

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx - Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

1. Tên thuốc: OCEZETI

2. Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc:

“Đề xa tầm tay của trẻ em”

“Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng”

“Thông báo cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc”

3. Thành phần công thức thuốc: Mỗi viên nén phân tán chứa:

Thành phần dược chất	Hàm lượng
Ezetimib	10 mg
Tá dược vừa đủ	1 viên

Thành phần tá dược: Lactose, mannitol, copovidon, colloidal silicon dioxid, aspartam, vanilin, croscarmellose natri, crospovidon, natri starch glycolat, glyceryl behenat.

4. Dạng bào chế: Viên nén phân tán (Viên nén phân tán hình trụ, màu trắng, mặt viên nhẵn, thành cạnh viên lảnh lặn).

5. Chỉ định:

Tăng cholesterol máu nguyên phát: Thuốc dùng một mình hay kết hợp với các chất ức chế HMG-CoA reductase được chỉ định bổ trợ cho liệu pháp ăn uống để giảm nồng độ cholesterol toàn phần và cholesterol LDL, apolipoprotein B (apo B) và triglycerid và để làm tăng HDL-c trong huyết tương ở người bệnh tăng cholesterol máu nguyên phát và rối loạn lipid huyết hỗn hợp.

Tăng cholesterol máu đồng hợp tử có tính gia đình (HoFH): Thuốc kết hợp với các chất ức chế HMG-CoA reductase để giảm nồng độ cholesterol toàn phần và cholesterol LDL huyết tương ở người bệnh HoFH.

Giảm nguy cơ biến cố tim mạch: Ezetimib được chỉ định để giảm nguy cơ biến cố tim mạch ở bệnh nhân mắc bệnh tim mạch vành (CHD) và tiền sử hội chứng mạch vành cấp tính (ACS) khi được phối hợp với sử dụng liệu pháp statin hoặc bắt đầu sử dụng đồng thời với statin.

6. Cách dùng và liều dùng:

Phân tán viên thuốc trong lượng nước thích hợp (từ 10-30 ml), khuấy đều rồi uống sau khi pha. Có thể được dùng bất cứ lúc nào trong ngày, có hoặc không có thức ăn.

Bệnh nhân nên có chế độ ăn kiêng giảm lipid thích hợp và nên tiếp tục chế độ ăn kiêng này trong quá trình điều trị bằng ezetimib.

Liều khuyến cáo hàng ngày ở người lớn: Uống ezetimib 10 mg/ngày.

Khi ezetimib khi phối hợp statin: Nên đọc kỹ hướng dẫn về liều dùng cho statin cho từng trường hợp cụ thể.

Giảm nguy cơ biến cố tim mạch: Ezetimib 10 mg có thể được dùng phối hợp với statin.

Phối hợp với nhựa gắn acid mật: Uống ezetimib trước hơn 2 giờ hoặc sau 4 giờ, sau khi dùng nhựa gắn acid mật.

Người cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân cao tuổi.

Trẻ em dưới 17 tuổi: Sự an toàn và hiệu quả của ezetimib ở trẻ em dưới 17 tuổi chưa được thiết lập.

Suy gan: Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ (Chỉ số Child-Pugh từ 5 đến 6).

Bệnh nhân suy gan vừa (Chỉ số Child-Pugh từ 7 đến 9) hoặc rối loạn chức năng gan nặng (Chỉ số Child-Pugh > 9): Không sử dụng thuốc.

Suy thận: Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận.

7. Chống chỉ định:

Quá mẫn với hoạt chất hay bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Ezetimib khi dùng cùng với thuốc nhóm statin, cần đọc kỹ hướng dẫn sử dụng từng thuốc.

Điều trị bằng ezetimib phối hợp với thuốc nhóm statin bị chống chỉ định cho phụ nữ có thai và cho con bú.

Ezetimib phối hợp với thuốc nhóm statin chống chỉ định ở những bệnh nhân mắc bệnh gan đang hoạt động hoặc transaminase huyết thanh tăng cao kéo dài không giải thích được.

8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Trước và trong khi điều trị, nên kết hợp kiểm soát cholesterol máu bằng các biện pháp như chế độ ăn, giảm cân, tập thể dục và điều trị các bệnh có thể là nguyên nhân của tăng lipid.

Khi ezetimib được dùng cùng với statin, cần đọc kỹ hướng dẫn của từng thuốc phối hợp.

Enzym gan:

Trong các thử nghiệm phối hợp có kiểm soát ở những bệnh nhân dùng ezetimib với statin, đã tăng mức độ transaminase liên tiếp (≥ 3 lần giới hạn trên của [ULN] bình thường). 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 nghị của statin.

Cơ xương:

Theo kinh nghiệm sau sử dụng với ezetimib, các trường hợp bệnh cơ và tiêu cơ vân đã được báo cáo. Hầu hết các bệnh nhân bị tiêu cơ vân đều dùng statin đồng thời với ezetimib. Tuy nhiên, tiêu cơ vân đã được báo cáo rất hiếm khi sử dụng đơn trị liệu bằng ezetimib và rất hiếm khi phối hợp ezetimib vào các thuốc khác được biết là có liên quan đến tăng nguy cơ tiêu cơ vân. Nếu bệnh cơ có nghi ngờ dựa trên các triệu chứng cơ hoặc nồng độ creatine phosphokinase (CPK) tăng hơn 10 lần so với ULN, Cần dừng sử dụng ngay lập tức ezetimib, hay bất kỳ statin nào và bất kỳ tác nhân nào khác mà bệnh nhân đang dùng đồng thời phải ngừng ngay lập tức. Tất cả bệnh nhân bắt đầu điều trị bằng ezetimib nên được thông báo về nguy cơ bệnh cơ và được báo cáo kịp thời về bất kỳ cơn đau cơ, đau hoặc yếu cơ nào không giải thích được.

Suy gan:

Do những tác động chưa biết của việc tăng phơi nhiễm với ezetimib ở bệnh nhân suy gan trung bình hoặc nặng, ezetimib không được khuyến cáo sử dụng.

Bệnh nhân trẻ em:

Hiệu quả và an toàn của ezetimib ở bệnh nhân từ 6 đến 10 tuổi bị tăng cholesterol máu gia đình dị hợp tử hoặc không gia đình đã được đánh giá trong một thử nghiệm lâm sàng kiểm soát giả được 12 tuần. Tác dụng của ezetimib trong thời gian điều trị trên 12 tuần chưa được nghiên cứu ở nhóm tuổi này.

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

Hiệu quả và an toàn của ezetimib phối 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 kiểm soát ở trẻ trai vị thành niên (giai đoạn Tanner II trở lên) và ở trẻ gái ít nhất một tuổi - Mararche. Trong nghiên cứu có kiểm soát hạn chế này, nhìn chung không có tác động có thể phát hiện được đối với sự tăng trưởng hoặc trưởng thành tình dục ở trẻ trai hay trẻ gái vị thành niên, hoặc bất kỳ ảnh hưởng nào đến chiều dài chu kỳ kinh nguyệt ở trẻ gái. Tuy nhiên, ảnh hưởng của ezetimib trong thời gian điều trị lớn hơn 33 tuần đối với sự tăng trưởng và trưởng thành tình dục chưa được nghiên cứu.

Sự an toàn và hiệu quả của ezetimib phối hợp với liều simvastatin trên 40 mg mỗi ngày chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân trẻ em từ 10 đến 17 tuổi.

Sự an toàn và hiệu quả lâu dài của ezetimib ở bệnh nhân dưới 17 tuổi chưa được nghiên cứu.

Fibrat:

Sự an toàn và hiệu quả của ezetimib dùng với fibrat chưa được thiết lập.

Nếu nghi ngờ sỏi túi mật ở một bệnh nhân dùng ezetimib và fenofibrat, nên kiểm tra túi mật và ngừng điều trị này.

Ciclosporin:

Cần thận trọng khi bắt đầu sử dụng ezetimib trong phối hợp ciclosporin. Nồng độ ciclosporin nên được theo dõi ở những bệnh nhân dùng ezetimib và ciclosporin.

Thuốc chống đông máu:

Nếu ezetimib sử dụng phối hợp warfarin, một thuốc chống đông máu coumarin khác, hoặc fluindion, chỉ số (INR) cần được theo dõi.

Tá dược:

Thuốc có chứa lactose, thận trọng với bệnh nhân mắc các rối loạn di truyền hiếm gặp về dung nạp galactose, chứng thiếu hụt *lactase Lapp* hoặc rối loạn hấp thu glucose- galactose không nên dùng thuốc này.

9. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Ezetimib được dùng cùng với thuốc nhóm statin, cần đọc kỹ hướng dẫn sử dụng từng thuốc.

- Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai:

Ezetimib chỉ nên được dùng cho phụ nữ có thai nếu thực sự cần thiết. Không 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 đã 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, sinh hoặc phát triển sau sinh.

- Sử dụng thuốc cho phụ nữ đang cho con bú:

Ezetimib không nên được sử dụng trong thời kỳ cho con bú. Các nghiên cứu trên chuột đã chỉ ra rằng ezetimib được tiết vào sữa mẹ. Không biết các dữ liệu liên quan nếu ezetimib được tiết vào sữa mẹ.

- Khả năng sinh sản

Không có dữ liệu thử nghiệm lâm sàng về tác dụng của ezetimib đối với khả năng sinh sản của con người. Ezetimib không có ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của chuột đực hoặc chuột cái.

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

Không có nghiên cứu về ảnh hưởng đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc đã được thực hiện. Tuy nhiên, khi lái xe hoặc vận hành máy móc, cần thận trọng với tác dụng không mong muốn như chóng mặt đã được báo cáo. (Xem mục tác dụng không mong muốn).

11. Tương tác với thuốc khác, các dạng tương tác khác:

Thuốc kháng acid:

Sử dụng thuốc kháng acid đồng thời làm giảm tốc độ hấp thu của ezetimib nhưng không ảnh hưởng đến sinh khả dụng của ezetimib.

Cholestyramin:

Sử dụng cholestyramin đồng thời làm giảm diện tích trung bình dưới đường cong (AUC) của tổng số ezetimib (ezetimib + ezetimie glucuronid) khoảng 55 %. Mức độ giảm thêm cholesterol lipoprotein mật độ thấp (LDL-C) do phối hợp ezetimib trong liệu pháp cholestyramin có thể giảm do tương tác này.

Fibrat:

Ở những bệnh nhân dùng fenofibrat và ezetimib, các bác sỹ cần lưu ý về nguy cơ có thể mắc bệnh sỏi đường mật và bệnh túi mật. Nếu nghi ngờ sỏi túi mật ở một bệnh nhân dùng ezetimib và fenofibrat, cần kiểm tra túi mật được và nên ngừng điều trị này.

Sử dụng đồng thời fenofibrat hoặc gemfibrozil tăng nhẹ tổng nồng độ ezetimib (tương ứng khoảng 1,5 và 1,7 lần).

Sử dụng đồng thời của ezetimib với các fibrat khác chưa được nghiên cứu.

Fibrat có thể làm tăng bài tiết cholesterol vào mật, dẫn đến sỏi đường mật. Trong các nghiên cứu trên động vật, ezetimib đôi khi làm tăng cholesterol trong mật túi mật, nhưng không phải ở tất cả các loài.

Statin:

Không thấy tương tác dược động học có ý nghĩa lâm sàng khi ezetimib được dùng chung với atorvastatin, simvastatin, pravastatin, lovastatin, fluvastatin hoặc rosuvastatin.

Ciclosporin:

Trong một nghiên cứu trên 8 bệnh nhân ghép thận sau thận với độ thanh thải creatinin > 50 ml/phút với liều ciclosporin ổn định, một liều ezetimib 10 mg duy nhất dẫn đến tăng gấp 3,4 lần (trong khoảng 2,3 đến 7,9 lần) AUC trung bình cho tổng số ezetimib so với người đối chứng khỏe mạnh chỉ uống ezetimib.

Trong một nghiên cứu khác, một bệnh nhân ghép thận bị suy thận nặng đang sử dụng ciclosporin và nhiều loại thuốc khác, đã chứng minh sự phơi nhiễm nhiều hơn gấp 12 lần với tổng số ezetimib khi dùng đồng thời so với chỉ dùng ezetimib.

Trong một nghiên cứu chéo hai giai đoạn ở 12 đối tượng khỏe mạnh, sử dụng 20 mg ezetimib hàng ngày trong 8 ngày với một liều ciclosporin 100 mg duy nhất vào ngày 7 dẫn đến tăng ciclosporin AUC trung bình 15 % so với một liều ciclosporin đơn 100 mg.

Cần thận trọng khi bắt đầu dùng ezetimib trong phối hợp ciclosporin. Nồng độ ciclosporin nên được theo dõi ở những bệnh nhân dùng ezetimib và ciclosporin.

Thuốc chống đông máu:

Sử dụng đồng thời ezetimib (10 mg mỗi ngày một lần) không có ảnh hưởng đáng kể đến khả dụng sinh học của thời gian warfarin và prothrombin trong một nghiên cứu trên 12 con đực trưởng thành khỏe mạnh. Tuy nhiên, đã có báo cáo sau sử dụng về tăng chỉ số (INR) ở những bệnh nhân có ezetimib được thêm vào warfarin hoặc fluindion. Nếu ezetimib được phối hợp warfarin, một loại thuốc chống đông máu coumarin khác, hoặc fluindion, chỉ số (INR) cần được theo dõi.

Trẻ em:

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

12. Tác dụng không mong muốn của thuốc (ADR):

Tác dụng không mong muốn của thuốc khi dùng độc lập ezetimib

Cơ quan	Tần xuất	Tác dụng không mong muốn
Xét nghiệm	Ít gặp, $1/1000 < ADR < 1/100$	ALT và / hoặc AST tăng CPK máu tăng Gamma-glutamyltransferase tăng. Chức năng gan bất thường
Hô hấp	Ít gặp, $1/1000 < ADR < 1/100$	Ho
Tiêu hóa	Thường gặp, $1/100 \leq ADR < 1/10$ Ít gặp, $1/1000 < ADR < 1/100$	Đau bụng, tiêu chảy, đầy hơi Khó tiêu, trào ngược dạ dày thực quản, buồn nôn
Cơ xương, mô liên kết	Ít gặp, $1/1000 < ADR < 1/100$	Đau khớp, co cơ bắp, đau cổ
Chuyển hóa	Ít gặp, $1/1000 < ADR < 1/100$	Giảm sự thèm ăn
Mạch máu	Ít gặp, $1/1000 < ADR < 1/100$	Nóng bừng, tăng huyết áp
Toàn thân	Thường gặp, $1/100 \leq ADR < 1/10$ Ít gặp, $1/1000 < ADR < 1/100$	Mệt mỏi Đau ngực, đau toàn thân

Tác dụng không mong muốn của thuốc khi dùng ezetimib phối hợp với statin

Cơ quan	Tần xuất	Tác dụng không mong muốn
Xét nghiệm	Thường gặp, $1/100 \leq ADR < 1/10$	ALT và / hoặc AST tăng
Hệ thần kinh	Thường gặp, $1/100 \leq ADR < 1/10$ Ít gặp, $1/1000 < ADR < 1/100$	Đau đầu Dị cảm
Da và mô dưới da	Ít gặp, $1/1000 < ADR < 1/100$	Ngứa, phát ban, nổi mề đay
Tiêu hóa	Ít gặp, $1/1000 < ADR < 1/100$	Khô miệng, viêm dạ dày
Cơ xương, mô liên kết	Thường gặp, $1/100 \leq ADR < 1/10$ Ít gặp, $1/1000 < ADR < 1/100$	Đau cơ Đau lưng, yếu cơ bắp, đau ở tứ chi
Toàn thân	Ít gặp, $1/1000 < ADR < 1/100$	Suy nhược, phù ngoại biên

- Hướng dẫn cách xử trí ADR:

Ngừng sử dụng thuốc khi gặp các tác dụng không mong muốn trên, hỏi ý kiến của bác sỹ hay dược sỹ và đến trung tâm y tế gần nhất.

13. Quá liều và xử trí:

Trong các nghiên cứu lâm sàng, sử dụng ezetimib 50 mg/ngày cho 15 đối tượng khỏe mạnh trong tối đa 14 ngày, hoặc 40 mg/ngày cho 18 bệnh nhân bị tăng cholesterol máu nguyên phát trong tối đa 56 ngày, thường được dung nạp tốt. Ở động vật, không thấy độc tính sau khi uống một liều 5000 mg/kg ezetimib ở chuột và chuột và 3000 mg/kg ở chó.

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

14. Đặc tính dược lực học:

Mã ATC: C10AX09

Ezetimib ức chế hấp thu cholesterol từ ruột. Ezetimib có tác dụng khi dùng đường uống và có cơ chế tác dụng khác với những thuốc giảm cholesterol của các nhóm khác (như các statin, các thuốc ức chế tiết acid mật [resin], các dẫn xuất acid fibric, và các stanol có nguồn gốc thực vật), chịu trách nhiệm hấp thu cholesterol và phytosterol từ ruột.

Ezetimib khu trú tại bờ bàn chải thành 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 hai cơ chế riêng biệt này bổ sung cho nhau cùng làm giảm cholesterol.

Một loạt nghiên cứu tiền lâm sàng đã được tiến hành để xác định sự ức chế hấp thu cholesterol chọn lọc của ezetimib. Ezetimib ức chế hấp thu [^{14}C]-cholesterol mà không ảnh hưởng tới hấp thu triglycerid, các acid béo, acid mật, progesterone, ethinylestradiol, hoặc các vitamin A và D tan trong mỡ.

15. Đặc tính dược động học:

Hấp thu

Sau khi uống, ezetimib được hấp thu nhanh và liên hợp mạnh thành chất có tác dụng dược học phenolic glucuronid (ezetimib-glucuronid). Nồng độ huyết tương tối đa trung bình (C_{max}) xuất hiện khoảng 1 đến 2 giờ đối với ezetimib-glucuronid và 4 đến 12 giờ đối với ezetimib.

Dùng cùng thức ăn (bữa ăn nhiều chất béo hoặc không chất béo) không ảnh hưởng tới sinh khả dụng đường uống của ezetimib khi dùng viên ezetimib 10mg.

Phân bố

Ezetimib và ezetimib-glucuronid liên kết với protein huyết tương người tương ứng 99,7 % và 88 đến 92 %.

Chuyển hóa

Ezetimib được chuyển hóa cơ bản ở ruột non và gan nhờ liên hợp với glucuronid (phản ứng giai đoạn II) và sau đó bài tiết qua mật. Đã thấy chuyển hóa oxy hóa tối thiểu (phản ứng giai đoạn I) ở tất cả các loài nghiên cứu. Ezetimib và ezetimib-glucuronid là thành phần chuyển hóa chính của thuốc xác định được trong huyết tương, chiếm tương ứng khoảng 10 đến 20 % và 80 đến 90 % tổng số thuốc trong huyết tương. Ezetimib và ezetimib-glucuronid được đào thải khỏi huyết tương chậm với dấu hiệu tái sử dụng đáng kể ở ruột gan.

Thời gian bán thải của ezetimib và ezetimib-glucuronid khoảng 22 giờ.

Thải trừ

Ở người, sau khi uống ^{14}C -ezetimib (20 mg), ezetimib toàn phần chiếm khoảng 93 % tổng hoạt chất đánh dấu phóng xạ trong huyết tương. Đã tìm thấy tương ứng 78 % và 11 % hoạt chất đánh dấu phóng xạ trong phân và nước tiểu thu được trong 10 ngày. Sau 48 giờ, không thấy hoạt chất đánh dấu phóng xạ trong huyết tương.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt

Bệnh nhân cao tuổi:

Nồng độ huyết tương của ezetimib toàn phần ở người cao tuổi (≥ 65 tuổi) cao hơn khoảng 2 lần so với người trẻ tuổi (18 đến 45 tuổi). Giảm LDL-C và dữ liệu an toàn ở người cao tuổi là tương đương người trẻ tuổi dùng ezetimib.

Suy gan:

Sau một liều duy nhất 10 mg ezetimib, diện tích dưới đường cong (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 đa liều, kéo dài 14 ngày (10 mg mỗi ngày) ở những bệnh nhân suy gan vừa (điểm Child-Pugh từ 7 đến 9), AUC trung bình của tổng lượng ezetimib tăng khoảng 4 lần vào ngày 1 và ngày 14 so với người khỏe mạnh. Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ. Không nên dùng ezetimib cho những bệnh nhân suy gan vừa đến nặng (điểm Child-Pugh >9), do chưa biết ảnh hưởng của tăng nồng độ ezetimib toàn thân ở những bệnh nhân này.

Suy thận:

Sau một liều duy nhất 10 mg ezetimib ở những bệnh nhân suy thận nặng ($n=8$; trung bình $Cl_{Cr} \leq 30$ mL/phút/1,73m²), AUC trung bình của ezetimib toàn phần tăng khoảng 1,5 lần so với người khỏe mạnh ($n=9$).

Một bệnh nhân trong nghiên cứu này (sau ghép thận và dùng nhiều thuốc, kể cả cyclosporin) có nồng độ toàn thân của ezetimib toàn phần cao gấp 12 lần.

16. Qui cách đóng gói:

Hộp 2 túi x 5 vỉ (nhôm-PVC) x 10 viên.

Hộp 1 túi x 5 vỉ (nhôm-nhôm) x 10 viên.

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

- **Điều kiện bảo quản:** Nơi khô, nhiệt độ dưới 30°C.

- **Hạn dùng:** 24 tháng tính từ ngày sản xuất.

- **Tiêu chuẩn chất lượng:** TCCS.

18. Tên và địa chỉ cơ sở sản xuất:

CÔNG TY CỔ PHẦN HÓA DƯỢC VIỆT NAM

Địa chỉ: Số 192 phố Đức Giang, Phường Thượng Thanh, Quận Long Biên, TP. Hà Nội

Số điện thoại: 024.36557842/ 024.22431603 Số fax: 024.36557831.