

MẪU TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC (MẶT TRƯỚC)

1. TÊN THUỐC:

Rx

HAIROVAS 20

2. CÁC DẤU HIỆU LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO KHIDÙNG THUỐC:

ĐỂ XA TẮM TAY TRẒ EM

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHIDÙNG

THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN THUỐC

3. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC: Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần hoạt chất:

Rosuvastatin (dưới dạng Rosuvastatin calcium)..... 20 mg

Thành phần tá dược: Lactose, Cellulose vi tinh thể, Calci phosphat dibasic, Natri croscarmellose, Tinh bột tiểu gelatin hóa, Magnesi stearat, Talc, HPMC 15 cps, Polyethylen glycol 6000, Titan dioxide, Ponceau 4R lake..... vừa đủ 1 viên

4. DẠNG BẢO CHẾ: Viên nén bao phim, màu hồng, hình tròn, đường kính 9 mm, cạnh và thành viên lạnh lặn.

5. CHỈ ĐỊNH:

Điều trị tăng cholesterol máu:

Người lớn, trẻ vị thành niên và trẻ em trên 6 tuổi bị tăng cholesterol máu nguyên phát (loại IIa kể cả tăng cholesterol máu gia đình kiểu dị hợp tử) hoặc rối loạn lipid máu hỗn hợp (loại IIb); là một liệu pháp bổ sung cho chế độ ăn kiêng khi bệnh nhân không đáp ứng đầy đủ với chế độ ăn kiêng và các liệu pháp không dùng thuốc khác (như tập thể dục, giảm cân).

Người lớn, thanh thiếu niên và trẻ em trên 6 tuổi có tăng cholesterol máu gia đình kiểu đồng hợp tử: dùng hỗ trợ cho chế độ ăn kiêng và các biện pháp điều trị giảm lipid khác (như ly trích LDL máu) hoặc nếu các phương pháp điều trị này không thích hợp.

Phòng ngừa biến cố Tim mạch:

Phòng ngừa các biến cố tim mạch ở bệnh nhân ước tính có nguy cơ cao đối với biến cố tim mạch đầu tiên: như một liệu pháp bổ sung để điều chỉnh các yếu tố nguy cơ khác.

6. CÁCH DÙNG VÀ LIỀU DÙNG:

Cách dùng:

Trước khi bắt đầu điều trị, bệnh nhân phải theo chế độ ăn kiêng chuẩn giảm cholesterol và tiếp tục duy trì chế độ này trong suốt thời gian điều trị. Điều chỉnh liều cho bệnh nhân theo mục tiêu điều trị và đáp ứng của bệnh nhân.

Hairovas 20 có thể dùng bất cứ lúc nào trong ngày, trong hoặc xa bữa ăn.

Liều dùng:

Điều trị tăng cholesterol máu:

Liều khởi đầu khuyến cáo là 5 mg hoặc 10 mg, uống 1 lần/ngày. Nếu cần có thể tăng liều lên 20 mg sau 4 tuần. Việc tăng liều lên 40 mg chỉ nên sử dụng cho các bệnh nhân tăng cholesterol máu nặng có nguy cơ cao về bệnh tim mạch (đặc biệt là các bệnh nhân tăng cholesterol máu gia đình) mà không đạt được mục tiêu điều trị ở liều 20 mg và các bệnh nhân này cần phải được theo dõi thường xuyên.

Phòng ngừa các biến cố tim mạch:

Trong nghiên cứu giảm nguy cơ tim mạch, liều dùng là 20 mg/ngày.

Trẻ em:

Việc sử dụng ở trẻ em chỉ nên được thực hiện bởi các nhân viên y tế.

Trẻ em và thanh thiếu niên từ 6 đến 17 tuổi:

Tăng cholesterol máu gia đình dị hợp tử:

Trẻ em và thanh thiếu niên tăng cholesterol máu gia đình dị hợp tử, liều khởi đầu thông thường là 5 mg/ngày.

+ Trẻ em từ 6 đến 9 tuổi có tăng cholesterol máu gia đình dị hợp tử, liều dùng thông thường là 5-10 mg/lần/ngày. An toàn và hiệu quả của các liều lớn hơn 10 mg chưa được nghiên cứu trong nhóm này.

+ Trẻ em từ 10 đến 17 tuổi có tăng cholesterol máu gia đình dị hợp tử, liều dùng thông thường là 5-20 mg/lần/ngày. An toàn và hiệu quả của liều cao hơn 20 mg chưa được nghiên cứu trong nhóm này.

Tăng cholesterol máu gia đình đồng hợp tử:

Trẻ em từ 6 đến 17 tuổi có tăng cholesterol máu gia đình đồng hợp tử, liều tối đa được khuyến cáo là 20 mg x 1 lần/ngày.

Nên bắt đầu liều từ 5 đến 10 mg mỗi ngày tùy theo tuổi, cân nặng và tình trạng sử dụng statin trước. Liều tối đa 20 mg x 1 lần/ngày sử dụng theo đáp ứng và khả năng dung nạp của từng bệnh nhân nhi theo khuyến cáo của trẻ em. Có ít kinh nghiệm với các liều khác 20 mg trong nhóm này.

Trẻ em dưới 6 tuổi

Tính an toàn và hiệu quả của việc sử dụng ở trẻ em dưới 6 tuổi chưa được nghiên cứu.

Vì thế, Hairovas 20 không được khuyến cáo dùng cho trẻ em dưới 6 tuổi

Người cao tuổi:

Liều khởi đầu là 5 mg ở bệnh nhân > 70 tuổi. Không có sự điều chỉnh liều khác là cần thiết liên quan đến tuổi tác.

Bệnh nhân suy thận:

Không cần điều chỉnh liều ở các bệnh nhân suy thận từ nhẹ đến vừa.

Chống chỉ định dùng Hairovas 20 cho bệnh nhân suy thận nặng.

Bệnh nhân suy gan:

Mức độ tiếp xúc rosuvastatin tính theo nồng độ và thời gian không tăng ở những bệnh nhân có điểm số Child-Pugh ≤ 7 . Tuy nhiên mức độ tiếp xúc với thuốc tăng lên đã được ghi nhận ở những bệnh nhân có điểm số Child-Pugh 8 và 9 (xem Dược động học). Ở những bệnh nhân này nên xem xét đến việc đánh giá chức năng thận. Chưa có kinh nghiệm trên các bệnh nhân có điểm số Child-Pugh trên 9.

Chủng tộc:

Tăng mức độ tiếp xúc với thuốc tính theo nồng độ và thời gian đã được thấy ở bệnh nhân châu Á. Liều khởi đầu khuyến cáo là 5 mg cho bệnh nhân gốc Châu Á. Liều 40 mg là chống chỉ định ở những bệnh nhân này.

7. CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

- Bệnh nhân quá mẫn với rosuvastatin hoặc bất kỳ tá dược nào của thuốc.

- Bệnh nhân mắc bệnh gan hoạt tính kể cả tăng transaminase huyết thanh kéo dài và không có nguyên nhân, và khi nồng độ transaminase huyết thanh tăng hơn 3 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN).

- Bệnh nhân suy thận nặng (Độ thanh thải creatinine < 30 ml/phút).

- Bệnh nhân có bệnh lý về cơ.

- Bệnh nhân đang dùng cyclosporin.

- Phụ nữ có thai và cho con bú, phụ nữ có thể có thai mà không dùng các biện pháp tránh thai thích hợp.

8. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHIDÙNG THUỐC:

Các tình trạng cần thận trọng khi dùng thuốc

Ảnh hưởng trên thận

Protein niệu, được phát hiện bằng que thử và có nguồn gốc chính từ ống thận, đã được ghi nhận ở những bệnh nhân điều trị bằng Rosuvastatin liều cao, đặc biệt ở liều 40 mg. Phần lớn tình trạng này thoáng qua hoặc thỉnh thoảng xảy ra. Protein niệu không phải là dấu hiệu báo trước của tình trạng bệnh thận cấp hoặc tiến triển (xem tác dụng ngoại ý). Cần đánh giá chức năng thận trong thời gian theo dõi các bệnh nhân đã được điều trị liều 40 mg.

Ảnh hưởng trên cơ xương

Giống như các chất ức chế men HMG-CoA reductase khác, các tác động trên cơ xương như gây ra đau cơ và bệnh cơ, không có biến chứng và rất hiếm trường hợp liều cơ vận mà đôi khi có liên quan đến sự tổn thương chức năng thận đã được ghi nhận ở những bệnh nhân được điều trị bằng Rosuvastatin.

Đo nồng độ Creatine Kinase (CK)

Không nên đo nồng độ 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 (> 5 x ULN) 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 x ULN thì không nên bắt đầu điều trị bằng Rosuvastatin.

Thuốc khi điều trị

Giống như các chất ức chế men HMG-CoA reductase khác, cần thận trọng khi dùng Rosuvastatin ở bệnh nhân có các yếu tố có thể dẫn đến tiêu cơ vân như:

- Suy thận.
- Nhuợc giấp.
- Tiền sử bản thân hoặc gia đình có bệnh di truyền về cơ.
- Tiền sử gây độc tính trên cơ do các chất ức chế men HMG-CoA reductase khác hoặc fibrat.
- Nghiện rượu
- Trên 70 tuổi
- Các tình trạng có thể gây ra tăng nồng độ thuốc trong huyết tương.

Ở những bệnh nhân này nên cân nhắc giữa nguy cơ và lợi ích của việc điều trị và phải theo dõi lâm sàng. Nếu nồng độ CK tăng cao đáng kể so với trước khi điều trị (> 5 x ULN) thì không nên bắt đầu điều trị bằng Rosuvastatin.

Trọng khi điều trị

Nên yêu cầu bệnh nhân báo cáo ngay các hiện tượng đau cơ, yếu cơ hoặc chuột rút không giải thích được, đặc biệt nếu có kèm một mối hoặc sốt. Nếu nồng độ CK ở những bệnh nhân này. Nên ngưng dùng Rosuvastatin nếu nồng độ CK tăng cao đáng kể (> 5 x ULN) hoặc các triệu chứng về cơ trầm trọng và gây khó chịu hằng ngày (ngay cả khi nồng độ CK \leq 5 x ULN). Nếu các triệu chứng này không còn nữa và nồng độ CK trở lại mức bình thường nên xem xét đến việc dùng lại Rosuvastatin hoặc dùng một chất ức chế men HMG-CoA reductase khác ở liều thấp nhất và theo dõi chặt chẽ. Việc theo dõi định kỳ nồng độ CK ở các bệnh nhân không có triệu chứng không đảm bảo phát hiện bệnh cơ.

Trong các thử nghiệm lâm sàng, không ghi nhận thấy sự gia tăng ảnh hưởng trên cơ ở một số bệnh nhân dùng Rosuvastatin và các thuốc khác dùng đồng thời. Tuy nhiên, tỷ lệ mắc bệnh viêm cơ và bệnh cơ gia tăng đã được thấy ở bệnh nhân dùng các chất ức chế men HMG-CoA reductase khác đồng thời với các dẫn xuất của acid fibrat kể cả gemfibrozil, cyclosporin, acid nicotinic, thuốc kháng nấm nhóm azole, các chất ức chế men protease và kháng sinh nhóm macrolide. Gemfibrozil làm tăng nguy cơ bệnh cơ khi dùng đồng thời với các chất ức chế men HMG-CoA reductase. Do vậy, sự phối hợp giữa Hairovas 20 và gemfibrozil không được khuyến cáo. Việc sử dụng kết hợp Rosuvastatin với fibrat hoặc niacin để đạt được sự thay đổi hơn nữa nồng độ lipid nên được cân nhắc kỹ giữa lợi ích và nguy cơ có thể xảy ra do những kết hợp này.

Không nên dùng Rosuvastatin cho bệnh nhân có tình trạng nghiêm trọng cấp tính, nghi ngờ do bệnh cơ hoặc có thể dẫn đến suy thận thứ phát do tiêu cơ vân (như nhiễm khuẩn huyết, tụt huyết áp, đau đầu, chấn thương, rối loạn điện giải, nội tiết và chuyển hóa hoặc có giết không kiểm soát được).

Ảnh hưởng trên gan

Giống như các chất ức chế men HMG-CoA reductase khác, cần thận trọng khi dùng Rosuvastatin ở bệnh nhân nghiện rượu nặng và/hoặc có tiền sử bệnh gan.

Các thử nghiệm chức năng gan được khuyến cáo thực hiện trước khi điều trị và 3 tháng sau khi bắt đầu điều trị bằng Rosuvastatin. Nên ngưng hoặc giảm liều Rosuvastatin nếu nồng độ transaminase huyết thanh gấp 3 lần giới hạn trên của mức bình thường.

Ở những bệnh nhân tăng cholesterol máu thứ phát do điều trị tăng tuyến giáp hoặc hội chứng thận hư, thì những bệnh nhân này phải được điều trị trước khi bắt đầu dùng Rosuvastatin.

Chủng tộc:

Các nghiên cứu dược động học cho thấy có sự gia tăng mức độ tiếp xúc với thuốc tính theo nồng độ và thời gian ở bệnh nhân Châu Á so với người da trắng phương Tây.

Chất ức chế protease

Tăng mức độ tiếp xúc toàn thân với rosuvastatin đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân dùng rosuvastatin cùng với các chất ức chế protease khác nhau kết hợp với ritonavir. Cần cân nhắc cả về lợi ích của việc hạ lipid bằng cách sử dụng rosuvastatin ở những bệnh nhân HIV được sử dụng chất ức chế protease và cả khả năng tăng nồng độ rosuvastatin trong huyết tương khi bắt đầu và khi tăng liều rosuvastatin ở bệnh nhân điều trị bằng chất ức chế protease. Việc sử dụng đồng thời với các chất ức chế protease không được khuyến cáo trừ khi liều rosuvastatin được điều chỉnh.

Không dung nạp lactose

Bệnh nhân có các vấn đề về di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt Lactase hoặc giảm hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Bệnh phổi

Các ca đặc biệt của bệnh phổi kẽ đã được báo cáo với một số statins, đặc biệt là khi điều trị kéo dài. Các triệu chứng có thể bao gồm thở dốc, ho không hiệu quả và suy giảm sức khỏe nói chung (mệt mỏi, giảm cân và sốt). Nếu nghi ngờ bệnh nhân có bệnh phổi kẽ tiến triển, nên ngưng dùng statin.

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

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

Phụ nữ có thể mang thai nên sử dụng các biện pháp ngừa thai thích hợp.

Vì cholesterol và các sản phẩm sinh tổng hợp cholesterol khác là cần thiết cho sự phát triển bào thai, nên nguy cơ tiềm tàng do ức chế men HMG-CoA reductase sẽ chiếm ưu thế hơn lợi ích của việc điều trị bằng Rosuvastatin trong suốt thời gian mang thai. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy có những bằng chứng giới hạn về độc tính trên hệ sinh sản. Nếu bệnh nhân có thai trong khi điều trị bằng Rosuvastatin thì nên ngưng thuốc ngay lập tức.

Ở chuột, rosuvastatin bài tiết qua sữa. Không có dữ liệu tương ứng về sự bài tiết qua sữa ở người.

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

Các nghiên cứu để xác định ảnh hưởng của Rosuvastatin trên khả năng lái xe và vận hành máy cưa được thực hiện. Tuy nhiên, dựa trên những đặc tính dược lực thì Rosuvastatin không ảnh hưởng trên các khả năng này. Khi lái xe hoặc vận hành máy nên lưu ý rằng không mải có thể xảy ra trong thời gian điều trị.



MẪU TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC (MẶT SAU)

11. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC:

- Cyclosporin: Dùng đồng thời Rosuvastatin với cyclosporin, các giá trị AUC của rosuvastatin cao hơn trung bình gấp 7 lần so với trị số này ở người tình nguyện khoẻ mạnh. Dùng đồng thời Rosuvastatin và cyclosporin không ảnh hưởng đến nồng độ cyclosporin trong huyết tương.

- Chất ức chế protein vận chuyển: Rosuvastatin là chất nền cho một số protein vận chuyển nhất định, bao gồm chất vận chuyển hấp thụ gan OATP1B1 và chất vận chuyển chất thải BCRP. Phối hợp Rosuvastatin với các sản phẩm thuốc là chất ức chế các protein vận chuyển này có thể làm tăng nồng độ rosuvastatin trong huyết tương và tăng nguy cơ bệnh cơ.

- Chất ức chế protease: Mặc dù cơ chế tương tác chính xác chưa được biết, nhưng sử dụng chất ức chế protease đồng thời làm tăng sự tiếp xúc với rosuvastatin. Ví dụ, trong một nghiên cứu về được động học, dùng phối hợp rosuvastatin 10 mg và một chất kết hợp của hai chất ức chế protease (300 mg atazanavir/100 mg ritonavir) ở những người tình nguyện khoẻ mạnh với sự gia tăng gấp ba lần và tăng gấp bảy lần so với AUC và Cmax của Rosuvastatin tương ứng. Việc sử dụng đồng thời rosuvastatin và một số chất kết hợp các chất ức chế protease có thể được xem xét sau khi xem xét cẩn thận điều chỉnh liều rosuvastatin dựa trên sự gia tăng dự kiến với sự tiếp xúc cùng rosuvastatin.

- Các chất đối kháng Vitamin K: Giống như các chất ức chế men HMG-CoA reductase khác, khi bắt đầu điều trị hoặc tăng liều Rosuvastatin ở bệnh nhân điều trị đồng thời với các chất đối kháng vitamin K (như warfarin) có thể làm tăng trị số INR. Ngưng dùng hoặc giảm liều Rosuvastatin có thể làm giảm INR. Trong những trường hợp như vậy, nên theo dõi trị số INR.

- Gemfibrozil: Giống như các chất ức chế men HMG-CoA reductase khác, dùng đồng thời Rosuvastatin với gemfibrozil làm tăng gấp 2 lần các chỉ số Cmax và AUC của rosuvastatin (xem Cảnh báo và Thận trọng lúc dùng).

- Thuốc kháng acid: Dùng Rosuvastatin đồng thời với hỗn dịch thuốc kháng acid chứa nhôm và magesi hydroxyd làm giảm khoảng 50% nồng độ rosuvastatin trong huyết tương. Khi uống thuốc kháng acid cách 2 giờ sau khi dùng Rosuvastatin thì nồng độ rosuvastatin trong huyết tương sẽ giảm ít hơn. Mỗi tương quan về mặt lâm sàng của tương tác này vẫn chưa rõ.

- Erythromycin: dùng đồng thời Hainros 20 với erythromycin làm giảm 20% AUC (0-1) và 30% Cmax của rosuvastatin. Tương tác này có thể là do erythromycin làm tăng nhu động ruột.

- Thuốc viên uống ngừa thai: Liệu pháp thay thế hormon (HRT): dùng đồng thời Hainros 20 với thuốc viên uống ngừa thai làm tăng 26% AUC của ethinyl estradiol và 34% AUC của norgestrel. Nên lưu ý đến mức tăng nồng độ các chất này trong huyết tương khi chọn thuốc uống ngừa thai. Chưa có dữ liệu được động học trên những bệnh nhân dùng đồng thời Rosuvastatin và HRT và vì vậy không thể loại trừ khả năng có tác động tương tự. Tuy nhiên, sự kết hợp đã được sử dụng rộng rãi ở phụ nữ trong các thử nghiệm lâm sàng và đã được dùng nạp tới.

- Các thuốc khác:

Dựa trên các dữ liệu từ các nghiên cứu về tương tác thuốc chuyên biệt cho thấy không có tương tác đáng kể về mặt lâm sàng khi dùng chung với digoxin hoặc fenofibrate. Gemfibrozil, các fibrat khác và niacin (acid nicotinic) ở các liều làm giảm lipid (≥ 1 g/ngày) làm tăng nguy cơ bệnh cơ khi dùng đồng thời với chất ức chế men HMG-CoA reductase, có thể là vì những chất này gây bệnh lý về cơ khi dùng riêng lẻ (xem Cảnh báo và Thận trọng lúc dùng).

- Men cytochrome P450: kết quả từ thử nghiệm *in vitro* và *in vivo* chúng tỏ rằng rosuvastatin không phải là chất ức chế hoặc cảm ứng men cytochrome P450. Hơn nữa, rosuvastatin là chất nền yếu cho các enzyme này. Không ghi nhận có tương tác đáng kể về mặt lâm sàng giữa rosuvastatin với fluconazole (chất ức chế CYP2C9 và CYP3A4) hoặc ketoconazole (chất ức chế CYP2A6 và CYP3A4). Dùng đồng thời itraconazole (chất ức chế CYP3A4) và rosuvastatin làm tăng 28% AUC của rosuvastatin. Sự tăng này không được xem là có ý nghĩa về mặt lâm sàng. Vì vậy, không có tương tác thuốc do sự chuyển hóa qua trung gian cytochrome P450.

12. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC (ADR)

Các phản ứng ngoại ý được ghi nhận khi dùng Rosuvastatin thường nhẹ và thoáng qua. Trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng, có dưới 4% bệnh nhân điều trị bằng Rosuvastatin rút khỏi nghiên cứu do biến cố ngoại ý.

Tần suất của các phản ứng ngoại ý như sau: thường gặp (> 1/100, < 1/10), ít gặp (> 1/1000, < 1/100), hiếm gặp (> 1/10000, < 1/1000).

Rối loạn hệ miễn dịch: Hiếm gặp: các phản ứng quá mẫn kể cả phù mạch.

Rối loạn hệ thần kinh: Thường gặp: nhức đầu, chóng mặt.

Rối loạn hệ tiêu hoá: Thường gặp: táo bón, buồn nôn, đau bụng.

Rối loạn da và mô dưới da: Ít gặp: ngứa, phát ban và mề đay.

Rối loạn hệ cơ xương, mô liên kết và xương:

Thường gặp: đau cơ. Hiếm gặp: bệnh cơ, tiêu cơ vân.

Các rối loạn tổng quát: Thường gặp: suy nhược.

Giống như các chất ức chế men HMG-CoA reductase khác, tần xuất xảy ra phản ứng ngoại ý có khuynh hướng phụ thuộc liều.

Tác động trên thận: Protein niệu, được phát hiện bằng que thử và có nguồn gốc chính từ ống thận, đã được ghi nhận ở những bệnh nhân điều trị bằng Rosuvastatin. Sự thay đổi lượng protein niệu từ không có hoặc chỉ có vết đến dương tính ++ hoặc cao hơn đã được ghi nhận ở < 1% bệnh nhân khi điều trị bằng 10 mg và 20 mg và khoảng 3% bệnh nhân khi điều trị bằng 40 mg. Lượng protein niệu tăng nhẹ từ không có hoặc có vết đến dương tính + được ghi nhận ở liều 20 mg. Trong hầu hết các trường hợp, protein niệu giảm hoặc tự biến mất khi tiếp tục điều trị và không phải là dấu hiệu báo trước của bệnh thận cấp tính hay tiến triển.

Tác động trên hệ cơ-xương: giống như các chất ức chế men HMG-CoA reductase khác, tác động trên hệ cơ-xương như đau cơ và bệnh cơ không có biến chứng và rất hiếm trường hợp tiêu cơ vân mà đôi khi có liên quan đến sự tổn thương chức năng thận đã được ghi nhận ở những bệnh nhân được điều trị với Rosuvastatin lớn hơn 20mg.

Tăng nồng độ CK theo liều dùng được quan sát thấy ở một số ít bệnh nhân dùng Rosuvastatin; phần lớn các trường hợp là nhẹ, không có triệu chứng và thoáng qua. Nếu nồng độ CK tăng (> 5 x ULN), việc điều trị nên ngưng tạm thời (xem Cảnh báo và Thận trọng lúc dùng).

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

13. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Không có phương pháp điều trị đặc hiệu khi dùng thuốc quá liều. Khi quá liều, bệnh nhân nên được điều trị triệu chứng và áp dụng các biện pháp hỗ trợ khi cần thiết. Nên theo dõi chức năng gan và nồng độ CK. Việc thăm phân máu có thể không có lợi.

14. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm dược lý: Thuốc ức chế men HMG-CoA reductase.

Mã ATC: C10AA07

Cơ chế hoạt động/tác dụng dược lý:

Cơ chế tác động:

Rosuvastatin là một chất ức chế chọn lọc và cạnh tranh trên men HMG-CoA reductase, là men xúc tác quá trình chuyển đổi 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A thành mevalonate, một tiền chất của cholesterol. Vị trí tác động chính của rosuvastatin là gan, cơ quan đích làm giảm cholesterol.

Rosuvastatin làm tăng số lượng thụ thể LDL trên bề mặt tế bào ở gan, do vậy làm tăng hấp thụ và dị hóa LDL và ức chế sự tổng hợp VLDL ở gan, vì vậy làm giảm các thành phần VLDL và LDL.

Tác động dược lực:

Rosuvastatin làm giảm nồng độ LDL-cholesterol, cholesterol toàn phần và triglyceride và làm tăng HDL-cholesterol. Thuốc cũng làm giảm ApoB, non HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG và làm tăng ApoA-I (xem bảng 1). Rosuvastatin cũng làm giảm các tỷ lệ LDL-C/HDL-C, C toàn phần/HDL-C, non HDL-C/HDL-C và ApoB/ApoA-I.

Bảng 1- Đáp ứng theo liều ở bệnh nhân tăng cholesterol máu tiền phát (Loại IIa và IIb) (mức thay đổi trung bình (%) so với trước khi điều trị):

| Liều | Số bệnh nhân | LDL-C | C toàn phần | HDL-C | TG | Non HDL-C | ApoB | ApoA-I |
|----------|--------------|-------|-------------|-------|-----|-----------|------|--------|
| Giả dược | 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 80% bệnh nhân đạt được đáp ứng tối ưu trong 2 tuần. Đáp ứng tối ưu thường đạt được vào khoảng 4 tuần và được duy trì sau đó.

15. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Hấp thu:

Nồng độ đỉnh trong huyết tương của rosuvastatin đạt được khoảng 5 giờ sau khi uống. Sinh khả dụng tuyệt đối khoảng 20%.

Phân bố:

Rosuvastatin phân bố rộng rãi ở gan là nơi chủ yếu tổng hợp cholesterol và thanh thải LDL-C. Thể tích phân bố của rosuvastatin khoảng 134 L. Khoảng 90% rosuvastatin kết hợp với protein huyết tương, chủ yếu là với albumin.

Chuyển hóa:

Rosuvastatin ít bị chuyển hoá (khoảng 10%). Các nghiên cứu *in vitro* và chuyển hoá có sử dụng các tế bào gan của người xác định rằng rosuvastatin là một chất nền yếu cho sự chuyển hoá qua cytochrome P450. CYP2C9 là chất đồng enzyme chính tham gia vào quá trình chuyển hoá, 2C19, 3A4 và 2D8 tham gia ở mức độ thấp hơn. Chất chuyển hoá chính được xác định là N-desmethyl và lactone. Chất chuyển hoá N-desmethyl có hoạt tính yếu hơn khoảng 50% so với rosuvastatin trong khi dạng lactone không có hoạt tính về mặt 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 ở dạng không đổi qua phân (bao gồm hoạt chất được hấp thu và không được hấp thu) và phần còn lại được bài tiết ra nước tiểu. Khoảng 5% được bài tiết ra nước tiểu dưới dạng không đổi. Thời gian bán thải trong huyết tương khoảng 19 giờ. Thời gian bán thải không tăng khi dùng liều cao hơn. Độ thanh thải trong huyết tương trung bình khoảng 50 l/giờ (hệ số biến thiên là 21,7%). Giống như các chất ức chế men HMG-CoA reductase khác, sự đào thải rosuvastatin ra ngoài phụ thuộc vào chức năng thận. Chưa có dữ liệu về sự đào thải rosuvastatin ở bệnh nhân suy thận nặng. Chưa có dữ liệu về sự đào thải rosuvastatin ở bệnh nhân suy thận nặng.

Tính tuyến tính:

Mức độ tiếp xúc của rosuvastatin tỉ lệ theo nồng độ và thời gian tăng tỉ lệ với liều dùng. Không có sự thay đổi nào về các thông số dược động học sau nhiều liều dùng hàng ngày.

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt:

Tuổi tác và giới tính: tác động của tuổi tác hoặc giới tính trên được động học của rosuvastatin thì không đáng kể về mặt lâm sàng.

Chủng tộc: Các nghiên cứu dược động học cho thấy AUC tăng khoảng 2 lần ở người Nhật sống ở Nhật và người Trung Hoa sống ở Singapore so với người da trắng phương Tây. Ảnh hưởng của các yếu tố di truyền và môi trường đối với sự thay đổi này chưa xác định được. Một phân tích dược động học theo quần thể dân cư cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng về dược động học ở các nhóm người da trắng và người da đen.

Suy thận:

Trong nghiên cứu trên người suy thận ở nhiều mức độ khác nhau cho thấy rằng bệnh thận từ nhẹ đến trung bình không ảnh hưởng đến nồng độ rosuvastatin hoặc chất chuyển hoá N-desmethyl trong huyết tương. Bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinine huyết tương < 30 ml/phút) có nồng độ thuốc trong huyết tương tăng cao gấp 3 lần và nồng độ chất chuyển hoá N-desmethyl tăng cao gấp 9 lần so với người tình nguyện khoẻ mạnh. Nồng độ của rosuvastatin trong huyết tương ở trạng thái ổn định ở những bệnh nhân đang thẩm phân máu cao hơn khoảng 50% so với người tình nguyện khoẻ mạnh.

Suy gan:

Trong nghiên cứu trên người tổn thương gan ở nhiều mức độ khác nhau, không có bằng chứng về tăng mức độ tiếp xúc với rosuvastatin tỉ lệ theo nồng độ và thời gian ở những bệnh nhân có điểm số Child-Pugh ≤ 7. Tuy nhiên, các bệnh nhân với điểm số Child-Pugh là 8 và 9 có mức độ tiếp xúc của rosuvastatin tỉ lệ theo nồng độ và thời gian tăng lên tới nhiều gấp 2 lần so với người có điểm số Child-Pugh thấp hơn. Không có kinh nghiệm ở những bệnh nhân với điểm số Child-Pugh > 9.

16. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 02 vỉ x 14 viên nén bao phim.

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

Điều kiện bảo quản: Nơi khô, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: TCCS.

TÊN ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM TRUNG ƯƠNG 2
9 Trần Thánh Tông - Q. Hai Bà Trưng - Hà Nội - Việt Nam

Sản xuất tại:

Lô 27, KCN Quang Minh - Mê Linh - Hà Nội - Việt Nam

ĐƯỢC PHÁT HÀNH SỐ 024.39716291

FAX: 024.35251484

