

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

FEMADEX 5 (Viên nang cứng rosuvastatin 5 mg, ezetimibe 10 mg)

FEMADEX 10 (Viên nang cứng rosuvastatin 10 mg, ezetimibe 10 mg)

FEMADEX 20 (Viên nang cứng rosuvastatin 20 mg, ezetimibe 10 mg)

Đề xa tâm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:

FEMADEX 5 (Mỗi viên nang cứng Femadex 5 có chứa 01 viên nén bao phim rosuvastatin 5 mg và 02 viên nén ezetimibe 5 mg)

Thành phần hoạt chất:

Rosuvastatin (dưới dạng rosuvastatin calci)..... 5 mg

Ezetimibe..... 10 mg

Thành phần tá dược:

- *Viên nén bao phim rosuvastatin:* Lactose khan (type 24AN), cellulose vi tinh thể (type 14), crospovidon, talc, silica keo khan, natri stearyl fumarat, opadry II 30K34297 pink.
- *Viên nén ezetimibe:* Lactose monohydrate (type 200M), hypromellose (5cP), natri croscarmellose, natri lauryl sulfat, cellulose vi tinh thể (type 102), natri stearyl fumarat.

Vỏ nang cứng: Vỏ nang cứng gelatin cỡ #0

- *Thành phần thân nang:* titan dioxit, oxyd sắt đỏ, oxyd sắt vàng, gelatin.

- *Thành phần nắp nang:* titan dioxit, oxyd sắt đỏ, oxyd sắt vàng, gelatin.

FEMADEX 10 (Mỗi viên nang cứng Femadex 10 có chứa 02 viên nén bao phim rosuvastatin 5 mg và 02 viên nén ezetimibe 5 mg)

Thành phần hoạt chất:

Rosuvastatin (dưới dạng rosuvastatin calci)..... 10 mg

Ezetimibe..... 10 mg

Thành phần tá dược:

- *Viên nén bao phim rosuvastatin:* Lactose khan (type 24AN), cellulose vi tinh thể (type 14), crospovidon, talc, silica keo khan, natri stearyl fumarat, opadry II 30K34297 pink.
- *Viên nén ezetimibe:* Lactose monohydrate (type 200M), hypromellose (5cP), natri croscarmellose, natri lauryl sulfat, cellulose vi tinh thể (type 102), natri stearyl fumarat.

Vỏ nang cứng: Vỏ nang cứng gelatin cỡ #00

- *Thành phần thân nang:* titan dioxit, oxyd sắt vàng, gelatin.

- *Thành phần nắp nang:* titan dioxit, oxyd sắt vàng, gelatin.

FEMADEX 20 (Mỗi viên nang cứng Femadex 20 có chứa 04 viên nén bao phim rosuvastatin 5 mg và 02 viên nén ezetimibe 5 mg).

Thành phần hoạt chất:

Rosuvastatin (dưới dạng rosuvastatin calci)..... 20 mg

Ezetimibe..... 10 mg

Thành phần tá dược:

- *Viên nén bao phim rosuvastatin:* Lactose khan (type 24AN), cellulose vi tinh thể (type 14), crospovidon, talc, silica keo khan, natri stearyl fumarat, opadry II 30K34297 pink.
- *Viên nén ezetimibe:* Lactose monohydrate (type 200M), hypromellose (5cP), natri croscarmellose, natri lauryl sulfat, cellulose vi tinh thể (type 102), natri stearyl fumarat.

Vỏ nang cứng: Vỏ nang cứng gelatin cỡ #00

- *Thành phần thân nang:* titan dioxit, gelatin.

- *Thành phần nắp nang:* titan dioxit, oxyd sắt vàng, oxyd sắt đen, Indigotin – FD&C Blue 2, gelatin.



DẠNG BẢO CHẾ:

Viên nang cứng.

FEMADEX 5: Viên nang cứng cỡ #0, thân và nắp nang màu cam, chứa 01 viên nén bao phim rosuvastatin hình tròn, màu hồng và 02 viên nén ezetimibe hình tròn, màu trắng.

FEMADEX 10: Viên nang cứng cỡ #00, thân và nắp nang màu vàng, chứa 02 viên nén bao phim rosuvastatin hình tròn, màu hồng và 02 viên nén ezetimibe hình tròn, màu trắng.

FEMADEX 20: Viên nang cứng cỡ #00, thân nang màu trắng và nắp nang màu xanh lá cây, chứa 04 viên nén bao phim rosuvastatin hình tròn, màu hồng và 02 viên nén ezetimibe hình tròn, màu trắng.

CHỈ ĐỊNH:

Tăng cholesterol máu nguyên phát:

Rosuvastatin/ezetimibe được chỉ định hỗ trợ chế độ ăn kiêng để điều trị tăng cholesterol máu nguyên phát (dị hợp tử có tính chất gia đình và không có tính chất gia đình) như là một liệu pháp thay thế ở bệnh nhân trường thành được kiểm soát cholesterol máu đầy đủ bằng các thuốc đơn thành phần (dưới các dạng sản phẩm riêng biệt) được dùng đồng thời ở cùng mức liều như trong dạng phối hợp liều cố định.

Phòng ngừa các biến cố tim mạch:

Rosuvastatin/ezetimibe được chỉ định để giảm nguy cơ biến cố tim mạch như một liệu pháp thay thế ở bệnh nhân mắc bệnh mạch vành (CHD) và có tiền sử hội chứng mạch vành cấp tính (ACS) được kiểm soát đầy đủ bằng các thuốc đơn thành phần (dưới các dạng sản phẩm riêng biệt) được dùng đồng thời ở cùng mức liều như trong dạng phối hợp liều cố định.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG:

Liều dùng:

Thuốc được chỉ định ở bệnh nhân trường thành được kiểm soát cholesterol máu đầy đủ bằng các thuốc đơn thành phần (dưới các dạng sản phẩm riêng biệt) được dùng đồng thời ở cùng mức liều như trong dạng phối hợp liều cố định.

Bệnh nhân cần thực hiện chế độ ăn ít lipid trong thời gian điều trị bằng rosuvastatin/ezetimibe.

Người trưởng thành: Liều dùng khuyến cáo: 1 viên/ngày cùng với bữa ăn hoặc cách xa bữa ăn.

Thuốc không thích hợp điều trị ban đầu. Khi bắt đầu điều trị hoặc thăm dò liều, nên dùng các chế phẩm đơn thành phần và sau khi chọn liều thích hợp thì có thể chuyển sang các chế phẩm kết hợp với liều phù hợp.

Chế phẩm nên được uống trước 2 giờ hoặc 4 giờ khi dùng thuốc cô lập acid mật.

Trẻ em: Độ an toàn và hiệu quả của thuốc chưa được thiết lập ở trẻ em dưới 18 tuổi.

Người cao tuổi: Bệnh nhân > 70 tuổi, liều khởi đầu khuyến cáo là rosuvastatin 5 mg. Không thích hợp khi dùng các sản phẩm kết hợp để điều trị ban đầu. Khi bắt đầu điều trị hoặc thăm dò liều, nên dùng các chế phẩm đơn thành phần và sau đó khi chọn được liều thích hợp thì có thể chuyển sang các chế phẩm kết hợp với liều phù hợp.

Bệnh nhân suy thận: Không cần hiệu chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ và trung bình. Ở bệnh nhân suy thận trung bình (độ thanh thải creatinin < 60 ml/phút), liều khởi đầu khuyến cáo là rosuvastatin 5 mg. Không thích hợp khi dùng các sản phẩm kết hợp để điều trị ban đầu. Khi bắt đầu điều trị hoặc thăm dò liều, nên dùng các chế phẩm đơn thành phần. Chống chỉ định ở bệnh nhân suy thận nặng.

Bệnh nhân suy gan: Không cần hiệu chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ (điểm Child-Pugh 5-6). Không khuyến cáo dùng thuốc trên bệnh nhân suy gan trung bình (điểm Child-Pugh 7-9) hoặc suy gan nặng (điểm Child-Pugh > 9). Chống chỉ định cho các bệnh nhân bị bệnh gan tiến triển.

Chủng tộc: Tăng phơi nhiễm toàn thân khi dùng rosuvastatin đã được quan sát thấy ở bệnh nhân châu Á. Liều khởi đầu rosuvastatin khuyến cáo ở bệnh nhân gốc châu Á là 5 mg. Chế phẩm không thích hợp điều trị ban đầu. Khi bắt đầu điều trị hoặc thăm dò liều, nên thực hiện với các chế phẩm đơn thành phần.

Đa hình kiểu gen: Các loại đa hình kiểu gen có thể dẫn đến tăng phơi nhiễm rosuvastatin. Liều dùng thấp hơn được khuyến cáo trên những bệnh nhân này.

Bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ mắc bệnh về cơ: Liều khởi đầu rosuvastatin khuyến cáo trên các bệnh nhân này là 5 mg. Không thích hợp khi dùng các sản phẩm kết hợp để điều trị ban đầu. Khi bắt đầu điều trị hoặc thăm dò liều, nên dùng các chế phẩm đơn thành phần.

Phối hợp thuốc: Rosuvastatin là cơ chất của một số protein vận chuyển khác nhau (ví dụ OATP1B1 và BCRP). Việc sử dụng đồng thời các thuốc hạ lipid máu nhóm statin với các thuốc điều trị HIV và viêm gan siêu vi C (HCV) có thể làm tăng nguy cơ gây tổn thương cơ, nghiêm trọng nhất là tiêu cơ vân, thậm chí dẫn đến suy thận và có thể gây tử vong. Nếu có thể, nên xem xét việc thay thế thuốc hoặc tạm thời ngừng dùng thuốc. Trong trường hợp bắt buộc, xem xét cân bằng lợi ích – nguy cơ và hiệu chỉnh liều rosuvastatin. Khi phối hợp rosuvastatin với các thuốc ức chế protease như atazanavir, các thuốc kết hợp ritonavir và atazanavir hoặc lopinavir, giới hạn liều rosuvastatin tối đa 10 mg một lần/ngày.

Tăng nguy cơ tổn thương cơ khi sử dụng statin đồng thời với các thuốc sau: Gemfibrozil, các thuốc hạ cholesterol máu nhóm fibrat khác, niacin liều cao (> 1 g/ngày), colchicin.

Cách dùng: Thuốc dùng theo đường uống, nên uống vào cùng một thời điểm mỗi ngày, cùng bữa ăn hoặc cách xa bữa ăn. Nuốt toàn bộ viên thuốc với nước.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

- Quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Bệnh gan tiến triển hoặc tăng transaminase huyết thanh kéo dài không rõ nguyên nhân vượt quá 3 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN).
- Thời kỳ mang thai, cho con bú và phụ nữ có khả năng mang thai không sử dụng các biện pháp tránh thai thích hợp.
- Bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút).
- Bệnh nhân bị bệnh cơ.
- Bệnh nhân dùng đồng thời với cyclosporine.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

Ảnh hưởng đến cơ xương: Ảnh hưởng trên cơ xương như gây đau cơ, bệnh cơ, hiếm khi xảy ra tiêu cơ vân đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng rosuvastatin ở tất cả các liều, đặc biệt là ở liều > 20mg.

Các trường hợp mắc bệnh cơ và tiêu cơ vân được báo cáo với ezetimibe sau khi sản phẩm lưu hành trên thị trường. Hầu hết các bệnh nhân bị tiêu cơ vân đều dùng đồng thời statin với ezetimibe. Tuy nhiên, tiêu cơ vân hiếm khi quan sát khi điều trị đơn độc với ezetimibe, và rất hiếm khi kết hợp ezetimibe với các thuốc được biết có liên quan đến tăng nguy cơ tiêu cơ vân.

Nếu nghi ngờ bệnh cơ dựa trên các triệu chứng cơ hoặc do tăng creatine phosphokinase (CPK) > 10 lần giới hạn trên của mức bình thường, nên ngừng ngay lập tức ezetimibe, statin và bất kỳ thuốc nào được biết làm tăng nguy cơ gây tiêu cơ vân. Tất cả bệnh nhân khi mới bắt đầu điều trị bằng rosuvastatin/ezetimibe nên được thông báo về nguy cơ mắc bệnh cơ và phải thông báo cho bác sĩ về bất kỳ cơn đau hay yếu cơ không giải thích được.

Xét nghiệm creatine kinase: Cần nhắc theo dõi creatin kinase (CK) trong trường hợp:

- Trước khi điều trị, xét nghiệm CK nên được tiến hành trong những trường hợp: Suy giảm chức năng thận, nhược giáp, tiền sử bản thân hoặc tiền sử gia đình mắc bệnh cơ di truyền, tiền sử bị bệnh cơ do sử dụng statin hoặc fibrat trước đó, tiền sử bệnh gan và/hoặc uống nhiều rượu, bệnh nhân cao tuổi (> 70 tuổi) có những yếu tố nguy cơ bị tiêu cơ vân, khả năng xảy ra tương tác thuốc và một số đối tượng bệnh nhân đặc biệt. Trong những trường hợp này nên cân nhắc lợi ích/nguy cơ và theo dõi bệnh nhân trên lâm sàng khi điều trị bằng statin. Nếu kết quả xét nghiệm CK > 5 lần giới hạn trên của mức bình thường, không nên bắt đầu điều trị bằng statin.
- Trong quá trình điều trị bằng statin, bệnh nhân cần thông báo khi có các biểu hiện về cơ như đau cơ, cứng cơ, yếu cơ ... Khi có các biểu hiện này, bệnh nhân cần làm xét nghiệm CK để có các biện pháp can thiệp phù hợp. Nếu kết quả tăng > 5 lần giới hạn trên mức bình thường hoặc có các triệu chứng về cơ nghiêm trọng và gây khó chịu hàng ngày (ngay cả khi nồng độ CK ≤ 5 lần giới hạn trên mức bình

thường), nên ngừng điều trị. Nếu các triệu chứng thuyên giảm và nồng độ CK trở lại mức bình thường, nên cân nhắc sử dụng lại rosuvastatin/ezetimibe hoặc một thuốc ức chế HMG-CoA reductase thay thế ở liều thấp nhất và theo dõi chặt chẽ. Không cần thiết theo dõi nồng độ CK thường xuyên ở những bệnh nhân không có triệu chứng.

Rất hiếm báo cáo về bệnh cơ hoại tử qua trung gian miễn dịch (IMNM) trong hoặc sau khi điều trị bằng statin, kể cả rosuvastatin. IMNM có đặc điểm lâm sàng là yếu cơ và tăng creatine kinase huyết thanh, tình trạng này vẫn tồn tại cả khi ngừng điều trị bằng statin.

Trong các thử nghiệm lâm sàng không cho thấy có bằng chứng về việc tăng tần suất các tác dụng phụ trên cơ xương ở một số ít bệnh nhân dùng rosuvastatin và điều trị đồng thời. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân đã dùng các chất ức chế HMG-CoA reductase khác hay dẫn xuất của acid fibric, bao gồm gemfibrozil, cyclosporine, acid nicotinic, thuốc chống nấm azol, thuốc ức chế protease và kháng sinh macrolid, tỷ lệ viêm cơ và tăng bệnh cơ đã được quan sát. Gemfibrozil làm tăng nguy cơ mắc bệnh cơ khi dùng đồng thời với một số thuốc ức chế HMG-CoA reductase. Do đó, không khuyến cáo dùng đồng thời rosuvastatin/ezetimibe và gemfibrozil. Lợi ích của việc tăng nồng độ lipid bằng cách dùng đồng thời rosuvastatin/ezetimibe với fibrat hoặc niacin nên được cân nhắc với nguy cơ khi phối hợp thuốc.

Rosuvastatin/ezetimibe không được sử dụng trên các bệnh nhân mắc bệnh cấp tính, nghi ngờ mắc bệnh cơ, hoặc bệnh nhân có nguy cơ suy thận thứ phát do tiêu cơ vân (ví dụ nhiễm trùng huyết, hạ huyết áp, đại phẫu, chấn thương, rối loạn chuyển hóa, rối loạn nội tiết, rối loạn điện giải hoặc co giật không kiểm soát).

Ảnh hưởng trên gan: Cũng như các thuốc ức chế HMG-CoA reductase khác, rosuvastatin/ezetimibe nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân uống nhiều rượu và/hoặc có tiền sử bệnh gan. Các xét nghiệm chức năng gan nên được thực hiện trước khi bắt đầu điều trị và trong trường hợp chỉ định lâm sàng yêu cầu xét nghiệm sau đó. Nên ngừng rosuvastatin/ezetimibe hoặc giảm liều nếu transaminase tăng hơn 3 lần giới hạn trên của mức bình thường.

Những bệnh nhân tăng cholesterol máu thứ phát do suy giáp hoặc hội chứng thận hư, nên điều trị các bệnh nhân này trước khi bắt đầu điều trị bằng rosuvastatin/ezetimibe.

Trong các thử nghiệm dùng đồng thời có đối chứng ở những bệnh nhân dùng ezetimibe với một statin, đã quan sát thấy sự tăng liên tục của các transaminase (≥ 3 lần giới hạn trên của mức bình thường). Nên thực hiện các xét nghiệm chức năng gan khi bắt đầu điều trị bằng rosuvastatin/ezetimibe.

Do chưa rõ khả năng phối nhiễm của ezetimibe, rosuvastatin/ezetimibe không được khuyến cáo ở bệnh nhân suy gan trung bình hoặc nặng.

Ảnh hưởng trên thận: Ở những bệnh nhân dùng rosuvastatin liều cao, chủ yếu ở mức liều 40mg, protein niệu chủ yếu có nguồn gốc từ ống thận, được phát hiện bằng que thử nước tiểu. Việc phát hiện protein niệu trong hầu hết trường hợp là thoáng qua và không liên tục. Protein niệu chưa được chứng minh để dự đoán bệnh thận cấp tính hoặc mạn tính.

Phản ứng nghiêm trọng trên da: Các phản ứng có hại nghiêm trọng trên da đã được báo cáo với rosuvastatin, bao gồm hội chứng Stevens-Johnson (SJS) và phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS), có thể gây tử vong hoặc tử vong đe dọa tính mạng. Tại thời điểm kê đơn, bệnh nhân nên được biết các dấu hiệu và triệu chứng của phản ứng da nghiêm trọng và được theo dõi chặt chẽ. Nếu xuất hiện các dấu hiệu và triệu chứng gợi ý về phản ứng này, nên ngừng sử dụng rosuvastatin/ezetimibe ngay lập tức và nên xem xét một phương pháp điều trị thay thế.

Nếu bệnh nhân có phản ứng nghiêm trọng như SJS hoặc DRESS khi sử dụng rosuvastatin/ezetimibe, không nên điều trị lại với rosuvastatin/ezetimibe ở bệnh nhân này.

Acid fusidic: Không phối hợp rosuvastatin/ezetimibe với acid fusidic dùng điều trị toàn thân hoặc trong 7 ngày đầu tiên sau khi ngừng điều trị bằng acid fusidic. Ở những bệnh nhân cần sử dụng acid fusidic, phải ngừng điều trị với statin trong thời gian điều trị bằng acid fusidic.

Các trường hợp tiêu cơ vân (bao gồm tử vong) đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng đồng thời acid fusidic và statin. Bệnh nhân nên được đi khám ngay lập tức nếu có bất kỳ triệu chứng nào như

yếu cơ, đau cơ hoặc mềm cơ. Điều trị bằng statin có thể bắt đầu lại sau 7 ngày kể từ ngày dùng liều cuối cùng acid fusidic. Trong trường hợp ngoại lệ, khi cần sử dụng acid fusidic để điều trị toàn thân kéo dài, ví dụ điều trị nhiễm khuẩn nặng, có thể cân nhắc sử dụng đồng thời rosuvastatin/ezetimibe và acid fusidic dưới sự giám sát chặt chẽ.

Chủng tộc: Kết quả các nghiên cứu dược động học cho thấy mức độ phơi nhiễm rosuvastatin ở người châu Á cao hơn so với người da trắng.

Thuốc ức chế protease: Tăng phơi nhiễm toàn thân với rosuvastatin đã được quan sát ở những đối tượng dùng rosuvastatin đồng thời với các thuốc ức chế protease khác khi kết hợp với ritonavir. Nên cân nhắc cả lợi ích trong việc hạ lipid máu của rosuvastatin ở bệnh nhân HIV đang dùng thuốc ức chế protease và khả năng tăng nồng độ rosuvastatin huyết thanh khi bắt đầu điều trị và điều chỉnh liều rosuvastatin. Không khuyến cáo phối hợp với một số thuốc ức chế protease trừ khi có hiệu chỉnh liều rosuvastatin.

Việc sử dụng đồng thời các thuốc hạ lipid máu nhóm statin với các thuốc điều trị HIV và viêm gan siêu vi C (HCV) có thể làm tăng nguy cơ gây tổn thương cơ, nghiêm trọng nhất là tiêu cơ vân, thận hư dẫn đến suy thận và có thể gây tử vong.

Bệnh phổi kẽ: Các trường hợp đặc biệt khi bệnh phổi kẽ đã được báo cáo với một số các statin, đặc biệt trong điều trị kéo dài. Các triệu chứng quan sát được bao gồm thờ đốc, ho khan và suy giảm sức khỏe (mệt mỏi, giảm cân và sốt). Nếu nghi ngờ bệnh nhân bị bệnh phổi kẽ, dùng điều trị bằng các statin.

Đái tháo đường: Một số bằng chứng cho thấy các statin có thể gây ra tăng glucose máu và ở một số bệnh nhân có nguy cơ cao mắc tiểu đường trong tương lai, có thể gây tăng mức đường huyết mà điều trị đái tháo đường chính thức là phù hợp. Tuy nhiên, nguy cơ này có được bù đắp bằng việc giảm nguy cơ trên mạch máu của các statin và do đó, không nên là lý do để ngừng điều trị bằng statin. Bệnh nhân có nguy cơ (glucose lúc đói 5,6 – 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², tăng triglycerid, tăng huyết áp) cần được theo dõi cả trên lâm sàng và sinh hóa theo các hướng dẫn hiện hành.

Theo nghiên cứu JUPITER, tỷ lệ mắc đái tháo đường là 2,8% ở những bệnh nhân điều trị bằng rosuvastatin và 2,3% ở những bệnh nhân điều trị bằng giả dược, chủ yếu ở bệnh nhân có mức đường huyết lúc đói 5,6 – 6,9 mmol/l.

Fibrat: Độ an toàn và hiệu quả của ezetimibe khi phối hợp với fibrat chưa được xác định. Nếu nghi ngờ có sỏi mật ở những bệnh nhân dùng rosuvastatin/ezetimibe và fenofibrate, cần chỉ định khám túi mật ở bệnh nhân và ngừng điều trị này.

Tăng nguy cơ tổn thương cơ khi sử dụng statin đồng thời với các thuốc sau: Gemfibrozil, các thuốc hạ cholesterol máu nhóm fibrat khác, niacin liều cao (> 1 g/ngày), colchicin.

Thuốc chống đông máu: Nếu rosuvastatin/ezetimibe được phối hợp với warfarin, thuốc chống đông máu coumarin hoặc fluindione, cần tiến hành xét nghiệm đánh giá mức độ hình thành các cục máu đông (INR) một cách thích hợp.

Cyclosporine: Xem phần *Chống chỉ định, Tương tác, Tương kỵ của thuốc*.

Tá dược: Thuốc có chứa lactose. Bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase toàn phần hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

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

Rosuvastatin/ezetimibe chống chỉ định cho phụ nữ có thai và cho con bú.

Phụ nữ có khả năng sinh sản nên sử dụng các biện pháp tránh thai thích hợp trong quá trình điều trị.

Phụ nữ có thai:

Rosuvastatin: Do cholesterol và các sản phẩm sinh tổng hợp của cholesterol là cần thiết cho sự phát triển của thai nhi, nguy cơ tiềm ẩn của việc ức chế HMG-CoA reductase lớn hơn lợi ích của việc dùng thuốc trong thai kỳ. Các nghiên cứu trên động vật đã chỉ ra những ảnh hưởng gây độc tính trên sinh sản. Bệnh nhân phải ngừng điều trị nếu có thai.

Ezetimibe: Không có dữ liệu lâm sàng về phụ nữ có thai sử dụng ezetimibe. Các nghiên cứu trên động vật dùng ezetimibe không cho thấy bằng chứng về tác dụng có hại trực tiếp hoặc gián tiếp đối với thai nhi, sự phát triển phôi thai/thai nhi, quá trình sinh con và quá trình phát triển sau sinh.

Phụ nữ cho con bú:

Rosuvastatin/ezetimibe không nên được sử dụng trong thời gian cho con bú.

Rosuvastatin: Các nghiên cứu trên chuột cho thấy rosuvastatin được bài tiết qua sữa mẹ. Không có dữ liệu về khả năng bài tiết qua sữa mẹ trên người của rosuvastatin.

Ezetimibe: Nghiên cứu trên chuột cho thấy ezetimibe được bài tiết qua sữa mẹ. Chưa rõ khả năng bài tiết sữa trên người của ezetimibe.

Khả năng sinh sản:

Không có dữ liệu lâm sàng về ảnh hưởng của ezetimibe đối với khả năng sinh sản của người. Ezetimibe không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản ở chuột đực và cái; và ở liều rosuvastatin cao hơn, độc tính tinh hoàn đã được quan sát thấy ở khi và chó.

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

Không có nghiên cứu về ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, khi lái xe hoặc vận hành máy móc, cần lưu ý đến hiện tượng chóng mặt.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC:

Tương tác thuốc:

Chống chỉ định phối hợp với các thuốc sau

Cyclosporine: Rosuvastatin/ezetimibe được chống chỉ định ở những bệnh nhân dùng đồng thời cyclosporine. Khi phối hợp rosuvastatin và cyclosporine, AUC trung bình của rosuvastatin tăng gấp 7 lần so với người tình nguyện khỏe mạnh (xem Bảng 1). Dùng đồng thời không ảnh hưởng đến nồng độ cyclosporine trong huyết tương.

Trong một nghiên cứu trên 8 bệnh nhân ghép thận có độ thanh thải creatinine > 50 ml/phút đang sử dụng liều cyclosporine cố định, sử dụng ezetimibe 10 mg liều duy nhất cũng dẫn đến tăng AUC trung bình của ezetimibe lên 3,4 lần (2,3 - 7,9 lần) khi so sánh với nhóm đối chứng khỏe mạnh chỉ dùng ezetimibe trong một nghiên cứu khác (n=17). Trong một nghiên cứu khác, một bệnh nhân ghép thận bị suy thận nặng dùng cyclosporine và nhiều thuốc khác có mức độ phơi nhiễm ezetimibe cao hơn 12 lần so với nhóm đối chứng chỉ dùng ezetimibe. Trong một nghiên cứu chéo hai chiều được thực hiện ở 12 đối tượng khỏe mạnh, dùng ezetimibe 20 mg mỗi ngày trong 8 ngày với một liều cyclosporine 100 mg duy nhất vào ngày thứ 7 đã làm tăng AUC trung bình của cyclosporine 15% (10% - 51%) so với dùng liều duy nhất cyclosporine 100 mg. Nghiên cứu có đối chứng về ảnh hưởng của việc kết hợp ezetimibe và cyclosporine ở bệnh nhân ghép thận chưa được thực hiện.

Không khuyến cáo phối hợp các thuốc sau

Thuốc ức chế protease: Phối hợp với các thuốc ức chế protease có thể làm tăng đáng kể mức độ phơi nhiễm với rosuvastatin, chưa biết chính xác cơ chế tương tác (Bảng 1). Trong một nghiên cứu dược động học ở người tình nguyện khỏe mạnh, phối hợp rosuvastatin 10mg với 2 thuốc ức chế protease (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg) có liên quan đến việc tăng AUC và C_{max} của rosuvastatin tương ứng khoảng 3 lần và 7 lần. Chỉ phối hợp rosuvastatin và một số thuốc ức chế protease sau khi cân nhắc cẩn thận về liều rosuvastatin dựa trên khả năng phơi nhiễm dự kiến của rosuvastatin. Phối hợp thuốc là không phù hợp khi bắt đầu điều trị. Khi bắt đầu điều trị hoặc hiệu chỉnh liều nếu cần, nên thực hiện với các chế phẩm đơn thành phần và sau khi chọn được liều thích hợp mới có thể chuyển đổi sang các chế phẩm kết hợp với liều phù hợp.

Việc sử dụng đồng thời các thuốc hạ lipid máu nhóm statin với các thuốc điều trị HIV và viêm gan siêu vi C (HCV) có thể làm tăng nguy cơ gây tổn thương cơ, nghiêm trọng nhất là tiêu cơ vân, thận hư dẫn đến suy thận và có thể gây tử vong.

Chất ức chế protein vận chuyển: Rosuvastatin là cơ chất của một số protein vận chuyển, bao gồm protein hấp thu ở gan OATP1B1 và protein vận chuyển ra ngoài BCRP. Phối hợp rosuvastatin với các

chất ức chế protein vận chuyển có thể dẫn đến tăng nồng độ rosuvastatin trong huyết tương và tăng nguy cơ mắc bệnh cơ.

Fibrate: Phối hợp rosuvastatin và gemfibrozil làm tăng gấp đôi C_{max} và AUC của rosuvastatin. Dựa trên dữ liệu thu được từ các nghiên cứu tương tác cụ thể, không có tương tác dược động học đáng kể khi phối hợp với fenofibrat, nhưng có thể xảy ra tương tác dược lực học.

Tăng nguy cơ tổn thương cơ khi sử dụng statin đồng thời với các thuốc sau: Gemfibrozil, các thuốc hạ cholesterol máu nhóm fibrat khác, niacin liều cao (> 1 g/ngày), colchicin.

Nên nhận thức được nguy cơ tiềm ẩn của bệnh sỏi mật và bệnh túi mật ở những bệnh nhân dùng fenofibrat và ezetimibe. Nếu nghi ngờ có sỏi mật ở bệnh nhân đang dùng ezetimibe và fenofibrate, cần chỉ định khám túi mật ở bệnh nhân này và phải ngừng điều trị ezetimibe và fenofibrat.

Phối hợp fenofibrat hoặc gemfibrozil làm tăng nhẹ nồng độ ezetimibe toàn phần trong huyết tương (tương ứng khoảng 1,5 lần và 1,7 lần). Phối hợp ezetimibe với fibrat chưa được nghiên cứu.

Fibrat có thể làm tăng bài tiết cholesterol trong mật, dẫn đến sỏi mật. Trong các nghiên cứu trên động vật, ezetimibe làm tăng cholesterol trong túi mật, nhưng không phải ở tất cả các loài. Không thể loại trừ nguy cơ tạo sỏi liên quan đến ezetimibe trong điều trị.

Acid fusidic: Nguy cơ bệnh cơ bao gồm tiêu cơ vân có thể tăng khi dùng đồng thời acid fusidic toàn thân với các statin. Cơ chế của tương tác này chưa rõ (kể cả tương tác dược lực học và dược động học). Tiêu cơ vân (một số trường hợp tử vong) đã được báo cáo khi phối hợp thuốc.

Nếu bắt buộc dùng acid fusidic nên ngừng sử dụng rosuvastatin trong thời gian điều trị bằng acid fusidic. Xem thêm phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*.

Tương tác khác:

Antacid: Dùng đồng thời với antacid làm giảm tốc độ hấp thu của ezetimibe nhưng không ảnh hưởng đến sinh khả dụng của ezetimibe. Sự giảm tốc độ hấp thu này không được coi là có ý nghĩa lâm sàng. Dùng đồng thời rosuvastatin với antacid chứa nhôm hydroxid và magesi hydroxid làm giảm nồng độ rosuvastatin trong huyết tương khoảng 50%. Tác dụng này giảm xuống nếu dùng antacid 2 giờ sau khi dùng rosuvastatin.

Tầm quan trọng lâm sàng của tương tác này chưa được nghiên cứu.

Thuốc chống đông máu: Trong một nghiên cứu trên 12 đối tượng nam giới trưởng thành khỏe mạnh, sử dụng đồng thời ezetimibe (10 mg một lần mỗi ngày) không có ảnh hưởng đáng kể đến sinh khả dụng của warfarin và thời gian prothrombin. Tuy nhiên, đã có báo cáo sau khi lưu hành thuốc về việc tăng INR ở những bệnh nhân dùng đồng thời ezetimibe và warfarin hoặc fluindione. Nếu ezetimibe được sử dụng đồng thời với warfarin, một chất chống đông máu coumarin khác hoặc fluindione, INR nên được theo dõi một cách thích hợp.

Cũng như thuốc chất ức chế men khử HMG-CoA khác, việc bắt đầu điều trị hoặc tăng liều rosuvastatin ở những bệnh nhân được điều trị đồng thời với các chất đối kháng vitamin K (ví dụ như warfarin hoặc thuốc chống đông máu coumarin khác) có thể dẫn đến tăng INR. Ngừng hoặc giảm liều rosuvastatin có thể dẫn đến giảm INR. Trong những tình huống này, nên theo dõi INR thích hợp.

Erythromycin: Phối hợp rosuvastatin và erythromycin làm giảm 20% AUC và giảm 30% C_{max} của rosuvastatin. Tương tác này có thể do tăng nhu động ruột gây ra bởi erythromycin.

Enzym cytochrome P450: Kết quả của các nghiên cứu *in vitro* và *in vivo* đã chỉ ra rằng rosuvastatin không phải là chất ức chế hay chất cảm ứng của isoenzym cytochrome P450. Ngoài ra, rosuvastatin là cơ chất yếu của các isoenzym này. Do đó, các tương tác thuốc liên quan đến chuyển hóa cytochrome P450 không xảy ra. Không có tương tác đáng kể nào về mặt lâm sàng được quan sát thấy giữa rosuvastatin và fluconazole (chất ức chế CYP2C9 và CYP3A4) hoặc ketoconazole (chất ức chế CYP2C6 và CYP3A4). Các nghiên cứu liên lâm sàng chỉ ra rằng ezetimibe không cảm ứng enzyme chuyển hóa thuốc cytochrome P450. Không có tương tác dược động học có ý nghĩa lâm sàng nào được ghi nhận giữa ezetimibe và các thuốc chuyển hóa bởi các cytochrome P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 và 3A4 hoặc N-acetyltransferase.

Cholestyramine: Dùng đồng thời cholestyramine làm giảm AUC của tổng ezetimibe (ezetimibe + ezetimibe glucuronide) khoảng 55%. Việc giảm thêm cholesterol lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL-C) do sử dụng đồng thời ezetimibe và cholestyramine có thể bị giảm bớt do tương tác này.

Digoxin: Dựa trên dữ liệu từ các nghiên cứu tương tác cụ thể, không có tương tác có ý nghĩa lâm sàng với digoxin.

Thuốc tránh thai đường uống/liệu pháp thay thế hormon (HRT): Dùng đồng thời rosuvastatin và thuốc tránh thai đường uống làm tăng AUC của ethinyl estradiol và norgestrel tương ứng là 26% và 34%. Sự tăng AUC cần được cân nhắc khi tính toán liều của thuốc tránh thai. Không có dữ liệu được động học ở phụ nữ được điều trị đồng thời với rosuvastatin và HRT nhưng không thể loại trừ tương tác tương tự có thể xảy ra. Tuy nhiên, sự phối hợp giữa 2 thuốc này đã được sử dụng cho một số lượng lớn phụ nữ trong các thử nghiệm lâm sàng và được dung nạp tốt.

Các tương tác cần hiệu chỉnh liều rosuvastatin (xem Bảng 1)

Nếu kết hợp rosuvastatin với các thuốc được biết là gây tăng phơi nhiễm rosuvastatin thì cần hiệu chỉnh liều của rosuvastatin. Khởi đầu với liều rosuvastatin 5 mg nếu sự phơi nhiễm dự đoán (AUC) tăng xấp xỉ 2 lần hoặc cao hơn. Liều rosuvastatin tối đa hàng ngày nên được hiệu chỉnh để mức độ phơi nhiễm dự kiến với rosuvastatin không vượt quá mức phơi nhiễm khi dùng rosuvastatin 40 mg uống hàng ngày mà không có tương tác thuốc, ví dụ rosuvastatin 20 mg kết hợp với gemfibrozil (tăng 1,9 lần) và rosuvastatin 10 mg kết hợp với ritonavir/atanavir (tăng 3,1 lần).

Bảng 1: Ảnh hưởng của các thuốc khi kết hợp với rosuvastatin (AUC theo thứ tự giảm dần) từ các thử nghiệm lâm sàng đã công bố.

Các thuốc dùng đồng thời và liều dùng	Liều dùng rosuvastatin	Tỉ lệ AUC của rosuvastatin*
Cyclosporine 75 mg BID đến 200 mg BID, 6 tháng	10 mg OD, 10 ngày	7,1↑
Regorafenib 160 mg, OD, 14 ngày	5 mg, đơn liều	3,8↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 ngày	10 mg, đơn liều	3,1↑
Simeprevir 150 mg OD, 7 ngày	10 mg, đơn liều	2,8↑
Velpatasvir 100 mg OD	10 mg, đơn liều	2,7↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ ritonavir 100 mg OD/dasabuvir 400 mg BID, 14 ngày	5 mg, đơn liều	2,6↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg OD, 11 ngày	10 mg, đơn liều	2,3↑
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg OD, 7 ngày	5 mg OD, 7 ngày	2,2↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 ngày	20 mg OD, 7 ngày	2,1↑
Clopidogrel 300 mg liều đầu, liều tiếp theo 75 mg trong 24 giờ	20 mg, đơn liều	2↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 ngày	80 mg, đơn liều	1,9↑
Eltrombopag 75 mg OD, 10 ngày	10 mg, đơn liều	1,6↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 ngày	10 mg OD, 7 ngày	1,5↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 ngày	10 mg, đơn liều	1,4↑
Dronedaron 400 mg BID	Không rõ	1,4↑
Itraconazol 200 mg OD, 5 ngày	10 mg, đơn liều	1,4↑**
Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg BID, 8 ngày	10 mg, đơn liều	↔
Aleglitazar 0,3 mg, 7 ngày	40 mg, 7 ngày	↔
Silymarin 140 mg TID, 5 ngày	10 mg, đơn liều	↔
Fenofibrat 67 mg TID, 5 ngày	10 mg, 7 ngày	↔
Rifampin 450 mg OD, 7 ngày	20 mg, đơn liều	↔
Ketoconazol 200 mg BID, 7 ngày	80 mg, đơn liều	↔

Fluconazol 200 mg OD, 11 ngày	80 mg, đơn liều	↔
Erythromycin 500 mg QID, 7 ngày	80 mg, đơn liều	20%↓
Baikalín 50 mg TID, 14 ngày	20 mg, đơn liều	47%↓

*Dữ liệu trình bày dưới dạng thay đổi gấp x lần giữa việc phối hợp và dùng đơn độc rosuvastatin. Dữ liệu dưới dạng % thay đổi đại diện cho % khác biệt so với khi dùng đơn độc rosuvastatin. Mức tăng biểu thị là “↑”, không thay đổi “↔”, giảm “↓”.

**Một số nghiên cứu tương tác đã được thực hiện với các liều rosuvastatin khác nhau, số liệu ở bảng là tỷ lệ đáng tin cậy nhất.

OD = 1 lần/ngày; BID = 2 lần/ngày; TID = 3 lần/ngày; QID = 4 lần/ngày.

Trong các nghiên cứu tương tác trên lâm sàng, ezetimibe không ảnh hưởng đến dược động học của dapsone, dextromethorphan, digoxin, thuốc tránh thai đường uống (ethinyl estradiol và levonorgestrel), glipizid, tolbutamid và midazolam. Cimetidin kết hợp với ezetimibe không ảnh hưởng đến sinh khả dụng của ezetimibe.

Trẻ em: Các nghiên cứu tương tác chỉ được thực hiện ở người lớn. Mức độ tương tác ở trẻ em không được biết đến.

Tương kỵ thuốc: Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:

Tóm tắt dữ liệu an toàn:

Các tác dụng không mong muốn của rosuvastatin thường nhẹ và thoáng qua. Trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát, ít hơn 4% bệnh nhân điều trị bằng rosuvastatin phải ngừng thuốc do tác dụng không mong muốn.

Hồ sơ phản ứng có hại của thuốc đã được thiết lập dựa trên các thử nghiệm lâm sàng và sau khi lưu hành. Các phản ứng bất lợi sau đây đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân được điều trị bằng ezetimibe (n=2396) và với tỷ lệ mắc bệnh cao hơn so với giả dược (n=1159) hoặc ở những bệnh nhân được điều trị bằng ezetimibe dùng đồng thời với statin (n=11308) và với tỷ lệ mắc bệnh cao hơn so với statin dùng đơn trị liệu (n=9361).

Các phản ứng có hại xảy ra trong giai đoạn lưu hành trên thị trường đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng ezetimibe đơn độc hoặc dùng đồng thời với statin.

Sự đánh giá các phản ứng có hại dựa trên dữ liệu tần số như sau:

Rất hay gặp ($\geq 1/10$); Hay gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10000$ đến $< 1/1000$), và rất hiếm gặp ($< 1/10000$), không rõ (không thể ước tính từ những dữ liệu có sẵn).

Phân nhóm theo cơ quan	Tác dụng không mong muốn	Tần suất	
		Rosuvastatin	Ezetimibe
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Giảm tiểu cầu	Hiếm gặp	Không rõ
Rối loạn hệ thống miễn dịch	Phản ứng quá mẫn bao gồm phù mạch	Hiếm gặp	--
	Quá mẫn, bao gồm phát ban, nổi mề đay, sốc phản vệ	--	Không rõ
Rối loạn nội tiết	Đái tháo đường*	Hay gặp	--
Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa	Giảm cảm giác thèm ăn	--	Ít gặp
Rối loạn tâm thần	Trầm cảm	Không rõ	Không rõ
Rối loạn hệ thần kinh	Đau đầu	Hay gặp	Hay gặp
	Chóng mặt	Hay gặp	Không rõ
	Viêm đa dây thần kinh	Rất hiếm gặp	--
	Mất trí nhớ	Rất hiếm gặp	--
	Bệnh lý thần kinh ngoại biên	Không rõ	--

	Rối loạn giấc ngủ (bao gồm mất ngủ và gặp ác mộng)	Không rõ	-
	Chứng loạn cảm	--	Ít gặp
Rối loạn mạch máu	Bốc hỏa, tăng huyết áp	--	Ít gặp
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Ho	Không rõ	Ít gặp
	Khó thở	Không rõ	Không rõ
Rối loạn tiêu hóa	Táo bón	Hay gặp	Không rõ
	Buồn nôn	Hay gặp	Ít gặp
	Đau bụng	Hay gặp	Hay gặp
	Viêm tụy	Hiếm gặp	Không rõ
	Tiêu chảy	Không rõ	Hay gặp
	khô miệng	--	Ít gặp
	Viêm dạ dày	--	Ít gặp
	Đầy hơi	--	Hay gặp
	Rối loạn tiêu hóa, trào ngược dạ dày thực quản	--	Ít gặp
Rối loạn gan mật	Tăng transaminase	Hiếm gặp	--
	Vàng da	Rất hiếm gặp	--
	Viêm gan	Rất hiếm gặp	Không rõ
	Sỏi mật	--	Không rõ
	Viêm túi mật	--	Không rõ
Rối loạn da và mô dưới da	Ngứa	Ít gặp	Ít gặp
	Phát ban	Ít gặp	Ít gặp
	Mày đay	Ít gặp	Ít gặp
	Hội chứng Stevens Johnson	Không rõ	---
	Hồng ban đa dạng	--	Không rõ
	Phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS)	Không rõ	--
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Đau cơ	Hay gặp	Hay gặp
	Bệnh cơ (bao gồm cả viêm cơ)	Hiếm gặp	Không rõ
	Tiêu cơ vân	Hiếm gặp	Không rõ
	Đau khớp	Rất hiếm gặp	Ít gặp
	Bệnh cơ hoại tử qua trung gian miễn dịch	Không rõ	--
	Rối loạn gân, đôi khi phức tạp do đứt	Không rõ	--
	Đau lưng	--	Ít gặp
	Hội chứng giống lupus	Hiếm gặp	--
	Rách cơ bắp	Hiếm gặp	--
	Yếu cơ	--	Ít gặp
	Đau ở tứ chi	--	Ít gặp
Cơ thắt cơ, đau cổ	--	Ít gặp	
Rối loạn thận và tiết niệu	Tiểu máu	Rất hiếm gặp	--
Rối loạn hệ sinh sản và vú	Chứng vú to ở nam giới	Rất hiếm gặp	--
Rối loạn toàn thân và tại vị trí dùng thuốc	Suy nhược	Hay gặp	Ít gặp
	Phù nề	Không rõ	--
	Phù ngoại vi	--	Ít gặp

	Mệt mỏi	--	Hay gặp
	Đau ngực, đau	--	Ít gặp
Xét nghiệm	Tăng ALT và/hoặc AST	--	Ít gặp
	Tăng CPK máu, tăng gammaglutamyltransferase, xét nghiệm chức năng gan bất thường	--	Hay gặp

*Tần suất sẽ phụ thuộc vào sự hiện diện hay vắng mặt của các yếu tố nguy cơ (đường huyết lúc đói \geq 5,6 mmol/l, BMI $>$ 30 kg/m², triglycerid cao, tiền sử tăng huyết áp).

- Suy giảm nhận thức (như mất trí nhớ, lú lẫn...), tăng đường huyết, tăng HbA1C.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Trong trường hợp quá liều, nên áp dụng các biện pháp hỗ trợ chung và bắt đầu điều trị triệu chứng.

Rosuvastatin: Cần theo dõi chức năng gan và nồng độ CK. Chạy thận nhân tạo không mang lại bất kỳ lợi ích nào.

Ezetimibe: Trong các nghiên cứu lâm sàng, sử dụng ezetimibe 50 mg/ngày cho 15 đối tượng khỏe mạnh trong tối đa 14 ngày, hoặc 40 mg/ngày cho 18 bệnh nhân bị tăng cholesterol máu nguyên phát trong tối đa 56 ngày, nhìn chung được dung nạp tốt. Ở động vật, không quan sát thấy độc tính sau khi uống liều đơn 5000 mg/kg ezetimibe ở chuột cống và chuột nhắt và 3000 mg/kg ở chó.

Một số trường hợp quá liều ezetimibe đã được báo cáo; hầu hết không liên quan đến phản ứng bất lợi. Các kinh nghiệm về phản ứng bất lợi được báo cáo không nghiêm trọng.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm tác dụng dược lý: Thuốc chống tăng lipid máu, nhóm chất ức chế HMG-CoA reductase khi kết hợp với thuốc chống tăng lipid máu khác; *Mã ATC:* C10BA06.

Rosuvastatin

Cơ chế tác dụng:

Rosuvastatin là chất ức chế cạnh tranh, chọn lọc với HMG-CoA reductase, làm ngăn cản chuyển 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A thành mevalonat, là tiền chất của cholesterol. Rosuvastatin hoạt động chủ yếu tại gan, cơ quan đích của cholesterol.

Rosuvastatin làm tăng số lượng các thụ thể LDL ở bề mặt tế bào gan nhằm tăng cường hấp thu và dị hóa LDL, ức chế tổng hợp VLDL ở gan, do đó giảm số lượng phân tử VLDL và LDL.

Tác dụng dược lực học:

Rosuvastatin làm giảm LDL-cholesterol, cholesterol toàn phần và triglyceride, tăng HDL-cholesterol. Đồng thời giúp giảm ApoB, non HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG và tăng ApoA-1 (xem bảng dưới đây). Rosuvastatin cũng làm giảm các tỷ lệ LDL-C/HDL-C, tổng C/HDL-C và non HDL-C/HDL-C và ApoB/ApoA-1.

Đáp ứng liều ở bệnh nhân tăng cholesterol nguyên phát (type IIa và IIb) (phần trăm trung bình thay đổi so với ban đầu)

Liều	N	LDL-C	Tổng C	HDL-C	TG	Non HDL-C	ApoB	ApoA-1
Placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5 mg	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10 mg	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20 mg	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40 mg	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Hiệu quả đạt được trong vòng 1 tuần sau khi bắt đầu điều trị và tối đa 90% đáp ứng đạt được trong vòng 2 tuần. Đáp ứng tối đa thường đạt được sau 4 tuần và duy trì sau đó.

Ezetimibe

Cơ chế tác dụng:

Ezetimibe thuộc nhóm hợp chất hạ lipid mới, ức chế chọn lọc hấp thu cholesterol của ruột và các sterol thực vật liên quan ở ruột. Ezetimibe hoạt động qua đường uống và có cơ chế hoạt động khác với các loại hợp chất làm giảm cholesterol khác (ví dụ: statin, chất cô lập acid mật (resin), các dẫn chất của acid fibrin, các stanol thực vật). Mục tiêu phân tử của ezetimibe là chất vận chuyển sterol Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), chịu trách nhiệm cho việc hấp thu cholesterol và phytosterol ở ruột.

Ezetimibe khu trú ở tế bào niêm mạc bàn chải ruột non và ức chế sự hấp thu cholesterol, dẫn đến giảm vận chuyển cholesterol trong ruột đến gan; các statin làm giảm cholesterol tổng hợp trong gan, các cơ chế riêng biệt này giúp giảm tổng hợp cholesterol. Trong một nghiên cứu lâm sàng kéo dài 2 tuần ở 18 bệnh nhân tăng cholesterol máu, ezetimibe ức chế hấp thu cholesterol tại ruột 54% so với placebo.

Tác dụng dược lực học:

Một chuỗi nghiên cứu tiền lâm sàng được tiến hành nhằm xác định tính chọn lọc của ezetimibe trong việc ức chế hấp thu cholesterol. Ezetimibe ức chế hấp thu cholesterol-¹⁴C mà không ảnh hưởng tới hấp thu triglyceride, acid béo, acid mật, progesterone, ethinyl estradiol, chất béo như vitamin A và D.

Các nghiên cứu dịch tễ học chỉ ra rằng tỷ lệ mắc bệnh và tử vong do tim mạch thay đổi liên quan trực tiếp tới tổng-C và LDL-C và tỉ lệ nghịch với HDL-C. Sử dụng ezetimibe cùng với statin có hiệu quả trong việc giảm nguy cơ biến cố tim mạch ở bệnh nhân mắc bệnh mạch vành và có tiền sử biến cố ACS.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Rosuvastatin

Hấp thu: Nồng độ thuốc trong huyết tương đạt tối đa sau khoảng 5 giờ sau khi uống. Sinh khả dụng đạt khoảng 20%.

Phân bố: Rosuvastatin được hấp thu nhiều tại gan, đây là vị trí chủ yếu của hoạt động tổng hợp và thanh thải LDL-C. Thể tích phân bố của rosuvastatin khoảng 134 L. Khoảng 90% rosuvastatin liên kết với protein huyết tương, chủ yếu albumin.

Chuyển hóa: Rosuvastatin ít bị chuyển hóa (khoảng 10%). Nghiên cứu *in vitro* về quá trình chuyển hóa sử dụng tế bào gan người cho thấy rosuvastatin là cơ chất yếu của cytochrome P450. CYP2C9 là enzyme chính liên quan, 2C19, 3A4 và 2D6 ít liên quan hơn. Các chất chuyển hóa chính là N-desmethyl và lacton. N-desmethyl là chất chuyển hóa có hoạt tính kém hơn khoảng 50% so với rosuvastatin trong khi dạng lacton được coi là dạng không hoạt động trên lâm sàng. Rosuvastatin chiếm hơn 90% hoạt tính ức chế HMG-CoA reductase.

Thải trừ: Khoảng 90% liều rosuvastatin được bài tiết dưới dạng không đổi qua phân (bao gồm các hoạt chất được hấp thu và không được hấp thu) và phần còn lại thải trừ qua nước tiểu. Khoảng 5% thải trừ qua nước tiểu dưới dạng không đổi. Thời gian bán thải khoảng 19 giờ. Thời gian bán thải không tăng khi dùng liều cao hơn. Thải trừ trung bình trong huyết tương khoảng 50 L/giờ (hệ số biến thiên 21,7%).

Như các chất ức chế HMG-CoA reductase khác, hấp thu rosuvastatin ở gan liên quan tới vận chuyển OATP-C qua màng. Quá trình vận chuyển này có vai trò quan trọng trong thải trừ rosuvastatin tại gan.

Tính tuyến tính: Sự phơi nhiễm toàn thân của rosuvastatin tăng theo tỉ lệ liều dùng. Các thông số dược động học không thay đổi khi dùng nhiều liều trong ngày.

Nhóm đối tượng đặc biệt:

Tuổi và giới tính: Không có ảnh hưởng liên quan tới lâm sàng ở dược động học rosuvastatin ở các độ tuổi và giới tính đối với bệnh nhân trưởng thành. Phơi nhiễm rosuvastatin ở trẻ em và thanh thiếu niên có tăng cholesterol máu gia đình dị hợp tử tương tự hoặc thấp hơn ở người tình nguyện trưởng thành bị rối loạn lipid máu.

Chủng tộc: Các nghiên cứu dược động học chỉ ra rằng AUC trung bình và C_{max} ở người châu Á (Nhật Bản, Trung Quốc, Philippines, Việt Nam và Hàn Quốc) gấp khoảng 2 lần so với người da trắng, người Ấn Độ tăng gấp khoảng 1,3 lần. Một phân tích dược động học cũng cho thấy không có sự khác biệt về dược động học trên lâm sàng giữa người da trắng và người da đen.

Suy thận: Trong một nghiên cứu tiến hành trên các đối tượng suy thận ở mức độ khác nhau, bệnh nhân suy thận nhẹ và trung bình có ảnh hưởng không đáng kể trên nồng độ rosuvastatin hay N-desmethyl trong huyết tương. Bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút) có nồng độ rosuvastatin trong huyết tương tăng 3 lần nồng độ thuốc trong huyết tương và tăng 9 lần nồng độ N-desmethyl khi so sánh với người tình nguyện khỏe mạnh. Nồng độ rosuvastatin ở trạng thái ổn định trong huyết tương ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo cao hơn 50% so với người tình nguyện khỏe mạnh.

Suy gan: Trong một nghiên cứu tiến hành trên các đối tượng suy gan ở mức độ khác nhau, không có bằng chứng cho thấy tăng phơi nhiễm rosuvastatin ở đối tượng có điểm Child-Pugh ≤ 7 . Tuy nhiên, hai nhóm bệnh nhân có điểm Child-Pugh là 8 và 9 cho thấy có sự tăng phơi nhiễm toàn thân ít nhất 2 lần so với đối tượng có điểm Child-Pugh thấp hơn. Không có kinh nghiệm trên đối tượng có điểm Child-Pugh > 9.

Đa hình kiểu gen: Phân bố các chất ức chế HMG-CoA reductase trong đó có rosuvastatin, liên quan đến protein vận chuyển OATP1B1 và BCRP. Ở bệnh nhân đa hình kiểu gen với SLCO1B1 (OATP1B1) và/hoặc ABCG2 (BCRP), nguy cơ phơi nhiễm rosuvastatin tăng. Đa hình riêng lẻ SLCO1B1 c.521CC và ABCG2 c.421AA đều liên quan tới nguy cơ phơi nhiễm rosuvastatin cao hơn so với kiểu gen SLCO1B1 c.521TT hay ABCG2 c.421CC. Các loại gen cụ thể này chưa được thiết lập trên lâm sàng, nhưng đối với bệnh nhân được biết có đa hình kiểu gen, liều thấp hơn được khuyến cáo.

Trẻ em: Hai nghiên cứu được động học trên rosuvastatin (dùng dưới dạng viên nén) tiến hành trên trẻ em tăng cholesterol máu gia đình dị hợp tử tuổi 10 – 17 hoặc 6 – 17 (tổng 214 bệnh nhân) cho thấy phơi nhiễm trên trẻ em là tương tự hoặc thấp hơn người lớn. Phơi nhiễm rosuvastatin có thể dự đoán được về liều lượng và thời gian trong giai đoạn 2 năm.

Ezetimibe

Hấp thu: Sau khi uống, ezetimibe hấp thu nhanh chóng và liên hợp mạnh với phenolic glucuronid có tác dụng dược lý (ezetimibe-glucuronid). Nồng độ thuốc tối đa trong huyết tương tối đa trung bình (C_{max}) xuất hiện trong vòng 1 – 2 giờ đối với ezetimibe-glucuronid và 4 – 12 giờ đối với ezetimibe. Không thể xác định được sinh khả dụng tuyệt đối của ezetimibe 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 ezetimibe. Có thể uống ezetimibe cùng hoặc không cùng thức ăn.

Phân bố: Liên kết với protein huyết tương khoảng 99,7% đối với ezetimibe và 88 – 92% đối với ezetimibe-glucuronid.

Chuyển hóa: Ezetimibe được chuyển hóa chủ yếu ở ruột non và gan qua sự gắn kết glucuronid (giai đoạn II) và sau đó bài tiết qua mật. Đã quan sát thấy chuyển hóa oxy hóa tối thiểu (giai đoạn I) ở tất cả các loài động vật được đánh giá. Ezetimibe và ezetimibe-glucuronid là dẫn xuất chủ yếu của thuốc trong huyết tương, chiếm tương ứng 10 – 20% và 80 – 90% tổng nồng độ thuốc trong huyết tương. Cả ezetimibe và ezetimibe-glucuronid được đào thải khỏi huyết tương chậm với vai trò đáng kể của chu kỳ gan-ruột. Thời gian bán thải của ezetimibe và ezetimibe-glucuronid khoảng 22 giờ.

Thải trừ: Sau khi cho người uống ezetimibe có gắn ^{14}C (20 mg), ezetimibe toàn phần chiếm khoảng 93% tổng hoạt chất gắn phóng xạ trong huyết tương. Đã thấy khoảng 78% và 11% hoạt chất gắn phóng xạ trong phân và nước tiểu trong 10 ngày. Không định lượng được hoạt chất gắn phóng xạ trong huyết tương sau 48 giờ.

Nhóm đối tượng đặc biệt:

Người cao tuổi: Tổng nồng độ thuốc trong huyết tương của ezetimibe ở người già (≥ 65 tuổi) gấp khoảng 2 lần so với người trẻ (18 – 45 tuổi). Giảm LDL-C và dữ liệu an toàn là tương tự giữa người già và người trẻ điều trị bằng ezetimibe. Do đó, không hiệu chỉnh liều khi cần ở người cao tuổi.

Giới tính: Nồng độ trong huyết tương của ezetimibe toàn phần tăng nhẹ (khoảng 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 ezetimibe. Do đó, về mặt giới tính, không cần điều chỉnh liều.

Suy thận: Sau liều duy nhất 10 mg ezetimibe ở những bệnh nhân suy thận nặng ($n = 8$, độ thanh thải creatinin trung bình ≤ 30 mL/phút/1,73 m²), AUC trung bình của ezetimibe 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 hiệu chỉnh liều ở những bệnh nhân suy thận.

Một bệnh nhân khác trong nghiên cứu này (sau ghép thận và dùng nhiều thuốc, kể cả cyclosporine) đã tăng nồng độ ezetimibe toàn phần gấp 12 lần.

Suy gan: Sau liều duy nhất ezetimibe 10 mg, diện tích trung bình dưới đường cong (AUC) của ezetimibe 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 đa liều trong 14 ngày (10 mg/ngày) ở những bệnh nhân suy gan trung bình (điểm Child-Pugh 7 đến 9), AUC trung bình của ezetimibe 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 ezetimibe toàn phần ở những bệnh nhân suy gan vừa hoặc nặng (điểm Child-Pugh > 9), không nên dùng ezetimibe cho những bệnh nhân này.

Trẻ em: 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. Kinh nghiệm trên lâm sàng ở trẻ em và thanh thiếu niên bao gồm bệnh nhân HoFH, HeFH hoặc phytosteroemia.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: Tiêu chuẩn nhà sản xuất.

BẢO QUẢN: Bảo quản nơi khô ráo, dưới 30°C. Tránh ánh sáng.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 3 vỉ \times 10 viên.

HẠN DÙNG: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

TÊN VÀ ĐỊA CHỈ CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Atlantic Pharma - Produções Farmacêuticas, S.A. (Fab. Abrunheira)

Địa chỉ: Zona Industrial da Abrunheira, Rua da Tapada Grande, 2 2710-089 Sintra, Portugal (Bồ Đào Nha).