

## Delorin 10 mg viên nén bao phim

Rosuvastatin

*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ.*

*Thuốc này chỉ dùng theo đơn của thầy thuốc.*

### THÀNH PHẦN

**Hoạt chất:** Mỗi viên nén bao phim có 10 mg rosuvastatin (dưới dạng 10,68 mg rosuvastatin kềm)

**Tá dược:**

Tá dược lõi viên: Crospovidon, magnesi stearat, ludipress (lactose monohydrat, povidon và crospovidon)

Tá dược bao viên: Opadry B5F 18422 white (polyvinyl alcohol, talc, polyethylen glycol 3350, titan dioxyd)

### DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén bao phim.

**Mô tả:**

Viên nén bao phim có màu trắng hoặc gần như trắng, hình tròn, hai mặt hơi lồi có khắc chữ "E" ở một mặt, và mặt kia có mã số 592.

### CÁC ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG

**Chỉ định điều trị**

*Điều trị tăng cholesterol máu*

Người lớn, thanh thiếu niên và trẻ em trên 10 tuổi tăng cholesterol máu nguyên phát (type IIa bao gồm tăng cholesterol máu gia đình kiểu dị hợp tử) hoặc rối loạn lipid máu hỗn hợp (type 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).

Tăng cholesterol máu gia đình kiểu đồng hợp tử: dùng hỗ trợ cho chế độ ăn kiêng và biện pháp điều trị giảm lipid khác (như trích ly LDL) hoặc dùng riêng rẽ khi các liệu pháp này không thích hợp.

*Phòng ngừa các tai biến tim mạch*

Phòng ngừa các tai biến tim mạch ở những bệnh nhân được đánh giá là có nguy cơ cao bị tai biến tim mạch lần đầu (xem mục Đặc tính dược lực học), để hỗ trợ hiệu chỉnh các yếu tố nguy cơ khác.

Ở những bệnh nhân được điều trị giảm lipid, rosuvastatin được chỉ định để điều trị xơ vữa động mạch nhằm trì hoãn hay làm chậm tiến triển của bệnh.

**Liều dùng và cách dùng**

Trước khi bắt đầu điều trị bệnh nhân cần tuân theo chế độ ăn kiêng giảm cholesterol và tiếp tục duy trì chế độ này trong suốt thời gian điều trị. Sử dụng các hướng dẫn đồng thuận để điều chỉnh liều cho từng bệnh nhân theo mục tiêu điều trị và đáp ứng của bệnh nhân.

Liều dùng

*Điều trị tăng cholesterol máu*

Liều khởi đầu được khuyến cáo là 5 mg hoặc 10 mg, ngày uống một lần cho cả những bệnh nhân chưa dùng statin hay người được chuyển từ thuốc ức chế men HMG-CoA reductase khác. Khi chọn lựa liều khởi đầu phải lưu ý đến nồng độ cholesterol của từng bệnh nhân và nguy cơ về tim mạch sau này cũng như nguy cơ có thể của các phản ứng phụ (xem mục Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng và mục Tác dụng không mong muốn). Sau 4 tuần có thể điều chỉnh liều ở mức kế tiếp nếu cần (xem mục Đặc tính

được lực học). Do tỷ lệ báo cáo xảy ra tác dụng không mong muốn ở liều 40 mg tăng so với các liều thấp hơn (xem mục Tác dụng không mong muốn), chỉ xem xét dùng liều tối đa 40 mg cho những bệnh nhân tăng cholesterol máu nặng có nguy cơ tim mạch cao (đặc biệt là những người tăng cholesterol máu có tình gia đình), những người không đạt được mục tiêu điều trị với liều 20 mg, và những người được theo dõi thường xuyên (xem mục Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng). Bệnh nhân cần được giám sát bởi các chuyên gia khi dùng liều 40 mg.

#### *Phòng ngừa các tai biến tim mạch*

Trong các nghiên cứu giảm nguy cơ các tai biến tim mạch, liều dùng hàng ngày là 20 mg (xem mục Đặc tính dược lực học).

#### *Dùng thuốc cho trẻ em*

Việc dùng thuốc cho trẻ em cần được thực hiện bởi các chuyên gia.

Trẻ em và thanh thiếu niên từ 10 đến 17 tuổi (trẻ em trai giai đoạn II Tanner trở đi, trẻ em gái ít nhất 1 năm sau khi có kinh nguyệt)

Ở trẻ em và thanh thiếu niên tăng cholesterol máu gia đình kiểu dị hợp tử, liều khởi đầu thông thường là 5 mg mỗi ngày. Khoảng liều thông thường là 5-20 mg, uống 1 lần mỗi ngày. Chuẩn độ liều cần được thực hiện theo đáp ứng của từng bệnh nhân và khả năng dung nạp ở trẻ em, tuân theo các khuyến cáo về điều trị cho trẻ em (xem mục Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng). Trẻ em và thanh thiếu niên nên cần tuân theo chế độ ăn kiêng giảm cholesterol trước khi bắt đầu điều trị và tiếp tục duy trì chế độ này trong suốt thời gian điều trị bằng rosuvastatin. Độ an toàn và hiệu quả khi dùng liều lớn hơn 20 mg chưa được nghiên cứu ở đối tượng bệnh nhân này.

Viên nén 40 mg không thích hợp để sử dụng cho trẻ em.

#### Trẻ em dưới 10 tuổi

Kinh nghiệm dùng thuốc cho trẻ em dưới 10 tuổi còn hạn chế ở số lượng nhỏ bệnh nhân (từ 8 đến 10 tuổi) bị tăng cholesterol máu gia đình kiểu đồng hợp tử.

Do đó không dùng thuốc này cho trẻ em dưới 10 tuổi.

#### *Dùng thuốc cho người già*

Liều khởi đầu 5 mg được khuyến cáo cho người già trên 70 tuổi (xem mục Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng). Không cần thiết có điều chỉnh liều nào khác liên quan đến tuổi tác.

#### *Liều dùng cho bệnh nhân suy thận*

Không cần phải điều chỉnh liều cho bệnh nhân bị suy thận mức độ nhẹ và vừa. Liều khởi đầu được khuyến cáo là 5 mg cho bệnh nhân bị suy thận vừa (thanh thải creatinin < 60 ml/phút). Chống chỉ định dùng liều 40 mg cho bệnh nhân suy thận mức độ vừa. Chống chỉ định dùng rosuvastatin ở bệnh nhân bị suy thận nặng cho dù với bất kỳ liều nào (xem mục Chống chỉ định và mục Đặc tính dược động học).

#### *Liều dùng cho bệnh nhân suy gan*

Không có sự gia tăng mức tiếp xúc với rosuvastatin ở người có điểm số Child-Pugh  $\leq 7$ . Tuy nhiên, đã thấy có sự gia tăng tiếp xúc ở người có điểm số Child-Pugh 8 và 9 (xem mục Đặc tính dược động học). Đối với những bệnh nhân này phải xem xét đánh giá chức năng thận. Chưa có kinh nghiệm dùng thuốc đối với những người có điểm số Child-Pugh trên 9.

Chống chỉ định dùng Delorin cho bệnh nhân mắc bệnh gan hoạt động (xem mục Chống chỉ định).

#### *Chủng tộc*

Đã thấy có sự gia tăng mức tiếp xúc ở những bệnh nhân người châu Á (xem mục Chống chỉ định, Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng và mục Đặc tính dược động học). Liều khởi đầu khuyến cáo cho bệnh nhân có gốc châu Á là 5 mg. Chống chỉ định dùng liều 40 mg cho những bệnh nhân này (xem mục Chống chỉ định và Đặc tính dược động học).

#### *Đa hình gen*

Các kiểu gen SLC01B1 (OATP1B1) c.521CC và ABCG2 (BCRP) c.421AA cho thấy sự gia tăng mức tiếp xúc rosuvastatin (AUC) so với các kiểu gen SLC01B1 c.521TT và ABCG2 c.421CC. Bệnh nhân nên dùng viên nén bao phim Delorin với liều 20 mg mỗi ngày một lần nếu đã biết có kiểu gen c.521CC hoặc c.421AA (xem mục Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng, mục Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác và mục Đặc tính dược động học).

#### *Liều dùng cho bệnh nhân có các yếu tố dễ gây mắc bệnh cơ*

Liều khởi đầu khuyến cáo cho bệnh nhân có các yếu tố dễ gây mắc bệnh cơ là 5 mg (xem mục Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng). Chống chỉ định dùng liều 40 mg cho một số người trong nhóm bệnh nhân này (xem mục Chống chỉ định).

#### *Điều trị kết hợp*

Rosuvastatin là chất nền của các protein vận chuyển khác nhau (chẳng hạn OATP1B1 và BCRP). Sử dụng đồng thời rosuvastatin với các loại thuốc làm tăng nồng độ rosuvastatin trong huyết tương bằng cách tương tác với các protein vận chuyển này (ví dụ

cyclosporin, các chất ức chế protease khác nhau như ritonavir kết hợp với atazanavir, lopinavir và/hoặc tipranavir) làm tăng nguy cơ bệnh cơ (và tiêu cơ vân) (xem mục Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng và mục Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác). Trong các trường hợp này liều dùng tối đa của rosuvastatin là 10 mg ngày 1 lần.

Các statin và nhựa gắn acid mật (cholestyramin, colestipol) có cơ chế tác dụng bổ sung cho nhau; phối hợp các nhóm thuốc này có tác dụng cộng lực trên cholesterol LDL. Khi dùng các statin cùng với nhựa gắn acid mật, thí dụ cholestyramin, phải uống statin vào lúc đi ngủ, 2 giờ sau khi uống nhựa để tránh tương tác rõ rệt do thuốc gắn vào nhựa.

#### Cách dùng

Dùng thuốc theo đường uống.

Delorin có thể được sử dụng bất kỳ lúc nào trong ngày, kèm với thức ăn hay không.

#### **Chống chỉ định**

Không dùng Delorin cho:

- bệnh nhân mẫn cảm với rosuvastatin hoặc bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.
- bệnh nhân đang mắc bệnh gan hoạt động 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.
- bệnh nhân suy thận nặng (thanh thải creatinin < 30 ml/phút).
- bệnh nhân có bệnh lý về cơ.
- bệnh nhân đang sử dụng 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 cho các bệnh nhân có các yếu tố dễ mắc bệnh cơ /tiêu cơ vân. Các yếu tố này bao gồm:

- suy thận mức độ vừa (thanh thải creatinin < 60 ml/phút);
- thiếu năng tuyến giáp;
- tiền sử bản thân hay gia đình có bệnh di truyền về cơ;
- tiền sử bị độc tính trên cơ do dùng các thuốc ức chế men HMG-CoA reductase khác hoặc fibrat;
- nghiện rượu;
- các tình trạng có thể gây tăng nồng độ rosuvastatin trong huyết tương;
- bệnh nhân châu Á;
- sử dụng đồng thời với các fibrat.

(xem mục Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng, Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác và Đặc tính dược động học).

#### **Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng**

Trước và trong khi điều trị với statin, nên kết hợp kiểm soát cholesterol máu bằng các biện pháp như chế độ ăn, giảm cân, tập thể dục, và điều trị các bệnh có thể là nguyên nhân của tăng lipid. Phải tiến hành định lượng lipid định kỳ, và điều chỉnh liều lượng theo đáp ứng của người bệnh với thuốc. Mục tiêu điều trị là giảm cholesterol LDL vì vậy cần sử dụng nồng độ cholesterol LDL để bắt đầu điều trị và đánh giá đáp ứng điều trị. Chỉ khi không xét nghiệm được cholesterol LDL, mới sử dụng cholesterol toàn phần để theo dõi điều trị.

#### Ảnh hưởng trên thân

Protein niệu, được phát hiện bằng que thử và có nguồn gốc 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, nhưng phần lớn tình trạng này thoáng qua hoặc thỉnh thoảng xảy ra. Protein niệu không phải là dấu hiệu báo trước của bệnh thận cấp hoặc tiến triển. Trong theo dõi hậu mãi, tỷ lệ báo cáo các tai biến nghiêm trọng ở thận tăng lên khi dùng liều 40 mg. Phải xem xét việc đánh giá chức năng thận trong theo dõi thường quy ở những bệnh nhân dùng liều 40 mg.

#### Ảnh hưởng trên cơ xương

Ảnh hưởng trên cơ xương, như đau cơ, bệnh cơ và hiếm hơn là tiêu cơ vân đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng rosuvastatin với mọi liều dùng và đặc biệt ở liều lớn hơn 20 mg. Rất hiếm khi xảy ra tiêu cơ vân khi dùng ezetimibe kết hợp với các thuốc ức chế men HMG-CoA reductase. Không loại trừ có sự tương tác dược lực học (xem mục Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác) và cần thận trọng khi phối hợp các thuốc này.

Cũng giống như các thuốc ức chế men HMG-CoA reductase khác, các báo cáo hậu mãi cho thấy tỷ lệ báo cáo bị tiêu cơ vân do sử dụng rosuvastatin tăng lên khi dùng liều 40 mg.

#### Đo nồng độ Creatine kinase

Không nên đo nồng độ creatine 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 (lớn hơn 5 lần giới hạn trên của mức bình thường) thì nên thực hiện một xét nghiệm để xác định lại trong vòng 5-7 ngày. Nếu xét nghiệm lặp lại xác định nồng độ CK trước khi điều trị vẫn lớn hơn 5 lần giới hạn trên của mức bình thường thì không nên điều trị bằng rosuvastatin.

#### Trước khi điều trị

Giống như các thuốc ức chế men HMG-CoA reductase khác, phải thận trọng khi dùng Delorin cho những bệnh nhân có các yếu tố làm dễ mắc bệnh cơ /tiêu cơ vân. Các yếu tố này bao gồm:

- suy thận
- thiếu năng tuyến giáp
- tiền sử bản thân hay gia đình có bệnh di truyền về cơ;
- tiền sử bị độc tính trên cơ do dùng các thuốc ức chế men HMG-CoA reductase khác hoặc fibrat;
- có tiền sử mắc bệnh gan và/hoặc nghiện rượu
- trên 70 tuổi
- các tình trạng có thể gây tăng nồng độ rosuvastatin trong huyết tương (xem mục Đặc tính dược động học)
- có khả năng xảy ra tương tác thuốc chẳng hạn sử dụng đồng thời với các fibrat.

Ở những bệnh nhân này, cần phải cân nhắc giữa nguy cơ và lợi ích của việc điều trị và cần phải theo dõi lâm sàng. Nếu nồng độ CK tăng cao đáng kể trước khi điều trị (lớn hơn 5 lần giới hạn trên của mức bình thường) thì không nên điều trị bằng rosuvastatin.

#### Trong khi điều trị

Nên yêu cầu bệnh nhân thông báo ngay khi có đau cơ, yếu cơ hay co cơ mà không giải thích được, đặc biệt khi có kèm theo mệt mỏi hoặc sốt. Nên đo nồng độ CK ở những bệnh nhân này. Phải ngưng rosuvastatin nếu nồng độ CK tăng cao đáng kể (lớn hơn 5 lần giới hạn trên của mức bình thường) hoặc nếu các triệu chứng về cơ trầm trọng và gây khó chịu hàng ngày (ngay cả khi nồng độ CK  $\leq$  5 lần giới hạn trên của mức bình thường). Nếu các triệu chứng thuyên giảm và nồng độ CK trở về bình thường thì nên xem xét việc dùng lại rosuvastatin hay một thuốc ức chế men HMG-CoA reductase khác ở liều thấp nhất và theo dõi chặt chẽ. Việc theo dõi định kỳ nồng độ CK ở những bệnh nhân không có triệu chứng không đảm bảo phát hiện bệnh cơ.

Rất hiếm có báo cáo xảy ra bệnh cơ hoại tử trung gian miễn dịch với biểu hiện lâm sàng là yếu cơ gần đó dai dẳng và tăng nồng độ creatine kinase huyết thanh trong hoặc sau khi điều trị bằng rosuvastatin. Tiến hành thêm các xét nghiệm thần kinh cơ và huyết thanh có thể là cần thiết. Có thể phải tiến hành điều trị bằng các thuốc ức chế miễn dịch.

Trong các thử nghiệm lâm sàng, không ghi nhận thấy sự gia tăng ảnh hưởng trên cơ ở một số bệnh nhân dùng rosuvastatin và các thuốc khác dùng đồng thời. Tuy nhiên, tỷ lệ mắc bệnh viêm cơ và bệnh cơ gia tăng đã được thấy ở bệnh nhân dùng các thuốc ức chế men HMG-CoA reductase khác đồng thời với các dẫn xuất của acid fibric bao gồm gemfibrozil, cyclosporin, acid nicotinic, các thuốc trị nấm nhóm azole, các thuốc ức chế men protease và các kháng sinh nhóm macrolid. Gemfibrozil làm tăng nguy cơ bệnh cơ khi dùng đồng thời với một số thuốc ức chế men HMG-CoA reductase. Do vậy, không nên phối hợp Delorin với gemfibrozil. Lợi ích của việc làm giảm nồng độ lipid bằng cách phối hợp Delorin với các fibrat hay niacin phải được cân nhắc kỹ với những nguy cơ có thể xảy ra khi phối hợp các thuốc này. Không được dùng liều 40 mg khi sử dụng kết hợp với fibrat (xem mục Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác và mục Tác dụng không mong muốn).

Không nên dùng Delorin cho bệnh nhân có tình trạng nghiêm trọng cấp tính, nghi ngờ do bệnh cơ hoặc có thể dẫn đến suy thận thứ phát sau tiêu cơ vân (như nhiễm khuẩn huyết, tụt huyết áp, phẫu thuật lớn, chấn thương, các rối loạn nặng về chuyển hóa, nội tiết và chất điện giải; hoặc co giật không kiểm soát được).

#### Ảnh hưởng trên gan

Giống như với các thuốc ức chế men HMG-CoA reductase khác, phải thận trọng khi dùng Delorin cho những bệnh nhân nghiện rượu và/hoặc có tiền sử bệnh gan.

Nên làm các xét nghiệm men gan trước khi điều trị và trong trường hợp chỉ định lâm sàng yêu cầu xét nghiệm sau đó. Nên ngưng hoặc giảm liều Delorin nếu nồng độ transaminase huyết thanh cao gấp 3 lần giới hạn trên của mức bình thường. Trong theo dõi hậu mãi, tỷ lệ báo cáo các tác dụng có hại nghiêm trọng ở gan (chủ yếu là tăng transaminase gan) tăng lên khi dùng liều 40 mg.

Ở bệnh nhân tăng cholesterol máu thứ phát do thiếu năng tuyến giáp hoặc hội chứng thận hư, thì phải điều trị các bệnh này trước khi bắt đầu điều trị bằng Delorin.

#### Chủng tộc

Các nghiên cứu dược động học cho thấy có sự gia tăng mức độ tiếp xúc với thuốc ở các bệnh nhân người châu Á so với những người da trắng (xem mục Liều dùng và cách dùng và mục Đặc tính dược động học).

#### Các thuốc ức chế protease

Có sự phơi nhiễm toàn thân rosuvastatin cao hơn ở các bệnh nhân điều trị đồng thời rosuvastatin với các thuốc ức chế protease khác nhau và ritonavir. Bên cạnh việc sử dụng rosuvastatin, cả lợi thế của giảm lipid và sự gia tăng nồng độ rosuvastatin phải được tính đến ở những bệnh nhân bị nhiễm HIV đang điều trị bằng các thuốc ức chế protease khi bắt đầu điều trị với rosuvastatin và chuẩn liều cho bệnh nhân điều trị bằng thuốc ức chế protease. Không chỉ định dùng đồng thời thuốc này với một số thuốc ức chế protease trừ khi liều dùng rosuvastatin được điều chỉnh (xem bảng 1, mục Liều dùng và cách dùng và mục Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác)

#### Bệnh phổi kê

Một số trường hợp đặc biệt của bệnh phổi kê đã được ghi nhận khi dùng một số statin, đặc biệt là điều trị dài ngày (xem mục Tác dụng không mong muốn). Biểu hiện thường gặp nhất bao gồm khó thở, ho khan và suy giảm sức khỏe nói chung (mệt mỏi, giảm cân và sốt). Nếu nghi ngờ bệnh nhân bị bệnh phổi kê, nên ngừng sử dụng statin.

#### Không dung nạp lactose

Không dùng thuốc này cho những bệnh nhân mắc bệnh di truyền hiếm gặp khiến không dung nạp được galactose, thiếu hụt men Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose.

#### Đái tháo đường

Một số bằng chứng cho thấy các statin làm tăng nồng độ đường huyết ở một số bệnh nhân có nguy cơ cao mắc bệnh tiểu đường, gây tăng đường huyết cần phải điều trị. Tuy nhiên, nguy cơ này không đáng kể so với việc giảm nguy cơ tim mạch của statin và do đó không phải là lý do để ngưng điều trị bằng statin. Bệnh nhân có nguy cơ tăng đường huyết (đường huyết lúc đói từ 5,6 đến 6,9 mmol/L, chỉ số khối cơ thể (BMI) > 30 kg/m<sup>2</sup>, tăng triglycerid, tăng huyết áp) nên được theo dõi và làm sàng và sinh hóa theo các hướng dẫn quốc gia.

Trong nghiên cứu JUPITER, tần suất đái tháo đường được báo cáo xảy ra ở 2,8% số bệnh nhân dùng rosuvastatin và 2,3% đối với nhóm giả dược, chủ yếu là ở những bệnh nhân có nồng độ đường huyết lúc đói từ 5,6 đến 6,9 mmol/L.

#### Trẻ em

Việc đánh giá sự phát triển tuyến tính (chiều cao), trọng lượng, BMI (chỉ số khối cơ thể), và đặc điểm thứ cấp của sự trưởng thành tình dục bởi Tanner cho trẻ em từ 10 đến 17 tuổi sử dụng rosuvastatin được giới hạn trong khoảng thời gian một năm. Nghiên cứu sau 52 tuần điều trị, không phát hiện thấy sự ảnh hưởng đến tăng trưởng, cân nặng, BMI hoặc sự trưởng thành tình dục (xem mục Đặc tính dược lực học). Kinh nghiệm thử nghiệm lâm sàng ở trẻ em và thanh thiếu niên còn hạn chế và ảnh hưởng lâu dài của rosuvastatin (> 1 năm) đối với tuổi dậy thì chưa được biết.

Trong một thử nghiệm lâm sàng của trẻ em và thanh thiếu niên sử dụng rosuvastatin trong 52 tuần, nồng độ CK tăng trên 10 lần giới hạn trên của mức bình thường và các triệu chứng cơ bắp sau tập thể dục hoặc tăng hoạt động thể lực được báo cáo xảy ra thường xuyên hơn so với các thử nghiệm lâm sàng ở người lớn (xem mục Tác dụng không mong muốn).

#### **Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác**

Các thuốc ức chế protein vận chuyển: rosuvastatin là chất nền của một số protein vận chuyển bao gồm cả OATP1B1 vận chuyển hấp thu tại gan, BCRP vận chuyển ra ngoài. Sử dụng đồng thời rosuvastatin và các thuốc ức chế các protein vận chuyển làm tăng nồng độ rosuvastatin trong huyết tương có thể gây tăng nguy cơ bệnh cơ (xem bảng 1, mục Liều dùng và cách dùng và mục Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng).

Cyclosporin: Khi dùng đồng thời rosuvastatin và cyclosporin làm giá trị AUC của rosuvastatin cao hơn trung bình 7 lần so với trị số này ở người tình nguyện khỏe mạnh (xem mục Chống chỉ định).

Sử dụng đồng thời rosuvastatin và cyclosporin không làm ảnh hưởng đến nồng độ cyclosporin trong huyết tương.

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

**Gemfibrozil và các thuốc hạ lipid khác:** Sử dụng đồng thời rosuvastatin và gemfibrozil làm tăng gấp 2 lần các chỉ số  $C_{max}$  và AUC của rosuvastatin (xem mục Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng).

Những số liệu nghiên cứu về tương tác thuốc cho thấy rosuvastatin không có tương tác dược động học với fenofibrat, tuy nhiên có thể có tương tác dược lực học.

Gemfibrozil, fenofibrat, các fibrat khác và liệu làm giảm lipid ( $\geq 1$  g/ngày) của niacin (acid nicotinic) và colchicin làm tăng nguy cơ bị bệnh cơ khi dùng đồng thời với các thuốc ức chế men HMG-CoA reductase, có thể là do các thuốc này có thể gây bệnh cơ khi dùng riêng lẻ. Không được dùng liều 40 mg rosuvastatin đồng thời với một thuốc fibrat. Những bệnh nhân này cũng phải dùng liều khởi đầu là 5 mg.

Các nhựa gắn acid mật (ví dụ cholestyramin, colestipol) có thể làm giảm rõ rệt sinh khả dụng của statin khi uống cùng nhau. Vì vậy thời gian dùng 2 thuốc này phải cách xa nhau.

**Ezetimibe:** Khi dùng đồng thời rosuvastatin và ezetimibe không thấy có thay đổi về AUC hoặc  $C_{max}$  của cả hai thuốc này. Tuy nhiên không thể loại trừ tương tác dược lực học, các tác dụng không mong muốn giữa rosuvastatin và ezetimibe (xem mục Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng).

**Các thuốc ức chế protease:** Mặc dù cơ chế tương tác chính xác chưa được biết rõ, sử dụng đồng thời thuốc này và thuốc ức chế protease có thể làm tăng mức tiếp xúc với rosuvastatin. Trong một nghiên cứu dược động học ở người tình nguyện khỏe mạnh, sử dụng đồng thời 20 mg rosuvastatin với một thuốc kết hợp của hai chất ức chế protease (400 mg lopinavir/100 mg ritonavir) trên người tình nguyện khỏe mạnh làm giá trị  $AUC_{0-24}$  của rosuvastatin tăng gấp 2 lần và  $C_{max}$  tăng gấp 5 lần ở trạng thái ổn định. Hơn nữa, trong một nghiên cứu dược động học, sử dụng đồng thời 10 mg rosuvastatin và một thuốc kết hợp của hai chất ức chế protease (300 mg atazanavir / 100 mg ritonavir) ở người tình nguyện khỏe mạnh làm tăng giá trị  $AUC_{0-24}$  ở trạng thái ổn định xấp xỉ gấp 3 lần. Sử dụng đồng thời rosuvastatin và một số thuốc ức chế protease (chẳng hạn atazanavir) có thể được xem xét sau khi cân nhắc cẩn thận việc điều chỉnh liều rosuvastatin dựa vào mức độ gia tăng dự kiến mức tiếp xúc với rosuvastatin (xem bảng 1, mục Liều dùng và cách dùng và mục Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng). 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.

Do đó không nên dùng đồng thời rosuvastatin ở những bệnh nhân nhiễm HIV đang sử dụng các thuốc ức chế protease (xem mục Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng).

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

**Erythromycin:** Dùng đồng thời rosuvastatin và erythromycin làm giảm 20%  $AUC_{0-4}$  và 30%  $C_{max}$  của rosuvastatin. Tương tác này có thể là do erythromycin làm tăng nhu động ruột.

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

**Các thuốc khác:** Dựa trên các dữ liệu nghiên cứu về tương tác thuốc cho thấy không có tương tác đáng kể về mặt lâm sàng khi dùng chung với digoxin.

**Men cytochrome P450:** Kết quả từ thử nghiệm in vitro và in vivo chứng tỏ rằng rosuvastatin không phải là chất ức chế hoặc cảm ứng men cytochrome P450. Hơn nữa, rosuvastatin là một chất nền yếu cho các enzym này. Không ghi nhận có tương tác đáng kể về mặt lâm sàng giữa rosuvastatin với fluconazol (chất ức chế CYP2C9 và CYP3A4) hoặc ketoconazol (chất ức chế CYP2A6 và CYP3A4). Sử dụng đồng thời itraconazol (chất ức chế CYP3A4) và rosuvastatin làm tăng 28% AUC của rosuvastatin. Sự tăng này không được xem là có ý nghĩa về mặt lâm sàng. Do đó, không có tương tác thuốc do sự chuyển hóa qua trung gian cytochrome P450.

**Các tương tác đòi hỏi phải điều chỉnh liều rosuvastatin (xem bảng 1):** Cần điều chỉnh liều rosuvastatin nếu rosuvastatin được sử dụng đồng thời với các thuốc gây tăng mức tiếp xúc với rosuvastatin. Nên dùng liều khởi đầu 5 mg rosuvastatin một lần mỗi ngày nếu AUC tăng  $\geq 2$  lần. Liều tối đa hàng ngày của rosuvastatin phải được điều chỉnh sao cho AUC dự kiến của rosuvastatin không vượt quá giới hạn trên khi dùng liều hàng ngày 40 mg rosuvastatin khi không có tác nhân gây tương tác, vì dụ

như 20 mg rosuvastatin với gemfibrozil (tăng 1,9 lần) và 10 mg rosuvastatin với chế phẩm kết hợp ritonavir/atazanavir (tăng 3,1 lần).

Bảng 1: Ảnh hưởng của thuốc kết hợp đối với mức tiếp xúc với rosuvastatin (AUC; theo thứ tự giảm dần) từ các nghiên cứu lâm sàng.

Chế độ liều của các thuốc tương tác	Chế độ liều của rosuvastatin	Thay đổi AUC của rosuvastatin
Cyclosporin 75 mg ngày 2 lần - 200 mg ngày 2 lần, 6 tháng	10 mg ngày 1 lần, 10 ngày	↑ 7,1 lần
Atazanavir	10 mg, liều duy nhất	Không có dữ liệu
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg ngày 1 lần, 8 ngày	10 mg, liều duy nhất	↑ 3,1 lần
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg ngày 2 lần, 17 ngày	20 mg ngày 1 lần, 7 ngày	↑ 2,1 lần
Gemfibrozil 600 mg ngày 2 lần, 7 ngày	80 mg, liều duy nhất	↑ 1,9 lần
Eltrombopag 75 mg ngày 1 lần, 10 ngày	10 mg, liều duy nhất	↑ 1,6 lần
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg ngày 2 lần, 7 ngày	10 mg ngày 1 lần, 7 ngày	↑ 1,5 lần
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg ngày 2 lần, 11 ngày	10 mg, liều duy nhất	↑ 1,4 lần
Dronedaron 400 mg ngày 2 lần	Không có thông tin	↑ 1,4 lần
Itraconazol 200 mg ngày 1 lần, 5 ngày	10 mg, liều duy nhất	↑ 1,4 lần
Ezetimib 10 mg ngày 1 lần, 14 ngày	10 mg, ngày 1 lần, 14 ngày	↑ 1,2 lần
Fozamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg ngày 2 lần, 8 ngày	10 mg, liều duy nhất	↔
Aglitazar C, 3 mg, 7 ngày	40 mg, 7 ngày	↔
Silymarin 140 mg, ngày 3 lần, 5 ngày	10 mg, liều duy nhất	↔
Fenofibrat 67 mg ngày 3 lần, 7 ngày	10 mg, 7 ngày	↔
Rifampin 450 mg ngày 1 lần, 7 ngày	20 mg, liều duy nhất	↔
Ketoconazol 200 mg ngày 2 lần, 7 ngày	80 mg, liều duy nhất	↔
Fuconazol 200 mg ngày 1 lần, 11 ngày	80 mg, liều duy nhất	↔
Erythromycin 500 mg ngày 4 lần, 7 ngày	80 mg, liều duy nhất	28% ↓
Baikalin 50 mg ngày 3 lần, 14 ngày	20 mg, liều duy nhất	47% ↓

Sự thay đổi biểu thị bởi x lần thể hiện tỷ lệ thay đổi của việc sử dụng đồng thời và việc sử dụng rosuvastatin đơn độc. Sự thay đổi biểu thị bởi % biểu thị sự thay đổi tương đối tính theo % so với sử dụng rosuvastatin đơn độc. Tăng "↑", không thay đổi "↔", giảm "↓".

\*\* Một số nghiên cứu tương tác đã được thực hiện với liều rosuvastatin khác nhau, bảng này cho thấy các tỷ lệ quan trọng nhất

Trẻ em:

Các nghiên cứu về tương tác mới chỉ được tiến hành trên người lớn. Sự tương tác thuốc khi dùng cho trẻ em chưa được biết.

#### Phụ nữ có thai và cho con bú

Không dùng Delorin cho phụ nữ có thai và cho con bú.

Phụ nữ có thể có thai cần áp dụng các biện pháp tránh thai thích hợp.

Vì cholesterol và các sản phẩm của sự sinh tổng hợp cholesterol là cần thiết cho sự phát triển của thai nhi, nên nguy cơ có thể có từ việc ức chế men HMG-CoA reductase vượt quá lợi ích của việc điều trị khi có thai. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy bằng chứng có giới hạn về độc tính trên sự sinh sản. Nếu bệnh nhân có thai trong khi đang dùng thuốc, thì phải ngưng sử dụng thuốc ngay lập tức.

Rosuvastatin được tiết vào sữa của chuột. Chưa có dữ liệu về việc thuốc tiết vào sữa người (xem mục Chống chỉ định).

#### Ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc

Các nghiên cứu về ảnh hưởng của rosuvastatin đến khả năng lái xe và vận hành máy móc chưa được tiến hành. Tuy nhiên, dựa trên đặc tính dược lực học thì Delorin không ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Khi lái xe hoặc vận hành máy móc nên lưu ý rằng chóng mặt có thể xảy ra trong thời gian điều trị.

#### Tác dụng không mong muốn

Các tác dụng không mong muốn của rosuvastatin thường nhẹ và thoáng qua. Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, có dưới 4% bệnh nhân dùng rosuvastatin phải ngưng thuốc do các tác dụng không mong muốn.

Các tác dụng không mong muốn được liệt kê trong bảng

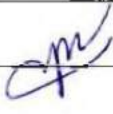
Dựa trên dữ liệu từ các nghiên cứu lâm sàng và báo cáo hậu mãi, bảng sau liệt kê các tác dụng không mong muốn của rosuvastatin. Các tác dụng không mong muốn được sắp xếp theo tần suất và phân loại hệ cơ quan cơ thể.

Tần suất xảy ra các tác dụng không mong muốn được phân loại như sau: thường gặp ( $\geq 1/100$  đến  $< 1/10$ ); không thường gặp ( $\geq 1/1000$  đến  $< 1/100$ ); hiếm gặp ( $\geq 1/10000$  đến  $< 1/1000$ ); rất hiếm gặp ( $< 1/10000$ ); không biết (không thể ước lượng từ các dữ liệu hiện có).

Bảng 2. Các tác dụng không mong muốn thu được từ các nghiên cứu lâm sàng và báo cáo hậu mãi

Hệ cơ quan	Thường gặp	Không thường gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp	Không biết
Rối loạn hệ máu và lympho			Giảm tiểu cầu		
Rối loạn hệ miễn dịch			Phản ứng mẫn cảm bao gồm cả phù mạch		
Rối loạn nội tiết	Đái tháo đường <sup>1</sup>				
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng					Tăng đường huyết
Rối loạn tâm thần					Trầm cảm Suy giảm nhận thức (như mất trí nhớ, lú lẫn ...)
Rối loạn hệ thần kinh	Đau đầu, chóng mặt			Bệnh đa thần kinh	Rối loạn giấc ngủ (bao gồm cả mất ngủ và ác mộng)
Rối loạn hệ hô hấp, lồng ngực và trung thất					Ho, khó thở
Rối loạn tiêu hóa	Táo bón, buồn nôn, nôn, đau bụng		Viêm tụy		Tiêu chảy



<i>Rối loạn gan mật</i>			Tăng transaminase gan	Vàng da, viêm gan	
<i>Rối loạn da và mô dưới da</i>		Ngứa, ban da, mày đay			Hội chứng Stevens-Johnson
<i>Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết</i>	Đau cơ		Bệnh cơ (bao gồm cả viêm cơ), tiêu cơ vân	Đau khớp	Bệnh cơ hoại tử trung gian miễn dịch
<i>Rối loạn thận và tiết niệu</i>				Đi tiểu ra máu	
<i>Rối loạn hệ sinh sản và ngực</i>				Chứng to vú ở đàn ông	
<i>Rối loạn toàn thân và tại vị trí dùng thuốc</i>	Suy nhược				Phù 
<i>Kết quả xét nghiệm</i>					Tăng HbA1c
<p><sup>1</sup> Tần suất phụ thuộc vào sự có mặt hay không có mặt của các yếu tố nguy cơ (nồng độ đường huyết lúc đói <math>\geq 5,6</math> mmol/L, chỉ số khối cơ thể <math>&gt;30</math> kg/m<sup>2</sup>, tăng triglycerid, có tiền sử tăng huyết áp).</p>					

Giống như các thuốc ức chế men HMG-CoA reductase khác, tỷ lệ xảy ra các tác dụng không mong muốn có khuynh hướng phụ thuộc liều.

**Ảnh hưởng trên thận:**

Protein niệu, được phát hiện qua que thử và có nguồn gốc chủ yếu từ ống thận, đã được ghi nhận ở bệnh nhân dùng rosuvastatin. Sự thay đổi của protein trong nước tiểu từ không có hay có vết cho đến ++ hay nhiều hơn được ghi nhận ở dưới 1% số bệnh nhân dùng liều 10 và 20 mg, và trong khoảng 3% số bệnh nhân dùng liều 40 mg. Sự gia tăng nhẹ từ không có hay có vết cho đến + được báo cáo với liều 20 mg. Trong đa số các trường hợp, protein niệu sẽ giảm hay biến mất khi tiếp tục điều trị. Xem xét các dữ liệu từ những thử nghiệm lâm sàng và theo dõi hậu mãi cho đến nay không thấy có mối liên hệ nhân quả giữa protein niệu và bệnh cấp tính hoặc tiến triển ở thận.

Tiểu tiện ra máu đã được ghi nhận ở bệnh nhân dùng rosuvastatin và các dữ liệu thử nghiệm lâm sàng cho thấy tỷ lệ xảy ra thấp.

**Ảnh hưởng trên cơ xương:**

Ảnh hưởng đến cơ xương như đau cơ, bệnh cơ (bao gồm viêm cơ), và hiếm hơn là tiêu cơ vân có kèm hoặc không kèm theo viêm thận cấp đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng rosuvastatin ở mọi liều và đặc biệt ở liều lớn hơn 20 mg.

Đã thấy có sự gia tăng nồng độ CK có liên quan với liều lượng ở bệnh nhân dùng rosuvastatin; phần lớn trường hợp đều là nhẹ, không có triệu chứng và thoáng qua. Nếu nồng độ CK tăng cao (trên 5 lần giới hạn trên của mức bình thường), thì phải ngưng thuốc (xem mục Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng).

**Ảnh hưởng trên gan:**

Giống như các thuốc ức chế men HMG-CoA reductase khác, đã quan sát thấy có sự gia tăng transaminase có liên quan đến liều lượng ở một số lượng nhỏ bệnh nhân dùng rosuvastatin; phần lớn các trường hợp đều nhẹ, không có triệu chứng và thoáng qua

**Theo dõi hậu mãi**

Ngoài những tác dụng không mong muốn nêu trên, các tác dụng không mong muốn sau đây đã được báo cáo trong theo dõi hậu mãi của rosuvastatin

**Các tác dụng không mong muốn của các statin:**

**Rối loạn tinh đực**

Một vài trường hợp gây bệnh phổi kẽ, đặc biệt khi điều trị dài hạn (xem phần Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng).

**Rối loạn gan, đôi khi biến chứng đút gan**

Tỷ lệ xảy ra tiêu cơ vân, các tác dụng có hại nghiêm trọng trên thận và các tác dụng có hại nghiêm trọng trên gan (chủ yếu bao gồm tăng transaminase gan) tăng lên ở liều 40 mg.

**Trẻ em**

Trong một thử nghiệm lâm sàng kéo dài 52 tuần trên trẻ em và thanh thiếu niên, nồng độ Creatine kinase tăng > 10 lần giới hạn trên của mức bình thường và các triệu chứng cơ sau tập thể dục hoặc tăng hoạt động thể lực xảy ra thường xuyên hơn so với người lớn (xem mục Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng). Trên các khía cạnh khác, dữ liệu an toàn của rosuvastatin trên trẻ em và thanh thiếu niên cũng tương tự như người lớn.

**Thông báo cho bác sĩ biết các tác dụng không mong muốn gặp phải trong quá trình sử dụng thuốc**

#### Quá liều

Chưa có điều trị đặc hiệu khi bị quá liều. Trong trường hợp quá liều, cần tiến hành điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ. Phải theo dõi chức năng gan và nồng độ CK. Thẩm tách máu không giúp loại bỏ được nồng độ thuốc khỏi cơ thể.

### CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ

#### Đặc tính dược lực học

Nhóm dược trị liệu: thuốc ức chế men HMG-CoA reductase, mã ATC: C10A A07

#### Cơ chế tác dụng

Rosuvastatin là một chất ức chế chọn lọc và cạnh tranh HMG-CoA reductase, là men xúc tác quá trình chuyển đổi 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A thành mevalonat, một tiền chất của cholesterol. Nơi tác dụng chủ yếu của rosuvastatin là gan, cơ quan đích để làm giảm lượng cholesterol.

Rosuvastatin làm tăng số lượng thụ thể LDL ở bề mặt tế bào tại gan, làm tăng sự hấp thu và dị hóa LDL và ức chế sự tổng hợp VLDL ở gan, qua đó làm giảm tổng số phân tử VLDL và LDL.

#### Tác dụng dược lực học

Delorin làm giảm sự gia tăng LDL-cholesterol, cholesterol toàn phần và triglycerid và làm tăng HDL-cholesterol. Thuốc cũng làm giảm ApoB, nonHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG và làm tăng ApoA-I (xem bảng 3). Delorin cũng làm giảm LDL-C/HDL-C, C toàn phần/HDL-C và nonHDL-C/HDL-C và tỷ lệ ApoB/ApoA-I.

Bảng 3. Đáp ứng với liều lượng ở bệnh nhân tăng cholesterol máu nguyên phát (type IIa và IIb) (tỷ lệ phần trăm thay đổi trung bình đã hiệu chỉnh so với mức ban đầu)

Liều lượng	N	LDL-C	C toàn phần	HDL-C	TG	nonHDL-C	ApoB	ApoA-I
Giả dược	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5 mg	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10 mg	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20 mg	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40 mg	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Tác dụng điều trị đạt được trong vòng 1 tuần sau khi bắt đầu dùng thuốc và 90% của sự đáp ứng tối đa đạt được trong 2 tuần. Thường sự đáp ứng tối đa sẽ đạt được trong 4 tuần và sẽ duy trì tiếp sau đó.

#### Hiệu quả và an toàn lâm sàng

Delorin có hiệu quả ở người lớn tăng cholesterol máu, có hay không kèm theo tăng triglycerid máu, bất kể chủng tộc, giới tính, hay tuổi tác và ở những nhóm bệnh nhân đặc biệt như đái tháo đường, hay bệnh nhân tăng cholesterol máu có tính gia đình.

Từ các số liệu tổng hợp của nghiên cứu giai đoạn III cho thấy rosuvastatin có hiệu quả trong điều trị phần lớn các bệnh nhân có tăng cholesterol máu type IIa và IIb (mức trung bình ban đầu LDL-C khoảng 4,8 mmol/l) theo các mục tiêu trong hướng dẫn được chấp nhận của Hội Xơ vữa động mạch Châu Âu (EAS; 1998); khoảng 80% các bệnh nhân điều trị với liều 10 mg đạt được các mục tiêu của EAS về nồng độ LDL-C (<3 mmol/l).

Trong một nghiên cứu lớn, 435 bệnh nhân tăng cholesterol máu có tính gia đình kiểu dị hợp tử được điều trị bằng rosuvastatin liều 20 mg đến 80 mg theo một thiết kế trong đó liều lượng tăng dần. Tất cả mọi liều lượng đều cho tác dụng tích cực về mặt thống số của lipid và mục tiêu điều trị. Sau khi chuẩn độ liều đến 40 mg trong ngày (12 tuần điều trị), LDL-C giảm được 53%. Có 33% số bệnh nhân đạt được các hướng dẫn của EAS về nồng độ LDL-C (< 3 mmol/l).

Trong một nghiên cứu mở có tăng dần liều lượng, 42 bệnh nhân tăng cholesterol máu có tính gia đình kiểu đồng hợp tử được đánh giá mức độ đáp ứng với 20-40 mg rosuvastatin. Trong nhóm bệnh nhân nội chung, LDL-C giảm trung bình 22%.

Trong các thử nghiệm lâm sàng với số lượng bệnh nhân giới hạn, rosuvastatin có tác dụng cộng lực làm giảm triglycerid khi phối hợp với fenofibrat và làm tăng nồng độ HDL-C khi phối hợp với niacin (xem mục Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng).

Trong một thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm, mù đôi và có đối chứng với giả dược (METEOR), 984 bệnh nhân từ 45 đến 70 tuổi có ít nguy cơ mắc bệnh mạch vành (được định nghĩa qua chỉ số nguy cơ Framingham <10% trong 10 năm), với LDL-C trung bình 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), nhưng có xơ vữa động mạch cận lâm sàng (phát hiện qua độ dày nội mạc mạch của động mạch cảnh - CIMT), được điều trị ngẫu nhiên với 40 mg rosuvastatin một lần trong ngày hoặc với giả dược trong 2 năm. So với giả dược, rosuvastatin làm chậm có ý nghĩa thống kê tốc độ tiến triển của CIMT tối đa ở 12 điểm của động mạch cảnh với mức -0,0145 mm/năm [khoảng tin cậy 95% -0,0196, -0,0093; p < 0,0001]. Sự thay đổi so với mức ban đầu là -0,0014 mm/năm (-0,12%/năm (không có ý nghĩa thống kê)) đối với rosuvastatin khi so sánh với một sự tiến triển +0,0131 mm/năm (1,12%/năm (p < 0,0001)) ở nhóm dùng giả dược. Cho đến nay chưa chứng minh được sự tương quan trực tiếp giữa việc giảm CIMT với việc giảm nguy cơ tai biến tim mạch. Nhóm bệnh nhân nghiên cứu trong METEOR có ít nguy cơ bị bệnh mạch vành và không đại diện cho nhóm bệnh nhân đích của rosuvastatin 40 mg. Liều 40 mg chỉ nên được sử dụng cho bệnh nhân tăng cholesterol máu nặng có nguy cơ tai biến tim mạch cao (xem mục Liều dùng và cách dùng).

Đánh giá cho việc sử dụng statin trong phòng ngừa ban đầu: Một nghiên cứu thử nghiệm can thiệp đánh giá rosuvastatin (JUPITER), hiệu quả của rosuvastatin đối với việc xảy ra các tai biến tim mạch chính có nguyên nhân từ xơ vữa động mạch được đánh giá ở 17.802 nam giới (≥ 50 tuổi) và nữ (≥ 60 tuổi).

Các đối tượng tham gia nghiên cứu được lựa chọn ngẫu nhiên cho dùng giả dược (n=8901) hoặc rosuvastatin 20 mg ngày 1 lần (n=8901) trong thời gian trung bình 2 năm.

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

Trong một phân tích của một nhóm bệnh nhân có nguy cơ cao có điểm đánh giá nguy cơ Framingham > 20% (1.558 bệnh nhân) cho thấy có sự giảm đáng kể số lượng tử vong do tim mạch, đột quỵ và nhồi máu cơ tim (p = 0,028) ở nhóm điều trị bằng rosuvastatin so với giả dược. Mức giảm nguy cơ tuyệt đối trong tỷ lệ tai biến trên 1000 bệnh nhân-năm là 8,8. Tổng số tử vong trong nhóm có nguy cơ cao này không thay đổi (p = 0,193). Trong một phân tích của một nhóm bệnh nhân có nguy cơ cao (tổng số 9302 bệnh nhân) có điểm nguy cơ ban đầu ≥ 5% (ngoại suy để bao gồm các đối tượng bệnh nhân trên 65 tuổi) cho thấy có sự giảm đáng kể hiện tượng tử vong do tim mạch, đột quỵ và nhồi máu cơ tim (p = 0,0003) ở nhóm điều trị bằng rosuvastatin so với giả dược. Mức giảm nguy cơ tuyệt đối trong tỷ lệ tai biến là 5,1 trên 1000 bệnh nhân-năm. Tổng số tử vong trong nhóm có nguy cơ cao này không thay đổi (p = 0,076).

Trong thử nghiệm JUPITER đã có 6,6% bệnh nhân trong nhóm dùng rosuvastatin và 6,2% bệnh nhân trong nhóm dùng giả dược ngừng dùng thuốc nghiên cứu do tác dụng không mong muốn. Các tác dụng không mong muốn phổ biến nhất dẫn đến ngưng điều trị là: đau cơ (0,3% nhóm dùng rosuvastatin; 0,2% nhóm dùng giả dược), đau bụng (0,03% nhóm dùng rosuvastatin; 0,02% nhóm dùng giả dược) và phát ban (0,02% nhóm dùng rosuvastatin; 0,03% nhóm dùng giả dược). Các tác dụng phụ thường gặp nhất với tỷ lệ cao hơn hoặc bằng giả dược bao gồm tác dụng phụ trên đường tiết niệu (8,7% nhóm dùng rosuvastatin; 8,6% nhóm dùng giả dược), viêm mũi họng (7,6% nhóm rosuvastatin; 7,2% nhóm dùng giả dược), đau lưng (7,6% nhóm dùng rosuvastatin; 6,9% nhóm dùng giả dược) và đau cơ (7,6% nhóm dùng rosuvastatin; 6,6% nhóm dùng giả dược).

#### Trẻ em

Trong một nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên, đa trung tâm, có đối chứng giả dược, kéo dài 12 tuần (n = 176; 97 nam và 79 nữ) tiếp theo là 40 tuần (n = 173; 96 nam và 77 nữ), giai đoạn chuẩn độ liều rosuvastatin được tiến hành trên các bệnh nhân 10-17 tuổi (Tanner giai đoạn II-V, trẻ gái ít nhất là 1 năm sau khi có kinh nguyệt) tăng cholesterol máu có yếu tố gia đình kiểu dị hợp tử được dùng rosuvastatin với liều 5, 10 hoặc 20 mg hoặc giả dược mỗi ngày trong 12 tuần và sau đó tất cả được điều trị bằng rosuvastatin hàng ngày trong 40 tuần. Lúc bắt đầu nghiên cứu, có khoảng 30% bệnh nhân từ 10-13 tuổi và khoảng 17%, 18%, 40%, và 25% bệnh nhân thuộc Tanner giai đoạn II, III, IV và V, tương ứng.

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

Vào cuối 40 tuần, liều được chuẩn độ đến liều tối đa 20 mg một lần mỗi ngày, 70 trong tổng số 173 bệnh nhân (40,5%) đã đạt được mục tiêu nồng độ LDL-C dưới 2,8 mmol/L.

Sau 52 tuần nghiên cứu, không quan sát thấy sự ảnh hưởng đến tăng trưởng, cân nặng, chỉ số khối cơ thể hoặc sự trưởng thành tình dục (xem mục Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng). Kinh nghiệm thử nghiệm lâm sàng ở trẻ em và thanh thiếu niên còn hạn chế và ảnh hưởng lâu dài của rosuvastatin (> 1 năm) đến tuổi dậy thì chưa được biết. Thử nghiệm này (n = 176) không phù hợp để so sánh các tác dụng không mong muốn hiếm gặp.

#### **Đặc tính dược động học**

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

**Phân bố:** Rosuvastatin tập trung nhiều ở gan, nơi chủ yếu tổng hợp cholesterol và thanh thải LDL-C. Thể tích phân bố của rosuvastatin xấp xỉ 134 L.

Khoảng 90% rosuvastatin được gắn vào protein huyết tương, chủ yếu gắn 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 cytochrome P450. CYP2C9 là isoenzym chính tham gia vào quá trình chuyển hóa, 2C19, 3A4 và 2D6 tham gia ở mức độ ít hơn. Chất chuyển hóa chính được xác định là N-desmethyl- và lacton.

Chất chuyển hóa N-desmethyl có hoạt tính yếu hơn khoảng 50% so với rosuvastatin, trong khi dạng lacton không có hoạt tính trên 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 biến 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 biến đổi. Thời gian bán thải trong huyết tương khoảng 19 giờ. Thời gian bán thải không tăng khi dùng liều cao hơn. Độ thanh thải trong huyết tương trung bình khoảng 50 L/giờ (hệ số biến thiên là 21,7%).

Giống như các chất ức chế men HMG-CoA reductase khác, sự đào thải rosuvastatin ra khỏi gan có liên quan đến chất vận chuyển qua màng OATP-C. Chất vận chuyển này có vai trò quan trọng trong việc đào thải rosuvastatin ra khỏi gan.

**Tính tuyến tính:** Mức độ tiếp xúc của rosuvastatin tăng tỷ lệ với liều dùng. Không có sự thay đổi nào về các thông số dược động học sau nhiều liều dùng hàng ngày.

#### **Các nhóm bệnh nhân đặc biệt**

**Tuổi tác và giới tính:** Tác động của tuổi tác hoặc giới tính trên dược động học của rosuvastatin không đáng kể về mặt lâm sàng. Dược động học của rosuvastatin ở trẻ em và thanh thiếu niên tăng cholesterol máu có tính gia đình kiểu dị hợp tử tương tự như ở người lớn tình nguyện (xem mục "Trẻ em" bên dưới).

**Chủng tộc:** Các nghiên cứu dược động học cho thấy AUC và  $C_{max}$  tăng khoảng 2 lần ở người châu Á (người Nhật, Trung Quốc, Phillipin, Việt Nam và Hàn Quốc) so với người da trắng; AUC and  $C_{max}$  tăng khoảng 1,3 lần ở người Ấn Độ.

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 một nghiên cứu trên người suy thận ở nhiều mức độ khác nhau cho thấy bệnh thận từ nhẹ đến vừa không ảnh hưởng đến nồng độ rosuvastatin hoặc chất chuyển hóa N-desmethyl. Bệnh nhân suy thận nặng (thanh thải creatinin <30 ml/phút) có nồng độ thuốc trong huyết tương 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 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 8 và 9 có mức độ tiếp xúc của rosuvastatin tăng lên ít nhất 2 lần so với người có điểm số Child-Pugh thấp hơn.

Chưa có kinh nghiệm dùng thuốc ở những bệnh nhân có điểm số Child-Pugh lớn hơn 9.

#### **Đa hình gen**

Các protein vận chuyển như OATP1B1 và BCRP có vai trò quan trọng trong việc đào thải các chất ức chế men HMG-CoA reductase như rosuvastatin. Nguy cơ tăng tiếp xúc với rosuvastatin tồn tại ở những bệnh nhân đa hình gen SLCO1B1 (OATP1B1) và/hoặc ABCG2 (BCRP). Bệnh nhân có đa hình gen SLCO1B1 c.521CC và ABCG2 c.421AA có mức tiếp xúc với rosuvastatin (AUC) cao hơn 1,7 lần hoặc 2,4 lần so với kiểu gen SLCO1B1 c.521TT hoặc ABCG2 c.421CC.

#### Trẻ em

Các thông số được động học ở trẻ em tăng cholesterol máu có yếu tố gia đình kiểu dị hợp tử trong độ tuổi 10 đến 17 tuổi chưa được xác định đầy đủ. Một nghiên cứu nhỏ sử dụng rosuvastatin cho 18 bệnh nhi cho thấy mức tiếp xúc với rosuvastatin ở trẻ em tương tự như ở người lớn. Hơn nữa, kết quả nghiên cứu cho thấy không có sự khác biệt lớn về tỷ lệ liều dùng.

#### **Các dữ liệu an toàn tiền lâm sàng**

Các dữ liệu tiền lâm sàng cho thấy không có nguy hại đặc biệt nào cho người dựa trên những nghiên cứu thông thường về an toàn được lý, độc tính đối với gen và khả năng gây ung thư. Các thử nghiệm đặc hiệu về ảnh hưởng trên hERG chưa được đánh giá. Các tác dụng không mong muốn không xuất hiện trong thử nghiệm lâm sàng, nhưng xuất hiện ở động vật với mức tiếp xúc tương tự như mức tiếp xúc trong lâm sàng như sau: Trong nghiên cứu về độc tính với liều lặp lại, các thay đổi mô bệnh học ở gan có thể do tác dụng được lý của rosuvastatin được quan sát thấy ở chuột nhắt, chuột cống, và ở mức độ thấp hơn là ảnh hưởng đến túi mật của chó, nhưng không thấy ở khỉ. Ngoài ra, độc tính trên tinh hoàn được quan sát thấy ở khỉ và chó khi dùng liều cao. Độc tính đối với sự sinh sản được ghi nhận ở chuột, với sự suy giảm số lượng con trong một lứa đẻ, cân nặng của con và tỷ lệ sống sót của con khi dùng liều gây độc cho chuột mẹ khiến sự tiếp xúc toàn thân cao gấp nhiều lần mức tiếp xúc trong điều trị.



#### **CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC HỌC**

**Tính tương kỵ**

Không áp dụng.

**Hạn dùng**

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

**Bảo quản**

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C.

Giữ thuốc trong bao bì gốc

**Đóng gói**

7 viên nén bao phim đóng trong vỉ OPA/Al/PVC//Al. Mỗi hộp giấy chứa 2 hoặc 4 vỉ cùng tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

#### **NHÀ SẢN XUẤT**

EGIS PHARMACEUTICALS PLC

Trụ sở: 1106 Budapest, Keresztúri út 30-38., Hungary

Nhà máy: 9900 Kőrmend, Mátyás király út 65., Hungary



TU. CỤC TRƯỞNG  
P. TRƯỞNG PHÒNG  
*Nguyễn Huy Hùng*

