

	PHẦN I:	TÀI LIỆU HÀNH CHÍNH & THÔNG TIN SẢN PHẨM	Trang: 1/19
	7.	TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG	
Viên nén bao phim APITOR - Ez 20/10			

Ngày 10... tháng 11... năm 2020

Cơ sở đăng ký và sản xuất thuốc

Tổng Giám Đốc



Ds. Phạm Bảo Anh

Hướng dẫn sử dụng thuốc:

Rx Viên nén bao phim APITOR - Ez 20/10

“Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng”

“Đề xu tầm tay trẻ em”

“Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc”

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

- Thành phần dược chất:
 - Rosuvastatin20 mg
(dưới dạng Rosuvastatin calci)
 - Ezetimibe.....10 mg
- Thành phần tá dược: Croscarmellose sodium, mannitol, hydroxypropyl cellulose, magnesi stearat, colloidal silicon dioxide, hydroxypropyl methyl cellulose 6cPs, polyethylen glycol 400, talc, titanium dioxide.....vừa đủ 1 viên.

DẠNG BÀO CHẾ

- Viên nén bao phim.
- Viên nén dài, bao phim màu trắng, cạnh và thành viên lảnh lặn.

CHỈ ĐỊNH

Tăng cholesterol máu nguyên phát / Tăng cholesterol máu đồng hợp tử gia đình (HoFH):

APITOR- Ez được chỉ định như một liệu pháp hỗ trợ cho bệnh nhân người lớn có tăng cholesterol máu nguyên phát (dị hợp tử có tính chất gia đình và không có tính chất gia đình) hoặc rối loạn lipid máu hỗn hợp khi sử dụng sản phẩm phối hợp thích hợp cho bệnh nhân đã được điều trị bằng statin và ezetimibe; liệu pháp hỗ trợ cho chế độ ăn kiêng ở bệnh nhân HoFH.

Phòng ngừa bệnh tim mạch:

APITOR- Ez được chỉ định để giảm nguy cơ các biến cố tim mạch ở những bệnh nhân bệnh động mạch vành (CHD) và tiền sử hội chứng mạch vành cấp tính (ACS).

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Cách dùng:

APITOR- Ez được dùng đường uống. Uống một liều duy nhất trong ngày, trong hoặc sau bữa ăn.

Liều dùng: Liều dùng theo chỉ định của bác sỹ.

Bệnh nhân nên có chế độ ăn kiêng giảm lipid thích hợp và nên tiếp tục chế độ ăn kiêng này trong quá trình điều trị với APITOR- Ez.

APITOR- Ez không phù hợp với liệu pháp điều trị ban đầu. Khi bắt đầu điều trị hoặc điều chỉnh liều chỉ nên được thực hiện với các đơn chất và sau khi xác định được liều dùng thích hợp, chuyển sang phối hợp liều cố định với hàm lượng phù hợp.

Bệnh nhân nên được sử dụng hàm lượng tương ứng với liều điều trị trước đó của bệnh nhân.

Liều khuyến cáo là một viên APITOR- Ez mỗi ngày.(Liều dùng theo chỉ định của bác sỹ)

Dùng đồng thời với các thuốc hấp thụ acid mật

Nên dùng APITOR- Ez trước ≥ 2 giờ hoặc sau ≥ 4 giờ sau khi dùng thuốc hấp thụ acid mật.

Bệnh nhân trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của APITOR- Ez ở trẻ em dưới 18 tuổi vẫn chưa được chứng minh.

Người cao tuổi

Nên dùng liều khởi đầu 5 mg rosuvastatin ở bệnh nhân > 70 tuổi. Sự kết hợp liều cố định không phù hợp với điều trị ban đầu. Khi bắt đầu điều trị hoặc điều chỉnh liều chỉ nên được thực hiện với các đơn chất và sau khi xác định được liều dùng thích hợp, chuyển sang phối hợp liều cố định với hàm lượng phù hợp.

Suy gan

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ (Child Pugh đạt điểm 5 đến 6).

Điều trị bằng APITOR- Ez không được khuyến cáo ở những bệnh nhân suy gan vừa (điểm Child Pugh từ 7 đến 9) hoặc suy gan nặng (điểm Child Pugh > 9), rối loạn chức năng gan.

APITOR- Ez chống chỉ định ở những bệnh nhân mắc bệnh gan thể hoạt động.

Suy thận

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ.

Liều khởi đầu được đề nghị là rosuvastatin 5 mg ở bệnh nhân suy thận vừa (độ thanh thải creatinin < 60 ml/ phút).

Liều 40 mg/ 10 mg chống chỉ định ở bệnh nhân suy thận vừa. Việc sử dụng APITOR- Ez ở bệnh nhân suy thận nặng được chống chỉ định cho tất cả các liều.

Chủng tộc

Tăng mức độ tiếp xúc đối với thuốc tính theo nồng độ và thời gian đã được ghi nhận ở bệnh nhân châu Á. Liều khởi đầu được đề nghị là rosuvastatin 5 mg cho bệnh nhân có nguồn gốc châu Á. Sự kết hợp liều cố định không phù hợp với điều trị ban đầu. Các chế phẩm đơn chất nên được sử dụng để bắt đầu điều trị hoặc điều chỉnh liều. APITOR- Ez chống chỉ định ở những bệnh nhân này.

Đa dạng di truyền

Các loại đa dạng di truyền cụ thể được biết là có thể dẫn đến tăng phơi nhiễm rosuvastatin. Đối với những bệnh nhân được biết là có các loại đa dạng cụ thể như vậy, nên sử dụng liều APITOR- Ez hàng ngày thấp hơn.

Liều ở các bệnh nhân có các yếu tố có sẵn trước về loạn đường cơ

Liều khởi đầu được đề nghị là rosuvastatin 5 mg ở những bệnh nhân có các yếu tố dẫn đến bệnh cơ. Sự kết hợp liều cố định không phù hợp với điều trị ban đầu. Các chế phẩm đơn chất nên được sử dụng để bắt đầu điều trị hoặc điều chỉnh liều. APITOR- Ez chống chỉ định ở một số bệnh nhân này.

Điều trị đồng thời

Rosuvastatin là chất nền của các protein vận chuyển khác nhau (ví dụ: OATP1B1 và BCRP). Nguy cơ bệnh cơ (bao gồm tiêu cơ vân) tăng lên khi APITOR- Ez được dùng đồng thời với một số sản phẩm thuốc có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của rosuvastatin do tương tác với các protein vận chuyển này (ví dụ như ciclosporin và một số thuốc ức chế protease nhất định bao gồm cả kết hợp với ritonavir và / hoặc tipranavir);

Bất cứ khi nào, có thể xem xét thay thế các loại thuốc khác và nếu cần thiết tạm thời ngưng điều trị APITOR- Ez. Trong trường hợp không thể tránh khỏi việc sử dụng đồng thời các sản phẩm này với APITOR- Ez, nên cân nhắc lợi ích và nguy cơ điều trị đồng thời và điều chỉnh liều rosuvastatin.

Nếu quên uống một liều thuốc, người bệnh uống ngay khi nhớ. Tuy nhiên, nếu gần thời gian uống liều tiếp theo thì bỏ qua liều đã quên. Không uống gấp đôi liều để bù liều đã quên.

Tham khảo ý kiến bác sỹ trước khi sử dụng thuốc.

Không có yêu cầu đặc biệt về xử lý thuốc sau khi sử dụng.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn cảm với các hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào của thuốc.
- Phụ nữ mang thai, phụ nữ cho con bú và ở phụ nữ có khả năng sinh con không sử dụng các biện pháp tránh thai thích hợp.
- Bệnh gan thể hoạt động hoặc tăng liên tục không giải thích được về transaminase trong huyết thanh và bất kỳ mức tăng transaminase huyết thanh nào vượt quá 3 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN).
- Ở những bệnh nhân bị suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml /phút).
- Ở những bệnh nhân bị bệnh cơ.
- Ở những bệnh nhân dùng đồng thời ciclosporin.
- Liều 40 mg /10 mg chống chỉ định ở những bệnh nhân có các yếu tố dẫn đến bệnh cơ/ tiêu cơ vân. Các yếu tố này bao gồm:
 - o Suy thận vừa phải (độ thanh thải creatinin < 60 ml /phút). Suy giáp.
 - o Tiền sử cá nhân hoặc gia đình của rối loạn cơ bắp di truyền.
 - o Tiền sử trước đây về độc tính cơ bắp với một chất ức chế men khử HMG-CoA hoặc fibrate khác.
 - o Lạm dụng rượu.
 - o Tình huống tăng nồng độ rosuvastatin trong huyết tương có thể xảy ra. Bệnh nhân châu Á.
 - o Sử dụng đồng thời của fibrat.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Ảnh hưởng đến cơ xương:

- Các tác dụng trên cơ, xương như: Đau cơ, bệnh cơ, hiếm khi tiêu cơ vân đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị bằng rosuvastatin với tất cả các liều và đặc biệt với liều > 20 mg. Cũng như các thuốc ức chế men khử HMG-CoA khác, tỷ lệ báo cáo về tiêu cơ vân liên quan đến rosuvastatin trong quá trình sử dụng cao hơn ở liều 40 mg.
- Đã có báo cáo về các trường hợp bệnh lý cơ/ tiêu cơ vân khi sử dụng ezetimibe. Tuy nhiên, có rất hiếm các trường hợp tiêu cơ vân được báo cáo khi dùng ezetimibe đơn độc hoặc khi ezetimibe kết hợp với thuốc khác có liên quan đến khả năng làm tăng nguy cơ tiêu cơ vân.
- Nếu nghi ngờ bệnh cơ dựa trên các triệu chứng cơ hoặc được xác nhận bởi mức độ creatine phosphokinase (CPK), APITOR-Ez và bất kỳ tác nhân nào khác mà bệnh nhân đang dùng đồng thời nên ngưng ngay lập tức. Tất cả các bệnh nhân bắt đầu điều trị bằng APITOR-Ez nên được

thông báo về nguy cơ bệnh cơ và được yêu cầu báo cáo kịp thời bất kỳ cơn đau cơ, đau hoặc yếu cơ nào không giải thích được.

Đo creatinin kinase

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

Trước khi điều trị

Cần thận trọng ở những bệnh nhân có các yếu tố dẫn đến bệnh cơ / tiêu cơ vân:

- Suy thận.
- Suy giáp.
- Tiền sử cá nhân hoặc gia đình bị rối loạn cơ di truyền.
- Tiền sử nhiễm độc cơ với một chất ức chế hoặc khử fibrat HMG-CoA khác.
- Lạm dụng rượu.
- Tuổi > 70 tuổi.
- Các tình huống có thể xảy ra sự gia tăng nồng độ trong huyết tương.
- Sử dụng đồng thời fibrat.

Ở những bệnh nhân như vậy, nguy cơ điều trị nên được xem xét liên quan đến lợi ích có thể và nên theo dõi lâm sàng. Nếu nồng độ CK tăng đáng kể trước khi điều trị (> 5 lần giới hạn trên của mức bình thường) thì không nên bắt đầu điều trị.

Trong khi điều trị

Nên yêu cầu bệnh nhân thông báo ngay khi có đau cơ, yếu cơ hay cơ cứng cơ đặc biệt khi có kèm theo mệt mỏi hoặc sốt, hoặc nếu các dấu hiệu và triệu chứng vẫn tồn tại sau khi đã ngưng điều trị với APITOR- Ez.

Cần được đo nồng độ CPK ở bệnh nhân này. Nếu nồng độ CPK tăng cao đáng kể (> 5 lần giới hạn trên mức bình thường) thì nên ngừng việc điều trị.

Nếu các triệu chứng về cơ là nghiêm trọng và gây ra khó chịu hằng ngày, ngay cả khi nồng độ CPK \leq 5 lần giới hạn trên của mức bình thường, cần xem xét việc ngừng điều trị.

Nếu các triệu chứng thuyên giảm và nồng độ CPK trở về bình thường thì nên xem xét việc dùng lại APITOR- Ez hay một statin khác ở liều thấp nhất và theo dõi chặt chẽ.

Theo dõi thường xuyên nồng độ CK ở bệnh nhân.

Đã có rất hiếm các báo cáo về bệnh cơ hoại tử do trung gian miễn dịch (IMNM) trong hoặc sau khi điều trị với một số statin. IMNM trên lâm sàng có biểu hiện đau mỏi cơ liên tục và tăng creatinin kinase huyết thanh. Những biểu hiện này vẫn tiếp tục dù đã ngưng điều trị với statin.

Trong các thử nghiệm lâm sàng không có bằng chứng về tăng tác dụng cơ xương ở một số ít bệnh nhân dùng liều rosuvastatin và điều trị đồng thời. Tuy nhiên, sự gia tăng tỷ lệ mắc bệnh viêm cơ và bệnh cơ đã được thấy ở những bệnh nhân sử dụng các thuốc ức chế men khử HMG-CoA cùng với các dẫn xuất của acid fibric bao gồm gemfibrozil, cyclosporin, acid nicotinic, thuốc chống nấm azol, thuốc ức chế protease và kháng sinh macrolid.

Gemfibrozil làm tăng nguy cơ bệnh cơ khi dùng đồng thời với một số thuốc ức chế men khử HMG-CoA. Do đó, sự kết hợp của rosuvastatin và gemfibrozil không được khuyến khích.

Lợi ích của việc thay đổi thêm nồng độ lipid bằng cách sử dụng kết hợp rosuvastatin với fibrate hoặc niacin nên được cân nhắc cẩn thận trước các rủi ro tiềm ẩn của các phối hợp đó. Liều rosuvastatin 40 mg chống chỉ định với việc sử dụng đồng thời một fibrat.

APITOR- Ez không nên được sử dụng ở bất kỳ bệnh nhân nào bị bệnh cấp tính, nghiêm trọng gọi ý đến bệnh cơ hoặc có xu hướng phát triển suy thận thứ phát do tiêu cơ vân (ví dụ như nhiễm trùng huyết, hạ huyết áp, phẫu thuật lớn, chấn thương, rối loạn chuyển hóa nặng, nội tiết và rối loạn điện giải, cơ giât không kiểm soát).

Ảnh hưởng đến gan

Trong các thử nghiệm dùng đồng thời có kiểm soát ở những bệnh nhân sử dụng ezetimibe với statin, đã tăng mức độ transaminase liên tục (≥ 3 lần giới hạn trên mức bình thường).

Nên thực hiện các xét nghiệm chức năng gan trước và 3 tháng sau khi bắt đầu điều trị. Nên ngưng dùng Rosuvastatin hoặc giảm liều nếu mức độ transaminase huyết thanh lớn hơn 3 lần giới hạn trên của bình thường. Tỷ lệ báo cáo cho các vấn đề về gan nghiêm trọng (bao gồm chủ yếu là tăng transaminase gan) trong sử dụng trong quá trình lưu hành cao hơn ở liều 40 mg.

Ở những bệnh nhân bị tăng cholesterol máu thứ phát do suy giáp hoặc hội chứng thận hư, bệnh cơ bản nên được điều trị trước khi bắt đầu điều trị bằng rosuvastatin.

Thận trọng khi dùng APITOR- Ez cho bệnh nhân suy gan trung bình hoặc nặng.

Bệnh gan và rượu

Cũng như các thuốc ức chế men khử HMG-CoA khác, nên sử dụng thận trọng rosuvastatin ở những bệnh nhân sử dụng quá nhiều rượu và/ hoặc có tiền sử bệnh gan.

Ảnh hưởng đến thận

Protein niệu, được phát hiện bằng xét nghiệm que đo và chủ yếu ở ống thận, đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân được điều trị với liều cao hơn rosuvastatin, đặc biệt là 40 mg, trong đó hầu hết là tạm thời hoặc không liên tục trong hầu hết các trường hợp. Protein niệu chưa cho thấy để có thể dự đoán bệnh thận cấp tính hoặc tiến triển. Tỷ lệ báo cáo cho các vấn đề thận nghiêm trọng, sử dụng trong quá trình lưu hành cao hơn ở liều 40 mg. Đánh giá chức năng thận nên được xem xét trong quá trình theo dõi thường xuyên bệnh nhân được điều trị với liều 40 mg.

Đái tháo đường

Một số bằng chứng cho thấy statin làm tăng nồng độ đường huyết ở một số bệnh nhân có nguy cơ cao mắc bệnh tiểu đường trong tương lai, gây tăng đường huyết dẫn đến cần điều trị. Tuy nhiên, nguy cơ này không đáng kể so với việc giảm nguy cơ tim mạch của statin, và do đó không phải là lý do để ngưng điều trị bằng statin. Bệnh nhân có nguy cơ tăng đường huyết (đường huyết lúc đói 5,6 đến 6,9 mmol/L, BMI > 30 kg/m² tăng triglycerid, tăng huyết áp) nên được theo dõi cả về lâm sàng và sinh hóa theo hướng dẫn quốc gia.

Bệnh phổi kẽ

Các trường hợp đặc biệt của bệnh phổi kẽ đã được báo cáo với một số statin, đặc biệt là với liệu pháp dài hạn. Biểu hiện thường gặp bao gồm khó thở, ho không có đờm và suy giảm sức khỏe nói chung (mệt mỏi, giảm cân và sốt). Nếu nghi ngờ một bệnh nhân đã phát triển bệnh phổi kẽ, nên ngừng điều trị bằng statin.

Các thuốc ức chế protease

Tăng tiếp xúc toàn thân với rosuvastatin đã được quan sát thấy ở những đối tượng sử dụng rosuvastatin đồng thời với các thuốc ức chế protease khác kết hợp với ritonavir. Cần cân nhắc cả lợi ích của việc hạ lipid máu khi sử dụng APITOR- Ez ở bệnh nhân HIV đang dùng thuốc ức chế protease và khả năng tăng nồng độ trong huyết tương của rosuvastatin khi bắt đầu và điều chỉnh

liều rosuvastatin ở bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế protease. Việc sử dụng đồng thời với một số thuốc ức chế protease nhất định không được khuyến cáo trừ khi điều chỉnh liều của rosuvastatin.

Các Fibrat

Sự an toàn và hiệu quả của ezetimibe dùng với fibrat chưa được nghiên cứu.

Nếu nghi ngờ sỏi túi mật ở một bệnh nhân dùng APITOR- Ez và fenofibrat, cần kiểm tra sỏi túi mật và ngưng điều trị.

Các thuốc chống đông máu

Nếu APITOR- Ez được thêm vào warfarin, một thuốc chống đông máu coumarin khác, hoặc fluindion. Tỷ lệ chuẩn hóa quốc tế (INR) cần được theo dõi một cách thích hợp.

Acid fusidic

APITOR- Ez không được dùng đồng thời với các thuốc tác dụng toàn thân của acid fusidic hoặc trong vòng 7 ngày sau khi ngừng điều trị bằng axit fusidic. Ở những bệnh nhân sử dụng acid fusidic toàn thân được coi là thiết yếu, nên ngừng điều trị bằng statin trong suốt thời gian điều trị bằng acid fusidic. Đã có báo cáo về tiêu cơ vân (bao gồm một số trường hợp tử vong) ở những bệnh nhân sử dụng acid fusidic và statin kết hợp. Bệnh nhân nên được tư vấn y tế ngay lập tức nếu họ gặp bất kỳ triệu chứng yếu cơ, đau hoặc đau.

Điều trị bằng statin có thể được dùng lại 7 ngày sau liều axit fusidic cuối cùng.

Trong trường hợp đặc biệt, khi cần sử dụng acid fusidic toàn thân kéo dài, ví dụ để điều trị nhiễm trùng nặng, cần phải xem xét đồng thời sử dụng APITOR- Ez và acid fusidic trong từng trường hợp cụ thể và dưới sự giám sát y tế chặt chẽ.

Chủng tộc

Các nghiên cứu dược động học cho thấy tăng mức độ tiếp xúc với thuốc tính theo nồng độ và thời gian đã được ghi nhận ở bệnh nhân châu Á

Bệnh nhân trẻ em

APITOR- Ez không được khuyến cáo sử dụng cho trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi, do không đủ dữ liệu về an toàn và hiệu quả.

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

APITOR- Ez bị chống chỉ định trong khi mang thai và cho con bú.

Phụ nữ mang thai

Không có dữ liệu lâm sàng về việc sử dụng ezetimibe trong khi mang thai. Các nghiên cứu trên động vật về việc sử dụng ezetimibe trong đơn trị liệu đã cho thấy không có bằng chứng về tác động có hại trực tiếp hoặc gián tiếp đến thai kỳ, sự phát triển của phôi thai, trẻ mới sinh hoặc phát triển sau sinh.

Vì cholesterol và các sản phẩm khác của quá trình sinh tổng hợp cholesterol rất cần thiết cho sự phát triển của thai nhi, nên nguy cơ tiềm ẩn từ sự ức chế của HMG-CoA reductase vượt trội hơn lợi thế của việc điều trị trong thai kỳ. Các nghiên cứu trên động vật cung cấp bằng chứng hạn chế về độc tính sinh sản. Nếu một bệnh nhân có thai trong khi sử dụng APITOR- Ez, nên ngừng điều trị ngay lập tức.

Phụ nữ cho con bú

Các nghiên cứu trên chuột đã chỉ ra rằng ezetimibe được tiết vào sữa mẹ. Không có dữ liệu nghiên cứu rằng ezetimibe có tiết vào sữa mẹ ở người.

Rosuvastatin được bài tiết qua sữa của chuột. Không có dữ liệu liên quan đến bài tiết sữa ở người.

Khả năng sinh sản

Không có dữ liệu thử nghiệm lâm sàng có sẵn về tác dụng của ezetimibe hoặc rosuvastatin đối với khả năng sinh sản của con người. Ezetimibe không có ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của chuột đực hay chuột cái, rosuvastatin ở liều cao hơn cho thấy độc tính tinh hoàn ở khi và chó.

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

Không có nghiên cứu về ảnh hưởng đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc đã được thực hiện. Tuy nhiên, khi lái xe hoặc vận hành máy móc, cần phải tính đến việc chóng mặt đã được báo cáo.

TƯƠNG TÁC

Kết hợp bị chống chỉ định

Ciclosporin: Sử dụng đồng thời APITOR- Ez với ciclosporin chống chỉ định vì rosuvastatin. Trong khi điều trị đồng thời với rosuvastatin và ciclosporin, giá trị AUC của rosuvastatin cao hơn trung bình 7 lần so với những người tình nguyện khỏe mạnh (xem Bảng 1). Sử dụng đồng thời không ảnh hưởng đến nồng độ của ciclosporin trong huyết tương.

Các kết hợp không được khuyến cáo

Fibrat và các sản phẩm hạ lipid máu khác: Ở những bệnh nhân dùng fenofibrat và ezetimibe, các bác sĩ cần lưu ý về nguy cơ có thể mắc bệnh sỏi đường mật và bệnh túi mật. Nếu nghi ngờ sỏi túi mật ở bệnh nhân đang dùng ezetimibe và fenofibrat, cần kiểm tra sỏi túi mật và ngưng điều trị. Dùng đồng thời fenofibrat hoặc gemfibrozil làm tăng nhẹ tổng nồng độ ezetimibe (tương ứng khoảng 1,5 và 1,7 lần).

Dùng đồng thời ezetimibe với các fibrat khác chưa được nghiên cứu. Fibrat có thể làm tăng bài tiết cholesterol vào mật, dẫn đến sỏi đường mật. Trong các nghiên cứu trên động vật, ezetimibe đôi khi làm tăng cholesterol trong túi mật, nhưng không phải ở tất cả các loài. Có thể loại trừ nguy cơ gây bệnh liên quan đến việc sử dụng ezetimibe trong điều trị.

Sử dụng đồng thời Rosuvastatin và Gemfibrozil dẫn đến tăng gấp 2 lần Cmax và AUC rosuvastatin.

Dựa trên dữ liệu từ các nghiên cứu tương tác cụ thể, không có tương tác dược động học với fenofibrat, tuy nhiên có thể xảy ra tương tác dược lực học. Gemfibrozil, fenofibrat, các fibrat khác và các thuốc hạ lipid ($\geq 1g/$ ngày) của niacin (acid nicotinic) làm tăng nguy cơ bệnh cơ khi sử dụng đồng thời với thuốc ức chế men khử HMG-CoA.

Thuốc ức chế protease: Mặc dù cơ chế tương tác chính xác vẫn chưa được biết, sử dụng đồng thời thuốc ức chế protease có thể làm tăng mạnh phơi nhiễm rosuvastatin (xem Bảng 1). Trong một nghiên cứu dược động học, phối hợp 10mg rosuvastatin và một sản phẩm kết hợp của hai chất ức chế protease (300mg atazanavir/ 100mg ritonavir) ở những người tình nguyện khỏe mạnh là kết hợp với sự gia tăng khoảng 3 lần AUC và 7 lần Cmax rosuvastatin. Việc sử dụng đồng thời rosuvastatin và một số phối hợp thuốc ức chế protease có thể được xem xét cẩn thận sau khi điều chỉnh liều rosuvastatin dựa trên sự gia tăng dự kiến phơi nhiễm rosuvastatin.

Chất ức chế protein vận chuyển: Rosuvastatin là chất nền cho một số protein vận chuyển nhất định bao gồm chất vận chuyển hấp thu ở gan OATP1B1 và chất vận chuyển BCRP. Sử dụng đồng thời rosuvastatin với các sản phẩm thuốc là chất ức chế các protein vận chuyển này có thể dẫn đến tăng nồng độ trong huyết tương của rosuvastatin và tăng nguy cơ bệnh cơ (xem Bảng 1).

Acid fusidic: Nguy cơ bệnh cơ bao gồm tiêu cơ vân có thể tăng lên khi sử dụng đồng thời acid fusidic toàn thân với statin. Cơ chế của sự tương tác này (cho dù đó là dược lực học hay dược động học, hoặc cả hai) vẫn chưa được biết. Đã có báo cáo về tiêu cơ vân (bao gồm một số trường hợp tử vong) ở những bệnh nhân nhận được sự kết hợp này.

Nếu điều trị bằng acid fusidic toàn thân là cần thiết, nên ngừng điều trị bằng rosuvastatin trong suốt thời gian điều trị bằng acid fusidic.

Các tương tác khác

Enzym Cytochrom P450: Kết quả từ các nghiên cứu *in vitro* và *in vivo* cho thấy rosuvastatin không phải là chất ức chế cũng không phải là chất cảm ứng của cytochrom P450 isoenzym. Ngoài ra, rosuvastatin là chất nền kém cho các isoenzym này. Không có ghi nhận về tương tác giữa rosuvastatin và fluconazol (chất ức chế CYP2C9 và CYP3A4) hoặc ketoconazol (chất ức chế CYP2A6 và CYP3A4).

Trong các nghiên cứu tiền lâm sàng, người ta đã chứng minh rằng ezetimibe không tạo ra các enzym chuyển hóa thuốc cytochrom P450. Không có tương tác dược động học có ý nghĩa lâm sàng nào được quan sát giữa ezetimibe và các thuốc được chuyển hóa bởi cytochromes P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 và 3A4 hoặc N-acetyltransferase.

Thuốc kháng acid: Dùng thuốc kháng acid đồng thời làm giảm tốc độ hấp thu của ezetimibe nhưng không ảnh hưởng đến sinh khả dụng của ezetimibe. Tỷ lệ hấp thu giảm này không được coi là có ý nghĩa lâm sàng.

Việc sử dụng đồng thời rosuvastatin với hỗn dịch kháng acid có chứa nhôm và magie hydroxit sẽ làm giảm nồng độ rosuvastatin khoảng 50% trong huyết tương. Tương tác này sẽ giảm nhẹ khi uống các thuốc cách nhau 2 giờ.

Colestyramin: Sử dụng colestyramin đồng thời làm giảm diện tích trung bình dưới đường cong (AUC) của ezetimibe toàn phần (ezetimibe + ezetimibe glucuronid) khoảng 55%. Mức độ giảm thêm LDL-C nhờ bổ sung APITOR- Ez vào liệu pháp colestyramin có thể kém hơn do khả năng tương tác này.

Thuốc chống đông máu, thuốc đối kháng vitamin K: Sử dụng đồng thời ezetimibe (10mg mỗi ngày một lần) không có tác dụng đáng kể đến khả dụng sinh học của warfarin và thời gian prothrombin trong một nghiên cứu trên 12 con đực trưởng thành khỏe mạnh. Tuy nhiên, đã có báo cáo trong quá trình lưu hành về tỷ lệ bình thường hóa quốc tế (INR) tăng ở những bệnh nhân có ezetimibe được thêm vào warfarin hoặc fluindion. Nếu APITOR- Ez được thêm vào warfarin, một loại thuốc chống đông máu coumarin khác, hoặc fluindion, thì nên theo dõi thích hợp.

Cũng như các thuốc ức chế men khử HMG-CoA khác, việc bắt đầu điều trị hoặc điều chỉnh tăng liều rosuvastatin ở những bệnh nhân được điều trị đồng thời với thuốc đối kháng vitamin K (ví dụ như warfarin hoặc một thuốc chống đông máu coumarin khác) có thể dẫn đến tăng tỷ lệ bình thường hóa quốc tế (INR). Ngừng hoặc giảm liều rosuvastatin có thể dẫn đến giảm chỉ số INR. Trong những tình huống như vậy, việc điều chỉnh liều là cần thiết.

Erythromycin: Sử dụng đồng thời rosuvastatin và erythromycin làm giảm 20% AUC và 30% C_{max} của rosuvastatin. Sự tương tác này có thể được gây ra bởi sự gia tăng nhu động ruột do erythromycin.

Thuốc ngừa thai/ hormone thay thế đường uống (HRT): Sử dụng đồng thời rosuvastatin và thuốc tránh thai đường uống dẫn đến sự gia tăng 26% AUC ethinyl estradiol và 34% norgestrel. Nên lưu ý đến mức tăng nồng độ các chất này trong huyết tương khi chọn thuốc ngừa thai (dạng uống).

Trong các nghiên cứu tương tác lâm sàng, ezetimibe không có tác dụng lên dược động học của thuốc tránh thai đường uống (ethinyl estradiol và levonorgestrel).

Các thuốc khác: Dựa trên dữ liệu từ các nghiên cứu tương tác cụ thể với rosuvastatin, không có tương tác lâm sàng nào với digoxin được mong đợi. Trong các nghiên cứu tương tác lâm sàng, ezetimibe không có tác dụng trên dược động học của dapsone, dextromethorphan, digoxin, glipizid, tolbutamid

hoặc midazolam trong quá trình điều trị phối hợp. Cimetidin, được dùng đồng thời với ezetimibe, không có ảnh hưởng đến sinh khả dụng của ezetimibe.

Các tương tác cần điều chỉnh liều rosuvastatin (xem thêm Bảng 1):

Khi cần thiết phải phối hợp rosuvastatin với các sản phẩm thuốc khác được biết là làm tăng tiếp xúc với rosuvastatin, nên điều chỉnh liều. Nên điều chỉnh liều tối đa hàng ngày để mức độ tiếp xúc với rosuvastatin dự kiến sẽ không vượt quá liều rosuvastatin 40mg mỗi ngày mà không tương tác với các sản phẩm thuốc, ví dụ như dùng rosuvastatin liều 20mg với gemfibrozil (tăng gấp 1,9 lần), và một liều rosuvastatin 10mg với ritonavir/ atazanavir kết hợp (tăng 3,1 lần).

Bảng 1: Ảnh hưởng của các sản phẩm thuốc dùng đồng thời đối với phơi nhiễm rosuvastatin (AUC; theo thứ tự giảm dần) từ các thử nghiệm lâm sàng được công bố

Phác đồ liều tương tác	Phác đồ liều Rosuvastatin	Thay đổi về AUC* của rosuvastatin
Ciclosporin 75mg 2 lần/ngày đến 200mg 2 lần/ngày, 6 tháng	10 mg 1 lần/ngày, 10 ngày	7,1-lần, tăng
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1 lần/ngày, 8 ngày	10 mg, liều đơn	3,1-lần, tăng
Regorafenib 160mg, 1 lần/ngày, 14 ngày	5 mg liều đơn	3,8-lần, tăng
Lopinavir 400mg/ritonavir 100mg 2 lần/ngày, 17 ngày	20 mg 1 lần/ngày, 7 ngày	2,1-lần, tăng
Velpatasvir 100mg 1 lần/ngày	10 mg, liều đơn	2,7-lần, tăng
Ombitasvir 25mg/paritaprevir 150mg/ritonavir 100 mg đường uống/ dasabuvir 400 2 lần/ngày, 14 ngày	5 mg, liều đơn	2,6-lần, tăng
Grazoprevir 200mg/ elbasvir 50mg 1 lần/ngày, 11 ngày	10 mg, liều đơn	2,3-lần, tăng
Glecaprevir 400mg/ pibrentasvir 120mg 1 lần/ngày, 7 ngày	5 mg 1 lần/ngày, 7 ngày	2,2-lần, tăng
Clopidogrel liều 300mg, tiếp theo là liều 75mg lúc 24 giờ	20 mg, liều đơn	2-lần, tăng
Gemfibrozil 600 mg 2 lần/ngày, 7 ngày	80 mg, liều đơn	1,9-lần, tăng
Eltrombopag 75 mg 1 lần/ngày, 5 ngày	10 mg, liều đơn	1,6-lần, tăng
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg 2 lần/ngày, 7 ngày	10 mg 1 lần/ngày, 7 ngày	1,5-lần, tăng
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg 2 lần/ngày, 11 ngày	10 mg, liều đơn	1,4-lần, tăng

Dronedarone 400 mg 2 lần/ngày	Không yêu cầu	1,4-lần, tăng
Itraconazole 200 mg 1 lần/ngày, 5 ngày	10 mg, liều đơn	**1,4-lần, tăng
Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg 2 lần/ngày, 8 ngày	10 mg, liều đơn	Không thay đổi
Aleglitazar 0.3 mg, 7 ngày	40 mg, 7 ngày	Không thay đổi
Silymarin 140 mg 3 lần/ngày, 5 ngày	10 mg, liều đơn	Không thay đổi
Fenofibrate 67 mg 3 lần/ngày, 7 ngày	10 mg, 7 ngày	Không thay đổi
Rifampin 450 mg 1 lần/ngày, 7 ngày	20 mg, liều đơn	Không thay đổi
Ketoconazole 200 mg 2 lần/ngày, 7 ngày	80 mg, liều đơn	Không thay đổi
Fluconazole 200 mg 1 lần/ngày, 11 ngày	80 mg, liều đơn	Không thay đổi
Erythromycin 500 mg 4 lần/ngày, 7 ngày	80 mg, liều đơn	20%, giảm
Baicalin 50 mg 3 lần/ngày, 14 ngày	20 mg, liều đơn	47%, giảm

* Dữ liệu được cung cấp dưới dạng thay đổi x lần biểu thị một tỷ lệ đơn giản giữa dùng đồng thời và rosuvastatin riêng lẻ. Dữ liệu được cung cấp dưới dạng % thay đổi thể hiện % khác biệt so với rosuvastatin riêng lẻ.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tổng hợp tóm tắt an toàn

Phản ứng có hại của thuốc được báo cáo trước đây với một trong các thành phần riêng lẻ (ezetimibe hoặc rosuvastatin) có thể là tác dụng không mong muốn tiềm tàng với APITOR- Ez.

Trong các nghiên cứu lâm sàng với thời gian lên tới 112 tuần, ezetimibe 10 mg mỗi ngày được dùng riêng rẽ ở 2.394 bệnh nhân, với statin ở 11.308 bệnh nhân hoặc với fenofibrat ở 185 bệnh nhân.

Phản ứng có hại thường nhẹ và thoáng qua. Tỷ lệ chung của các tác dụng phụ là tương tự giữa ezetimibe và giả dược. Tương tự, tỷ lệ ngừng thuốc do trải nghiệm bất lợi là tương đương giữa ezetimibe và giả dược.

Các tác dụng phụ thấy với rosuvastatin thường nhẹ và thoáng qua. Trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát, ít hơn 4% bệnh nhân điều trị bằng rosuvastatin đã được ngừng do các tác dụng phụ.

Bảng liệt kê các phản ứng có hại

Tần suất của các phản ứng có hại được xếp hạng theo quy ước sau: rất phổ biến ($\geq 1/10$); phổ biến ($1/100$ đến $< 1/10$); không phổ biến ($1/1.000$ đến $< 1/100$); hiếm ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$), rất hiếm ($< 1/10.000$) và không được biết (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Các rối loạn máu và hệ bạch huyết	Hiếm	Giảm tiểu cầu ²
	Không biết	Giảm tiểu cầu ⁵
Các rối loạn hệ miễn dịch	Hiếm	Các phản ứng quá mẫn bao gồm phù mạch ²
	Không biết	Quá mẫn (bao gồm phát ban, nổi mề đay, sốc phản vệ và phù mạch) ⁵
Các rối loạn nội tiết	Phổ biến	Đái tháo đường ^{1,2}
Các rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Không phổ biến	Giảm cảm giác ngon miệng ³
Các rối loạn tâm thần	Không biết	Lo âu ^{2,5}
Các rối loạn hệ thần kinh	Phổ biến	Đau đầu ^{2,4} , chóng mặt ²
	Không phổ biến	Dị cảm ⁴
	Rất hiếm	Bệnh đa dây thần kinh ² , mất trí nhớ ²
	Không biết	Bệnh thần kinh ngoại vi ² , rối loạn giấc ngủ (bao gồm mất ngủ và ác mộng) ² , chóng mặt ⁵ ; dị cảm ⁵
Các rối loạn mạch	Không phổ biến	Nóng bừng ³ , tăng huyết áp ³
Các rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Không phổ biến	Ho ³
	Không biết	Ho ² , khó thở ^{2,5}
Các rối loạn tiêu hóa	Phổ biến	Táo bón ² , buồn nôn ² , đau bụng ³ , tiêu chảy ³ , đầy hơi ³
	Không phổ biến	Chứng khó tiêu ³ ; trào ngược dạ dày thực quản ³ , buồn nôn ³ , khô miệng ⁴ ; viêm dạ dày ⁴
	Hiếm	Viêm tụy ²
	Không biết	Tiêu chảy ² , viêm tụy ⁵ ; táo bón ⁵
Các rối loạn gan mật	Hiếm	Tăng Transaminases gan ²
	Rất hiếm	Vàng da ² , viêm gan ²
	Không biết	Viêm gan ⁵ , sỏi túi mật ⁵ , viêm túi mật ⁵

101 - 102 - 103 - 104

Hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Các rối loạn da và mô dưới da	Không phổ biến	Ngứa ^{2,4} , phát ban ^{2,4} , nổi mề đay ^{2,4}
	Không biết	Hội chứng Stevens Johnson ² , ban đỏ đa dạng ⁵
Các rối loạn cơ xương và mô liên kết	Phổ biến	Đau cơ ^{2,4}
	Không phổ biến	Đau khớp ³ ; co thắt cơ bắp ³ ; đau cổ ³ , đau lưng ⁴ ; yếu cơ ⁴ ; đau tứ chi ⁴
	Hiếm	Bệnh cơ (bao gồm cả viêm cơ) ² , tiêu cơ vân ² , hội chứng giống lupus, đứt cơ
	Rất hiếm	Đau khớp ²
	Không biết	Bệnh cơ hoại tử qua trung gian miễn dịch ² , Rối loạn gân, đau cơ ⁵ ; bệnh cơ/ tiêu cơ vân ⁵
Các rối loạn thận và tiết niệu	Rất hiếm	Tiểu ra máu ²
Các rối loạn hệ sinh sản và vú	Rất hiếm	Xơ gan ²
Ảnh hưởng đến kết quả xét nghiệm	Phổ biến	Men gan ALT và / hoặc AST ⁴
	Không phổ biến	Tăng ALT và/ hoặc AST ³ ; CPK (creatin phosphor kinase) máu tăng ³ ; tăng gamma-glutamyltransferase ³ ; xét nghiệm chức năng gan bất thường ³
Các rối loạn chung và tại chỗ dùng thuốc	Phổ biến	Suy nhược ² , mệt mỏi ³
	Không phổ biến	Đau ngực ³ , đau ³ , suy nhược ⁴ ; phù nề, ngoại vi ⁴
	Không biết	Phù ² , suy nhược ⁵

¹ 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, tăng triglyceride, tiền sử tăng huyết áp) - đối với rosuvastatin.

² Hồ sơ phản ứng có hại đối với rosuvastatin dựa trên dữ liệu từ các nghiên cứu lâm sàng và kinh nghiệm trong quá trình lưu hành mở rộng.

³ Ezetimibe trong đơn trị liệu. Phản ứng có hại đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân được điều trị bằng ezetimibe (N = 2396) và với tỷ lệ mắc cao hơn giả dược (N = 1159).

⁴ Ezetimibe dùng đồng thời với một statin. Phản ứng có hại đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân dùng ezetimibe phối hợp với statin (N = 11308) và với tỷ lệ mắc cao hơn statin dùng riêng lẻ (N = 9361).

⁵ Phản ứng có hại bổ sung của ezetimibe, được báo cáo dựa trên kinh nghiệm trong quá trình lưu hành (có hoặc không có statin).

Cũng như các thuốc ức chế men khử HMG-CoA khác, tỷ lệ phản ứng có hại của thuốc có xu hướng phụ thuộc vào liều.

Tác động trên thận: Protein niệu, được phát hiện bằng xét nghiệm que thăm dò và chủ yếu ở ống thận, đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân được điều trị bằng rosuvastatin. Sự thay đổi protein niệu từ không có hoặc theo dõi đến ++ trở lên đã được nhìn thấy ở <1% bệnh nhân tại một thời điểm trong khi điều trị với 10 và 20 mg, và trong khoảng 3% bệnh nhân được điều trị với 40 mg. Lượng protein niệu tăng nhẹ từ không có hoặc dấu vết đến + đã được ghi nhận ở liều 20 mg. Trong hầu hết các trường hợp, protein niệu giảm hoặc biến mất một cách tự nhiên khi tiếp tục điều trị và không phải là dấu hiệu báo trước của bệnh thận cấp tính hay tiến triển.

Tiểu máu đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân được điều trị bằng rosuvastatin và dữ liệu thử nghiệm lâm sàng cho thấy tần số xuất hiện thấp.

Tác động trên hệ cơ xương: Tác động lên cơ xương, ví dụ: Đau cơ, bệnh cơ (bao gồm cả viêm cơ) và hiếm khi so trường hợp tiêu cơ vân và không có suy thận cấp đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị bằng rosuvastatin với tất cả các liều và đặc biệt với liều > 20mg.

Tăng nồng độ CK theo liều dùng được quan sát thấy ở bệnh nhân dùng rosuvastatin, phần lớn các trường hợp nhẹ, không có triệu chứng và thoáng qua. Nếu nồng độ CK tăng (> 5xULN) nên ngưng điều trị.

Tác động trên gan: Cũng như các thuốc ức chế men khử HMG-CoA khác, tăng transaminase trên liều đã được ghi nhận ở một số ít bệnh nhân dùng rosuvastatin; phần lớn các trường hợp là nhẹ, không có triệu chứng và thoáng qua.

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

Các tác dụng phụ sau đây đã được báo cáo với một số statin:

Rối loạn chức năng tình dục.

Các trường hợp đặc biệt của bệnh phổi kẽ, đặc biệt là trong thời gian điều trị dài hạn.

Bệnh nhân trẻ em

Sự an toàn và hiệu quả của APITOR- Ez ở trẻ em dưới 18 tuổi chưa được nghiên cứu.

Rosuvastatin: Tăng creatin kinase (> 10 lần giới hạn trên mức bình thường) và các triệu chứng cơ sau khi vận động hoặc tăng hoạt động thể chất được quan sát thường xuyên hơn trong một thử nghiệm lâm sàng 52 tuần ở trẻ em và thanh thiếu niên so với người lớn.

Ezetimibe: Trong một nghiên cứu liên quan đến bệnh nhi (6 đến 10 tuổi), bệnh nhân mắc chứng tăng cholesterol máu dị hợp tử gia đình hoặc không gia đình (n = 138), mức tăng ALT và / hoặc AST (≥ 3 giới hạn trên mức bình thường) được ghi nhận liên tiếp ở 1,1% (1 bệnh nhân) trong số các bệnh nhân ezetimibe so với 0% ở nhóm giả dược. Creatin kinase không tăng quá cao (≥ 10 lần giới hạn trên mức bình thường). Không có trường hợp bệnh cơ được ghi nhận.

Báo cáo các phản ứng có hại: Hãy báo cho bác sĩ, dược sĩ nếu người dùng thuốc nhận thấy bất kỳ tác dụng phụ nào, kể cả các tác dụng chưa được liệt kê, hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (báo cáo ADR online tại địa chỉ <http://baocaoadr.vn>).

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Trong trường hợp quá liều, các biện pháp điều trị hỗ trợ và điều trị triệu chứng nên được sử dụng.

Ezetimibe

Trong các nghiên cứu lâm sàng, sử dụng ezetimibe, 50mg/ ngày sử dụng trong 14 ngày cho 15 đối tượng khỏe mạnh, hoặc 40 mg/ ngày sử dụng trong vòng 56 ngày cho 18 bệnh nhân bị tăng cholesterol máu nguyên phát, thường được dung nạp tốt. Ở động vật, không có độc tính được quan sát sau khi uống một liều 5.000 mg / kg ezetimibe ở chuột và chuột và 3.000mg /kg ở chó.

Rosuvastatin

Cần theo dõi chức năng gan và nồng độ CK. Chạy thận nhân tạo là không đem lại kết quả mong muốn.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: *Thuốc điều trị rối loạn lipid máu.*

Mã ATC: C10BA06

Cơ chế tác dụng:

Cholesterol huyết tương được tạo thành từ hấp thu từ ruột và tổng hợp nội sinh. APITOR- Ez chứa ezetimibe và rosuvastatin, hai thành phần làm giảm lipid và cơ chế tác dụng bổ sung. APITOR- Ez làm giảm cholesterol toàn phần, LDL- cholesterol (LDL – C), apolipoprotein B (Apo B), triglycerid (TG) và cholesterol lipoprotein mật độ thấp (non HDL- C) và làm tăng HDL- C thông qua ức chế kép sự hấp thu và tổng hợp cholesterol.

Ezetimibe

- Ezetimibe ức chế hấp thu cholesterol từ ruột, ezetimibe có tác dụng khi dùng đường uống và có cơ chế tác dụng khác với những thuốc giảm cholesterol của các nhóm khác (như các statin, các thuốc ức chế tiết acid mật [resin], các dẫn xuất acid fibric, và các stanol có nguồn gốc thực vật).

- Phân tử đích của ezetimibe là phân tử vận chuyển sterol, Niemann- Pick C1-Like 1 (NPC1L1), chịu trách nhiệm hấp thu cholesterol và phytosterol từ ruột.

- Ezetimibe khu trú tại bờ bàn chải thành ruột non và ức chế hấp thu cholesterol , dẫn đến giảm vận chuyển cholesterol từ ruột vào gan; các statin làm giảm tổng hợp cholesterol ở gan và hai cơ chế riêng biệt này bổ sung cho nhau cùng làm giảm cholesterol.

- Trong một nghiên cứu lâm sàng kéo dài 2 tuần trên 18 bệnh nhân tăng cholesterol máu, ezetimibe ức chế hấp thu cholesterol ở ruột khoảng 54% so với placebo.

- Một loạt nghiên cứu tiền lâm sàng đã được tiến hành để xác định sự ức chế hấp thu cholesterol chọn lọc của ezetimibe. Ezetimibe ức chế hấp thu [¹⁴ C]- cholesterol mà không ảnh hưởng tới hấp thu triglycerid, các acid béo, acid mật, progesteron, ethinyl estradiol, hoặc các vitamin A và D tan trong dầu.

Rosuvastatin

-Rosuvastatin là chất ức chế chọn lọc và cạnh tranh HMG-CoA reductase, enzym giới hạn tỷ lệ chuyển đổi 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A thành mevalonat, tiền chất của cholesterol. Vị trí tác dụng chính của rosuvastatin là gan, cơ quan đích để giảm cholesterol.

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

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

Bảng 2: Đáp ứng liều ở bệnh nhân tăng cholesterol máu nguyên phát (loại IIa và IIb) (thay đổi phần trăm trung bình điều chỉnh từ đường cơ sở)

Liều	N	LDL- C	Total-C	HDL- C	TG	Không HDL- C	ApoB	ApoA- I
Giả được	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Hiệu quả 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 được duy trì sau đó.

DẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Không có tương tác dược động học đáng kể giữa rosuvastatin và ezetimibe trong chế phẩm này.

Giá trị trung bình của AUC và C_{max} đối với tổng số ezetimibe và rosuvastatin không khác nhau giữa các đơn trị liệu và đồng thời sử dụng rosuvastatin và ezetimibe.

Hấp thu:

Ezetimibe

Sau khi uống, ezetimibe được hấp thu nhanh chóng và liên hợp mạnh thành chất có tác dụng dược học phenolic glucuronid (ezetimibe-glucuronid). Nồng độ huyết tương tối đa trung bình (C_{max}) xuất hiện khoảng 1 đến 2 giờ đối với ezetimibe-glucuronid và 4 đến 12 giờ đối với ezetimibe. Không thể xác định sinh khả dụng tuyệt đối của ezetimibe vì hợp chất này hầu như không tan trong môi trường nước thích hợp để tiêm.

Dùng thức ăn (bữa ăn nhiều chất béo hoặc không béo) không ảnh hưởng đến sinh khả dụng đường uống của ezetimibe khi dùng dưới dạng viên nén 10 mg ezetimibe. Ezetimibe có thể được dùng có hoặc không có thức ăn.

Rosuvastatin

Nồng độ rosuvastatin tối đa đạt được khoảng 5 giờ sau khi uống. Sinh khả dụng tuyệt đối là khoảng 20%.

Phân bố:

Ezetimibe

Ezetimibe và ezetimibe- glucuronid tương ứng liên kết 99,7% và 88 đến 92% với protein huyết tương của người.

Rosuvastatin

Rosuvastatin được gan hấp thu nhanh chóng, là nơi chủ yếu của tổng hợp cholesterol và thanh thải LDL-C. Thể tích phân phối của rosuvastatin là khoảng 134 L. Khoảng 90% rosuvastatin liên kết với protein huyết tương, chủ yếu là albumin.

Chuyển hóa:

Ezetimibe

Ezetimibe được chuyển hóa chủ yếu ở ruột non và gan thông qua liên hợp glucuronid (phản ứng pha II) với sau đó bài tiết qua mật. Chuyển hóa oxy hóa tối thiểu (một phản ứng pha I) ở tất cả các loài nghiên cứu. Ezetimibe và ezetimibe-glucuronid là thành phần chuyển hóa chính của thuốc xác định được trong huyết tương, chiếm tương ứng khoảng 10 đến 20% và 80 đến 90% tổng số thuốc trong huyết tương. Cả ezetimibe và ezetimibe-glucuronid đều bị loại khỏi huyết tương chậm với bằng chứng tái tuần hoàn gan-ruột đáng kể. Thời gian bán hủy của ezetimibe và ezetimibe-glucuronid là khoảng 22 giờ.

Rosuvastatin

Rosuvastatin trải qua quá trình chuyển hóa hạn chế (khoảng 10%). Các nghiên cứu chuyển hóa in vitro sử dụng tế bào gan người cho thấy rosuvastatin là chất nền kém cho chuyển hóa dựa trên cytochrom P450. CYP2C9 là isoenzyme chính liên quan, với 2C19, 3A4 và 2D6 ở mức độ thấp hơn. Các chất chuyển hóa chính được xác định là các chất chuyển hóa N-desmethyl và lacton. Chất chuyển hóa N-desmethyl hoạt động ít hơn khoảng 50% so với rosuvastatin trong khi dạng lacton được coi là không hoạt động lâm sàng. Rosuvastatin chiếm hơn 90% hoạt tính ức chế men khử HMG-CoA tuần hoàn.

Thải trừ:

Ezetimibe

Sau khi dùng ¹⁴C-ezetimibe (20mg) đường uống cho người, ezetimibe toàn phần chiếm khoảng 93% tổng liều có đánh dấu phóng xạ trong huyết tương. Khoảng 78% và 11% liều có đánh dấu phóng xạ đã dùng được tìm thấy theo thứ tự trong phân và trong nước tiểu trong thời gian 10 ngày. Sau 48 giờ, không có mức liều có đánh dấu phóng xạ nào được phát hiện trong huyết tương.

Rosuvastatin

Khoảng 90% liều rosuvastatin được bài tiết dưới dạng không đổi trong phân (bao gồm hoạt chất được hấp thụ và không hấp thụ) 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 hủy 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 hình học là khoảng 50 lít / giờ (hệ số biến thiên 21,7%). Cũng như các chất ức chế men khử HMG-CoA khác, sự hấp thụ của rosuvastatin ở gan liên quan đến chất vận chuyển màng OATP-C. Vận chuyển này rất quan trọng trong việc loại bỏ rosuvastatin ở gan.

Tuyến tính: Tiếp xúc toàn thân của rosuvastatin tăng tỷ lệ thuận với liều. Không có thay đổi trong các thông số dược động học sau nhiều liều hàng ngày.

Bệnh nhân đặc biệt:

- Suy gan

Ezetimibe

Sau một liều ezetimibe 10 mg duy nhất, AUC trung bình cho tổng số ezetimibe đã tăng khoảng 1,7 lần ở những bệnh nhân bị suy gan nhẹ (Child Pugh đạt 5 hoặc 6), so với các đối tượng khỏe mạnh. Trong một nghiên cứu kéo dài 14 ngày, nhiều liều (10 mg mỗi ngày) ở bệnh nhân suy gan trung bình (Child Pugh điểm 7 đến 9), AUC trung bình cho tổng số ezetimibe đã tăng khoảng 4 lần vào ngày 1 và ngày 14 so với ngày 1 đối tượng khỏe mạnh. Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan nhẹ. Do những tác động chưa biết của việc tăng phơi nhiễm với ezetimibe ở bệnh nhân suy gan trung bình hoặc nặng (điểm Child-Pugh > 9), ezetimibe không được khuyến cáo ở những bệnh nhân này.

Rosuvastatin

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

- Suy thận

Ezetimibe

Sau một liều ezetimibe 10 mg duy nhất ở bệnh nhân mắc bệnh thận nặng (n = 8; CrCl trung bình 30 ml/ phút/ 1,73m²), AUC trung bình cho tổng số ezetimibe đã tăng khoảng 1,5 lần, so với các đối tượng khỏe mạnh (n = 9). Kết quả này không được coi là có ý nghĩa lâm sàng. Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận.

Một bệnh nhân khác trong nghiên cứu này (sau ghép thận và dùng nhiều thuốc, kể cả ciclosporin) có nồng độ toàn thân của ezetimibe toàn phần cao gấp 12 lần.

Rosuvastatin

Trong một nghiên cứu ở những đối tượng có mức độ suy thận khác nhau, bệnh thận nhẹ đến trung bình không ảnh hưởng đến nồng độ rosuvastatin trong huyết tương hoặc chất chuyển hóa N-desmethyl. Đối tượng bị suy yếu nghiêm trọng (CrCl <30 ml / phút) có nồng độ trong huyết tương tăng gấp 3 lần và tăng gấp 9 lần nồng độ chất chuyển hóa N-desmethyl so với những người tình nguyện khỏe mạnh. Nồng độ rosuvastatin trong huyết tương ở trạng thái ổn định ở những người trải qua chạy thận nhân tạo cao hơn khoảng 50% so với những người tình nguyện khỏe mạnh.

- Tuổi và giới tính

Ezetimibe

Nồng độ trong huyết tương của ezetimibe toàn phần ở người cao tuổi (65 tuổi) cao hơn khoảng 2 lần so với người trẻ (18 đến 45 tuổi). Dữ liệu an toàn và giảm LDL-C có thể so sánh giữa người già và người trẻ được điều trị bằng ezetimibe. Do đó, không cần điều chỉnh liều ở người cao tuổi.

Nồng độ trong huyết tương của tổng số ezetimibe cao hơn một chút (khoảng 20%) ở phụ nữ so với nam giới. Mức giảm LDL-C và dữ liệu an toàn là tương đương giữa nam và nữ được điều trị bằng ezetimibe. Do đó, không cần điều chỉnh liều dựa trên cơ sở giới tính.

Rosuvastatin

Không có ảnh hưởng lâm sàng của tuổi tác hoặc giới tính đối với dược động học của rosuvastatin ở người lớn.

- Bệnh nhân trẻ em

Ezetimibe

Dược động học của ezetimibe tương tự nhau giữa trẻ em ≥ 6 tuổi và người lớn. Dữ liệu dược động học trong dân số nhi <6 tuổi không có sẵn. Kinh nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân nhi và thanh thiếu niên bao gồm bệnh nhân mắc HoFH, HeFH hoặc sitosterol.

Rosuvastatin

Hai nghiên cứu dược động học với rosuvastatin (được dùng dưới dạng viên nén) ở bệnh nhân nhi mắc chứng tăng cholesterol máu đồng hợp tử gia đình 10-17 hoặc 6-17 tuổi (tổng số 214 bệnh nhân) đã chứng minh rằng phơi nhiễm ở bệnh nhân nhi dường như tương đương hoặc thấp hơn ở bệnh nhân trưởng thành. Phơi nhiễm Rosuvastatin có thể dự đoán được về liều lượng và thời gian trong khoảng thời gian 2 năm.

- Đa hình di truyền

Rosuvastatin

Việc loại bỏ các chất ức chế men khử HMG-CoA, bao gồm cả rosuvastatin, liên quan đến các protein vận chuyển OATP1B1 và BCRP. Ở những bệnh nhân bị đa hình di truyền SLCO1B1 (OATP1B1) và / hoặc ABCG2 (BCRP) có nguy cơ tăng phơi nhiễm rosuvastatin. Các đa hình riêng lẻ của SLCO1B1 c.521CC và ABCG2 c.421AA có liên quan đến phơi nhiễm rosuvastatin (AUC) cao hơn so với các kiểu gen SLCO1B1 c.521TT hoặc ABCG2 c.421CC. Kiểu gen cụ thể này không được thiết lập trong thực hành lâm sàng, nhưng đối với những bệnh nhân được biết là có các loại đa hình này, nên sử dụng liều rosuvastatin hàng ngày thấp hơn.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

- Hộp 3 vi, vi 10 viên, tờ hướng dẫn sử dụng
- Hộp 10 vi, vi 10 viên, tờ hướng dẫn sử dụng.

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

Điều kiện bảo quản: Bảo quản nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30°C. Để thuốc ra khỏi tầm nhìn và tầm tay của trẻ em.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS

CƠ SỞ SẢN XUẤT

Công ty Cổ phần Dược APIMED

- Địa chỉ trụ sở: 263/9 Lý Thường Kiệt, Phường 15, Quận 11, thành phố Hồ Chí Minh.
- Địa chỉ nhà máy: Đường N1, cụm công nghiệp Phú Thạnh - Vĩnh Thanh, xã Vĩnh Thanh, huyện Nhơn Trạch, tỉnh Đồng Nai.