



CÔNG TY CP DƯỢC PHẨM SAVA (**SaViPharm J.S.C**)
Lô Z.01-02-03a KCN trong KCX Tân Thuận, Q.7, Tp.Hồ Chí Minh
ĐT: (08) 37700142 - 143 - 144 Fax: (08) 37700145

Mẫu hộp

MẪU NHÃN ĐĂNG KÝ

Rosuvastatin SaVi 10

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 22/02/2018



Mẫu vỉ



TP. Hồ Chí Minh, ngày 11 tháng 1 năm 2016
KT. Tổng Giám Đốc
Phó Tổng Giám Đốc (KH-CN)



DS. NGUYỄN HỮU MINH

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC ROSUVASTATIN SaVi 10

Rx Thuốc bán theo đơn

Để xa tầm tay của trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

THÀNH PHẦN

Rosuvastatin calci..... 10,4 mg
tương đương rosuvastatin..... 10 mg
Tá dược vừa đủ..... 1 viên
(Calci hydrophosphat khan, natri starch glycolat, cellulose vi tinh thể 102, crospovidon, lactose monohydrat, magnesi stearat, Opadry AMB pink).

DẠNG BẢO CHẾ: Viên nén bao phim.

DƯỢC LỰC HỌC

Cơ chế tác động:

Rosuvastatin là một chất ức chế chọn lọc và cạnh tranh enzym HMG-CoA reductase, là enzym xúc tác quá trình chuyển đổi 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzym A thành mevalonat, 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 Lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL: Low Density Lipoprotein) trên bề mặt tế bào ở gan, do vậy làm tăng hấp thu và dị hóa LDL và ức chế sự tổng hợp Lipoprotein tỷ trọng rất thấp (VLDL: Very Low Density Lipoprotein) ở gan, vì vậy làm giảm các thành phần VLDL và LDL.

Tác động dược lực:

Rosuvastatin làm giảm nồng độ Low Density Lipoprotein - cholesterol (LDL-C), cholesterol toàn phần và triglycerid và làm tăng High Density Lipoprotein - cholesterol (HDL-C). 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 nguyên 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	Apo B	Apo A-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 trị liệu 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 ưu thường đạt được vào khoảng 4 tuần và được duy trì sau đó.

Hiệu quả lâm sàng:

Rosuvastatin được chứng minh có hiệu quả ở nhóm bệnh nhân người lớn tăng cholesterol máu, có hay không có tăng triglycerid máu, bất kỳ chủng tộc, giới tính hay tuổi tác và ở những nhóm bệnh nhân đặc biệt như đái tháo đường hoặc bệnh nhân tăng cholesterol máu gia đình.

Từ các dữ liệu nghiên cứu pha III, rosuvastatin chứng tỏ có hiệu quả trong điều trị ở hầu hết các bệnh nhân tăng cholesterol máu loại IIa và IIb (LDL-C trung bình trước khi điều trị khoảng 4,8 mmol/l) theo các mục tiêu điều trị của Hội Xơ Vữa Mạch Máu Châu Âu (EAS: European Atherosclerosis Society, 1998); khoảng 80% bệnh nhân được điều trị bằng rosuvastatin 10 mg đã đạt được các mục tiêu điều trị của EAS về nồng độ LDL-C (<3 mmol/l).

Trong một nghiên cứu lớn, 435 bệnh nhân tăng cholesterol máu di truyền gia đình kiểu dị hợp tử đã được cho dùng rosuvastatin từ 20-80 mg theo thiết kế điều chỉnh tăng liều. Người ta nhận thấy là tất cả các liều rosuvastatin đều có tác động có lợi trên các thông số lipid và đạt được các mục tiêu điều trị. Sau khi chỉnh liều hằng ngày 40 mg (12 tuần điều trị), LDL-C giảm 53%, 33% bệnh nhân đạt được các mục tiêu của EAS về nồng độ LDL-C (<3 mmol/l).

Trong một nghiên cứu mở, điều chỉnh liều tăng dần, 42 bệnh nhân tăng cholesterol máu di truyền kiểu đồng hợp tử được đánh giá về đáp ứng điều trị với liều rosuvastatin 20-40 mg. Tất cả bệnh nhân nghiên cứu đều có độ giảm trung bình LDL-C là 22%.

Trong các nghiên cứu lâm sàng với một số lượng bệnh nhân nhất định, rosuvastatin chứng tỏ có hiệu quả phụ trợ trong việc làm giảm triglycerid khi được sử dụng phối hợp với fenofibrat và làm tăng nồng độ HDL-C khi sử dụng phối hợp với niacin.

Rosuvastatin chưa được chứng minh là có thể ngăn chặn các biến chứng có liên quan đến sự bất thường về lipid như bệnh mạch vành vì các nghiên cứu về giảm tỷ lệ tử vong và giảm tỷ lệ bệnh lý khi dùng rosuvastatin đang được thực hiện.

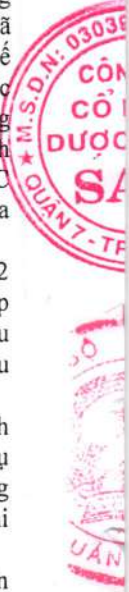
DƯỢC ĐỘNG HỌC

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 lít. Khoảng 90%



8

rosuvastatin kết hợp với protein huyết tương, chủ yếu là với albumin.

Chuyển hóa:

Rosuvastatin ít bị chuyển hóa (khoảng 10%). Các nghiên cứu *in vitro* về chuyển hóa có sử dụng các tế bào gan của người xác định rằng rosuvastatin là một chất nền yếu cho sự chuyển hóa qua cytochrom P450. CYP2C9 là isoenzym chính tham gia vào quá trình chuyển hóa, 2C19, 3A4 và 2D6 tham gia ở mức độ thấp hơn. Chất chuyển hóa chính được xác định là N-desmethyl và lacton. Chất chuyển hóa N-desmethyl có hoạt tính yếu hơn khoảng 50% so với rosuvastatin trong khi dạng lacton 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 lít/giờ (hệ số biến thiên là 21,7%). Giống như các chất ức chế enzym HMG-CoA reductase khác, sự vận chuyển rosuvastatin qua gan cần đến chất vận chuyển qua màng OATP-C. Chất vận chuyển này quan trọng trong việc đào thải rosuvastatin qua gan.

Tính tuyến tính:

Mức độ tiếp xúc của rosuvastatin tính theo nồng độ và thời gian tăng tỉ lệ với liều dùng. Không có sự thay đổi nào về các thông số được 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 không liên quan về mặt lâm sàng.

Chủng tộc:

Các nghiên cứu được động học cho thấy AUC (*Area Under the Curve*) và Cmax tăng khoảng gấp 2 lần ở người châu Á sống ở châu Á so với người da trắng sống ở 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 được động học theo quần thể dân cư cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng về được động học ở các nhóm người da trắng và người da đen.

Suy thận:

Nghiên cứu trên người suy thận ở nhiều mức độ khác nhau cho thấy rằng bệnh thận từ nhẹ đến vừa không ảnh hưởng đến nồng độ rosuvastatin hoặc chất chuyển hóa N-desmethyl trong huyết tương. Bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin huyết tương < 30 ml/phút) có nồng độ thuốc trong huyết tương tăng cao gấp 3 lần và nồng độ chất chuyển hóa N-desmethyl tăng cao gấp 9 lần so với người tình nguyện khỏe 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 khỏe 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 của rosuvastatin tính theo nồng độ và thời gian ở những bệnh nhân có điểm số Child-Pugh ≤ 7 . Tuy nhiên, 2 bệnh nhân với điểm số Child-Pugh là 8 và 9 có mức độ tiếp xúc của rosuvastatin tính theo nồng độ và thời gian tăng lên tối thiểu 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.

CHỈ ĐỊNH

- 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) ở người lớn và trẻ em từ 6 tuổi trở lên: là một liệu pháp hỗ trợ 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).

- 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 tách chiết LDL máu) hoặc khi các liệu pháp này không thích hợp.

- Dự phòng biến cố tim mạch.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Thuốc này chỉ dùng theo sự kê đơn của bác sĩ

Cách dùng

Dùng đường uống.

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. Sử dụng các Hướng Dẫn Đồng Thuận hiện nay về điều trị rối loạn lipid để điều chỉnh liều rosuvastatin cho từng bệnh nhân theo mục tiêu điều trị và đáp ứng của bệnh nhân.

Rosuvastatin có thể dùng bất cứ lúc nào trong ngày, trong hoặc ngoài bữa ăn.

Liều lượng

Khuyến cáo bắt đầu điều trị với liều thấp nhất mà thuốc có tác dụng, sau đó, nếu cần thiết, có thể điều chỉnh liều theo nhu cầu và đáp ứng của từng người bệnh bằng cách tăng liều từng đợt cách nhau không dưới 04 tuần và phải theo dõi các phản ứng có hại của thuốc, đặc biệt là các phản ứng có hại đối với hệ cơ.

Điều trị tăng cholesterol máu

Liều khởi đầu khuyến cáo là 5 mg hoặc 10 mg, uống ngày 1 lần cho cả bệnh nhân chưa từng dùng thuốc nhóm statin và bệnh nhân chuyển từ dùng thuốc ức chế HMG-CoA reductase khác sang dùng rosuvastatin. Việc chọn lựa liều khởi đầu nên lưu ý đến mức cholesterol của từng bệnh nhân, nguy cơ tim mạch sau này cũng như khả năng xảy ra các tác dụng phụ không mong muốn. Có thể chỉnh liều sau mỗi 4 tuần nếu cần. Vì tần suất tác dụng không mong muốn tăng khi dùng liều 40 mg so với các liều thấp hơn, việc chuẩn liều lần cuối đến 40 mg chỉ nên được xem xét 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. Cần có sự theo dõi của bác sĩ chuyên khoa khi bắt đầu dùng liều 40 mg.

Dự phòng biến cố tim mạch: 20 mg 1 ngày.

Liên quan giữa liều dùng của rosuvastatin và chứng teo cơ vân cần lưu ý:

Tất cả các bệnh nhân bắt đầu với liều 10 mg/một lần/ngày và chỉ tăng lên 20 mg nếu thấy cần thiết sau 04 tuần. Cần theo dõi chặt chẽ đối với những trường hợp dùng liều 40 mg.

Trẻ em:

Trẻ em từ 6 - 17 tuổi:

Tăng cholesterol máu gia đình kiểu dị hợp tử: liều bắt đầu thường dùng là 5 mg/ngày.

- Trẻ em từ 6 - 9 tuổi: liều thường dùng từ 5 - 10 mg, 1 lần 1 ngày.

- Trẻ em từ 10 - 17 tuổi: liều thường dùng từ 5 - 20 mg, 1 lần 1 ngày.

Kinh nghiệm về việc dùng thuốc ở trẻ em bị tăng cholesterol máu gia đình kiểu đồng hợp tử chỉ giới hạn trên một nhóm nhỏ trẻ em (≥ 8 tuổi).

Người cao tuổi:

Không cần điều chỉnh liều.

Bệnh nhân suy thận:

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

Chống chỉ định dùng rosuvastatin cho bệnh nhân suy thận nặng (xem *Chống chỉ định và Dược động học*).

Bệnh nhân suy gan:

Mức độ tiếp xúc với 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 (xem *Thận trọng*). Chưa có kinh nghiệm trên các bệnh nhân có điểm số Child-Pugh trên 9. Chống chỉ định dùng rosuvastatin cho các bệnh nhân mắc bệnh gan tiến triển (xem *Chống chỉ định*).

Chủng tộc:

Tăng mức độ tiếp xúc với thuốc tính theo nồng độ và thời gian đã được ghi nhận ở bệnh nhân châu Á. Điều này nên được xem xét khi quyết định liều dùng cho bệnh nhân gốc châu Á.

Theo nghiên cứu dược động học tại Mỹ trên người châu Á, khả năng hấp thu rosuvastatin ở người châu Á tăng gấp 2 lần so với người da trắng, do đó nên cân nhắc liều khởi điểm 5 mg với người châu Á. Chống chỉ định sử dụng liều 40 mg ở những bệnh nhân này.

Khuyến cáo về tương tác thuốc giữa rosuvastatin với các chất ức chế protease của HIV và HCV:

Giới hạn liều rosuvastatin tối đa 10 mg một lần/ngày khi sử dụng đồng thời với atazanavir, atazanavir + ritonavir, lopinavir + ritonavir.

Lưu ý: Đối với liều dùng 5 mg: nên sử dụng các chế phẩm khác với hàm lượng phù hợp (viên nén bao phim SaVi Rosuvastatin 5).

Thông báo cho Bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

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

- Bệnh nhân mắc bệnh gan tiến triển kể cả tăng transaminase huyết thanh kéo dài và không rõ nguyên nhân, và khi nồng độ transaminase huyết thanh tăng hơn

3 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN: Upper limit of normal).

- Bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 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.

- Liều 40 mg/ngày chống chỉ định cho các trường hợp: suy thận mức độ trung bình ($Cl_{Cr} < 60$ ml/phút), suy giáp, rối loạn cơ có tính chất gia đình, tiền sử tổn thương cơ khi sử dụng các thuốc ức chế HMG-CoA reductase hoặc fibrat, nghiện rượu, người châu Á, phối hợp fibrat.

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 nhân cấp hoặc tiến triển. Cần đánh giá chức năng thận trong thời gian theo dõi các bệnh nhân đã được điều trị với liều 40 mg.

Ảnh hưởng trên cơ xương:

Cần cân nhắc khi dùng thuốc thuộc nhóm statin đối với bệnh nhân có những yếu tố nguy cơ dẫn đến tổn thương cơ. Thuốc thuộc nhóm statin có nguy cơ gây ra các phản ứng có hại đối với hệ cơ như teo cơ, viêm cơ, đặc biệt đối với các bệnh nhân có yếu tố nguy cơ như bệnh nhân trên 65 tuổi, bệnh nhân bị thiếu năng tuyến giáp không được kiểm soát, bệnh nhân bị bệnh thận. Cần theo dõi chặt chẽ các phản ứng có hại trong quá trình dùng thuốc.

Các tác động trên cơ xương như gây ra đau cơ và bệnh cơ và một số hiếm trường hợp tiêu cơ vân đã được ghi nhận ở những bệnh nhân được điều trị bằng rosuvastatin ở tất cả các liều và đặc biệt ở liều > 20 mg.

Tránh dùng đồng thời với các thuốc sau: Gemfibrozil, các thuốc hạ cholesterol máu, nhóm fibrat khác, niacin liều cao (> 1 g/ngày), colchicin do tăng nguy cơ tổn thương cơ.

- Thận trọng khi dùng các thuốc hạ lipid máu nhóm statin với các thuốc điều trị HIV và viêm gan siêu vi C (HCV) vì có thể làm tăng nguy cơ gây tổn thương cơ, nghiêm trọng nhất là tiêu cơ vân, thận hư dẫn đến suy thận và có thể gây tử vong (xem *Tương tác thuốc*).

*** Do nồng độ creatin kinase (CK):**

Không nên đo nồng độ creatin kinase 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 lần 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 lần ULN thì không nên bắt đầu điều trị bằng rosuvastatin.

Cần nhắc theo dõi creatin kinase trong trường hợp:

* Trước khi điều trị: xét nghiệm CK nên được tiến hành trong những trường hợp: suy giảm chức năng thận, nhược giáp, tiền sử bản thân hoặc tiền sử gia đình mắc bệnh cơ di truyền, tiền sử bị bệnh cơ do sử dụng statin hoặc fibrat trước đó, tiền sử bệnh gan và/hoặc uống nhiều rượu, bệnh nhân cao tuổi (> 70 tuổi) có những yếu tố nguy cơ bị tiêu cơ vân, khả năng xảy ra tương tác thuốc và một số đối tượng bệnh nhân đặc biệt. Trong những trường hợp này nên cân nhắc lợi ích/nguy cơ và theo dõi bệnh nhân trên lâm sàng khi điều trị bằng statin. Nếu kết quả xét nghiệm CK > 5 lần giới hạn trên của mức bình thường, không nên bắt đầu điều trị bằng statin.

* Trong quá trình điều trị bằng statin, bệnh nhân cần thông báo khi có các biểu hiện về cơ như đau cơ, cứng cơ, yếu cơ... Khi có các biểu hiện này, bệnh nhân cần làm xét nghiệm CK để có các biện pháp can thiệp phù hợp.

Trong các thử nghiệm lâm sàng, không nhận thấy gia tăng ảnh hưởng trên cơ xương ở một số ít bệnh nhân dùng rosuvastatin đồng thời với các thuốc khác. Tuy nhiên, tỷ lệ mắc bệnh viêm cơ và bệnh cơ gia tăng đã được nhận thấy ở bệnh nhân dùng các chất ức chế enzyme HMG-CoA reductase khác đồng thời với các dẫn chất của acid fibrinic kể cả gemfibrozil, cyclosporin, acid nicotinic, thuốc kháng nấm nhóm azol, các chất ức chế enzyme protease và kháng sinh nhóm macrolid. Gemfibrozil làm tăng nguy cơ bệnh cơ khi dùng đồng thời với vài chất ức chế enzyme HMG-CoA reductase. Do vậy, sự phối hợp giữa rosuvastatin 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, đại phẫu, chấn thương, rối loạn điện giải, nội tiết và chuyển hóa nặng; hoặc co giật không kiểm soát được).

Ảnh hưởng trên gan:

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

Làm xét nghiệm enzyme gan trước khi bắt đầu điều trị bằng statin và trong trường hợp chỉ định lâm sàng yêu cầu xét nghiệm sau đó. 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 thứ phát do thiếu năng tuyến giáp hoặc hội chứng thận hư, thì những bệnh này phải được điều trị trước khi bắt đầu dùng rosuvastatin.

Bệnh nhân có các vấn đề về di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng sản phẩm này.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Chất ức chế protease kháng HIV và HCV

Dùng đồng thời với: Atazanavir; kết hợp atazanavir + ritonavir; lopinavir + ritonavir: Giới hạn liều rosuvastatin tối đa 10 mg một lần/ngày.

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 khỏe mạnh. Dùng đồng thời rosuvastatin và cyclosporin không ảnh hưởng đến nồng độ cyclosporin trong huyết tương.

Các chất đối kháng Vitamin K: Giống như các chất ức chế enzyme 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 (*International Normalized Ratio*). Ngưng dùng hoặc giảm liều rosuvastatin có thể làm giảm INR. Trong những trường hợp như vậy, nên theo dõi trị số INR.

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

Dùng đồng thời rosuvastatin với gemfibrozil làm tăng gấp 2 lần các chỉ số Cmax và AUC của rosuvastatin. Dựa trên dữ liệu từ các nghiên cứu tương tác thuốc chuyên biệt cho thấy không có tương tác dược động đáng kể với fenofibrat, tuy nhiên tương tác về dược lực có thể xảy ra.

Thuốc kháng acid: Dùng rosuvastatin đồng thời với hỗn dịch thuốc kháng acid chứa nhôm và magesi hydroxid 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. Mọi tương quan về mặt lâm sàng của tương tác này vẫn chưa rõ.

Erythromycin: Dùng đồng thời rosuvastatin với erythromycin làm giảm 20% AUC (0-t) 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: Hormone Replacement Therapy): Dùng đồng thời rosuvastatin với thuốc viên uống ngừa thai làm tăng 26% AUC của ethinyl estradiol và 34% 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 dược 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, kết hợp này đã được sử dụng rộng rãi ở phụ nữ trong các thử nghiệm lâm sàng và đã được dung nạp tốt.

Digoxin: 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.

Enzym cytochrom P450: Kết quả từ thử nghiệm *in vitro* và *in vivo* chứng tỏ rằng rosuvastatin không phải là chất ức chế hoặc cảm ứng enzyme cytochrom P450. Hơn nữa, rosuvastatin là chất nền yếu cho các isoenzym này. Không ghi nhận có tương tác liên quan về lâm sàng giữa rosuvastatin với fluconazol (chất ức chế CYP2C9 và CYP3A4) hoặc ketoconazol (chất ức chế CYP2A6 và CYP3A4). Dùng đồng thời itraconazol (chất ức chế

CYP3A4) và rosuvastatin làm tăng 28% AUC của rosuvastatin. Sự tăng này không được xem là có ý nghĩa về lâm sàng. Vì vậy, không có tương tác thuốc do sự chuyển hóa qua trung gian cytochrom P450.

SỬ DỤNG 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 enzyme 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.

TÁC ĐỘNG CỦA THUỐC KHI LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

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

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC (ADR)

Các biến cố không mong muốn được ghi nhận khi dùng rosuvastatin thường nhẹ và thoáng qua. Trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm chứng, có ít hơn 4% bệnh nhân điều trị bằng rosuvastatin ngưng dùng thuốc do các tác dụng không mong muốn.

Thường gặp, $1/100 \leq ADR < 1/10$

Rối loạn nội tiết: Đái tháo đường.
Rối loạn hệ thần kinh: Nhức đầu, chóng mặt.
Rối loạn hệ tiêu hóa: Táo bón, buồn nôn, đau bụng.
Rối loạn hệ cơ xương, mô liên kết và xương: Đau cơ
Toàn thân: Suy nhược

Ít gặp, $1/1000 \leq ADR < 1/100$

Rối loạn da và mô dưới da: Ngứa, phát ban, mề đay.

Hiếm gặp, $1/10\ 000 \leq ADR < 1/1000$

Rối loạn máu và hệ bạch huyết: Giảm tiểu cầu
Rối loạn hệ miễn dịch: Phản ứng quá mẫn kể cả phù mạch.
Rối loạn hệ tiêu hóa: Viêm tụy.
Rối loạn gan mật: Tăng enzyme gan.
Rối loạn hệ cơ xương, mô liên kết và xương: Bệnh về cơ (như viêm cơ), tiêu cơ vân.

Rất hiếm gặp, $ADR < 1/10\ 000$

Rối loạn hệ thần kinh: Viêm đa dây thần kinh. Mất trí nhớ.
Rối loạn gan mật: Vàng da, viêm gan.
Rối loạn hệ cơ xương, mô liên kết và xương: Đau khớp.

Rối loạn thận và tiết niệu: Tiểu ra máu.
Rối loạn hệ sinh dục: Vú to ở nam.

Chưa rõ tần suất

Rối loạn tâm thần: Trầm cảm.
Rối loạn hệ thần kinh: Rối loạn giấc ngủ (mất ngủ và ác mộng), viêm đa dây thần kinh ngoại vi.
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất: Ho, khó thở.
Rối loạn hệ tiêu hóa: Tiêu chảy.
Rối loạn da và mô dưới da: Hội chứng Stevens-Johnson.
Rối loạn hệ cơ xương, mô liên kết và xương: Viêm gân, nghiêm trọng hơn là đứt gân, viêm cơ hoại tử do miễn dịch trung gian.

Toàn thân: Phù

- **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 nhận thấy ở <1% bệnh nhân khi điều trị bằng rosuvastatin 10 mg và 20 mg và khoảng 3% bệnh nhân khi điều trị bằng rosuvastatin 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. Dữ liệu khảo sát từ các thử nghiệm lâm sàng và sau khi sử dụng thuốc cho đến nay chưa thể xác định được nguyên nhân liên quan giữa protein niệu và bệnh thận cấp tính hay tiến triển.

Tiểu ra máu xuất hiện ở bệnh nhân điều trị với rosuvastatin và dữ liệu lâm sàng cho thấy hiện tượng này xảy ra chậm.

- **Tác động trên hệ cơ-xương:** Tác động trên hệ cơ-xương như đau cơ, bệnh cơ và một số hiếm trường hợp tiêu cơ vân đã được ghi nhận ở những bệnh nhân được điều trị bằng rosuvastatin ở tất cả các liều và đặc biệt ở liều > 20 mg.

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 (>5 lần ULN), việc điều trị nên ngưng tạm thời.

- **Tác động trên gan:** Cũng giống như các chất ức chế enzyme 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.

Một số tác dụng không mong muốn sau đây đã được báo cáo khi sử dụng thuốc nhóm statin:

- Suy giảm tình dục
- Các trường hợp đặc biệt của bệnh phổi mô kẽ, nhất là khi điều trị dài hạn.
- Tỷ lệ báo cáo về tiêu cơ vân, suy thận nặng và suy gan nặng (chủ yếu tăng transaminase) cao hơn khi dùng ở liều 40 mg.

Trẻ em

Creatin kinase tăng > 10 lần ULN và các triệu chứng về cơ sau khi vận động hoặc tăng hoạt động thể lực được quan sát thấy thường xuyên hơn trong một thử nghiệm lâm sàng kéo dài 52 tuần trên trẻ em và trẻ vị thành niên khi so với người lớn.

Hướng dẫn cách xử trí

Tạm ngưng dùng thuốc và báo cho bác sĩ điều trị

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Tài liệu về quá liều của rosuvastatin ở người còn hạn chế. Chưa có cách điều trị đặc hiệu khi quá liều. Nếu xảy ra quá liều, cần phải áp dụng điều trị triệu chứng và các biện pháp hỗ trợ. Thăm tách máu không làm tăng đáng kể độ thanh thải của rosuvastatin.

ĐÓNG GÓI: Hộp 3 vỉ x 10 viên

BẢO QUẢN:

Nơi khô, nhiệt độ không quá 30 °C. Tránh ánh sáng

TIÊU CHUẨN ÁP DỤNG: Tiêu chuẩn cơ sở.

HẠN DÙNG:

36 tháng kể từ ngày sản xuất.



TRÁCH NHIỆM TRỌN VẸN

Sản xuất tại:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM SAVI

(**SaViPharm J.S.C**)

Lô Z.01-02-03a, Khu Công nghiệp trong Khu Chế xuất Tân Thuận, Phường Tân Thuận Đông, Quận 7, Tp. Hồ Chí Minh.

ĐT: +84 8 37700 142-144

Fax: +84 8 37700 145

Tp. Hồ Chí Minh, ngày 21 tháng 4 năm 2017

KT. Tổng Giám Đốc

Phó Tổng Giám Đốc (KH-CN)



DS. Nguyễn Hữu Minh



TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Huy Hùng