

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Tên thuốc: ^{Rx}GEROZIL

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Để xa tầm tay trẻ em.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

1. Thành phần công thức thuốc:

<i>Thành phần hoạt chất:</i>	<i>Hàm lượng</i>
Gemfibrozil	300 mg
<i>Thành phần tá dược:</i> Microcrystalline Cellulose, Sodium starch Glycolate, Hydroxypropyl Cellulose, Tween 80, Silica colloidal hydrated, Microtalc, Magnesium stearate, vỏ nang cứng.	Vừa đủ 1 viên

2. **Dạng bào chế:** Viên nang cứng, màu xanh trắng.

3. Chỉ định:

- Gerozil được chỉ định như một chất hỗ trợ cho chế độ ăn kiêng và điều trị không dùng thuốc khác (ví dụ: tập thể dục, giảm cân) cho những trường hợp sau:

+ Điều trị tăng triglyceride máu nghiêm trọng có hoặc không kèm theo HDL cholesterol thấp.

+ Tăng lipid máu hỗn hợp khi chống chỉ định hoặc không dung nạp statin.

+ Tăng cholesterol máu nguyên phát khi chống chỉ định hoặc không dung nạp statin.

- Gerozil được sử dụng để phòng ngừa và giảm tỉ lệ mắc bệnh tim mạch ở nam giới bị tăng cholesterol không HDL và có nguy cơ cao bị biến cố tim mạch lần đầu khi chống chỉ định hoặc không dung nạp statin.

4. Cách dùng, liều dùng:

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

Liều dùng:

Người lớn: 900 mg đến 1200 mg mỗi ngày (trung ương 3 viên đến 4 viên mỗi ngày).

Trẻ em và vị thành niên: Chưa được nghiên cứu vì vậy việc sử dụng không được khuyến khích.



Suy thận: Ở bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình (mức lọc cầu thận lần lượt là 50 - 80 và 30 - <50 ml/ phút/ 1,73 m²), bắt đầu điều trị với liều 900 mg mỗi ngày và đánh giá chức năng thận trước khi tăng liều. Không nên sử dụng Gerozil cho những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận nghiêm trọng.

Suy gan: Chống chỉ định.

Cách dùng:

Với liều 1200mg: Uống 600 mg (2 viên) x hai lần mỗi ngày, 30 phút trước ăn sáng và 30 phút trước ăn tối.

Liều 900mg: Uống một liều duy nhất (3 viên) vào thời điểm 30 phút trước bữa ăn tối.

5. Chống chỉ định:

- Quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Suy gan
- Suy thận nặng
- Tiền sử/ hoặc bệnh đường mật bao gồm cả sỏi mật
- Sử dụng đồng thời repaglinide, dasabuvir, selexipag hoặc simvastatin.
- Bệnh nhân có tiền sử dị ứng quang hoặc phản ứng độc với ánh sáng trong khi điều trị bằng fibrat.

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Rối loạn cơ (bệnh cơ/ tiêu cơ vân)

Đã có báo cáo về viêm cơ, bệnh cơ và tăng creatine phosphokinase rõ rệt liên quan đến gemfibrozil. Tiêu cơ vân cũng hiếm khi được báo cáo.

Tổn thương cơ phải được xem xét ở bất kỳ bệnh nhân nào có biểu hiện đau cơ lan tỏa, đau cơ và / hoặc mức CPK cơ tăng rõ rệt (> 5x ULN); trong những điều kiện này phải ngừng điều trị.

Sử dụng đồng thời với thuốc ức chế HMG CoA reductase

Chống chỉ định dùng đồng thời gemfibrozil với simvastatin. Đã có báo cáo về viêm cơ nặng với tăng rõ rệt creatine kinase và myoglobin niệu (tiêu cơ vân) khi dùng đồng thời gemfibrozil và HMG CoA reductase. Tương tác dược động học cũng có thể có (xem thêm phần 9) và có thể cần điều chỉnh liều lượng.

Lợi ích của việc thay đổi thêm nồng độ lipid bằng cách sử dụng kết hợp gemfibrozil và chất ức chế HMG-CoA reductase nên được cân nhắc cẩn thận so với những nguy cơ tiềm ẩn của việc kết hợp như vậy và nên theo dõi lâm sàng.

Nên đo nồng độ creatine phosphokinase (CPK) trước khi bắt đầu kết hợp như vậy ở những bệnh nhân có các yếu tố điều trị tiêu cơ vân như sau:

- suy thận
- suy giáp
- lạm dụng rượu
- > 70 tuổi
- tiền sử cá nhân hoặc gia đình bị rối loạn cơ di truyền
- tiền sử nhiễm độc cơ trước đây với một chất ức chế fibrate hoặc HMG-CoA reductase khác

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

Sử dụng cho 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 sỏi mật, các nghiên cứu về túi mật được chỉ định. Nên ngừng điều trị bằng Gemfibrozil nếu phát hiện có sỏi mật.

Theo dõi lipid huyết thanh

Cần xác định định kỳ lipid huyết thanh trong khi điều trị bằng gemfibrozil. Đôi khi sự gia tăng nghịch lý của cholesterol (toàn bộ và LDL) có thể xảy ra ở những bệnh nhân bị tăng triglyceride máu. Nếu đáp ứng không đủ sau 3 tháng điều trị ở liều khuyến cáo nên ngừng điều trị và xem xét các phương pháp điều trị thay thế.

Theo dõi chức năng gan

Mức tăng ALAT, ASAT, phosphatase kiềm, LDH, CK và bilirubin đã được báo cáo. Những điều này thường có thể hồi phục khi ngưng sử dụng gemfibrozil. Do đó các xét nghiệm chức năng gan cần được thực hiện định kỳ. Nên chấm dứt liệu pháp Gemfibrozil nếu các bất thường vẫn tiếp diễn.

Theo dõi công thức máu

Nên xác định công thức máu định kỳ trong 12 tháng đầu tiên dùng gemfibrozil.

Tương tác với các thuốc khác

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

Dữ liệu tương tác của gemfibrozil rất phức tạp dẫn đến việc tăng khả năng tiếp xúc với nhiều sản phẩm thuốc nếu dùng đồng thời với gemfibrozil.

Gemfibrozil ức chế mạnh các enzym CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2 và UDP glucuronyltransferase (UGT1A1 và UGT3) và cũng ức chế polypeptide vận chuyển anion hữu cơ 1B1 (OATP1B1) (xem phần 4.5). Ngoài ra, gemfibrozil được chuyển hóa thành gemfibrozil 1-O- β -glucuronid cũng 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 với gemfibrozil và các thuốc hạ đường huyết (thuốc uống và insulin). Theo dõi nồng độ glucose được khuyến khích.

Sử dụng đồng thời với thuốc chống đông máu

Gemfibrozil có thể làm tăng tác dụng của thuốc chống đông máu đối kháng vitamin K loại coumarin như warfarin, acenocoumarol, hoặc phenprocoumon. Việc dùng đồng thời gemfibrozil với các thuốc chống đông máu này đòi hỏi phải theo dõi cẩn thận thời gian prothrombin (INR - Tỷ lệ chuẩn hóa quốc tế). Cẩn thận trọng khi dùng đồng thời thuốc chống đông máu đối kháng vitamin K loại coumarin với gemfibrozil. Có thể cần phải giảm liều lượng thuốc chống đông máu để duy trì mức thời gian prothrombin mong muốn.

7. 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 có thai. Các nghiên cứu trên động vật không đủ rõ ràng để cho phép rút ra kết luận về quá trình mang thai và sự phát triển của bào thai. Những nguy cơ tiềm ẩn cho con người là không xác định. Không nên dùng gemfibrozil trong thời kỳ mang thai trừ khi thật cần thiết.

Phụ nữ cho con bú

Không có dữ liệu về sự bài tiết của gemfibrozil trong sữa. Không nên dùng gemfibrozil khi cho con bú.

8. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:

Chưa có thông tin về ảnh hưởng của thuốc trên khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Tuy nhiên cần lưu ý tác dụng không mong muốn của thuốc như buồn ngủ, chóng mặt, nhức đầu, nhìn mờ có thể gây ảnh hưởng bất lợi đến việc lái xe hoặc sử dụng máy móc.

9. Tương tác thuốc, tương kỵ của thuốc:

Thuốc chống đông, dẫn xuất coumarin hoặc indandion:

Dùng đồng thời với Gemfibrozil có thể làm tăng đáng kể tác dụng chống đông của những thuốc này; cần phải hiệu chỉnh liều thuốc chống đông dựa trên xét nghiệm thời gian prothrombin thường xuyên.

Acid chenodesoxycholic hoặc acid ursodesoxycholic:

Tác dụng có thể giảm khi dùng đồng thời những thuốc này với Gemfibrozil, là chất có xu hướng làm tăng bão hòa cholesterol ở mật.

Thuốc ức chế HMG-CoA reductase (lovastatin):

Dùng đồng thời với Gemfibrozil có thể làm tăng nguy cơ tiêu cơ vân: Tăng đáng kể nồng độ creatin kinase và myoglobin niệu dẫn đến suy thận cấp; có thể phát hiện sớm là 3 tuần và muộn là vào tháng sau khi bắt đầu liệu pháp phối hợp; theo dõi creatin kinase không dự phòng được bệnh cơ nặng hoặc thương tổn thận.

Repaglinid:

Người đang dùng Gemfibrozil không được bắt đầu dùng repaglinid và ngược lại, vì sự phối hợp có thể làm tăng và kéo dài tác dụng hạ glucose huyết của repaglinid. Chống chỉ định phối hợp 2 thuốc này.

Dasabuvir

Sử dụng đồng thời gemfibrozil với dasabuvir làm tăng phơi nhiễm với dasabuvir có thể làm tăng nguy cơ kéo dài QT, do đó, chống chỉ định dùng đồng thời gemfibrozil với dasabuvir.

Selexipag

Sử dụng đồng thời gemfibrozil với selexipag, chất nền cho CYP2C8, tăng gấp đôi phơi nhiễm với selexipag và tăng phơi nhiễm với chất chuyển hóa có hoạt tính

ACT-333679, khoảng 11 lần. Chống chỉ định dùng đồng thời gemfibrozil với selexipag.

Enzalutamide

Ở những người tình nguyện khỏe mạnh được dùng một liều enzalutamide 160 mg sau khi gemfibrozil 600 mg hai lần mỗi ngày, AUC của enzalutamide cộng với chất chuyển hóa có hoạt tính (N-desmethyl enzalutamide) đã tăng lên 2,2 lần và C_{max} tương ứng đã giảm 16%. Tăng phơi nhiễm với enzalutamide có thể làm tăng nguy cơ co giật. Nên tránh điều trị đồng thời gemfibrozil và enzalutamide; nếu thấy cần thiết phải dùng đồng thời, nên giảm liều enzalutamide.

Rosiglitazone

Nên thận trọng khi kết hợp gemfibrozil với rosiglitazone. Sử dụng đồng thời với rosiglitazone đã làm tăng tiếp xúc toàn thân với rosiglitazone gấp 2,3 lần, có thể là do ức chế isozyme CYP2C8.

Chất ức chế HMG CoA reductase

Chống chỉ định dùng đồng thời gemfibrozil với simvastatin. Nói chung nên tránh sử dụng kết hợp gemfibrozil và statin. Việc sử dụng fibrat một mình đôi khi có liên quan đến bệnh cơ. Đã có báo cáo về việc tăng nguy cơ xảy ra các tác dụng phụ liên quan đến cơ, bao gồm tiêu cơ vân, khi dùng chung fibrat với statin.

Gemfibrozil cũng đã được báo cáo là ảnh hưởng đến dược động học của simvastatin, lovastatin, pravastatin và rosuvastatin. Gemfibrozil làm tăng AUC của axit simvastatin gần 3 lần có thể do ức chế quá trình glucoronid hóa qua UGT1A1 và UGT3A3, và tăng 3 lần AUC của pravastatin có thể do can thiệp vào các protein vận chuyển. Một nghiên cứu chỉ ra rằng việc sử dụng đồng thời một liều rosuvastatin duy nhất là 80 mg cho những người tình nguyện khỏe mạnh dùng gemfibrozil (600 mg hai lần mỗi ngày) đã làm tăng C_{max} trung bình lên 2,2 lần và AUC trung bình của rosuvastatin tăng 1,9 lần.

Thuốc chống đông máu

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

Bexarotene

Không khuyến cáo dùng đồng thời gemfibrozil với bexarotene. Một phân tích dân số về nồng độ bexarotene trong huyết tương ở những bệnh nhân bị u lympho tế bào T ở da (CTCL) chỉ ra rằng việc sử dụng đồng thời gemfibrozil làm tăng đáng kể nồng độ bexarotene trong huyết tương.

Axit mật - nhựa liên kết

Khả dụng sinh học của gemfibrozil giảm có thể xảy ra khi dùng đồng thời với các thuốc dạng hạt nhựa như colestipol. Nên sử dụng các sản phẩm cách nhau hai giờ hoặc hơn.

Colchicine

Nguy cơ mắc bệnh cơ và tiêu cơ vân có thể tăng lên khi dùng đồng thời colchicine và gemfibrozil. Nguy cơ này có thể tăng lên ở người cao tuổi và bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan hoặc thận. Theo dõi lâm sàng và sinh học được khuyến khích, đặc biệt là khi bắt đầu điều trị kết hợp.

Gemfibrozil liên kết cao với protein huyết tương và có khả năng tương tác chuyển vị với các thuốc khác.

10. Tác dụng không mong muốn của thuốc:

ADR của Gemfibrozil nói chung ít gặp và nhẹ.

Thường gặp, ADR > 1/100

Tiêu hóa: Khó tiêu, đau bụng, ỉa chảy, buồn nôn, nôn, táo bón, viêm ruột thừa cấp tính.

Gan: Sôi mật.

TKTW: Mệt mỏi, chóng mặt, nhức đầu.

Da: Eczema, ban.

Ít gặp, 1/1 000 < ADR < 1/100

Tim mạch: Rung nhĩ.

TKTW: Tăng cảm, chóng mặt, ngủ lơ mơ, buồn ngủ, trầm cảm, xuất huyết não.

Tiêu hóa: Đầy hơi, viêm túi mật.

Thần kinh, cơ và xương: Dị cảm, chậm phát triển xương.

Mắt: Nhìn mờ, đục thủy tinh thể.

11. Quá liều và cách xử trí:

Triệu chứng quá liều: Các triệu chứng được báo cáo khi sử dụng quá liều là đau bụng co thắt, xét nghiệm chức năng gan bất thường, tiêu chảy, tăng creatin phosphokinase (CPK), đau khớp và cơ, buồn nôn và nôn.

Xử trí: Điều trị quá liều Gemfibrozil gồm điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Trường hợp quá liều Gemfibrozil cấp tính, phải làm sạch dạ dày ngay bằng gây nôn hoặc rửa dạ dày.

12. Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: Thuốc điều trị rối loạn lipid máu nhóm fibrate.

Mã ATC: C10AB04

Dược lực học:

Gemfibrozil làm giảm nồng độ lipoprotein giàu triglycerid, như VLDL (lipoprotein tỷ trọng rất thấp), tăng nhẹ nồng độ HDL (lipoprotein tỷ trọng cao) và có tác dụng khác nhau trên LDL (lipoprotein tỷ trọng thấp). Tác dụng trên nồng độ VLDL có thể chủ yếu do tăng hoạt tính của lipoprotein lipase, đặc biệt trong cơ, dẫn đến tăng thủy phân lượng triglycerid trong VLDL và tăng dị hóa VLDL. Gemfibrozil làm giảm thu nhận acid béo và ức chế tạo VLDL ở gan. Gemfibrozil còn làm thay đổi thành phần của VLDL do làm giảm sản sinh ở gan apoC-III là chất ức chế hoạt tính của lipoprotein lipase và cũng làm giảm tổng hợp triglycerid trong VLDL ở gan.

Cùng với tác dụng trên lipid máu, Gemfibrozil còn có tác dụng giảm kết tập tiểu cầu, nên làm giảm nguy cơ về bệnh tim mạch.

Tác dụng lâm sàng của Gemfibrozil hoặc của bất cứ thuốc thuộc dẫn xuất acid fibric nào khác trên nồng độ lipoprotein phụ thuộc vào tình trạng ban đầu của lipoprotein tùy theo tăng hoặc không tăng lipoprotein huyết. Người tăng lipid máu đồng hợp tử apoE2/ apoE2 đáp ứng tốt nhất với liệu pháp Gemfibrozil. Nồng độ cao triglycerid và cholesterol có thể giảm mạnh, bệnh u vàng phát ban nhiều cục và u vàng gan bàn tay có thể giảm hoàn toàn. Thuốc có tác dụng tốt trên đau thắt ngực và đi cách hồi.

Liệu pháp Gemfibrozil ở người tăng triglycerid huyết nhẹ (ví dụ, triglycerid < 400 mg/dl) tức 4,5 mmol/lít thường gây giảm nồng độ triglycerid 50% hoặc hơn và

tăng nồng độ HDL cholesterol 15% đến 25%, đặc biệt ở người tăng lipid huyết kết hợp có tính gia đình.

Gemfibrozil có tác dụng tốt ở người tăng triglycerid huyết nặng và có hội chứng vi thể dưỡng chấp (chylomicron) huyết. Trong khi liệu pháp đầu tiên là phải loại trừ chất béo khỏi chế độ ăn với mức tối đa có thể được, thì Gemfibrozil giúp vừa làm tăng hoạt tính của lipoprotein lipase vừa làm giảm tổng hợp triglycerid ở gan. Ở người bệnh này, liệu pháp duy trì với Gemfibrozil có thể giữ nồng độ triglycerid dưới 600 đến 800 mg/dl tức 6,8 - 9 mmol/lít để dự phòng biến chứng viêm tụy và u vàng phát ban.

Cơ chế tác dụng:

Cơ chế tác dụng của Gemfibrozil chưa được thiết lập một cách rõ ràng.

Ở người, Gemfibrozil ức chế quá trình phân hủy mỡ ở ngoại vi và giảm sự thu gom các acid béo tự do về gan.

Gemfibrozil cũng ức chế sự tổng hợp và làm tăng độ thanh thải của apolipoprotein B, một chất mang của lipoprotein tỷ trọng rất thấp (VLDL) dẫn đến giảm sản xuất VLDL. Gemfibrozil làm tăng các tiểu phần lipoprotein tỷ trọng cao (HDL), HDL2 và HDL3, cũng như apolipoprotein A - I và A - II.

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy rằng sự quay vòng và đào thải cholesterol từ gan được tăng lên bởi Gemfibrozil.

Gemfibrozil là một thuốc điều hòa lipid, làm giảm cholesterol toàn phần, cholesterol lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL), VLDL, triglycerid và làm tăng HDL cholesterol.

13. Đặc tính dược động học:

Hấp thu:

Gemfibrozil được hấp thu nhanh và nhiều (sinh khả dụng: $98 \pm 1\%$), đạt cao nhất khi uống trước bữa ăn 30 phút.

Thuốc đạt nồng độ C_{max} trong huyết tương từ 1 đến 2 giờ.

Phân bố:

Hơn 97% Gemfibrozil gắn với protein huyết tương.

Thời gian bán thải trong huyết tương là 1.5 giờ.

Thuốc phân bố rộng và nồng độ trong gan, thận và ruột cao hơn nồng độ trong huyết tương. Thể tích phân bố: 0.14 ± 0.03 lít/kg.

Thuốc qua được hàng rào nhau thai ở khỉ.

Chuyển hóa và thải trừ:

Gemfibrozil chuyển hóa chủ yếu qua gan dưới dạng chất liên hợp glucuronid; 60 đến 90% liều uống bài tiết qua nước tiểu và 6% qua phân.

Sự bài tiết Gemfibrozil ở người suy thận tuy có giảm, nhưng giảm ít hơn so với những fibrat khác.

Độ thanh thải: 1.7 ± 0.4 ml/phút/kg.

14. Quy cách đóng gói:

Hộp 3 vỉ, 6 vỉ x 10 viên nang cứng, kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

15. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:

Điều kiện bảo quản: Nơi khô ráo, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng trực tiếp.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.

16. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:



NHÀ MÁY HDPHARMA EU –

CÔNG TY CỔ PHẦN VẬT TƯ Y TẾ HẢI DƯƠNG

Đ/c: Tầng 2, Toà nhà 4A, Thửa đất số 307, cụm Công nghiệp Cẩm Thượng, phường Cẩm Thượng, TP Hải Dương, tỉnh Hải Dương

ĐT: 0220.3853848

