

CÔNG TY CP DƯỢC PHẨM SAVA (*SaVi*pharm J.S.C)
 Lô Z.01-02-03a KCN/KCX Tân Thuận, Q. 7, Tp.HCM
 ĐT: (08) 37700142 - 143 - 144 Fax: (08) 37700145

Vasetib
(hộp 3 vỉ)

Mẫu hộp



Mẫu ví



TP. Hồ Chí Minh, ngày 27.. tháng 12.. năm 2013

KT. Tổng Giám Đốc

Phó Tổng Giám Đốc (KH-CN) *HA*



DS. NGUYỄN HỮU MINH



CÔNG TY CP DƯỢC PHẨM SAVI (SaviPharm J.S.C)
 Lô Z.01-02-03a KCN/KCX Tân Thuận, Q. 7, Tp.HCM
 ĐT: (08) 37700142 - 143 - 144 Fax: (08) 37700145

<https://trungtamthuoc.com/>
MẪU NHÃN DĂNG KÝ

Vasetib
 (chai 100 viên)

Mẫu hộp



Mẫu nhãn trên chai



Số lô SX / Batch No. :
 Ngày SX / Mfg. Date :
 Hạn dùng / Exp. Date :



TP. Hồ Chí Minh, ngày 27.. tháng 12.. năm 2013
KT. Tổng Giám Đốc
Phó Tổng Giám Đốc (KH-CN)



DS. NGUYỄN HỮU MINH

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx

Thuốc bán theo đơn

Viên nén bao phim Vasetib

THÀNH PHẦN

- Ezetimib 10,0 mg
- Tá dược vừa đủ 1 viên

(Lactose monohydrat, cellulose vi tinh thể 101, natri croscarmellose, povidon K30, polysorbat 80, magnesi stearat, silic dioxyd keo, hypromellose 606, polyethylen glycol 6000, titan dioxyd, talc).

DẠNG BẢO CHẾ: Viên nén bao phim

DƯỢC LỰC HỌC

Cơ chế tác dụng

Ezetimib làm giảm cholesterol trong máu bằng cách ức chế hấp thu cholesterol của ruột non. Trong một nghiên cứu lâm sàng 2 tuần trên 18 bệnh nhân tăng cholesterol máu, ezetimib ức chế hấp thu cholesterol trong ruột lên đến 54% so với giả dược. Ezetimib không có ảnh hưởng lâm sàng có ý nghĩa trên nồng độ huyết tương của các vitamin tan trong chất béo A, D, và E (trong một nghiên cứu trên 113 bệnh nhân) và không làm giảm sự sản sinh hormone steroid vỏ thượng thận (trong một nghiên cứu trên 118 bệnh nhân).

Lượng cholesterol của gan có nguồn gốc chủ yếu từ ba nguồn. Gan có thể tổng hợp cholesterol, thu tách cholesterol ra khỏi lipoproteins trong tuần hoàn máu hoặc hấp thu cholesterol bởi ruột non. Cholesterol trong ruột có nguồn gốc chủ yếu từ cholesterol tiết trong mật và từ chế độ ăn uống cholesterol. Ezetimib có cơ chế tác động khác với nhóm các hợp chất làm giảm cholesterol khác (như statin, các chất nhựa hấp phụ acid mật, dẫn xuất của acid fibrin và stanol thực vật). Đã chứng minh mục tiêu phân tử của ezetimib như là chất vận chuyển các sterol và tham gia vào sự hấp thu đường ruột của cholesterol và phytosterol (bằng cách ức chế NPC1L1, một protein mới được nhận diện gần đây có tên Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1) hiện diện trong các tế bào biểu mô được bao phủ vi mao của hồng tràng đã được chứng minh là đóng vai trò quan trọng trong sự hấp thu cholesterol), qua đó ức chế sự hấp thu ở ruột của cholesterol trong thức ăn và mật. Ezetimib không ức chế tổng hợp cholesterol ở gan hay tăng bài tiết acid mật. Thay vào đó, ezetimib khu trú tại ruột non và ức chế sự hấp thu cholesterol, dẫn đến giảm cung cấp cholesterol từ ruột cho gan. Điều này gây ra sự giảm tồn trữ cholesterol ở gan và tăng độ thanh thải cholesterol trong máu, cơ chế khác biệt này sẽ là hiệp lực bổ sung cho statin và fenofibrat.

Dược lực học

Nghiên cứu lâm sàng đã chứng minh rằng mức tăng cao của cholesterol toàn phần (TC), cholesterol lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL-C) và Apo B, thành phần protein chính của LDL, thúc đẩy xơ vữa động mạch ở người. Ngoài ra, giảm mức độ cholesterol lipoprotein tỷ trọng cao (HDL-C) có liên quan tới sự phát triển của xơ vữa động mạch. Nghiên cứu dịch tễ đã thiết lập được tỷ lệ tử vong và tỷ lệ mắc bệnh tim mạch làm thay đổi trực tiếp tới mức độ của cholesterol toàn phần và LDL-C và ngược lại với mức độ của HDL-C. Giống như LDL, lipoprotein giàu chất béo trung tính chứa nhiều cholesterol, bao gồm lipoprotein tỷ trọng rất thấp (VLDL), lipoprotein tỷ trọng trung gian (IDL) và phần còn lại, cũng có thể thúc đẩy xơ vữa động mạch. Tác dụng độc lập về tăng HDL-C hoặc giảm triglycerid (TG) đối với nguy cơ mắc bệnh mạch vành và bệnh tim mạch và tử vong chưa được xác định. Ezetimib có tác động làm giảm TC, LDL-C, Apo B và TG và làm tăng HDL-C ở bệnh nhân tăng lipid máu.

Sử dụng ezetimib chung với statin có hiệu quả trong việc cải thiện các chỉ số huyết thanh về TC, LDL-C, Apo B, TG và HDL-C so với điều trị đơn chất. Sử dụng ezetimib chung với fenofibrat có hiệu quả trong việc cải thiện các chỉ số huyết thanh về TC, LDL-C, Apo B và non-HDL-C ở bệnh nhân tăng lipid máu hỗn hợp so với điều trị đơn chất. Các hiệu ứng của



[Handwritten signature]

ezetimib hoặc đơn trị hoặc chung với một statin hoặc fenofibrat đối với tỷ lệ mắc bệnh tim mạch và tử vong chưa được thành lập.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Sau khi uống, ezetimib được hấp thụ và liên hợp rộng rãi với glucuronide cho một hợp chất phenolic có hoạt tính dược lý (ezetimib-glucuronid). Sau một liều 10 mg ezetimib duy nhất cho người lớn chưa ăn, nồng độ đỉnh trung bình của ezetimib trong huyết tương (C_{max}) đạt 3,4 đến 5,5 nanogam/mL trong vòng 4 đến 12 giờ (T_{max}). Ezetimib-glucuronid đạt giá trị C_{max} trung bình từ 45 đến 71 nanogam/mL trong vòng từ 1 đến 2 giờ (T_{max}). Không có chênh lệch đáng kể về tỷ lệ tương xứng với liều từ 5 mg đến 20 mg. Sinh khả dụng tuyệt đối của ezetimib không được xác định, vì hợp chất hầu như không tan trong dung dịch nước nên không phù hợp với đường thuốc tiêm.

Ảnh hưởng của thực phẩm lên hấp thu đường uống

Sử dụng thuốc đồng thời với thực phẩm (bữa ăn có chất béo cao hoặc không có chất béo) không thấy có ảnh hưởng đến mức độ hấp thu của ezetimib ở liều 10 mg. Các giá trị C_{max} của ezetimib tăng 38% khi dùng cùng với các bữa ăn có nhiều chất béo. Ezetimib có thể được dùng cùng với thức ăn hoặc không.

Phân bố

Ezetimib và ezetimib glucuronid liên kết nhiều (> 90%) với protein huyết tương người.

Chuyển hóa và bài tiết

Ezetimib chủ yếu được chuyển hóa ở ruột non và gan qua liên hợp glucuronid (một phản ứng giai đoạn II) và tiếp theo được thải trừ qua mật và thận. Quá trình trao đổi chất oxy hóa tối thiểu (một phản ứng giai đoạn I) đã được quan sát thấy ở tất cả các loài được nghiên cứu đánh giá. Ở người, ezetimib nhanh chóng được chuyển hóa thành hợp chất ezetimib-glucuronid. Ezetimib và ezetimib-glucuronid chiếm tỷ lệ lần lượt là 10- 20% và 80% - 90% tổng số thuốc trong huyết tương. Cả hai chất ezetimib và ezetimib-glucuronid được loại bỏ khỏi huyết tương với chu kỳ bán rã khoảng 22 giờ cho cả hai ezetimib và ezetimib-glucuronide. Hồ sơ thể hiện nhiều đỉnh nồng độ huyết tương-thời gian cho thấy ở ruột có sự tái hấp thu thuốc.

Sau khi cho các đối tượng người lớn uống ^{14}C -ezetimib (20mg) tổng lượng ezetimib (ezetimib+ezetimib-glucuronid) chiếm khoảng 93% tổng hoạt độ phóng xạ trong huyết tương. Sau 48 giờ, không phát hiện mức độ phóng xạ trong huyết tương. Khoảng 78% và 11% mức phóng xạ được đào thải qua phân và nước tiểu, trong khoảng thời gian 10 ngày thu thập. Ezetimib là thành phần chính có trong phân và chiếm 69% liều dùng, trong khi ezetimib-glucuronid là thành phần chủ yếu trong nước tiểu và chiếm 9% liều dùng.

CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ

- Chỉ định điều trị tăng mỡ máu nguyên phát

Khi sử dụng đơn trị liệu, ezetimib được chỉ định điều trị hỗ trợ chế độ ăn uống để giảm tăng cao mức cholesterol toàn phần (TC), cholesterol lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL-C) và apolipoprotein B (Apo B) ở những bệnh nhân tăng mỡ máu nguyên phát (dị hợp tử có tính chất gia đình và không có tính chất gia đình).

- Chỉ định điều trị tăng cholesterol máu đồng hợp tử có tính chất gia đình (HoFH)

Sử dụng kết hợp ezetimib với atorvastatin hoặc simvastatin được chỉ định để giảm tăng cao mức TC và LDL-C ở bệnh nhân HoFH, như một thuốc hỗ trợ cho phương pháp điều trị hạ lipid khác (ví dụ gan tách LDL) hoặc do không có sẵn phương tiện để xử lý điều này.

- Chỉ định điều trị tăng phytosterol máu đồng hợp tử (một bệnh về gene rất hiếm gặp)

Ezetimib được chỉ định như điều trị hỗ trợ chế độ ăn uống để giảm tăng cao mức sitosterol và campesterol ở bệnh nhân tăng phytosterol máu đồng hợp tử gia đình.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Thuốc này chỉ dùng theo sự kê đơn của bác sĩ

Cách dùng:

Dùng đường uống. Thuốc có thể được dùng cùng với thức ăn hoặc không. Trong thời gian uống thuốc, người bệnh được khuyến nên ăn bữa ăn chứa thức ăn ít cholesterol.

Điều trị với thuốc làm thay đổi lipid máu chỉ nên được coi là một phần của sự can thiệp vào nhiều yếu tố nguy cơ ở người có nguy cơ tăng đáng kể bệnh xơ vữa mạch máu động mạch, bệnh động mạch vành do tăng cholesterol máu. Điều trị bằng thuốc được chỉ định như thuốc hỗ trợ cho chế độ ăn uống với một chế độ ăn uống hạn chế chất béo bão hòa và cholesterol cùng các biện pháp khác khi sử dụng một mình là không đủ đáp ứng.

Liều lượng :

- Đơn trị liệu

Liều khuyến cáo thông thường dùng cho người lớn : 10 mg mỗi ngày một lần.

- Điều trị đồng thời với thuốc hạ lipid máu

Ezetimib có thể được dùng đồng thời với một statin hoặc với fenofibrat sẽ thu được một hiệu ứng hiệp lực. Để thuận tiện, liều hàng ngày của ezetimib có thể được uống cùng lúc với statin hoặc fenofibrat theo các liều khuyến cáo cho mỗi loại thuốc tương ứng.

- Điều trị đồng thời với thuốc hấp thụ acid mật

Liều ezetimib nên uống hoặc trước ≥ 2 giờ hoặc sau ≥ 4 giờ khi dùng thuốc hấp phụ acid mật.

- Bệnh nhân suy gan

Không cần thiết phải điều chỉnh liều cho những bệnh nhân suy gan nhẹ.

- Bệnh nhân suy thận

Không cần thiết phải điều chỉnh liều lượng cho bệnh nhân suy thận

- Bệnh nhân lớn tuổi

Không cần thiết phải điều chỉnh liều lượng cho những bệnh nhân lão khoa.

- Trẻ em:

Trẻ em và thanh thiếu niên ≥ 10 tuổi: Không cần điều chỉnh liều. Trẻ em < 10 tuổi: Không nên dùng ezetimib.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Ezetimib chống chỉ định trong các trường hợp sau đây:

- Kết hợp ezetimib với statin được chống chỉ định ở những bệnh nhân có bệnh gan cấp tính hoặc nồng độ transaminase gan cao dai dẳng không giải thích được.
- Phụ nữ đang mang thai hoặc có thể có thai.
- Phụ nữ cho con bú.
- Trẻ em < 10 tuổi.
- Suy gan từ trung bình đến suy gan nặng
- Bệnh nhân quá mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc. Phản ứng quá mẫn bao gồm sốc phản vệ, phù mạch, phát ban và nổi mề đay đã được báo cáo với ezetimib.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG

- Sử dụng với statin hoặc fenofibrat

Sử dụng đồng thời ezetimib với một statin cụ thể hoặc fenofibrat phải phù hợp theo hướng dẫn sử dụng của từng thuốc đó.

- Men gan

Trong các nghiên cứu đơn trị liệu lâm sàng có kiểm soát, nồng độ transaminase gan có tỷ lệ tăng cao liên tiếp ($\geq 3 \times$ giới hạn trên của mức bình thường (ULN)) là tương tự như nhau giữa ezetimib (0,5%) và nhóm giả dược (0,3%).

Trong các nghiên cứu lâm sàng kết hợp bắt đầu dùng đồng thời ezetimib với statin, tỷ lệ tăng cao liên tiếp ($\geq 3 \times$ ULN) nồng độ transaminase gan là 1,3% ở các bệnh nhân điều trị kết hợp

ezetimib với statin và 0,4% đối với các bệnh nhân dùng statin một mình. Tỷ lệ tăng cao transaminase thường không có triệu chứng, không liên quan tới ứ mật và trở về mức cơ bản sau khi ngưng điều trị hoặc tiếp tục điều trị. Khi ezetimib được dùng đồng thời với statin, nên thực hiện việc kiểm tra gan vào lúc bắt đầu điều trị và tuân theo các khuyến cáo của statin. Nếu sự gia tăng ALT hoặc AST $\geq 3 \times \text{ULN}$ vẫn tồn tại, hãy xem xét việc ngưng ezetimib và/hoặc statin.

- Bệnh cơ / tiêu cơ vân

Trong các thử nghiệm lâm sàng, tỷ lệ bệnh cơ trên tiêu cơ vân như nhau giữa các nhóm bệnh nhân dùng ezetimib, statin đơn trị liệu hay giả dược. Tuy nhiên, bệnh cơ và tiêu cơ vân được biết đến như một phản ứng bất lợi của statin và thuốc hạ lipid khác. Trong các thử nghiệm lâm sàng, tỷ lệ men creatin phosphokinase (CPK) tăng $> 10 \times \text{ULN}$ là 0,2% của ezetimib so với 0,1% của giả dược và 0,1% của ezetimib điều trị phối hợp với một statin so với 0,4% đối với statin đơn trị liệu. Nguy cơ tăng độc tính cơ xương với liều cao statin gồm tuổi cao (> 65), suy giáp, suy thận và tùy thuộc vào loại statin được sử dụng, vào việc sử dụng đồng thời với các loại thuốc khác.

Trong kinh nghiệm tiếp thị của ezetimib, các trường hợp bệnh cơ và tiêu cơ vân đã được báo cáo. Hầu hết bệnh nhân phát triển chứng tiêu cơ vân đã từng sử dụng một thuốc statin trước khi bắt đầu với ezetimib.

Tuy nhiên, chứng tiêu cơ vân đã được báo cáo với ezetimib đơn trị liệu và với việc dùng bổ sung cho liệu pháp đơn trị ezetimib các thuốc đã được biết đến có liên quan tới tăng nguy cơ tiêu cơ vân, chẳng hạn như các fibrat. Phải lập tức ngưng ngay ezetimib hoặc bất kỳ statin hoặc fibrat đang dùng đồng thời nếu bệnh nhân được chẩn đoán hoặc nghi ngờ mắc bệnh cơ. Sự hiện diện của các triệu chứng và mức tăng cao CPK $> 10 \times \text{ULN}$ cho thấy đã có bệnh cơ.

- Suy gan

Do chưa biết ảnh hưởng của tăng phơi nhiễm ezetimib ở những bệnh nhân suy gan từ trung bình đến suy gan nặng, khuyến cáo không sử dụng ezetimib cho những bệnh nhân này.

TƯƠNG TÁC THUỐC:

Cyclosporin

Cần thận trọng khi sử dụng ezetimib đồng thời với cyclosporin do gia tăng phơi nhiễm của cả ezetimib và cyclosporin. Cần theo dõi nồng độ cyclosporin ở những bệnh nhân dùng ezetimib + cyclosporin.

Mức độ gia tăng phơi nhiễm ezetimib có thể lớn ở những bệnh nhân suy thận nặng. Ở những bệnh nhân được điều trị cyclosporin, tác động tiềm ẩn do tăng phơi nhiễm với ezetimib khi dùng chung nên được cân nhắc cẩn thận về lợi ích của sự thay đổi nồng độ lipid từ ezetimib.

Fibrat

Hiệu quả và an toàn của việc dùng đồng thời ezetimib với các fibrat khác ngoài *fenofibrat* chưa được nghiên cứu. Các fibrat có thể làm tăng bài tiết cholesterol vào mật, dẫn đến sỏi mật. Trong một nghiên cứu tiền lâm sàng ở chó, đã thấy ezetimib làm tăng cholesterol trong túi mật. Sử dụng đồng thời ezetimib với các fibrat khác ngoài fenofibrate không được khuyến cáo cho đến khi việc sử dụng trên những bệnh nhân này đã được nghiên cứu đầy đủ.

Nếu nghi ngờ bị sỏi mật ở bệnh nhân dùng đồng thời ezetimib với *fenofibrat*, cần xem xét việc chỉ định và thay thế liệu pháp hạ lipid máu.

Cholestyramin

Cholestyramin dùng đồng thời làm giảm trung bình khoảng 55% diện tích dưới đường cong (AUC) của ezetimib.

Tương tác này có thể làm giảm hiệu quả của ezetimib đối với LDL-C.

Thuốc chống đông coumarin

Nếu ezetimib được dùng chung với *warfarin*, một thuốc chống đông coumarin, nên theo dõi một cách thích hợp tỷ lệ thời gian prothrombin chuẩn hóa quốc tế (INR).

TRƯỜNG HỢP CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Trường hợp có thai

Chưa có nghiên cứu đầy đủ và được kiểm soát tốt với ezetimib ở phụ nữ mang thai. Ezetimib chỉ nên được sử dụng trong quá trình mang thai nếu lợi ích tiềm năng biện minh cho những rủi ro cho thai nhi.

Trường hợp cho con bú

Người ta không biết liệu ezetimib có được bài tiết vào sữa mẹ hay không. Trong các thí nghiệm trên chuột cống mức phơi nhiễm với tổng ezetimib ở chuột con bú mẹ đạt khoảng một nửa mức quan sát thấy trong huyết tương của chuột mẹ. Vì có nhiều thuốc được bài tiết qua sữa mẹ, nên cần thận trọng khi ezetimib được sử dụng cho người mẹ cho con bú.

Ezetimib không nên sử dụng cho các bà mẹ đang cho con bú trừ khi lợi ích tiềm ẩn cho người mẹ cao hơn rủi ro cho trẻ bú mẹ.

TÁC ĐỘNG CỦA THUỐC KHI LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Do có thể xảy ra chóng mặt khi dùng thuốc nên cần thận trọng khi lái xe hoặc điều khiển máy móc đòi hỏi phải tỉnh táo.

*Thông báo cho Bác sĩ những tác dụng không mong muốn
gặp phải khi sử dụng thuốc*

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN (ADR)

Đơn trị liệu

Tác dụng không mong muốn thường gặp là đau đầu, đau bụng, tiêu chảy, phát ban, mệt mỏi, đau ngực.

Trong cơ sở dữ liệu thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát của ezetimib (đối chứng với giả dược) trên 2396 bệnh nhân với thời gian điều trị trung bình là 12 tuần (từ 0 đến 39 tuần), có 3,3% bệnh nhân dùng ezetimib và 2,9% bệnh nhân dùng giả dược phải ngưng thuốc do phản ứng bất lợi. Phản ứng bất lợi thường gặp nhất trong nhóm bệnh nhân được điều trị với ezetimib dẫn đến ngưng điều trị và đã xảy ra với tỷ lệ lớn hơn so với giả dược là:

- Đau khớp (0,3%)
- Chóng mặt (0,2%)
- Tăng gamma-glutamyl transferase (0,2%)

Các phản ứng phụ thường gặp nhất (tỷ lệ $\geq 2\%$ và lớn hơn so với giả dược) trong các cơ sở dữ liệu thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát của ezetimib trên 2396 bệnh nhân là: nhiễm trùng đường hô hấp trên (4,3%), tiêu chảy (4,1%), đau khớp (3,0%), viêm xoang (2,8%) và đau các đầu chi (2,7%).

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi gặp các phản ứng bất lợi khi sử dụng thuốc, cần ngưng thuốc và tham vấn ngay với bác sĩ điều trị.

QUÁ LIỀU

Trong các nghiên cứu lâm sàng, sử dụng ezetimib với liều 50 mg/ngày cho 15 đối tượng khỏe mạnh trong thời gian 14 ngày hoặc liều 40 mg/ngày cho 18 bệnh nhân tăng lipid máu nguyên phát trong thời gian đến 56 ngày, cho thấy thuốc được dung nạp tốt. Một vài trường hợp quá liều ezetimib đã được báo cáo, hầu hết chưa được kết hợp với những kinh nghiệm về tác dụng phụ. Báo cáo các biểu hiện xấu không nghiêm trọng. Trong trường hợp quá liều, nên sử dụng các biện pháp điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vỉ x 10 viên.

Hộp 1 chai x 100 viên.



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Đỗ Minh Hùng

BẢO QUẢN

Nơi khô, nhiệt độ không quá 30⁰C. Tránh ánh sáng

TIÊU CHUẨN ÁP DỤNG

Tiêu chuẩn cơ sở.

HẠN DÙNG:

36 tháng kể từ ngày sản xuất.



TRÁCH NHIỆM TRỌN VẸN

*Để xa tầm tay của trẻ em.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến Bác sĩ.*

Sản xuất tại:

CTY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM SAVI (**SaViPharm J.S.C**)

Lô Z.01-02-03a KCN trong KCX Tân Thuận, Q.7, TP.HCM

Điện thoại : (84.8) 37700142-143-144

Fax : (84.8) 37700145

Tp. HCM, ngày 24 tháng 6 năm 2015

KT. TỔNG GIÁM ĐỐC

PHÓ TỔNG GIÁM ĐỐC (KH - CN)



DS. NGUYỄN HỮU MINH