

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Rx

EEXATOVAS 20



**THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN THUỐC.
ĐỂ XA TẮM TAY TRẺ EM.
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.**

THÀNH PHẦN: Mỗi viên nang cứng chứa:

Thành phần được chất:

Rosuvastatin (dùng dưới dạng rosuvastatin calci).....20,0 mg.

Thành phần tá dược: Lactose monohydrat, microcrystallin cellulose 102, dicalci phosphat dihydrat, crospovidon, magnesi stearat.

DẠNG BẢO CHẾ:

Viên nang cứng. Viên nang cứng số 3, thân màu trắng, nắp màu xanh dương, bên trong chứa bột thuốc màu trắng đến trắng ngà.

CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ:

- 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 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).
- Rối loạn beta lipoprotein máu nguyên phát (tăng lipoprotein máu týp III): Rosuvastatin được chỉ định như là một liệu pháp bổ trợ cho chế độ ăn kiêng trong điều trị bệnh nhân có rối loạn beta lipoprotein máu nguyên phát (tăng lipoprotein máu týp III).
- Rosuvastatin được chỉ định như liệu pháp điều trị bổ trợ cho chế độ ăn kiêng ở những bệnh nhân người lớn có tăng triglycerid.
- Bệnh nhi từ 7 đến 17 tuổi và người lớn bị 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 gạn tách LDL máu) hoặc khi các liệu pháp này không thích hợp.
- Bệnh nhi từ 8 đến 17 tuổi bị tăng cholesterol máu gia đình kiểu dị hợp tử (HeFH): Hỗ trợ chế độ ăn kiêng nhằm làm giảm lượng cholesterol toàn phần, LDL-cholesterol và ApoB trên trẻ em và thanh thiếu niên 8 đến 17 tuổi bị tăng cholesterol máu gia đình kiểu dị hợp tử nếu những yếu tố sau vẫn còn tồn tại sau khi điều trị bằng chế độ ăn kiêng: LDL-C > 190 mg/dL hay > 160 mg/dL và có tiền sử gia đình mắc bệnh tim mạch sớm hoặc có 2 hay nhiều hơn yếu tố nguy cơ về bệnh tim mạch.
- Rosuvastatin được chỉ định như liệu pháp điều trị bổ trợ cho chế độ ăn kiêng nhằm làm chậm tiến triển của bệnh xơ vữa động mạch ở bệnh nhân người lớn như là một phần của chiến lược điều trị nhằm giảm cholesterol toàn phần và LDL-C để đạt các mức mục tiêu.
- Phòng ngừa bệnh tim mạch nguyên phát: Ở những cá thể không có bằng chứng lâm sàng về bệnh mạch vành nhưng có nguy cơ bệnh tim mạch như là ≥ 50 tuổi ở nam giới, ≥ 60 tuổi ở nữ giới, hsCRP ≥ 2 mg/L và có thêm ít nhất 1 yếu tố nguy cơ bệnh tim mạch như là tăng huyết áp, HDL-C thấp, hút thuốc hoặc có tiền sử gia đình về bệnh mạch vành sớm, rosuvastatin được chỉ định:
 - + Giảm nguy cơ đột quỵ
 - + Giảm nguy cơ nhồi máu cơ tim
 - + Giảm nguy cơ thủ thuật tái tưới máu mạch vành.
- Giới hạn điều trị: Rosuvastatin chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân rối loạn lipid máu týp I và týp V theo phân loại của Fredrickson.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH 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. 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 xa bữa ăn.

Liều dùng

- **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 không mong muốn. Hiệu chỉnh liều đến liều kế tiếp có thể thực hiện sau 4 tuần nếu cần thiết. 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 chặt chẽ của bác sĩ chuyên khoa khi bắt đầu dùng liều 40 mg.

- **Dự phòng biến cố tim mạch:** Trong các nghiên cứu giảm nguy cơ biến cố tim mạch, liều dùng là 20 mg mỗi ngày.
- **Trẻ em:**
 - + **Tăng cholesterol máu gia đình kiểu dị hợp tử:** khoảng liều khuyến cáo là 5-10 mg/ngày đường uống trên bệnh nhân 8 đến < 10 tuổi, liều 5-20 mg/ngày trên bệnh nhân từ 10 đến 17 tuổi.
 - + **Tăng cholesterol máu gia đình kiểu đồng hợp tử:** liều khuyến cáo là 20 mg/ngày đường uống trên bệnh nhân từ 7 đến 17 tuổi.
- **Người cao tuổi:** Nên bắt đầu với liều 5 mg 1 lần 1 ngày ở người hơn 70 tuổi. Không cần điều chỉnh liều do tuổi tác.
- **Bệnh nhân suy thận:**
 - + Không cần điều chỉnh liều ở các bệnh nhân suy thận từ nhẹ đến trung bình. Liều khởi đầu khuyến cáo cho bệnh nhân suy thận trung bình (độ thanh thải creatinin < 60 ml/phút) là 5 mg. Liều 40 mg được chống chỉ định ở bệnh nhân suy thận trung bình.
 - + Chống chỉ định dùng rosuvastatin cho bệnh nhân suy thận nặng.
- **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. 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. Chống chỉ định dùng rosuvastatin cho các bệnh nhân mắc bệnh gan phát triển.
- **Bệnh nhân Châu Á:** Bệnh nhân Châu Á, cần nhắc khởi đầu với rosuvastatin 5 mg/lần/ngày do gia tăng nồng độ rosuvastatin huyết tương. Lưu ý đến việc tăng mức độ tiếp xúc với thuốc ở bệnh nhân Châu Á khi không kiểm soát đủ với liều trên 20 mg/ngày.
- **Sử dụng trong điều trị phối hợp thuốc:**
 - + **Phối hợp với gemfibrozil:** Khởi đầu rosuvastatin 5 mg/lần/ngày. Liều dùng rosuvastatin không nên vượt quá 10 mg/lần/ngày.
 - + **Phối hợp với atazanavir và ritonavir, lopinavir và ritonavir, hoặc simeprevir:** Khởi đầu rosuvastatin 5 mg/lần/ngày. Liều dùng rosuvastatin không nên vượt quá 10 mg/lần/ngày.

Lựa chọn sản phẩm khác trong trường hợp bệnh nhân cần dùng rosuvastatin liều 5 mg hoặc 10 mg.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

- Bệnh nhân quá mẫn với rosuvastatin hoặc bất kỳ 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).
- 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.
- Chống chỉ định dùng liều 40 mg ở bệnh nhân có yếu tố nguy cơ bệnh lý cơ/tiêu cơ vân. Các yếu tố nguy cơ này bao gồm:
 - + Suy thận độ vừa (độ thanh thải creatinin < 60mL/phút)
 - + Suy giáp
 - + Tiền sử gia đình hoặc bản thân có bệnh lý cơ có tính di truyền.
 - + Tiền sử tổn thương cơ trước đây gây ra bởi thuốc ức chế HMG-CoA reductase khác hoặc fibrat.
 - + Nghiện rượu
 - + Các tình trạng làm tăng nồng độ thuốc trong máu.
 - + Bệnh nhân là người Châu Á.
 - + Dùng kết hợp fibrat.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG:

- **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. 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:** 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. 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 bệnh 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. Bệnh nhân cần báo cáo ngay cho bác sĩ

điều trị các dấu hiệu hoặc triệu chứng đau cơ, mệt mỏi, sốt, nước tiểu sẫm màu, buồn nôn hoặc nôn trong quá trình sử dụng thuốc.

- **Đo nồng độ creatin kinase (CK):** Không nên đo nồng độ creatin kinase (CK) sau khi vận động gắng sức hoặc khi có sự hiện diện của một nguyên nhân nào đó có thể làm tăng CK vì điều này có thể làm sai lệch kết quả. Nếu nồng độ CK tăng cao đáng kể trước khi điều trị ($> 5 \times \text{ULN}$) 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 $5 \times \text{ULN}$ thì không nên bắt đầu điều trị bằng rosuvastatin.
- **Trước khi điều trị:** Giống như các chất ức chế HMG-CoA reductase, rosuvastatin có nguy cơ gây ra các phản ứng có hại đối với hệ cơ như teo cơ, viêm cơ, cần thận trọng khi dùng rosuvastatin ở bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ có thể dẫn đến tổn thương cơ, bệnh lý về cơ/tiêu cơ vân, 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
 - + các tình trạng có thể gây ra tăng nồng độ thuốc trong huyết tương
 - + dùng đồng thời với các fibrat
 - + 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 khi điều trị:** Cần theo dõi chặt chẽ các phản ứng có hại trong quá trình dùng thuốc. Nên yêu cầu bệnh nhân báo cáo ngay cho bác sĩ các hiện tượng đau cơ, cứng cơ, yếu cơ hoặc vọp bẻ không giải thích được, đặc biệt nếu có kèm mệt mỏi, sốt, nước tiểu sẫm màu, buồn nôn hoặc nôn trong quá trình sử dụng thuốc. Khi có các biểu hiện này, bệnh nhân cần làm xét nghiệm CK để có các biện pháp can thiệp phù hợp. Nên ngưng dùng rosuvastatin nếu nồng độ CK tăng cao đáng kể ($> 5 \times \text{ULN}$) hoặc các triệu chứng về cơ trầm trọng và gây khó chịu hằng ngày (ngay cả khi nồng độ CK $\leq 5 \times \text{ULN}$). 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 HMG-CoA reductase khác ở liều thấp nhất và theo dõi chặt chẽ. Có rất hiếm các báo cáo về bệnh cơ hoại tử qua trung gian miễn dịch (IMNM) trong hoặc sau quá trình điều trị với nhóm statins, kể cả rosuvastatin. Đặc điểm lâm sàng của IMNM là yếu các cơ đầu gần (proximal muscle) và tăng creatin kinase huyết thanh, những triệu chứng này vẫn tiếp diễn mặc dù đã ngừng dùng statin.
- Việc theo dõi định kỳ nồng độ CK ở các bệnh nhân không có triệu chứng không đảm bảo phát hiện bệnh cơ.
- Tăng nguy cơ tổn thương cơ khi sử dụng statin đồng thời với các thuốc sau:
 - + Gemfibrozil
 - + Các thuốc hạ cholesterol máu nhóm fibrat khác
 - + Niacin liều cao ($> 1 \text{ g/ngày}$)
 - + Colchicin
- Trong các thử nghiệm lâm sàng, không ghi nhận thấy sự gia tăng ảnh hưởng trên cơ xương ở một số ít bệnh nhân dùng rosuvastatin đồng thời với các thuốc khác. Tuy nhiên, tỉ lệ mắc bệnh viêm cơ và bệnh cơ gia tăng đã được thấy ở bệnh nhân dùng các chất ức chế HMG-CoA reductase khác đồng thời với các dẫn xuất của acid fibric kể cả gemfibrozil, cyclosporin, acid nicotinic, thuốc kháng nấm nhóm azol, các chất ức chế protease và kháng sinh nhóm macrolid. Gemfibrozil làm tăng nguy cơ bệnh cơ khi dùng đồng thời với vài chất ức chế 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 cơ giật không kiểm soát được).
- **Ảnh hưởng trên gan:** Giống như các chất ức chế 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 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.
- **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.
- **Tác động trên hệ nội tiết:** Tăng HbA1c và nồng độ glucose huyết lúc đói đã được ghi nhận khi dùng các chất ức chế HMG-CoA reductase, bao gồm cả rosuvastatin. Dựa trên dữ liệu nghiên cứu lâm sàng của rosuvastatin, trong một số trường hợp sự gia tăng này có thể vượt ngưỡng để xác định bệnh đái tháo đường.
- **Các chất ức chế protease:** Việc sử dụng đồng thời các thuốc hạ lipid máu nhóm statin với các thuốc ức chế protease điều trị HIV và viêm gan siêu vi C (HCV) có thể làm tăng nguy cơ gây tổn thương cơ, nghiêm trọng nhất là tiêu cơ vân. Tình trạng tổn thương thận là hậu quả của tiêu cơ vân, có thể dẫn đến suy thận và gây tử vong. Không khuyến cáo dùng chung với một vài chất ức chế protease trừ khi có sự điều chỉnh liều rosuvastatin.

Sử dụng trên bệnh nhi:

- + Ở trẻ em và thanh thiếu niên từ 8 đến 17 tuổi bị tăng cholesterol máu gia đình kiểu dị hợp tử, tính an toàn và hiệu quả của rosuvastatin được thiết lập từ một thử nghiệm đối chứng và một thử nghiệm nhãn mờ không đối chứng khi dùng như liệu pháp điều trị hỗ trợ chế độ ăn kiêng nhằm làm giảm lượng cholesterol toàn phần, LDL-C và ApoB khi bệnh nhân không đáp ứng đầy đủ với chế độ ăn kiêng, LDL-C >190 mg/dL hay khi LDL-C >160 mg/dL và có tiền sử gia đình mắc bệnh tim mạch sớm hoặc có 2 hay nhiều hơn yếu tố nguy cơ về bệnh tim mạch. Chưa thiết lập hiệu quả dài hạn của rosuvastatin khi bắt đầu điều trị từ tuổi thiếu niên để làm giảm tỉ lệ bệnh và tỉ lệ tử vong lúc trưởng thành.
- + Tính an toàn và hiệu quả của rosuvastatin trên các bệnh nhân từ 10 đến 17 tuổi bị tăng cholesterol máu gia đình kiểu dị hợp tử được đánh giá trong thử nghiệm lâm sàng có đối chứng kéo dài 12 tuần, tiếp theo là giai đoạn nhãn mờ 40 tuần. Bệnh nhân được điều trị bằng rosuvastatin 5 mg, 10 mg và 20 mg mỗi ngày có dữ liệu về các tác dụng ngoại ý nói chung tương tự như nhóm dùng giả dược. Không tìm thấy ảnh hưởng nào của rosuvastatin trên sự tăng trưởng, thể trọng, chỉ số khối cơ thể hoặc sự hoàn thiện hệ sinh ở các bệnh nhi (từ 10 đến 17 tuổi).
- + Rosuvastatin chưa được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng liên quan đến các bệnh nhân chưa dậy thì hoặc các bệnh nhân nhỏ hơn 10 tuổi bị tăng cholesterol máu gia đình kiểu dị hợp tử. Tuy nhiên, tính an toàn và hiệu quả của rosuvastatin trên trẻ em và thanh thiếu niên từ 8 đến 17 tuổi bị tăng cholesterol máu gia đình kiểu dị hợp tử đã được đánh giá trong một thử nghiệm lâm sàng không đối chứng, nhãn mờ kéo dài 2 năm. Mặc dù có sự giới hạn của thiết kế nghiên cứu không đối chứng, tính an toàn và hiệu quả của rosuvastatin trong việc giảm LDL-C nói chung tương tự như tính an toàn và hiệu quả được quan sát trên bệnh nhân người lớn.
- + Một nghiên cứu chéo, ngẫu nhiên, có đối chứng giả dược kéo dài 6 tuần được thực hiện trên trẻ em và thanh thiếu niên từ 7 – 15 tuổi bị tăng cholesterol máu gia đình kiểu đồng hợp tử điều trị với rosuvastatin 20 mg/ngày, tiếp theo là giai đoạn nhãn mờ 12 tuần. Nhìn chung, dữ liệu an toàn trong nghiên cứu này tương tự với dữ liệu an toàn đã được đánh giá trước đây trên bệnh nhân người lớn.
- Mặc dù không phải tất cả các phản ứng ngoại ý quan sát được ở nhóm bệnh nhân trưởng thành đều được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng ở trẻ em và thanh thiếu niên nhưng các lưu ý và thận trọng cần nhắc ở trẻ em và thanh thiếu niên nên tương tự như ở người lớn. Các bệnh nhân thiếu niên nữ nên được sử dụng biện pháp tránh thai thích hợp trong thời gian điều trị bằng rosuvastatin.
- **Cảnh báo về thành phần có trong thuốc:** Thành phần thuốc có chứa lactose. Bệnh nhân bị bệnh di truyền hiếm gặp về bất dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase, kém hấp thu glucose-galactose không nên sử dụng thuốc này.

TRƯỜNG HỢP 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 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.

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 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.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC:

Ảnh hưởng của các thuốc lên rosuvastatin khi sử dụng đồng thời

- **Thuốc ức chế protein vận chuyển:** Rosuvastatin là chất nền của một số protein vận chuyển nhất định, bao gồm OATP1B1 protein vận chuyển vào tế bào gan và BCRP protein vận chuyển ra khỏi tế bào. Sử dụng đồng thời rosuvastatin với các thuốc ức chế protein vận chuyển này có thể làm tăng nồng độ rosuvastatin trong huyết tương và tăng nguy cơ bệnh lý cơ.
- **Ciclosporin:** Trong quá trình điều trị đồng thời rosuvastatin với ciclosporin, giá trị AUC của rosuvastatin trung bình cao hơn 7 lần so với ở người tình nguyện khỏe mạnh. rosuvastatin được chống chỉ định ở những bệnh nhân đang dùng ciclosporin. Dùng đồng thời không ảnh hưởng đến nồng độ trong huyết tương của ciclosporin.
- **Thuốc ức chế protease:** Mặc dù vẫn chưa biết cơ chế chính xác về tương tác thuốc, dùng đồng thời thuốc ức chế protease có thể làm tăng mạnh nồng độ và thời gian tiếp xúc của rosuvastatin. Ví dụ, trong một nghiên cứu dược động học, dùng đồng thời rosuvastatin 10 mg với một thuốc kết hợp của 2 hoạt chất ức chế protease (300 mg atazanavir/ 100 mg ritonavir) trên người tình nguyện khỏe mạnh làm tăng khoảng 3 lần AUC của rosuvastatin và khoảng 7 lần nồng độ đỉnh C_{max} . Có thể xem xét sử dụng đồng thời rosuvastatin với một số phối hợp thuốc ức chế protease sau khi cân thận điều chỉnh liều rosuvastatin dựa trên mức gia tăng dự kiến về nồng độ và thời gian tiếp xúc của rosuvastatin.
- **Gemfibrozil và các thuốc hạ lipid máu khác:**
 - + Sử dụng đồng thời rosuvastatin và gemfibrozil làm tăng 2 lần C_{max} and AUC của rosuvastatin.

- + Dựa trên dữ liệu từ các nghiên cứu tương tác thuốc cụ thể, không dự kiến có tương tác liên quan về dược động học với fenofibrat, tuy nhiên, có thể xảy ra tương tác về dược lực học. Gemfibrozil, fenofibrat, các fibrat khác và niacin (acid nicotinic) ở các liều dùng hạ lipid máu $\geq 1\text{g/ngày}$ làm tăng nguy cơ bệnh lý cơ khi dùng đồng thời với thuốc ức chế HMG-CoA reductase, vì các thuốc này có khả năng gây ra bệnh lý cơ khi dùng riêng lẻ. Chống chỉ định dùng đồng thời liều 40 mg với fibrat. Ở các bệnh nhân này, nên khởi đầu điều trị với liều 5 mg.
- **Ezetimib:** Sử dụng đồng thời rosuvastatin 10 mg và ezetimib 10 mg làm tăng gấp 1,2 giá trị AUC của rosuvastatin ở bệnh nhân tăng cholesterol máu. Không thể loại trừ tương tác dược lực, về mặt tác dụng ngoại ý, giữa rosuvastatin và ezetimib.
- **Thuốc kháng acid:** Dùng đồng thời rosuvastatin với hỗn dịch kháng acid có chứa nhôm và magnesi hydroxyd dẫn đến giảm nồng độ rosuvastatin trong huyết tương khoảng 50%. Tác động này đã được giảm nhẹ khi các thuốc kháng acid được dùng sau khi uống rosuvastatin khoảng 2 giờ. Sự liên quan lâm sàng của tương tác này chưa được nghiên cứu.
- **Erythromycin:** Sử dụng đồng thời rosuvastatin và erythromycin dẫn đến giảm 20% giá trị AUC và giảm 30% giá trị $C_{\max}$ của rosuvastatin. Nguyên nhân của sự tương tác này có thể do sự gia tăng nhu động ruột gây ra bởi erythromycin.
- **Thuốc chuyển hóa qua enzym Cytochrom P450:** Kết quả từ các nghiên cứu *in vitro* và *in vivo* cho thấy rosuvastatin không phải là một chất ức chế hay chất cảm ứng enzym cytochrom P450. Ngoài ra, rosuvastatin là một cơ chất yếu cho các isoenzym này. Do đó, dự kiến không có tương tác thuốc do chuyển hóa trung gian qua cytochrom P450. Cũng không ghi nhận có tương tác liên quan trên lâm sàng giữa rosuvastatin với fluconazol (chất ức chế CYP2C9 và CYP3A4) hoặc với ketoconazol (chất ức chế CYP2A6 và CYP3A4).

Tương tác thuốc cần phải điều chỉnh liều rosuvastatin

- Khi cần thiết phải dùng đồng thời rosuvastatin với các thuốc khác mà đã biết là các thuốc này làm tăng nồng độ và thời gian tiếp xúc rosuvastatin, cần phải chỉnh liều rosuvastatin. Khởi đầu với liều 5 mg rosuvastatin một lần mỗi ngày, nếu nồng độ và thời gian tiếp xúc (AUC) được dự kiến tăng khoảng 2 lần hoặc cao hơn. Nên điều chỉnh mức liều tối đa mỗi ngày của rosuvastatin để nồng độ và thời gian tiếp xúc dự kiến của rosuvastatin không quá mức của liều 40 mg mỗi ngày khi không có tương tác thuốc, ví dụ: liều 20 mg rosuvastatin với gemfibrozil (tăng gấp 1,9 lần), và liều 10 mg rosuvastatin với phối hợp ritonavir/atazanavir (tăng gấp 3,1 lần).

Ảnh hưởng của rosuvastatin lên các thuốc phối hợp khác

- **Thuốc đối kháng vitamin K:** Cũng như các thuốc ức chế HMG-CoA reductase khác, khởi đầu điều trị hoặc điều chỉnh tăng liều rosuvastatin ở những bệnh nhân điều trị đồng thời với thuốc đối kháng vitamin K (ví dụ như warfarin hoặc thuốc chống đông coumarin) có thể dẫn đến sự gia tăng INR (chỉ số bình thường hóa quốc tế). Ngưng thuốc hoặc điều chỉnh giảm liều có thể dẫn đến giảm INR. Trong tình huống như vậy, cần có biện pháp thích hợp theo dõi chỉ số xét nghiệm INR.
- **Liệu pháp thay thế hormon/thuốc tránh thai dạng uống (HRT):** Sử dụng đồng thời rosuvastatin và thuốc tránh thai dạng uống dẫn đến sự gia tăng ethinyl estradiol và norgestrel AUC tương ứng là 26% và 34%. Nồng độ thuốc trong huyết tương gia tăng nên được xem xét khi lựa chọn liều thuốc tránh thai dạng uống. Không có dữ liệu dược động học ở các đối tượng dùng đồng thời rosuvastatin và HRT và do đó không thể được loại trừ 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 được dung nạp tốt.

Các thuốc khác:

- + **Digoxin:** Dựa trên dữ liệu từ các nghiên cứu tương tác thuốc chuyên biệt, dự kiến không có tương tác lâm sàng liên quan với digoxin.
- + **Fusidic acid:** Các nghiên cứu tương tác với rosuvastatin và acid fusidic chưa được thực hiện. Cũng như các statin khác, các biến cố liên quan đến bệnh cơ, bao gồm tiêu cơ vân, đã được báo cáo trong quá trình lưu hành thuốc khi dùng đồng thời rosuvastatin với acid fusidic. Do đó, không khuyến cáo kết hợp rosuvastatin và acid fusidic. Nếu có thể, khuyến khích tạm ngưng điều trị rosuvastatin. Nếu không thể tránh khỏi, bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ.

Dân số trẻ em: Các tương tác thuốc chỉ thực hiện trên người trưởng thành. Chưa được biết mức độ tương tác thuốc ở trẻ em.

Tương kỵ của thuốc: Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:

Các tác dụng không mong muốn 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 tác dụng không mong muốn.

Danh mục các tác dụng không mong muốn được trình bày ở dạng bảng

Tần suất của các biến cố ngoại ý như sau: thường gặp ($>1/100$, $<1/10$), ít gặp ($>1/1000$, $<1/100$), hiếm gặp ($>1/10.000$, $<1/1000$), rất hiếm gặp ($<1/10.000$), chưa biết (không thể dự đoán từ các dữ liệu sẵn có).

Các tác dụng không mong muốn dựa trên dữ liệu từ các nghiên cứu lâm sàng và kinh nghiệm lưu hành thuốc					
Hệ cơ quan	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp	Chưa biết
Rối loạn hệ máu và bạch huyết			Giảm tiểu cầu		
Rối loạn hệ miễn dịch			Các phản ứng quá mẫn kể cả phù mạch		
Rối loạn hệ nội	Đái tháo đường ¹				

tiết					
Rối loạn tâm thần					Trầm cảm
Rối loạn hệ thần kinh	Nhức đầu, chóng mặt			Bệnh đa dây thần kinh, giảm trí nhớ	Bệnh lý thần kinh ngoại biên, rối loạn giấc ngủ (bao gồm mất ngủ, ác mộng)
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất					Ho, khó thở
Rối loạn hệ tiêu hóa	Táo bón, buồn nôn, đau bụng		Viêm tụy		Tiêu chảy
Rối loạn hệ gan mật			Tăng men gan transaminase	Vàng da Viêm gan	
Rối loạn da và mô dưới da		Ngứa, phát ban và mày đay			Hội chứng Steven-Johnsons
Rối loạn hệ cơ xương, mô liên kết và xương	Đau cơ		Bệnh cơ (bao gồm viêm cơ), tiêu cơ vân	Đau khớp	Cứng cơ, thỉnh thoảng có biến chứng đứt gân, bệnh lý hoại tử cơ qua trung gian miễn dịch
Rối loạn thận và hệ tiết niệu				Tiểu ra máu	
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú				Nữ hóa tuyến vú	
Các rối loạn tổng quát và tại chỗ	Suy nhược				Phù

¹ Tần suất phụ thuộc vào việc có hay không có các yếu tố nguy cơ (đường huyết lúc đói $\geq 5,6$ mmol, BMI ≥ 30 kg/m², tăng triglycerid, tiền sử tăng huyết áp)

Cũng như các thuốc ức chế HMG-CoA reductase khác, tỷ lệ phản ứng ngoại ý có khuynh hướng phụ thuộc liều dùng.

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 với liều 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 tiền triển.

Tiểu ra máu được ghi nhận ở bệnh nhân điều trị với rosuvastatin và các dữ liệu nghiên cứu lâm sàng cho thấy tần suất xảy ra thấp.

Tác động trên hệ cơ-xương:

Tác động trên hệ cơ-xương như đau cơ, bệnh cơ (kể cả viêm 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 (>5xULN), việc điều trị nên ngưng tạm thời.

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

Các biến cố ngoại ý sau đây cũng đã được ghi nhận ở một vài thuốc nhóm statin:

- Rối loạn tinh dục
- Trường hợp ngoại lệ về viêm phổi mô kẽ, đặc biệt là điều trị dài hạn
- Tỷ lệ báo cáo bệnh tiêu cơ vân, biến cố nghiêm trọng ở thận và gan (chủ yếu là tăng men gan), xảy ra cao hơn khi dùng liều 40 mg.

Dân số trẻ em: Tăng Creatin kinase > 10 x giới hạn trên và triệu chứng ở cơ sau tập thể dục hoặc tăng hoạt động thể chất đã được ghi nhận thường xuyên hơn trong một thử nghiệm lâm sàng 52 tuần với đối tượng trẻ em và trẻ vị thành niên so với người trưởng thành. Ở khía cạnh khác, độ an toàn của rosuvastatin ở trẻ em và trẻ vị thành niên là tương tự so với người lớn.

Báo cáo các phản ứng ngoại ý: Báo cáo các phản ứng ngoại ý sau khi cấp phép lưu hành thuốc là rất quan trọng. Điều này cho phép theo dõi lợi ích và nguy cơ của thuốc. Yêu cầu các cán bộ y tế báo cáo bất kỳ các biến cố ngoại ý.

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các thay đổi nồng độ enzym gan trong huyết thanh thường xảy ra ở những tháng đầu điều trị bằng statin. Người bệnh nào có nồng độ transaminase huyết thanh cao phải theo dõi xét nghiệm chức năng gan lần thứ hai để xác nhận kết quả và theo dõi

điều trị cho tới khi các bất thường trở về bình thường. Nếu nồng độ transaminase huyết thanh AST hoặc ALT (GOT hoặc GPT) dai dẳng lên quá 3 lần giới hạn trên của bình thường, thì phải ngừng điều trị bằng statin.

Phải khuyên người bệnh dùng statin báo cáo ngay bất kỳ biểu hiện nào như đau cơ không rõ lý do, nhạy cảm đau và yếu cơ, đặc biệt nếu kèm theo khó chịu hoặc sốt. Phải ngừng liệu pháp statin nếu nồng độ CPK tăng rõ rệt, cao hơn 10 lần giới hạn trên của bình thường và nếu chẩn đoán hoặc nghi ngờ là bệnh cơ.

THÔNG BÁO NGAY CHO BÁC SĨ HOẶC ĐƯỢC SĨ NHỮNG PHẢN ỨNG CÓ HẠI GẶP PHẢI KHI SỬ DỤNG THUỐC

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Có thông báo về một vài ca quá liều lovastatin, fluvastatin, simvastatin hoặc pravastatin. Không người bệnh nào có triệu chứng đặc biệt và mọi người bệnh đều hồi phục không để lại di chứng.

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.

ĐẶC TÍNH ĐƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm dược lý: Chống tăng lipid huyết (nhóm chất ức chế HMG-CoA reductase, nhóm statin).

Mã ATC: C10A A07

Cơ chế tác động: Rosuvastatin là một chất ức chế chọn lọc và cạnh tranh với HMG-CoA reductase, là enzyme xúc tác quá trình chuyển đổi 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme 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 LDL trên bề mặt tế bào ở gan, do vậy làm tăng hấp thu 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 sự tăng nồng độ LDL-cholesterol, cholesterol toàn phần và triglycerid 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 và 2). 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.

Hiệu quả trị liệu đạt được trong vòng 1 tuần sau khi bắt đầu điều trị và 90% đáp ứng tối ưu đạt được trong 2 tuần. Đáp ứng tối ưu thường đạt được vào khoảng 4 tuần và được duy trì sau đó.

ĐẶC TÍNH ĐƯỢC 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 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 chất đồng enzyme 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 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 lít/giờ (hệ số biến thiên là 21,7%). Giống như các chất ức chế 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 dược động học sau nhiều liều dùng hằng ngày.

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt:

Tuổi tác và giới tính: tác động của tuổi tác hoặc giới tính trên dược động học của rosuvastatin không liên quan về mặt lâm sàng trên người trưởng thành. Dược động học của rosuvastatin trên trẻ em và thiếu niên bị tăng cholesterol máu gia đình kiểu dị hợp tử thì tương tự trên người tình nguyện trưởng thành.

Chủng tộc: Các nghiên cứu dược động học cho thấy AUC và C_{max} 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 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 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 < 30mL/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 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.

QUI CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 3 vỉ x 10 viên.

BẢO QUẢN: Nhiệt độ không quá 30°C.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN: TCCS

NHÀ SẢN XUẤT: CÔNG TY TNHH DƯỢC PHẨM BV PHARMA

Địa chỉ: Số 18 đường Lê Thị Sọc, Ấp 2A, Xã Tân Thạnh Tây, Huyện Củ Chi, TP.HCM, Việt Nam.

