

https://trungtamthuoc.com/

Lipocomb® 10 mg/10 mg

Lipocomb® 20 mg/10 mg

Viên nang rosuvastatin / ezetimibe

<i>Đề xa tằm tay trẻ em</i>
<i>Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng</i>
<i>Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc</i>

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Thành phần hoạt chất:

Viên nang Lipocomb 10 mg/10 mg: Mỗi viên nang chứa 10 mg rosuvastatin (dưới dạng rosuvastatin zinc) và 10 mg ezetimibe.

Viên nang Lipocomb 20 mg/10 mg: Mỗi viên nang chứa 20 mg rosuvastatin (dưới dạng rosuvastatin zinc) và 10 mg ezetimibe.

Thành phần tá dược:

Tá dược thuốc trong nang: Silicified microcrystalline cellulose (microcrystalline cellulose (E460) và colloidal anhydrous silica (E551)), colloidal anhydrous silica (E551), magnesium stearate (E572), povidone (E1201), croscarmellose sodium (E468), microcrystalline cellulose (E460), mannitol (E421), sodium laurilsulfate (E514), low-substituted hydroxypropyl cellulose (E463).

Vỏ nang:

Viên nang Lipocomb 10 mg/10 mg:

Thân và nắp vỏ nang: Yellow iron oxide (E172), titanium dioxide (E171), gelatine

Viên nang Lipocomb 20 mg/10 mg:

Nắp vỏ nang: Red iron oxide (E172), titanium dioxide (E171), yellow iron oxide (E172), gelatine

Thân vỏ nang: Yellow iron oxide (E172), titanium dioxide (E171), gelatine

DẠNG BAO CHẾ CỦA THUỐC

Viên nang cứng

Mô tả:

Viên nang Lipocomb 10 mg/10 mg: Viên nang cứng gelatin loại tự đóng Coni Snap, cỡ 0, thân và nắp nang màu vàng, bên trong chứa 2 viên nén: 1 viên nén ezetimibe 10 mg hình tròn, màu trắng hoặc gần như trắng, mặt phẳng, cạnh vát, có khắc chữ E cách điệu trên một mặt và mã 612 ở mặt còn lại; 1 viên nén rosuvastatin 10 mg hình tròn, màu trắng hoặc gần như trắng, có khắc ký hiệu 2 ở một mặt, mặt còn lại không có vết khắc.

Viên nang Lipocomb 20 mg/10 mg: Viên nang cứng gelatin loại tự đóng Coni Snap, cỡ 0, nắp nang màu caramel và thân nang màu vàng, bên trong chứa 2 viên nén: 1 viên nén ezetimibe 10 mg hình tròn, màu trắng hoặc gần như trắng, mặt phẳng, cạnh vát, có khắc chữ E cách điệu trên một mặt và mã 612 ở mặt còn lại; 1 viên nén rosuvastatin 20 mg hình tròn, màu trắng hoặc gần như trắng, có khắc ký hiệu 2 ở một mặt, mặt còn lại không có vết khắc.

CHỈ ĐỊNH

Lipocomb được chỉ định phối hợp với chế độ ăn trong điều trị tăng cholesterol máu nguyên phát cũng như điều trị thay thế cho bệnh nhân người lớn đã được kiểm soát tốt khi dùng đồng thời các thuốc thành phần dưới dạng chế phẩm riêng biệt với cùng mức liều ở dạng phối hợp.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều dùng:

Lipocomb được chỉ định cho bệnh nhân người lớn tăng cholesterol máu được kiểm soát bằng các chế phẩm đơn thành phần riêng biệt với các mức liều tương đương mức liều dạng phối hợp được khuyến cáo.

Bệnh nhân nên có chế độ ăn ít chất béo thích hợp và tiếp tục duy trì chế độ ăn này trong quá trình điều trị bằng Lipocomb.

Liều hàng ngày được khuyến cáo là 1 viên nang dùng cùng hoặc không cùng thức ăn.

Lipocomb không thích hợp cho điều trị khởi đầu. Chỉ nên bắt đầu điều trị hoặc hiệu chỉnh liều trong trường hợp cần thiết với các thuốc đơn thành phần và sau khi đã xác định được liều thích hợp, có thể chuyển sang dạng phối hợp cố định liều với mức liều tương đương.

Viên nang Lipocomb 10 mg/10 mg và 20 mg/10 mg không thích hợp để điều trị cho bệnh nhân cần mức liều

40 mg rosuvastatin.

Nên dùng Lipocomb trước ít nhất 2 giờ hoặc sau ít nhất 4 giờ khi dùng các thuốc nhựa gắn acid mật.

Trẻ em:

Độ an toàn và hiệu quả của Lipocomb ở trẻ em dưới 18 tuổi chưa được xác định. Các dữ liệu hiện có được mô tả trong mục Tác dụng không mong muốn của thuốc, Đặc tính dược lực học và Đặc tính dược động học nhưng không có khuyến cáo về liều lượng.

Người già:

Liều khởi đầu 5 mg rosuvastatin được khuyến cáo cho người già >70 tuổi (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc). Dạng phối hợp không thích hợp cho trị liệu khởi đầu. Chỉ nên bắt đầu điều trị hoặc hiệu chỉnh liều trong trường hợp cần thiết với các thuốc đơn thành phần và sau khi đã xác định được liều thích hợp, có thể chuyển sang dạng phối hợp cố định liều với mức liều tương đương.

Bệnh nhân suy thận:

Không cần thiết điều chỉnh liều cho những bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình.

Liều khởi đầu rosuvastatin 5 mg được khuyến cáo cho những bệnh nhân suy thận mức độ vừa (thanh thải creatinine < 60 mL/phút). Dạng phối hợp cố định liều không thích hợp cho trị liệu khởi đầu. Nên bắt đầu điều trị hoặc hiệu chỉnh liế với các dạng chế phẩm đơn thành phần. Chống chỉ định dùng rosuvastatin cho bệnh nhân suy thận nặng ở tất cả các mức liều (xem mục Chống chỉ định và Đặc tính dược động học).

Bệnh nhân suy gan:

Không cần thiết điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan nhẹ (điểm Child Pugh 5 đến 6). Không khuyến cáo sử dụng Lipocomb cho bệnh nhân suy gan ở mức độ trung bình (điểm Child Pugh 7 đến 9) hoặc mức độ nặng (điểm Child Pugh >= 10) (Xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Đặc tính dược động học). Chống chỉ định dùng Lipocomb cho bệnh nhân đang mắc bệnh gan tiến triển (xem mục Chống chỉ định).

Chủng tộc:

Nồng độ rosuvastatin trong tuần hoàn tăng lên đã được ghi nhận trên các bệnh nhân châu Á (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Đặc tính dược động học). Liều khởi đầu được khuyến cáo cho bệnh nhân gốc châu Á là 5 mg. Dạng phối hợp cố định liều không thích hợp cho trị liệu khởi đầu. Nên bắt đầu sử dụng hoặc điều chỉnh liều trên các chế phẩm đơn thành phần.

Đa hình gen:

Các trường hợp đa hình gen đặc biệt được biết có thể dẫn đến tăng nồng độ rosuvastatin trong tuần hoàn (xem mục Đặc tính dược động học). Khuyến cáo dùng liều hàng ngày Lipocomb thấp hơn cho các bệnh nhân có đa hình gen đặc biệt này.

Liều dùng cho bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ gây bệnh cơ:

Liều khởi đầu khuyến cáo cho bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ gây bệnh cơ là 5 mg rosuvastatin (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc). Dạng phối hợp cố định liều không thích hợp cho trị liệu khởi đầu. Nên bắt đầu sử dụng hoặc điều chỉnh liều trên các chế phẩm đơn thành phần.

Điều trị kết hợp:

điều chỉnh liều trên các chế phẩm đơn thành phần.

Điều trị kết hợp:

Rosuvastatin là cơ chất của nhiều protein vận chuyển (như OATP1B1 và BCRP). Nguy cơ bệnh lý về cơ (bao gồm tiêu cơ vân) tăng lên khi dùng đồng thời Lipocomb với một số thuốc có thể làm tăng nồng độ rosuvastatin trong huyết thanh do tương tác với các protein vận chuyển này (như ciclosporin và một số thuốc ức chế protease bao gồm cả dạng kết hợp ritonavir với atazanavir, lopinavir, và/hoặc tipranavir; xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và mục Tương tác, tương kỵ của thuốc). Nên cân nhắc thay thế các loại thuốc khác ngay khi có thể và nếu cần thiết, cân nhắc tạm ngừng điều trị bằng Lipocomb. Trong trường hợp không thể tránh dùng đồng thời các thuốc này với Lipocomb, nên cân nhắc kỹ lợi ích và nguy cơ của việc dùng thuốc đồng thời và điều chỉnh liều của rosuvastatin (xem mục Tương tác, tương kỵ của thuốc).

Cách dùng:

Dùng thuốc theo đường uống.

Nên dùng Lipocomb hàng ngày vào cùng một thời điểm, sử dụng thuốc cùng hoặc không cùng thức ăn.

Nên nuốt nguyên cả viên nang với một cốc nước.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định Lipocomb cho:

- bệnh nhân mẫn cảm với các thành phần hoạt chất (rosuvastatin, ezetimibe) hoặc với bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc được liệt kê trong mục Thành phần công thức thuốc.
- bệnh nhân đang mắc bệnh gan tiến triển bao gồm cả các trường hợp tăng transaminase huyết thanh kéo dài và không rõ nguyên nhân và khi nồng độ transaminase huyết thanh tăng hơn 3 lần giới hạn trên của mức bình thường.
- phụ nữ có thai và cho con bú, phụ nữ có khả năng mang thai mà không dùng các biện pháp tránh thai thích hợp.
- bệnh nhân suy thận nặng (thanh thải creatinin < 30 mL/phút).
- bệnh nhân có mắc bệnh cơ.
- bệnh nhân đang sử dụng đồng thời phối hợp sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (xem mục Tương tác tương kỵ của thuốc)
- bệnh nhân đang sử dụng ciclosporin.

(Xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc, Tương tác tương kỵ của thuốc và Đặc tính dược động học).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Các phản ứng có hại nghiêm trọng trên da:

Các phản ứng bất lợi nghiêm trọng trên da 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 đe dọa đến tính mạng hoặc gây tử vong, đã được báo cáo khi dùng rosuvastatin. Tại thời điểm kê đơn, bệnh nhân cần được thông báo về các dấu hiệu và triệu chứng của phản ứng nghiêm trọng trên da và được theo dõi chặt chẽ. Nếu các dấu hiệu và triệu chứng cho thấy phản ứng này xuất hiện, cần ngừng sử dụng Lipocomb ngay lập tức và cần nhắc một trị liệu khác thay thế.

Nếu bệnh nhân đã gặp phải phản ứng nghiêm trọng như SJS hoặc DRESS khi sử dụng Lipocomb, thì không được đi trị lại bằng Lipocomb cho bệnh nhân này vào bất kỳ thời điểm nào.

Ảnh hưởng trên hệ cơ xương:

Ảnh hưởng trên hệ cơ xương như đau cơ, bệnh cơ và hiếm gặp hơn là tiêu cơ vân đã được ghi nhận trên những bệnh nhân điều trị bằng rosuvastatin ở tất cả các mức liều và đặc biệt với liều lớn hơn 20 mg.

Các trường hợp bệnh cơ và tiêu cơ vân đã được ghi nhận trong các theo dõi sau khi đưa ezetimibe ra thị trường. Tuy nhiên tiêu cơ vân rất hiếm xảy ra khi dùng đơn trị liệu với ezetimibe và rất hiếm xảy ra khi dùng đồng thời ezetimibe với các thu khác đã được biết làm tăng nguy cơ tiêu cơ vân. Trong trường hợp nghi ngờ bị bệnh cơ dựa trên các triệu chứng ở cơ hoặc được khẳng định bởi nồng độ creatine kinase, bệnh nhân cần ngừng dùng ngay ezetimibe, bất kỳ statin nào và bất kỳ thụ nào liên quan đến tăng nguy cơ tiêu cơ vân mà bệnh nhân đang sử dụng đồng thời. Tất cả các bệnh nhân bắt đầu điều trị

cần được thông báo về nguy cơ mắc bệnh cơ và được yêu cầu báo cáo ngay nếu gặp bất cứ triệu chứng đau cơ, đau hoặc yếu cơ không rõ nguyên nhân (xem mục Tác dụng không mong muốn của thuốc).

Đo nồng độ Creatine kinase:

Không nên đo nồng độ creatine kinase (CK) sau khi vận động gắng sức hoặc khi có sự hiện diện của một nguyên nhân nào đó có thể làm tăng CK vì điều này có thể làm sai lệch kết quả.

Nếu nồng độ CK tăng cao đáng kể trước khi điều trị (lớn hơn 5 lần giới hạn trên của mức bình thường) thì nên thực hiện một xét nghiệm để xác định lại trong vòng 5-7 ngày. Nếu xét nghiệm lặp lại xác định nồng độ CK trước khi điều trị vẫn lớn hơn 5 lần giới hạn trên của mức bình thường thì không nên điều trị bằng Lipocomb.

Trước khi điều trị:

Giống như các thuốc ức chế men HMG CoA reductase khác, phải thận trọng khi dùng Lipocomb cho những bệnh nhân có nguy cơ bị bệnh cơ hoặc tiêu cơ vân. Các nguy cơ này bao gồm:

- 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 dùng các thuốc ức chế men HMG-CoA reductase khác hoặc fibrate;
- nghiện rượu
- trên 70 tuổi
- các tình trạng có thể gây tăng nồng độ thuốc trong huyết tương (xem mục Đặc tính dược động học)
- sử dụng đồng thời với các fibrate.

Ở những bệnh nhân này, cần phải cân nhắc giữa nguy cơ và lợi ích của việc điều trị và cần phải theo dõi lâm sàng. Nếu nồng độ CK tăng cao đáng kể trước khi điều trị (lớn hơn 5 lần giới hạn trên của mức bình thường) thì không nên điều trị bằng Lipocomb.

Trong khi điều trị:

Nên yêu cầu bệnh nhân thông báo ngay khi có đau cơ, yếu cơ hoặc cứng cơ mà không giải thích được, đặc biệt khi có kèm theo mệt mỏi hoặc sốt. Nên đo nồng độ CK ở những bệnh nhân này. Phải ngưng rosuvastatin nếu nồng độ CK tăng cao đáng kể (lớn hơn 5 lần giới hạn trên của mức bình thường) hoặc nếu các triệu chứng về cơ trầm trọng và gây khó chịu hàng ngày (ngay cả khi nồng độ CK ≤ 5 lần giới hạn trên của mức bình thường). Việc theo dõi định kỳ nồng độ CK ở những bệnh nhân không có triệu chứng không đảm bảo phát hiện bệnh cơ.

Rất hiếm có báo cáo xảy ra bệnh cơ hoại tử trung gian miễn dịch (Immune-Mediated Necrotising Myopathy - IMNM) trong hoặc sau khi điều trị bằng statin (bao gồm cả rosuvastatin). IMNM với biểu hiện lâm sàng là yếu cơ đối và cơ cánh tay, tăng nồng độ creatine kinase huyết thanh, các triệu chứng này vẫn tồn tại ngay cả khi đã ngừng điều trị bằng statin.

Trong các thử nghiệm lâm sàng, chưa có bằng chứng về tăng ảnh hưởng trên cơ xương trên một số lượng nhỏ bệnh nhân điều trị bằng rosuvastatin và điều trị đồng thời với các thuốc khác. Tuy nhiên, tăng nguy cơ viêm cơ và bệnh cơ đã được ghi nhận trên bệnh nhân đang dùng các thuốc ức chế HMG-CoA reductase khác cùng với các dẫn chất của acid fibric bao gồm: gemfibrozil, ciclosporin, acid nicotinic, các thuốc trị nấm nhóm azola, các thuốc ức chế protease và các kháng sinh nhóm macrolid. Gemfibrozil làm tăng nguy cơ bị bệnh cơ khi dùng đồng thời với một số thuốc ức chế HMG CoA reductase. Do đó, không khuyến cáo kết hợp Lipocomb và gemfibrozil. Nên thận trọng cân nhắc hiệu quả giảm nồng độ lipid của việc phối hợp Lipocomb với các fibrate hoặc niacin so với nguy cơ có thể xảy ra khi kết hợp các thuốc này.

Không sử dụng Lipocomb cho bệnh nhân bị bệnh cấp tính, nghiêm trọng nghi ngờ liên quan đến bệnh cơ hoặc có xu hướng tiến triển thành suy thận thứ phát do tiêu cơ vân (như nhiễm khuẩn huyết, hạ huyết áp, phẫu thuật lớn, chấn thương, các rối loạn nặng về chuyển hóa, nội tiết và chất điện giải; hoặc các cơn động kinh không kiểm soát được).

Acid fusidic:

Không được sử dụng đồng thời Lipocomb với các dạng bào chế của acid fusidic tác dụng toàn thân hoặc trong vòng 7 ngày sau khi ngừng điều trị bằng acid fusidic. Ở những bệnh nhân cần thiết phải sử dụng acid fusidic tác dụng toàn thân, nên ngưng điều trị statin trong suốt thời gian điều trị bằng acid fusidic. Đã có báo cáo xảy ra tiêu cơ vân (bao gồm một số trường hợp tử vong) ở những bệnh nhân dùng đồng thời acid fusidic và các statin (xem mục Tương tác, tương kỵ của thuốc). Bệnh nhân được khuyến nên đi khám ngay trong trường hợp có bất kỳ triệu chứng yếu cơ hoặc đau cơ nào.

Có thể bắt đầu điều trị lại bằng statin 7 ngày sau khi dùng liều acid fusidic cuối cùng.

Trong trường hợp đặc biệt, khi cần sử dụng acid fusidic toàn thân kéo dài như điều trị các nhiễm khuẩn nặng, cần phải cân nhắc sử dụng đồng thời Lipocomb và acid fusidic cho từng trường hợp cụ thể và dưới sự giám sát y tế chặt chẽ.

Ảnh hưởng trên gan:

Trong các thử nghiệm có kiểm soát sử dụng phối hợp thuốc ở những bệnh nhân dùng ezetimibe với một statin, đã ghi nhận trường hợp tăng nồng độ transaminase liên tiếp (≥ 3 lần giới hạn trên của mức bình thường). Khuyến cáo nên làm các xét nghiệm chức năng gan trước và 3 tháng sau khi bắt đầu điều trị bằng rosuvastatin. Cần ngưng hoặc giảm liều rosuvastatin nếu nồng độ transaminase huyết thanh lớn hơn 3 lần giới hạn trên của mức bình thường. Ở bệnh nhân tăng cholesterol máu thứ phát do suy tuyến giáp hoặc hội chứng thận hư, cần điều trị các bệnh này trước khi bắt đầu điều trị bằng Lipocomb.

Do chưa rõ các tác dụng có thể xảy ra khi nồng độ ezetimibe trong tuần hoàn tăng lên ở bệnh nhân suy gan mức độ trung bình đến nặng, không khuyến cáo sử dụng Lipocomb cho các bệnh nhân này (xem mục Đặc tính dược động học).

Ảnh hưởng trên thận:

Protein niệu, được phát hiện bằng que thử và có nguồn gốc chủ yếu từ ống thận, đã được ghi nhận ở những bệnh nhân điều trị bằng rosuvastatin liều cao, đặc biệt ở liều 40 mg, nhưng phần lớn tình trạng này thoáng qua hoặc không xảy ra liên tục. Protein niệu chưa được chứng minh là có thể dự đoán được bệnh thận cấp hoặc tiến triển (xem mục Tác dụng không mong muốn của thuốc).

Chủng tộc:

Các nghiên cứu dược động học của rosuvastatin cho thấy nồng độ thuốc trong tuần hoàn ở người châu Á cao hơn so với người da trắng (xem mục Liều dùng và cách dùng và mục Đặc tính dược động học).

Các thuốc ức chế protease:

Tăng nồng độ rosuvastatin trong tuần hoàn đã được ghi nhận trên bệnh nhân dùng đồng thời rosuvastatin và các thuốc ức chế protease khác kết hợp với ritonavir. Cần nhắc lợi ích của việc hạ lipid máu khi sử dụng Lipocomb cho bệnh nhân HIV đang dùng thuốc ức chế protease và khả năng tăng nồng độ rosuvastatin trong huyết tương khi bắt đầu dùng và tăng liều rosuvastatin ở bệnh nhân điều trị bằng các thuốc ức chế protease. Không khuyến cáo sử dụng thuốc đồng thời với một số thuốc ức chế protease từ khi liều của Lipocomb được điều chỉnh (xem mục Liều dùng và cách dùng và mục Tương tác, tương kỵ của thuốc)

Bệnh phổi kẽ:

Các trường hợp đặc biệt của bệnh phổi kẽ đã được báo cáo với một số statin, đặc biệt khi điều trị dài ngày (xem mục Tác dụng không mong muốn của thuốc). Các biểu hiện có thể bao gồm khó thở, ho khan và suy giảm sức khỏe (mệt mỏi, giảm cân và sốt). Trong trường hợp nghi ngờ bệnh nhân bị bệnh phổi kẽ, nên ngừng điều trị bằng statin.

Đái tháo đường:

Một số bằng chứng cho thấy các statin làm tăng glucose máu và trên một số bệnh nhân có nguy cơ cao bị đái tháo đường, thuốc cũng có thể gây tăng nồng độ glucose máu kể cả trên bệnh nhân đái tháo đường được kiểm soát tốt. Tuy nhiên, lợi ích của giảm nguy cơ tim mạch của các statin vượt trội hơn và do đó không có lý do phải ngừng điều trị bằng statin. Bệnh nhân có nguy cơ (nồng độ glucose lúc đói 5,6 đến 6,9 mmol/L, chỉ số khối cơ thể (BMI) > 30 kg/m², tăng triglycerid, tăng huyết áp) nên được theo dõi cả trên lâm sàng và các xét nghiệm sinh hóa theo các hướng dẫn quốc gia.

Trong nghiên cứu JUPITER, tần suất bị đái tháo đường được ghi nhận là 2,8% ở nhóm dùng rosuvastatin và 2,3% ở nhóm dùng giả được, hầu hết ở bệnh nhân có glucose lúc đói từ 5,6 đến 6,9 mmol/L.

Các fibrate:

Độ an toàn và hiệu quả của ezetimibe khi dùng cùng với các fibrate chưa được xác định.

Nếu nghi ngờ có sỏi mật ở bệnh nhân đang dùng Lipocomb và fenofibrate, cần kiểm tra túi mật và ngưng điều trị (xem mục Tương tác, tương kỵ của thuốc).

Các thuốc chống đông máu:

Nếu Lipocomb được dùng cùng warfarin, các thuốc chống đông nhóm coumarin khác hoặc fluindione, tỷ suất bình thường hóa quốc tế (INR) nên được theo dõi một cách thích hợp (xem mục Tương tác, tương kỵ của thuốc).

Ciclosporin:

Xem mục Chống chỉ định và mục Tương tác, tương kỵ của thuốc.

Trẻ em:

Độ an toàn và hiệu quả của Lipocomb khi dùng cho trẻ em dưới 18 tuổi chưa được xác định, do đó không khuyến cáo dùng thuốc cho những bệnh nhân này.

Bệnh gan và rượu:

Cần thận trọng khi dùng Lipocomb cho bệnh nhân uống nhiều rượu và/ hoặc có tiền sử mắc bệnh gan.

Sodium:

Thuốc này chứa ít hơn 1 mmol sodium (23 mg) trong mỗi viên nang, có thể được coi là “không chứa sodium”

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

Chống chỉ định dùng Lipocomb cho phụ nữ có thai và cho con bú.

Phụ nữ có khả năng có thai cần dùng các biện pháp tránh thai thích hợp.

Phụ nữ có thai:

Rosuvastatin:

Vì cholesterol và các sản phẩm của sự sinh tổng hợp cholesterol là cần thiết cho sự phát triển của thai nhi, nên nguy cơ có thể xảy ra từ việc ức chế men HMG-CoA reductase vượt quá lợi ích của việc điều trị khi có thai. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy bằng chứng có giới hạn về độc tính trên sự sinh sản (xem mục Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng). Nếu bệnh nhân có thai trong khi đang dùng Lipocomb, phải ngưng sử dụng thuốc ngay lập tức.

Ezetimibe:

Chưa có các dữ liệu lâm sàng về việc sử dụng ezetimibe trong thai kỳ.

Các nghiên cứu trên động vật về việc sử dụng ezetimibe đơn độc cho thấy không có bằng chứng về tác động có hại trực tiếp hoặc gián tiếp đến quá trình mang thai, sự phát triển của bào thai, quá trình sinh đẻ hoặc phát triển sau sinh (xem mục Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng).

Phụ nữ cho con bú:

Rosuvastatin:

Rosuvastatin được tiết vào sữa của chuột. Chưa có dữ liệu về việc thuốc được tiết vào sữa người mẹ (xem mục Chống chỉ định).

Ezetimibe:

Các nghiên cứu trên chuột cho thấy ezetimibe được tiết vào sữa chuột mẹ. Chưa biết liệu ezetimibe có được tiết vào sữa người mẹ hay không.

Ảnh hưởng đến khả năng sinh sản:

Chưa có dữ liệu lâm sàng về ảnh hưởng của ezetimibe đến khả năng sinh sản của người. Ezetimibe không gây ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của chuột đực hoặc chuột cái (xem mục Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng).

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

Lipocomb không gây ảnh hưởng đáng kể đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Các nghiên cứu về ảnh hưởng của rosuvastatin và/ hoặc ezetimibe đến khả năng lái xe và vận hành máy móc chưa được tiến hành. Tuy nhiên, khi lái xe hoặc vận hành máy móc nên lưu ý rằng chóng mặt có thể xảy ra trong thời gian điều trị.

Chất phụ thuộc vào sự có mặt hoặc vắng mặt yếu tố ức chế (glucose máu lúc đói $\geq 5,6$ mmol/L, BMI > 30 kg/m², <https://trungtamthuoc.com/> rosuvastatin.

2 Dữ liệu về phân ứng bất lợi của rosuvastatin dựa trên dữ liệu từ các nghiên cứu lâm sàng và kinh nghiệm sau khi đưa thuốc ra thị trường.

3 Các phản ứng bất lợi được quan sát thấy trong các nghiên cứu lâm sàng của ezetimibe (đơn trị liệu hoặc dùng đồng thời với statin) hoặc ezetimibe được được ghi nhận khi đưa thuốc ra thị trường, dùng đơn độc hoặc phối hợp với statin. Các phản ứng bất lợi đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân được điều trị bằng ezetimibe (n = 2396) và với tỷ lệ biến cố cao hơn so với giả được (n = 1159) hoặc ở những bệnh nhân được điều trị bằng ezetimibe kết hợp với statin (n = 11308) và với tỷ lệ biến cố cao hơn so với chỉ dùng statin (n = 9361). Các phản ứng bất lợi sau khi đưa thuốc ra thị trường được ghi nhận từ các báo cáo sử dụng ezetimibe đơn độc hoặc kết hợp với statin.

Tương tự các thuốc ức chế HMG-CoA reductase, tần suất xuất hiện các tác dụng không mong muốn có xu hướng phụ thuộc liều.

Ảnh hưởng trên thận:

Protein niệu, được xác định bằng que thử và hầu hết có nguồn gốc ống thận, đã được ghi nhận ở bệnh nhân điều trị bằng rosuvastatin. Sự thay đổi protein niệu từ không có hoặc vết đến ++ hoặc nhiều hơn được ghi nhận <1% bệnh nhân vào các thời điểm trong quá trình điều trị với liều 10 và 20 mg và ở khoảng 3% bệnh nhân điều trị với liều 40 mg. Sự thay đổi nhẹ từ không có protein niệu hoặc vết sang + được ghi nhận với liều 20 mg. Trong hầu hết các trường hợp, protein niệu giảm hoặc hết một cách tự nhiên khi tiếp tục điều trị. Tổng quan về dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng và kinh nghiệm sau khi đưa thuốc ra thị trường chưa xác định được mối quan hệ nhân quả giữa protein niệu và bệnh thận cấp hoặc tiến triển. Nước tiểu có máu đã được ghi nhận ở bệnh nhân điều trị bằng rosuvastatin và dữ liệu thử nghiệm lâm sàng cho thấy tần suất xảy ra hiện tượng này là thấp.

Ảnh hưởng đến hệ cơ xương:

Ảnh hưởng trên hệ cơ xương như đau cơ, bệnh cơ (bao gồm cả viêm cơ) và hiếm gặp là tiêu cơ vân kèm theo và không kèm theo suy thận cấp đã được báo cáo trên bệnh nhân điều trị bằng rosuvastatin ở tất cả các mức liều và đặc biệt với liều > 20 mg.

Tăng nồng độ CK liên quan đến liều đã được ghi nhận trên bệnh nhân đang dùng rosuvastatin, phần lớn các trường hợp nhẹ, không có triệu chứng và thoáng qua. Nền ngưỡng điều trị trong trường hợp nồng độ CK cao (> 5 lần giới hạn trên mức bình thường) (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Ảnh hưởng trên gan:

Tương tự các thuốc ức chế HMG-CoA reductase khác, tăng men gan phụ thuộc liều đã được ghi nhận trên số lượng nhỏ bệnh nhân dùng rosuvastatin; phần lớn các trường hợp nhẹ, không có triệu chứng và thoáng qua.

Các biến cố bất lợi dưới đây đã được ghi nhận với một số statin:

- Rối loạn chức năng tình dục
- Một số trường hợp ngoại lệ bị bệnh phổi kẽ, đặc biệt khi điều trị dài ngày (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Tỷ lệ các báo cáo tiêu cơ vân, biến cố thận nghiêm trọng và biến cố gan nghiêm trọng (bao gồm chủ yếu tăng men gan) cao hơn với mức liều rosuvastatin 40 mg.

Các chỉ số xét nghiệm:

Trong thử nghiệm lâm sàng đơn trị liệu có kiểm soát, tỷ lệ tăng men gan cao trên lâm sàng (ALT và/hoặc AST ≥ 3 lần giới hạn trên mức bình thường, liên tiếp) tương tự giữa nhóm dùng ezetimibe (0,5%) và nhóm dùng giả được (0,3%). Trong các thử nghiệm dùng đồng thời, tỷ lệ tăng men gan là 1,3% ở nhóm bệnh nhân điều trị bằng ezetimibe đồng thời với một statin và 0,4% ở bệnh nhân điều trị bằng statin đơn độc. Tăng men gan thường không có triệu chứng, không liên quan đến ứ mật và trở về bình thường sau khi ngừng điều trị hoặc tiếp tục điều trị (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Trong các thử nghiệm lâm sàng, CPK tăng > 10 lần giới hạn trên của giá trị bình thường đã được ghi nhận trên 4 trong tổng số 1674 bệnh nhân (0,2%) dùng ezetimibe đơn độc so với 1 trong 786 bệnh nhân (0,1%) dùng giả được và trên 1 trong 917 (0,1%) bệnh nhân dùng đồng thời ezetimibe với một statin so với 4 trong số 929 bệnh nhân (0,4%) bệnh nhân dùng statin đơn độc. Không có quá nhiều trường hợp bị bệnh cơ hoặc tiêu cơ vân liên quan đến ezetimibe so với nhóm chứng liên quan (chỉ dùng giả được hoặc statin đơn độc) (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Trẻ em:

Độ an toàn và hiệu quả của Lipocomb khi dùng cho trẻ em dưới 18 tuổi chưa được thiết lập (xem mục Đặc tính dược lực học).

Rosuvastatin: tăng creatine kinase >10 lần giới hạn trên của mức bình thường và các triệu chứng về cơ sau khi tập thể dục hoặc hoạt động thể chất tăng cường đã được ghi nhận thường gặp hơn trong một thử nghiệm lâm sàng 52 tuần trên trẻ em và trẻ vị thành niên so với người lớn. Mặt khác, dữ liệu về độ an toàn của rosuvastatin trên trẻ em và trẻ vị thành niên tương tự trên người lớn.

Ezetimibe:

Bệnh nhi (6 đến 17 tuổi)

Trong một nghiên cứu liên quan đến bệnh nhi (6 đến 10 tuổi) bị tăng cholesterol máu không di truyền hoặc di truyền dị hợp tử (n = 138), tăng ALT và/hoặc AST (≥ 3 lần giới hạn trên của giá trị bình thường, liên tục) được ghi nhận trên 1,1% (1 bệnh nhân) dùng ezetimibe so với 0% ở nhóm dùng giả được. Không có trường hợp tăng CPK (≥ 10 lần giới hạn trên của giá trị bình thường). Không có trường hợp nào bị bệnh cơ được ghi nhận.

Trong một nghiên cứu riêng biệt trên bệnh nhân là trẻ vị thành niên (10 đến 17 tuổi) bị tăng cholesterol máu di truyền dị hợp tử (n = 248), tăng ALT và/hoặc AST (≥ 3 lần giới hạn trên của giá trị bình thường, liên tục) được ghi nhận trên 3% (4 bệnh nhân) dùng ezetimibe/ simvastatin so với 2% (2 bệnh nhân) trong nhóm dùng simvastatin đơn trị liệu; con số này tương ứng với 2% (2 bệnh nhân) và 0% tăng CPK (≥ 10 lần giới hạn trên của giá trị bình thường). Không trường hợp bị bệnh cơ nào được ghi nhận.

số 1674 bệnh nhân (0,2%) dùng ezetimibe đơn độc so với 1 trong 786 bệnh nhân (0,1%) dùng giả được và trên 1 trong 917 (0,1%) bệnh nhân dùng đồng thời ezetimibe với một statin so với 4 trong số 929 bệnh nhân (0,4%) bệnh nhân dùng statin đơn độc. Không có quá nhiều trường hợp bị bệnh cơ hoặc tiêu cơ vân liên quan đến ezetimibe so với nhóm chứng liên quan (chỉ dùng giả được hoặc statin đơn độc) (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Trẻ em:

Độ an toàn và hiệu quả của Lipocomb khi dùng cho trẻ em dưới 18 tuổi chưa được thiết lập (xem mục Đặc tính dược lực học).

Rosuvastatin: tăng creatine kinase >10 lần giới hạn trên của mức bình thường và các triệu chứng về cơ sau khi tập thể dục hoặc hoạt động thể chất tăng cường đã được ghi nhận thường gặp hơn trong một thử nghiệm lâm sàng 52 tuần trên trẻ em và trẻ vị thành niên so với người lớn. Mặt khác, dữ liệu về độ an toàn của rosuvastatin trên trẻ em và trẻ vị thành niên tương tự trên người lớn.

Ezetimibe:

Bệnh nhi (6 đến 17 tuổi)

Trong một nghiên cứu liên quan đến bệnh nhi (6 đến 10 tuổi) bị tăng cholesterol máu không di truyền hoặc di truyền dị hợp tử (n = 138), tăng ALT và/hoặc AST (≥ 3 lần giới hạn trên của giá trị bình thường, liên tục) được ghi nhận trên 1,1% (1 bệnh nhân) dùng ezetimibe so với 0% ở nhóm dùng giả được. Không có trường hợp tăng CPK (≥ 10 lần giới hạn trên của giá trị bình thường). Không có trường hợp nào bị bệnh cơ được ghi nhận.

Trong một nghiên cứu riêng biệt trên bệnh nhân là trẻ vị thành niên (10 đến 17 tuổi) bị tăng cholesterol máu di truyền dị hợp tử (n = 248), tăng ALT và/hoặc AST (≥ 3 lần giới hạn trên của giá trị bình thường, liên tục) được ghi nhận trên 3% (4 bệnh nhân) dùng ezetimibe/ simvastatin so với 2% (2 bệnh nhân) trong nhóm dùng simvastatin đơn trị liệu; con số này tương ứng với 2% (2 bệnh nhân) và 0% tăng CPK (≥ 10 lần giới hạn trên của giá trị bình thường). Không trường hợp bị bệnh cơ nào được ghi nhận.

Những thử nghiệm lâm sàng này không phù hợp để so sánh các phản ứng bất lợi hiếm xảy ra.

Thông báo cho bác sỹ bất kỳ tác dụng không mong muốn nào xảy ra khi sử dụng thuốc. Điều này bao gồm cả những phản ứng bất lợi chưa được liệt kê trong tờ hướng dẫn sử dụng này.

QUẢ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Triệu chứng:

Không có các dữ liệu được công bố về quá liều rosuvastatin.
Không có điều trị đặc hiệu trong trường hợp quá liều rosuvastatin.
Trong các nghiên cứu lâm sàng, dùng ezetimibe 50 mg/ngày cho 15 người tình nguyện khỏe mạnh trong 14 ngày, hoặc 40 mg/ngày cho 18 bệnh nhân có tăng cholesterol máu nguyên phát trong thời gian đến 56 ngày, thường thấy thuốc được dung nạp tốt. Trên động vật, không có độc tính được ghi nhận sau khi dùng liều đơn 5000 mg/kg ezetimibe trên chuột cống và chuột nhắt và 3000 mg/kg trên chó.
Một vài trường hợp quá liều với ezetimibe đã được ghi nhận, hầu hết không liên quan đến các biến cố bất lợi. Các biến cố bất lợi được ghi nhận không nghiêm trọng.

Cách xử trí:

Trong trường hợp quá liều, cần áp dụng các biện pháp điều trị hỗ trợ và điều trị triệu chứng. Cần theo dõi chức năng gan và nồng độ CK. Loại máu hầu như không có hiệu quả.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Những thuốc lý do trị: thuốc hạ lipid; các thuốc ức chế HMG CoA reductase kết hợp với các thuốc làm hạ lipid khác; Mã ATC: C10BA06

Rosuvastatin:

Cơ chế tác dụng:

Rosuvastatin là chất ức chế chọn lọc và cạnh tranh HMG CoA reductase, enzym có tác dụng chuyển 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A thành mevalonate, một tiền chất của cholesterol. Dịch tác dụng chủ yếu của rosuvastatin là ở gan, cơ quan đích của việc hạ cholesterol. Rosuvastatin làm tăng số lượng thụ thể LDL trên bề mặt tế bào, tăng hấp thu và dị hóa LDL, ức chế quá trình sinh tổng hợp VLDL tại gan, do đó làm giảm tổng số tiểu phân VLDL và LDL.

Tác dụng dược lực học:

Rosuvastatin làm giảm sự tăng LDL-cholesterol, cholesterol toàn phần và triglyceride và tăng HDL-cholesterol. Thuốc cũng làm giảm ApoB, nonHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG và tăng ApoA-I (xem bảng dưới). Rosuvastatin cũng làm giảm LDL-C/HDL-C, C/HDL-C toàn phần và nonHDL-C/HDL-C và tỷ lệ ApoB/ApoA-I.

Liều đáp ứng trên bệnh nhân tăng cholesterol máu nguyên phát (type IIa và IIb):

(phần trăm trung bình thay đổi so với trước điều trị)

Liều	N	LDLC	Total-C	HDL-C	TG	nonHDL-C	ApoB	ApoA-I
Giả được	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

Tác dụng điều trị đạt được trong vòng 1 tuần sau khi bắt đầu điều trị và 90% đáp ứng tối đa đạt được trong 2 tuần. Đáp ứng

linh hoạt đạt được ở 4 tuần điều trị. Một đơn vị của cholesterol được tính bằng tổng lượng cholesterol và các ester của nó.

Rosuvastatin làm tăng số lượng thụ thể LDL trên bề mặt tế bào, tăng hấp thu và dị hóa LDL, ức chế quá trình sinh tổng hợp VLDL tại gan, do đó làm giảm tổng số tiểu phân VLDL và LDL.

Tác dụng dược lực học:

Rosuvastatin làm giảm sự tăng LDL-cholesterol, cholesterol toàn phần và triglyceride và tăng HDL-cholesterol. Thuốc cũng làm giảm ApoB, nonHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG và tăng ApoA-I (xem bảng dưới). Rosuvastatin cũng làm giảm LDL-C/HDL-C, C/HDL-C toàn phần và nonHDL-C/HDL-C và tỷ lệ ApoB/ApoA-I.

Liều đáp ứng trên bệnh nhân tăng cholesterol máu nguyên phát (type IIa và IIb):

(phần trăm trung bình thay đổi so với trước điều trị)

Liều	N	LDLC	Total-C	HDL-C	TG	nonHDL-C	ApoB	ApoA-I
Giả được	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

Tác dụng điều trị đạt được trong vòng 1 tuần sau khi bắt đầu điều trị và 90% đáp ứng tối đa đạt được trong 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 mới có tác dụng hạ lipid, ức chế chọn lọc sự hấp thu cholesterol và các sterol thực vật có liên quan tại ruột. Ezetimibe có hoạt tính đường uống và có cơ chế tác dụng khác so với các nhóm hợp chất hạ cholesterol khác (như các statin, nhựa gắn acid mật [resins], dẫn chất của acid fibric và các stanol thực vật). Dịch phân ur của ezetimibe là chất vận chuyển sterol, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), chịu trách nhiệm hấp thu cholesterol và các phytosterol ở ruột.

Ezetimibe khu trú ở vùng rìa bên phải của ruột non và ức chế hấp thu cholesterol, dẫn đến giảm cung cấp cholesterol từ ruột vào gan; các statin làm giảm tổng hợp cholesterol tại gan và các cơ chế riêng biệt này cùng nhau giúp hỗ trợ cho việc hạ cholesterol. Trong một nghiên cứu lâm sàng 2 tuần trên 18 bệnh nhân tăng cholesterol máu, ezetimibe ức chế hấp thu cholesterol ở ruột 54% so với nhóm dùng giả được.

Tác dụng dược lực học:

Một loạt các nghiên cứu tiền lâm sàng được tiến hành để xác định tính chọn lọc của sự ức chế hấp thu cholesterol của ezetimibe. Ezetimibe ức chế hấp thu [¹⁴C] cholesterol mà không ảnh hưởng đến hấp thu triglyceride, acid béo, acid mật, progesterone, ethinyl estradiol hoặc chất béo hòa tan vitamin A và D.

Các nghiên cứu dịch tế đã chứng minh tỷ lệ mắc bệnh tim mạch và tỷ lệ tử vong thay đổi theo nồng độ cholesterol tổng và LDL-C và ngược lại với nồng độ HDL-C. Hiệu quả của ezetimibe trên tỷ lệ mắc bệnh tim mạch và tỷ lệ tử vong chưa được chứng minh.

Dùng đồng thời rosuvastatin-ezetimibe:

Hiệu quả lâm sàng và độ an toàn:

Một nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi, nhóm song trong 6 tuần để đánh giá độ an toàn và hiệu quả của ezetimibe (10 mg) được bổ sung vào phác đồ điều trị ổn định bằng rosuvastatin so với tăng liều rosuvastatin từ 5 lên 10 mg hoặc từ 10 mg lên 20 mg (n=440). Dữ liệu gộp đã chứng minh ezetimibe bổ sung vào chế độ liều rosuvastatin ổn định 5 mg hoặc 10 mg làm giảm LDL cholesterol 21%. Trái lại, gấp đôi liều rosuvastatin lên 10 mg hoặc 20 mg làm giảm LDL cholesterol 5,7% (sự khác biệt giữa các nhóm 15,2%, p < 0,001). Ezetimibe kết hợp với rosuvastatin 5 mg làm giảm LDL cholesterol mạnh hơn so với dùng rsuvastatin 10 mg (khác biệt 12,3%, p < 0,001), trong khi đó ezetimibe kết hợp với rosuvastatin 10 mg làm giảm LDL cholesterol mạnh hơn rosuvastatin 20 mg (khác biệt 17,5%, p < 0,001).

Một nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên trong 6 tuần được thiết kế để đánh giá hiệu quả và độ an toàn của rosuvastatin 40 mg dùng đơn độc hoặc phối hợp với ezetimibe 10 mg trên bệnh nhân có nguy cơ bị bệnh mạch vành cao (n = 469). Bệnh nhân dùng rosuvastatin/ezetimibe đạt được mục tiêu ATP III LDL cholesterol cao hơn có ý nghĩa so với bệnh nhân dùng rosuvastatin đơn độc (< 100 mg/dL, 94,0% so với 79,1%, p < 0,001). Rosuvastatin 40 mg có hiệu quả trong việc cải thiện mức độ xơ vữa của lipid trong nhóm quần thể có nguy cơ cao này.

Một nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên, nhân mở trong 12 tuần để đánh giá mức giảm LDL trong mỗi nhóm điều trị (rosuvastatin 10 mg kết hợp với ezetimibe 10 mg, rosuvastatin 20 mg/ ezetimibe 10 mg, simvastatin 40/ ezetimibe 10 mg, simvastatin 80/ ezetimibe 10 mg). Mức giảm so với trước điều trị với các phối hợp rosuvastatin liều thấp là 59,7%, cao hơn có ý nghĩa so với các phối hợp simvastatin liều thấp 55,2% (p < 0,05). Điều trị với combo rosuvastatin liều cao làm giảm LDL cholesterol 63,5% so với giảm 57,4% với phối hợp simvastatin liều cao (p < 0,001).

Trẻ em:

Cơ quan quản lý dược phẩm châu Âu đã miễn trừ việc bắt buộc phải độ trình kết quả nghiên cứu với Lipocomb trên tất cả các nhóm của quần thể bệnh nhi trong điều trị tăng cholesterol (xem mục Liều dùng và cách dùng về thông tin sử dụng thuốc cho trẻ em).

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Điều trị phối hợp rosuvastatin và ezetimibe:

Sử dụng đồng thời 10 mg rosuvastatin và 10 mg ezetimibe làm tăng 1,2 lần diện tích dưới đường cong của rosuvastatin trên bệnh nhân tăng cholesterol máu. Không loại trừ có tương tác dược lực học ở khía cạnh tác dụng không mong muốn giữa rosuvastatin và ezetimibe.

Rosuvastatin:

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

Phân bố: Rosuvastatin được hấp thu chủ yếu ở gan, đây là cơ quan chính tổng hợp cholesterol và thanh thải LDL-C. Thể tích phân bố của rosuvastatin khoảng 134 L. Khoảng 90% rosuvastatin gắn với protein huyết tương, chủ yếu với albumin.

Chuyển hóa: Rosuvastatin ít bị chuyển hóa (khoảng 10%). Các nghiên cứu chuyển hóa in vitro sử dụng tế bào gan người cho thấy rosuvastatin là cơ chất yếu của quá trình chuyển hóa qua cytochrom P450. CYP2C9 là isoenzym chính chuyển hóa thuốc, trong khi 2C19, 3A4 và 2D6 tham gia ở mức độ ít hơn. Các chất chuyển hóa chính được xác định là các chất chuyển hoá N-desmethyl và lactone. Chất chuyển hóa N-desmethyl ít hoạt tính hơn khoảng 50% so với rosuvastatin trong khi dạng lactone được xem như không có hoạt tính trên lâm sàng. Rosuvastatin chiếm hơn 90% hoạt tính ức chế HMG-CoA reductase trong tuần hoàn.

Thải trừ: Khoảng 90% liều rosuvastatin được thải trừ dưới dạng không biến đổi qua phân (bao gồm cả các hoạt chất được hấp thu và không được hấp thu), phần còn lại được thải trừ qua nước tiểu.

Khoảng 5% được thải trừ dưới dạng không biến đổi qua nước tiểu. Thời gian bán thải thải trừ trong huyết tương khoảng 19 giờ. Thời gian bán thải không tăng khi dùng các liều cao hơn. Giá trị trung bình nhân của độ thanh thải trong huyết tương khoảng 50 lít/giờ (hệ số biến thiên 21,7%).

Tương tự các thuốc ức chế HMG-CoA reductase khác, chất vận chuyển qua màng OATPC liên quan đến hấp thu ở gan của rosuvastatin. Chất vận chuyển này đóng vai trò quan trọng trong việc thải trừ qua gan của rosuvastatin.

Tính tuyến tính: Nồng độ rosuvastatin trong tuần hoàn tăng tỷ lệ theo liều. Không có sự thay đổi về các thông số dược động học sau khi dùng liều lặp lại hàng ngày.

Các đối tượng bệnh nhân đặc biệt:

Tuổi tác và giới tính: Không có ảnh hưởng của tuổi tác hoặc giới tính biểu hiện trên lâm sàng đến dược động học của rosuvastatin ở người lớn. Sự tiếp xúc của rosuvastatin ở trẻ em và trẻ vị thành niên bị tăng cholesterol máu di truyền dị hợp tử dường như tương tự hoặc thấp hơn so với ở bệnh nhân người lớn bị rối loạn lipid máu (xem mục "Trẻ em" dưới đây).

Chủng tộc: Các nghiên cứu dược động học cho thấy AUC và C_{max} trung bình tăng gấp 2 lần ở người châu Á (Nhật Bản, Trung Quốc, Philipin, Việt Nam và Hàn Quốc) so với người da trắng; AUC và C_{max} trung bình ở người Ấn Độ gốc Á tăng khoảng 1,3 lần.

Phân tích dược động học quần thể cho thấy không có sự khác biệt biểu hiện trên lâm sàng về dược động học giữa người da trắng và người da đen.

Suy thận: Trong một nghiên cứu trên các bệnh nhân có mức độ suy thận khác nhau, bệnh thận nhẹ đến trung bình cho thấy không ảnh hưởng đến nồng độ trong huyết tương của rosuvastatin hoặc chất chuyển hóa N-desmethyl. Bệnh nhân suy thận nặng (thanh thải creatinin < 30 mL/phút) có nồng độ thuốc trong huyết tương tăng gấp 3 lần và nồng độ chất chuyển hóa N-desmethyl tăng gấp 9 lần so với trên người tình nguyện khỏe mạnh. Nồng độ rosuvastatin trong huyết tương ở trạng thái ổn định trên bệnh nhân đang lọc máu cao hơn khoảng 50% so với trên người tình nguyện khỏe mạnh.

Suy gan: Trong một nghiên cứu với các bệnh nhân suy gan ở mức độ khác nhau, không có bằng chứng về việc tăng nồng độ rosuvastatin trong tuần hoàn ở bệnh nhân có mức điểm Child-Pugh 7 hoặc thấp hơn. Tuy nhiên, 2 bệnh nhân có điểm Child-Pugh 8 và 9 cho thấy mức tăng nồng độ thuốc trong tuần hoàn ít nhất gấp 2 lần so với bệnh nhân có mức điểm Child-Pugh thấp hơn.

Không có kinh nghiệm trên các bệnh nhân có mức điểm Child-Pugh trên 9.

Đa hình gen: các protein vận chuyển OATP1B1 và BCRP có liên quan đến việc thải trừ các thuốc ức chế HMG-CoA reductase, bao gồm cả rosuvastatin. Trên bệnh nhân có đa hình gen SLC01B1 (OATP1B1) và/hoặc ABCG2 (BCRP), có nguy cơ nồng độ rosuvastatin trong tuần hoàn tăng lên. Đa hình riêng lẻ SLC01B1 c.521CC và ABCG2 c.421AA liên quan đến nồng độ rosuvastatin trong tuần hoàn cao hơn so với các kiểu gen SLC01B1 c.521TT hoặc ABCG2 c.421CC. Các kiểu gen đặc biệt này chưa được thiết lập trong thực hành lâm sàng, nhưng ở các bệnh nhân có kiểu đa hình này, khuyến cáo sử dụng liều hàng ngày Lipocomb thấp hơn.

Trẻ em: Hai nghiên cứu dược động học với rosuvastatin (dùng dạng viên nén) trên trẻ em có tăng cholesterol máu di truyền dị hợp tử 10-17 hoặc 6-17 tuổi (tổng số 214 bệnh nhân) đã chứng minh nồng độ thuốc trên trẻ em tương đương hoặc thấp hơn so với bệnh nhân người lớn. Nồng độ rosuvastatin có thể dự đoán được về liều và trong khoảng thời gian 2 năm.

Ezetimibe:

Hấp thu: Sau khi dùng đường uống, ezetimibe được hấp thu nhanh chóng và liên kết với tỷ lệ cao dưới dạng glucuronide phenolic có hoạt tính dược lý (ezetimibe glucuronide). Nồng độ tối đa trung bình trong huyết tương (C_{max}) xuất hiện trong vòng 1 đến 2 giờ đối với dạng ezetimibe glucuronide và 4 đến 12 giờ đối với ezetimibe. Không xác định được sinh khả dụng tuyệt đối của ezetimibe do hợp chất này hầu như không tan trong môi trường nước thích hợp để tiêm.

Sử dụng đồng thời với thức ăn (bữa ăn giàu chất béo hoặc không có chất béo) không ảnh hưởng đến sinh khả dụng đường uống của ezetimibe. Ezetimibe có thể được dùng cùng hoặc khác nhau với thức ăn.

Phân bố: Ezetimibe và ezetimibe glucuronide gắn kết với protein huyết tương người theo tỷ lệ tương ứng 99,7% và 88 đến 92%.

Chuyển hóa: Ezetimibe được chuyển hóa chủ yếu ở ruột non và gan thông qua liên hợp glucuronide (phản ứng pha 2) và sau đó thải trừ qua mật. Chuyển hóa oxy hóa tối thiểu (phản ứng pha 1) được ghi nhận ở tất cả các loài được đánh giá. Ezetimibe và ezetimibe glucuronide là các hợp chất chuyển hóa chính của thuốc được tìm thấy trong huyết tương, chiếm khoảng 10 đến 70% và 80 đến 90% tổng lượng thuốc trong huyết tương. *P2* *metabolite* *of* *ezetimibe* *glucuronide*

Đa hình gen của các protein vận chuyển OATP1B1 và BCRP có liên quan đến việc thải trừ các thuốc ức chế HMG-CoA reductase, bao gồm cả rosuvastatin. Trên bệnh nhân có đa hình gen SLC01B1 (OATP1B1) và/hoặc ABCG2 (BCRP), có nguy cơ nồng độ rosuvastatin trong tuần hoàn tăng lên. Đa hình riêng lẻ SLC01B1 c.521CC và ABCG2 c.421AA liên quan đến nồng độ rosuvastatin trong tuần hoàn cao hơn so với các kiểu gen SLC01B1 c.521TT hoặc ABCG2 c.421CC. Các kiểu gen đặc biệt này chưa được thiết lập trong thực hành lâm sàng, nhưng ở các bệnh nhân có kiểu đa hình này, khuyến cáo sử dụng liều hàng ngày Lipocomb thấp hơn.

Tử em: Hai nghiên cứu được động học với rosuvastatin (dùng dạng viên nén) trên trẻ em có tăng cholesterol máu di truyền dị hợp tử 10-17 hoặc 6-17 tuổi (tổng số 214 bệnh nhân) đã chứng minh nồng độ thuốc trên trẻ em tương đương hoặc thấp hơn so với bệnh nhân người lớn. Nồng độ rosuvastatin có thể dự đoán được về liều và trong khoảng thời gian 2 năm.

Ezetimibe:

Hấp thu: Sau khi dùng đường uống, ezetimibe được hấp thu nhanh chóng và liên kết với tỷ lệ cao dưới dạng glucuronide phenolic có hoạt tính được lý (ezetimibe glucuronide). Nồng độ tối đa trung bình trong huyết tương (C_{max}) xuất hiện trong vòng 1 đến 2 giờ đối với dạng ezetimibe glucuronide và 4 đến 12 giờ đối với ezetimibe. Không xác định được sinh khả dụng tuyệt đối của ezetimibe do hợp chất này hầu như không tan trong môi trường nước thích hợp để tiêm.

Sử dụng đồng thời với thức ăn (bữa ăn giàu chất béo hoặc không có chất béo) không ảnh hưởng đến sinh khả dụng đường uống của ezetimibe. Ezetimibe có thể được dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Phân bố: Ezetimibe và ezetimibe glucuronide gắn kết với protein huyết tương người theo tỷ lệ tương ứng 99,7% và 88 đến 92%.

Chuyển hóa: Ezetimibe được chuyển hóa chủ yếu ở ruột non và gan thông qua liên hợp glucuronide (phản ứng pha 2) và sâu do thải trừ qua mật. Chuyển hóa oxy hóa tối thiểu (phản ứng pha 1) được ghi nhận ở tất cả các loài được đánh giá. Ezetimibe và ezetimibe glucuronide là các hợp chất chuyển hóa chính của thuốc được tìm thấy trong huyết tương, chiếm tương ứng khoảng 10 đến 20% và 80 đến 90% tổng lượng thuốc trong huyết tương. Cả ezetimibe và ezetimibe glucuronide được thải trừ chậm khỏi huyết tương với bằng chứng cho thấy vào lại chu trình gan ruột với một lượng đáng kể. Thời gian bán thải của ezetimibe và ezetimibe glucuronide khoảng 22 giờ.

Thải trừ: Sau khi bệnh nhân uống ¹⁴C ezetimibe (20 mg), ezetimibe toàn phần được tính vào khoảng 93% tổng lượng phóng xạ trong huyết tương. Khoảng 78% và 11% lượng phóng xạ được dùng được tìm thấy tương ứng trong phân và nước tiểu, trong thời gian 10 ngày. Sau 48 giờ, không có mức phóng xạ có thể phát hiện được trong huyết tương.

Các đối tượng bệnh nhân đặc biệt:

Tuổi tác và giới tính: Nồng độ ezetimibe toàn phần trong huyết tương ở người cao tuổi (≥ 65 tuổi) cao gấp 2 lần so với ở người trẻ tuổi (18 đến 45 tuổi). Mức độ giảm LDL-C và dữ liệu an toàn ở người cao tuổi tương tự ở người trẻ khi điều trị bằng ezetimibe. Do đó, không cần thiết hiệu chỉnh liều cho người cao tuổi.

Nồng độ ezetimibe toàn phần trong huyết tương ở phụ nữ cao hơn một chút so với ở nam giới (khoảng 20%). Mức độ giảm LDL-C và dữ liệu an toàn ở phụ nữ và nam giới tương tự nhau khi điều trị bằng ezetimibe. Do đó, không cần thiết hiệu chỉnh liều theo giới tính.

Suy thận: Sau khi dùng liều đơn ezetimibe 10 mg cho bệnh nhân suy thận nặng (n=8; thanh thải creatinin trung bình ≤ 30 mL/phút/1,73m²), diện tích dưới đường cong trung bình của ezetimibe tổng tăng khoảng 1,5 lần, so với người tình nguyện khỏe mạnh (n=9). Kết quả này được xem như không có ý nghĩa lâm sàng. Không cần thiết hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận.

Một bệnh nhân khác trong nghiên cứu này (sau khi ghép thận và dùng nhiều thuốc, bao gồm cả ciclosporin) có nồng độ ezetimibe toàn phần trong tuần hoàn tăng gấp 12 lần.

Suy gan: Sau khi dùng liều đơn ezetimibe 10 mg, diện tích dưới đường cong trung bình của ezetimibe tổng tăng khoảng 17 lần ở bệnh nhân suy gan nhẹ (điểm Child Pugh 5 hoặc 6), so với trên người tình nguyện khỏe mạnh. Trong một nghiên cứu sử dụng liều lặp lại trong 14 ngày (10 mg/ngày) ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan mức độ trung bình (điểm Child Pugh 7 đến 9), AUC trung bình của ezetimibe tổng tăng khoảng 4 lần vào ngày 1 và ngày 14 so với người tình nguyện khỏe mạnh. Không cần thiết hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan nhẹ. Do tác dụng chưa rõ của việc tăng nồng độ ezetimibe trong tuần hoàn ở bệnh nhân suy gan mức độ trung bình hoặc nặng (điểm Child Pugh > 9), không khuyến cáo dùng ezetimibe cho các bệnh nhân này (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Tử em: Được động học của ezetimibe ở trẻ em ≥ 6 tuổi tương tự ở người lớn. Hiện chưa có dữ liệu được động học trên trẻ em < 6 tuổi. Kinh nghiệm lâm sàng trên trẻ em và bệnh nhân tuổi thanh thiếu niên bao gồm cả bệnh nhân bị tăng cholesterol máu gia đình đồng hợp tử (HoFH), tăng cholesterol máu gia đình dị hợp tử (HeFH) hoặc bệnh lý di truyền hiếm gặp tăng hấp thu phytosterol (sitosterolaemia).

DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG

Tổng nghiên cứu sử dụng đồng thời ezetimibe với các statin, độc tính quan sát được về cơ bản thường liên quan đến các statin. Một số độc tính thể hiện rõ rệt hơn so với khi quan sát trong quá trình điều trị bằng các statin đơn độc. Điều này có tương tác được động học và được lực học khi điều trị đồng thời. Không có các tương tác như vậy xảy ra trong các nghiên cứu lâm sàng. Bệnh cơ chỉ xuất hiện trên chuột cống phơi nhiễm với liều cao hơn nhiều lần so với liều điều trị trên người (khoảng 20 lần mức AUC đối với các statin và 500 đến 2000 lần mức AUC của các chất chuyển hóa có hoạt tính).

Trong một loạt các nghiên cứu *in vivo* và *in vitro* với ezetimibe, dùng đơn độc hoặc đồng thời với các statin, không thấy độc tính trên gen. Các thử nghiệm dài hạn về khả năng gây ung thư của ezetimibe cho kết quả âm tính.

Sử dụng đồng thời ezetimibe và các statin không gây quái thai trên chuột cống. Trên thỏ mang thai, một số lượng nhỏ dị tật ở xương (đốt xương ngực và đốt sống, giảm số lượng đốt sống đuôi) đã được ghi nhận.

Rosuvastatin:

Dữ liệu tiền lâm sàng cho thấy không có mối nguy hại đặc biệt nào trên người dựa trên các nghiên cứu cơ bản về dược lý an toàn, độc tính trên gen và khả năng sinh ung thư. Các xét nghiệm đặc biệt về ảnh hưởng trên hERG chưa được đánh giá.

Không ghi nhận các phản ứng bất lợi trong các nghiên cứu lâm sàng, nhưng quan sát được trên động vật ở mức độ phơi nhiễm tương tự mức phơi nhiễm trên lâm sàng như sau: thay đổi mô bệnh học trong nghiên cứu độc tính liều lặp lại có thể

do tác dụng dược lý của rosuvastatin được ghi nhận trên chuột nhắt, chuột cống và ảnh hưởng ở mức độ thấp hơn trên tui được thải trừ chậm khỏi huyết tương với bằng chứng cho thấy vào lại chu trình gan ruột với một lượng đáng kể. Thời gian bán thải của ezetimibe và ezetimibe glucuronide khoảng 22 giờ.

Thải trừ: Sau khi bệnh nhân uống ¹⁴C ezetimibe (20 mg), ezetimibe toàn phần được tính vào khoảng 93% tổng lượng phóng xạ trong huyết tương. Khoảng 78% và 11% lượng phóng xạ được dùng được tìm thấy tương ứng trong phân và nước tiểu, trong thời gian 10 ngày. Sau 48 giờ, không có mức phóng xạ có thể phát hiện được trong huyết tương.

Các đối tượng bệnh nhân đặc biệt:

Tuổi tác và giới tính: Nồng độ ezetimibe toàn phần trong huyết tương ở người cao tuổi (≥ 65 tuổi) cao gấp 2 lần so với ở người trẻ tuổi (18 đến 45 tuổi). Mức độ giảm LDL-C và dữ liệu an toàn ở người cao tuổi tương tự ở người trẻ khi điều trị bằng ezetimibe. Do đó, không cần thiết hiệu chỉnh liều cho người cao tuổi.

Nồng độ ezetimibe toàn phần trong huyết tương ở phụ nữ cao hơn một chút so với ở nam giới (khoảng 20%). Mức độ giảm LDL-C và dữ liệu an toàn ở phụ nữ và nam giới tương tự nhau khi điều trị bằng ezetimibe. Do đó, không cần thiết hiệu chỉnh liều theo giới tính.

Suy thận: Sau khi dùng liều đơn ezetimibe 10 mg cho bệnh nhân suy thận nặng (n=8; thanh thải creatinin trung bình ≤ 30 mL/phút/1,73m²), diện tích dưới đường cong trung bình của ezetimibe tổng tăng khoảng 1,5 lần, so với người tình nguyện khỏe mạnh (n=9). Kết quả này được xem như không có ý nghĩa lâm sàng. Không cần thiết hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận.

Một bệnh nhân khác trong nghiên cứu này (sau khi ghép thận và dùng nhiều thuốc, bao gồm cả ciclosporin) có nồng độ ezetimibe toàn phần trong tuần hoàn tăng gấp 12 lần.

Suy gan: Sau khi dùng liều đơn ezetimibe 10 mg, diện tích dưới đường cong trung bình của ezetimibe tổng tăng khoảng 17 lần ở bệnh nhân suy gan nhẹ (điểm Child Pugh 5 hoặc 6), so với trên người tình nguyện khỏe mạnh. Trong một nghiên cứu sử dụng liều lặp lại trong 14 ngày (10 mg/ngày) ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan mức độ trung bình (điểm Child Pugh 7 đến 9), AUC trung bình của ezetimibe tổng tăng khoảng 4 lần vào ngày 1 và ngày 14 so với người tình nguyện khỏe mạnh. Không cần thiết hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan nhẹ. Do tác dụng chưa rõ của việc tăng nồng độ ezetimibe trong tuần hoàn ở bệnh nhân suy gan mức độ trung bình hoặc nặng (điểm Child Pugh > 9), không khuyến cáo dùng ezetimibe cho các bệnh nhân này (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Tử em: Được động học của ezetimibe ở trẻ em ≥ 6 tuổi tương tự ở người lớn. Hiện chưa có dữ liệu được động học trên trẻ em < 6 tuổi. Kinh nghiệm lâm sàng trên trẻ em và bệnh nhân tuổi thanh thiếu niên bao gồm cả bệnh nhân bị tăng cholesterol máu gia đình đồng hợp tử (HoFH), tăng cholesterol máu gia đình dị hợp tử (HeFH) hoặc bệnh lý di truyền hiếm gặp tăng hấp thu phytosterol (sitosterolaemia).

DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG

Tổng nghiên cứu sử dụng đồng thời ezetimibe với các statin, độc tính quan sát được về cơ bản thường liên quan đến các statin. Một số độc tính thể hiện rõ rệt hơn so với khi quan sát trong quá trình điều trị bằng các statin đơn độc. Điều này có tương tác được động học và được lực học khi điều trị đồng thời. Không có các tương tác như vậy xảy ra trong các nghiên cứu lâm sàng. Bệnh cơ chỉ xuất hiện trên chuột cống phơi nhiễm với liều cao hơn nhiều lần so với liều điều trị trên người (khoảng 20 lần mức AUC đối với các statin và 500 đến 2000 lần mức AUC của các chất chuyển hóa có hoạt tính).

Trong một loạt các nghiên cứu *in vivo* và *in vitro* với ezetimibe, dùng đơn độc hoặc đồng thời với các statin, không thấy độc tính trên gen. Các thử nghiệm dài hạn về khả năng gây ung thư của ezetimibe cho kết quả âm tính.

Sử dụng đồng thời ezetimibe và các statin không gây quái thai trên chuột cống. Trên thỏ mang thai, một số lượng nhỏ dị tật ở xương (đốt xương ngực và đốt sống, giảm số lượng đốt sống đuôi) đã được ghi nhận.

Rosuvastatin:

Dữ liệu tiền lâm sàng cho thấy không có mối nguy hại đặc biệt nào trên người dựa trên các nghiên cứu cơ bản về dược lý an toàn, độc tính trên gen và khả năng sinh ung thư. Các xét nghiệm đặc biệt về ảnh hưởng trên hERG chưa được đánh giá.

Không ghi nhận các phản ứng bất lợi trong các nghiên cứu lâm sàng, nhưng quan sát được trên động vật ở mức độ phơi nhiễm tương tự mức phơi nhiễm trên lâm sàng như sau: thay đổi mô bệnh học trong nghiên cứu độc tính liều lặp lại có thể

do tác dụng dược lý của rosuvastatin được ghi nhận trên chuột nhắt, chuột cống và ảnh hưởng ở mức độ thấp hơn trên tui mật ở chó, nhưng không quan sát thấy trên khỉ. Ngoài ra, độc tính trên tinh hoàn đã được quan sát thấy trên khỉ và chó ở mức liều cao hơn. Độc tính trên sinh sản thể hiện rõ ở chuột cống với giảm kích thước chuột con, giảm trọng lượng chuột con và giảm tỷ lệ sống sót của chuột con được ghi nhận ở mức liều gây độc với chuột mẹ, ở mức phơi nhiễm toàn thân cao hơn vài lần so với mức phơi nhiễm điều trị.

Ezetimibe:

Các nghiên cứu độc tính tương ứng của ezetimibe trên động vật đã xác định không có cơ quan đích đối với độc tính. Trên chó dùng ezetimibe trong 4 tuần (≥ 0,03 mg/kg/ngày), nồng độ cholesterol trong tui mật tăng lên 2,5 đến 3,5 lần. Tuy nhiên, nghiên cứu 1 năm trên chó dùng liều lên đến 300 mg/kg/ngày không làm tăng tỷ lệ mắc sỏi mật hoặc các tác dụng khác trên gan mật. Tầm quan trọng của những dữ liệu này đối với người hiện chưa rõ. Không thể loại trừ nguy cơ gây bệnh liên quan đến điều trị bằng ezetimibe.

Ezetimibe không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của chuột cống đực và cái, không gây quái thai ở chuột cống hoặc thỏ, cũng như không ảnh hưởng đến sự phát triển trước và sau khi sinh. Ezetimibe qua được hàng rào nhau thai ở chuột cống, mang thai và thỏ dùng liều lặp lại 1000 mg/kg/ngày. Sử dụng đồng thời ezetimibe và lovastatin gây chết phôi thai.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp giấy chứa 3 vỉ (OPA/Al/PVC//Al) x 10 viên nang cứng cùng tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C. Giữ thuốc trong bao bì gốc để tránh ánh sáng và ẩm.

HẠN DÙNG

33 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tiêu chuẩn cơ sở.

TÊN VÀ ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT

EGIS PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED COMPANY

Địa chỉ trụ sở: 1106 Budapest, Keresztúri út 30-38., Hungary

Địa chỉ sản xuất: 9900 Kőrmend, Mátyás király út 65., Hungary

Địa chỉ đóng gói và xuất xưởng: 1165 Budapest, Bökényföldi út 118-120., Hungary