

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 23/10/2019

Rx Thuốc kê đơn

Hộp 10 vỉ x 10 viên

Rosuvastatin Tablets 10mg
LIPIROZ-10

axon



LIPIROZ-10

Thành phần: Mỗi viên nén bao phim chứa:
Rosuvastatin calci
tương đương Rosuvastatin 10 mg

Bảo quản: nơi thoáng mát, khô ráo, nhiệt độ dưới 30°C.
Tiêu chuẩn: nhà sản xuất

Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định,
các thông tin khác: xem trong tờ hướng dẫn sử
dụng kèm theo

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Để xa tầm tay trẻ em

LIPIROZ-10

Rx Prescription only

10 x 10 Tablets

Rosuvastatin Tablets 10mg
LIPIROZ-10

axon



Sản xuất tại:
AXON DRUGS PVT. LTD.,
148/12B, Chennai - Bangalore Highway,
Chembarambakkam - 602 103,
Tamil Nadu, India.

Nhà nhập khẩu:

Nhà Sản xuất : 716

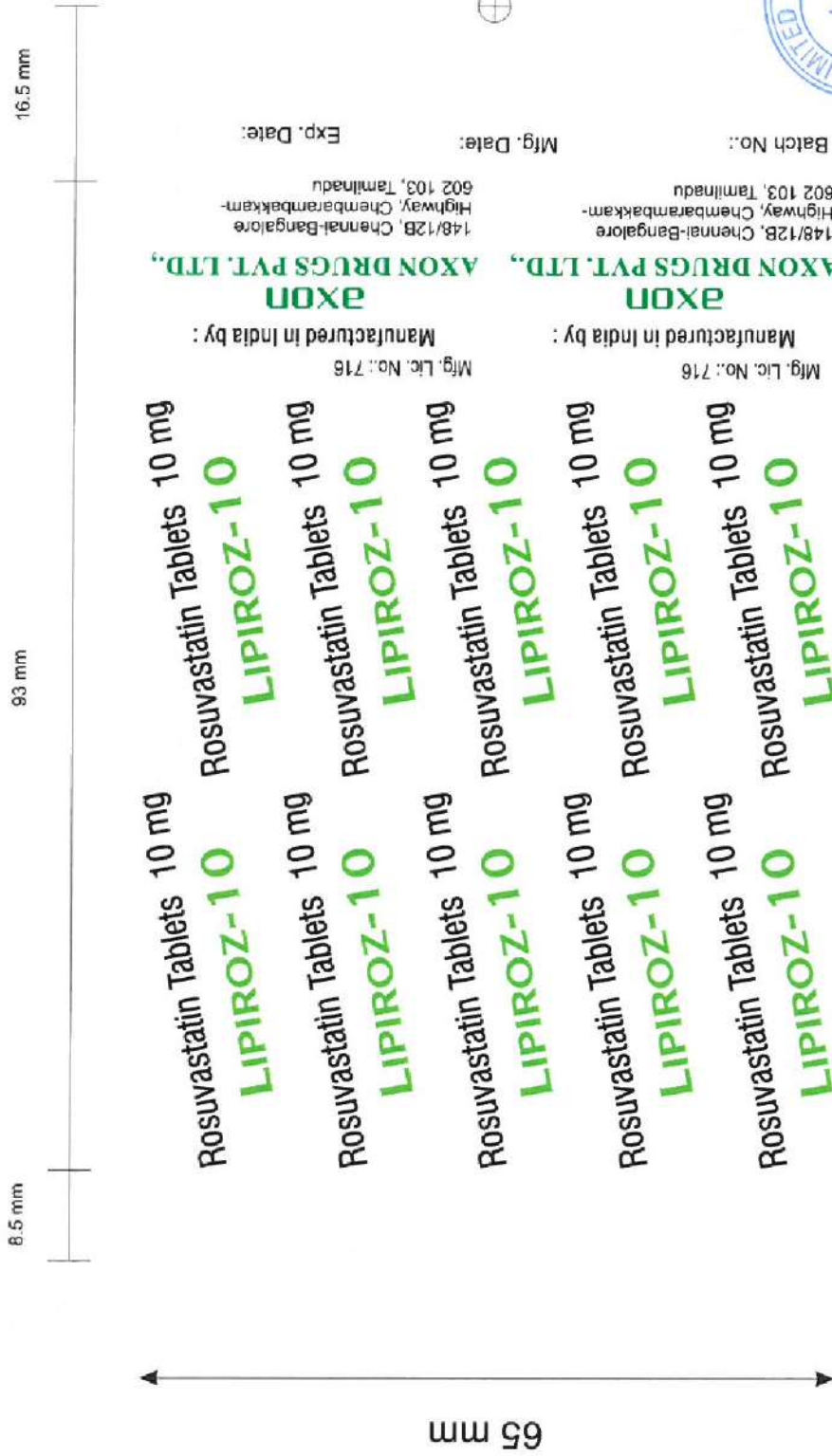
SĐK :
Số lô SX :
NSX :
HD :



Sri Vaishnavi Graphics Pvt. Ltd.,				Remarks
Date	26-11-2009 by mail	Spec.	-	25-1-2013=> Added Bar Code 28-1-2013=> Changed Bar Code
Code No.		Finishing	-	
Size	L-110, B-60, H-70	Embossing	-	
Die No.	140 UPS	Foil	-	
Colours	4 => CMYK			

Handwritten signature

Total Foil size 118 mm



■ PANTONE Process Black C

■ PANTONE 355 C

WAS

R_x Thuốc kê đơn

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC LIPIROZ-10

- Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.
- Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ.
- Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.
- Để thuốc xa tầm tay trẻ em.
- Không dùng thuốc quá hạn in trên bao bì.

1. Tên thuốc: Lipiroz-10

2. Thành phần công thức thuốc:

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Hoạt chất:

Rosuvastatin calci tương đương Rosuvastatin 10 mg

Tá dược:

Lactose (khan) 68,0 mg; calci hydrogen phosphat (khan) 26,0 mg; cellulose vi tinh thể (PH 102) 31,0 mg; crospovidon 12,18 mg; magnesi stearat 2,0 mg; hypromellose 3,0 mg; talc tinh khiết 1,0 mg; titan dioxyd 1,4 mg; macrogol 6000 0,4 mg; sắt oxyd đỏ 0,16 mg; natri lauryl sulphat 0,1 mg.

3. Dạng bào chế: Viên nén bao phim

Mô tả: Viên nén bao phim màu hồng nhạt, hình thuôn dài, hai mặt hơi lồi, một mặt khắc chữ "AXON".

4. Chỉ định:

Điều trị tăng cholesterol máu

- Trên người lớn và trẻ em ≥ 6 tuổi tăng cholesterol máu nguyên phát (typ IIa kể cả tăng cholesterol máu gia đình kiểu dị hợp tử) hoặc rối loạn lipid máu hỗn hợp (typ IIb), dùng như biện pháp hỗ trợ chế độ ăn khi đáp ứng không đầy đủ với chế độ ăn và biện pháp điều trị không dùng thuốc (ví dụ: luyện tập, giảm cân).

- Trên người lớn và trẻ em ≥ 6 tuổi tăng cholesterol máu gia đình kiểu đồng hợp tử, dùng như biện pháp hỗ trợ chế độ ăn và các liệu pháp điều trị hạ lipid khác (ví dụ: LDL apheresis) hoặc dùng đơn độc nếu các liệu pháp điều trị trên không thích hợp.

Phòng ngừa các biến cố tim mạch

Phòng ngừa biến cố tim mạch trên bệnh nhân nghi ngờ có nguy cơ cao bị biến cố tim mạch đầu tiên, dùng như biện pháp hỗ trợ để điều chỉnh các yếu tố nguy cơ khác.

5. Cách dùng, liều dùng:

Trước khi bắt đầu điều trị, bệnh nhân cần tuân thủ chế độ ăn giảm cholesterol tiêu chuẩn, chế độ này nên duy trì trong suốt thời gian điều trị. Liều dùng cần được cá thể hóa theo mục tiêu điều trị và đáp ứng của bệnh nhân.

Thuốc có thể dùng vào bất kì thời điểm nào trong ngày, cùng hoặc không cùng thức ăn.

Điều trị tăng cholesterol máu

Liều khởi đầu khuyến cáo là 5 hoặc 10 mg/lần/ngày dùng đường uống trên bệnh nhân chưa từng sử dụng statin hoặc bệnh nhân chuyển từ một thuốc ức chế HMG-CoA reductase khác. Việc lựa chọn liều khởi đầu nên phụ thuộc vào nồng độ cholesterol của từng bệnh nhân và nguy cơ tim mạch cũng như khả năng xảy ra các phản ứng bất lợi. Có thể hiệu chỉnh liều sau 4 tuần điều trị nếu cần thiết. Đã ghi nhận sự tăng tỷ lệ xảy ra các phản ứng bất lợi khi dùng liều 40 mg so với các liều thấp hơn, vì vậy việc tăng lên mức liều tối đa 40 mg chỉ nên xem xét trên bệnh nhân tăng cholesterol máu mức độ nặng có nguy cơ tim mạch cao (đặc biệt với bệnh nhân tăng cholesterol máu gia đình), mà không đạt mục tiêu điều trị với mức liều 20 mg và phải theo dõi thường quy. Khuyến cáo cần có sự giám sát của bác sĩ chuyên khoa khi sử dụng liều 40 mg.

Phòng ngừa các biến cố tim mạch

Trong một nghiên về giảm nguy cơ biến cố tim mạch, liều dùng được sử dụng là 20 mg/ngày.

Sử dụng cho trẻ em

Sử dụng cho bệnh nhân nhi chỉ nên được thực hiện bởi bác sĩ chuyên khoa.

Trẻ 6 – 17 tuổi

Tăng cholesterol máu gia đình kiểu dị hợp tử

Liều khởi đầu trên trẻ tăng huyết áp máu gia đình kiểu dị hợp tử là 5 mg/ngày.

- Trẻ 6 – 9 tuổi tăng huyết áp máu gia đình kiểu dị hợp tử, khoảng liều dùng thường là 5 – 10 mg/lần/ngày. An toàn và hiệu quả của các mức liều lớn hơn 10 mg chưa được nghiên cứu trong nhóm đối tượng này.

- Trẻ 10 - 17 tuổi tăng huyết áp máu gia đình kiểu dị hợp tử, khoảng liều dùng thường là 5 – 20/mg/lần/ngày. An toàn và hiệu quả của các mức liều lớn hơn 20 mg chưa được nghiên cứu trong nhóm đối tượng này.

Hiệu chỉnh liều theo đáp ứng và khả năng dung nạp của từng cá thể như khuyến cáo điều trị trên trẻ (xem phần “Các trường hợp cần thận trọng khi sử dụng thuốc”). Trẻ cần tuân thủ chế độ ăn giảm cholesterol tiêu chuẩn trước khi bắt đầu điều trị bằng rosuvastatin và nên duy trì trong suốt quá trình điều trị.

Tăng cholesterol máu gia đình kiểu đồng hợp tử

- Trẻ 6 – 17 tuổi tăng huyết áp máu gia đình kiểu đồng hợp tử, liều tối đa khuyến cáo là 20 mg/lần/ngày.

Liều khởi đầu từ 5 – 10 mg/lần/ngày, phụ thuộc vào tuổi, cân nặng và tiền sử sử dụng statin. Tăng liều lên mức liều tối đa 20 mg/lần/ngày theo đáp ứng và khả năng dung nạp của bệnh nhân như khuyến cáo điều trị trên trẻ (xem phần “Các trường hợp cần thận trọng khi sử dụng thuốc”). Trẻ cần tuân thủ chế độ ăn giảm cholesterol tiêu chuẩn trước khi bắt đầu điều trị với rosuvastatin và nên duy trì chế độ này trong suốt quá trình điều trị.

Kinh nghiệm điều trị các mức liều lớn hơn 20 mg trên nhóm đối tượng này còn hạn chế.

Viên nén 40 mg không thích hợp dùng cho bệnh nhân trẻ em.

Trẻ < 6 tuổi

An toàn và hiệu quả trên trẻ em < 6 tuổi chưa được nghiên cứu, vì vậy rosuvastatin không khuyến cáo sử dụng trên nhóm đối tượng này.

Sử dụng cho người cao tuổi

Liều khởi đầu khuyến cáo cho bệnh nhân > 70 tuổi là 5 mg. Không cần hiệu chỉnh liều.

Sử dụng cho bệnh nhân suy chức năng thận

Không cần hiệu chỉnh liều trên bệnh nhân suy thận mức độ nhẹ và trung bình. Liều khởi đầu khuyến cáo cho bệnh nhân suy thận mức độ trung bình (độ thanh thải creatinin < 60 ml/phút) là 5 mg. Liều 40 mg chống chỉ định cho bệnh nhân suy thận mức độ trung bình. Chống chỉ định dùng rosuvastatin cho bệnh nhân suy thận mức độ nặng.

Sử dụng cho bệnh nhân suy gan

Sự hấp thu rosuvastatin không tăng trên bệnh nhân có điểm Child-Pugh ≤ 7 . Tuy nhiên, sự tăng hấp thu được ghi nhận trên bệnh nhân có điểm Child-Pugh 8 và 9. Trên những bệnh nhân này, cần xem xét tiến hành đánh giá chức năng thận. Chưa có kinh nghiệm điều trị trên bệnh nhân có điểm Child-Pugh > 9. Thuốc chống chỉ định trên bệnh nhân có bệnh gan hoạt tính.

Chủng tộc

Tăng hấp thu được đã được ghi nhận trên người Châu Á. Liều khởi đầu được khuyến cáo là 5 mg. Liều 40 mg chống chỉ định trên nhóm đối tượng này.

Đa hình di truyền

Với các typ đa hình di truyền đã xác định có thể làm tăng hấp thu rosuvastatin. Với những bệnh nhân có đa hình di truyền này, khuyến cáo sử dụng rosuvastatin liều thấp.

Liều pháp phối hợp

Rosuvastatin là cơ chất của nhiều protein vận chuyển khác nhau (ví dụ: OATP1B1 và BCRP). Khi sử dụng đồng thời rosuvastatin với thuốc làm tăng nồng độ rosuvastatin trong huyết tương, nguy cơ đau cơ (kể cả tiêu cơ vân) tăng do tăng tương tác với các protein vận chuyển này (ví dụ: ciclosporin và thuốc ức chế protease gồm ritonavir + atazanavir, lopinavir và/hoặc tipranavir). Nên xem xét sử dụng các thuốc thay thế vào bất kì khi nào có thể và nếu cần, tạm ngừng điều trị với rosuvastatin. Trong trường hợp, không tránh khỏi việc phối hợp rosuvastatin

với các thuốc trên, cần cân nhắc lợi ích và nguy cơ, liều dùng rosuvastatin nên được xem xét thận trọng.

6. Chống chỉ định:

Rosuvastatin chống chỉ định trên bệnh nhân:

- Mẫn cảm với rosuvastatin hoặc bất kì thành phần nào của thuốc.
- Có bệnh gan hoạt tính gồm tăng transaminase huyết thanh dai dẳng, không rõ nguyên nhân và tăng transaminase huyết thanh bất kì quá 3 lần giới hạn trên thông thường (ULN).
- Suy thận mức độ nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút).
- Đau cơ.
- Đang sử dụng ciclosporin.
- Là phụ nữ mang thai và đang cho con bú, phụ nữ có nguy cơ mang thai do không sử dụng các biện pháp tránh thai thích hợp.

Liều 40 mg chống chỉ định trên bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ gây đau cơ/tiêu cơ vân, gồm có:

- Suy thận mức độ trung bình (độ thanh thải creatinin < 60 ml/phút).
- Suy tuyến giáp.
- Bản thân hoặc gia đình có tiền sử rối loạn cơ di truyền.
- Tiền sử bị bệnh cơ khi sử dụng với thuốc ức chế HMG-CoA khác hoặc fibrat.
- Nghiện rượu.
- Các trường hợp gây tăng nồng độ thuốc trong huyết tương.
- Người châu Á
- Đang sử dụng fibrat

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 g/ngày)
- Colchicin

7. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Ảnh hưởng trên thận

Protein niệu đã được ghi nhận trên bệnh nhân điều trị với liều cao rosuvastatin, đặc biệt khi dùng liều 40 mg, tình trạng này thường thoáng qua và gián đoạn ở hầu hết các bệnh nhân. Protein niệu không phải là dấu hiệu tiên tri của bệnh thận cấp hay bệnh thận tiến triển. Tỷ lệ về các biến cố bất lợi nghiêm trọng liên quan đến thận được báo cáo sau khi thuốc lưu hành trên thị trường cao hơn khi dùng liều 40 mg. Cần xem xét đánh giá chức năng thận trong suốt quá trình theo dõi bệnh nhân điều trị với mức liều 40 mg.

Ảnh hưởng trên cơ xương

Tăng nguy cơ tổn thương cơ khi sử dụng rosuvastatin đồng thời với các thuốc sau:

- Gemfibrozil
- Các thuốc hạ cholesterol máu nhóm fibrat khác
- Niacin liều cao (> 1 g/ngày)
- Colchicin

Tác động lên cơ xương như đau cơ, bệnh cơ và hiếm gặp hơn là tiêu cơ vân, được ghi nhận trên bệnh nhân dùng rosuvastatin ở tất cả mức liều, đặc biệt với liều > 20 mg. Rất hiếm các trường hợp tiêu cơ vân được ghi nhận khi phối hợp ezetimibe với thuốc ức chế HMG-CoA reductase. Tuy nhiên, không thể loại trừ các tương tác dược lực học và cần thận trọng khi phối hợp. Cũng như các thuốc ức chế HMG-CoA reductase khác, theo báo cáo ghi nhận, tỷ lệ xảy ra tiêu cơ vân cao hơn khi dùng rosuvastatin liều 40 mg.

Do Creatin Kinase

Cần nhắc theo dõi creatin kinase (CK) trong trường hợp:

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

+ Trong quá trình điều trị bằng 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.

Trước khi điều trị

Rosuvastatin, cũng như các thuốc ức chế HMG-CoA reductase khác, nên chỉ định thận trọng với bệnh nhân có yếu tố nguy cơ gây đau cơ/tiêu cơ vân. Các yếu tố nguy cơ gồm có:

- Suy chức năng thận
- Suy tuyến giáp
- Tiền sử bản thân hoặc gia đình có rối loạn cơ di truyền.
- Tiền sử bị bệnh cơ khi sử dụng thuốc ức chế HMG-CoA khác hoặc fibrat.
- Nghiện rượu
- Tuổi > 70
- Các trường hợp gây tăng nồng độ thuốc trong huyết tương
- Đang sử dụng fibrat

Trên những bệnh nhân này, cần cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ khi chỉ định điều trị, khuyến cáo theo dõi lâm sàng. Nếu nồng độ CK tăng rõ rệt ở thời điểm ban đầu ($>5xULN$), không nên bắt đầu điều trị.

Trong khi điều trị

Yêu cầu bệnh nhân thông báo ngay cho cán bộ y tế khi có tình trạng đau, yếu cơ hoặc chuột rút không rõ nguyên nhân, đặc biệt nếu kèm theo khó chịu hoặc sốt. Cần đo nồng độ CK trên những bệnh nhân này. Ngừng điều trị nếu nồng độ CK tăng rõ rệt ($>5xULN$) hoặc nếu triệu chứng về cơ nghiêm trọng và gây ra tình trạng khó chịu hàng ngày (kể cả khi $CK \leq 5xULN$). Nếu các triệu chứng được cải thiện và nồng độ CK trở về giới hạn bình thường, có thể xem xét tái sử dụng rosuvastatin hoặc một thuốc ức chế HMG-CoA reductase thay thế với mức liều thấp hơn, kết hợp theo dõi chặt chẽ. Kiểm tra định kỳ nồng độ CK trên bệnh nhân không có triệu chứng không được đảm bảo. Rất hiếm báo cáo về hoại tử cơ qua miễn dịch trung gian (IMNM) trong và sau khi điều trị với statin, kể cả rosuvastatin. Dấu hiệu IMNM trên lâm sàng là yếu cơ và tăng creatin kinase huyết thanh, tình trạng này kéo dài dai dẳng kể cả khi đã ngừng điều trị statin.

Trong các thử nghiệm lâm sàng, không có bằng chứng về việc tăng ảnh hưởng lên hệ cơ xương trên một số ít bệnh nhân dùng rosuvastatin và liệu pháp phối hợp. Tuy nhiên, tần suất tăng đau cơ và bệnh cơ được quan sát thấy trên bệnh nhân khi sử dụng các thuốc ức chế HMG-CoA khác cùng với dẫn xuất fibric acid gồm có gemfibrozil, ciclosporin, nicotinic acid, thuốc chống nấm loại azole, thuốc ức chế protease và kháng sinh macrolid. Gemfibrozil tăng nguy cơ gây đau cơ khi dùng đồng thời với các thuốc ức chế HMG-CoA reductase. Vì vậy, việc phối hợp giữa rosuvastatin và gemfibrozil không được khuyến cáo. Cần cân nhắc lợi ích và nguy cơ khi sử dụng đồng thời rosuvastatin với fibrat hoặc niacin. Chống chỉ định phối hợp rosuvastatin liều 40 mg với fibrat.

Không dùng đồng thời rosuvastatin với acid fusidic dạng hấp thu toàn thân hoặc trong vòng 7 ngày sau khi ngừng điều trị với acid fusidic. Ngừng statin trong thời gian sử dụng acid fusidic ở bệnh nhân cần thiết phải điều trị với acid fusidic. Một số trường hợp tiêu cơ vân (kể cả tử vong) đã được ghi nhận khi dùng đồng thời acid fusidic và statin. Bệnh nhân cần thông báo với cán bộ y tế ngay lập tức nếu thấy xuất hiện các triệu chứng yếu cơ, đau cơ hoặc mềm cơ. Liệu pháp statin có thể được tái chỉ định 7 ngày sau khi ngừng acid fusidic. Trường hợp điều trị acid fusidic kéo dài là cần thiết, ví dụ điều trị nhiễm trùng nặng, chỉ nên xem xét phối hợp rosuvastatin và acid fusidic trên từng trường hợp cụ thể và có sự giám sát chặt chẽ của bác sĩ chuyên khoa.

Rosuvastatin không nên dùng trên bệnh nhân có bệnh cơ cấp tính tiến triển nghiêm trọng hoặc dẫn đến suy thận tiến triển thứ phát hoặc tiêu cơ vân như nhiễm trùng huyết, hạ huyết áp, phẫu

thuật lớn, chấn thương, rối loạn chuyển hóa, rối loạn nội tiết và điện giải hoặc động kinh không kiểm soát được.

Ảnh hưởng trên gan

Cũng như các thuốc ức chế HMG-CoA khác, rosuvastatin nên được dùng thận trọng trên bệnh nhân uống quá nhiều rượu và/hoặc có tiền sử bị bệnh gan.

Khuyến cáo kiểm tra chức năng gan trước và 3 tháng kể từ khi bắt đầu điều trị. Ngừng hoặc giảm liều rosuvastatin nếu nồng độ transaminase huyết thanh lớn gấp 3 lần giới hạn trên bình thường. Tỷ lệ xảy ra các biến cố trên gan sau khi lưu hành trên thị trường được báo cáo cao hơn khi dùng liều 40 mg.

Với bệnh nhân tăng cholesterol máu thứ phát do suy tuyến giáp hoặc hội chứng thận hư, cần điều trị các bệnh này trước khi bắt đầu sử dụng rosuvastatin.

Chứng tột

Nghiên cứu dược động học cho thấy có sự tăng hấp thu trên bệnh nhân là người châu Á.

Thuốc ức chế protease

Tăng hấp thu rosuvastatin được ghi nhận trên bệnh nhân dùng đồng thời rosuvastatin với các thuốc ức chế protease khác trong liệu pháp phối hợp với ritonavir. Cần xem xét lợi ích làm giảm lipid khi sử dụng rosuvastatin trên bệnh nhân HIV đang dùng thuốc ức chế protease và nguy cơ làm tăng nồng độ rosuvastatin trong huyết tương khi bắt đầu và khi tăng liều rosuvastatin trên bệnh nhân được điều trị với thuốc ức chế protease. Không khuyến cáo sử dụng đồng thời rosuvastatin và thuốc ức chế protease trừ khi điều chỉnh liều rosuvastatin.

Không dung nạp lactose

Bệnh nhân không dung nạp galactose di truyền, thiếu hụt Lapp lactose hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng rosuvastatin.

Bệnh viêm phổi kẽ

Một số hiếm trường hợp được báo cáo bị viêm phổi kẽ khi điều trị với statin, đặc biệt là khi điều trị kéo dài. Các biểu hiện như khó thở, ho không có đờm và suy giảm sức khỏe tổng quát như (mệt mỏi, giảm cân và sốt). Cần ngừng điều trị statin trên bệnh nhân nghi ngờ viêm phổi kẽ tiến triển.

Đái tháo đường

Một số bằng chứng cho thấy rằng statin làm tăng glucose máu và trên một số bệnh nhân có nguy cơ cao đái tháo đường, có thể gây tăng đường huyết đến mức cần chế độ chăm sóc cho người thực sự bị đái tháo đường. Tuy nhiên, nguy cơ này tăng do tác dụng giảm nguy cơ về mạch máu khi dùng statin, vì thế không cần ngừng statin. Bệnh nhân có nguy cơ (glucose lúc đói 5,6 – 6,9 mmol/l, BMI >30 kg/m², tăng triglyceride, tăng huyết áp) nên được theo dõi cả về mặt lâm sàng và cận lâm sàng theo các hướng dẫn điều trị.

Trong nghiên cứu JUPITER trên hầu hết bệnh nhân có glucose lúc đói là 5,6 – 6,9 mmol/l, tỷ lệ đái tháo đường ở nhóm dùng rosuvastatin là 2,8% so với 2,3% ở nhóm giả dược.

Trẻ em

Sự tăng trưởng (chiều cao), cân nặng, BMI, và các đặc tính phát triển giới tính thứ phát trên trẻ 6 – 17 tuổi sử dụng rosuvastatin bị hạn chế trong khoảng thời gian 2 năm. Sau 2 năm, không còn ảnh hưởng đến chiều cao, cân nặng, BMI hoặc phát triển giới tính.

Trong một thử nghiệm lâm sàng trên trẻ em dùng rosuvastatin trong 52 tuần. CK tăng >10xULN và triệu chứng cơ sau khi tập luyện hoặc tăng hoạt động thể lực xuất hiện thường xuyên hơn khi quan sát trên các thử nghiệm tiến hành trên người lớn.

8. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Thời kỳ mang thai

Rosuvastatin chống chỉ định cho phụ nữ có thai.

Nên sử dụng các biện pháp tránh thai thích hợp khi đang điều trị với rosuvastatin. Vì cholesterol và các sản phẩm của quá trình sinh tổng hợp cholesterol cần thiết cho sự phát triển của thai nhi, nguy cơ gây ra do thuốc ức chế HMG-CoA reductase vượt trội so với lợi ích điều trị thu được trong thời kỳ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật cung cấp bằng chứng về độc tính sinh sản nhưng dữ liệu còn hạn chế. Nếu bệnh nhân mang thai trong thời gian điều trị, cần ngừng rosuvastatin ngay lập tức.

Thời kỳ cho con bú

Rosuvastatin chống chỉ định cho phụ nữ đang cho con bú

9. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:

Thuốc có thể gây chóng mặt, vì thế cần thận trọng khi lái xe và vận hành máy móc

10. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Ảnh hưởng của các thuốc khác đến rosuvastatin khi dùng phối hợp

Thuốc ức chế protein vận chuyển: rosuvastatin là cơ chất của các protein vận chuyển như protein vận chuyển vào gan OATP1B1 và vận chuyển ra ngoài gan BCRP. Dùng đồng thời rosuvastatin với các thuốc ức chế các protein này có thể dẫn tới làm tăng nồng độ rosuvastatin trong huyết tương và tăng nguy cơ gây bệnh cơ.

Ciclosporin: Khi phối hợp rosuvastatin và ciclosporin, AUC của rosuvastatin trung bình tăng gấp 7 lần so với bình thường. Thuốc chống chỉ định trên bệnh nhân đang dùng ciclosporin. Sự phối hợp này không làm thay đổi nồng độ của ciclosporin trong huyết tương.

Thuốc ức chế protease: Việc sử dụng đồng thời các thuốc hạ lipid máu nhóm statin với các thuốc điều trị HIV và viêm gan siêu vi C (HCV) có thể làm tăng nguy cơ gây tổn thương cơ, nghiêm trọng nhất là tiêu cơ vân, thận hư dẫn đến suy thận và có thể gây tử vong. Trong một nghiên cứu dược động, dùng rosuvastatin 10 mg cùng với một thuốc phối hợp giữa hai hoạt chất ức chế protease (300 mg atazanavir/100 mg ritonavir) trên người tình nguyện khỏe mạnh

đã cho thấy AUC và C_{max} của rosuvastatin tương ứng tăng gấp 3 và 7 lần so với giá trị bình thường. Có thể xem xét phối hợp rosuvastatin và thuốc ức chế protease khi điều chỉnh liều rosuvastatin dựa trên tình trạng tăng rosuvastatin.

Gemfibrozil và thuốc hạ lipid khác: Dùng đồng thời gemfibrozil và rosuvastatin làm AUC và C_{max} của rosuvastatin tăng gấp 2 lần so với giá trị bình thường.

Dựa trên dữ liệu thu được từ các nghiên cứu riêng biệt, tương tác với fenofibrat không có ý nghĩa về mặt dược động học, tuy nhiên có thể gây tương tác dược lực học. Tăng nguy cơ tổn thương cơ khi sử dụng rosuvastatin đồng thời với các thuốc sau: gemfibrozil, các thuốc hạ cholesterol máu nhóm fibrat khác, niacin liều cao (> 1 g/ngày), vì các thuốc này đã có thể gây bệnh cơ ngay cả khi sử dụng đơn độc. Chống chỉ định dùng rosuvastatin liều 40 mg với fibrat. Nên bắt đầu với liều 5 mg.

Colchicin: Tăng nguy cơ tổn thương cơ khi sử dụng rosuvastatin đồng thời với colchicin.

Ezetimibe: Kết hợp rosuvastatin 10 mg với ezetimibe làm AUC của rosuvastatin tăng gấp 2 lần trên bệnh nhân tăng cholesterol máu. Không thể loại trừ tương tác dược lực học, sự phối hợp này có thể gây ra các biến cố bất lợi.

Antacid: Dùng đồng thời rosuvastatin với antacid chứa nhôm, magnesi hydroxyd làm tăng xấp xỉ 50% nồng độ rosuvastatin trong huyết tương. Ảnh hưởng này được cải thiện khi dùng antacid 2 tiếng sau khi dùng rosuvastatin. Chưa có nghiên cứu lâm sàng thích hợp cho tương tác này.

Erythromycin: Dùng đồng thời rosuvastatin và erythromycin làm tăng 20% AUC và 30% C_{max} của rosuvastatin. Tương tác này có thể làm tăng tác động của erythromycin trên nhu động ruột.

Enzym cytochrom P450: Kết quả từ các thử nghiệm in vitro và in vivo cho thấy rằng rosuvastatin không ức chế, cũng không cảm ứng với các cytochrom P450 isoenzym. Ngoài ra, rosuvastatin là cơ chất yếu với các isoenzym này. Vì vậy, không xảy ra tương tác với các thuốc chuyển hóa trung gian qua cytochrom P450. Không quan sát thấy tương tác có ý nghĩa lâm sàng giữa rosuvastatin với fluconazol (ức chế CYP2P9 và CYP3A4) hoặc ketoconazol (ức chế CYP2A6 và CYP3A4).

Các tương tác cần hiệu chỉnh liều rosuvastatin (xem bảng 2): Khi sự phối hợp giữa rosuvastatin và các thuốc làm tăng hấp thu rosuvastatin là cần thiết, cần hiệu chỉnh liều rosuvastatin. Liều khởi đầu là 5 mg/lần/ngày nếu AUC tăng gấp 2 lần hoặc cao hơn. Liều dùng tối đa hằng ngày nên được điều chỉnh để nồng độ hấp thu của rosuvastatin không vượt quá nồng độ khi dùng rosuvastatin đơn độc liều 40 mg/ngày, ví dụ rosuvastatin 20 mg với gemfibrozil (tăng 1,9 lần), và rosuvastatin 10 mg với ritonavir/atazanavir (tăng 3,1 lần)

Bảng 2: Ảnh hưởng của các thuốc khác đến sự hấp thu của rosuvastatin khi dùng phối hợp (AUC; sắp xếp theo thứ tự giảm dần) từ các nghiên cứu lâm sàng

Phác đồ liều thuốc tương tác	Phác đồ liều rosuvastatin	Thay đổi AUC rosuvastatin*

Ciclosporin 75 - 200 mg, 2 lần/ngày, 6 tháng	10 mg, 1 lần/ngày, 10 ngày	7,1 lần ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg, 1 lần/ngày, 8 ngày	10 mg, liều duy nhất	3,1 lần ↑
Simeprevir 150 mg, 1 lần/ngày, 7 ngày	10 mg, liều duy nhất	2,8 lần ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg, 2 lần/ngày, 17 ngày	20 mg, 1 lần/ngày, 7 ngày	2,1 lần ↑
Clopidogrel 300 mg liều nạp, sau đó 75 mg mỗi 24 giờ	20 mg, liều duy nhất	2 lần ↑
Gemfibrozil 600 mg, 2 lần/ngày, 7 ngày	80 mg, liều duy nhất	1,9 lần ↑
Eltrombopag 75 mg, 1 lần/ngày, 5 ngày	10 mg, liều duy nhất	1,6 lần ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg, 1 lần/ngày, 7 ngày	10 mg, 1 lần/ngày, 7 ngày	1,5 lần ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg/2 lần/ngày, 11 ngày	10 mg, liều duy nhất	1,4 lần ↑
Dronedarone 400 mg, 2 lần/ngày	Không có dữ liệu	1,4 lần ↑
Itraconazole 200 mg, 1 lần/ngày, 5 ngày	10 mg, liều duy nhất	**1,4 lần ↑
Ezetimibe 10 mg, 1 lần/ngày, 14 ngày	10 mg, 1 lần/ngày, 14 ngày	**1,2 lần ↑
Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg, 2 lần/ngày, 8 ngày	10 mg, liều duy nhất	Không đổi
Aleglitazar 0,3 mg, 7 ngày	40 mg, 7 ngày	Không đổi
Silymarin 140 mg, 3 lần/ngày, 5 ngày	10 mg, liều duy nhất	Không đổi
Fenofibrate 67 mg, 3 lần/ngày, 7 ngày	10 mg, 7 ngày	Không đổi
Rifampin 450 mg, 1 lần/ngày, 7 ngày	20 mg, liều duy nhất	Không đổi
Ketoconazole 200 mg, 2 lần/ngày, 7 ngày	80 mg, liều duy nhất	Không đổi
Fluconazole 200 mg, 1 lần/ngày, 11 ngày	80 mg, liều duy nhất	Không đổi
Erythromycin 500 mg, 4 lần/ngày, 7 ngày	80 mg, liều duy nhất	20% ↓
Baicalin 50 mg, 3 lần/ngày, 14 ngày	20 mg, liều duy nhất	47% ↓
* Các dữ dạng x-lần, biểu thị tỷ lệ nồng độ rosuvastatin khi dùng phối hợp/nồng độ rosuvastatin khi dùng đơn độc. Dữ liệu dạng % biểu thị sự khác biệt % so với rosuvastatin đơn độc		
** Một số nghiên cứu được thực hiện với rosuvastatin ở liều dùng khác, bảng trên biểu thị tỷ lệ đáng kể nhất		

Ảnh hưởng của rosuvastatin các thuốc khác đến thuốc phối hợp

WAS

Thuốc kháng vitamin K: Cũng như các thuốc ức chế HMG-CoA reductase khác, bắt đầu điều trị hoặc tăng liều rosuvastatin ở bệnh nhân đang dùng thuốc kháng vitamin K (như: warfarin hoặc thuốc chống đông máu coumarin khác) có thể làm tăng chỉ số đánh giá thời gian đông máu INR (International Normalised Ratio). Ngừng hoặc giảm liều rosuvastatin có thể làm giảm INR. Trong những trường hợp này, theo dõi INR được khuyến cáo.

Liệu pháp thay thế bằng thuốc tránh thai/hormon đường uống (HRT): Dùng đồng thời rosuvastatin và thuốc tránh thai đường uống làm tăng AUC ethinyl estradiol và norgestrel tương ứng 26% và 34%, vì thế cần cân nhắc khi lựa chọn liệu thuốc tránh thai. Không có các dữ liệu được động khi dùng rosuvastatin cùng với HRT và do đó ảnh hưởng tương tự là không thể loại trừ. Tuy nhiên, sự phối hợp này được dùng rộng rãi cho phụ nữ trong các thử nghiệm lâm sàng và cho thấy thuốc được dung nạp tốt.

Các thuốc khác:

Digoxin: Dựa trên dữ liệu từ các nghiên cứu tương tác riêng biệt, không xảy ra tương tác có ý nghĩa lâm sàng khi dùng đồng thời digoxin và rosuvastatin

Acid Fusidic: Các nghiên cứu tương tác giữa rosuvastatin và acid fusidic chưa được thực hiện. Nguy cơ về bệnh cơ kẽ cả tiêu cơ vân có thể tăng khi phối hợp acid fusidic đường toàn thân với statin. Chưa rõ cơ chế tương tác. Đã có báo cáo gây tiêu cơ vân (kể cả tử vong) trên bệnh nhân khi phối hợp các thuốc này.

Trong trường hợp, sử dụng acid fusidic đường toàn thân là cần thiết, khuyến cáo ngừng rosuvastatin trong quá trình điều trị với acid fusidic.

Trẻ em: Các nghiên cứu tương tác chỉ được thực hiện trên người lớn.

11. Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Tác dụng không mong muốn của rosuvastatin nhìn chung nhẹ và thường thoáng qua. Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, chỉ ít hơn 4% bệnh nhân điều trị với rosuvastatin phải ngừng điều trị do gặp tác dụng không mong muốn.

Dựa trên dữ liệu từ các nghiên cứu lâm sàng và thực tế sử dụng sau khi thuốc được lưu hành, các tác dụng không mong muốn gặp phải do rosuvastatin được trình bày trong bảng 3.

Tác dụng không mong muốn được phân loại theo tần suất, quy ước như sau:

Thường gặp ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), rất hiếm gặp ($< 1/10,000$), không biết (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn)

Bảng 3. Tác dụng không mong muốn trên cơ sở dữ liệu từ các nghiên cứu lâm sàng và sau khi lưu hành trên thị trường

Hệ cơ quan	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp	Không biết

Rối loạn máu và hệ bạch huyết			Giảm tiểu cầu		
Rối loạn hệ thống miễn dịch			Phản ứng quá mẫn kể cả phù mạch		
Rối loạn nội tiết	Đái tháo đường ¹ , tăng đường huyết, tăng HbA1c				
Rối loạn tâm thần					Trầm cảm
Rối loạn hệ thống thần kinh	Đau đầu Chóng mặt			Đa dây thần kinh Suy giảm nhận thức (như mất trí nhớ, lú lẫn...)	Bệnh thần kinh ngoại biên Rối loạn giấc ngủ (bao gồm chứng mất ngủ và ác mộng)
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất					Ho Khó thở
Rối loạn hệ tiêu hóa	Táo bón Buồn nôn Đau bụng		Viêm tụy		Tiêu chảy
Rối loạn gan-mật			Tăng transaminase gan	Vàng da Viêm gan	
Rối loạn da và mô dưới da		Ngứa Phát ban Mày đay	Bệnh cơ (kể cả viêm cơ) Tiêu cơ vân		Hội chứng Steven-Johnson
Rối loạn cơ xương khớp	Đau cơ		Bệnh cơ (kể cả viêm cơ) Tiêu cơ vân	Đau khớp	Rối loạn dây chằng, thỉnh thoảng biến

và mô liên kết					chứng do đứt dây chằng Hoại tử cơ qua trung gian miễn dịch
Rối loạn thận và đường tiết niệu				Đi tiểu ra máu	
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú				Chứng vú to ở đàn ông	
Rối loạn toàn thể và tại vị trí sử dụng	Suy nhược				Phù nề
¹ Tần suất gặp phụ thuộc vào sự có mặt hay không có mặt các yếu tố nguy cơ (glucose máu lúc đói $\geq 5,6$ mmol/l, BMI >30 kg/m ² , tăng triglyceride, tiền sử tăng huyết áp).					

Cũng như các thuốc ức chế HMG-CoA khác, tần suất xuất hiện các tác dụng không mong muốn có xu hướng phụ thuộc vào liều.

Ảnh hưởng trên thận: Protein niệu được ghi nhận trên bệnh nhân dùng rosuvastatin. Nồng độ protein trong nước tiểu từ không phát hiện được hoặc có dấu vết đến ++ hoặc cao hơn quan sát thấy ở <1% bệnh nhân trong quá trình điều trị rosuvastatin liều 10 và 20 mg, xấp xỉ ở 3% bệnh nhân dùng rosuvastatin 40 mg. Nồng độ protein trong nước tiểu từ không phát hiện được hoặc có dấu vết đến + quan sát thấy ở số ít bệnh nhân dùng liều 20 mg. Hầu hết trường hợp, giảm protein niệu hoặc tự biến mất khi tiếp tục điều trị. Các dữ liệu lâm sàng và dữ liệu sau khi thuốc lưu hành trên thị trường không xác định được mối liên quan giữa protein niệu và bệnh thận cấp/tiến triển.

Đi tiểu ra máu quan sát được trên bệnh nhân dùng rosuvastatin với tần suất thấp.

Ảnh hưởng trên cơ xương: Ảnh hưởng trên cơ xương như đau cơ, bệnh cơ (kể cả viêm cơ) và tiêu cơ vân (hiếm gặp) có hoặc không suy thận ghi nhận trên bệnh nhân dùng rosuvastatin ở tất cả mức liều và đặc biệt là liều > 20 mg.

Nồng độ CK tăng phụ thuộc vào liều trên bệnh nhân dùng rosuvastatin, đa số trường hợp là nhẹ, không có triệu chứng và thoáng qua. Nếu nồng độ CK tăng ($>5xULN$) cần ngừng điều trị.

Ảnh hưởng trên gan: Cũng như các thuốc ức chế HMG-CoA khác, transaminase tăng phụ thuộc vào liều được ghi nhận trên số ít bệnh nhân dùng rosuvastatin, đa số trường hợp là nhẹ, không có triệu chứng và thoáng qua.

Các tác dụng không mong muốn sau đã được báo cáo khi dùng các statin:

Rối loạn chức năng sinh dục

Bệnh viêm phổi kẽ, đặc biệt khi điều trị kéo dài

Tỷ lệ tiêu cơ vân, biến cố trên thận và gan nghiêm trọng (chủ yếu là tăng transaminase gan) cao hơn khi dùng liều 40 mg.

Trẻ em: Tần suất tăng creatin kinase >10xULN và các triệu chứng cơ sau khi tập luyện hoặc hoạt động thể lực gắng sức ở trẻ em thường gặp hơn trên người lớn trong một thử nghiệm lâm sàng 12 tuần. Với các tình trạng khác, dữ liệu an toàn trên rosuvastatin ở trẻ em tương tự như người lớn.

Thông báo cho bác sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc.

12. Quá liều và cách xử trí:

Các triệu chứng quá liều giống như các tác dụng không mong muốn nhưng với mức độ nặng hơn.

Không có thuốc điều trị đặc hiệu trong trường hợp quá liều.

Khi quá liều, bệnh nhân nên được điều trị triệu chứng và các biện pháp hỗ trợ theo yêu cầu. Theo dõi chức năng gan và nồng độ CK. Lọc máu không phải là biện pháp có lợi.

13. Đặc tính dược lực học:

Cơ chế hoạt động

Rosuvastatin là chất ức chế chọn lọc và cạnh tranh trên men HMG – CoA reductase, là enzym giới hạn tốc độ chuyển 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzym 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 thụ thể LDL trên tế bào bề mặt gan, làm tăng hấp thu và dị hóa LDL và ức chế tổng hợp VLDL ở gan, vì vậy làm giảm tổng số lượng tiểu phân VLDL và LDL.

Tác dụng dược lực

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

Bảng 1: Sự đáp ứng liều trên các bệnh nhân tăng cholesterol nguyên phát (typ IIa và IIb) (thay đổi phần trăm trung bình được điều chỉnh từ đường cơ sở)

Dose	N	LDL-C	Total-C	HDL-C	TG	nonHDL-C	ApoB	ApoA-I
------	---	-------	---------	-------	----	----------	------	--------

Placebo	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 thu được trong vòng một tuần sau khi bắt đầu điều trị và 90% đáp ứng tối đa đạt được trong 2 tuần và đáp ứng tối đa thường đạt được sau 4 tuần điều trị, tác dụng này được duy trì sau đó.

Hiệu quả và an toàn lâm sàng

Rosuvastatin có hiệu quả ở nhóm bệnh nhân người lớn tăng cholesterol máu, có hoặc không tăng triglycerid máu, không phụ thuộc vào chủng tộc, giới tính hoặc tuổi tác và trên các nhóm đối tượng đặc biệt như bệnh nhân đái tháo đường, hoặc bệnh nhân tăng cholesterol máu gia đình.

Dữ liệu gộp từ các thử nghiệm lâm sàng pha III cho thấy rosuvastatin có hiệu quả điều trị chính trên bệnh nhân tăng cholesterol máu typ IIa và IIb (nồng độ LDL-C trung bình ban đầu khoảng 4,8 mmol/l), khoảng 80% bệnh nhân được điều trị rosuvastatin liều 10mg đạt được nồng độ LDL-C đích theo hướng dẫn của Hiệp hội xơ vữa động mạch Châu Âu (EAS, 1998) về nồng độ LDL-C (< 3 mmol/l).

Trong một nghiên cứu thiết kế dò liều ép buộc, thực hiện trên 435 bệnh nhân tăng cholesterol máu gia đình kiểu dị hợp tử được sử dụng rovastatin từ 20 mg đến 80 mg. Mọi liều dùng đều cho thấy lợi ích trên chỉ số lipid và mục tiêu điều trị. Sau đó, khi điều chỉnh liều thành 40 mg/ngày (điều trị trong 12 tuần), LDL-C giảm 53%. 33% bệnh nhân đạt mục tiêu của EAS về nồng độ LDL-C (<3 mmol/l)

Trong một thử nghiệm nhãn mờ, dò liều ép buộc, 42 bệnh nhân (trong đó có 8 trẻ em) tăng cholesterol máu gia đình kiểu dị hợp tử, được đánh giá khả năng đáp ứng với rovastatin từ 20 -40 mg. Trong toàn bộ nhóm nghiên cứu, LDL-C trung bình giảm 22%.

Trong các nghiên cứu lâm sàng có số lượng bệnh nhân hạn chế, rosuvastatin cho thấy tác dụng hiệp đồng trong việc giảm triglycerid khi phối hợp với fenofibrat và tác dụng làm tăng nồng độ HDL-C khi phối hợp với niacin (xem phần “Các trường hợp thận trọng khi sử dụng thuốc”). Trong một nghiên cứu lâm sàng mù đôi, đa trung tâm, có đối chứng với giả dược (METEOR), 984 bệnh nhân tuổi từ 45 đến 70 có nguy cơ mắc bệnh mạch vành thấp (có thang điểm Framingham < 10% trong 10 năm) với LDL-C trung bình 4,0 mmol/l (154,5 mg/dL), nhưng có dấu hiệu xơ vữa động mạch cận lâm sàng (được phát hiện bằng độ dày nội trung mạc động mạch cảnh-CIMT) được chia ngẫu nhiên sử dụng 40 mg rosuvastatin/lần/ngày hoặc giả dược trong vòng 2 năm. Rosuvastatin làm chậm rõ rệt tốc độ tiến triển của CIMT tối đa tại 12 vị trí động mạch cảnh so với giả dược, với tốc độ chậm hơn -0,0145 mm/năm (độ tin cậy 95% -

0,0196 – 0,0093, $p < 0,0001$). Với nhóm dùng rosuvastatin mức độ thay đổi so với ban đầu là -0,0014 mm/năm (-0,12%/năm (không đáng kể)) so với +0.0131 mm/năm (1,12%/năm ($p < 0,0001$)) ở nhóm giả dược. Chưa chứng minh được mối tương quan trực tiếp giữa việc giảm CIMT và giảm nguy cơ các biến cố tim mạch. Quần thể bệnh nhân trong nghiên cứu METEOR có nguy cơ mắc bệnh mạch vành thấp và không đại diện cho quần thể đích của rosuvastatin 40 mg. Liệu 40 mg chỉ nên được kê cho bệnh nhân hạ cholesterol máu mức độ nặng có nguy cơ mắc bệnh tim mạch cao (xem phần “Liều dùng và cách dùng”).

Nghiên cứu JUPITER (Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin), đánh giá tác dụng của rosuvastatin đối với sự xuất hiện các biến cố xơ vữa động mạch trên 17802 nam giới (≥ 50 tuổi) và nữ giới (≥ 60 tuổi).

Những người tham gia nghiên cứu được chia ngẫu nhiên dùng giả dược ($n=8901$) hoặc rosuvastatin 20 mg/lần/ngày ($n=8901$) và theo dõi trong khoảng thời gian trung bình 2 năm.

Nồng độ LDL-cholesterol giảm 45% ($p < 0,001$) ở nhóm dùng rosuvastatin so với nhóm giả dược.

Trong phân tích post-hoc trên bệnh nhân nguy cơ cao có thang điểm Framingham ban đầu $> 20\%$ (1558 bệnh nhân), cho thấy sự giảm đáng kể điểm kết thúc kết hợp gồm có tử vong do bệnh tim mạch, đột quỵ và nhồi máu cơ tim ($p=0,028$) ở nhóm điều trị với rosuvastatin so với nhóm dùng giả dược. Giảm nguy cơ tuyệt đối tỷ lệ xảy ra biến cố ở mỗi 1000 bệnh nhân-năm là 8,8. Tổng số tử vong không thay đổi trong nhóm nguy cơ cao ($p=0,193$). Phân tích post-hoc trên nhóm nguy cơ cao (9302 bệnh nhân) có điểm SCORE ban đầu $\geq 5\%$ (ngoại suy cho bệnh nhân trên 65 tuổi) cho thấy có sự giảm đáng kể điểm kết thúc kết hợp gồm tử vong do bệnh tim mạch, đột quỵ và nhồi máu cơ tim ($p=0,0003$) ở nhóm điều trị với rosuvastatin so với nhóm dùng giả dược. Giảm nguy cơ tuyệt đối tỷ lệ xảy ra biến cố là 5,1 ở mỗi 1000 bệnh nhân-năm. Tổng số tử vong không thay đổi trong nhóm nguy cơ cao ($p=0,076$).

Trong thử nghiệm JUPITER, có 6,6% bệnh nhân nhóm rosuvastatin và 6,2% bệnh nhân nhóm giả dược ngừng điều trị do xuất hiện biến cố bất lợi. Các biến cố thường gặp nhất dẫn tới phải ngừng điều trị gồm có: đau cơ (0,3% rosuvastatin, 0,2% giả dược), đau bụng (0,03% rosuvastatin, 0,02% giả dược), và phát ban (0,02% rosuvastatin, 0,03% giả dược). Các biến cố thường gặp nhất có tỷ lệ cao hơn hoặc tương đương với khi dùng giả dược gồm có nhiễm khuẩn đường tiêu hóa (8,7% rosuvastatin, 8,6% giả dược), viêm mũi-họng (7,6% rosuvastatin, 7,2% giả dược), đau lưng (7,6% rosuvastatin, 6,9% giả dược) và đau cơ (7,6% rosuvastatin, 6,6% giả dược).

Trẻ em

Trong nghiên cứu 12 tuần, mù đôi, ngẫu nhiên, đa trung tâm, có đối chứng với giả dược ($n=176$, 96 nam và 79 nữ), theo sau đó là pha dò liều rosuvastatin, nhân mỡ, 40 tuần, các bệnh nhân tăng cholesterol máu gia đình kiểu dị hợp tử 10-17 tuổi (dậy thì giai đoạn II-V, nữ đã có kinh

nguyệt ít nhất 1 năm) được dùng rosuvastatin 5, 10, 20 mg hoặc giả dược hằng ngày trong vòng 12 tuần và sau đó tất cả dùng rosuvastatin hằng ngày trong vòng 40 tuần. Tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu, khoảng 30% bệnh nhân 10 -13 tuổi và 17%, 18%, 40% và 25% dậy thì giai đoạn II, III, IV và V tương ứng.

LDL-C giảm 38,3%, 44,6% và 50,0% khi dùng rosuvastatin 5, 10 và 20 mg tương ứng so với 0,7% khi dùng giả dược.

Vào thời gian cuối của nghiên cứu nhân mở 40 tuần, hiệu chỉnh tới liều đích, tăng lên liều tối đa 20mg/lần/ngày, 70 trong số 173 bệnh nhân (40,5%) đạt LDL-C đích <2,8 mmol/l.

Sau 52 tuần thử nghiệm, thuốc không ảnh hưởng đến sự phát triển, cân nặng, BMI hoặc sự phát triển giới tính. Thử nghiệm này (n=176) không thích hợp để so sánh tỷ lệ xuất hiện các biến cố do thuốc.

Một nghiên cứu nhân mở, 2 năm, dò liều tới liều đích trên 198 trẻ tăng cholesterol máu gia đình kiểu dị hợp tử từ 6-17 tuổi (88 nam và 110 nữ, dậy thì giai đoạn II-V). Liều khởi đầu ở tất cả bệnh nhân là 5mg/lần/ngày rosuvastatin. Bệnh nhân 6-9 tuổi (n=64) có thể tăng liều lên tối đa 10 mg/lần/ngày và bệnh nhân 10-17 tuổi (n=134) lên liều tối đa 20 mg/lần/ngày.

Sau 24 tháng điều trị với rosuvastatin, phần trăm LS trung bình giảm so với giá trị LDL-C ban đầu -43% (ban đầu: 236 mg/dL, tháng 24: 133 mg/dL). Phần trăm LS trung bình giảm so với giá trị LDL-C ban đầu -43% (ban đầu: 234 mg/dL, tháng 24: 124 mg/dL), -45% (ban đầu: 234 mg/dL, tháng 24: 124 mg/dL) và -35% (ban đầu: 241 mg/dL, tháng 24: 153 mg/dL) tương ứng với các nhóm 6 - <10, 10 - <14, 14 - <18 tuổi.

Rosuvastatin 5, 10 và 20 mg cũng làm thay đổi có ý nghĩa thống kê các giá trị lipoprotein và lipid thứ phát: HDL-C, TC, non-HDL-C, LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, TG/HDL-C, non-HDL-C/HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA-1. Các thay đổi này đều theo hướng cải thiện đáp ứng lipid và duy trì hơn 2 năm.

Thuốc không ảnh hưởng đến sự phát triển, cân nặng, BMI hoặc sự phát triển giới tính sau 24 tháng điều trị.

Một nghiên cứu chéo, ngẫu nhiên, mù đôi, đa trung tâm, có đối chứng với giả dược, dùng rosuvastatin 20 mg/lần/ngày ở 14 trẻ từ 6 – 17 tuổi tăng cholesterol máu gia đình kiểu đồng hợp tử. Nghiên cứu gồm pha hoạt tính 4 tuần trong đó bệnh nhân sử dụng rosuvastatin 10 mg, pha cắt chéo 6 tuần trong đó bệnh nhân sử dụng rosuvastatin 20 mg trước hoặc sau khi dùng giả dược trong 6 tuần và pha duy trì 12 tuần trong đó tất cả bệnh nhân dùng rosuvastatin 20 mg.

LDL-C giảm có ý nghĩa thống kê ($p=0,005$) (22,3%, 85,4 mg/dL hoặc 2,2 mmol/L) đã ghi nhận sau 6 tuần dùng rosuvastatin 20 mg so với nhóm dùng giả dược. Sự giảm có ý nghĩa thống kê của C-toàn phần (20,1%, $p=0,003$), nonHDL-C (22,9%, $p=0,003$), và ApoB (17,1%, $p=0,024$) cũng được ghi nhận. TG, LDL-C/HDL-C, Total-C/HDL-C, nonHDL-C/HDL-C, and

ApoB/ApoA-1 cũng giảm sau 6 tuần điều trị với rosuvastatin 20 mg so với giả dược. Nồng độ LDL-C sau 6 tuần dùng rosuvastatin 20 mg và 6 tuần dùng giả dược giảm, và được duy trì suốt liệu pháp 12 tuần sau đó.

Trong một nghiên cứu dò liều ép buộc, nhãn mờ trên 7 bệnh nhân (8 – 17 tuổi) tăng cholesterol máu gia đình kiểu đồng hợp tử, tỷ lệ giảm LDL-C (21,0%), Total-C (19,2%), và non-HDL-C (21,0%) so với ban đầu sau 6 tuần điều trị rosuvastatin 20 mg tương tự như đã quan sát được trong nghiên cứu trên.

Hiệp hội dược phẩm Châu Âu (EMA) đã bỏ quy định nộp kết quả nghiên cứu tác dụng của rosuvastatin trên nhóm đối tượng trẻ trong điều trị tăng cholesterol máu gia đình kiểu đồng hợp tử, rối loạn lipid máu hỗn hợp nguyên phát và phòng ngừa các biến cố tim mạch.

14. Đặc tính dược động học:

Hấp thu

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

Phân bố

Rosuvastatin được hấp thu nhiều bởi gan, là cơ quan chính tổng hợp cholesterol và thanh thải LDL-C. Thể tích phân bố của rosuvastatin xấp xỉ 134L. Khoảng 90% rosuvastatin liên kết với protein huyết tương, chủ yếu là albumin.

Chuyển hóa

Rosuvastatin ít bị chuyển hóa (khoảng 10%). Nghiên cứu chuyển hóa *in vitro* trên tế bào gan người cho thấy rosuvastatin là một cơ chất yếu của quá trình chuyển hóa nhờ cytochrome P450. CYP2C9 là isoenzym chính tham gia chuyển hóa rosuvastatin, ngoài ra còn có CYP2C19, CYP3A4 và CYP2D6 nhưng ít hơn. Chất chuyển hóa chính đã xác định là N-desmethyl và lacton. N-desmethyl có hoạt tính ít hơn rosuvastatin 50%, trong khi đó dạng lacton được xem như không có hoạt tính lâm sàng. Rosuvastatin chiếm hơn 90% hoạt tính ức chế HMG-CoA reductase trong tuần hoàn.

Thải trừ

Khoảng 90% liều rosuvastatin thải trừ dưới dạng không đổi qua phân (bao gồm hoạt chất được hấp thu và không được hấp thu) và phần còn lại thải trừ qua nước tiểu. Khoảng 5% thải trừ không đổi qua nước tiểu. Thời gian bán thải khoảng 19 giờ và không kéo dài khi tăng liều. Độ thanh thải trung bình trong huyết tương xấp xỉ 50 l/giờ (hệ số biến thiên 21,7%). Cũng như các chất ức chế HMG-CoA reductase khác, rosuvastatin được hấp thu vào gan nhờ chất vận chuyển qua màng OATP-C, là chất vận chuyển quan trọng trong việc thải trừ rosuvastatin qua gan.

Đối tượng đặc biệt

Tuổi và giới tính: Tuổi và giới tính ảnh hưởng không có ý nghĩa đến dược động học của rosuvastatin ở người lớn. Sự hấp thu ở trẻ tăng cholesterol máu gia đình kiểu dị hợp tử tương đương hoặc thấp hơn người lớn rối loạn lipid máu.

Chủng tộc: Nghiên cứu dược động học cho thấy, trung vị AUC và Cmax gấp 2 lần trên nhóm người Châu Á (Nhật Bản, Trung Quốc, Philipin, Việt Nam và Hàn Quốc) khi so sánh với người Cap-ca; trung vị AUC và Cmax gấp 1,3 lần trên nhóm người Ấn Độ. Phân tích dược động cho thấy khác nhau không có ý nghĩa giữa nhóm người Cap-ca và người da đen.

Suy chức năng thận: Trong một nghiên cứu trên các nhóm bệnh nhân có mức độ suy chức năng thận khác nhau, bệnh nhân có bệnh thận nhẹ đến trung bình không ảnh hưởng đến nồng độ rosuvastatin hay N-desmethyl trong huyết tương. Với bệnh nhân có mức độ suy thận nặng (CrCl < 30 ml/phút) nồng độ rosuvastatin trong huyết tương tăng gấp 3 lần và nồng độ chất chuyển hóa N-desmethyl tăng gấp 9 lần so với nhóm người khỏe mạnh. Nồng độ rosuvastatin huyết tương giai đoạn ổn định trên bệnh nhân lọc máu cao hơn gần 50% so với nhóm người khỏe mạnh.

Suy gan: Trong một nghiên cứu trên các nhóm bệnh nhân có mức độ suy gan khác nhau, chưa chứng minh được sự tăng hấp thu rosuvastatin với bệnh nhân có thang điểm Child-Pugh ≤ 7 . Tuy nhiên, 2 bệnh nhân có điểm Child-Pugh 8 và 9 cho thấy sự tăng hấp thu cao gấp ít nhất 2 lần so với bệnh nhân có điểm Child-Pugh thấp. Không có nghiên cứu tiến hành trên bệnh nhân Child-Pugh trên 9.

Đa hình di truyền: Sự phân bố thuốc ức chế HMG-CoA reductase, kể cả rosuvastatin, liên quan tới các protein vận chuyển OATP1B1 và BCRP. Với bệnh nhân có đa hình di truyền SLCO1B1 (OATP1B1) và/hoặc ABCG2 (BCRP) có nguy cơ tăng hấp thu với rosuvastatin. Đa hình typ SLCO1B1 c.521CC và ABCG2 c.421AA làm tăng hấp thu với rosuvastatin (AUC) so với typ SLCO1B1 c.521TT or ABCG2 c.421CC. Việc xác định kiểu gen cụ thể không được thực hiện trong thực tế trên lâm sàng, nhưng với bệnh nhân đã biết có kiểu đa hình di truyền này được khuyến cáo sử dụng liều thấp rosuvastatin.

Trẻ em: Hai nghiên cứu dược động học sử dụng rosuvastatin (dạng viên nén) trên trẻ em tăng cholesterol máu gia đình kiểu dị hợp tử từ 10 – 17 tuổi hoặc 6 – 17 tuổi (tổng 214 bệnh nhân), cho thấy sự hấp thu ở trẻ em tương đương hoặc thấp hơn so với người lớn.

15. Quy cách đóng gói: Hộp 10 vỉ x 10 viên

16. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:

Điều kiện bảo quản: Bảo quản nơi thoáng mát, khô ráo ở nhiệt độ dưới 30°C.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: Nhà sản xuất

17. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất thuốc:

AXON DRUGS PVT. LTD.

Địa chỉ: 148/12B, Chennai- Bangalore Highway, Chembarambakkam -602 103, Tamilnadu,
Ấn Độ.



TU QUỐC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG
Phạm Thị Vân Hạnh

WAS