

"Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng"

Thành phần tá dược: Lactose monohydrat, calci hydrophosphat, Compracel M101, crospovidon, HPMC 606, magnesi stearat.

Mô tả dạng bào chế: Viên nén hình oval, màu trắng, cạnh và thành viên lành lặn.

Đánh giá LDL-C khi thích hợp về mặt lâm sàng, sớm nhất là 2 tuần sau khi bắt đầu ROZYMAYA và điều chỉnh liều lượng nếu cần thiết.

Suy thận

Ở những bệnh nhân suy thận nặng (Cl_{cr} dưới 30 mL/phút/1,73 m²) không chạy thận nhân tạo, liều khởi đầu được đề nghị là 5 mg/10 mg một lần mỗi ngày và không được vượt quá 10 mg/10 mg một lần mỗi ngày.

Không có khuyến cáo hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình.

Phối hợp với các thuốc

Ở những bệnh nhân dùng chất cô lập axit mật, hãy dùng ROZYMATA ít nhất 2 giờ trước hoặc 4 giờ sau chất cô lập acid mật.

Khi dùng ROZYMATA với thuốc kháng acid kết hợp nhôm và magie hydroxid, nên dùng ROZYMATA ít nhất 2 giờ trước khi dùng thuốc kháng acid.

Darolutamid: Không vượt quá liều 5 mg/10 mg mỗi ngày một lần

Regorafenib: Không vượt quá liều 10 mg/10 mg mỗi ngày một lần.

Thuốc kháng vi-rút:

Không nên sử dụng đồng thời sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir và ledipasvir/sofosbuvir với ROZYMATA.

Ở những bệnh nhân dùng simeprevir, dasabuvir/ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, elbasvir/grazoprevir, sofosbuvir/velpatasvir, glecaprevir/pibrentasvir, atazanavir, atazanavir/ritonavir và lopinavir/ritonavir khởi đầu liều ở mức 5 mg/10 mg mỗi ngày một lần. Không vượt quá liều 10 mg/10 mg mỗi ngày một lần.

Không cần điều chỉnh liều khi sử dụng đồng thời với fosamprenavir/ritonavir hoặc tipranavir/ritonavir.

Cách dùng

Dùng đường uống, uống nguyên viên với một cốc nước.

ROZYMATA nên được uống vào cùng một thời điểm trong ngày, có thể dùng chung với thức ăn hoặc không.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với các hoạt chất (rosuvastatin, ezetimib) hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.
- Suy gan cấp tính hoặc xơ gan mất bù.
- Quá mẫn các phản ứng bao gồm sốc phản vệ, phù mạch và hồng ban đa dạng đã được báo cáo

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Bệnh cơ và tiêu cơ vân

ROZYMATA có thể gây bệnh cơ (đau cơ, đau nhức hoặc yếu cơ với creatine kinase [CK] trên mười lần giới hạn trên của mức bình thường) và tiêu cơ vân. Tổn thương thận cấp tính thứ phát do myoglobin niệu và một số trường hợp tử vong hiếm gặp đã xảy ra do tiêu cơ vân bằng statin, bao gồm cả rosuvastatin.

Các yếu tố nguy cơ gây bệnh cơ

Các yếu tố nguy cơ gây bệnh cơ bao gồm từ 65 tuổi trở lên, suy giáp không kiểm soát, suy thận, sử dụng đồng thời với một số loại thuốc khác bao gồm gemfibrozil, các thuốc hạ cholesterol máu

398
CỘNG
HÒA
CỐ
Đ
C
B
V
M

nhóm fibrat khác, niacin liều cao (>1g/ngày), colchicin và liều ROZYMATA cao hơn; bệnh nhân châu Á dùng ROZYMATA có thể có nguy cơ mắc bệnh cơ cao hơn. Nguy cơ bệnh cơ cao hơn ở những bệnh nhân dùng liều 40 mg/10 mg mỗi ngày so với những bệnh nhân dùng liều thấp.

Các bước để ngăn ngừa hoặc giảm nguy cơ mắc bệnh cơ và tiêu cơ vân

Không nên sử dụng đồng thời ROZYMATA với cyclosporine hoặc gemfibrozil. Khuyến nghị điều chỉnh liều lượng ROZYMATA cho những bệnh nhân đang dùng một số loại thuốc kháng virus, darolutamid và regorafenib. Niacin, fibrat và colchicin cũng có thể làm tăng nguy cơ mắc bệnh cơ và tiêu cơ vân.

Ngừng sử dụng ROZYMATA nếu nồng độ CK tăng rõ rệt hoặc bệnh cơ được chẩn đoán hoặc nghi ngờ. Các triệu chứng về cơ và tăng CK có thể thuyên giảm nếu ngừng sử dụng ROZYMATA. Tạm thời ngừng ROZYMATA ở những bệnh nhân gặp phải tình trạng cấp tính hoặc nghiêm trọng có nguy cơ cao bị suy thận thứ phát do tiêu cơ vân, ví dụ như nhiễm trùng huyết; sốc; giảm thể tích máu nặng; ca phẫu thuật lớn; tổn thương; rối loạn chuyển hóa, nội tiết hoặc điện giải nghiêm trọng; hoặc động kinh không kiểm soát được.

Thông báo cho bệnh nhân về nguy cơ mắc bệnh cơ và tiêu cơ vân khi bắt đầu hoặc tăng liều ROZYMATA. Hướng dẫn bệnh nhân báo cáo kịp thời bất kỳ cơn đau, nhức hoặc yếu cơ không rõ nguyên nhân, đặc biệt nếu kèm theo tình trạng khó chịu hoặc sốt.

Bệnh cơ hoại tử qua trung gian miễn dịch

Đã có những báo cáo hiếm gặp về bệnh cơ hoại tử qua trung gian miễn dịch (IMNM), một bệnh cơ tự miễn, liên quan đến việc sử dụng statin. IMNM được đặc trưng bởi: yếu cơ phần gần và tăng creatine kinase huyết thanh, tình trạng này vẫn tồn tại mặc dù đã ngừng điều trị bằng statin; kháng thể dương tính kháng HMG CoA reductase; sinh thiết cơ cho thấy bệnh cơ hoại tử; và cải thiện bằng thuốc ức chế miễn dịch. Xét nghiệm thần kinh cơ và huyết thanh học bổ sung có thể cần thiết. Có thể cần phải điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch. Xem xét cẩn thận nguy cơ IMNM trước khi bắt đầu dùng statin khác. Nếu bắt đầu điều trị bằng statin khác, theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng của IMNM.

Rối loạn chức năng gan

Sự gia tăng transaminase trong huyết thanh đã xảy ra với rosuvastatin. Trong hầu hết các trường hợp, mức độ tăng xuất hiện ngay sau khi bắt đầu, thoáng qua, không kèm theo triệu chứng và được giải quyết hoặc cải thiện khi tiếp tục điều trị hoặc sau một thời gian gián đoạn điều trị ngắn. Trong một phân tích tổng hợp các thử nghiệm đối chứng với giả dược, sự tăng transaminase huyết thanh lên hơn ba lần ULN xảy ra ở 1,1% bệnh nhân dùng rosuvastatin so với 0,5% bệnh nhân dùng giả dược. Sự gia tăng liên tục đáng kể của transaminase gan cũng xảy ra với rosuvastatin. Đã có những báo cáo hiếm gặp sau khi đưa thuốc ra thị trường về tình trạng suy gan gây tử vong và không gây tử vong ở những bệnh nhân dùng statin, bao gồm cả rosuvastatin.

Những bệnh nhân uống nhiều rượu và/hoặc có tiền sử bệnh gan có thể tăng nguy cơ tổn thương gan.

Các triệu chứng về cơ và tăng CK có thể thuyên giảm nếu ngừng sử dụng ROZYMATA. Tạm thời ngừng ROZYMATA ở những bệnh nhân gặp phải tình trạng cấp tính hoặc nghiêm trọng có

nguy cơ cao bị suy thận thứ phát do tiêu cơ vân, ví dụ như nhiễm trùng huyết; sốc; giảm thể tích máu nặng; ca phẫu thuật lớn; tổn thương; rối loạn chuyển hóa, nội tiết hoặc điện giải nghiêm trọng; hoặc động kinh không kiểm soát được. Khuyến cáo xét nghiệm enzym gan trước khi bắt đầu điều trị bằng ROZYMALTA và trong trường hợp chỉ định lâm sàng yêu cầu xét nghiệm sau đó.

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 ROZYMALTA, 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.

Protein niệu và tiểu máu

Trong thử nghiệm lâm sàng rosuvastatin, protein niệu dương tính với que thử và tiểu máu vi thể đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân điều trị bằng rosuvastatin. Những phát hiện này thường gặp hơn ở những bệnh nhân dùng rosuvastatin 40 mg khi so sánh với liều thấp hơn của rosuvastatin hoặc statin so sánh, mặc dù tình trạng này thường thoáng qua và không liên quan đến tình trạng chức năng thận xấu đi. Mặc dù ý nghĩa lâm sàng của phát hiện này chưa được biết rõ, hãy xem xét giảm liều cho bệnh nhân đang điều trị ROZYMALTA bị protein niệu dai dẳng không rõ nguyên nhân và/hoặc tiểu máu trong quá trình xét nghiệm phân tích nước tiểu định kỳ.

Tăng HbA1c và Nồng độ Glucose trong huyết thanh lúc đói

Tăng HbA1c và nồng độ glucose huyết thanh lúc đói đã được báo cáo với statin, bao gồm rosuvastatin. Dựa trên dữ liệu thử nghiệm lâm sàng với rosuvastatin, trong một số trường hợp, mức tăng này có thể vượt quá ngưỡng chẩn đoán đái tháo đường. Tối ưu hóa các biện pháp về lối sống, bao gồm tập thể dục thường xuyên, duy trì trọng lượng cơ thể khỏe mạnh và lựa chọn thực phẩm lành mạnh.

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của ROZYMALTA ở trẻ em dưới 18 tuổi vẫn chưa được xác định.

Người cao tuổi

Tuổi cao (>65 tuổi) là yếu tố nguy cơ gây bệnh cơ và tiêu cơ vân liên quan đến ROZYMALTA. Việc lựa chọn liều cho bệnh nhân cao tuổi nên thận trọng vì nhận thấy tần suất suy giảm chức năng gan, thận hoặc tim cao hơn; bệnh đồng thời hoặc điều trị bằng thuốc khác; và nguy cơ mắc bệnh cơ cao hơn. Theo dõi bệnh nhân cao tuổi dùng ROZYMALTA để biết nguy cơ mắc bệnh cơ tăng lên.

Lactose

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

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

ROZYMARTA chống chỉ định ở phụ nữ mang thai và phụ nữ cho con bú. Phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ khi dùng thuốc này thì nên sử dụng các biện pháp tránh thai phù hợp.

Sử dụng thuốc ở phụ nữ có thai

Ngừng sử dụng ROZYMARTA khi đang mang thai. Ngoài ra, cần nhắc nhở cần điều trị liên tục của từng bệnh nhân. ROZYMARTA làm giảm tổng hợp cholesterol và có thể cả các hoạt chất sinh học khác có nguồn gốc từ cholesterol, do đó ROZYMARTA có thể gây hại cho thai nhi khi dùng cho bệnh nhân mang thai. Ngoài ra, việc điều trị bệnh mỡ máu cao thường không cần thiết trong thời kỳ mang thai. Xơ vữa động mạch là bệnh mãn tính và việc ngừng dùng thuốc hạ lipid máu trong thời kỳ mang thai sẽ ít ảnh hưởng đến kết quả điều trị lâu dài bệnh tăng lipid máu nguyên phát đối với hầu hết bệnh nhân.

Dữ liệu hiện có từ loạt trường hợp và các nghiên cứu đoàn hệ quan sát tiền cứu và hồi cứu trong nhiều thập kỷ sử dụng statin ở phụ nữ mang thai chưa xác định được nguy cơ dị tật bẩm sinh nghiêm trọng liên quan đến thuốc. Dữ liệu được công bố từ các nghiên cứu đoàn hệ quan sát tiền cứu và hồi cứu về việc sử dụng rosuvastatin ở phụ nữ mang thai là không đủ để xác định liệu có nguy cơ sảy thai liên quan đến thuốc hay không.

Không có đủ dữ liệu về việc sử dụng ezetimibe ở phụ nữ mang thai để đánh giá nguy cơ liên quan đến thuốc gây dị tật bẩm sinh nghiêm trọng, sảy thai hoặc kết quả bất lợi cho mẹ hoặc thai nhi.

Nguy cơ cơ bản ước tính về dị tật bẩm sinh nghiêm trọng và sảy thai đối với nhóm dân số được chỉ định vẫn chưa được biết. Trong dân số Hoa Kỳ nói chung, nguy cơ cơ bản ước tính về dị tật bẩm sinh nghiêm trọng và sảy thai ở các thai kỳ được ghi nhận trên lâm sàng lần lượt là 2 đến 4% và 15 đến 20%.

Sử dụng thuốc ở phụ nữ cho con bú

Dữ liệu hạn chế từ các báo cáo trường hợp trong tài liệu cho thấy rosuvastatin có trong sữa mẹ. Không có thông tin về tác dụng của thuốc đối với trẻ bú mẹ hoặc tác dụng của thuốc đối với việc bài tiết sữa. Statin, bao gồm ROZYMARTA, làm giảm tổng hợp cholesterol và có thể làm giảm tổng hợp các hoạt chất sinh học khác có nguồn gốc từ cholesterol và có thể gây hại cho trẻ sơ sinh bú sữa mẹ.

Không có thông tin về sự hiện diện của ezetimibe trong sữa mẹ. Ezetimibe có trong sữa chuột. Khi một loại thuốc có mặt trong sữa động vật thì rất có thể thuốc đó sẽ có mặt trong sữa mẹ. Không có thông tin về tác dụng của ezetimibe đối với trẻ bú sữa mẹ hoặc tác dụng của ezetimibe đối với việc bài tiết sữa.

Do có khả năng xảy ra các phản ứng bất lợi nghiêm trọng ở trẻ sơ sinh bú sữa mẹ, dựa trên cơ chế tác dụng, khuyến cáo bệnh nhân không nên cho con bú trong khi điều trị bằng ROZYMARTA.

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

ROZYMATA không ảnh hưởng hoặc ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Các nghiên cứu để xác định ảnh hưởng của rosuvastatin và / hoặc ezetimib đối với khả năng lái xe và sử dụng máy móc vẫn chưa được tiến hành. Tuy nhiên, khi điều khiển phương tiện hoặc vận hành máy móc, cần lưu ý có thể bị chóng mặt trong quá trình sử dụng thuốc.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC

9.1 Tương tác thuốc làm tăng nguy cơ bệnh cơ và tiêu cơ vân với ROZYMATA

Nồng độ rosuvastatin trong huyết tương tăng đáng kể khi dùng đồng thời với nhiều thuốc kháng virus, làm tăng nguy cơ bệnh cơ và tiêu cơ vân. Tác động lâm sàng: Rosuvastatin là cơ chất của CYP2C9 và các chất vận chuyển (như OATP1B1, BCRP). Nồng độ rosuvastatin trong huyết tương có thể tăng lên đáng kể khi dùng đồng thời với thuốc ức chế CYP2C9 và chất vận chuyển. Bảng 1 bao gồm danh sách các loại thuốc làm tăng nguy cơ mắc bệnh cơ và tiêu cơ vân khi sử dụng đồng thời với ROZYMATA và hướng dẫn phòng ngừa hoặc quản lý chúng

Bảng 1. Tương tác thuốc làm tăng nguy cơ bệnh cơ và tiêu cơ vân với ROZYMATA

Cyclosporin hoặc Gemfibrozil	
Tác động lâm sàng	Cyclosporin làm tăng nồng độ rosuvastatin lên 7 lần. Ngoài ra, sử dụng đồng thời ezetimib và cyclosporin có thể làm tăng nồng độ của cả ezetimib và cyclosporin. Gemfibrozil làm tăng đáng kể nồng độ rosuvastatin và gemfibrozil có thể gây bệnh cơ khi dùng đơn độc. Nguy cơ bệnh cơ và tiêu cơ vân tăng lên khi sử dụng đồng thời cyclosporine hoặc gemfibrozil với ROZYMATA.
Can thiệp	Tránh sử dụng đồng thời cyclosporin hoặc gemfibrozil với ROZYMATA
Thuốc kháng virus	
Tác động lâm sàng	Nồng độ rosuvastatin trong huyết tương tăng đáng kể khi dùng đồng thời với nhiều thuốc kháng virus, làm tăng nguy cơ bệnh cơ và tiêu cơ vân
Can thiệp	Tránh sử dụng đồng thời sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir và ledipasvir/sofosbuvir với ROZYMATA. Ở những bệnh nhân dùng simeprevir, dasabuvir/ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, elbasvir/grazoprevir, sofosbuvir/velpatasvir, glecaprevir/pibrentasvir, atazanavi, atazanavir/ritonavir và lopinavir/ritonavir bắt đầu với liều 5 mg/10 mg mỗi ngày một lần và không vượt quá một liều 10 mg/10 mg mỗi ngày một lần. Không cần điều chỉnh liều khi sử dụng đồng thời với fosamprenavir/ritonavir hoặc tipranavir/ritonavir.

	Theo dõi tất cả bệnh nhân về các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh cơ, đặc biệt khi bắt đầu điều trị và khi tăng liều thuốc.
Darolutamid	
Tác động lâm sàng	Darolutamid làm tăng nồng độ rosuvastatin lên hơn 5 lần. Nguy cơ bệnh cơ và tiêu cơ vân tăng lên khi sử dụng đồng thời.
Can thiệp	Ở những bệnh nhân dùng darolutamide, không vượt quá liều 5 mg/ 10 mg mỗi ngày một lần
Regorafenib	
Tác động lâm sàng	Regorafenib làm tăng nồng độ rosuvastatin và có thể làm tăng nguy cơ mắc bệnh cơ
Can thiệp	Ở những bệnh nhân dùng regorafenib, không vượt quá liều ROZYMATA 10 mg/ 10 mg mỗi ngày một lần
Fenofibrat (ví dụ, fenofibrat và axit fenofibric)	
Tác động lâm sàng	Fibrat có thể gây bệnh cơ khi dùng đơn độc. Nguy cơ bệnh cơ và tiêu cơ vân tăng lên khi sử dụng đồng thời fibrat với ROZYMATA.
Can thiệp	Cân nhắc lợi ích của việc sử dụng fibrat đồng thời với ROZYMATA có cao hơn nguy cơ mắc bệnh cơ và tiêu cơ vân hay không. Nếu quyết định sử dụng đồng thời, theo dõi bệnh nhân về các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh cơ, đặc biệt khi bắt đầu điều trị và khi tăng liều của một trong hai loại thuốc.
Niacin	
Tác động lâm sàng	Các trường hợp bệnh cơ và tiêu cơ vân đã xảy ra khi sử dụng đồng thời niacin liều cao (>1g) với rosuvastatin
Can thiệp	Cân nhắc lợi ích của việc sử dụng niacin đồng thời với ROZYMATA có cao hơn nguy cơ mắc bệnh cơ và tiêu cơ vân hay không. Nếu quyết định sử dụng đồng thời, theo dõi bệnh nhân về các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh cơ, đặc biệt khi bắt đầu điều trị và khi tăng liều của một trong hai loại thuốc.
Colchicin	
Tác động lâm sàng	Các trường hợp bệnh cơ và tiêu cơ vân đã được báo cáo khi sử dụng đồng thời colchicin với ROZYMATA.
Can thiệp	Cân nhắc lợi ích của việc sử dụng colchicin đồng thời với ROZYMATA có cao hơn nguy cơ mắc bệnh cơ và tiêu cơ vân hay không. Nếu quyết định sử dụng đồng thời, theo dõi bệnh nhân về các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh cơ, đặc biệt khi bắt đầu điều trị và khi tăng liều của một trong hai loại thuốc.

Thuốc điều trị HIV và viêm gan siêu vi C (HCV)	
Tác động lâm sàng	Việc sử dụng đồng thời ROZYMATA 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

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Các tác dụng không mong muốn và tần suất gặp phải được phân loại như sau: phổ biến (>1/100 đến >1/10); không phổ biến (>1/1.000 đến >1/100); hiếm gặp (>1/10.000 đến >1/1.000); rất hiếm gặp (>1/10.000); không rõ (không ước tính được từ các dữ liệu có sẵn).

Hệ thống cơ quan trong cơ thể	Phổ biến	Không phổ biến	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp	Không rõ
Rối loạn máu và hệ thống bạch huyết			Giảm tiểu cầu ²		Giảm tiểu cầu ⁵
Rối loạn hệ thống miễn dịch			Quá mẫn bao gồm cả phù mạch ²		Quá mẫn (bao gồm phát ban, mề đay, phản vệ và phù mạch) ⁵
Rối loạn nội tiết	Đái tháo đường ^{1, 2}				
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng		Giảm cảm giác thèm ăn ³			
Rối loạn tâm thần					Trầm cảm ^{2, 5}
Rối loạn hệ thần kinh	Đau đầu ^{2, 4} Chóng mặt ²	Rối loạn cảm xúc ⁴		Viêm đa dây thần kinh ² , mất trí nhớ ²	Bệnh thần kinh ngoại biên ² , rối loạn giấc ngủ (mất ngủ, ác mộng), chóng mặt ⁵ , rối loạn cảm xúc ⁵

Rối loạn mạch máu		Bốc hỏa ³ , tăng huyết áp ³			
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất		Ho ³			Ho ² , khó thở ^{2, 5}
Rối loạn hệ tiêu hóa	Táo bón ² , buồn nôn ² , đau bụng ^{2,3} , tiêu chảy ³ , đầy hơi ³	Khó tiêu ³ , trào ngược thực quản ³ , buồn nôn ³ , khô miệng ⁴ , viêm dạ dày ⁴	Viêm tụy ²		Tiêu chảy ² , viêm tụy ⁵ , táo bón ⁵
Rối loạn gan mật			Tăng men gan transaminases ²	Vàng da ² , viêm gan ²	Viêm gan ⁵ , sỏi mật ⁵ , viêm túi mật ⁵
Rối loạn da và các mô dưới da		Ngứa ^{2,4} , phát ban ^{2,4} , mề đay ^{2,4}			Hội chứng Stevens-Johnson ² , ban đỏ đa dạng ⁵
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Đau cơ ^{2,4}	Đau khớp ³ , co thắt cơ ³ , đau cổ ³ , đau lưng ⁴ , yếu cơ ⁴ , đau cơ tứ chi ⁴	Bệnh cơ (bao gồm cả viêm cơ) ² , tiêu cơ vân ² , hội chứng vỡ cơ giống lupus	Đau khớp ²	Đau khớp ⁵ , bệnh hoại tử cơ thông qua trung gian miễn dịch ² , rối loạn gân, có trường hợp đứt gân ² , đau cơ ⁵ , bệnh cơ/tiêu cơ vân ⁵ (xem phần 4.4)
Rối loạn thận – tiết niệu				Tiểu ra máu ²	
Rối loạn sinh sản – tuyến vú				Bệnh vú to ở nam giới ²	

Rối loạn toàn thân và tại vị trí dùng thuốc	Suy nhược ² , mệt mỏi ³	Đau tức ngực ³ , đau ³ , suy nhược ⁴ , phù nề ngoại vi ⁴			Phù nề ² , suy nhược ⁵
Kết quả xét nghiệm	ALT và/hoặc AST tăng ⁴	ALT và/hoặc AST tăng ³ , nồng độ CPK trong máu tăng ³ , GGT tăng ³ , kiểm tra bất thường chức năng gan ³			

¹ Tần suất gặp sẽ phụ thuộc vào sự có mặt của các yếu tố nguy cơ khi sử dụng rosuvastatin (glucose máu lúc đói $\geq 5,6$ mmol/L, BMI > 30 kg/m², tăng triglyceride, tiền sử tăng huyết áp)

² Hồ sơ phản ứng có hại khi sử dụng rosuvastatin dựa trên các nghiên cứu trên lâm sàng và các báo cáo sau khi thuốc được lưu hành.

³ Sử dụng đơn độc ezetimib. Các phản ứng có hại được quan sát thấy ở những bệnh nhân được điều trị bằng ezetimib (N = 2396) và cho tỷ lệ cao hơn so với giả được (N = 1159)

⁴ ezetimib dùng phối hợp với statin. Các phản ứng có hại đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân dùng ezetimib đồng thời với statin (N = 11308) và với tỷ lệ gặp các phản ứng có hại cao hơn so với statin dùng một mình (N = 9361)

⁵ Các phản ứng có hại khác của ezetimib, được báo cáo sau khi thuốc được lưu hành. Bởi vì những tác dụng bất lợi này được báo cáo tự phát, tần số thực sự của chúng không được biết và không thể ước tính được. Cũng như các chất ức chế HMG-CoA reductase khác, tỷ lệ gặp phản ứng có hại của thuốc có xu hướng phụ thuộc vào liều lượng.

Tác dụng trên thận:

Đái ra máu đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân được điều trị bằng rosuvastatin và dữ liệu thử nghiệm lâm sàng cho thấy tỷ lệ xảy ra thấp.

Tác động đến hệ cơ xương: Ảnh hưởng đến cơ xương, ví dụ: đau cơ, bệnh cơ (bao gồm cả viêm cơ), và hiếm gặp là tiêu cơ vân có hoặc không kèm theo suy thận cấp đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng rosuvastatin ở tất cả các liều và đặc biệt với liều > 20 mg. Quan sát thấy ở những bệnh nhân dùng rosuvastatin, có tăng nồng độ CK liên quan đến liều; đa số các trường hợp nhẹ, không triệu chứng và thoáng qua. Nên ngừng điều trị nếu nồng độ CK tăng cao ($> 5 \times \text{ULN}$).

Ảnh hưởng đến gan: Cũng như các chất ức chế HMG-CoA reductase khác, sự gia tăng transaminase liên quan đến liều đã được quan sát thấy ở một số ít bệnh nhân dùng rosuvastatin; đa số các trường hợp nhẹ, không triệu chứng và thoáng qua.

Các tác dụng không mong muốn sau đây đã được báo cáo với một số statin:

- Rối loạn chức năng tình dục
- Các tác dụng không mong muốn của bệnh phổi kẽ, đặc biệt là khi điều trị lâu dài.

Tỷ lệ báo cáo về tiêu cơ vân, biến cố thận nghiêm trọng và biến cố gan nghiêm trọng (chủ yếu là tăng transaminase ở gan) cao hơn ở liều rosuvastatin 40 mg.

- Suy giảm nhận thức (như mất trí nhớ, lú lẫn...).
- Tăng đường huyết.
- Tăng HbA1c

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Bệnh nhân cần thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ khi gặp các tác dụng không mong muốn trong quá trình sử dụng thuốc

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Một số trường hợp quá liều với ezetimib đã được báo cáo: hầu hết không liên quan đến các tác dụng phụ. Các tác dụng bất lợi được báo cáo không nghiêm trọng.

Không có tài liệu công bố về quá liều rosuvastatin.

Không có điều trị cụ thể trong trường hợp quá liều đối với rosuvastatin.

Trong trường hợp quá liều, nên sử dụng các biện pháp hỗ trợ và điều trị triệu chứng. Chức năng gan và nồng độ CK cần được theo dõi. Chạy thận nhân tạo không có ích trong trường hợp này.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Mã ATC: C10BA06

Nhóm dược lý: Thuốc điều trị rối loạn lipid máu; Thuốc ức chế HMG CoA reductase kết hợp với các thuốc điều trị rối loạn lipid khác;

Cơ chế tác dụng:

Rosuvastatin

Rosuvastatin là một chất ức chế chọn lọc và cạnh tranh của HMG-CoA reductase, là enzym chuyển hóa 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A thành mevalonate, một tiền chất của cholesterol. Vị trí hoạt động chính của rosuvastatin là gan, cơ quan đích để giảm cholesterol.

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

Ezetimib

Ezetimib thuộc nhóm hợp chất hạ lipid mới có tác dụng ức chế hấp thu chọn lọc cholesterol và sterol nguồn gốc thực vật ở ruột. Ezetimib có hoạt tính bằng đường uống và có cơ chế hoạt động khác với các nhóm thuốc làm giảm cholesterol khác (ví dụ: statin, nhựa hấp phụ acid mật, dẫn xuất acid fibric và stanol thực vật). Phân tử đích tác dụng của ezetimib là chất vận chuyển sterol, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), chịu trách nhiệm cho việc hấp thụ cholesterol và phytosterol ở ruột.

Tác dụng dược lý:

Rosuvastatin

Rosuvastatin làm giảm LDL-cholesterol, cholesterol toàn phần và triglycerid, và làm tăng HDL-cholesterol. Nó cũng làm giảm ApoB, non HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG và làm tăng ApoA-I (xem Bảng 2). Rosuvastatin cũng làm giảm LDL-C/HDL-C, tổng Cholesterol/HDL-C và nonHDL-C/HDL-C và tỷ lệ ApoB/ApoA-I.

Ezetimib

Ezetimib khu trú ở các vi nhung mao (điểm bàn chải) của ruột non và ức chế sự hấp thụ cholesterol, dẫn đến giảm vận chuyển cholesterol trong ruột đến gan; statin làm giảm sự tổng hợp cholesterol ở gan và cùng với những cơ chế riêng biệt này giúp giảm cholesterol toàn phần.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Phối hợp điều trị rosuvastatin và ezetimib

Sử dụng đồng thời rosuvastatin và ezetimib làm tăng AUC của rosuvastatin 1,2 lần ở những đối tượng tăng cholesterol máu. Không thể loại trừ tương tác dược lực học, về tác dụng không mong muốn giữa rosuvastatin và ezetimib.

Rosuvastatin

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

Phân bố: Rosuvastatin được gan hấp thu nhiều, đây là vị trí chính của quá trình tổng hợp cholesterol 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 là với albumin.

Chuyển hóa: Rosuvastatin trải qua quá trình chuyển hóa hạn chế (khoảng 10%). Trên mô hình *in-vitro*, sử dụng tế bào gan người, đã chỉ ra rằng rosuvastatin là cơ chất kém cho hệ enzym chuyển hóa cytochrom P450. CYP2C9 là isoenzyme chính tham gia vào quá trình chuyển hóa với 2C19, 3A4 và 2D6 tham gia ở mức độ thấp. Các chất chuyển hóa chính được xác định là N-desmethyl và lactone. Chất chuyển hóa N-desmethyl có hoạt tính kém hơn khoảng 50% so với rosuvastatin trong khi dạng lacton được coi là chất chuyển hóa không còn hoạt tính. Sau chuyển hóa, rosuvastatin còn giữ trên 90% hoạt tính của chất ức chế HMG-CoA reductase.

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

Khoảng 5% được bài tiết dưới dạng không đổi qua nước tiểu. Thời gian bán thải trong huyết tương là khoảng 19 giờ. Thời gian bán thải không tăng ở liều cao hơn. Độ thanh thải trung bình trong huyết tương là khoảng 50 lít / giờ (hệ số biến thiên 21,7%).

Cũng như các chất ức chế HMG-CoA reductase khác, sự hấp thu rosuvastatin ở gan liên quan đến chất vận chuyển qua màng OATP-C. Chất vận chuyển này rất quan trọng trong việc thải trừ rosuvastatin qua gan.

Độ tuyến tính: Mức độ phơi nhiễm toàn thân của rosuvastatin tăng tương ứng với liều lượng. Không có thay đổi về các thông số dược động học sau khi dùng nhiều liều hàng ngày.

Quần thể đặc biệt

- Tuổi và giới tính: Không có ảnh hưởng lâm sàng của tuổi hoặc giới tính lên dược động học của rosuvastatin ở người lớn. Dược động học của rosuvastatin ở trẻ em và thanh thiếu niên bị tăng cholesterol máu gia đình tương tự như ở nhóm người tình nguyện trưởng thành.

- chủng tộc: Các nghiên cứu dược động học cho thấy AUC và Cmax trung bình tăng khoảng 2 lần ở các đối tượng châu Á (Nhật Bản, Trung Quốc, Philippines, Việt Nam và Hàn Quốc) so với người da trắng; AUC và Cmax trung bình cao xấp xỉ 1,3 lần ở người da đỏ gốc Á. Một phân tích dược động học cho thấy không có sự khác biệt nào có liên quan về mặt lâm sàng trong dược động học giữa nhóm người da trắng và da đen.

- Suy thận: Trong một nghiên cứu ở các đối tượng bị suy thận ở các mức độ khác nhau, suy thận nhẹ đến trung bình không ảnh hưởng đến nồng độ trong huyết tương của rosuvastatin hoặc chất

chuyển hóa N-desmethyl. Suy thận nặng ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml / phút}$) nồng độ rosuvastatin trong huyết tương tăng gấp 3 lần và chất chuyển hóa N-desmethyl tăng gấp 9 lần nồng độ so với những người tình nguyện khỏe mạnh. Nồng độ rosuvastatin trong huyết tương ở liều ổn định ở những đối tượng đang chạy thận nhân tạo cao hơn 50% so với những người tình nguyện khỏe mạnh.

- Suy gan: Trong một nghiên cứu ở các đối tượng bị suy gan với các mức độ khác nhau, không có bằng chứng về việc tăng phơi nhiễm với rosuvastatin ở những đối tượng có Child-Pugh từ 7 trở xuống. Tuy nhiên, hai nhóm đối tượng có Child-Pugh là 8 và 9 cho thấy sự gia tăng mức độ phơi nhiễm toàn thân ít nhất 2 lần so với các đối tượng có điểm Child-Pugh thấp hơn. Không có dữ liệu cho các trường có Child-Pugh trên 9.

- Đa hình di truyền:

Chuyển hóa chất ức chế HMG-CoA reductase, bao gồm rosuvastatin, liên quan đến các protein vận chuyển OATP1B1 và BCRP. Ở những bệnh nhân có đa hình di truyền SLCO1B1 (OATP1B1) và / hoặc ABCG2 (BCRP) có nguy cơ tăng phơi nhiễm với rosuvastatin. Các đa hình riêng lẻ của SLCO1B1, c.521CC và ABCG2, c.421AA có liên quan đến mức độ phơi nhiễm rosuvastatin (AUC) cao hơn so với kiểu gen SLCO1B1 c.521TT hoặc ABCG2 c.421CC. Việc xác định kiểu gen cụ thể này không được đưa vào trong thực hành lâm sàng, nhưng đối với những bệnh nhân đã biết là mắc các loại đa hình này, nên dùng liều ROZYMATA hàng ngày thấp hơn.

- Trẻ em: Hai nghiên cứu được động học với rosuvastatin (dạng viên nén) ở bệnh nhi bị tăng cholesterol máu gia đình kiểu dị hợp tử từ 10 đến 17 tuổi hoặc 6 đến 17 tuổi (tổng số 214 bệnh nhân) đã chứng minh rằng phơi nhiễm ở bệnh nhi là tương tự hoặc thấp hơn ở bệnh nhân trưởng thành. Phơi nhiễm với Rosuvastatin có thể dự đoán được về liều lượng và thời gian trong khoảng thời gian 2 năm.

Ezetimib

Hấp thu: Sau khi uống, ezetimib được hấp thu nhanh chóng và liên hợp với glucuronid phenolic thành chất có hoạt tính được lý (ezetimib-glucuronid).

Nồng độ tối đa trung bình trong huyết tương (C_{max}) đạt được trong vòng 1 đến 2 giờ đối với ezetimib-glucuronid và 4 đến 12 giờ đối với ezetimib. Sinh khả dụng tuyệt đối của ezetimib không thể xác định được vì hợp chất hầu như không tan trong môi trường nước thích hợp để dùng đường tiêm. Dùng cùng thức ăn (bữa ăn nhiều chất béo hoặc không béo) không ảnh hưởng đến sinh khả dụng đường uống của ezetimib. ezetimib có thể được dùng cùng với thức ăn hoặc không.

Phân bố: Ezetimib và ezetimib-glucuronid liên kết tương ứng 99,7% và 88 đến 92% với protein huyết tương người.

Chuyển hóa: Ezetimib được chuyển hóa chủ yếu ở ruột non và gan thông qua sự liên hợp glucuronid (một phản ứng ở giai đoạn II) và quá trình bài tiết qua mật sau đó. Quá trình oxy hóa (phản ứng ở giai đoạn I) đã được quan sát thấy ở tất cả các loài được đánh giá. ezetimib và ezetimib-glucuronid là các hợp chất chính có nguồn gốc từ thuốc được phát hiện trong huyết tương, lần lượt chiếm khoảng 10 đến 20% và 80 đến 90% tổng lượng thuốc trong huyết tương. Cả ezetimib và ezetimib-glucuronid đều bị loại bỏ từ từ khỏi huyết tương bằng chu trình gan ruột đáng kể. Thời gian bán thải của ezetimib và ezetimib-glucuronid là khoảng 22 giờ.

Thải trừ: Sau khi uống, khoảng 93% tổng lượng thuốc được thấy trong huyết tương. Khoảng 78% và 11% lượng thuốc sử dụng được tìm thấy lần lượt trong phân và nước tiểu trong thời gian thu thập 10 ngày. Sau 48 giờ, không phát hiện được thuốc trong huyết tương.

Quản thể đặc biệt

- Tuổi và giới tính: Không cần hiệu chỉnh liều ở người cao tuổi và dựa theo giới tính.
- Suy thận: Không cần hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận. Một bệnh nhân khác trong nghiên cứu này (sau ghép thận và dùng nhiều loại thuốc, bao gồm cả ciclosporin) có mức phơi nhiễm ezetimib toàn phần cao hơn 12 lần.
- Suy gan: Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan nhẹ. Do chưa xác định được mức độ phơi nhiễm với ezetimib ở bệnh nhân suy gan vừa hoặc nặng (điểm Child-Pugh > 9), không khuyến cáo dùng thuốc cho những bệnh nhân này.
- Đối tượng trẻ em: Dược động học của ezetimib là tương tự giữa trẻ em trên 6 tuổi và người lớn. Dữ liệu dược động học ở trẻ em < 6 tuổi không có sẵn. Đã có kinh nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân trẻ em và thanh thiếu niên bao gồm bệnh nhân HoFH, HeFH, hoặc sitosterolaemia.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vỉ x 10 viên nén, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

Hộp 6 vỉ x 10 viên nén, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô ráo, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ dưới 30°C

16. HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất

17. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tiêu chuẩn cơ sở.

18. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT

CÔNG TY DƯỢC PHẨM VÀ THƯƠNG MẠI PHƯƠNG ĐÔNG-(TNHH)

Địa chỉ: TS 509, tờ bản đồ số 01, cụm CN Hạp Lĩnh, phường Hạp Lĩnh, TP.Bắc Ninh, tỉnh Bắc Ninh, Việt Nam.