

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: mẩn 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.

Dược lực học

Famciclovir là một chất tổng hợp, tiền thuốc của penciclovir. Penciclovir được phosphoryl hóa bởi thymidin kinase của virus thành penciclovir monophosphat rồi chuyển thành penciclovir triphosphat nhờ các kinase trong tế bào ức chế HSV-2 polymerase. Penciclovir ức chế tổng hợp DNA của virus herpes nên ức chế sự sao chép của virus này. Penciclovir chỉ bị phosphoryl hóa ở các tế bào bị nhiễm herpes do vậy nó không ức chế tổng hợp DNA ở các tế bào không bị nhiễm herpes. Tuy penciclovir triphosphat ức chế DNA polymerase của virus yếu hơn khoảng 100 lần aciclovir triphosphat, nhưng nồng độ penciclovir triphosphat có ở trong tế bào bị nhiễm virus cao hơn nhiều và lâu hơn so với aciclovir triphosphat. Nửa đời trong tế bào của penciclovir triphosphat kéo dài từ 7 - 20 giờ làm cho penciclovir triphosphat có tác dụng kháng virus kéo dài.

Thuốc có tác dụng lên virus *Herpes simplex* typ 1 (HSV-1), virus *Herpes simplex* typ 2 (HSV-2), virus thủy đậu - zona (*Varicella-zoster* virus: VZV), virus Epstein Barr (EBV) Famciclovir đã từng được dùng để điều trị nhiễm virus viêm gan B (HBV) mạn tính nhưng hiệu quả kém lamivudin nên không được khuyến cáo sử dụng. Famciclovir uống để điều trị herpes zona (*Herpes zoster*), herpes sinh dục và herpes da - niêm mạc. Ngoài ra, famciclovir cũng được dùng để điều trị herpes quanh miệng ở người lớn có khả năng miễn dịch. Trong điều trị các bệnh này, famciclovir có tác dụng tương tự như aciclovir, valacyclovir.

Các chủng kháng thuốc do đột biến thymidin kinase hoặc DNA polymerase có thể thấy *in vitro* nhưng trong điều trị lâm sàng rất hiếm. Virus herpes kháng aciclovir do thiếu thymidin kinase kháng chéo với penciclovir.

Dược động học

Penciclovir khi uống có sinh khả dụng thấp (5%), trái lại, famciclovir được hấp thu nhanh ở ruột sau khi uống với sinh khả dụng 77%. Famciclovir rất nhanh chóng bị khử acetyl rồi oxy hóa để trở thành penciclovir. Penciclovir được phosphoryl hóa thành penciclovir triphosphat (chất chuyển hóa có hoạt tính) trong các tế bào bị nhiễm HSV-1, HSV-2 hoặc VZV, bởi vậy hầu như không thể phát hiện được famciclovir trong huyết tương hoặc trong nước tiểu. Thức ăn làm chậm hấp thu thuốc nhưng không làm giảm hấp thu. Nồng độ đỉnh trong máu từ 3,3 - 4,2 microgam/ml, đạt được khoảng 1 giờ sau khi uống một liều 500 mg. Thể tích phân bố vào khoảng 1 lít/kg, 20 - 25% thuốc gắn vào protein.

Thuốc được đào thải chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng penciclovir (73%) và dạng tiền chất 6-deoxy; 27% được thải qua phân. Nửa đời của thuốc ở người có chức năng thận bình thường là 1,6 đến 3 giờ; ở người suy thận nặng là 6,2 giờ (nếu Cl_{cr} từ 20 - 39 ml/phút) và 13,4 giờ (nếu $Cl_{cr} < 20$ ml/phút). Nửa đời của penciclovir triphosphat trong tế bào bị nhiễm VZV khoảng 7 giờ, trong tế bào bị nhiễm HSV-1 khoảng 10 giờ, trong tế bào bị nhiễm HSV-2 khoảng 20 giờ. Famciclovir không bị chuyển hóa bởi các isoenzym CYP. Thuốc bị đào thải kém ở người suy thận. AUC không bị ảnh hưởng khi cho uống famciclovir ở người có bệnh gan mạn tính còn bù tốt (viêm gan mạn, nghiện rượu, xơ hóa đường mật nguyên phát...). Dược động học chưa được nghiên cứu ở người suy gan mất bù.

Chỉ định

Điều trị zona cấp, khu trú gây ra bởi *Herpes zoster*; điều trị nhiễm herpes sinh dục và ngăn ngừa từng đợt tái phát herpes sinh dục ở người lớn có miễn dịch; điều trị nhiễm *Herpes simplex* (HSV) niêm mạc tái phát ở người lớn nhiễm HIV; điều trị herpes môi (mụn rộp quanh miệng, vết loét, mụn nước) ở người lớn có miễn dịch.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với famciclovir, penciclovir.

Bệnh nhân có tiền sử không dung nạp galactose, thiếu hụt nặng lactase hoặc hội chứng kém hấp thu glucose-galactose không dùng thuốc dạng viên nén có chứa lactose.

Thận trọng

Người bị suy thận (điều chỉnh liều).

Người bị suy gan mất bù.

Tác dụng và an toàn của thuốc ở trẻ dưới 18 tuổi chưa được xác định.

Thuốc có thể gây buồn ngủ, ảo giác; bởi vậy không nên lái xe hoặc vận hành máy khi dùng thuốc, nhất là dùng liều cao.

Thời kỳ mang thai

Chưa có dữ liệu đầy đủ về tác dụng của thuốc lên thai. Chỉ sử dụng thuốc cho phụ nữ mang thai khi thực sự cần thiết.

Thời kỳ cho con bú

Chưa rõ famciclovir và penciclovir có vào sữa không. Phụ nữ cho con bú không nên dùng famciclovir; nếu phải dùng thì không được nuôi con bằng sữa mẹ.

Tác dụng không mong muốn (ADR)**Thường gặp**

Hệ thần kinh: đau đầu, đau nửa đầu.

Toàn thân: mệt mỏi.

Tiêu hóa: buồn nôn, ỉa chảy, nôn, đau bụng, đầy hơi.

Gan: tăng transaminase, tăng bilirubin.

Da: ngứa, mề đay.

Ít gặp

Vàng da ứ mật, chóng mặt, nổi mẩn da, nổi ban, buồn ngủ, lú lẫn, ảo giác, sốt, đánh trống ngực, giảm tiểu cầu, táo bón, chán ăn, khó tiêu.

Hiếm gặp

Viêm xoang, viêm mũi, đau toàn thân, đau lưng, cứng cơ, đau khớp. Ban xuất huyết.

Tăng natri, kali, phosphat huyết.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các tác dụng không mong muốn thường nhẹ. Ở người khỏe mạnh, dưới 1% người bệnh phải ngừng thuốc do ADR nặng.

Liều lượng và cách dùng**Cách dùng**

Famciclovir được dùng theo đường uống. Giờ uống thuốc không phụ thuộc bữa ăn. Phải dùng thuốc thật sớm, ngay sau khi có các triệu chứng hoặc tổn thương: 48 giờ sau nổi mẩn (zona); 6 giờ sau khi có triệu chứng hoặc tổn thương (herpes sinh dục tái phát).

Liều lượng

Zona: Người lớn: Uống 500 mg/lần, ngày 3 lần; hoặc 750 mg, ngày uống 1 - 2 lần, dùng trong 7 ngày. Người bệnh bị suy giảm miễn dịch: Uống 500 mg/lần, ngày 3 lần, dùng trong 10 ngày, uống tiếp 2 ngày nữa sau khi thương tổn đã liền.

Herpes sinh dục:

Điều trị đợt đầu: Uống 250 mg/lần, ngày 3 lần, dùng trong 5 ngày. Liều cho người bệnh bị suy giảm miễn dịch là 500 mg/lần, ngày uống 2 lần, dùng trong 7 ngày. Có thể kéo dài thêm nếu chưa hết tổn thương.

Điều trị đợt tái phát: Uống 125 mg/lần, ngày 2 lần, dùng trong 5 ngày hoặc 1 g/lần, ngày 2 lần, dùng trong 1 ngày. Liều cho bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch là 500 mg/lần, ngày uống 2 lần, dùng trong 7 ngày, liều này có thể kéo dài đến 14 ngày.

Ngăn ngừa đợt tái phát herpes sinh dục: 250 mg/lần, ngày uống 2 lần. Người bệnh nhiễm HIV: 500 mg/lần, ngày uống 2 lần, dùng

liên tục. Cứ 6 đến 12 tháng lại ngừng điều trị để đánh giá tần suất tái phát, xem xét có nên tiếp tục sử dụng liệu pháp hay không nếu tái phát hai lần trở lên. Nếu thấy tổn thương xuất hiện trở lại, trong 6 giờ phải dùng thuốc tiếp.

Điều trị nhiễm Herpes simplex niêm mạc tái phát ở người nhiễm HIV: 500 mg/lần, ngày uống 2 lần, dùng trong 7 ngày. Để ngăn ngừa herpes tái phát ở người lớn và thanh thiếu niên nhiễm HIV: Uống 250 mg/lần, ngày 2 lần.

Herpes môi (mụn rộp quanh miệng, vết loét, mụn nước): Uống liều đơn 1,5 g. Điều trị thật sớm (trong vòng 1 giờ) ngay khi có các triệu chứng đầu tiên như ngứa, nóng rát. Người bệnh nhiễm HIV: 500 mg/lần, uống 2 lần/ngày, dùng trong 7 ngày hoặc 500 mg/lần, uống 2 lần/ngày, dùng trong 5 - 10 ngày.

Trẻ em: Không khuyến cáo.

Liều dùng ở người bị suy thận: Căn cứ vào độ thanh thải creatinin (Cl_{cr}) như sau:

Không bị suy giảm miễn dịch

Điều trị	Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều dùng
Zona	40 - 59 20 - 39 < 20	500 mg/lần, ngày 2 lần, trong 7 ngày 500 mg/lần, ngày 1 lần, trong 7 ngày 250 mg/lần, ngày 1 lần, trong 7 ngày
Đợt cấp tái phát herpes sinh dục	≥ 20 < 20	125 mg/lần, ngày 2 lần, trong 5 ngày 125 mg/lần, ngày 1 lần, trong 5 ngày
Tái phát herpes sinh dục (liều duy nhất)	40 - 59 20 - 39 < 20	500 mg/lần, ngày 2 lần, trong 1 ngày 500 mg, liều duy nhất 250 mg, liều duy nhất
Tái phát herpes môi (liều duy nhất)	40 - 59 20 - 39 < 20	750 mg, liều duy nhất 500 mg, liều duy nhất 250 mg, liều duy nhất
Ngăn ngừa tái phát herpes sinh dục	20 - 39 < 20	125 mg/lần, ngày 2 lần, dùng hàng ngày 125 mg/lần, ngày 1 lần, dùng hàng ngày

Bị suy giảm miễn dịch:

Điều trị	Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều dùng
Zona	40 - 59 20 - 39 < 20	500 mg/lần, ngày 2 lần, trong 10 ngày 500 mg/lần, ngày 1 lần, trong 10 ngày 250 mg/lần, ngày 1 lần, trong 10 ngày
Nhiễm Herpes simplex niêm mạc, đợt cấp tái phát herpes môi/sinh dục	≥ 40 20 - 39 < 20	500 mg/lần, ngày 2 lần, trong 7 ngày 500 mg/lần, ngày 1 lần, trong 7 ngày 250 mg/lần, ngày 1 lần, trong 7 ngày
Ngăn ngừa tái phát herpes sinh dục	20 - 39 < 20	500 mg/lần, ngày 1 lần, dùng hàng ngày 250 mg/lần, ngày 1 lần, dùng hàng ngày

Người bệnh được thăm phân máu: Phải uống famciclovir ngay sau mỗi lần thăm phân vì penciclovir bị lấy đi trong quá trình thăm phân máu với liều như sau: 250 mg (zona, nhiễm Herpes simplex da - niêm mạc tái phát có HIV), 125 mg (ngăn ngừa tái phát herpes sinh dục), uống 1 liều duy nhất 250 mg (tái phát herpes sinh dục, herpes môi).

Suy gan: Không cần điều chỉnh liều ở người có chức năng gan còn bù (sinh khả dụng của penciclovir không bị ảnh hưởng trong

viêm gan mạn tính, nghiện rượu, xơ hóa đường mật nguyên phát). Dược động học của famciclovir ở người suy gan mất bù chưa được nghiên cứu.

Chú ý: Cần tư vấn cho người bệnh mắc herpes sinh dục và bạn tình để có sự hiểu biết về bệnh, về sự lây truyền và phối hợp tốt trong điều trị, ngăn ngừa được sự lây truyền sang người lành và sang trẻ sơ sinh.

Tương tác thuốc

Uống cùng famciclovir, probenecid có thể làm giảm bài tiết qua thận của chất chuyển hóa có hoạt tính penciclovir, dẫn đến làm tăng nồng độ penciclovir trong huyết tương. Quá trình chuyển hóa famciclovir thành penciclovir, một phần được xúc tác bởi aldehyd oxidase, do đó, các chất ức chế mạnh enzym này (như raloxifen) có thể có khả năng làm giảm sự hình thành penciclovir.

Tránh dùng đồng thời famciclovir với vắc xin thủy đậu, vắc xin zona do làm giảm tác dụng của các vắc xin này.

Famciclovir có thể làm giảm tác dụng của Talimogene laherparepvec. Thức ăn không ảnh hưởng đến sinh khả dụng của penciclovir.

Quá liều và xử trí

Cho đến nay, chưa có báo cáo nào quá liều trầm trọng famciclovir. Trong trường hợp quá liều, điều trị triệu chứng. Một số trường hợp suy thận cấp được báo cáo, nhưng xảy ra ở người có bệnh thận từ trước và dùng liều không thích hợp.

Penciclovir có thể thẩm phân máu được. Nồng độ penciclovir trong huyết tương giảm khoảng 75% sau 4 giờ thẩm phân máu.

Cập nhật lần cuối: 2016.

FAMOTIDIN

Tên chung quốc tế: Famotidine.

Mã ATC: A02BA03.

Loại thuốc: Đối kháng thụ thể histamin H₂.

Dạng thuốc và hàm lượng

Viên nén, viên nén bao phim hoặc viên nang 10 mg, 20 mg, 40 mg.

Viên nhai: 10 mg.

Viên nén phân tán trong miệng: 20 mg, 40mg.

Bột pha hỗn dịch uống: 40 mg/5 ml.

Thuốc tiêm: Dung dịch đậm đặc 10 mg/ml; bột thuốc đông khô pha tiêm: Lọ 20 mg, kèm ống dung môi để pha tiêm hoặc túi đã pha sẵn trong natri clorid 0,9% (chứa 0,4 mg/ml).

Được lực học

Famotidin ức chế cạnh tranh tác dụng của histamin tại thụ thể H₂ ở tế bào thành dạ dày, nên làm giảm thể tích bài tiết và giảm nồng độ acid dạ dày. Hoạt tính đối kháng histamin ở thụ thể H₂ của famotidin phục hồi chậm, do thuốc tách chậm khỏi thụ thể. So sánh theo phân tử lượng, tác dụng ức chế bài tiết acid dạ dày do kích thích của famotidin mạnh gấp 20 - 150 lần so với cimetidin và 3 - 20 lần so với ranitidin. Mức độ ức chế bài tiết acid dạ dày (đặc biệt vào ban đêm hoặc khi bị kích thích bởi thức ăn) của famotidin liên quan trực tiếp với liều lượng và thời gian dùng thuốc. Tổng thể tích dịch acid dạ dày tiết giảm 55 - 65% sau khi uống một liều 20 mg hoặc dùng đường tĩnh mạch 10 - 20 mg, nhưng giảm nhiều nhất khi dùng đường tĩnh mạch 20 mg. Uống một liều 40 mg vào buổi tối ức chế được tới 95% bài tiết acid dạ dày vào ban đêm và 32% vào ban ngày. Bài tiết acid ở dạ dày trong 24 giờ bị ức chế khoảng 70%.

Liều uống buổi tối (trước khi ngủ) tạo hiệu quả ức chế tối đa bài tiết acid dạ dày vào ban đêm hoặc tiết do kích thích của bữa sáng nhưng ức chế tối thiểu bài tiết do kích thích của bữa trưa hoặc bữa tối.