu

Ít gặp: dị cảm

Không biết: chóng mặt

Rối loạn mạch

Ít gặp: bốc hỏa, tăng huyết áp

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất

Ít gặp: ho

Không biết: khó thở

Rối loạn tiêu hóa

Thường gặp: đau bụng, tiêu chảy, đầy hơi

Ít gặp: khó tiêu, trào ngược dạ dày thực quản, buồn nôn, khô miệng, viêm dạ dày

Không biết: viêm tụy, táo bón

Rối loạn gan mật

Không biết: viêm gan virus, sỏi mật, viêm túi mật

Rối loạn da và mô dưới da

Ít gặp: ngứa, phát ban, mày đay

Không biết: hồng ban đa dạng

https://trungtamthuoc.com/

Rối loạn cơ xương và mô liên kết

Thường gặp: đau cơ

Ít gặp: đau khớp, co thắt cơ, đau cổ, đau lưng, yếu cơ, đau chi

Không biết: bệnh cơ/tiêu cơ vân

Rối loạn toàn thân và tại chỗ

Thường gặp: mệt mỏi

Ít gặp: đau ngực, đau, suy nhược cơ thể, phù ngoại vi

Các xét nghiệm

Thường gặp: tăng ALT và/hoặc AST

Ít gặp: tăng CPK máu, tăng gamma-glutamyltransferase, xét nghiệm chức năng gan bất thường

Ezetimib kết hợp với fenofibrat

Rối loạn tiêu hóa: đau bụng (thường gặp)

Trong một nghiên cứu lâm sàng đa trung tâm, mù đôi, có đối chứng với giả dược trên bệnh nhân tăng lipid máu hỗn hợp, 625 bệnh nhân được điều trị đến 12 tuần và 576 bệnh nhân đến 1 năm. Trong nghiên cứu này, 172 bệnh nhân được điều trị bằng ezetimib và fenofibrat đã hoàn thành 12 tuần điều trị, và 230 bệnh nhân được điều trị bằng ezetimib và fenofibrat (bao gồm 109 bệnh nhân chỉ dùng ezetimib trong 12 tuần đầu tiên) đã hoàn thành 1 năm điều trị. Nghiên cứu này không được thiết kế để so sánh các biến cố không thường gặp giữa các nhóm điều trị. Tỷ lệ mới mắc (95% CI) của tăng transaminase huyết thanh (> 3 x ULN, tăng liên tục) lần lượt là 4,5% (1,9; 8,8) và 2,7% (1,2; 5,4) đối với fenofibrat đơn độc và ezetimib kết hợp với fenofibrat, được điều chỉnh nồng độ điều trị. Tỷ lệ mới mắc khi cắt túi mật tương ứng là 0,6% (0,0; 3,1) và 1,7% (0,6; 4,0) đối với fenofibrat đơn độc và ezetimib kết hợp với fenofibrat.

Trẻ em (6 đến 17 tuổi)

Trong một nghiên cứu trên trẻ em (6 đến 10 tuổi) bị tăng cholesterol máu dị hợp tử có tính chất gia đình hoặc không có tính chất gia đình (n = 138), tăng ALT và/hoặc AST (≥ 3 x ULN, tăng liên tục) đã được ghi nhận ở 1,1% (1 bệnh nhân) bệnh nhân dùng ezetimib so với 0% ở nhóm giả dược. Không có tăng CPK (≥ 10 x ULN). Không có trường hợp mắc bệnh cơ nào được báo cáo.

Trong một nghiên cứu riêng biệt trên trẻ em vị thành niên (10 đến 17 tuổi) bị tăng cholesterol máu gia đình dị hợp tử (n = 248), tăng ALT và/hoặc AST (≥ 3 x ULN, tăng liên tục) đã được ghi nhận ở 3% (4 bệnh nhân) bệnh nhân dùng ezetimib/simvastatin so với 2% (2 bệnh nhân) trong nhóm simvastatin đơn trị; tăng CPK (≥ 10 x ULN) tương ứng là 2% (2 bệnh nhân) và 0%. Không có trường hợp mắc bệnh cơ nào được báo cáo.

Các thử nghiệm này không phù hợp để so sánh các phản ứng có hại hiếm gặp của thuốc.

Bệnh nhân mắc bệnh tim mạch vành và có tiền sử ACS

Trong nghiên cứu IMPROVE-IT gồm 18144 bệnh nhân được điều trị bằng ezetimib/simvastatin 10/40 mg (n = 9067; trong đó 6% được điều trị bằng

https://trungtamthuoc.com/

ezetimib/simvastatin 10/80 mg) hoặc simvastatin 40 mg (n = 9077; trong đó 27% được chỉnh liều simvastatin 80 mg), các dữ liệu an toàn là tương tự nhau trong thời gian theo dõi trung bình là 6,0 năm. Tỷ lệ rút khỏi nghiên cứu do tác dụng không mong muốn là 10,6% đối với bệnh nhân được điều trị bằng ezetimib/simvastatin và 10,1% đối với bệnh nhân được điều trị bằng simvastatin. Tỷ lệ mắc bệnh cơ là 0,2% đối với ezetimib/simvastatin và 0,1% đối với simvastatin, trong đó bệnh cơ được xác định dựa vào triệu chứng đau hoặc yếu cơ không rõ nguyên nhân với CK huyết thanh ≥ 10 lần ULN hoặc CK ≥ 5 và <10 lần ULN trong hai lần liên tiếp. Tỷ lệ tiêu cơ vân là 0,1% đối với ezetimib/simvastatin và 0,2% đối với simvastatin, trong đó tiêu cơ vân được xác định dựa vào triệu chứng đau hoặc yếu cơ không rõ nguyên nhân với CK huyết thanh ≥ 10 lần ULN kèm bằng chứng tổn thương thận, ≥ 5 lần ULN và < 10 lần ULN trong hai lần liên tiếp kèm bằng chứng tổn thương thận hoặc CK ≥ 10.000 IU/l mà không có bằng chứng tổn thương thận. Tỷ lệ tăng transaminase liên tục (≥ 3 x ULN) là 2,5% đối với ezetimib/simvastatin và 2,3% đối với simvastatin. Các tác dụng không mong muốn liên quan đến túi mật được báo cáo ở 3,1% so với 3,5% bệnh nhân tương ứng với nhóm dùng ezetimib/simvastatin và nhóm dùng simvastatin. Tỷ lệ nhập viện để cắt túi mật là 1,5% ở cả hai nhóm điều trị. Ung thư (được định nghĩa là bất kỳ bệnh ác tính mới nào) được chẩn đoán trong quá trình thử nghiệm với tỷ lệ lần lượt là 9,4% so với 9,5%.

Bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính

Trong nghiên cứu về bảo vệ tim và thận (Study of Heart and Renal Protection - SHARP) trên hơn 9000 bệnh nhân được điều trị bằng liệu pháp phối hợp cố định liều ezetimib 10 mg với simvastatin 20 mg mỗi ngày (n = 4650) hoặc giả dược (n = 4620), dữ liệu an toàn là tương tự trong suốt thời gian theo dõi trung bình là 4,9 năm. Trong thử nghiệm này, chỉ những biến cố có hại nghiêm trọng và những biến cố có hại gây ngừng thuốc mới được ghi lại. Tỷ lệ ngừng thuốc do biến cố có hại là tương đương (10,4% ở những bệnh nhân được điều trị bằng ezetimib kết hợp với simvastatin; 9,8% ở những bệnh nhân dùng giả dược). Tỷ lệ mắc bệnh cơ/tiêu cơ vân là 0,2% ở những bệnh nhân dùng ezetimib kết hợp với simvastatin và 0,1% ở bệnh nhân dùng giả dược. Tăng liên tục transaminase (> 3 x ULN) xảy ra ở 0,7% bệnh nhân được điều trị bằng ezetimib kết hợp với simvastatin so với 0,6% bệnh nhân dùng giả dược. Trong thử nghiệm này, không có sự gia tăng có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ mới mắc các biến cố có hại được xác định trước, bao gồm ung thư (9,4% đối với ezetimib kết hợp với simvastatin, 9,5% đối với giả dược), viêm gan, cắt túi mật hoặc các biến chứng của sỏi mật hoặc viêm tụy.

Các chỉ số xét nghiệm

Trong các 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 tục) là tương tự giữa ezetimib (0,5%) và giả dược (0,3%). Trong các thử nghiệm điều trị kết hợp, tỷ lệ mới mắc là 1,3% đối với bệnh nhân dùng ezetimib kết hợp với statin và 0,4% đối với bệnh nhân chỉ dùng statin. Nhìn chung hiện tượng tăng này không gây triệu chứng, không gây ứ mật, và trở lại mức ban đầu sau khi ngừng điều trị hoặc khi tiếp tục điều trị.

Trong các thử nghiệm lâm sàng, CPK > 10 x ULN được báo cáo ở 4 trong số 1674 (0,2%) bệnh nhân dùng ezetimib đơn độc so với 1 trong số 786 (0,1%) bệnh nhân dùng giả dược, và 1 trong số 917 (0,1%) bệnh nhân dùng đồng thời ezetimib và một statin so với 4 trong số 929

https://trungtamthuoc.com/

(0,4%) bệnh nhân chỉ dùng statin. Tỷ lệ bệnh nhân mắc bệnh cơ hoặc tiêu cơ vân do ezetimib không cao hơn nhiều so với các nhóm chứng liên quan (chỉ dùng giả dược hoặc statin).

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

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Trong các nghiên cứu lâm sàng, việc dùng ezetimib 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, thường được dung nạp tốt. Ở động vật, không có độc tính nào được ghi nhận sau khi uống một liều duy nhất 5000 mg/kg ezetimib ở chuột cống và chuột nhắt và 3000 mg/kg ở chó.

Một số trường hợp quá liều với ezetimib đã được báo cáo; đa phần không liên quan đến tác dụng không mong muốn. Các tác dụng không mong muốn được báo cáo không nghiêm trọng. Trong trường hợp quá liều, nên điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Các thuốc điều hòa lipid khác

Mã ATC: C10AX09

Cơ chế tác dụng

Ezetimib có tác dụng ức chế có chọn lọc sự hấp thu cholesterol ở ruột và các sterol thực vật có liên quan. Ezetimib được dùng đường uống và có cơ chế tác dụng khác với các nhóm thuốc giảm cholesterol khác (ví dụ statin, chất hấp phụ acid mật [các resin], các dẫn xuất của acid fibric và các stanol nguồn gốc thực vật). Đích tác động của ezetimib là các chất vận chuyển sterol, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), chịu trách nhiệm hấp thu cholesterol và phytosterol ở ruột.

Ezetimib khu trú ở riềm bàn chải của ruột non và ức chế hấp thu cholesterol, dẫn đến giảm vận chuyển cholesterol từ ruột vào gan; các statin làm giảm tổng hợp cholesterol ở gan và khi kết hợp các cơ chế khác nhau này giúp tăng tác dụng giảm cholesterol. Trong một nghiên cứu lâm sàng kéo dài 2 tuần trên 18 bệnh nhân tăng cholesterol máu, ezetimib ức chế hấp thu 54% cholesterol ở ruột so với giả dược.

Tác dụng dược lực học

Một loạt các nghiên cứu tiền lâm sàng đã được thực hiện để xác định tính chọn lọc của ezetimib đối với sự ức chế hấp thu cholesterol. Ezetimib ức chế hấp thu [^{14}C]-cholesterol mà không ảnh hưởng đến hấp thu triglycerid, các acid béo, các acid mật, progesteron, ethinyl estradiol hoặc các vitamin A và D tan trong dầu.

Các nghiên cứu dịch tễ học đã chứng minh tỷ lệ mắc và tử vong do bệnh tim mạch liên quan trực tiếp đến nồng độ cholesterol toàn phần và LDL-C và tỷ lệ nghịch với nồng độ HDL-C.

Sử dụng ezetimib kết hợp với một statin có hiệu quả trong việc giảm nguy cơ biến cố tim mạch ở bệnh nhân mắc bệnh tim mạch vành và có tiền sử ACS.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

https://trungtamthuoc.com/

Sau khi uống, ezetimib được hấp thu nhanh và liên hợp mạnh với phenolic glucuronid có hoạt tính dược lý (ezetimib-glucuronid). Nồng độ tối đa trung bình trong huyết tương (C_{max}) xuất hiện trong vòng 1 đến 2 giờ đối với ezetimib-glucuronid và 4 đến 12 giờ đối với ezetimib. Không thể xác định được sinh khả dụng tuyệt đối của ezetimib vì hợp chất 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 ezetimib khi dùng dưới dạng viên nén ezetimib 10 mg. Có thể uống ezetimib cùng hoặc không cùng thức ăn.

Phân bố

Tỷ lệ liên kết với protein huyết tương người khoảng 99,7% đối với ezetimib và 88 đến 92% đối với ezetimib-glucuronid.

Chuyển hóa

Ezetimib được chuyển hóa chủ yếu ở ruột non và gan thông qua liên hợp glucuronid (một phản ứng ở giai đoạn II) và sau đó được bài tiết qua mật. Đã ghi nhận sự chuyển hóa oxy hóa tối thiểu (phản ứng ở giai đoạn I) ở tất cả các loài động vật được đánh giá. Ezetimib và ezetimib-glucuronid là các dẫn xuất chủ yếu của thuốc được phát hiện trong huyết tương, lần lượt chiếm khoảng 10-20% và 80-90% tổng lượng thuốc trong huyết tương. Cả ezetimib và ezetimib-glucuronid đều bị đào thải chậm ra khỏi huyết tương với vai trò đáng kể của chu trình ruột gan. Thời gian bán thải của ezetimib và ezetimib-glucuronid khoảng 22 giờ.

Thải trừ

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

Các đối tượng đặc biệt

Trẻ em

Dược động học của ezetimib là tương tự giữa trẻ em trên 6 tuổi và người lớn. Hiện chưa có dữ liệu dược động học ở trẻ em < 6 tuổi.

Người cao tuổi

Nồng độ ezetimib toàn phần trong huyết tương ở người cao tuổi (≥ 65 tuổi) cao hơn khoảng 2 lần so với người trẻ tuổi (18 đến 45 tuổi). Mức giảm LDL-C và độ an toàn là tương tự giữa bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân trẻ tuổi được điều trị bằng ezetimib. Do đó, không cần điều chỉnh liều ở người cao tuổi.

Suy gan

Sau một liều duy nhất 10 mg ezetimib, AUC trung bình của ezetimib 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 kéo dài 14 ngày, đa liều (10 mg mỗi ngày) ở bệnh nhân suy gan trung bình (điểm Child-Pugh từ 7 đến 9), AUC trung bình của ezetimib toàn phần tăng khoảng 4 lần vào Ngày 1 và Ngày 14 so với người khỏe mạnh. Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan nhẹ. Do chưa biết tác động của việc tăng nồng độ ezetimib ở bệnh nhân suy gan trung

https://trungtamthuoc.com/

bình hoặc nặng (điểm Child-Pugh > 9), không khuyến cáo dùng ezetimib cho những bệnh nhân này.

Suy thận

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

Một bệnh nhân khác trong nghiên cứu này (sau ghép thận và dùng nhiều thuốc, bao gồm ciclosporin) đã tăng nồng độ ezetimib toàn phần gấp 12 lần.

Giới tính

Nồng độ ezetimib toàn phần trong huyết tương ở nữ tăng nhẹ (khoảng 20%) so với nam. Mức giảm LDL-C và dữ liệu an toàn là tương tự giữa nam và nữ được điều trị bằng ezetimib. Do đó, không cần điều chỉnh liều theo giới tính.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 6 vỉ x 10 viên.

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG THUỐC

- *Điều kiện bảo quản:* Nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng.
- *Hạn dùng:* 24 tháng kể từ ngày sản xuất.
- *Tiêu chuẩn chất lượng thuốc:* TCCS.

16. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Tên cơ sở sản xuất: **CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM WEALPHAR**

Địa chỉ: Lô CN5, Khu công nghiệp Thụy Vân, Xã Thụy Vân, Thành phố Việt Trì, Tỉnh Phú Thọ

Ngày 24 tháng 08 năm 2021

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM WEALPHAR

GIÁM ĐỐC

Vũ Văn Biết