

phenytoin, deferasirox) làm giảm nồng độ exemestan. Cần tăng liều exemestan lên 50 mg/ngày ở bệnh nhân dùng đồng thời các thuốc này.

Hypericum perforatum (cỏ St.John) làm giảm nồng độ exemestan. Không dùng *Cimicifuga racemosa* (thăng ma), *Angelica sinensis* (đương quy) cho người bị ung thư vú phụ thuộc estrogen.

Không dùng đồng thời với các thuốc có estrogen vì các thuốc này làm mất tác dụng của exemestan.

Exemestan làm giảm nồng độ và tác dụng của maraviroc (thuốc ngăn HIV xâm nhập vào lympho T CD4 do chặn receptor CCR5).

Quá liều và xử trí

Chưa có dữ liệu về ngộ độc do quá liều. Không có thuốc giải độc đặc hiệu với exemestan. Nếu nghi ngờ uống quá liều thì cần theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu sinh tồn, điều trị triệu chứng, điều trị hỗ trợ (ví dụ, bồi phụ nước, điện giải trong trường hợp nôn/ia chày nặng).

Cập nhật lần cuối: 2018.

EZETIMIB

Tên chung quốc tế: Ezetimibe.

Mã ATC: C10AX09

Loại thuốc: Thuốc hạ lipid huyết.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén: 10 mg.

Dược lực học

Ezetimib là một thuốc hạ lipid mới có tác dụng ức chế chọn lọc hấp thu cholesterol ở ruột và các sterol thực vật có liên quan. Ezetimib là chất có hoạt tính, dùng đường uống và có cơ chế hoạt động khác với các thuốc giảm cholesterol khác (ví dụ: statin, chất tạo phức với acid mật resin, dẫn xuất acid fibric và stanol thực vật). Dịch phân tử của ezetimib là chất vận chuyển sterol, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), có vai trò cho sự hấp thu cholesterol và phytosterol tại ruột.

Ezetimib chỉ tác động tại điểm bàn chải của ruột non và ức chế sự hấp thu cholesterol, dẫn đến giảm phân bố cholesterol từ ruột đến gan, dẫn đến giảm dự trữ cholesterol trong gan và tăng độ thanh thải cholesterol trong máu; cơ chế khác biệt này bổ sung cho tác dụng của statin và fibrat. Trong một nghiên cứu lâm sàng kéo dài 2 tuần ở 18 bệnh nhân tăng cholesterol máu, ezetimib ức chế hấp thu cholesterol ở ruột tới 54% so với giả dược.

Ezetimib ức chế sự hấp thu cholesterol mà không ảnh hưởng đến việc hấp thu triglycerid, acid béo, acid mật, progesteron, ethinyl estradiol hoặc vitamin tan trong chất béo như vitamin A và D.

Ezetimib đơn trị liệu hoặc phối hợp với statin làm giảm đáng kể cholesterol toàn phần, lipoprotein trọng lượng phân tử thấp (LDL-C), apolipoprotein B (Apo B), triglycerid (TG) và tăng lipoprotein trọng lượng phân tử cao (HDL-C) ở bệnh nhân tăng cholesterol máu.

Sử dụng ezetimib phối hợp với statin có hiệu quả trong việc giảm nguy cơ biến cố tim mạch ở bệnh nhân mắc bệnh mạch vành và có tiền sử hội chứng vành cấp.

Dược động học

Sau khi uống, khoảng 93% ezetimib được hấp thu nhanh chóng và kết hợp với phenolic glucuronid (ezetimib-glucuronid). C_{max} đạt được sau khi uống 1 - 2 giờ đối với ezetimib-glucuronid và 4 - 12 giờ đối với ezetimib. Sinh khả dụng tuyệt đối của ezetimib khó xác định vì chất này hầu như không tan trong nước pha tiêm.

Thức ăn (bữa ăn nhiều chất béo hoặc không béo) không ảnh hưởng đến sinh khả dụng đường uống của ezetimib, tuy nhiên bữa ăn

nhiều chất béo có thể làm tăng C_{max} của thuốc.

Ezetimib và ezetimib-glucuronid liên kết với protein huyết tương > 90%.

Ezetimib được chuyển hóa chủ yếu ở ruột non và gan thông qua liên hợp với glucuronid (phản ứng pha II) thành dạng có hoạt tính, bài tiết qua mật và thận. Ezetimib chiếm 10 - 20% và ezetimib-glucuronid chiếm 80 - 90% tổng lượng thuốc trong huyết tương. Cả ezetimib và ezetimib-glucuronid được thải trừ chậm do có chu kỳ gan ruột với nửa đời thải trừ khỏi huyết tương khoảng 22 giờ. Sau khi uống ^{14}C -ezetimib (20 mg), 93% ezetimib xuất hiện trong huyết tương. Khoảng 78% bài xuất qua phân và 11% qua nước tiểu trong vòng 10 ngày sau khi dùng thuốc (69% ezetimib trong phân và 9% ezetimib-glucuronid trong nước tiểu). Sau 48 giờ, không còn phát hiện ezetimib trong huyết tương.

Chỉ định

Tăng lipid huyết nguyên phát

Đơn trị liệu: Kết hợp cùng chế độ ăn để điều trị cho bệnh nhân tăng cholesterol nguyên phát (tăng lipid máu có tính chất gia đình dị hợp tử hoặc không có tính chất gia đình) nếu có chống chỉ định hoặc không dung nạp với statin.

Phối hợp với thuốc ức chế HMG-CoA reductase (statin) và chế độ ăn cho những bệnh nhân tăng lipid huyết nguyên phát (tăng lipid huyết có tính chất gia đình dị hợp tử hoặc không có tính chất gia đình) không đáp ứng tốt với đơn trị bằng statin.

Phối hợp với fenofibrat và chế độ ăn cho những bệnh nhân tăng lipid hỗn hợp.

Ezetimib cùng với statin làm giảm nguy cơ biến cố tim mạch trên bệnh nhân có bệnh mạch vành hoặc tiền sử hội chứng vành cấp.

Tăng cholesterol máu gia đình đồng hợp tử (HoFH)

Phối hợp ezetimib với statin và chế độ ăn cho bệnh nhân mắc HoFH hoặc với các biện pháp hạ lipid máu khác (ví dụ lọc huyết tương LDL).

Sitosterolemia đồng hợp tử (Phytosterolemia)

Ezetimib kết hợp chế độ ăn trên những bệnh nhân mắc bệnh sitosterolemia có tính chất gia đình đồng hợp tử.

Chống chỉ định

Quá mẫn với ezetimib hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Ezetimib phối hợp với statin bị chống chỉ định trong khi mang thai và cho con bú.

Ezetimib phối hợp với statin chống chỉ định ở những bệnh nhân mắc bệnh gan tiến triển hoặc tăng transaminase huyết thanh kéo dài.

Dùng đồng thời với các thuốc ức chế mạnh CYP3A4, cyclosporin, danazol hoặc gemfibrozil.

Thận trọng

Thận trọng khi dùng cùng với statin và fibrat.

Enzym gan

Trong một số nghiên cứu, ezetimib phối hợp với statin làm tăng transaminase kéo dài ≥ 3 lần giới hạn bình thường trên. Khi ezetimib được dùng cùng với statin, các xét nghiệm chức năng gan nên được thực hiện khi bắt đầu điều trị và theo các khuyến cáo của statin.

Suy gan

Không cần chỉnh liều trên bệnh nhân suy gan nhẹ (Child-Pugh A). Những tác động của ezetimib trên bệnh nhân suy gan vừa và nặng (Child-Pugh B và C) chưa được biết rõ nên không khuyến cáo sử dụng ezetimib trên những bệnh nhân này.

Bệnh cơ xương

Nguy cơ tiêu cơ vân tăng lên khi dùng phối hợp ezetimib với statin hoặc fibrat, hiếm khi do dùng ezetimib đơn độc. Khi nghi ngờ hoặc

xác định có bệnh cơ (enzym CK ≥ 10 lần giới hạn bình thường trên) thì phải dừng ngay ezetimib và statin hoặc fibrat.

Suy thận

Không cần chỉnh liều trên bệnh nhân suy thận. Với bệnh nhân suy thận từ vừa đến nặng ($Cl_{cr} < 60$ ml/phút/1,73 m²), khi sử dụng phối hợp với simvastatin > 20 mg/ngày cần phải thận trọng và theo dõi chặt chẽ các tác dụng bất lợi như bệnh cơ.

Trẻ em: Chưa có dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả trên trẻ em.

Thời kỳ mang thai

Chưa có dữ liệu lâm sàng về việc sử dụng ezetimib trong khi mang thai. Các nghiên cứu trên động vật về việc sử dụng ezetimib trong đơn trị liệu cho thấy không có bằng chứng về tác động có hại trực tiếp hoặc gián tiếp đến thai kỳ, sự phát triển của phôi thai, sơ sinh hoặc phát triển sau sinh. Chỉ dùng ezetimib cho phụ nữ mang thai khi thực sự cần thiết. Ezetimib phối hợp với statin bị chống chỉ định đối với phụ nữ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Ezetimib không nên được sử dụng trong thời kỳ cho con bú. Tuy chưa biết ezetimib có qua sữa mẹ hay không nhưng các nghiên cứu trên chuột đã chỉ ra ezetimib được tiết vào sữa mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Thường gặp

Thần kinh: suy nhược, mệt mỏi.

Tiêu hóa: đau bụng, ỉa chảy.

Tăng enzym gan rõ nếu phối hợp với statin.

Ít gặp hoặc hiếm gặp

Tiêu hóa: giảm ăn ngon, buồn nôn.

Tim mạch: đau ngực, tăng huyết áp, nóng bừng.

Hô hấp: ho.

Cơ xương khớp: đau cơ, đau chi.

Chưa xác định được tần suất

Tiêu hóa: táo bón, viêm tụy.

Thần kinh: chóng mặt, dị cảm.

Tâm thần: trầm cảm.

Hô hấp: khó thở.

Gan mật: viêm gan, viêm túi mật.

Cơ xương khớp: tiêu cơ vân, bệnh cơ.

Máu: giảm tiểu cầu.

Da: mẫn cảm, dị ứng, mày đay.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Tạm ngừng dùng thuốc nếu nghi ngờ hoặc chẩn đoán bệnh cơ hoặc CK tăng rõ.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Ezetimib có thể dùng cùng hoặc không dùng cùng bữa ăn. Trước và trong khi điều trị ezetimib, bệnh nhân nên duy trì chế độ ăn giảm lipid.

Ezetimib có thể được dùng đồng thời với thuốc ức chế enzym HMG-CoA reductase (ở bệnh nhân tăng cholesterol nguyên phát) hoặc với fenofibrat (ở bệnh nhân tăng lipid máu hỗn hợp) để tăng hiệu quả điều trị.

Nên dùng trước 2 giờ hoặc sau 4 giờ khi dùng cùng chất tạo phức với acid mật.

Liều lượng

Liều khuyến cáo của ezetimib là 10 mg mỗi ngày.

Người suy gan: Không cần chỉnh liều trên bệnh nhân suy gan nhẹ. Bệnh nhân suy gan vừa và nặng không nên dùng ezetimib.

Người suy thận: Không cần chỉnh liều.

Người cao tuổi: Không cần chỉnh liều.

Tương tác thuốc

Các thuốc chuyển hóa qua hệ cytochrom P450: Nghiên cứu cho thấy ezetimib không tác động vào hệ enzym CYP450 ở gan, do đó không ảnh hưởng đến các thuốc chuyển hóa qua hệ CYP450. Sử dụng đồng thời với cimetidin không làm ảnh hưởng đáng kể đến sinh khả dụng của ezetimib.

Thuốc kháng acid: Sử dụng đồng thời thuốc kháng acid sẽ làm giảm AUC và C_{max} của ezetimib xuống tương ứng 4 và 30%, nhưng không ảnh hưởng đến sinh khả dụng của ezetimib.

Các thuốc hạ lipid khác: Chất tạo phức với acid mật (cholestyramin): Sử dụng đồng thời ezetimib với cholestyramin 4 g 2 lần mỗi ngày trong 14 ngày làm giảm AUC và C_{max} của ezetimib toàn phần tương ứng là 55% và 4%, do vậy làm giảm hiệu quả hạ LDL-C của ezetimib. Vì vậy, ezetimib nên dùng cách ít nhất 2 giờ trước và 4 giờ sau khi dùng chất tạo phức với acid mật.

Fibrat:

Sử dụng đồng thời ezetimib với fenofibrat 200 mg mỗi ngày trong 14 ngày làm tăng AUC và C_{max} của ezetimib toàn phần lên tương ứng 48% và 64%. Khi dùng ezetimib kết hợp với gemfibrozil 600 mg, 2 lần mỗi ngày trong 7 ngày làm tăng AUC và C_{max} của ezetimib lên lần lượt là 64% và 91%. Dược động học của fenofibrat và gemfibrozil thay đổi không đáng kể.

Fibrat có thể làm tăng bài tiết cholesterol vào mật, dẫn đến sỏi đường mật và bệnh túi mật. Nếu nghi ngờ bệnh nhân có sỏi túi mật thì nên khám kiểm tra đồng thời thay đổi thuốc hạ lipid huyết.

Statin (atorvastatin, simvastatin, pravastatin, lovastatin, fluvastatin hoặc rosuvastatin): Không có tương tác dược động học đáng kể.

Cyclosporin: Sử dụng đồng thời cyclosporin 75 - 100 mg 2 lần mỗi ngày với ezetimib trên bệnh nhân ghép thận có chức năng thận bình thường hoặc suy thận nhẹ làm tăng AUC và C_{max} của ezetimib toàn phần lên lần lượt là 3,4 và 3,9 lần. Trên bệnh nhân ghép thận có suy thận nặng, AUC của ezetimib có thể tăng lên 12 lần. Sử dụng cyclosporin 100 mg/ngày trong 7 ngày đồng thời với ezetimib 20 mg/ngày trong 8 ngày có thể làm tăng AUC và C_{max} của cyclosporin lên lần lượt là 15% và 10%. Do đó, cần thận trọng khi dùng đồng thời ezetimib với cyclosporin và cần theo dõi nồng độ cyclosporin trong máu.

Digoxin: Không ảnh hưởng đáng kể đến sinh khả dụng của digoxin.

Thuốc tránh thai đường uống: Không ảnh hưởng đáng kể đến sinh khả dụng của ethinyl estradiol hay levonorgestrel.

Thuốc chống đông: Sử dụng đồng thời ezetimib (10 mg mỗi ngày) không ảnh hưởng đáng kể đến sinh khả dụng của warfarin và thời gian prothrombin; tuy nhiên, có thể làm tăng INR.

Quá liều và xử trí

Trong các nghiên cứu lâm sàng, sử dụng ezetimib 50 mg/ngày trong tối đa 14 ngày, hoặc 40 mg/ngày trong tối đa 56 ngày vẫn được dung nạp tốt.

Một vài trường hợp quá liều với ezetimib đã được báo cáo. Trong trường hợp quá liều, các biện pháp hỗ trợ và điều trị triệu chứng nên được áp dụng.

Cập nhật lần cuối: 2019.

FAMCICLOVIR

Tên chung quốc tế: Famciclovir.

Mã ATC: J05AB09, S01AD07.

Loại thuốc: Thuốc kháng virus.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén, viên nén bao phim: 125 mg, 250 mg, 500 mg.