

R_x

SOLLEZEM

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

THÀNH PHẦN

Thành phần hoạt chất:

Mỗi viên nén phân tán trong miệng **SOLLEZEM** có chứa:

Ezetimib..... 10 mg

Thành phần tá dược: Prosolv ODT G2, natri lauryl sulfat, aspartam, bột hương đào, colloidal silicon dioxide, magnesi stearat.

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén phân tán trong miệng.

Mô tả sản phẩm: Viên nén hình tròn, màu trắng, hai mặt phẳng, trơn.

CHỈ ĐỊNH

Tăng cholesterol máu nguyên phát

Ezetimib kết hợp với một thuốc ức chế men khử HMG-CoA (statin) hoặc dùng một mình, được chỉ định như điều trị hỗ trợ chế độ ăn kiêng để giảm lượng cholesterol toàn phần, cholesterol lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL-C), apolipoprotein B (Apo B), triglyceride (TG), và cholesterol lipoprotein tỷ trọng không cao (non-HDL-C), và để tăng cholesterol lipoprotein tỷ trọng cao (HDL-C) ở những bệnh nhân tăng cholesterol nguyên phát (dị hợp tử có tính chất gia đình và không có tính chất gia đình) là người lớn hoặc thanh thiếu niên (10 đến 17 tuổi).

Ezetimib kết hợp với fenofibrat được chỉ định như điều trị hỗ trợ chế độ ăn kiêng để giảm lượng cholesterol toàn phần, LDL-C, Apo B và non-HDL-C ở những bệnh nhân người lớn tăng lipid máu kết hợp.

Phòng ngừa bệnh tim mạch

Ezetimib khi sử dụng với statin được chỉ định để làm giảm nguy cơ các biến cố tim mạch (tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim không tử vong, đột quỵ không tử vong, nhập viện do đau thắt ngực không ổn định, hoặc cần tái thông mạch máu) ở những bệnh nhân mắc bệnh động mạch vành (CHD).

Tăng cholesterol máu có tính gia đình đồng hợp tử (HoFH)

Ezetimib kết hợp với một statin được chỉ định để giảm lượng cholesterol toàn phần và LDL-C ở những bệnh nhân HoFH là người lớn hoặc thanh thiếu niên (10 đến 17 tuổi). Bệnh nhân cũng có thể kết hợp thêm các phương pháp hỗ trợ khác (như lọc bỏ LDL).

Tăng sitosterol máu đồng hợp tử (Phytosterol máu)

Ezetimib được chỉ định để giảm lượng sitosterol và campesterol ở những bệnh nhân tăng sitosterol máu có tính gia đình đồng hợp tử.

LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Liều dùng

Bệnh nhân nên có chế độ ăn kiêng lipid hợp lý và nên duy trì chế độ ăn kiêng trong thời gian điều trị với ezetimib.

Sử dụng ở bệnh nhân tăng cholesterol máu nguyên phát

Liều đề nghị ezetimib là 10 mg mỗi ngày, uống một mình hoặc cùng với statin, hoặc cùng với fenofibrat. Có thể uống ezetimib vào bất kỳ thời gian nào trong ngày, cùng hoặc không cùng thức ăn.

Sử dụng ở bệnh nhân có bệnh mạch vành

Liệu pháp kết hợp với statin

Để làm giảm hơn nữa biến cố tim mạch ở những bệnh nhân bị bệnh mạch vành, ezetimib 10 mg có thể kết hợp với statin với lợi ích tim mạch đã được chứng minh.

Sử dụng ở bệnh nhân suy thận/bệnh thận mạn tính

Đơn trị liệu

Không cần điều chỉnh liều ezetimib ở bệnh nhân suy thận (Xem Đặc tính dược động học).

Kết hợp với simvastatin

Không cần chỉnh liều ezetimib hoặc simvastatin ở những bệnh nhân suy thận nhẹ (GFR ước tính ≥ 60 mL/phút/1,73 m²). Ở những bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính và độ lọc cầu thận ước tính < 60 mL/phút/1,73 m², liều ezetimib là 10mg và simvastatin là 20 mg x 1 lần/ngày, uống vào buổi tối. Nên theo dõi chặt chẽ những bệnh nhân này nếu dùng liều simvastatin cao hơn (Xem Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Đặc tính dược động học).

Sử dụng ở người cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân cao tuổi (Xem Đặc tính dược động học).

Sử dụng ở trẻ em

Trẻ em và thanh thiếu niên ≥ 6 tuổi: Không cần điều chỉnh liều (Xem Đặc tính dược động học).

Trẻ em < 6 tuổi: không nên dùng ezetimib.

Suy gan

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ (điểm Child-Pugh 5 đến 6). Không nên dùng ezetimib cho bệnh nhân suy gan trung bình (điểm Child-Pugh 7 đến 9) hoặc suy gan nặng (điểm Child-Pugh > 9) (Xem Đặc tính dược động học).

Kết hợp với thuốc hấp thụ acid mật

Nên uống ezetimib hoặc trước ≥ 2 giờ hoặc sau ≥ 4 giờ khi dùng thuốc hấp thụ acid mật.

Cách dùng

Dùng đường uống.

Đặt thuốc trên lưỡi, viên thuốc sẽ thấm nước bọt và rã ngay tại miệng, nuốt hoặc uống với một ít nước nếu cần.

Có thể uống ezetimib vào bất kỳ thời gian nào trong ngày, cùng hoặc không cùng thức ăn.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kỳ tá dược nào của thuốc

Xin tham khảo thông tin kê toa mỗi sản phẩm khi dùng ezetimib kết hợp với statin hoặc với fenofibrat.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Xin tham khảo thông tin kê toa mỗi sản phẩm khi dùng ezetimib kết hợp với statin hoặc với fenofibrat.

Men gan

Trong những thử nghiệm có kiểm soát ở những bệnh nhân dùng ezetimib với một statin, đã thấy tăng liên tục transaminase (≥ 3 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN)). Khi kết hợp ezetimib với một statin, nên đánh giá chức năng gan khi bắt đầu điều trị và tuân theo những khuyến cáo của statin (Xem tác dụng không mong muốn).

Cơ xương khớp

Trong những thử nghiệm lâm sàng, bệnh cơ hoặc tiêu cơ vân liên quan đến ezetimib không nhiều hơn so với nhóm chứng tương ứng (placebo hoặc một mình statin). Tuy nhiên, đã biết bệnh cơ và tiêu cơ vân là phản ứng không mong muốn của statin và các thuốc giảm lipid khác. Trong các thử nghiệm lâm sàng, tỷ lệ CPK > 10 lần ULN là 0,2% khi dùng ezetimib so với 0,1% khi dùng placebo và 0,1% khi dùng ezetimib kết hợp với statin so với 0,4% khi dùng statin đơn trị.

Sau khi lưu hành ezetimib, đã có báo cáo bệnh cơ và tiêu cơ vân không rõ nguyên nhân. Đa phần bệnh nhân xuất hiện tiêu cơ vân đã dùng một statin trước khi bắt đầu dùng ezetimib. Tuy nhiên, rất hiếm báo cáo tiêu cơ vân khi đơn trị ezetimib và rất hiếm báo cáo khi bổ sung ezetimib với các thuốc đã biết làm tăng nguy cơ tiêu cơ vân. Tất cả bệnh nhân bắt đầu dùng ezetimib nên được thông báo về nguy cơ bệnh cơ và nên khuyên họ báo cáo ngay khi có bất kỳ bất thường nào như đau cơ, khó chịu hoặc yếu cơ. Nên ngừng ngay ezetimib và statin dùng kết hợp khi bệnh nhân được chẩn đoán hoặc nghi ngờ bệnh cơ. Chẩn đoán bệnh cơ khi có các triệu chứng như trên và nồng độ creatine phosphokinase (CPK) > 10 lần ULN.

Suy gan

Do chưa biết ảnh hưởng khi tăng nồng độ ezetimib ở bệnh nhân suy gan vừa và nặng nên không dùng ezetimib cho những bệnh nhân này (Xem Đặc tính dược động học).

Fibrat

Chưa nghiên cứu sử dụng kết hợp ezetimib với các fibrat khác ngoài fenofibrat. Do đó không nên dùng kết hợp ezetimib với các fibrat (ngoại trừ fenofibrat) (Xem Tương tác thuốc).

Fenofibrat

Nếu nghi ngờ bệnh sỏi mật ở bệnh nhân dùng ezetimib và fenofibrat thì nên kiểm tra túi mật và cân nhắc điều trị bằng thuốc hạ lipid thích hợp khác (Xem Tác dụng không mong muốn và thông tin kê toa của fenofibrat).

Cyclosporin

Nên thận trọng khi bắt đầu dùng ezetimib cho bệnh nhân đang dùng cyclosporin. Nên theo dõi nồng độ cyclosporin ở những bệnh nhân dùng ezetimib cùng cyclosporin (xem Tương tác thuốc).

Thuốc chống đông máu

Nên theo dõi tỷ số bình thường hóa quốc tế (INR) một cách hợp lý nếu bổ sung ezetimib vào quá trình điều trị warfarin, coumarin chống đông máu khác, hoặc fluindion (Xem Tương tác thuốc).

Sử dụng cho bệnh nhi

Đã đánh giá tính an toàn và hiệu quả của ezetimib ở những bệnh nhi 6 đến 10 tuổi tăng cholesterol máu dị hợp tử có tính chất gia đình và không có tính chất gia đình trong một nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát kéo dài 12 tuần. Tác dụng ngoại ý ở bệnh nhi dùng ezetimib là tương tự như người lớn dùng ezetimib. Trong nghiên cứu có kiểm soát này, không thấy ảnh hưởng đến sự tăng trưởng hoặc trưởng thành giới tính ở bệnh nhi trai hoặc gái. Tuy nhiên, ảnh hưởng đến sự tăng trưởng hoặc trưởng thành giới tính ở bệnh nhi khi dùng trị liệu trên 12 tuần vẫn chưa được nghiên cứu. (Xem Liều lượng, cách dùng và Tác dụng không mong muốn).

Đã đánh giá tính an toàn và hiệu quả của ezetimib kết hợp với simvastatin ở những bệnh nhân 10 đến 17 tuổi tăng cholesterol máu dị hợp tử có tính chất gia đình trong một nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát ở trẻ trai và trẻ gái có kinh ít nhất 1 năm. Tác dụng ngoại ý ở bệnh nhân thanh thiếu niên dùng ezetimib và simvastatin đến 40 mg/ngày là tương tự như người lớn dùng ezetimib và simvastatin. Trong nghiên cứu có kiểm soát này, không thấy ảnh hưởng đến sự tăng trưởng hoặc trưởng thành giới tính ở trẻ thanh thiếu niên trai hoặc gái, hoặc bất kỳ ảnh hưởng nào đến chu kỳ kinh nguyệt ở trẻ gái (Xem Liều lượng, cách dùng và Tác dụng không mong muốn). Chưa nghiên cứu ezetimib ở những bệnh nhân < 10 tuổi hoặc trẻ gái chưa dậy thì.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Chưa có dữ liệu lâm sàng về việc sử dụng thuốc trong thai kỳ. Những nghiên cứu ở động vật dùng ezetimib một mình không thấy ảnh hưởng bất lợi trực tiếp hoặc gián tiếp đến quá trình mang thai, sự phát triển của phôi/thai, quá trình sinh đẻ hoặc phát triển sau khi sinh. Tuy nhiên, nên thận trọng khi dùng thuốc cho phụ nữ mang thai.

Khi dùng ezetimib cùng với lovastatin, simvastatin, pravastatin hoặc atorvastatin, không thấy quái thai trong nghiên cứu phát triển phôi thai ở chuột cống mang thai. Ở thỏ mang thai, đã ghi nhận tỷ lệ thấp dị dạng xương.

Xin tham khảo thông tin kê toa của statin khi dùng ezetimib cùng với statin.

Phụ nữ cho con bú

Với những nghiên cứu trên chuột cống cho thấy ezetimib được tiết vào sữa. Chưa biết liệu ezetimib có được tiết vào sữa người mẹ hay không, do đó, không nên dùng ezetimib cho phụ nữ cho con bú trừ khi lợi ích vượt trội nguy cơ có thể xảy ra cho trẻ.

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

Chưa tiến hành nghiên cứu ảnh hưởng của thuốc đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, một vài ảnh hưởng bất lợi khi dùng ezetimib có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Đáp ứng với ezetimib khác nhau ở mỗi bệnh nhân (Xem Tác dụng không mong muốn).

TƯƠNG TÁC THUỐC

Trong các nghiên cứu tiền lâm sàng, đã chứng minh ezetimib không cảm ứng các men chuyển hóa thuốc cytochrom P450. Không thấy tương tác dược động học lâm sàng đáng kể giữa ezetimib và các thuốc được chuyển hóa bởi cytochrom P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9, và 3A4, hoặc N-acetyltransferase.

Ezetimib không ảnh hưởng đến dược động học của dapsone, dextromethorphan, digoxin, thuốc tránh thai đường uống (ethinyl estradiol và levonorgestrel), glipizide, tolbutamid, hoặc midazolam khi dùng kết hợp. Cimetidin, kết hợp với ezetimib, không ảnh hưởng đến sinh khả dụng của ezetimib.

Kháng acid

Sử dụng kết hợp thuốc kháng acid làm giảm tỷ lệ hấp thu ezetimib nhưng không ảnh hưởng đến sinh khả dụng của ezetimib. Tỷ lệ hấp thu giảm không có ý nghĩa lâm sàng.

Cholestyramin

Sử dụng đồng thời cholestyramin làm giảm khoảng 55% AUC trung bình của ezetimib toàn phần (ezetimib + ezetimib glucuronid). Giảm hơn nữa LDL-C do kết hợp ezetimib với cholestyramin có thể kém hiệu quả do tương tác này.

Cyclosporin

Trong một nghiên cứu ở 8 bệnh nhân sau ghép thận có mức thanh thải creatinin > 50 ml/phút và dùng liều cyclosporin ổn định, một liều duy nhất 10 mg ezetimib đã gây tăng 3,4 lần (từ 2,3 đến 7,9 lần) AUC trung bình của ezetimib toàn phần so với người khỏe mạnh trong một nghiên cứu đối chứng khác (n=17). Trong một nghiên cứu khác, một bệnh nhân ghép thận với suy thận nặng (thanh thải creatinin 13,2 mL/phút/1,73m²) đã dùng nhiều thuốc, kể cả cyclosporin, nồng độ của ezetimib toàn phần tăng 12 lần so với nhóm chứng. Trong một nghiên cứu chéo hai giai đoạn trên 12 người khỏe mạnh, uống mỗi ngày 20 mg ezetimib trong 8 ngày và một liều duy nhất 100 mg cyclosporin vào ngày thứ 7 đã gây tăng trung bình 15% AUC của cyclosporin (phạm vi từ giảm 10% đến tăng 51%) so với uống cyclosporin đơn độc liều duy nhất 100 mg (Xem Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Fibrat

Đã đánh giá an toàn và hiệu quả của ezetimib kết hợp fenofibrat trong một nghiên cứu lâm sàng (Xem Tác dụng không mong muốn); chưa nghiên cứu dùng ezetimib kết hợp với các fibrat khác. Các fibrat có thể gây tăng đào thải cholesterol vào mật, gây sỏi mật. Trong một nghiên cứu tiền lâm sàng trên chó, ezetimib làm tăng cholesterol trong túi mật. Tuy nhiên chưa rõ mối liên quan của phát hiện này trên người, không nên dùng ezetimib cùng các fibrat (ngoại trừ fenofibrat) cho đến khi nghiên cứu sử dụng trên bệnh nhân.

Fenofibrat

Trong một nghiên cứu dược động học, sử dụng đồng thời với fenofibrat làm tăng nồng độ ezetimib toàn phần khoảng 1,5 lần. Thay đổi này không có ý nghĩa lâm sàng.

Gemfibrozil

Trong một nghiên cứu dược động học, sử dụng đồng thời với gemfibrozil làm tăng nồng độ ezetimib toàn phần khoảng 1,7 lần. Thay đổi này không có ý nghĩa lâm sàng và cũng chưa có dữ liệu lâm sàng.

Statin

Không thấy tương tác dược động học đáng kể trên lâm sàng khi dùng ezetimib kết hợp với atorvastatin, simvastatin, pravastatin, lovastatin, fluvastatin, hoặc rosuvastatin.

Thuốc chống đông

Sử dụng kết hợp với ezetimib (10 mg uống một lần mỗi ngày) không ảnh hưởng đáng kể đến sinh khả dụng của warfarin và thời gian prothrombin trong một nghiên cứu trên 12 người đàn ông khỏe mạnh. Sau khi lưu hành thuốc, đã có báo cáo tăng tỷ số bình thường hóa quốc tế (INR-International Normalized Ratio) ở những bệnh nhân dùng ezetimib kết hợp với warfarin hoặc fluindion. Đa số những bệnh nhân này cũng dùng nhiều thuốc khác (Xem Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Nghiên cứu lâm sàng kéo dài đến 112 tuần với ezetimib 10 mg mỗi ngày dùng một mình (n=2396), hoặc với một statin (11=11308), hoặc với fenofibrat (n=185) cho thấy: nói chung ezetimib được dung nạp tốt, phản ứng bất lợi thường nhẹ và thoáng qua, nhìn chung tỷ lệ tác dụng phụ do ezetimib cũng tương tự như placebo, và tỷ lệ ngừng thuốc do tác dụng phụ là tương tự giữa ezetimib và placebo.

Những tác dụng phụ phổ biến ($\geq 1/100$, $< 1/10$) hoặc không phổ biến ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) liên quan đến thuốc sau đây được báo cáo ở bệnh nhân dùng ezetimib một mình (n=2.396) và với tỷ lệ cao hơn placebo (n=1.159), hoặc ở bệnh nhân dùng ezetimib kết hợp với statin (n=11.308), với tỷ lệ cao hơn placebo (n=9.361).

Ezetimib đơn trị liệu

- Xét nghiệm: Không phổ biến: tăng ALT và/hoặc AST; tăng CPK máu; tăng gamma-glutamyltransferase; bất thường xét nghiệm chức năng gan.
- Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất: Không phổ biến: ho.
- Rối loạn đường tiêu hóa:
 - + Phổ biến: đau bụng; tiêu chảy; đầy hơi.
 - + Không phổ biến: khó tiêu; trào ngược dạ dày-thực quản; buồn nôn.
- Rối loạn cơ xương khớp và các mô liên kết: Không phổ biến: đau khớp; co thắt cơ; đau cổ.
- Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: Không phổ biến: giảm ngon miệng.
- Rối loạn mạch: Không phổ biến: cơn nóng bừng; tăng huyết áp.
- Rối loạn toàn thân và tại chỗ:
 - + Phổ biến: mệt mỏi.
 - + Không phổ biến: đau ngực; đau.

Ezetimib kết hợp với statin

- Xét nghiệm: Phổ biến: tăng ALT và/hoặc AST
- Rối loạn hệ thần kinh:
 - + Phổ biến: đau đầu.
 - + Không phổ biến: dị cảm.
- Rối loạn đường tiêu hóa: Không phổ biến: khô miệng; viêm dạ dày.
- Rối loạn da và mô dưới da: Không phổ biến: ngứa, phát ban, mày đay.

- Rối loạn cơ xương khớp và các mô liên kết:
 - + Phổ biến: đau cơ.
 - + Không phổ biến: đau lưng; yếu cơ; đau tứ chi.
- Rối loạn toàn thân và tại chỗ: Không phổ biến: suy nhược; phù ngoại biên.

Ezetimib kết hợp với fenofibrat

- Rối loạn đường tiêu hóa: Phổ biến: đau bụng.

Trong một nghiên cứu đa trung tâm, thiết kế mù đôi, đối chứng placebo ở những bệnh nhân tăng lipid máu kết hợp, 625 bệnh nhân được điều trị đến 12 tuần và 576 bệnh nhân được điều trị đến 1 năm. Nghiên cứu này không nhằm mục đích so sánh tỷ lệ tác dụng phụ giữa hai nhóm điều trị. Tỷ lệ xuất hiện (95% CI) tăng transaminase huyết thanh có ý nghĩa lâm sàng ($> 3 \times \text{ULN}$, tăng liên tiếp) là 4,5% (1,9; 8,8) khi dùng một mình fenofibrat và 2,7% (1,2; 5,4) khi dùng ezetimib kết hợp fenofibrat. Tương ứng tỷ lệ tác dụng phụ khi cắt túi mật là 0,6% (0,0; 3,1) khi dùng một mình fenofibrat và 1,7% (0,6; 4,0) khi dùng ezetimib kết hợp fenofibrat (Xem Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc). Không thấy tăng CPK $> 10 \times \text{ULN}$ trong nghiên cứu này.

Bệnh nhân bị bệnh mạch vành

Trong nghiên cứu IMPROVE-IT, với 18.144 bệnh nhân được điều trị bằng ezetimib/simvastatin 10/40 mg ($n=9.067$; trong đó 6% được chỉnh liều ezetimib/simvastatin lên đến 10/80 mg) hoặc simvastatin 40 mg ($n=9.077$; trong đó 27% được chỉnh liều simvastatin lên đến 80 mg), các hồ sơ an toàn tương tự nhau trong thời gian theo dõi trung bình 6 năm. Tỷ lệ ngừng điều trị do gặp các tác dụng phụ là 10,6% đối với những bệnh nhân được điều trị bằng ezetimib/simvastatin và 10,1% đối với những bệnh nhân được điều trị bằng simvastatin. Tỷ lệ mắc bệnh cơ là 0,2% đối với ezetimib/simvastatin và 0,1% đối với simvastatin, trong đó bệnh cơ được định nghĩa là yếu cơ hoặc đau cơ không giải thích được với nồng độ CK huyết thanh ≥ 10 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN) hoặc trong 2 xét nghiệm theo dõi liên tiếp nồng độ CK ≥ 5 và < 10 lần ULN. Tỷ lệ tiêu cơ vân là 0,1 % đối với ezetimib/simvastatin và 0,2% đối với simvastatin, trong đó tiêu cơ vân được định nghĩa là yếu cơ hoặc đau cơ không giải thích được với nồng độ CK huyết thanh ≥ 10 lần ULN với bằng chứng của tổn thương thận, hoặc ≥ 5 lần ULN và < 10 lần ULN trong 2 lần xét nghiệm liên tiếp với bằng chứng của tổn thương thận hoặc CK ≥ 10.000 IU/lít, không có bằng chứng của tổn thương thận. Tỷ lệ tăng transaminase liên tiếp (≥ 3 lần ULN) là 2,5% đối với ezetimib/simvastatin và 2,3% đối với simvastatin. (Xem Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc). Các tác dụng bất lợi liên quan đến túi mật đã được báo cáo ở 3,1% so với 3,5% bệnh nhân được phân bổ dùng ezetimib/simvastatin và simvastatin, theo thứ tự tương ứng. Tỷ lệ nhập viện cắt bỏ túi mật là 1,5% ở cả hai nhóm điều trị. Ung thư (được định nghĩa là bất kỳ bệnh ác tính mới) được chẩn đoán trong thử nghiệm này là 9,4% so với 9,5%, theo thứ tự tương ứng.

Bệnh nhân mắc bệnh thận mạn

Trong một nghiên cứu về bảo vệ tim và thận (SHARP), tiến hành trên 9.000 bệnh nhân dùng phối hợp liều cố định ezetimib 10 mg và simvastatin 20 mg mỗi ngày ($n=4.650$) hoặc placebo ($n=4.620$), dữ liệu an toàn là tương tự trong suốt giai đoạn theo dõi trung bình 4,9 năm. Trong thử nghiệm này, chỉ những tác dụng bất lợi nghiêm trọng hoặc tác dụng bất lợi gây ngừng thuốc mới được ghi lại. Tỷ lệ ngừng thuốc do tác dụng bất lợi là tương đương (10,4% ở những bệnh nhân dùng ezetimib kết hợp với simvastatin và 9,8% ở những bệnh nhân dùng placebo). Tỷ lệ bệnh lý cơ/tiêu cơ vân là 0,2% ở những bệnh nhân dùng ezetimib kết hợp với simvastatin và 0,1% ở những bệnh nhân dùng placebo. Tăng liên tục transaminase ($> 3 \times \text{ULN}$) xuất hiện ở 0,7% bệnh nhân dùng ezetimib kết hợp với simvastatin so với 0,6% bệnh nhân dùng placebo (Xem Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc). Trong thử nghiệm này, không thấy tăng đáng kể

có ý nghĩa thống kê tỷ lệ xác định trước các sự kiện bất lợi, bao gồm ung thư (9,4% đối với ezetimib kết hợp với simvastatin, 9,5% đối với placebo), viêm gan, cắt bỏ túi mật hoặc biến chứng sỏi mật hoặc viêm tụy.

Bệnh nhân trẻ em (6 đến 17 tuổi)

Trong một nghiên cứu ở những bệnh nhân trẻ em (6 đến 10 tuổi) tăng cholesterol máu có tính chất gia đình dị hợp tử hoặc không có tính chất gia đình (n=138), tính an toàn và dung nạp ở nhóm dùng ezetimib là tương tự như bệnh nhân người lớn dùng ezetimib (Xem Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Trong một nghiên cứu ở những bệnh nhân là thanh thiếu niên (10 đến 17 tuổi) tăng cholesterol máu mang tính gia đình dị hợp tử (n=248), tính an toàn và dung nạp ở nhóm dùng kết hợp ezetimib với simvastatin là tương tự như bệnh nhân người lớn dùng ezetimib kết hợp với simvastatin (Xem Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Các trị số xét nghiệm

Trong những thử nghiệm lâm sàng đơn trị liệu có đối chứng, tỷ lệ tăng transaminase huyết thanh có ý nghĩa lâm sàng (ALT và/hoặc AST $\geq 3 \times$ ULN, tăng liên tiếp) là tương tự giữa ezetimib (0,5%) và placebo (0,3%). Trong các thử nghiệm lâm sàng điều trị kết hợp, tỷ lệ này là 1,3% ở những bệnh nhân dùng ezetimib kết hợp với một statin và 0,4% ở những bệnh nhân chỉ dùng statin. Nhìn chung hiện tượng tăng này không có triệu chứng, không gây ú mật, và trở về bình thường sau khi ngừng điều trị hoặc điều trị tiếp (Xem Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Tăng CPK quan trọng có ý nghĩa lâm sàng ($\geq 10 \times$ ULN) ở những bệnh nhân điều trị với ezetimib một mình hoặc kết hợp với một statin là tương tự như mức tăng ở những bệnh nhân dùng placebo hoặc dùng statin một mình, tương ứng.

Kinh nghiệm hậu mãi

Những phản ứng bất lợi sau đây đã được báo cáo sau khi lưu hành sản phẩm mà chưa rõ nguyên nhân:

- Rối loạn máu và hệ bạch huyết: giảm tiểu cầu.
- Rối loạn hệ thần kinh: chóng mặt, dị cảm.
- Rối loạn đường tiêu hóa: viêm tụy; táo bón.
- Rối loạn da và mô dưới da: ban đỏ đa dạng.
- Rối loạn cơ xương khớp và các mô liên kết: đau cơ; bệnh cơ/tiêu cơ vân (Xem Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).
- Rối loạn toàn thân và tại chỗ: suy nhược.
- Rối loạn hệ miễn dịch: phản ứng quá mẫn, bao gồm sốc phản vệ, phù mạch, phát ban, và mày đay.
- Rối loạn gan mật: viêm gan; sỏi mật; viêm túi mật.
- Rối loạn tâm thần: trầm cảm.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Trong các thử nghiệm lâm sàng, nhìn chung thuốc dung nạp tốt khi dùng ezetimib 50 mg/ngày cho 15 người khỏe mạnh đến 14 ngày, hoặc 40 mg/ngày cho 18 bệnh nhân tăng cholesterol máu

nguyên phát đến 56 ngày, và 40 mg/ngày cho 27 bệnh nhân tăng sitosterol máu đồng hợp tử trong 26 tuần.

Đã có một vài trường hợp báo cáo quá liều ezetimib; đa phần không có báo cáo tác dụng phụ. Tác dụng phụ được báo cáo không nghiêm trọng. Nên điều trị triệu chứng và nâng đỡ khi quá liều.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Ezetimibe là nhóm mới của các thuốc giảm lipid máu có tác dụng ức chế chọn lọc sự hấp thu qua ruột của cholesterol và các sterol liên quan có nguồn gốc thực vật.

Mã ATC: C10AX09.

Cơ chế tác dụng

Ezetimib là thuốc tác dụng mạnh khi dùng đường uống, với cơ chế tác dụng độc đáo khác với các nhóm thuốc giảm cholesterol khác (bao gồm statin, hấp phụ acid mật (tổng hợp)), các dẫn xuất của acid fibric, và các stanol nguồn gốc thực vật). Đích tác động của ezetimib là tác nhân vận chuyển sterol, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), chịu trách nhiệm hấp thu cholesterol và phytosterol.

Ezetimib nằm tại bờ bàn chải ruột non và ức chế hấp thu cholesterol dẫn đến giảm vận chuyển cholesterol từ ruột non vào gan. Điều này gây ra sự giảm tích trữ cholesterol tại gan và tăng thanh thải cholesterol từ máu. Ezetimib không làm tăng bài tiết acid mật (như các thuốc hấp phụ acid mật) và không ức chế tổng hợp cholesterol tại gan (như các statin).

Trong một nghiên cứu lâm sàng kéo dài 2 tuần ở 18 bệnh nhân tăng cholesterol máu, so với placebo, ezetimib ức chế hấp thu 54% cholesterol tại ruột. Do ức chế hấp thu cholesterol từ ruột, ezetimib làm giảm vận chuyển cholesterol đến gan. Statin làm giảm tổng hợp cholesterol tại gan. Hai cơ chế khác biệt này khi kết hợp với nhau sẽ bổ sung hiệu quả giảm cholesterol. Ezetimib kết hợp với một statin làm giảm cholesterol toàn phần, LDL-C, Apo-B, non-HDL-C và TG; gây tăng HDL-C ở những bệnh nhân tăng cholesterol máu, vượt trội so với dùng riêng từng thuốc. Kết hợp ezetimib với fenofibrat có hiệu quả cải thiện cholesterol toàn phần, LDL-C, Apo B, TG, HDL-C và non-HDL-C trong huyết thanh ở những bệnh nhân có tăng lipid máu kết hợp.

Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy tăng nồng độ cholesterol toàn phần, LDL-C và Apo B, thành phần protein cấu trúc chủ yếu của LDL, gây xơ vữa động mạch ở người. Hơn nữa, giảm nồng độ HDL-C cũng đi kèm với sự phát triển xơ vữa động mạch. Các nghiên cứu dịch tễ học cho thấy tỷ lệ bệnh tim mạch và tử vong liên quan trực tiếp đến nồng độ cholesterol toàn phần và LDL-C và tỷ lệ nghịch với nồng độ HDL-C. Giống như LDL, các cholesterol - lipoprotein giàu triglycerid, bao gồm lipoprotein tỷ trọng rất thấp (VLDL), lipoprotein tỷ trọng trung bình (IDL) và phần còn lại, cũng có thể sinh xơ vữa động mạch.

Một loạt các nghiên cứu tiền lâm sàng được tiến hành để xác định tính chọn lọc của ezetimib đến sự ức chế hấp thu cholesterol. Ezetimib ức chế hấp thu ¹⁴C-cholesterol mà không ảnh hưởng đến hấp thu triglycerid, các acid béo, acid mật, progesteron, ethinyl estradiol, hoặc các vitamin A và D tan trong mỡ.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

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

xác định được sinh khả dụng tuyệt đối của ezetimib do thành phần này hoàn toàn không tan trong dung môi thích hợp cho đường tiêm.

Uống cùng với thức ăn (giàu hoặc không giàu chất béo) không ảnh hưởng đến sinh khả dụng đường uống của ezetimib khi dùng ezetimib viên nén 10 mg. Có thể uống ezetimib cùng hoặc không cùng thức ăn.

Phân bố

Tỷ lệ gắn kết với protein huyết tương người khoảng 99,7% đối với ezetimib và 88 đến 92% đối với ezetimib-glucuronid.

Chuyển hóa

Ezetimib được chuyển hóa chủ yếu ở ruột non và gan qua việc liên hợp glucuronid (phản ứng giai đoạn II) và sau đó bài tiết qua mật. Chuyển hóa oxy hóa tối thiểu (phản ứng giai đoạn I) được quan sát thấy ở tất cả các loài động vật được đánh giá. Ezetimib và ezetimib-glucuronid là dẫn xuất chủ yếu của thuốc trong huyết tương, chiếm tương ứng khoảng 10 đến 20% và 80 đến 90% tổng nồng độ thuốc trong huyết tương. Cả ezetimib và ezetimib-glucuronid được đào thải khỏi huyết tương chậm với bằng chứng tái tuần hoàn đáng kể qua chu kỳ gan-ruột. Thời gian bán hủy của ezetimib và ezetimib-glucuronid khoảng 22 giờ.

Thải trừ

Sau khi cho người uống ezetimib có gắn ^{14}C (20 mg), ezetimib toàn phần chiếm khoảng 93% tổng hoạt chất phóng xạ trong huyết tương. Khoảng 78% và 11 % hoạt chất phóng xạ uống được tìm thấy trong phân và nước tiểu suốt thời gian thu thập 10 ngày. Sau 48 giờ, không định lượng được hoạt chất gắn phóng xạ trong huyết tương.

Đặc tính trên các bệnh nhân (Nhóm bệnh nhân đặc biệt)

- Bệnh nhi: Không có sự khác biệt về dược động học giữa trẻ em ≥ 6 tuổi và người lớn. Chưa có dữ liệu dược động học ở trẻ < 6 tuổi.
- Bệnh nhân cao tuổi: Nồng độ huyết tương của ezetimib toàn phần cao gấp 2 lần ở bệnh nhân cao tuổi (≥ 65 tuổi) so với những người trẻ tuổi (18 đến 45 tuổi). Giảm LDL-C và dữ liệu an toàn ở bệnh nhân cao tuổi là tương tự giữa bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân trẻ tuổi dùng ezetimib, do đó, không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân cao tuổi.
- Suy gan: Sau liều duy nhất ezetimib 10 mg, trung bình diện tích dưới đường cong (AUC) 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 14 ngày, đa liều (10 mg mỗi ngày) ở những bệnh nhân suy gan trung bình (điểm Child-Pugh 7 đến 9), AUC trung bình của ezetimib toàn phần tăng khoảng 4 lần vào ngày 1 và ngày 14 so với người khỏe mạnh. Do chưa biết tác động của việc tăng nồng độ ezetimib toàn phần ở những bệnh nhân suy gan vừa hoặc nặng (điểm Child Pugh > 9), không nên dùng ezetimib cho những bệnh nhân này.
- Suy thận: Sau liều duy nhất 10 mg ezetimib ở những bệnh nhân suy thận nặng ($n=8$; CrCl trung bình < 30 ml/phút/ $1,73\text{m}^2$), AUC trung bình của ezetimib toàn phần tăng khoảng 1,5 lần so với người khỏe mạnh ($n=9$). Kết quả này không có ý nghĩa lâm sàng đáng kể. Không cần chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận. Một bệnh nhân khác trong nghiên cứu này (sau ghép thận và dùng nhiều thuốc, kể cả cyclosporin) đã tăng nồng độ ezetimib toàn phần gấp 12 lần.
- Giới tính: Nồng độ huyết tương của ezetimib toàn phần tăng nhẹ ($< 20\%$) ở nữ so với nam. Giảm LDL-C và dữ liệu an toàn là tương tự giữa bệnh nhân nam và nữ điều trị ezetimib. Do đó, về mặt giới tính, không cần điều chỉnh liều.

- **Chủng tộc:** Dựa trên phân tích gộp của nghiên cứu dược động học, không có sự khác biệt giữa người da đen và người da trắng.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Vi bấm nhôm – nhôm. Hộp 3 vi hoặc 5 vi hoặc 10 vi $\times$ 10 viên kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng. Chai nhựa HDPE. Chai 30 viên hoặc 50 viên hoặc 60 viên hoặc 100 viên kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tiêu chuẩn cơ sở.

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHÚC VINH

Địa chỉ: Lô CN4-6.2 KCN Thạch Thất – Quốc Oai, xã Phùng Xá, huyện Thạch Thất,
Tp. Hà Nội

Điện thoại : 024 3559 6583

Hà Nội, ngày 10 tháng 06 năm 2022

PHÊ DUYỆT



TGD. ĐÀO ĐÌNH BẢNG