

Rx

ROZATOR 5

Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo:

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Đề xa tầm tay trẻ em.

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

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

1. Thành phần công thức thuốc

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần hoạt chất: rosuvastatin calci tương đương với rosuvastatin 5 mg

Thành phần tá dược: light magnesium carbonate, microcrystalline cellulose, colloidal anhydrous silica, heavy magnesium carbonate, maize starch, croscarmellose sodium, purified talc, magnesium stearate, hydroxy propyl methyl cellulose, opadry II 85F550092 red.

2. Dạng bào chế

Dạng bào chế: viên nén bao phim.

Mô tả đặc điểm thuốc: viên nén bao phim hình tròn, màu đỏ, hai mặt lõm và trơn.

3. Chỉ định

Điều trị tăng cholesterol máu

Người lớn, trẻ vị thành niên và trẻ em từ 6 tuổi trở lên tăng cholesterol máu nguyên phát (loại IIa bao gồm tăng cholesterol máu dị hợp tử có tính gia đình) hoặc rối loạn lipid máu hỗn hợp (loại IIb): rosuvastatin như một liệu pháp bổ sung cho chế độ ăn uống khi chế độ ăn và các biện pháp điều trị không dùng thuốc khác (ví dụ tập thể dục, giảm cân) không đáp ứng đủ.

Dùng rosuvastatin ở người lớn, thanh thiếu niên và trẻ em từ 6 tuổi trở lên tăng cholesterol máu đồng hợp tử có tính gia đình như là một thuốc bổ sung cho chế độ ăn uống và các phương pháp hạ lipid khác (ví dụ như gạn tách LDL) hoặc khi các phương pháp điều trị như vậy không thích hợp.

Phòng ngừa các biến cố tim mạch

Phòng ngừa các biến cố tim mạch ở bệnh nhân được đánh giá là có nguy cơ cao đối với biến cố tim mạch đầu tiên, như là thuốc bổ sung để điều chỉnh các yếu tố nguy cơ khác.

4. Liều dùng – Cách dùng

Trước khi bắt đầu điều trị, bệnh nhân nên có một chế độ ăn giảm cholesterol theo tiêu chuẩn và phải tiếp tục thực hiện chế độ đó trong quá trình điều trị. Liều lượng phải được cá nhân hoá theo mục tiêu của liệu pháp và đáp ứng của bệnh nhân, theo hướng dẫn điều trị được đồng thuận sử dụng gần đây nhất.

Rosuvastatin có thể được dùng vào bất kỳ thời gian nào trong ngày, có hoặc không kèm thức ăn.

Điều trị tăng cholesterol máu

Liều khởi đầu được khuyến cáo là 5 hoặc 10 mg uống một lần mỗi ngày ở cả bệnh nhân dùng statin lần đầu hoặc bệnh nhân chuyển từ một chất ức chế HMG CoA reductase khác. Việc lựa chọn liều khởi đầu nên tính mức cholesterol của từng cá nhân và nguy cơ tim mạch trong tương lai cũng như nguy cơ tiềm tàng đối với các tác dụng không mong muốn (xem dưới đây). Việc điều chỉnh liều đến mức liều tiếp theo có thể được thực hiện sau 4 tuần nếu cần. Vì tỷ lệ báo cáo tác dụng không mong muốn tăng lên khi dùng liều 40 mg so với liều thấp hơn nên cân nhắc chỉ dùng liều cuối cùng với mức tối đa 40 mg ở những bệnh nhân tăng cholesterol máu nặng với nguy cơ tim mạch cao (đặc biệt là những người tăng cholesterol máu có tính gia đình), nên theo dõi định kỳ ở những bệnh nhân không đạt được mục tiêu điều trị khi dùng liều 20 mg. Cần giám sát bởi các chuyên viên khi bắt đầu liều dùng 40 mg.

Ngăn ngừa các biến cố tim mạch

Trong các nghiên cứu làm giảm các biến cố tim mạch, liều dùng là 20 mg mỗi ngày.

Trẻ em

Việc sử dụng trong nhi khoa chỉ nên được thực hiện bởi các chuyên gia.

Trẻ em và thanh thiếu niên từ 6 đến 17 tuổi (Phân loại Tanner độ II-V)

Tăng cholesterol máu dị hợp tử có tính gia đình

Ở trẻ em và thanh thiếu niên có tăng cholesterol máu dị hợp tử có tính gia đình, liều khởi đầu thông thường là 5 mg mỗi ngày.

- Ở trẻ từ 6 đến 9 tuổi có tăng cholesterol máu dị hợp tử có tính gia đình, liều dùng thông thường là 5-10 mg, uống một lần mỗi ngày. Độ an toàn và hiệu quả của các liều lớn hơn 10 mg chưa được nghiên cứu trong nhóm này.

- Ở trẻ em từ 10 đến 17 tuổi có tăng cholesterol máu dị hợp tử có tính gia đình, liều dùng thông thường là 5-20 mg, uống một lần mỗi ngày. Độ an toàn và hiệu quả của liều cao hơn 20 mg chưa được nghiên cứu trong nhóm này.

Việc điều chỉnh liều dùng dựa theo đáp ứng và khả năng dung nạp của từng bệnh nhi theo như khuyến cáo cho trẻ em. Trẻ em và thanh thiếu niên nên có chế độ ăn cholesterol thấp theo tiêu chuẩn trước khi bắt đầu điều trị rosuvastatin; chế độ ăn này nên được tiếp tục trong quá trình điều trị bằng rosuvastatin.

Tăng cholesterol máu đồng hợp tử có tính gia đình

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

Nên bắt đầu liều từ 5 đến 10 mg mỗi ngày tùy theo tuổi, cân nặng và loại thuốc statin sử dụng trước đó. Liều tối đa 20 mg x 1 lần/ngày nên được thực hiện theo đáp ứng và khả năng dung nạp của từng bệnh nhân trẻ em theo khuyến cáo của trẻ em. Trẻ em và thanh thiếu niên nên có chế độ ăn cholesterol thấp theo tiêu chuẩn trước khi bắt đầu điều trị rosuvastatin; chế độ ăn uống này nên được tiếp tục trong quá trình điều trị bằng rosuvastatin.

Ít có kinh nghiệm với các liều khác ngoài 20 mg trong nhóm bệnh nhi này.

Liều 40 mg không phù hợp để sử dụng ở trẻ em.

Trẻ em dưới 6 tuổi

Tính an toàn và hiệu quả của việc sử dụng thuốc ở trẻ em dưới 6 tuổi chưa được nghiên cứu. Do đó, rosuvastatin không được khuyến cáo sử dụng ở trẻ em dưới 6 tuổi.

Người cao tuổi

Nên bắt đầu với liều 5 mg ở người trên 70 tuổi. Không cần điều chỉnh liều do tuổi tác.

Bệnh nhân suy thận

Không điều chỉnh liều ở những bệnh nhân suy thận từ nhẹ đến trung bình. Liều khởi đầu khuyến cáo là 5 mg ở bệnh nhân suy thận trung bình (độ thanh thải creatinin <60 ml/phút). Liều 40 mg chống chỉ định ở bệnh nhân suy thận trung bình. Chống chỉ định sử dụng rosuvastatin ở những bệnh nhân suy thận nặng trên tất cả các mức liều.

Bệnh nhân suy gan

Nồng độ rosuvastatin không tăng ở những bệnh nhân có điểm số Child-Pugh ≤ 7 . Tuy nhiên nồng độ thuốc tăng lên 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 tiến triển.

Chủng tộc

Nồng độ thuốc toàn thân gia tăng đã được báo cáo ở các bệnh nhân châu Á. Liều khởi đầu khuyến cáo là 5 mg đối với bệnh nhân gốc Á. Liều 40 mg chống chỉ định cho nhóm bệnh nhân này.

Đa hình do gen

Các dạng đa hình đặc thù đã được biết đến là có thể dẫn đến sự gia tăng nồng độ rosuvastatin. Đối với những bệnh nhân có các dạng đa hình như vậy, khuyến cáo dùng liều rosuvastatin thấp hơn hàng ngày.

Bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ có thể dẫn đến tổn thương cơ

Liều khởi đầu được khuyến cáo là 5 mg ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ có thể dẫn đến tổn thương cơ.

Chống chỉ định dùng liều 40 mg ở bệnh nhân này.

Điều trị đồng thời

Rosuvastatin là chất nền của các protein vận chuyển khác nhau (ví dụ OATP1B1 và BCRP). Nguy cơ về bệnh cơ (bao gồm cả tiêu cơ vân (rhabdomyolysis)) tăng lên khi dùng đồng thời với các sản phẩm thuốc có thể làm tăng nồng độ rosuvastatin trong huyết tương do tương tác với các protein vận chuyển (ví dụ ciclosporin và một số chất ức chế protease bao gồm kết hợp ritonavir với atazanavir, lopinavir, và/hoặc tipranavir). Bất cứ khi nào có thể, cần xem xét các loại thuốc thay thế và tạm thời ngưng dùng rosuvastatin nếu cần thiết. Trong trường hợp không thể tránh khỏi việc sử dụng đồng thời các thuốc này với rosuvastatin, cần cân nhắc kỹ lưỡng lợi ích và nguy cơ của việc điều trị đồng thời và điều chỉnh liều rosuvastatin.

5. Chống chỉ định

Chống chỉ định dùng rosuvastatin:

- 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 ciclosporin.
- 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 về bệnh lý cơ/tiêu cơ vân.

Các yếu tố nguy cơ này bao gồm:

- + Suy thận mức độ vừa (độ thanh thải creatinin < 60 ml/phút)
- + Suy giáp
- + Tiền sử gia đình hoặc bản thân có bệnh lý di truyền về cơ.
- + Tiền sử tổn thương cơ trước đây gây ra bởi thuốc ức 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.

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Ảnh hưởng trên thận

Protein niệu, được phát hiện bằng que thử và chủ yếu 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. Rất hiếm trường hợp bị tiêu cơ vân khi sử dụng ezetimibe kết hợp với các chất ức chế HMG-CoA reductase. Không thể loại trừ tương tác dược động học (xem mục *Tương tác thuốc*) và cần thận trọng khi sử dụng kết hợp. Giống như các thuốc ức chế HMG-CoA reductase khác, trường hợp tiêu cơ vân liên quan đến rosuvastatin sử dụng sau đưa thuốc ra thị trường có tỷ lệ báo cáo cao hơn đối với liều 40 mg.

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 men HMG-CoA reductase, 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. 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 khi điều trị***

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.

Lập tức hỏi ngay bệnh nhân về tình trạng đau cơ, suy nhược cơ thể hoặc chuột rút, đặc biệt nếu có triệu chứng khó chịu hoặc sốt. Nồng độ CK cần được đo ở những bệnh nhân này. Cần ngưng dùng thuốc nếu nồng độ CK tăng lên đáng kể ($> 5 \times \text{ULN}$) hoặc nếu các triệu chứng cơ nghiêm trọng và gây khó chịu hàng ngày (ngay cả khi nồng độ CK $\leq 5 \times \text{ULN}$). Nếu các triệu chứng được giải quyết và mức CK trở lại bình thường, nên xem xét lại việc dùng rosuvastatin hoặc một chất ức chế HMG-CoA reductase thay thế ở liều thấp nhất với sự theo dõi sát sao. Việc thường xuyên theo dõi nồng độ CK ở những bệnh nhân không triệu chứng vẫn không bảo đảm việc phát hiện bệnh cơ. Đã có báo cáo rất hiếm gặp về hoại tử cơ qua trung gian miễn dịch (IMNM) trong hoặc sau khi điều trị bằng các statin, gồm cả rosuvastatin. IMNM được đặc trưng trên lâm sàng bởi sự yếu cơ và mức creatin kinase tăng lên và vẫn kéo dài dù đã ngừng điều trị statin.

Trong các thử nghiệm lâm sàng, không có bằng chứng về sự gia tăng các tác động lên cơ xương ở một số ít bệnh nhân đã được điều trị với rosuvastatin và đang dùng rosuvastatin. Tuy nhiên, sự gia tăng tỷ lệ viêm cơ và bệnh cơ đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng các chất ức chế HMG-CoA reductase khác cùng với các dẫn chất của acid fibric như gemfibrozil, ciclosporin, acid nicotinic, thuốc chống nấm loại azol, thuốc ức chế protease và kháng sinh macrolid. Gemfibrozil làm tăng nguy cơ mắc bệnh cơ khi dùng đồng thời với một số chất ức chế HMG-CoA reductase. Do đó, sự kết hợp giữa rosuvastatin và gemfibrozil không được khuyến cáo. Lợi ích của việc thay đổi nồng độ lipid do phối hợp rosuvastatin với fibrat hoặc niacin nên được cân nhắc kỹ lưỡng trước những nguy cơ tiềm ẩn của các kết hợp như vậy. Chống chỉ định dùng liều 40 mg đồng thời với fibrat.

Rosuvastatin không được phối hợp với acid fusidic dạng dùng tác động toàn thân hoặc trong vòng 7 ngày sau khi ngừng điều trị bằng acid fusidic. Ở những bệnh nhân sử dụng axit fusidic dạng dùng tác động toàn thân được xem là cần thiết, nên ngưng dùng statin trong suốt thời gian điều trị acid fusidic. Đã có báo cáo về bệnh tiêu cơ vân (bao gồm một số trường hợp tử vong) ở bệnh nhân dùng acid fusidic và statin kết hợp. Bệnh nhân nên được tư vấn ngay nếu họ có bất kỳ triệu chứng nào về cơ bắp, yếu cơ, đau cơ. Liều pháp statin có thể được tái sử dụng 7 ngày sau khi dùng liều fusidic acid cuối cùng. Trong những trường hợp

đặc biệt, nếu dùng acid fusidic kéo dài, ví dụ: đối với việc điều trị các bệnh nhiễm trùng nặng, cần xem xét trên từng trường hợp cụ thể và dưới sự giám sát y tế chặt chẽ cho phối hợp giữa rosuvastatin và acid fusidic.

Không nên dùng rosuvastatin cho bất kỳ bệnh nhân nào có tình trạng nghiêm trọng được cho là có liên quan đến bệnh lý về cơ hoặc có các yếu tố nguy cơ dẫn tới sự tiến triển suy thận thứ phát tiêu cơ vân (như nhiễm khuẩn huyết, tụt huyết áp, phẫu thuật nặng, chấn thương, rối loạn chuyển hóa, rối loạn nội tiết và chất điện giải, hoặc co giật không kiểm soát).

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. Tỷ lệ báo cáo về các biến cố gan nghiêm trọng (chủ yếu là tăng men transaminase ở gan) sau khi đưa thuốc ra thị trường thì cao hơn với liều 40 mg.

Ở những bệnh nhân tăng cholesterol thứ phát do thiếu năng tuyến giáp hoặc hội chứng thận hư, cần 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.

Các chất ức chế protease

Gia tăng hấp thu toàn thân đối với rosuvastatin đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng rosuvastatin cùng với các chất ức chế protease khác kết hợp với ritonavir. Khi bắt đầu điều trị bằng rosuvastatin hoặc bắt đầu tăng liều rosuvastatin ở bệnh nhân điều trị bằng chất ức chế protease thì cần cân nhắc cả về lợi ích của việc hạ lipid bằng cách sử dụng rosuvastatin ở những bệnh nhân HIV có sử dụng chất ức chế protease lẫn khả năng gia tăng nồng độ rosuvastatin trong huyết tương. Việc sử dụng đồng thời với các chất ức chế protease nào đó không được khuyến cáo trừ khi liều rosuvastatin được điều chỉnh.

Bệnh phổi kẽ

Các trường hợp hiếm gặp của bệnh phổi kẽ đã được báo cáo với một số statin, đặc biệt là với điều trị dài hạn. Các triệu chứng có thể bao gồm thở dốc, ho khan và suy giảm sức khỏe nói chung (mệt mỏi, giảm cân và sốt). Nếu nghi ngờ bệnh nhân đã tiến triển thành bệnh phổi kẽ, nên ngưng dùng statin.

Đái tháo đường

Một số bằng chứng cho thấy rằng statin có làm tăng đường huyết và có thể gây ra tăng đường huyết (phải viện đến việc chăm sóc chính thức thích hợp về đái tháo đường) ở một số bệnh nhân có nguy cơ cao mắc bệnh đái tháo đường trong tương lai. Tuy nhiên sự giảm nguy cơ mạch máu do statin thì quan trọng hơn nguy cơ này và do đó không nên là lý do để dùng điều trị statin. Các bệnh nhân có nguy cơ cao (đường huyết đói từ 5,6 đến 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², tăng triglycerid, cao huyết áp) nên được theo dõi cả về lâm sàng và sinh hóa theo hướng dẫn của quốc gia.

Trong nghiên cứu JUPITER, tần suất đái tháo đường được báo cáo là 2,8% ở rosuvastatin và 2,3% ở nhóm giả dược, chủ yếu ở những bệnh nhân có đường huyết lúc đói là 5,6 đến 6,9 mmol/l.

Trẻ em

Trong khoảng 2 năm, việc đánh giá sự phát triển tuyến tính (chiều cao), cân nặng, BMI (chỉ số khối của cơ thể) và đặc điểm thứ cấp về sự trưởng thành về giới tính theo Tanner ở bệnh nhân trẻ em ở độ tuổi từ 6 đến 17 khi dùng rosuvastatin còn giới hạn. Sau hai năm nghiên cứu và điều trị, không thấy có ảnh hưởng nào đến tăng trưởng, cân nặng, BMI hay sự trưởng thành về giới tính.

Mức CK > 10xULN và các triệu chứng cơ gia tăng sau khi tập thể dục hoặc hoạt động thể chất được báo cáo nhiều hơn ở trẻ em và thanh thiếu niên dùng rosuvastatin trong 52 tuần so

với người lớn.

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

Rosuvastatin chống chỉ định khi mang thai và cho con bú.

Phụ nữ có khả năng mang thai nên sử dụng các biện pháp tránh thai thích hợp.

Vì cholesterol và các sản phẩm sinh tổng hợp cholesterol rất quan trọng cho sự phát triển của thai nhi, nguy cơ tiềm ẩn từ sự ức chế của HMG-CoA reductase lớn hơn lợi ích của việc điều trị trong thời kỳ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật cung cấp bằng chứng giới hạn về độc tính sinh sản. Nếu một bệnh nhân có thai trong quá trình sử dụng sản phẩm này, nên ngưng điều trị ngay lập tức.

Rosuvastatin được bài tiết trong sữa ở chuột. Không có dữ liệu về sự bài tiết trong sữa ở người.

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

Các nghiên cứu để xác định tác động của rosuvastatin đối với khả năng lái xe và vận hành máy móc chưa được tiến hành. Tuy nhiên, dựa vào tính chất dược động học của nó, rosuvastatin dường như không ảnh hưởng đến khả năng này. Khi lái xe hoặc vận hành máy móc, cần phải tính đến chứng chóng mặt có thể xảy ra trong quá trình điều trị.

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Tương tác thuốc

Ảnh hưởng của các sản phẩm thuốc được dùng đồng thời với rosuvastatin

Chất ức chế protein vận chuyển

Rosuvastatin là chất nền cho một số protein vận chuyển nhất định bao gồm chất vận chuyển dẫn truyền vào gan OATP1B1 và chất vận chuyển dẫn xuất khỏi gan BCRP. Việc dùng rosuvastatin đồng thời với các sản phẩm thuốc là chất ức chế các protein vận chuyển này có thể làm tăng nồng độ rosuvastatin trong huyết tương và tăng nguy cơ bệnh cơ.

Ciclosporin: Đã có báo cáo mức AUC cao hơn trung bình khoảng 7 lần ở những người tình nguyện khỏe mạnh trong thời gian điều trị đồng thời rosuvastatin với ciclosporin. Rosuvastatin chống chỉ định ở những bệnh nhân đang dùng ciclosporin. Việc dùng đồng thời không ảnh hưởng đến nồng độ ciclosporin trong huyết tương.

Chất ức chế protease: Mặc dù cơ chế tương tác chính xác chưa được biết, nhưng sử dụng đồng thời với chất ức chế protease làm tăng nồng độ rosuvastatin. Ví dụ, trong một nghiên cứu dược động học báo cáo rằng, dùng phối hợp rosuvastatin 10 mg và một sản phẩm kết hợp của hai chất ức chế protease (300 mg atazanavir/100 mg ritonavir) ở những người tình nguyện khỏe mạnh có liên quan đến mức tăng gấp 3 lần về AUC và 7 lần về Cmax của rosuvastatin. Việc sử dụng đồng thời rosuvastatin với một số kết hợp chất ức chế protease có thể được xem xét sau khi cân nhắc cẩn thận các liều điều trị rosuvastatin dựa trên sự gia tăng dự kiến về nồng độ rosuvastatin.

Gemfibrozil và các sản phẩm làm hạ lipid khác

Việc sử dụng đồng thời rosuvastatin với gemfibrozil thì làm tăng gấp đôi nồng độ Cmax và AUC của rosuvastatin.

Không có nghi vấn về tương tác dược động học với fenofibrat, tuy nhiên sự tương tác dược lực học có thể xảy ra. Gemfibrozil, fenofibrat, các fibrat khác và niacin (nicotinic acid) với liều để hạ lipid máu ≥ 1 g/ngày) thì làm tăng nguy cơ bệnh cơ khi dùng đồng thời với các chất ức chế HMG-CoA reductase, có lẽ vì bản thân chúng (fibrat) cũng có thể gây bệnh cơ khi được dùng đơn độc. Chống chỉ định dùng liều 40 mg đồng thời với fibrat. Những bệnh nhân này cũng nên bắt đầu với liều 5 mg. 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

Ezetimibe: Sử dụng đồng thời rosuvastatin 10 mg và ezetimibe 10 mg làm tăng 1,2 lần mức AUC của rosuvastatin ở các đối tượng tăng cholesterol máu. Không thể loại trừ tương tác được động học [theo khía cạnh bất lợi] giữa rosuvastatin và ezetimibe.

Thuốc kháng acid: Việc dùng đồng thời rosuvastatin với thuốc chống acid có chứa aluminum và magnesi hydroxyd làm giảm nồng độ rosuvastatin trong huyết tương khoảng 50%. Tác động này có thể giảm nhẹ khi thuốc kháng acid được dùng 2 giờ sau khi dùng rosuvastatin. Sự liên quan về lâm sàng của tương tác này chưa được nghiên cứu.

Erythromycin: Sử dụng đồng thời rosuvastatin với erythromycin làm giảm 20% mức AUC và giảm 30 % mức Cmax của rosuvastatin. Tương tác này có thể là do sự gia tăng nhu động ruột do erythromycin gây ra.

Các enzym cytochrom P450: Theo báo cáo trong các nghiên cứu *in vitro* và *in vivo*, rosuvastatin không phải là chất ức chế cũng không phải là chất gây cảm ứng các isoenzym của cytochrom P450. Ngoài ra, rosuvastatin là chất nền không tốt cho các isoenzym này. Do đó, không có tương tác thuốc từ việc chuyển hóa qua trung gian cytochrom P450. Không có sự tương tác lâm sàng giữa rosuvastatin và fluconazol (chất ức chế CYP2C9 và CYP3A4) hoặc ketoconazol (chất ức chế CYP2A6 và CYP3A4).

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, thậm chí dẫn đến suy thận và có thể gây tử vong.

Tương tác cần điều chỉnh liều rosuvastatin (xem bảng dưới đây): Khi cần phối hợp rosuvastatin với các sản phẩm khác có nguy cơ làm gia tăng nồng độ rosuvastatin thì nên điều chỉnh liều rosuvastatin. Bắt đầu với liều rosuvastatin 5 mg mỗi ngày một lần nếu tăng độ phơi nhiễm (AUC) dự kiến lên khoảng 2 lần hoặc cao hơn. Liều rosuvastatin tối đa hằng ngày cần được điều chỉnh sao cho mức hấp thụ rosuvastatin dự kiến sẽ không vượt quá mức hấp thụ rosuvastatin với liều hằng ngày 40 mg khi không có tương tác thuốc, ví dụ liều rosuvastatin 20 mg với gemfibrozil (tăng gấp 1,9 lần), và liều rosuvastatin 10 mg với phối hợp ritonavir/atazanavir (tăng gấp 3,1 lần).

Bảng: Ảnh hưởng của các sản phẩm thuốc được dùng đồng thời lên nồng độ rosuvastatin (AUC theo thứ tự gia giảm cấp độ) từ các thử nghiệm lâm sàng đã công bố

Chế độ liều của thuốc gây tương tác	Chế độ liều rosuvastatin	Sự thay đổi của mức AUC* rosuvastatin
Ciclosporin 75 mg BID tới 200 mg BID, 6 tháng	10 mg OD, 10 ngày	↑ 7,1-lần
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 ngày	10 mg, liều đơn	↑ 3,1-lần
Simeprevir 150 mg OD, 7 ngày	10 mg, liều đơn	↑ 2,8-lần
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 ngày	20 mg OD, 7 ngày	↑ 2,1-lần
Clopidogrel liều tải 300 mg, tiếp đó là 75 mg mỗi 24 giờ	20 mg, liều đơn	↑ 2-lần
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 ngày	80 mg, liều đơn	↑ 1,9-lần
Eltrombopag 75 mg OD, 5 ngày	10 mg, liều đơn	↑ 1,6-lần
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID - 7 ngày	10 mg OD, 7 ngày	↑ 1,5-lần
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID - 11 ngày	10 mg, liều đơn	↑ 1,4-lần
Dronedaron 400 mg BID	Thông tin không có sẵn	↑ 1,4-lần

Bảng: Ảnh hưởng của các sản phẩm thuốc được dùng đồng thời lên nồng độ rosuvastatin (AUC theo thứ tự gia giảm cấp độ) từ các thử nghiệm lâm sàng đã công bố

Chế độ liều của thuốc gây tương tác	Chế độ liều rosuvastatin	Sự thay đổi của mức AUC* rosuvastatin
Itraconazol 200 mg OD - 5 ngày	10 mg, liều đơn	** ↑ 1,4-lần
Ezetimibe 10 mg OD - 14 ngày	10 mg, OD, 14 days	** ↑ 1,2-lần
Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg BID - 8 ngày	10 mg, liều đơn	↔
Aleglitazar 0,3 mg - 7 ngày	40 mg, 7 ngày	↔
Silymarin 140 mg TID - 5 ngày	10 mg, liều đơn	↔
Fenofibrat 67 mg TID - 7 ngày	10 mg, 7 ngày	↔
Rifampin 450 mg OD - 7 ngày	20 mg, liều đơn	↔
Ketoconazol 200 mg BID - 7 ngày	80 mg, liều đơn	↔
Fluconazol 200 mg OD - 11 ngày	80 mg, liều đơn	↔
Erythromycin 500 mg QID - 7 ngày	80 mg, liều đơn	↓ 20%
Baicalin 50 mg TID - 14 ngày	20 mg, liều đơn	↓ 47%

* Dữ liệu được đưa ra dưới dạng thay đổi theo x-lần thể hiện cho một tỷ lệ đơn giản thuốc dùng đồng thời và rosuvastatin đơn trị liệu. Dữ liệu được đưa ra dưới dạng thay đổi theo % thể hiện phần trăm sự khác biệt so với rosuvastatin đơn trị liệu.

Tăng lên được ghi dưới dạng là “↑”, không đổi là “↔”, giảm là “↓”.

** Một số nghiên cứu tương tác đã được báo cáo ở liều rosuvastatin khác nhau, bảng ghi lại tỷ lệ thay đổi có ý nghĩa nhất

OD = một lần mỗi ngày; BID = hai lần mỗi ngày; TID = ba lần mỗi ngày; QID = bốn lần mỗi ngày

KHUYẾN CÁO VỀ TƯƠNG TÁC THUỐC GIỮA CÁC STATIN VỚI CÁC CHẤT ỨC CHẾ PROTEASE CỦA HIV VÀ HCV

Rosuvastatin	- Atazanavir - Atazanavir + Ritonavir - Lopinavir + Ritonavir	Giới hạn liều rosuvastatin tối đa 10 mg một lần/ngày
--------------	---	--

Ảnh hưởng của rosuvastatin đối với các sản phẩm thuốc sử dụng đồng thời

Các chất đối kháng vitamin K: Cũng như các chất ức chế HMG-CoA reductase khác, việc bắt đầu điều trị hoặc tăng liều rosuvastatin ở bệnh nhân được điều trị cùng với chất đối kháng vitamin K (ví dụ như warfarin hoặc chất chống đông máu coumarin khác) có thể làm tăng tỉ lệ bình thường hóa quốc tế INR. Việc ngưng hoặc giảm liều rosuvastatin có thể làm giảm INR. Trong những tình huống như vậy, cần phải theo dõi INR thích hợp.

Liệu pháp ngừa thai/hormon thay thế (HRT): Có sự tăng mức ethinyl estradiol và norgestrel tương ứng là 26% và 34% khi sử dụng rosuvastatin cùng với thuốc ngừa thai uống. Nồng độ huyết tương gia tăng nên được xem xét khi chọn liệu ngừa thai. Không có dữ liệu về dược động học ở những bệnh nhân dùng đồng thời rosuvastatin và HRT và do đó không thể loại trừ hiệu ứng tương tự. Tuy nhiên, sự kết hợp này đã được sử dụng rộng rãi ở phụ nữ trong các thử nghiệm lâm sàng và cho thấy được dung nạp tốt.

Các thuốc khác

Digoxin: Dựa trên số liệu báo cáo từ các nghiên cứu tương tác cụ thể, không có tương tác lâm sàng với digoxin.

Acid fusidic: Nghiên cứu tương tác với rosuvastatin và acid fusidic chưa được tiến hành. Nguy cơ bệnh cơ bao gồm tiêu cơ vân có thể tăng lên khi dùng đồng thời với acid fusidic với các statin. Cơ chế tương tác này (dù đó là dược lực học hay dược động học, hoặc cả hai) vẫn chưa được biết. Đã có báo cáo về tiêu cơ vân (bao gồm một số trường hợp tử vong) ở bệnh nhân nhận được kết hợp này.

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

Trẻ em

Các nghiên cứu tương tác chỉ được thực hiện ở người lớn. Mức độ tương tác ở trẻ em chưa được biết rõ.

Tương kỵ:

“Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác”

10. Tác dụng không mong muốn của thuốc

Các tác dụng không mong muốn xảy ra với rosuvastatin thường nhẹ và thoáng qua.

Bảng liệt kê các tác dụng không mong muốn

Bảng dưới đây trình bày các tác dụng không mong muốn đã được báo cáo quy cho rosuvastatin. Các tác dụng không mong muốn liệt kê dưới đây được phân loại theo tần số và hệ cơ quan (SOC).

Tần suất của các tác dụng không mong muốn được xếp theo thứ tự sau: thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$); Hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1000$); Rất hiếm gặp ($< 1/10.000$); Không biết (không thể ước lượng được từ dữ liệu có sẵn).

Bảng: Các tác dụng không mong muốn được từ các nghiên cứu lâm sàng và kinh nghiệm sau khi đưa thuốc ra thị trường

Hệ cơ quan	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp	Không biết
Rối loạn hệ máu - bạch huyết			Giảm tiểu cầu		
Rối loạn hệ miễn dịch			Phản ứng quá mẫn gồm cả phù mạch		
Rối loạn nội tiết	- Đái tháo đường¹ - Tăng đường huyết - Tăng HbA1c				
Rối loạn tâm thần					Trầm cảm
Rối loạn hệ thần kinh	- Nhức đầu - Chóng mặt			- Bệnh đa thần kinh - Mất trí nhớ, suy giảm nhận thức (như mất trí nhớ, lú lẫn...)	- Bệnh lý thần kinh ngoại biên - Rối loạn giấc ngủ (bao gồm mất ngủ và ác mộng)
Rối loạn hô hấp, rối loạn ở lồng ngực và vùng trung thất					Ho Khó thở

Hệ cơ quan	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp	Không biết
Rối loạn dạ dày ruột	Táo bón 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 Mây đay			Hội chứng Stevens-Johnson
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Đau cơ		Bệnh cơ (bao gồm viêm cơ) Tiêu cơ vân	Đau khớp	Rối loạn dây chằng, đôi khi có biến chứng đứt dây chằng Bệnh cơ hoại tử qua trung gian miễn dịch
Rối loạn thận - tiết niệu				Tiểu ra máu	
Rối loạn hệ sinh dục và ngực				To vú ở đàn ông	
Rối loạn tổng quát và rối loạn tại vị trí đưa thuốc vào cơ thể	Suy nhược				Phù nề

¹ Tần suất sẽ tùy thuộc vào sự hiện diện hoặc vắng mặt của các yếu tố nguy cơ (đường huyết lúc đói $\geq 5,6$ mmol/L, BMI >30 kg/m², tăng triglycerid, tiền sử cao huyết áp).

Giống như các chất ức chế HMG-CoA reductase khác, tỷ lệ các phản ứng phụ có xu hướng phụ thuộc liều.

Tác động lên thận: Protein niệu, được phát hiện bằng phương pháp que thử và chủ yếu là protein niệu khởi xuất từ ống thận, đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị và phản ứng bất lợi đó được báo cáo quy cho rosuvastatin. Sự thay đổi protein nước tiểu từ không hoặc có vết lên tới mức ++ trở lên được báo cáo ở <1% bệnh nhân vào thời điểm nào đó trong khi điều trị với liều 10 và 20 mg, và khoảng 3% bệnh nhân điều trị với liều 40 mg. Sự gia tăng không đáng kể của sự chuyển đổi từ không hoặc có vết đến + được báo cáo với liều 20 mg. Trong hầu hết các trường hợp, protein niệu giảm hoặc biến mất tự nhiên khi tiếp tục điều trị. Đánh giá dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng và sau khi đưa thuốc ra thị trường thì cho đến nay vẫn chưa xác định được mối liên hệ nhân quả giữa protein niệu và bệnh thận cấp tính hay bệnh thận tiến triển.

Chứng tiểu ra máu đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị mà tác dụng không mong muốn đó được báo cáo quy cho rosuvastatin và qua dữ liệu thử nghiệm lâm sàng đã được báo cáo cho thấy khả năng xuất hiện là thấp.

Tác động lên cơ xương: Tác động lên cơ xương, ví dụ như gây đau cơ, chứng đau cơ (bao gồm chứng viêm cơ) và trong trường hợp hiếm gặp là tiêu cơ vân, kèm hoặc không kèm theo suy thận cấp đã được báo cáo trong hồ sơ tác dụng không mong muốn cho bệnh nhân dùng rosuvastatin với tất cả các liều và đặc biệt với liều >20 mg.

Mức tăng CK liên quan đến liều đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng rosuvastatin; phần lớn các trường hợp đều nhẹ, không triệu chứng và thoáng qua. Nếu nồng độ CK tăng $> 5 \times \text{ULN}$, nên ngưng dùng thuốc.

Tác động lên gan: Cũng như các chất ức chế HMG-CoA reductase khác, một số lượng nhỏ các bệnh nhân có mức transaminase tăng lên theo sự tăng liều dùng của rosuvastatin; phần lớn các trường hợp đều nhẹ, không triệu chứng và thoáng qua.

Các phản ứng phụ sau đây đã được báo cáo với một số statin:

-Rối loạn chức năng tình dục.

-Các trường hợp hiếm gặp của bệnh phổi kẽ, đặc biệt là khi điều trị lâu dài

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

Trẻ em: Tăng creatin kinase $> 10 \times \text{ULN}$ và các triệu chứng cơ sau khi tập thể dục hoặc tăng hoạt động thể chất được báo cáo nhiều hơn ở trẻ em và thanh thiếu niên so với người lớn. Trong các khía cạnh khác, tính an toàn của rosuvastatin được báo cáo là tương tự ở trẻ em và thanh thiếu niên so với người lớn.

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

11. Quá liều và cách xử trí

Không có điều trị đặc hiệu trong trường hợp quá liều. Trong trường hợp quá liều, bệnh nhân cần được điều trị triệu chứng và thiết lập các biện pháp hỗ trợ theo yêu cầu. Nên giám sát chức năng gan và mức CK. Thăm phân máu không có lợi.

12. Đặc tính dược lực học

Nhóm điều trị: Chất ức chế HMG-CoA reductase.

Mã ATC: C10A A07

Cơ chế tác động:

Rosuvastatin là một chất ức chế chọn lọc và cạnh tranh với 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 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 tiêu phân 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 bên dưới). 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: 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	Bệnh nhân	LDL-C	Total-C	HDL-C	TG	Non HDL-C	ApoB	ApoA-I
Giả dược	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Hiệu quả trị liệu đạt được trong vòng 1 tuần sau khi bắt đầu điều trị và mức 90% của 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.

13. Đặc tính dược động học

Hấp thu: Nồng độ đỉnh trong huyết tương của rosuvastatin đạt được khoảng 5 giờ sau khi uống. Độ sinh khả dụng tuyệt đối khoảng 20%.

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

Chuyển hóa: Rosuvastatin ít bị chuyển hoá (khoảng 10%). Các nghiên cứu *in vitro* về chuyển hoá có sử dụng các tế bào gan của người xác định rằng rosuvastatin là một chất nền yếu cho sự chuyển hoá qua cytochrom P450. CYP2C9 là isoenzym chính tham gia vào quá trình chuyển hoá, 2C19, 3A4 và 2D6 tham gia ở mức độ thấp hơn. Chất chuyển hoá chính được xác định là N-desmethyl và lacton. Chất chuyển hoá 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.

Đào thải: 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: Nồng độ rosuvastatin tăng tỉ lệ với liều dùng. Không có sự thay đổi nào về các thông số dược động học sau khi dùng các liều thuốc trong nhiều 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 Cmax tăng khoảng gấp 2 lần ở người Châu Á (Nhật, Trung Quốc, Philipin, Việt Nam và Hàn Quốc) so với người da trắng; người gốc Ấn Độ gốc Á được báo cáo có độ tăng trung bình 1,3 lần về mức AUC và Cmax. 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 hoá 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 trên 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.

Các dạng đa hình của gen: Sự phân bố các chất ức chế HMG-CoA reductase, bao gồm rosuvastatin, liên quan đến các protein vận chuyển OATP1B1 và BCRP. Ở những bệnh nhân có gen đa hình SLCO1B1 (OATP1B1) và/hoặc ABCG2 (BCRP) có nguy cơ tăng cao hấp thụ rosuvastatin. Các hình thái đa hình riêng lẻ của SLCO1B1 c.521CC và ABCG2 c.421AA có liên quan với mức độ hấp thụ rosuvastatin cao hơn (AUC) so với các kiểu gen SLCO1B1 c.521TT hoặc ABCG2 c.421CC. Kiểu gen cụ thể này không được thiết lập trong thực hành

lâm sàng, nhưng đối với những bệnh nhân được biết là có các dạng đa hình này, nên dùng liều thấp rosuvastatin hàng ngày.

Trẻ em: Nồng độ rosuvastatin (dùng làm viên nén) ở bệnh nhi tăng cholesterol máu dị hợp tử có tính gia đình từ 10-17 hoặc 6-17 tuổi (tổng số 214 bệnh nhân) được báo cáo là tương đương hoặc thấp hơn ở bệnh nhân người lớn. Nồng độ rosuvastatin có thể dự đoán có liên quan với liều lượng và thời gian trong khoảng thời gian 2 năm.

14. Quy cách đóng gói: Hộp 3 vỉ x 10 viên.

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

- Điều kiện bảo quản: Bảo quản dưới 30°C. Tránh ánh sáng.
- Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.
- Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.

16. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất thuốc

Sản xuất tại Ấn Độ bởi:

M/s V.S. INTERNATIONAL PVT. LTD.

Plot No. 17 & 18, Golden Industrial Estate, Somnath Road, Dabhel, Daman – 396 215.

