

## Microvatin Viên nén Rosuvastatin

**Thành phần:** Mỗi viên nén bao phim chứa:

Microvatin-5: Rosuvastatin Calci tương đương Rosuvastatin 5mg.

*Tá dược:* Tribasic calci phosphate, bột cellulose vi tinh thể, lactose, crospovidone type-B, magnesi stearate, instacoat universal vàng.

Microvatin-10: Rosuvastatin Calci tương đương Rosuvastatin 10mg.

*Tá dược:* Tribasic calci phosphate, bột cellulose vi tinh thể, lactose, crospovidone type-B, magnesi stearate, instacoat universal hồng.

Microvatin-20: Rosuvastatin Calci tương đương Rosuvastatin 20mg.

*Tá dược:* Tribasic calci phosphate, bột cellulose vi tinh thể, lactose, crospovidone type-B, magnesi stearate, instacoat universal cam.

**Tên hoá học:** bis[(E)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6 isopropyl-2-[methyl(methyl-sulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl]](3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-enoic acid]

**Nhóm dược lý:** Thuốc chống rối loạn lipid – máu.

**Cơ chế tác dụng:** - Rosuvastatin là chất ức chế chọn lọc và có cạnh tranh HMG – CoA – reductase là enzym xúc tác cho chuyển 3-OH-3-methyl-glutaryl coenzym A sang mevalonat là tiền chất của cholesterol, nghiên cứu in vitro trên động vật và nghiên cứu in vitro trên tế bào nuôi cấy của động vật và người cho thấy rosuvastatin sát nhập mạnh và chọn lọc với tác dụng ở gan, là mô đích cho sự giảm cholesterol. Nghiên cứu cả in vitro và in vivo cho thấy rosuvastatin chống rối loạn lipid – máu theo 2 con đường. Thứ nhất, làm tăng số lượng các thụ thể LDL - C ở gan ở bề mặt tế bào để làm tăng thu thập và dị hoá LDL. Thứ hai, rosuvastatin ức chế sự tổng hợp VLDL ở gan, làm giảm số lượng tổng cộng các tiểu thể VLDL và LDL.

### Dược động học:

**Hấp thu:** Nghiên cứu dược lý lâm sàng trên người, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt 3-5 giờ sau khi uống thuốc. Sinh khả dụng tuyệt đối khoảng 20%.

Uống rosuvastatin cùng thức ăn làm giảm tốc độ hấp thụ thuốc khoảng 20% qua đánh giá  $C_{max}$ , nhưng không có ảnh hưởng đến mức hấp thụ qua đánh giá AUC. Nồng độ rosuvastatin trong huyết tương không khác nhau khi uống sáng hoặc chiều. Sự giảm LDL - C rõ rệt khi dùng rosuvastatin lúc đói hoặc lúc no, không kể thời gian dùng thuốc trong ngày.

**Phân bố:** Thể tích phân bố (Vd) trung bình lúc ổn định của rosuvastatin là khoảng 134 lít. Rosuvastatin gắn 88% vào protein - huyết tương, chủ yếu là gắn vào albumin. Sự gắn này có hồi phục và không phụ thuộc và nồng độ thuốc trong huyết tương.

**Chuyển hoá:** Rosuvastatin chuyển hoá yếu, khoảng 10% chất thuốc đánh dấu được tìm thấy là chất chuyển hoá. Chất chuyển hoá chính là N-desmethyl rosuvastatin qua xúc tác của CYP 2C<sub>9</sub>, và nghiên cứu in vitro đã chứng minh là N-desmethyl rosuvastatin chỉ có 1/6 – 1/2 tác dụng ức chế HMG – CoA – reductase của chất mẹ rosuvastatin. Nói chung > 90% hoạt tính ức chế HMG – CoA – reductase là nhờ chất mẹ rosuvastatin.

**Đào thải:** Sau khi uống, rosuvastatin và các chất chuyển hoá được thải chủ yếu qua phân (90%). Thời gian bán thải (T/2) khoảng 19 giờ.

Sau khi tiêm tĩnh mạch, khoảng 28% độ thanh lọc của toàn cơ thể là qua thận và 72% qua gan.

### Chỉ định:

1. Điều trị phối hợp với chế độ ăn kiêng để làm giảm cholesterol toàn phần, LDL - C, ApoB, nonHDL - C, triglycerid và làm tăng HDL - C ở bệnh nhân có tăng cholesterol – máu nguyên phát (dị hợp tử có và không có tính gia đình) và rối loạn lipid – máu dạng hỗn hợp (Fredrickson nhóm II a và II b).

2. Điều trị phối hợp với chế độ ăn kiêng để điều trị bệnh nhân có tăng hàm lượng triglycerid (Fredrickson nhóm IV).

**Chỉ định:**

1. Điều trị phối hợp với chế độ ăn kiêng để làm giảm cholesterol toàn phần, LDL – C, ApoB, nonHDL – C, triglycerid và làm tăng HDL – C ở bệnh nhân có tăng cholesterol – máu nguyên phát (dị hợp tử có và không có tính gia đình) và rối loạn lipid – máu dạng hỗn hợp (Fredrickson nhóm II a và II b).
2. Điều trị phối hợp với chế độ ăn kiêng để điều trị bệnh nhân có tăng hàm lượng triglycerid (Fredrickson nhóm IV).
3. Làm giảm cholesterol toàn phần, LDL – C và ApoB ở người tăng cholesterol – máu đồng hợp tử có tính gia đình, để hỗ trợ cho các cách điều trị giảm lipid – máu khác (ví dụ lọc LDL – C) hoặc khi các phương pháp này không có hiệu lực.

**Chống chỉ định:**

- Người quá mẫn cảm với các thành phần của chế phẩm.
- Phụ nữ có thai, phụ nữ cho con bú.
- Không dùng rosuvastatin ở người có bệnh gan tiến triển hoặc khi có tăng dai dẳng transaminase trong huyết thanh (mà không cắt nghĩa được).

**Liều lượng và cách dùng:**

Liên quan giữa liều dùng của Rosuvastatin và chứng teo cơ vẫn cần lưu ý: tất cả các bệnh nhân bắt đầu với liều 10mg/lần/ngày và chỉ tăng lên 20mg nếu thấy cần thiết sau 4 tuần. Cần theo dõi chặt chẽ đối với những trường hợp dùng liều 40mg. Phải theo dõi các phản ứng có hại của thuốc, đặc biệt là các phản ứng có hại đối với hệ cơ.  
Theo nghiên cứu dược động học tại Mỹ trên người châu Á, khả năng hấp thu Rosuvastatin ở người châu Á tăng gấp 2 lần so với người da trắng, do đó nên cân nhắc liều khởi điểm 5mg đối với người châu Á.

**Tác dụng không mong muốn (ADR):**

- Suy giảm nhận thức (như mất trí nhớ, lú lẫn...)
- Tăng đường huyết
- Tăng HbA1c

Nói chung statin dung nạp tốt, tỷ lệ phải ngừng thuốc thấp hơn so với các thuốc hạ lipid khác. Tần số ADR ở mọi statin tương tự như nhau.

*Thường gặp, ADR > 1/100*

Tiêu hóa: ỉa chảy, táo bón, đầy hơi, đau bụng và buồn nôn, gặp ở khoảng 5% bệnh nhân.

Thần kinh trung ương: Đau đầu (4 – 9%), chóng mặt (3 – 5%), nhìn mờ (1 – 2%), mất ngủ, suy nhược.

Thần kinh – cơ và xương: Đau cơ, đau khớp.

Gan: Các kết quả thử nghiệm chức năng gan tăng hơn 3 lần giới hạn trên của bình thường, ở 2% người bệnh, nhưng phần lớn là không có triệu chứng và hồi phục khi ngừng thuốc.

*Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100*

Thần kinh – cơ và xương: Bệnh cơ (kết hợp yếu cơ và tăng hàm lượng creatin phosphokinase huyết tương (CPK)).

Da: Ban da.

Hô hấp: Viêm mũi, viêm xoang, viêm họng, ho.

*Hiếm gặp, ADR < 1/1000*

Thần kinh – cơ và xương: Viêm cơ, tiêu cơ vân, dẫn đến suy thận cấp thứ phát do myoglobin niệu.

**Hướng dẫn cách xử trí ADR**

Các thay đổi nồng độ enzym gan trong huyết thanh thường xảy ra ở những tháng đầu điều trị bằng statin. Người bệnh nào có nồng độ transaminase huyết thanh cao phải theo dõi xét nghiệm chức năng gan lần thứ hai để xác nhận kết quả và theo dõi điều trị cho tới khi các bất thường trở về bình thường. Nếu nồng độ transaminase huyết thanh ASAT hoặc ALAT (GOT hoặc GPT) dai dẳng lên quá 3 lần giới hạn trên của bình thường, thì phải ngừng điều trị bằng statin.

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

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

**Sử dụng thuốc khi lái xe và vận hành máy móc:**

Thuốc có thể gây mệt mỏi, nhức đầu, mất ngủ nên cần thận trọng khi lái xe và vận hành máy móc.

### **Cảnh báo/thận trọng:**

- Khuyến cáo làm xét nghiệm enzym gan trước khi bắt đầu điều trị bằng statin và trong trường hợp chỉ định lâm sàng yêu cầu xét nghiệm sau đó.

- 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 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.

- Trong các thử nghiệm lâm sàng, một số ít người bệnh uống statin thấy tăng rõ rệt transaminase huyết thanh (> 3 lần giới hạn bình thường). Khi ngừng thuốc ở những người bệnh này, nồng độ transaminase thường hạ từ từ trở về mức trước điều trị. Một vài người trong số người bệnh này trước khi điều trị với statin đã có những kết quả xét nghiệm chức năng gan bất thường và/hoặc uống nhiều rượu. Vì vậy cần tiến hành các xét nghiệm chức năng gan trước khi bắt đầu điều trị và theo định kỳ sau đó ở mọi người bệnh. Cần sử dụng thuốc thận trọng ở người bệnh uống nhiều rượu và/hoặc có tiền sử bệnh gan.

- Liều pháp statin phải tạm ngừng hoặc thôi hẳn ở bất cứ người bệnh nào có biểu hiện bị bệnh cơ cấp và nặng hoặc có yếu tố nguy cơ dễ bị suy thận cấp do tiêu cơ vân, thí dụ như nhiễm khuẩn cấp nặng, hạ huyết áp, phẫu thuật và chấn thương lớn, bất thường về chuyển hóa, nội tiết, điện giải hoặc cơ giết không kiểm soát được.

- Chỉ dùng statin cho phụ nữ ở độ tuổi sinh đẻ khi họ chắc chắn không mang thai và chỉ trong trường hợp tăng cholesterol máu rất cao mà không đáp ứng với các thuốc khác.

### **Tương tác thuốc:**

\* 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

\* 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. Khuyến cáo dùng thuốc như sau:

- Giới hạn liều rosuvastatin tối đa 10mg một lần/ngày nếu dùng đồng thời với: Atazanavir, Atazanavir + Ritonavir, Lopinavir + Ritonavir.

\* Rifampin làm giảm nồng độ atorvastatin khi phối hợp với nhau. Nhà sản xuất atorvastatin cho rằng nếu phối hợp 2 thuốc, các thuốc đó phải cho cùng một lúc, vì cho atorvastatin sau khi cho rifampin làm giảm nhiều nồng độ atorvastatin huyết tương.

\* Amiodaron: Amiodaron được CYP-450 (chủ yếu CYP3A4) chuyển hóa. Ngoài ra, amiodaron ức chế hoạt tính của CYP3A4 và có tiềm năng tương tác với thuốc cũng được chuyển hóa bởi enzym này. Nhà sản xuất lovastatin và simvastatin khuyến cáo nên giảm liều các statin này.

\* Diltiazem: làm tăng nồng độ atorvastatin, lovastatin, simvastatin trong huyết tương, có nguy cơ tiêu sợi cơ, suy thận.

\* Verapamil: Phối hợp với simvastatin có thể làm tăng nồng độ simvastatin, nguy cơ bệnh cơ.

\* Statin có thể làm tăng tác dụng của warfarin. Phải xác định thời gian prothrombin trước khi bắt đầu dùng statin và theo dõi thường xuyên trong giai đoạn đầu điều trị để bảo đảm không có thay đổi nhiều về thời gian prothrombin.

\* Các nhựa gắn acid mật có thể làm giảm rõ rệt khả dụng sinh học của statin khi uống cùng. Vì vậy thời gian dùng 2 thuốc này phải cách xa nhau. Mặc dù không tiến hành các nghiên cứu về tương tác thuốc trong lâm sàng, nhưng không thấy có biểu hiện tương tác có hại có ý nghĩa lâm sàng khi dùng statin cùng với các chất ức chế enzym chuyển angiotensin, các thuốc chẹn beta, chẹn kênh calci, thuốc lợi tiểu và thuốc chống viêm không steroid.

tiềm năng tương tác với thuốc cũng được chuyển hóa bởi enzym này. Nhà sản xuất lovastatin và simvastatin khuyến cáo nên giảm liều các statin này.

- \* Diltiazem: làm tăng nồng độ atorvastatin, lovastatin, simvastatin trong huyết tương, có nguy cơ tiêu sợi cơ, suy thận.
- \* Verapamil: Phối hợp với simvastatin có thể làm tăng nồng độ simvastatin, nguy cơ bệnh cơ.
- \* Statin có thể làm tăng tác dụng của warfarin. Phải xác định thời gian prothrombin trước khi bắt đầu dùng statin và theo dõi thường xuyên trong giai đoạn đầu điều trị để bảo đảm không có thay đổi nhiều về thời gian prothrombin.
- \* Các nhựa gắn acid mật có thể làm giảm rõ rệt khả dụng sinh học của statin khi uống cùng. Vì vậy thời gian dùng 2 thuốc này phải cách xa nhau. Mặc dù không tiến hành các nghiên cứu về tương tác thuốc trong lâm sàng, nhưng không thấy có biểu hiện tương tác có hại có ý nghĩa lâm sàng khi dùng statin cùng với các chất ức chế enzym chuyển angiotensin, các thuốc chẹn beta, chẹn kênh calci, thuốc lợi tiểu và thuốc chống viêm không steroid.

#### **Độc tính gây ung thư, biến dị và ảnh hưởng đến khả năng sinh sản:**

Nghiên cứu 104 tuần độc tính gây ung thư cho chuột cống với liều uống 2-20-60-80mg/kg/ngày thấy tỷ lệ các polyp đệm ở tử cung tăng rõ rệt ở chuột cái dùng liều 80mg/kg/ngày, gấp 20 lần liều ở người 40mg/ngày, dựa vào AUC. Với liều thấp hơn, không gặp tăng tỷ lệ polyp.

Nghiên cứu 107 tuần độc tính gây ung thư cho chuột nhắt với liều uống 10-60-200mg/kg/ngày, thấy có tăng u tuyến tế bào gan / ung thư biểu mô ứng với liều 200mg/kg/ngày, gấp 20 lần liều ở người 40mg/ngày, dựa vào AUC. Với liều thấp hơn trên chuột nhắt, không thấy tăng tần số u ở tế bào gan.

Rosuvastatin không gây biến dị hoặc mảnh vụn có hoặc không có kèm hoạt hóa chuyển hóa qua test Ames với salmonella typhimurium và E. coli, qua thử nghiệm u lymphô bào ở chuột nhắt trắng và test làm sai lệch thể nhiễm sắc ở tế bào phổi chuột đồng Trung Quốc. Rosuvastatin có tác dụng âm tính với test in vivo nhân nhỏ ở chuột nhắt.

Nghiên cứu về sự sinh sản trên chuột cống với liều uống 5 – 15 – 50mg/kg/ngày, chuột đực dùng 9 tuần trước và trong kỳ giao phối, chuột cái dùng 2 tuần trước khi giao phối và trong thời kỳ giao phối cho đến khi có chửa ngày thứ 7. Với liều 50mg/kg/ngày (gấp 10 lần liều dùng cho người 40mg/ngày dựa vào so sánh AUC), đã không thấy có tác dụng có hại trên sự sinh sản. Trên tinh hoàn cho uống rosuvastatin 30mg/kg/ngày trong 1 tháng, có gặp các tế bào tinh trùng khổng lồ. Các tế bào tinh trùng khổng lồ cũng gặp ở khi sau khi dùng 6 tháng liên với liều rosuvastatin 30mg/kg/ngày kèm theo tạo hốc ở biểu mô ống dẫn tinh. Dựa vào so sánh AUC, thì chó dùng gấp 20 lần và khi dùng gấp 10 lần liều ở người với 40mg/ngày. Những kết quả này cũng gặp với các thuốc khác của nhóm statin.

#### **Với trẻ em:**

Nghiên cứu về dược động học, có 18 bệnh nhân (9 nam, 6 nữ) tuổi 10 – 17 di hợp tử F/7 uống liều một lần và nhiều lần rosuvastatin. Cả  $C_{max}$  và AUC của thuốc này ở tuổi trẻ đều tương đương với các giá trị gặp ở người lớn tuổi dùng cùng liều lượng.

#### **Người cao tuổi:**

Không có khác biệt về nồng độ trong huyết tương của rosuvastatin giữa người trẻ và người cao tuổi (>65 tuổi).

#### **Quá liều:**

Không có cách điều trị đặc hiệu cho quá liều. Khi gặp quá liều cần điều trị triệu chứng và có biện pháp hỗ trợ. Thẩm tách lọc máu không làm tăng rõ rệt độ thanh lọc của rosuvastatin.

**Bảo quản:** Bảo quản nơi khô mát, tránh ánh sáng. Nhiệt độ dưới 30°C.

**Đóng gói:** Hộp 3 vỉ x 10 viên nén.

**Hạn dùng:** 3 năm kể từ ngày sản xuất.

*\* Không được dùng thuốc quá hạn sử dụng*

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

*\* Thuốc này chỉ được bán theo đơn của thầy thuốc*

Nhà sản xuất:



**MICRO LABS LIMITED**  
92, Sipcot, Hosur-635 126,  
Tamil Nadu, Ấn Độ.

EXG-ML011-0817/B