

**Rx\_ Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc**

### TRIFILIP

**Viên nang cứng Fenofibrate 67 mg, 134 mg**

*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng*

*Để xa tầm tay trẻ em*

*Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc*

*Sử dụng thuốc có dạng bào chế và hàm lượng thích hợp với liều được chỉ định*

### THÀNH PHẦN VÀ HÀM LƯỢNG

Mỗi viên nang cứng có chứa:

**Viên nang cứng Fenofibrate 67 mg:**

*Hoạt chất:*

Fenofibrate (dạng micronised)..... 67 mg

*Tá dược vừa đủ:* natri croscarmellose, natri lauryl sulfat, hypromellose E6, tinh bột natri glycolat (loại A), magnesi stearat, nang rỗng số 4 nắp xanh đường nhai thân trắng đục (thành phần: gelatin, titan dioxit, FD&C Blue 1 và FD&C Red 3).

**Viên nang cứng Fenofibrate 134 mg:**

*Hoạt chất:*

Fenofibrate (dạng micronised)..... 134 mg

*Tá dược vừa đủ:* natri croscarmellose, natri lauryl sulfat, hypromellose E6, tinh bột natri glycolat (loại A), magnesi stearat, nang rỗng số 2 nắp xanh đường nhai thân trắng đục (thành phần: gelatin, titan dioxit, FD&C Blue 1 và FD&C Red 3).

### DẠNG BÀO CHẾ

**Viên nang cứng Fenofibrate 67 mg:** Viên nang cứng, nắp xanh đường nhai, thân trắng đục, nang số 4, nang được đóng kín, không móp méo, bên trong chứa bột màu trắng.

**Viên nang cứng Fenofibrate 134 mg:** Viên nang cứng, nắp xanh đường nhai, thân trắng đục, nang số 2, nang được đóng kín, không móp méo, bên trong chứa bột màu trắng.

### CHỈ ĐỊNH

Fenofibrate là thuốc hỗ trợ cho chế độ ăn kiêng và liệu pháp điều trị không dùng thuốc khác (như tập thể dục, giảm cân) trong những trường hợp sau:

- Điều trị tăng triglyceride máu nghiêm trọng có hoặc không có hạ HDL cholesterol.
- Tăng lipid máu thể hỗn hợp khi thuốc statin bị chống chỉ định hoặc không dung nạp được.
- Tăng lipid máu thể hỗn hợp ở những bệnh nhân có nguy cơ tim mạch cao, kết hợp với một thuốc statin

khi các triglyceride và HDL cholesterol không được kiểm soát đầy đủ.

### LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

#### Liều dùng

*Người lớn*

Liều khuyến cáo ban đầu là 200 mg fenofibrate hàng ngày, chia thành nhiều liều và uống cùng thức ăn vì thuốc giảm hấp thu khi dạ dày rỗng. Các biện pháp ăn kiêng sử dụng trước khi điều trị nên được tiếp tục.

Nên theo dõi đáp ứng điều trị bằng cách xác định các giá trị lipid huyết thanh và có thể thay đổi liều trong phạm vi từ 2 - 4 viên fenofibrate 67 mg mỗi ngày (1 - 2 viên fenofibrate 134 mg mỗi ngày).

*Trẻ em*

Liều khuyến cáo: fenofibrate micronised 67 mg/ngày/20 kg cân nặng.

*Người cao tuổi (> 65 tuổi)*

Không cần thiết phải điều chỉnh liều. Khuyến cáo sử dụng liều thông thường, ngoại trừ suy giảm chức năng thận với tốc độ lọc cầu thận ước tính < 60 mL/phút/1,73 m<sup>2</sup>.

*Suy thận*

Không nên sử dụng fenofibrate nếu suy thận nặng, tốc độ lọc cầu thận eGFR < 30 mL/phút/1,73 m<sup>2</sup>. Nếu eGFR từ 30 đến 59 mL/phút/1,73 m<sup>2</sup>, liều fenofibrate không nên quá 100 mg dạng chuẩn hoặc 67 mg dạng micronised mỗi lần một ngày. Nếu trong quá trình theo dõi, eGFR giảm liên tục xuống < 30 mL/phút/1,73m<sup>2</sup>, nên ngừng sử dụng fenofibrate.

*Suy gan*

Không khuyến cáo sử dụng ở bệnh nhân suy gan do thiếu dữ liệu.

**Cách dùng**

Thuốc dùng đường uống, nên uống toàn bộ viên với nước và vào bữa ăn.

### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Fenofibrate chống chỉ định ở những bệnh nhân rối loạn chức năng gan hoặc thận nặng, bệnh túi mật, xơ gan và ở những bệnh nhân quá mẫn với fenofibrate hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc, phản ứng dị ứng ánh sáng hoặc ngộ độc do ánh sáng đã biết trong quá trình điều trị với các fibrate hoặc ketoprofen.
- Viêm tụy mạn hoặc cấp tính ngoại trừ viêm tụy cấp do tăng triglyceride máu nặng.
- Sử dụng trong khi mang thai và cho con bú.
- Suy thận nặng (tốc độ lọc cầu thận ước tính < 30 mL/phút/1,73 m<sup>2</sup>).

### CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

*Nguyên nhân thứ cấp gây tăng lipid máu:*

Nguyên nhân thứ cấp gây tăng lipid máu, như đái tháo đường typ 2 không kiểm soát, suy giáp, hội chứng thận hư, rối loạn protein máu, bệnh gan tắc nghẽn, tắc dụng được lý, nghiện rượu, nên được điều trị đầy đủ trước khi bắt đầu liệu pháp fenofibrate.

Theo dõi đáp ứng điều trị bằng cách xác định các giá trị lipid huyết thanh (cholesterol toàn phần, LDL-C, triglyceride). Nếu không đạt được đáp ứng điều trị sau vài tháng (ví dụ: 3 tháng), nên cân nhắc các liệu pháp điều trị bổ sung hoặc thay thế khác.

*Chức năng thận:*

Fenofibrate chống chỉ định với bệnh nhân suy thận nặng. Nên sử dụng thận trọng fenofibrate ở bệnh nhân suy thận nhẹ đến vừa. Điều chỉnh liều cho bệnh nhân có tốc độ lọc cầu thận ước tính 30 – 59 mL/phút/1,73 m<sup>2</sup>.

Đã có báo cáo tăng creatinin huyết thanh thuận nghịch ở những bệnh nhân dùng đơn trị liệu fenofibrate hoặc phối hợp với các statin. Nồng độ creatinin huyết tương thường tăng ổn định theo thời gian mà không có bằng chứng tăng creatinin huyết thanh khi điều trị lâu dài và có xu hướng trở lại ban đầu sau khi ngừng điều trị.

Trong các thử nghiệm lâm sàng, 10% bệnh nhân tăng creatinin so với ban đầu > 30 µmol/L khi dùng đồng thời fenofibrate và simvastatin so với 4,4% khi dùng statin đơn trị liệu. 0,3% bệnh nhân dùng phối hợp có sự gia tăng creatinin tối giá trị > 200 µmol/L.

Gián đoạn điều trị khi nồng độ creatinin > 50% giới hạn trên bình thường. Khuyến cáo đo nồng độ creatinin trong 3 tháng đầu sau khi bắt đầu điều trị và định kỳ sau đó.

*Các transaminase:*

Đã có báo cáo về sự gia tăng nồng độ transaminase vừa phải ở một số bệnh nhân nhưng hiếm khi ảnh hưởng đến điều trị. Tuy nhiên, nên theo dõi nồng độ transaminase huyết thanh 3 tháng một lần trong 12 tháng đầu điều trị. Gián đoạn điều trị trong trường hợp nồng độ AST (SGOT) hoặc ALT (SGPT) tăng lên gấp 3 lần giới hạn trên bình thường hoặc lớn hơn 100 đơn vị quốc tế.

*Viêm tụy:*

Viêm tụy được báo cáo ở bệnh nhân dùng fenofibrate. Biểu hiện này cho thấy hiệu quả thất bại của thuốc ở những bệnh nhân tăng triglyceride máu nặng, tác dụng trực tiếp hoặc gián tiếp của thuốc thông qua hình thành sỏi mật và cặn bùn đường mật, dẫn tới tắc nghẽn ống mật chủ.

*Cơ:*

Độc tính trên cơ, bao gồm các trường hợp hiếm gặp như tiêu cơ vân, có hoặc không có suy thận đã được báo cáo khi sử dụng các fibrate và các thuốc hạ lipid khác. Tỷ lệ mắc chứng rối loạn này tăng lên ở những bệnh nhân có tiền sử giảm albumin máu và suy thận. Bệnh nhân có các

yếu tố nguy cơ dẫn đến các bệnh về cơ và/hoặc tiêu cơ vân, như trên 70 tuổi, tiền sử bản thân hoặc gia đình bị rối loạn cơ di truyền, suy thận, suy giáp, dùng nhiều rượu, có thể làm tăng nguy cơ tiêu cơ vân. Đối với những bệnh nhân này, nên cân nhắc cẩn thận giữa lợi ích và nguy cơ khi điều trị bằng fenofibrate.

Nên nghi ngờ độc tính trên cơ ở những bệnh nhân có triệu chứng đau cơ, viêm cơ, chuột rút và yếu cơ, và/hoặc tăng CPK rõ rệt (vượt quá 5 lần mức bình thường). Trong trường hợp này nên ngừng điều trị bằng fenofibrate.

Nguy cơ nhiễm độc cơ có thể tăng lên nếu dùng đồng thời với một fibrate khác hoặc chất ức chế HMG-CoA reductase, đặc biệt trong trường hợp đã có tiền sử bệnh về cơ. Do đó, phối hợp fenofibrate với một statin nên áp dụng cho bệnh nhân bị rối loạn lipid máu hỗn hợp nặng và nguy cơ tim mạch cao mà không có bất kỳ tiền sử nào về bệnh cơ và cần giám sát chặt chẽ các dấu hiệu độc tính trên cơ.

Đối với bệnh nhân tăng lipid máu dùng oestrogen hoặc thuốc ngừa thai có chứa estrogen, cần xác định xem liệu tăng lipid máu có bản chất nguyên phát hay thứ phát (oestrogen đường uống có thể làm tăng các giá trị lipid máu).

*Trẻ em*

Chỉ có bệnh di truyền (tăng lipid máu gia đình) phải điều trị sớm, do đó phải xác định được bản chất chính xác của tăng lipid máu bằng các nghiên cứu di truyền và xét nghiệm. Khởi đầu điều trị bằng cách kiểm soát chế độ ăn uống trong thời gian ít nhất 3 tháng. Chỉ nên dùng thuốc khi có chỉ định của bác sĩ và chỉ khi tình trạng bệnh nghiêm trọng với các dấu hiệu lâm sàng của xơ vữa động mạch và/hoặc bệnh u vàng và/hoặc trong trường hợp bệnh nhân bị các bệnh tim mạch do xơ vữa động mạch trước tuổi 40.

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

**Thời kỳ mang thai:**

Không có dữ liệu về việc sử dụng fenofibrate cho phụ nữ mang thai.

Các nghiên cứu trên động vật không chứng minh được bất kỳ tác dụng gây quái thai nào. Đã thấy độc tính trên phổi thai trong khoảng liều gây độc tính cho mẹ. Những nguy cơ tiềm ẩn đối với con người chưa được biết.

**Thời kỳ cho con bú:**

Không có dữ liệu về sự bài tiết fenofibrate và/hoặc các chất chuyển hóa của nó vào sữa mẹ. Do đó, không nên sử dụng fenofibrate cho phụ nữ đang mang thai hoặc đang cho con bú.

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



Fenofibrate không ảnh hưởng hoặc ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

#### TƯƠNG TÁC THUỐC

##### *Thuốc chống đông đường uống*

Fenofibrate làm tăng hiệu quả của thuốc chống đông đường uống và làm tăng nguy cơ chảy máu.

Ở những bệnh nhân dùng liệu pháp chống đông đường uống, nên giảm liều thuốc chống đông khoảng một phần ba liều khởi đầu rồi sau đó điều chỉnh dần nếu cần thiết dựa theo giá trị INR (chỉ số bình thường hóa quốc tế).

**Chất ức chế HMG-CoA reductase hoặc các fibrat khác**  
Nguy cơ nhiễm độc trên cơ nghiêm trọng tăng lên nếu sử dụng đồng thời fenofibrate với thuốc ức chế HMG-CoA reductase hoặc các fibrat khác. Nên sử dụng thận trọng liệu pháp phối hợp này và theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu nhiễm độc cơ ở bệnh nhân.

Hiện tại không có bằng chứng cho thấy fenofibrate ảnh hưởng đến được động học của simvastatin.

##### *Ciclosporin*

Đã có báo cáo về một số trường hợp suy giảm chức năng thận thuận nghịch nghiêm trọng khi dùng đồng thời fenofibrate và ciclosporin. Do đó, phải theo dõi chặt chẽ chức năng thận ở những bệnh nhân này và ngừng fenofibrate trong trường hợp các thông số xét nghiệm thay đổi nghiêm trọng.

##### *Khác*

Không có tương tác lâm sàng của fenofibrate với các thuốc khác được báo cáo, mặc dù các nghiên cứu tương tác *in vitro* cho thấy sự thay thế của phenylbutazone ở các vị trí gắn protein huyết tương.

Giống với các fibrat khác, fenofibrate cảm ứng các oxidase chức năng hỗn hợp của microsome tham gia vào quá trình chuyển hóa acid béo ở động vật gặm nhấm và có thể tương tác với các thuốc được chuyển hóa bởi những enzym này.

#### TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

- *Thường gặp, 1/10 ≤ ADR < 1/100*

Hệ thần kinh: Nhức đầu.

Tai và mê đạo: Chóng mặt.

Tiêu hóa: Rối loạn tiêu hóa, dạ dày hoặc ruột (đau bụng, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đầy hơi).

Da và tổ chức dưới da: Các phản ứng như phát ban, ngứa, mày đay hoặc phản ứng nhạy cảm ánh sáng; da nhạy cảm ánh sáng có thể xảy ra với ban đỏ, mụn nước hoặc nổi sần trên các bộ phận của da tiếp xúc với ánh sáng mặt trời hoặc tia UV nhân tạo (đen mặt trời).

Toàn thân và tại chỗ: Mệt mỏi.

- *Ít gặp, 1/1000 ≤ ADR < 1/100*

Mạch máu: Thuyên tắc huyết khối (thuyên tắc phổi, huyết khối tĩnh mạch sâu).

Tiêu hóa: Viêm tụy.

Gan mật: Tăng nồng độ transaminase huyết thanh.

Cơ xương khớp và mô liên kết: Độc tính trên cơ (đau cơ lan tỏa, viêm cơ, chuột rút và yếu cơ).

- *Hiếm gặp, 1/10000 ≤ ADR < 1/1000*

Máu và hệ thống lympho: Hemoglobin giảm, số lượng bạch cầu giảm.

Hệ thần kinh: Bệnh lý thần kinh ngoại biên.

Da và tổ chức dưới da: Rụng tóc.

Thận và tiết niệu: Tăng creatinin và ure huyết thanh.

Toàn thân và tại chỗ: Suy giảm tình dục.

- *Rất hiếm gặp, ADR < 1/10000*

Hô hấp, lồng ngực và trung thất: Viêm phổi kẽ.

Gan mật: Viêm gan, sỏi mật.

Cơ xương khớp và mô liên kết: Tiêu cơ vân.

#### **Hướng dẫn cách xử trí ADR:**

Tạm ngừng dùng thuốc.

#### **QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ**

Không có trường hợp nào quá liều đã được báo cáo.

Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Trong trường hợp quá liều, cần điều trị triệu chứng và thực hiện các biện pháp hỗ trợ nếu yêu cầu. Fenofibrate không thể được loại bỏ bằng chạy thận nhân tạo.

#### **ĐƯỢC LỰC HỌC**

**Nhóm được lý:** Thuốc làm giảm lipid huyết thanh/giảm triglyceride và cholesterol/nhóm fibrat.

**Mã ATC:** C10AB05

**Cơ chế hoạt động:**

Fenofibrate là một dẫn xuất của acid fibrat có tác dụng làm hạ lipid trung gian thông qua hoạt hóa Peroxisome Proliferator Activated Receptor alpha (PPAR $\alpha$ ). Qua đó, fenofibrate làm tăng thủy phân lipid và loại bỏ các hạt giàu triglyceride gây vữa động mạch từ huyết tương bằng cách hoạt hóa lipoprotein lipase và giảm sản xuất Apoprotein C-III. Sự hoạt hóa PPAR $\alpha$  cũng gây cảm ứng làm tăng tổng hợp Apoprotein A-I và A-II và cholesterol HDL.

Các nghiên cứu dịch tễ học đã chứng minh mối liên quan giữa tăng nồng độ lipid huyết thanh và tăng nguy cơ bệnh tim mạch vành. Kiểm soát các dạng rối loạn lipid máu là cơ sở để điều trị bằng fenofibrate. Tuy nhiên những hiệu quả và bất lợi lâu dài của thuốc được sử dụng trong tăng lipid máu vẫn còn đang được thảo luận. Do đó, hiệu quả của fenofibrate đối với tỷ lệ mắc phải và tỷ lệ tử vong do tim mạch vẫn chưa được chứng minh.

Có bằng chứng cho thấy điều trị với các fibrat có thể làm giảm các trường hợp bệnh tim mạch vành nhưng chưa cho thấy làm giảm tất cả nguyên nhân gây tử vong trong việc ngăn ngừa bệnh tim mạch tiên phát hay thứ phát.

ACCORD là một nghiên cứu đối chứng giả dược, ngẫu nhiên trên 5518 bệnh nhân dài tháo đường typ 2 điều trị với fenofibrate kết hợp simvastatin. Liệu pháp phối hợp giữa fenofibrate và simvastatin không cho thấy sự khác biệt đáng kể nào so với simvastatin đơn trị liệu về kết quả chính của nhồi máu cơ tim không tử vong, đột quỵ không tử vong và tử vong do tim mạch (HR 0,92, 95% CI 0,79 – 1,08, p = 0,32; giảm nguy cơ tuyệt đối: 0,74%). Trong phân nhóm đã được chỉ định của bệnh nhân rối loạn lipid máu, fenofibrate kết hợp simvastatin được chứng minh làm giảm tương đối 31% so với đơn trị liệu simvastatin về kết quả chính phối hợp (HR 0,69, 95% CI 0,49 – 0,97, p = 0,03; giảm nguy cơ tuyệt đối: 4,95%). Một phân tích khác xác định tương tác điều trị theo giới tính có ý nghĩa thống kê đáng kể (p = 0,01) chỉ ra lợi ích điều trị của liệu pháp kết hợp ở nam giới (p = 0,037) nhưng nguy cơ cao hơn đối với kết quả chính ở phụ nữ dùng thuốc phối hợp so với chỉ sử dụng simvastatin (p = 0,069). Điều này không được ghi nhận ở phân nhóm bệnh nhân rối loạn lipid máu ở trên nhưng cũng không có bằng chứng rõ ràng về hiệu quả ở những phụ nữ rối loạn lipid máu được điều trị bằng fenofibrate phối hợp simvastatin và không thể loại trừ các tác dụng có hại.

Các nghiên cứu với fenofibrate liên tục cho thấy thuốc làm giảm nồng độ LDL-cholesterol. Nồng độ HDL-cholesterol tăng. Nồng độ các triglycerid giảm. Dẫn đến làm giảm tỷ lệ của lipoprotein tỷ trọng thấp và rất thấp so với lipoprotein tỷ trọng cao có liên quan đến giảm nguy cơ xơ vữa động mạch trong các nghiên cứu dịch tễ học. Nồng độ apolipoprotein-A và apolipoprotein-B thay đổi song song tương ứng với nồng độ của HDL, LDL và VLDL.

Bệnh u vãng giảm đi được ghi nhận trong quá trình điều trị bằng fenofibrate. Nồng độ acid uric huyết tương tăng khoảng 20% ở những bệnh nhân bị tăng lipid máu, đặc biệt ở những bệnh nhân typ IV. Fenofibrate làm tăng acid uric niệu, do đó có lợi cho những bệnh nhân này.

Bệnh nhân có nồng độ fibrinogen và Lp(a) cao đã giảm đáng kể trong các thử nghiệm lâm sàng với fenofibrate. Dữ liệu trên trẻ em đang còn hạn chế. Hiệu quả của thuốc với trẻ em rối loạn lipid máu được nghiên cứu trong hai thử nghiệm lâm sàng nhỏ và một khảo sát kéo dài với 76 trẻ em tăng cholesterol máu từ 3 đến 18 tuổi dùng fenofibrate từ 1 đến 11 năm. Tuy nhiên, do dữ liệu đang còn giới hạn và thiếu phương pháp, không có kết luận chắc chắn nào khi sử dụng fenofibrate ở trẻ em rối loạn lipid máu.

Các tác dụng phụ tương tự như ở người lớn đã được báo cáo ở trẻ em: giảm bạch cầu, xét nghiệm chức năng gan

bất thường, tiêu cơ vân, suy thận, viêm gan, vàng da, viêm cơ và tiêu cơ vân.

#### **ĐƯỢC ĐỘNG HỌC**

- *Hấp thu*

Dạng không đổi không có mặt trong huyết tương. Acid fenofibrat là chất chuyển hóa chính trong huyết tương. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong khoảng thời gian trung bình 5 giờ sau khi dùng thuốc. Nồng độ trung bình trong huyết tương là 15  $\mu$ g/ml cho liều hàng ngày 200 mg fenofibrate micronised. Nồng độ ổn định trong suốt quá trình điều trị liên tục.

Acid fenofibrat liên kết mạnh với albumin huyết tương, có thể thay thế các chất kháng vitamin K từ vị trí gắn protein và tăng cường tác dụng chống đông máu của thuốc kháng vitamin K.

- *Thời gian bán thải trong huyết tương*

Thời gian bán thải trong huyết tương để thải trừ acid fenofibrat khoảng 20 giờ.

- *Chuyển hóa và thải trừ*

Thuốc được bài tiết chủ yếu trong nước tiểu: 70% trong 24 giờ và 88% trong 6 ngày, tại thời điểm này tổng lượng bài tiết trong nước tiểu và phân đạt 93%. Fenofibrate chủ yếu được bài tiết dưới dạng acid fenofibrat và dẫn xuất phức hợp glucuronide.

Các nghiên cứu động học sau khi dùng liều lặp lại đã chứng minh rằng thuốc không tích lũy.

Acid fenofibrat không được loại bỏ trong quá trình chạy thận nhân tạo.

#### **QUY CÁCH ĐÓNG GÓI**

Hộp 3 vỉ x 10 viên.

#### **BẢO QUẢN**

Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô ráo, nhiệt độ dưới 30°C.

#### **TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG**

USP

#### **HẠN DÙNG**

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

*Số lô sản xuất (Batch No.), ngày sản xuất (Mfg. date), hạn dùng (Exp. date): xin xem trên nhãn bao bì.*

*Sản xuất tại:*

**Công ty TNHH Sinh dược phẩm HERA**

Lô A17 Khu công nghiệp Tứ Hạ, thị xã Hương Trà, tỉnh Thừa Thiên Huế, Việt Nam.

**Herabiopharm®**