

Ezetrol cho phụ nữ cho con bú trừ khi lợi ích vượt trội nguy cơ có thể xảy ra cho trẻ.

TƯƠNG TÁC THUỐC: Trong các nghiên cứu tiền lâm sàng, đã chứng minh ezetimibe không cảm ứng các men chuyển hóa thuốc cytochrome P450. Không thấy tương tác được đồng học làm sàng đáng kể giữa ezetimibe và các thuốc được chuyển hóa bởi cytochrome P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9, và 3A4, hoặc N-acetyltransferase. Ezetimibe không ảnh hưởng đến được đồng học của dapsone, dextromethorphan, digoxin, thuốc tránh thai đường uống (ethinyl estradiol và levonorgestrel), glipizide, tolbutamide, hoặc midazolam khi dùng kết hợp. Cimetidine, kết hợp với ezetimibe, không ảnh hưởng đến sinh khả dụng của ezetimibe. **Kháng acid:** Sử dụng kết hợp thuốc kháng acid làm giảm tỷ lệ hấp thu ezetimibe nhưng không ảnh hưởng đến sinh khả dụng của ezetimibe. Tỷ lệ hấp thu giảm không có ý nghĩa lâm sàng. **Cholestyramine:** Sử dụng kết hợp cholestyramine làm giảm khoảng 55% AUC trung bình của ezetimibe toàn phần (ezetimibe + ezetimibe glucuronide). Giảm LDL-C do kết hợp ezetimibe với cholestyramine có thể kém hiệu quả do tương tác này. **Cyclosporine:** Trong một nghiên cứu ở 8 bệnh nhân sau ghép thận có mức thanh thải creatinine > 50 ml/phút và dùng liều cyclosporine ổn định, một liều duy nhất 10 mg ezetimibe đã gây tăng 3,4 lần (từ 2,3 đến 7,9 lần) AUC trung bình của ezetimibe 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 creatinine 13,2 mL/phút/1,73m²) đã dùng nhiều thuốc, kể cả cyclosporine, nồng độ của ezetimibe 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 ezetimibe trong 8 ngày và một liều duy nhất 100 mg cyclosporine vào ngày thứ 7 đã gây tăng trung bình 15 % AUC của cyclosporine (từ 10 % đến 51 %) so với uống cyclosporine một mình liều duy nhất 100 mg (xem THẬN TRÔNG). **Fibrate:** Đã đánh giá an toàn và hiệu quả của ezetimibe kết hợp fenofibrate trong một nghiên cứu lâm sàng (xem TÁC DỤNG PHỤ); chưa nghiên cứu dùng ezetimibe kết hợp với các fibrate khác. Các fibrate có thể gây tăng đào thải cholesterol vào mật, gây sỏi mật. Trong một nghiên cứu tiền lâm sàng trên chó, ezetimibe làm tăng cholesterol trong túi mật. Tuy nhiên chưa rõ mối liên quan của phát hiện này trên người, không nên dùng Ezetrol cùng các fibrate (ngoại trừ fenofibrate) cho đến khi nghiên cứu sử dụng trên bệnh nhân (xem THẬN TRÔNG). **Fenofibrate:** Trong một nghiên cứu được đồng học, sử dụng kết hợp với fenofibrate làm tăng nồng độ ezetimibe toàn phần khoảng 1,5 lần. Thay đổi này không có ý nghĩa lâm sàng. **Gemfibrozil:** Trong một nghiên cứu được đồng học, sử dụng kết hợp với gemfibrozil làm tăng nồng độ ezetimibe toàn phần khoảng 1,7 lần. Thay đổi này không có ý nghĩa lâm sàng và cũng chưa có dữ liệu lâm sàng. **Statins:** Không thấy tương tác được đồng học đáng kể trên lâm sàng khi dùng ezetimibe kết hợp với atorvastatin, simvastatin, pravastatin, lovastatin, fluvastatin, hoặc rosuvastatin. **Thuốc chống đông:** Sử dụng kết hợp với ezetimibe (10 mg x 1 lần/ngày) không ảnh hưởng đáng kể đến sinh khả dụng của warfarin và thời gian prothrombin trong một nghiên cứu trên 12 đàn ông khỏe mạnh. Sau khi lưu hành thuốc, đã có báo cáo tăng tỷ lệ biến thũng hóa theo tiêu chuẩn quốc tế (INR-International Normalized Ratio) ở những bệnh nhân dùng Ezetrol kết hợp với warfarin hoặc flutidione. Đa số những bệnh nhân này cũng dùng nhiều thuốc khác (xem THẬN TRÔNG).

TÁC DỤNG PHỤ: Nghiên cứu lâm sàng trong 8 đến 14 tuần với Ezetrol 10 mg mỗi ngày dùng một mình hoặc với một statin, hoặc với fenofibrate trên 3551 bệnh nhân cho thấy: một chung Ezetrol được dung nạp tốt, phản ứng bất lợi thường nhẹ và thoáng qua, nhìn chung tỷ lệ tác dụng phụ do Ezetrol cũng tương tự như placebo, và tỷ lệ ngừng thuốc do tác dụng phụ là tương tự giữa Ezetrol và placebo. Những tác dụng phụ phổ biến liên quan đến thuốc ($\geq 1/100$, $< 1/10$) sau đây được báo cáo ở bệnh nhân dùng Ezetrol một mình (n = 1691) hoặc kết hợp với statin (n = 1675), hoặc kết hợp với fenofibrate (n = 185): Ezetrol dùng một mình: đau đầu, đau bụng, tiêu chảy, Ezetrol kết hợp với một statin: đau đầu, mệt mỏi, đau bụng, táo bón, tiêu chảy, đầy hơi, buồn nôn, tăng ALT, tăng AST, đau cơ. Ezetrol kết hợp với fenofibrate: 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 fenofibrate và 2,7 % (1,2; 5,4) khi dùng Ezetrol kết hợp fenofibrate. Tương ứng tỷ lệ tác dụng phụ khi cắt túi mật là 0,6 % (0,0; 3,1) khi dùng một mình fenofibrate và 1,7 % (0,6; 4,0) khi dùng Ezetrol kết hợp fenofibrate (xem THẬN TRÔNG). Không thấy tăng CPK $> 10 \times \text{ULN}$ trong nghiên cứu này. Trong một nghiên cứu ở những bệnh nhân là thanh thiếu niên (10 đến 17 tuổi) tăng cholesterol máu di hợp từ mang tính gia đình (n = 248), tính an toàn và dung nạp ở nhóm dùng kết hợp Ezetrol với simvastatin là tương tự như bệnh nhân người lớn dùng Ezetrol kết hợp với simvastatin (xem SỬ DỤNG CHO BỆNH NHÂN). **Giá trị 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 $\geq 3 \times \text{ULN}$, tăng liên tiếp) là tương tự giữa Ezetrol (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 Ezetrol kết hợp với một statin và 0,4 % ở những bệnh nhân chỉ dùng statin. Nhìn chung hiện tượng tăng nhẹ không có triệu chứng, không gây ú mật, và trở về bình thường sau khi ngừng điều trị hoặc điều trị tiếp (xem THẬN TRÔNG). Tăng CPK quan trọng có ý nghĩa lâm sàng ($\geq 10 \times \text{ULN}$) ở những bệnh nhân điều trị với Ezetrol 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. **Kính nghiệm hậu mồi:** Những phản ứng bất lợi sau đây đã được báo cáo sau khi lưu hành sản phẩm mà chưa rõ nguyên nhân: phản ứng quá mẫn, kể cả phản vệ, phù mạch, phát ban, mề đay và ban đỏ da hình, đau khớp, đau cơ, tăng CPK, tăng transaminase gan, viêm gan, giảm tiểu cầu, viêm tụy, buồn nôn, chóng mặt, dị cảm, trầm cảm, bệnh sỏi mật, viêm túi mật, và rất hiếm, bệnh cơ/cơn glubolin niệu kịch phát (xem THẬN TRÔNG). **Thông báo cho bác sĩ các tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc.**

ĐÓNG GÓI VÀ PHÂN PHỐI BỐI: Schering-Plough Products, LLC, Pridco Industrial Park, State Road 183, Las Piedras, Puerto Rico 00771.



VPD MERCK SHARP & DOHME (ASIA) LTD.

TP HỒ CHÍ MINH: Phòng 1, Lầu 16, Kumho Asiana Plaza, 39 Lê Duẩn, Quận 1

ĐT: 84-8-39155800 * Fax: 84-8-38278101

HÀ NỘI: Phòng 502, Lầu 5, Cao ốc ASIA, 6 Nhà Thờ, Quận Hoàn Kiếm

ĐT: 84-4-39382060 * Fax: 84-4-38241658

Code : CARB-1033397-0003

2

Ezetrol
(ezetimibe)

DÙNG TRONG TĂNG TĂNG CHOLESTEROL MÁU, CHƯA ĐẠT MỤC TIÊU LDL-C VỚI STATIN ĐƠN TRỊ