

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Rx

FLEZINOX 150



THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN THUỐC.

ĐỂ XA TÂM TAY TRẺ EM.

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.

THÀNH PHẦN: Mỗi viên nang cứng chứa:

Thành phần dược chất:

Fenofibrat..... 150,0 mg.

Thành phần tá dược: Lactose monohydrat, sucrose, natri lauryl sulfat, crospovidon, magnesi stearat, nang cứng số 1 (trắng-trắng).

DẠNG BẢO CHẾ:

Viên nang cứng. Viên nang cứng số 1, nắp màu trắng, thân màu trắng, bên trong chứa cốm thuốc màu trắng đến trắng ngà.

CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ:

- *Tăng cholesterol máu nguyên phát hoặc rối loạn lipid máu hỗn hợp:* Flezinox 150 được chỉ định như một liệu pháp bổ trợ cho chế độ ăn kiêng ở những bệnh nhân tăng cholesterol máu nguyên phát hoặc rối loạn lipid máu hỗn hợp có các chỉ số cholesterol lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL-C), cholesterol toàn phần (total-C), triglycerid (TG) và apolipoprotein B (ApoB) tăng cao; và để tăng chỉ số cholesterol lipoprotein tỷ trọng cao (HDL-C).
- *Tăng triglycerid máu nặng:* Flezinox 150 cũng được chỉ định như một biện pháp bổ trợ cho chế độ ăn kiêng ở người lớn bị tăng triglycerid máu nặng. Cải thiện kiểm soát đường huyết ở những bệnh nhân đái tháo đường có biểu hiện vi thể nhũ trấp huyết khi đôi thường không cần dùng thuốc can thiệp. Nồng độ triglycerid huyết thanh tăng cao rõ rệt (ví dụ > 2.000 mg/dL) có thể làm tăng nguy cơ phát triển viêm tụy. Hiệu quả của liệu pháp fenofibrat về việc giảm thiểu rủi ro này vẫn chưa được nghiên cứu đầy đủ.
- *Giới hạn sử dụng quan trọng:* Trong một thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng trên một nhóm lớn bệnh nhân đái tháo đường type 2 cho thấy fenofibrat với liều tương đương 150 mg không làm giảm tỷ lệ mắc và tử vong do bệnh tim mạch vành.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG:

Cách dùng

Dùng viên nang Flezinox trong bữa ăn để tối ưu hóa sự hấp thu của thuốc.

Bệnh nhân nên duy trì một chế độ ăn hạ lipid phù hợp trước và trong khi dùng Flezinox.

Điều trị ban đầu cho chứng rối loạn lipid máu là liệu pháp ăn kiêng đặc hiệu. Thừa cân và uống quá nhiều rượu có thể là những yếu tố quan trọng gây tăng triglycerid máu và cần được giải quyết trước khi bắt đầu điều trị bằng thuốc. Tập thể dục có thể là một biện pháp hỗ trợ quan trọng. Nên xác định và điều trị các bệnh góp phần gây tăng lipid máu như suy giáp hoặc đái tháo đường. Liệu pháp estrogen, thuốc lợi tiểu thiazid và thuốc chẹn beta có thể liên quan chặt chẽ đến việc tăng triglycerid máu, đặc biệt ở những bệnh nhân tăng triglycerid có tính gia đình. Trong những trường hợp này, ngừng sử dụng những tác nhân gây bệnh cụ thể có thể làm giảm nhu cầu điều trị bằng thuốc đối với chứng tăng triglycerid máu.

Định kỳ xác định nồng độ lipid máu để thiết lập liều dùng thấp nhất có hiệu quả. Nên ngừng điều trị nếu bệnh nhân không đáp ứng đầy đủ sau hai tháng điều trị với liều khuyến cáo tối đa 150 mg/ngày. Cân nhắc giảm liều fenofibrat nếu mức lipid giảm xuống đáng kể dưới mức mục tiêu.

Liều dùng:

- *Tăng cholesterol máu nguyên phát hoặc rối loạn lipid máu hỗn hợp:* 150 mg fenofibrat x 1 lần/ngày.
- *Tăng triglycerid máu nặng:* Dùng liều khởi đầu từ 50 đến 150 mg fenofibrat/ngày. Liều dùng thay đổi tùy theo đáp ứng của từng bệnh nhân và nên điều chỉnh liều sau khi xác định nồng độ lipid trong khoảng thời gian từ 4 đến 8 tuần.
- Liều tối đa là 150 mg fenofibrat/ngày.
- *Bệnh nhân suy thận:* Bệnh nhân suy thận từ nhẹ đến trung bình, dùng liều khởi đầu 50 mg/ngày, chỉ tăng liều sau khi đã đánh giá tác động lên thận và tác dụng của liều dùng với nồng độ lipid. Không nên dùng thuốc cho bệnh nhân suy thận nặng.
- *Người già:* Dùng liều giống như liều chỉ định cho bệnh nhân suy thận.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

- Quá mẫn với fenofibrat, acid fenofibric hoặc bất kỳ thành phần nào của chế phẩm.
- Bệnh nhân suy thận nặng bao gồm bệnh nhân đang được thẩm tách máu.

- Bệnh nhân bị bệnh gan hoạt động bao gồm xơ gan mật nguyên phát và các bất thường chức năng gan dai dẳng không giải thích được.
- Bệnh nhân có bệnh túi mật trước đó.
- Phụ nữ cho con bú.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG:

- *Tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong do bệnh tim mạch vành:*
 - + Ảnh hưởng của fenofibrat đến tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong do tim mạch hoặc không do tim mạch chưa được xác định.
 - + Nghiên cứu can thiệp fenofibrat và Event Lowering in Diabetes (FIELD) là một nghiên cứu ngẫu nhiên, có đối chứng với giả được thực hiện kéo dài 5 năm trên 9795 bệnh nhân đái tháo đường type 2 được điều trị bằng fenofibrat. Fenofibrat được chứng minh làm giảm một mức không đáng kể 11% trong kết cục chính các biến cố bệnh tim mạch vành (tỷ lệ nguy cơ [HR] 0,89, 95% CI 0,75-1,05, $p=0,16$) và làm giảm đáng kể 11% kết quả phụ trong tổng số các biến cố bệnh tim mạch (HR 0,89 [0,80-0,99], $p=0,04$). Có sự gia tăng không đáng kể 11% (HR 1,11 [0,95, 1,29], $p=0,18$) trong tổng số bệnh mạch vành và 19% (HR 1,19 [0,90, 1,57], $p=0,22$) ở tỷ lệ tử vong do bệnh mạch vành khi so sánh fenofibrat với giả được 1.
 - + Do sự tương đồng về mặt hóa học, được lý và lâm sàng giữa fenofibrat với clofibrat và gemfibrozil, trong 4 nghiên cứu lâm sàng lớn, ngẫu nhiên, có đối chứng với giả được cho thấy một số tác dụng không mong muốn của các loại thuốc fibrat khác cũng có thể xảy ra đối với fenofibrat.
 - + Trong một nghiên cứu lớn về nhồi máu cơ tim ở bệnh nhân sau khi điều trị bằng clofibrat trong 5 năm, không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong giữa nhóm clofibrat và nhóm giả được. Tuy nhiên, giữa hai nhóm có sự khác biệt về tỷ lệ sỏi mật và viêm túi mật cần phẫu thuật (3,0% so với 1,8%).
 - + Trong một nghiên cứu do Tổ chức Y tế thế giới (WHO) thực hiện trên 5000 đối tượng không có bệnh động mạch vành đã biết trước, được điều trị bằng giả được hoặc clofibrat trong 5 năm và theo dõi thêm một năm sau đó. Tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân điều chỉnh theo tuổi cao hơn ở nhóm clofibrat so với nhóm giả được có ý nghĩa thống kê (5,70% so với 3,96%, $p<0,01$). Tử vong quá mức do sự gia tăng 33% ở những người không liên quan đến tim mạch, bao gồm bệnh ác tính, biến chứng sau cắt bỏ túi mật và viêm tụy. Điều này cho thấy những bệnh nhân được điều trị bằng clofibrat trong nghiên cứu này có nguy cơ mắc bệnh túi mật cao hơn.
 - + The Helsinki Heart Study là một nghiên cứu lớn ($n=4081$) ở nam giới trung niên không có tiền sử bệnh mạch vành được sử dụng giả được hoặc gemfibrozil trong 5 năm và gia hạn thêm 3,5 năm sau đó. Tỷ lệ tử vong cao hơn ở nhóm gemfibrozil ngẫu nhiên nhưng không đạt ý nghĩa thống kê ($p=0,19$, khoảng tin cậy 95% cho rủi ro tương đối G:P=0,91-1,64). Mặc dù tỷ lệ tử vong do ung thư cao hơn ở nhóm gemfibrozil ($p=0,11$), ung thư (không bao gồm ung thư biểu mô tế bào đáy) được chẩn đoán với tần suất ngang nhau ở cả hai nhóm nghiên cứu. Do giới hạn của kích thước nghiên cứu, nguy cơ tử vong tương đối do bất kỳ nguyên nhân nào không được chứng minh khác với dữ liệu theo dõi 9 năm từ nghiên cứu của WHO (RR=1,29).
 - + Một thành phần thứ hai trong The Helsinki Heart Study là nam giới trung niên bị loại khỏi nghiên cứu phòng ngừa ban đầu do đã biết hoặc nghi ngờ bệnh tim mạch vành. Đối tượng sử dụng gemfibrozil hoặc giả được trong 5 năm. Mặc dù tử vong do tim mạch có xu hướng cao hơn ở nhóm gemfibrozil nhưng điều này không có ý nghĩa thống kê (tỷ lệ nguy cơ 2,2, khoảng tin cậy 95%: 0,94-5,05). Tỷ lệ phẫu thuật cắt túi mật là 1,9% ở nhóm gemfibrozil so với 0,3% ở nhóm giả được, $p=0,07$.
- *Bệnh cơ xương:*
 - + Các fibrat làm tăng nguy cơ mắc bệnh cơ và có liên quan đến tiêu cơ vân. Nguy cơ nhiễm độc cơ nặng tăng lên ở người già và bệnh nhân đái tháo đường, suy thận hoặc suy giáp.
 - + Bệnh cơ nên được xem xét ở bệnh nhân có bệnh cơ lan tỏa, đau hoặc yếu cơ và/hoặc tăng creatin phosphokinase (CPK).
 - + Các bệnh nhân dùng fenofibrat phải được hướng dẫn báo cáo ngay khi thấy đau cơ không rõ nguyên nhân, hoặc nhạy cảm đau, yếu, đặc biệt nếu kèm khó ở hoặc sốt. Phải theo dõi định kỳ enzym creatin kinase (CK hoặc CPK) ở những người bệnh có những tác dụng phụ đó. Phải ngừng điều trị fenofibrat, nếu CPK huyết thanh tăng cao rõ rệt hoặc nghi ngờ hoặc chẩn đoán là viêm cơ hoặc bệnh cơ.
 - + Dữ liệu quan sát được từ các nghiên cứu cho thấy nguy cơ tiêu cơ vân tăng lên khi fibrat, đặc biệt là gemfibrozil, dùng đồng thời với chất ức chế HMG-CoA Reductase (statin). Cần tránh sự phối hợp này trừ khi lợi ích của việc dùng thuốc phối hợp cao hơn nguy cơ có thể xảy ra.
- *Chức năng gan:*
 - + Liều fenofibrat 100 mg đến 150 mg mỗi ngày có liên quan đến sự tăng transaminase huyết thanh [AST (SGOT) hoặc ALT (SGPT)].
 - + Trong một phân tích tổng hợp của 10 thử nghiệm có đối chứng với giả được về fenofibrat, tăng ALT vượt quá 3 lần mức bình thường được thông báo ở khoảng 5,3% người bệnh dùng fenofibrat so với 1,1% ở nhóm bệnh nhân điều trị bằng giả được. Tỷ lệ tăng transaminase khi điều trị bằng fenofibrat có thể liên quan đến liều lượng. Nồng độ transaminase trở lại mức bình thường sau khi ngừng điều trị hoặc trong khi tiếp tục điều trị. Viêm gan hoạt động mạn tính và viêm gan ứ mật xảy ra sớm sau vài tuần hoặc xảy ra muộn sau vài năm kể từ khi bắt đầu dùng fenofibrat; xơ gan kết hợp với viêm gan hoạt động mạn tính cũng được thông báo ở một số hiếm trường hợp. Phải

theo dõi chức năng gan định kỳ và ngưng điều trị nếu nồng độ aminotransferase huyết thanh (AST, ALT) vượt quá 3 lần mức bình thường.

- **Nồng độ creatinin máu:** Nồng độ creatinin máu đã được báo cáo tăng ở bệnh nhân dùng fenofibrat, và trở về mức bình thường sau khi ngưng thuốc. Ý nghĩa lâm sàng của những quan sát này chưa được biết. Theo dõi chức năng thận ở bệnh nhân dùng fenofibrat, bệnh nhân đang dùng fenofibrat có nguy cơ suy thận như người cao tuổi và đái tháo đường.
- **Sỏi mật:** Fenofibrat, cũng như clofibrat và gemfibrozil có thể làm tăng bài xuất cholesterol vào mật, dẫn đến bệnh sỏi mật. Nếu kiểm tra túi mật thấy có sỏi thì phải ngừng fenofibrat.
- **Thuốc chống đông máu coumarin:** Thận trọng khi dùng fenofibrat cùng với thuốc chống đông máu coumarin. Fenofibrat có thể làm tăng tác dụng chống đông máu của các thuốc này dẫn đến kéo dài thời gian prothrombin/tỷ lệ chuẩn hóa quốc tế (PT/INR). Theo dõi thường xuyên PT/INR và điều chỉnh liều thuốc chống đông máu cho đến khi PT/INR ổn định để ngăn ngừa biến chứng chảy máu.
- **Viêm tụy:** Viêm tụy đã được báo cáo ở người bệnh điều trị bằng fenofibrat, gemfibrozil và clofibrat. Điều này cho thấy thất bại trong điều trị ở những bệnh nhân tăng triglycerid máu nghiêm trọng, đây là ảnh hưởng trực tiếp của thuốc hoặc là hiện tượng thứ cấp do sỏi đường mật hoặc bùn gây tắc nghẽn ống mật chủ gây ra.
- **Thay đổi huyết học:** Giảm nhẹ và vừa hemoglobin, hematocrit và bạch cầu đã gặp ở người bệnh dùng fenofibrat. Những thông số này thường trở về bình thường trong quá trình điều trị dài hạn. Đã gặp một số trường hợp giảm tiểu cầu và mất bạch cầu hạt khi điều trị bằng fenofibrat. Cần phải định kỳ đếm huyết cầu trong 12 tháng đầu điều trị fenofibrat.
- **Phản ứng quá mẫn:** Phản ứng quá mẫn cấp tính bao gồm phát ban da nặng như hội chứng Stevens-Johnson và nhiễm độc biểu bì gây hoại tử phải nhập viện và dùng liệu pháp corticosteroid, đã được báo cáo ở các bệnh nhân dùng fenofibrat. Trong các thử nghiệm có đối chứng, mảy đay được quan sát thấy ở 1,1 so với 0% và phát ban ở 1,4 so với 0,8% bệnh nhân dùng fenofibrat so với giả dược.
- **Bệnh huyết khối tắc mạch:**
 - + Trong thử nghiệm FIELD, thuyên tắc phổi PE và huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT) ở nhóm điều trị fenofibrat xảy ra ở tỷ lệ cao hơn so với nhóm điều trị bằng giả dược. Trong số 9.795 bệnh nhân đăng ký FIELD, nhóm giả dược gồm 4.900 và nhóm fenofibrat gồm 4.895 bệnh nhân. Đối với DVT, có 48 sự kiện (1%) ở nhóm giả dược và 67 (1%) ở nhóm fenofibrat ($p = 0,074$); và đối với PE, có 32 (0,7%) sự kiện trong nhóm giả dược và 53 (1%) trong nhóm fenofibrat ($p = 0,022$).
 - + Trong Dự án Thuốc điều trị mạch vành, tỷ lệ cao hơn ở nhóm clofibrat đã trải qua thuyên tắc phổi xác định hoặc nghi ngờ từ vong hoặc không từ vong hoặc viêm tắc tĩnh mạch so với nhóm dùng giả dược (5,2% so với 3,3% sau 5 năm; $p < 0,01$).
- **Trẻ em:** An toàn và hiệu quả của thuốc chưa được thiết lập trên bệnh nhân dưới 18 tuổi.
- **Cảnh báo về thành phần có trong thuốc:** Thành phần thuốc có chứa lactose. Bệnh nhân bị bệnh di truyền hiếm gặp về bất dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase, kém hấp thu glucose-galactose không nên sử dụng thuốc này.

TRƯỜNG HỢP CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:

Phụ nữ có thai

Tính an toàn trên phụ nữ có thai chưa được thiết lập. Chưa có nghiên cứu đầy đủ và có kiểm soát tốt của fenofibrat ở phụ nữ có thai. Chỉ nên sử dụng fenofibrat trong thai kỳ nếu lợi ích của việc dùng thuốc lớn hơn nguy cơ tiềm ẩn cho thai nhi.

Chuột cái dùng fenofibrat đường uống với liều 15, 75 và 300 mg/kg/ngày từ 15 ngày trước khi giao phối đến khi cai sữa, độc tính đối với mẹ được quan sát thấy ở mức 0,3 lần so với liều khuyến cáo tối đa cho người (MRHD), dựa trên so sánh diện tích bề mặt cơ thể; mg/m^2 .

Chuột mang thai được cho uống theo chế độ ăn kiêng với liều 14, 127 và 361 mg/kg/ngày từ ngày mang thai thứ 6-15 trong thời kỳ hình thành cơ quan, không quan sát thấy sự phát triển bất lợi ở liều 14 mg/kg/ngày (ít hơn 1 lần MRHD, dựa trên so sánh diện tích bề mặt cơ thể; mg/m^2). Với những liều cao hơn ở người đã quan sát thấy nhiều độc tính trên người mẹ.

Ở thỏ mang thai, cho uống 15, 150 và 300 mg/kg/ngày từ ngày thai thứ 6-18 trong thời kỳ hình thành cơ quan và được phép đẻ, số lứa bị bỏ thai được quan sát ở mức 150 mg/kg/ngày (gấp 10 lần MRHD, dựa trên so sánh diện tích bề mặt cơ thể; mg/m^2), không phát triển được quan sát ở mức 15 mg/kg/ngày (dưới 1 lần MRHD, dựa trên so sánh diện tích bề mặt cơ thể; mg/m^2).

Chuột mang thai được uống liều 15, 75 và 300 mg/kg/ngày, từ ngày mang thai 15 đến ngày 21 cho con bú (cai sữa), nhiễm độc ở mẹ được quan sát ở mức thấp hơn 1 lần MRHD, dựa trên so sánh diện tích bề mặt cơ thể; mg/m^2 .

Phụ nữ cho con bú

Không nên dùng fenofibrat cho người cho con bú. Quyết định nên ngừng điều trị hoặc ngừng cho con bú tùy thuộc vào tầm quan trọng của thuốc đối với người mẹ.

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

Fenofibrat không có hoặc có ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC:

Thuốc uống chống đông coumarin:

Fenofibrat làm tăng tác dụng chống đông máu của coumarin dẫn đến sự kéo dài PT/INR. Thận trọng khi sử dụng fenofibrat cùng với thuốc chống đông máu coumarin. Để ngăn ngừa biến chứng chảy máu, theo dõi PT/INR thường xuyên và điều chỉnh liều thuốc chống đông máu theo khuyến cáo cho đến khi PT/INR ổn định.

Thuốc ức chế miễn dịch

Các thuốc ức chế miễn dịch như cyclosporin và tacrolimus có thể làm giảm chức năng thận. Bài tiết qua thận là con đường thải trừ chính của các thuốc fibrat bao gồm fenofibrat. Giám sát chặt chẽ chức năng thận và dùng liều fenofibrat thấp nhất có hiệu quả khi phối hợp với các thuốc có khả năng gây độc cho thận.

Nhựa liên kết acid mật:

Nhựa liên kết acid mật có thể liên kết với các loại thuốc khác được dùng đồng thời, nên sử dụng fenofibrat ít nhất 1 giờ trước hoặc 4 đến 6 giờ sau khi sử dụng nhựa liên kết acid mật để tránh cản trở sự hấp thu thuốc.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:

Trong các thử nghiệm lâm sàng

Các thử nghiệm lâm sàng được tiến hành trong các điều kiện khác nhau, tỷ lệ phản ứng có hại quan sát được trong các thử nghiệm lâm sàng của một loại thuốc không thể so sánh trực tiếp với tỷ lệ trong các thử nghiệm lâm sàng của một loại thuốc khác và có thể không phản ánh tỷ lệ quan sát được trong thực hành lâm sàng.

Trong các thử nghiệm mù đôi, có đối chứng với giả dược, bất kể quan hệ nhân quả, các phản ứng có hại được báo cáo với tỷ lệ 2% hoặc nhiều bệnh nhân điều trị bằng fenofibrat (nhiều hơn nhóm giả dược) được liệt kê trong bảng dưới đây. 5,0% bệnh nhân được điều trị bằng fenofibrat và 3,0% bệnh nhân được điều trị bằng giả dược phải ngừng điều trị do các phản ứng bất lợi. Trong các thử nghiệm mù đôi, tăng các chỉ số xét nghiệm chức năng gan là những tác dụng không mong muốn thường gặp nhất, khiến cho 1,6% bệnh nhân ngừng fenofibrat.

HỆ CƠ QUAN Tác dụng không mong muốn	Fenofibrat* (N=439)	Giả dược (N=365)
TOÀN CƠ THỂ		
Đau bụng	4,6%	4,4%
Đau lưng	3,4%	2,5%
Đau đầu	3,2%	2,7%
HỆ TIÊU HÓA		
Bất thường xét nghiệm chức năng gan	7,5%**	1,4%
Buồn nôn	2,3%	1,9%
Táo bón	2,1%	1,4%
RỐI LOẠN DINH DƯỠNG VÀ CHUYỂN HÓA		
Tăng ALT	3,0%	1,6%
Tăng creatin phosphokinase	3,0%	1,4%
Tăng AST	3,4%**	0,5%
HỆ HÔ HẤP		
Rối loạn hệ hô hấp	6,2%	5,5%
Viêm mũi	2,3%	1,1%

* Liều fenofibrat 150 mg

** Khác biệt rõ rệt so với giả dược

Hướng dẫn các xử trí ADR

Tạm ngừng dùng thuốc.

THÔNG BÁO NGAY CHO BÁC SĨ HOẶC DƯỢC SĨ NHỮNG PHẢN ỨNG CÓ HẠI GẶP PHẢI KHI SỬ DỤNG THUỐC

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Không có điều trị đặc hiệu cho quá liều fenofibrat. Nếu xảy ra quá liều, chỉ định chăm sóc hỗ trợ bao gồm theo dõi các dấu hiệu quan trọng và quan sát tình trạng lâm sàng. Nếu được chỉ định loại bỏ thuốc không được hấp thu bằng cách tiến hành gây nôn hoặc rửa dạ dày. Cần tuân thủ các biện pháp phòng ngừa thông thường để duy trì đường thở. Fenofibrat liên kết mạnh với protein huyết tương nên thẩm tách lọc máu không được xem xét.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm dược lý: Thuốc hạ lipid máu (nhóm fibrat).

Mã ATC: C10AB05

Cơ chế tác động

Acid fenofibric là chất có hoạt tính của fenofibrat. Tác dụng dược lý của acid fenofibric trên động vật và con người đã được nghiên cứu rộng rãi trên fenofibrat đường uống. Tác dụng điều chỉnh lipid của acid fenofibric ở người thông qua hoạt hóa Peroxisome Proliferator Activated Receptor type alpha (PPAR α). Thông qua hoạt hóa PPAR α , fenofibrat làm tăng thủy phân lipid và loại bỏ các tiểu phân giàu triglycerid gây xơ vữa ra khỏi huyết tương bằng cách kích hoạt lipoprotein lipase và giảm sản xuất apoprotein CIII (một chất ức chế hoạt động lipoprotein lipase). Kết quả là sự giảm triglycerid tạo ra sự thay đổi kích

thước và thành phần của LDL từ các hạt nhỏ, dày đặc (được cho là gây xơ vữa do chúng dễ bị oxy hóa), đến các hạt nổi lớn. Những hạt lớn hơn này có ái lực lớn hơn với các thụ thể cholesterol và bị dị hóa nhanh chóng. Sự hoạt hoá PPAR α cũng làm tăng tổng hợp apolipoprotein AI, AII và HDL cholesterol.

Dược lực học

Tăng cholesterol toàn phần, tăng LDL-C và apo B, và giảm HDL-C và phức hợp vận chuyển của nó, giảm Apo AI và Apo AII, là những yếu tố nguy cơ đối với xơ vữa động mạch. Các điều tra dịch tễ học cho thấy tỷ lệ mắc và tử vong do tim mạch thay đổi trực tiếp với mức cholesterol toàn phần, LDL-C và chất béo trung tính, và tỷ lệ nghịch với mức HDL-C. Các tác động độc lập của sự tăng HDL-C hoặc giảm triglycerid (TG) đối với nguy cơ mắc và tử vong do tim mạch chưa được xác định. Acid fenofibric, là chất chuyển hóa có hoạt tính của fenofibrat, làm giảm cholesterol toàn phần, LDL-cholesterol, apolipoprotein B, triglycerid toàn phần và triglycerid giàu lipoprotein (VLDL), và làm tăng HDL-cholesterol, apolipoprotein apo AI, apo AII ở bệnh nhân được điều trị.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Fenofibrat là một tiền chất của acid fenofibric có hoạt tính. Fenofibrat được chuyển hóa bằng cách thủy phân ester trong cơ thể tạo thành acid fenofibric, là thành phần hoạt tính có thể định lượng được trong tuần hoàn. Trong một nghiên cứu sinh khả dụng của viên nang fenofibrat 200 mg, sau khi dùng liều duy nhất, nồng độ trong huyết tương (AUC) của fenofibrat khoảng 40 $\mu\text{g/mL}$ và nồng độ chất chuyển hóa acid fenofibric là 204 $\mu\text{g/mL}$. Trong cùng một nghiên cứu, thời gian bán thải là 0,91 giờ đối với hợp chất gốc fenofibrat và 16,76 giờ đối với chất chuyển hóa acid fenofibric.

Hấp thu:

Không thể xác định được sinh khả dụng tuyệt đối của fenofibrat. Fenofibrat được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa. Sau khi dùng đường uống ở những người tình nguyện khỏe mạnh, khoảng 60% liều đơn fenofibrat có nhãn phóng xạ xuất hiện trong nước tiểu, chủ yếu dưới dạng acid fenofibric và chất liên hợp glucuronat của nó, khoảng 25% được thải trừ qua phân. Nồng độ đỉnh của acid fenofibric trong huyết tương đạt được khoảng 5 giờ sau khi uống.

Sự hấp thu thuốc tăng lên khi dùng cùng thức ăn. Sự hấp thu fenofibrat tăng lên khoảng 58% và 25% khi chế độ ăn nhiều chất béo và ít chất béo so với dùng thuốc khi đói.

Trong nghiên cứu sinh khả dụng đơn liều và đa liều với viên nang fenofibrat 200 mg, mức độ hấp thu (AUC) của acid fenofibric, chất chuyển hóa chính của fenofibrat, lớn hơn 42% ở trạng thái ổn định so với khi dùng đơn liều. Tỷ lệ hấp thu (C_{max}) của acid fenofibric sau khi dùng đa liều cao hơn 73% so với khi dùng đơn liều.

Phân bố

Sau khi dùng nhiều liều fenofibrat, nồng độ acid fenofibric đạt được trạng thái ổn định sau 5 ngày. Nồng độ acid fenofibric đạt trạng thái ổn định cao hơn một chút so với khi dùng thuốc một liều duy nhất. Tỷ lệ liên kết với protein huyết tương là 99% ở người bình thường cũng như người tăng lipid máu.

Chuyển hóa:

Sau khi uống, fenofibrat bị esterase thủy phân nhanh tạo thành chất chuyển hóa có hoạt tính là acid fenofibric, nồng độ fenofibrat trong máu ở dạng không bị biến đổi thấp hơn so với acid fenofibric ở tất cả các đơn liều và đa liều.

Acid fenofibric chủ yếu liên hợp với acid glucuronic và sau đó được bài tiết qua nước tiểu. Một lượng nhỏ acid fenofibric bị khử ở gốc carbonyl thành chất chuyển hóa benzhydrol, chất này sẽ liên hợp với acid glucuronic và sau đó được bài tiết ra ngoài qua nước tiểu.

Dữ liệu về chuyển hóa *in vivo* và *in vitro* cho thấy fenofibrat và acid fenofibric đều không trải qua quá trình chuyển hóa oxy hóa (như cytochrom P450) đáng kể.

Thải trừ

Sau khi hấp thu, fenofibrat chủ yếu được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng các chất chuyển hóa, chủ yếu là acid fenofibric và acid fenofibric glucuronid. Sau khi dùng fenofibrat được đánh dấu phóng xạ, khoảng 60% liều dùng xuất hiện trong nước tiểu và 25% được đào thải qua phân. Thời gian bán thải của acid fenofibrat khoảng 20 giờ, điều này cho phép dùng thuốc ngày một lần.

Dược động học trên nhóm bệnh nhân đặc biệt

Người già: Trên người tình nguyện từ 77 đến 87 tuổi, độ thanh thải qua đường uống của acid fenofibric sau khi uống liều đơn fenofibrat là 1,2 L/h, trong khi ở người trưởng thành trẻ tuổi là 1,1 L/h. Điều này cho thấy có thể dùng liều như liều dùng ở người trưởng thành cho người già có chức năng thận bình thường mà không làm tăng tích lũy thuốc hoặc các chất chuyển hóa.

Trẻ em: Dược động học của fenofibrat chưa được nghiên cứu trên nhóm bệnh nhân này.

Giới tính: Dược động học không có sự khác biệt giữa hai giới nam và nữ.

Chủng tộc: Ảnh hưởng của chủng tộc lên dược động học của fenofibrat chưa được nghiên cứu, tuy nhiên fenofibrat không được chuyển hóa bởi các enzym đã biết là biểu hiện sự khác biệt giữa các chủng tộc.

Suy thận: Dược động học của acid fenofibric đã được kiểm tra ở bệnh nhân suy thận nhẹ, trung bình và nặng. Bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin $\text{ClCr} \leq 30 \text{ mL/phút}$) có mức độ phơi nhiễm acid fenofibric tăng gấp 2,7 lần và tăng tích lũy acid fenofibric khi dùng thuốc kéo dài so với người khỏe mạnh. Bệnh nhân suy thận nhẹ ($\text{ClCr} 50-80 \text{ mL/phút}$) đến trung bình ($\text{ClCr} 30-50 \text{ mL/phút}$) có mức phơi nhiễm tương tự nhưng thời gian bán thải của acid fenofibric tăng lên so với người khỏe mạnh. Vì vậy, tránh dùng fenofibrat cho bệnh nhân suy thận nặng và cần giảm liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình.

Suy gan: Chưa có nghiên cứu dược động học nào được thực hiện trên bệnh nhân suy gan.

QUI CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 3 vỉ x 10 viên.

BẢO QUẢN: Nhiệt độ không quá 30°C.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN: TCCS

NHÀ SẢN XUẤT: CÔNG TY TNHH DƯỢC PHẨM BV PHARMA

Địa chỉ: Số 18 đường Lê Thị Sọc, Ấp 2A, Xã Tân Thạnh Tây, Huyện Củ Chi, TP.HCM, Việt Nam.

