

R. Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

TÊN THUỐC



ZAFULAR
Bezafibrate 200mg

Dé và làm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Không dùng qua liều chỉ định.

Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

Không sử dụng thuốc đã quá hạn dùng.

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Thành phần được chất: Mỗi viên nén bao phim chứa bezafibrate 200mg.

Thành phần tá dược: Microcrystalline cellulose 101, maize starch, povidone, natri starch glycolate, colloidal anhydrous silicon dioxide, magnesium stearate, propylene glycol và opadry yellow OY-6137 (là hỗn hợp bao gồm các thành phần yellow iron oxide, quinoline yellow, aluminium lake, titanium dioxide, sunset yellow FCF, aluminum lake, hypromellose, polyethylene glycol).

DẠNG BẢO CHẾ

Đang bảo chế: Viên nén bao phim

Mô tả sản phẩm: Viên nén tròn bao phim, màu vàng, 2 mặt lõm, đường kính viên nén là 9,5 mm

CHỈ ĐỊNH

Bezafibrate được chỉ định phối hợp với chế độ ăn và các biện pháp điều trị không dùng thuốc như tập luyện, giảm cân trong các trường hợp sau:

- Điều trị tăng triglyceride máu mức độ nặng có hoặc không có HDL cholesterol thấp.
- Tăng lipid máu hỗn hợp khi có chống chỉ định hoặc không dung nạp với statin.

LIỆU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều dùng

Người lớn

Liều khuyến cáo là 1 viên ZAFULAR (Bezafibrate 200mg) ngày 3 lần. Thành thạo, những triệu chứng rối loạn trên đường tiêu hóa có thể xảy ra. Ở bệnh nhân nhạy cảm, liều dùng nên tăng chậm trong vòng 5 đến 7 ngày có thể giúp bệnh nhân tránh những triệu chứng này.

Người cao tuổi

Ở bệnh nhân cao tuổi, việc suy giảm chức năng thận ty lệ thuận với tuổi tác.

Liều dùng của bezafibrate ở người cao tuổi nên được điều chỉnh dựa dựa trên giá trị độ thanh thải creatinin huyết thanh.

Bệnh nhân suy thận

Bệnh nhân đang tham phân máu, chống chỉ định dùng bezafibrate.

Liều dùng ở bệnh nhân suy thận nên được điều chỉnh dựa theo nồng độ creatinin huyết thanh hoặc độ thanh thải creatinin theo bảng sau:

Creatinin huyết thanh	Độ thanh thải creatinin	Liều dùng
Đến 135 $\mu\text{mol/lit}$	Trên 60 ml/phút	200 mg ngày 3 lần
136 - 225 $\mu\text{mol/lit}$	40 - 60 ml/phút	200 mg ngày 2 lần
226 - 530 $\mu\text{mol/lit}$	15 - 40 ml/phút	200 mg ngày 1 lần
Trên 530 $\mu\text{mol/lit}$	Dưới 15 ml/phút	Chống chỉ định

Trẻ em

Liều dùng của bezafibrate cho trẻ em và thanh thiếu niên chưa được thiết lập.

Đáp ứng điều trị ban đầu với bezafibrate thường nhanh; mặc dù, có vài trường hợp đáp ứng điều trị chậm nhưng tăng dần sau vài tuần; nếu kết quả điều trị không đáp ứng sau 3 đến 4 tháng thì bệnh nhân nên ngưng việc điều trị với bezafibrate.

Cách dùng

Viên nén bao phim ZAFULAR được chỉ định dùng đường uống và nên uống nguyên viên với nước trong hoặc ngay sau bữa ăn; phải phối hợp với chế độ ăn hạn chế mỡ.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định dùng ZAFULAR trong các trường hợp sau:

- Bệnh nhân được biết quả mẫn với bezafibrate, với các thuốc nhóm fibrate khác, với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Bệnh nhân suy gan tiến triển (ngoại trừ trường hợp gan nhiễm mỡ có liên quan đến việc tăng triglyceride).
- Bệnh nhân bị bệnh lý về túi mật có hoặc không có kèm theo bệnh sỏi mật.
- Bệnh nhân bị hội chứng thận hư và suy thận nặng (nồng độ creatinin huyết thanh trên 530 $\mu\text{mol/l}$ và độ thanh thải creatinin dưới 15 ml/phút); bệnh nhân tham phân máu.

- Kết hợp với chất ức chế cạnh tranh với men khử HMG-CoA (các statin) ở những bệnh nhân có yếu tố nguy cơ dẫn đến bệnh cơ.
- Bệnh nhân được biết có tiền sử dị ứng ánh sáng hoặc bị nhiễm độc ánh sáng trong thời gian điều trị với thuốc nhóm fibrate.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRONG KHI DÙNG THUỐC

Bezafibrate nên được sử dụng phối hợp với chế độ ăn và các biện pháp điều trị không dùng thuốc như tập luyện, giảm cân và điều trị rối loạn chuyển hóa khác (như bệnh tiểu đường, bệnh gout).

Với các trường hợp tăng cholesterol thứ phát như đái tháo đường tủyp 2 không kiểm soát, suy tuyến giáp, hội chứng thận hư, rối loạn protein huyết, bệnh gan tắc nghẽn đang trị liệu, nghiên cứu nên được điều trị thỏa đáng trước khi dùng liệu pháp bezafibrate.

Bezafibrate và các thuốc nhóm fibrate khác có thể gây ra bệnh cơ, biểu hiện là yếu cơ hoặc đau, thường kèm theo sự gia tăng đáng kể creatine kinase (CPK). Trong trường hợp bị tổn thương cơ nghiêm trọng (như tiểu cơ vận) đã được quan sát thấy. Ngay cơ tiêu cơ vận có thể tăng lên khi dùng liều cao hơn liều khuyến cáo bezafibrate, nhưng gặp ở bệnh nhân suy thận và ở những bệnh nhân có yếu tố nguy cơ dẫn đến bệnh cơ như bệnh nhân suy thận, người cao tuổi, tiền sử cả nhân hoặc gia đình có các rối loạn cơ di truyền, và tiền sử nhiễm độc ánh sáng trong thời gian điều trị với thuốc nhóm fibrate, giảm hoạt động tuyến giáp, nhiễm khuẩn nặng, chấn thương, phẫu thuật, rối loạn hormone, mất cân bằng điện giải và nóng nhiều rượu.

Bezafibrate nên được sử dụng thận trọng khi kết hợp với chất ức chế cạnh tranh với men khử HMG-CoA (các statin) vì sự kết hợp này đã được chứng minh là làm tăng ty lệ mắc bệnh và mức độ nghiêm trọng của bệnh cơ. Bệnh nhân cần được thông báo về các triệu chứng và theo dõi các dấu hiệu của bệnh cơ, gia tăng đáng kể CPK và cần ngưng liệu pháp phối hợp nếu các dấu hiệu của bệnh cơ phát triển. Liệu pháp kết hợp bezafibrate và chất ức chế cạnh tranh men khử HMG-CoA không nên dùng cho bệnh nhân có yếu tố nguy cơ dẫn đến bệnh cơ.

Bezafibrate làm thay đổi thành phần của mật, đã có những báo cáo về sự phát triển sỏi mật ở bệnh nhân dùng bezafibrate.

Bezafibrate có thể làm tăng bài tiết cholesterol vào mật, dẫn đến hiện tượng sỏi mật. Trong quá trình điều trị với bezafibrate, nếu có các dấu hiệu hoặc triệu chứng bị sỏi mật, bệnh nhân cần được kiểm tra túi mật và nên ngưng điều trị với bezafibrate nếu tìm thấy sỏi mật.

Vì các oestrogen có thể dẫn tới việc tăng lipid máu nên khi kê toa bezafibrate cho bệnh nhân bị lipid máu cao đang sử dụng thuốc chứa oestrogen hoặc thuốc tránh thai chứa oestrogen thì cần được xác định rõ tăng lipid máu là nguyên phát hay thứ phát.

Khi dùng bezafibrate kết hợp với các resin gắn acid mật (như colestyramine) thì nên uống hai lần thuốc cách nhau ít nhất 2 giờ.

Viên nén bao phim ZAFULAR có chứa tá dược màu sunset yellow nên có thể gây ra các phản ứng dị ứng.

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

Phụ nữ mang thai

Dữ liệu sử dụng bezafibrate cho phụ nữ có thai còn hạn chế. Nghiên cứu trên động vật không thấy tác dụng gây quái thai; tuy nhiên đã quan sát được dấu hiệu độc cho bào thai ở mức liều gây độc. Nguy cơ tiềm tàng ở người chưa được biết; vì vậy, không nên dùng bezafibrate cho phụ nữ mang thai và phụ nữ có khả năng sinh sản mà không sử dụng biện pháp tránh thai; chỉ nên dùng thuốc khi thật cần thiết và đã đánh giá cẩn thận về lợi ích điều trị và nguy cơ xảy ra.

Phụ nữ cho con bú

Chưa được biết bezafibrate và các chất chuyển hóa của nó có bài tiết qua sữa mẹ hay không. Khi cho con bú thì mẹ chưa được loại trừ; vì vậy, không nên dùng bezafibrate cho phụ nữ cho con bú; nếu cần thiết phải dùng thì cần ngưng cho con bú.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LẠI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Thuốc có thể gây ra tác dụng phụ như chóng mặt, đau đầu tuy ít gặp nhưng cũng có khả năng ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Bệnh nhân không nên lái xe và vận hành máy móc nếu gặp những tác dụng phụ này khi dùng thuốc.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Thuốc chống đông đường uống

Bezafibrate làm tăng tác dụng của thuốc chống đông máu nên làm tăng nguy cơ chảy máu, nguyên nhân có thể là do cạnh tranh với protein huyết tương; vì vậy, khi dùng kết hợp 2 thuốc thì cần giảm nửa liều dùng thuốc chống đông máu, kiểm tra chỉ số INR và cần theo dõi quá trình đông máu cẩn thận.

Thuốc tri dài thảo đường

Bezafibrate có thể làm tăng lượng đường trong máu nên có thể làm giảm tác dụng của thuốc tri dài thảo đường, bao gồm cả insulin. Hạ đường huyết không được quan sát thấy báo chỉ hàm lượng đường huyết đã được tăng cường kiểm soát trước khi chỉ định bezafibrate cho bệnh nhân tiểu đường.

Các resin gắn acid mật

Sự hấp thu của bezafibrate có thể giảm khi dùng đồng thời với các resin gắn acid mật (như colestyramine, colestipol), do đó nên uống hai liều thuốc cách nhau ít nhất 2 giờ để tránh việc cản trở sự hấp thu.

Cyclosporin

Trong các trường hợp riêng lẻ, sự suy giảm chức năng thận mãn tính đã được ghi nhận (kèm theo sự gia tăng tương ứng nồng độ creatinine trong huyết thanh) đã được báo cáo ở những bệnh nhân ghép tạng được điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch (như cyclosporin) đồng thời với bezafibrate. Do đó, chức năng thận ở những bệnh nhân này cần được giám sát chặt chẽ và ngưng điều trị với bezafibrate trong trường hợp thay đổi nghiêm trọng các chỉ số xét nghiệm.

Thuốc ức chế MAO (Monoamine oxidase)

Chống chỉ định dùng đồng thời bezafibrate với các thuốc ức chế MAO do nguy cơ gây độc tính trên gan.

Chất ức chế cạnh tranh với men khử HMG-CoA

Như các thuốc nhóm fibrate, sự kết hợp bezafibrate và thuốc ức chế cạnh tranh với men khử HMG-CoA có thể dẫn tới nguy cơ ngộ độc cơ; vì vậy, rất cần trọng với các điều trị phối hợp hai thuốc này và bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ dấu hiệu ngộ độc cơ.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Tác dụng không mong muốn của thuốc (ADR) trên các hệ cơ quan được liệt kê theo các tần xuất như rất thường gặp (ADR $\geq 1/10$), thường gặp ($1/100 \leq \text{ADR} < 1/10$), ít gặp ($1/1.000 \leq \text{ADR} < 1/100$), hiếm gặp ($1/10.000 \leq \text{ADR} < 1/1.000$), rất hiếm gặp (ADR $< 1/10.000$)

Rối loạn mắt và hệ thống mạch huyết
Rối hiếm gặp: Pancytopenia (tình trạng thiếu máu trầm trọng do tế bào tủy xương giảm khả năng tạo hồng cầu, chứng thiếu máu không tái tạo được), ban xuất huyết giảm tiểu cầu.

Rối loạn hệ thống miễn dịch

Ít gặp: Phản ứng quá mẫn bao gồm phản ứng phản vệ.

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng

Thường gặp: Giảm cảm giác thèm ăn

Rối loạn tâm thần

Hiếm gặp: Trầm cảm, mất ngủ

Rối loạn hệ thần kinh

Ít gặp: Chóng mặt, đau đầu.

Hiếm gặp: Bệnh lý thần kinh ngoại vi, dị cảm.

Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất

Rất hiếm gặp: Bệnh phổi mô kẽ.

Rối loạn hệ tiêu hóa

Thường gặp: Rối loạn tiêu hóa

Ít gặp: Đau bụng, tiêu chảy, buồn nôn, đau bụng, táo bón, khó tiêu, phát ban.

Hiếm gặp: Viêm tụy

Rối loạn gan mật

Ít gặp: Tăng nồng độ men gan

Rất hiếm gặp: Sỏi mật

Rối loạn da và mô dưới da

Ít gặp: Ngứa, nổi mề đay, phản ứng nhạy cảm ánh sáng, rụng tóc, phát ban.

Rất hiếm gặp: Hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, bệnh nhiễm độc hoại tử thượng bì nghiêm trọng (hội chứng Lyell)

Rối loạn mô cơ xương và mô liên kết

Ít gặp: Yếu cơ, đau cơ, chuột rút cơ.

Rất hiếm gặp: Tiêu cơ vân.

Rối loạn thần và tiết niệu

Ít gặp: Suy thận cấp.

Rối loạn hệ sinh sản và vú

Ít gặp: Rối loạn chức năng cương dương NOS (not otherwise specified), liệt dương, giảm ham muốn tình dục (có thể liên quan đến tăng prolactin nhẹ nhưng chưa được xác nhận).

Rối loạn khác

Ít gặp: Tăng creatinin phosphokinase trong máu, tăng creatinin máu, giảm gamma-glutamyl transferase và trong phosphatase kiềm đồng thời.

Rất hiếm gặp: Hemoglobin giảm, tiểu cầu tăng, số lượng bạch cầu giảm, gamma-glutamyl transferase tăng, transaminase tăng

Thông báo cho bác sĩ hoặc dược sĩ các tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

QUẢ LIỆU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Quả liện

Không có triệu chứng cụ thể của quả liện bezafibrate được biết. Suy thận nặng có hồi phục, tiêu cơ vân đã được ghi nhận khi quả liện.

Cách xử trí

Không có thuốc giải độc đặc khi quả liện bezafibrate; vì vậy, điều trị triệu chứng triệu chứng và điều trị hỗ trợ được khuyến cáo trong trường hợp quả liện. Trong trường hợp tiêu cơ vân, phải ngưng sử dụng bezafibrate ngay lập tức và theo dõi chức năng thận cẩn thận.

THÔNG TIN VỀ DƯỢC LÝ

Dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc chống rối loạn lipid máu (nhóm fibrate); mã ATC: C10AB02

Cơ chế tác dụng

Bezafibrate làm giảm lipid máu (các triglyceride và cholesterol), tác dụng chính là làm giảm lipoprotein ty trong rất thấp (VLDL) và lipoprotein ty trong thấp (LDL) và làm tăng lipoprotein ty trong cao (HDL). Các hoạt động của lipid triglyceride (lipoprotein lipase và lipoprotein lipoprotein gan) tham gia vào quá trình dị hóa các lipoprotein giàu triglyceride được tăng lên bởi bezafibrate. Trong quá trình suy thoái tăng cường lipoprotein giàu triglyceride (chylomicrons, VLDL), tiền chất cho sự hình thành HDL được hình thành giải thích sự gia tăng HDL. Hơn nữa, quá trình sinh tổng hợp cholesterol bị giảm bởi bezafibrate, được đi kèm với sự kích thích sự trao đổi chất lipoprotein qua trung gian thụ thể LDL.

Các nghiên cứu đã cho thấy bezafibrate có hiệu quả trong điều trị tăng lipid máu ở bệnh nhân dài thảo đường. Một số trường hợp cho thấy giảm có lợi trong đường huyết lúc đói. Giảm đáng kể nồng độ fibrinogen huyết thanh đã được quan sát thấy ở bệnh nhân nồng độ fibrinogen máu cao (hyperfibrinogenemia) được điều trị bằng Bezafibrate. Có bằng chứng cho thấy việc điều trị bằng fibrate có thể làm giảm biến cố bệnh mạch vành tim nhưng không được chứng minh là làm giảm tất cả các nguyên nhân gây tử vong trong phòng ngừa nguyên phát hoặc thứ phát của bệnh tim mạch.

Dược động học

Hấp thu

Bezafibrate được hấp thu nhanh chóng và gần như hoàn toàn sau khi uống. Nồng độ đỉnh trong huyết tương khoảng 8 mg/l đạt được sau 1-2 giờ sau khi dùng liều duy nhất lên 200 mg ở những người tình nguyện khỏe mạnh.

Phân phối

Trên 95% thuốc liên kết với huyết tương, chủ yếu là albumin; thể tích phân bố biểu kiến là 17 lít.

Chuyển hóa

Bezafibrate trải qua một số chuyển hóa ở gan, chưa biết chính xác cơ chế chuyển hóa của bezafibrate, sự trao đổi chất xảy ra thông qua hydroxyl hóa và glucuronidation; sự phân tách thủy phân bởi men oxy hoá đa chức năng của ti thể (microsomal mixed-function oxidase) có thể cũng có liên quan; tuy nhiên, chưa được biết hoạt động của glucuronides và dẫn xuất hydroxy (chất chuyển hóa của bezafibrate).

Thời kỳ

Thời gian bán thải của thuốc khoảng 1 - 2 giờ và thời gian này có thể kéo dài nếu chức năng thận bị suy giảm. Phần lớn thuốc được bài tiết trong nước tiểu, khoảng 95% dạng hoạt động của thuốc gắn ¹⁴C được thu hồi trong nước tiểu và khoảng 3% trong phân trong vòng 48 giờ. Khoảng 50% liều dùng được thu hồi trong nước tiểu dạng không đổi và 20% còn lại là chất chuyển hóa, chủ yếu là liên hợp glucuronide. Độ thanh thải của thận khoảng 3,4-6,0 lít/giờ.

Chưa được biết bezafibrate và chất chuyển hóa của bezafibrate có bài tiết vào sữa mẹ hay không.

Dược động học trong quần thể đặc biệt

Bệnh nhân suy gan

Do bezafibrate chủ yếu chuyển hóa qua gan, chống chỉ định dùng bezafibrate cho bệnh nhân suy chức năng gan (ngoại trừ trường hợp gan nhiễm mỡ có liên quan đến việc tăng trị số triglyceride)

Người cao tuổi

Ở bệnh nhân cao tuổi, việc suy giảm chức năng thận tỷ lệ thuận với tuổi tác; thải trừ thuốc của thuốc ra khỏi cơ thể có thể bị trì hoãn trong trường hợp chức năng thận suy giảm. Do đó nên sử dụng thuốc thận trọng ở người cao tuổi và cần điều chỉnh liều dùng bezafibrate dựa trên giá trị độ thanh thải creatinin và creatinin huyết thanh ở bệnh nhân cao tuổi nếu có suy thận.

Bệnh nhân suy thận

Việc thải trừ bezafibrate ra khỏi cơ thể giảm ở những bệnh nhân có chức năng thận suy giảm và điều chỉnh liều lượng là cần thiết để ngăn ngừa tích tụ thuốc và tác dụng độc hại. Liều dùng bezafibrate ở bệnh nhân suy thận nên điều chỉnh dựa trên giá trị độ thanh thải creatinin và creatinin huyết thanh. Do có sự gắn kết protein cao nên không thể thẩm tách được bezafibrate; do đó chống chỉ định dùng bezafibrate ở bệnh nhân đang thẩm phân máu.

QUI CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp chứa 5 vi (Alu/PVC) x 10 viên nén bao phim.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Điều kiện bảo quản: Giữ thuốc ở nơi khô, nhiệt độ dưới 30°C trong bao bì kín.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất

Tiêu chuẩn chất lượng: Tiêu chuẩn cơ sở

TÊN ĐỊA CHỈ CỎ SỞ SẢN XUẤT THUỐC
MEDOCHEMIE LTD - CENTRAL FACTORY
1 - 10 Constantinooulos street, 3011 Limassol, Cộng hòa Síp

ZFR/IB/10/2
VIỆTNAM