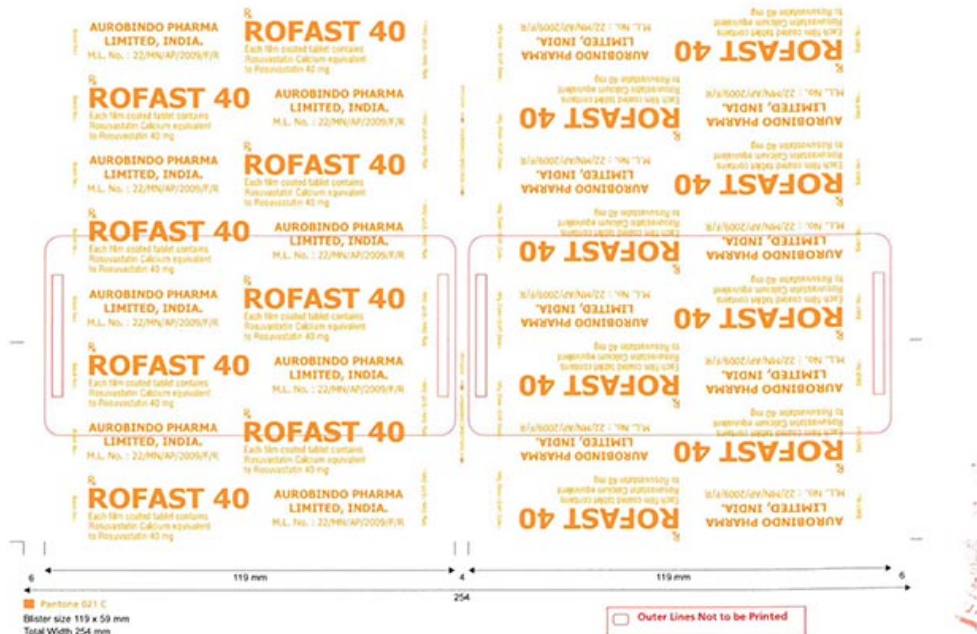




 AUROBINDO Packaging Development		Product Name	Component	Item Code	Date & Time
		ROFAST 40 mg	Foil	P0112068	03.10.2018 & 5:20 pm
Customer / Country		Version No.	Reason Of Issue	Reviewed / Approved by	
Vietnam		02	Submission		
Team Leader	Ganesh	Dimensions	No. of Colours : 01		
Initiator	B Ganesh	119 x 59 mm (254 mm)			
Artist	 Vision Graphic Designers	Pharmacode			
Additional Information :					Sign / Date

Handwritten signature

THUỐC KÊ ĐƠN

Rx **ROFAST 5**

(Viên nén rosuvastatin 5 mg)

Rx **ROFAST 10**

(Viên nén rosuvastatin 10 mg)

Rx **ROFAST 20**

(Viên nén rosuvastatin 20 mg)

Rx **ROFAST 40**

(Viên nén rosuvastatin 40 mg)

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Để xa tầm tay trẻ em

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

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

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim có chứa:

Thành phần hoạt chất:

ROFAST 5 : Rosuvastatin calci tương đương với rosuvastatin 5 mg.

ROFAST 10: Rosuvastatin calci tương đương với rosuvastatin 10 mg.

ROFAST 20: Rosuvastatin calci tương đương với rosuvastatin 20 mg.

ROFAST 40: Rosuvastatin calci tương đương với rosuvastatin 40 mg.

Thành phần tá dược:

Lactose monohydrat, calci hydrogen phosphat khan, cellulose microcrystallin,
crospovidon, magnesi stearat, oprady II pink 32K84302.

2. DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén bao phim.

3. MÔ TẢ SẢN PHẨM

ROFAST 5: Viên nén bao phim hai mặt lõm, hình bầu dục, màu hồng, một mặt có khắc chữ "J", mặt kia khắc số "53"

ROFAST 10: Viên nén bao phim hai mặt lõm, hình tròn, màu hồng, một mặt có khắc chữ "J", mặt kia khắc số "54"

ROFAST 20: Viên nén bao phim hai mặt lõm, hình tròn, màu hồng, một mặt có khắc chữ "J", mặt kia khắc số "55"

ROFAST 40: Viên nén bao phim hai mặt lõm, hình bầu dục, màu hồng, một mặt có khắc chữ "J", mặt kia khắc số "56"

4. CHỈ ĐỊNH

Điều trị tăng cholesterol máu

Người lớn, thanh thiếu niên và trẻ em từ 6 tuổi trở lên có tăng cholesterol máu nguyên phát (loại IIa kể cả tăng cholesterol máu gia đình kiểu dị hợp tử) hoặc rối loạn mỡ máu hỗn hợp (loại IIb): Rofast 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: Rofast dùng hỗ trợ cho chế độ ăn kiêng và các biện pháp điều trị giảm lipid khác (như gạn tách LDL máu) hoặc khi các liệu pháp này không thích hợp.

Phòng ngừa các biến cố tim mạch

Phòng ngừa các biến cố tim mạch chính ở những bệnh nhân được cho là có nguy cơ cao về tim mạch.

5. LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Liều dùng

Trước khi bắt đầu điều trị, bệnh nhân nên theo chế độ ăn kiêng chuẩn giảm cholesterol và tiếp tục duy trì chế độ này trong suốt thời gian điều trị. Sử dụng các hướng dẫn đồng thuận hiện nay về điều trị rối loạn lipid để điều chỉnh liều Rofast cho từng bệnh nhân theo mục tiêu điều trị và đáp ứng của bệnh nhân.

Điều trị tăng cholesterol máu

Liều khởi đầu khuyến cáo là 5 mg hoặc 10 mg, uống ngày 1 lần cho cả bệnh nhân chưa từng dùng thuốc nhóm statin và bệnh nhân chuyển từ dùng thuốc ức chế HMG - CoA reductase khác sang dùng Rofast. Việc chọn lựa liều khởi đầu nên lưu ý đến mức cholesterol của từng bệnh nhân, nguy cơ tim mạch sau này cũng như khả năng xảy ra các tác dụng không mong muốn. Khuyến cáo bắt đầu với liều thấp nhất mà thuốc có tác dụng, sau đó nếu cần thiết, có thể điều chỉnh liều theo nhu cầu và đáp ứng của từng người bằng cách tăng liều từng đợt cách nhau không dưới 4 tuần và phải theo dõi các phản ứng có hại của thuốc, đặc biệt là các phản ứng có hại đối với hệ cơ. Vì tần suất tác dụng không mong muốn tăng khi dùng liều 40 mg so với các liều thấp hơn, việc chuẩn liều lần cuối đến 40 mg chỉ được xem xét cho các bệnh nhân tăng cholesterol máu nặng có nguy cơ cao về bệnh tim mạch (đặc biệt là các bệnh nhân tăng cholesterol máu gia đình), mà không đạt được mục tiêu điều trị ở liều 20 mg và các bệnh nhân này cần phải được theo dõi thường xuyên. Cần có sự theo dõi chặt chẽ của bác sĩ chuyên khoa khi bắt đầu dùng liều 40 mg.

NAS

Phòng ngừa các biến cố tim mạch

Trong nghiên cứu về giảm nguy cơ tai biến tim mạch, liều dùng khuyến cáo là 20 mg mỗi ngày.

Trẻ em

Chỉ dùng thuốc cho trẻ em khi có sự giám sát của bác sỹ chuyên khoa.

Trẻ em 6 - 17 tuổi

Ở trẻ em bị tăng cholesterol máu gia đình kiểu dị hợp tử: Liều khởi đầu thông thường là 5 mg mỗi ngày.

- Ở trẻ em 6 - 9 tuổi bị tăng cholesterol máu gia đình kiểu dị hợp tử, liều thường dùng là 5 - 10 mg mỗi ngày một lần.
- Đối với trẻ em từ 10 đến 17 tuổi có tăng cholesterol máu gia đình kiểu dị hợp tử, liều thông thường là 5 - 20 mg uống mỗi ngày một lần.

Liều dùng được dựa trên các đáp ứng cá nhân và khả năng dung nạp ở bệnh nhân. Trẻ em cần theo chế độ ăn kiêng chuẩn giảm cholesterol và tiếp tục duy trì chế độ này trong suốt thời gian điều trị.

Tăng cholesterol máu gia đình kiểu đồng hợp tử: Kinh nghiệm sử dụng chỉ giới hạn trên một nhóm nhỏ trẻ em (≥ 8 tuổi).

Không sử dụng liều 40 mg cho trẻ em.

Không sử dụng thuốc này cho trẻ dưới 6 tuổi.

Người cao tuổi

Liều khởi đầu khuyến cáo là 5 mg/ngày cho người trên 70 tuổi. Không cần điều chỉnh nào khác về liều dùng cho người cao tuổi.

Bệnh nhân suy thận

Không cần điều chỉnh liều ở các bệnh nhân suy thận từ nhẹ đến vừa. Liều khởi đầu khuyến cáo là 5 mg ở bệnh nhân suy thận vừa (độ thanh thải creatinin < 60 ml/phút). Chống chỉ định dùng liều 40 mg ở những bệnh nhân suy thận vừa. Chống chỉ định dùng Rofast cho bệnh nhân suy thận nặng.

Bệnh nhân suy gan

Nồng độ toàn thân của rosuvastatin không tăng ở những bệnh nhân có điểm số Child - Pugh ≤ 7 . Tuy nhiên, nồng độ toàn thân của thuốc tăng lên đã được ghi nhận ở những bệnh nhân có điểm số Child - Pugh 8 và 9. Ở những bệnh nhân này nên xem xét đến việc đánh giá chức năng thận. Chưa có kinh nghiệm trên các bệnh nhân có điểm số Child - Pugh trên 9. Chống chỉ định dùng Rofast cho các bệnh nhân mắc bệnh gan phát triển.

Chủng tộc

Tăng nồng độ toàn thân của thuốc đã được ghi nhận ở bệnh nhân Châu Á. Do đó nên cân nhắc liều khởi điểm 5 mg đối với người châu Á. Chống chỉ định dùng liều 40 mg cho nhóm bệnh nhân này.

Bệnh nhân có yếu tố nguy cơ bệnh lý cơ

Liều khởi đầu khuyến cáo là 5 mg. Chống chỉ định dùng liều 40 mg.

Handwritten signature

Sử dụng trong điều trị phối hợp thuốc

Rosuvastatin là một chất nền của các protein vận chuyển khác nhau (ví dụ OATP1B1 và BCRP). Nguy cơ của bệnh cơ (bao gồm cả tiêu cơ vân) tăng lên khi Rofast được dùng đồng thời với các thuốc làm tăng nồng độ rosuvastatin trong huyết tương do tương tác với các protein vận chuyển này (ví dụ như ciclosporin và các chất ức chế protease nhất định bao gồm sự kết hợp của ritonavir với atazanavir, lopinavir, và/hoặc tipranavir). Nếu có thể, dùng thuốc thay thế và xem xét tạm thời ngưng dùng Rofast. Trong trường hợp bắt buộc phải điều trị phối hợp, cần xem xét lợi ích và nguy cơ của trị liệu đồng thời và điều chỉnh liều Rofast phù hợp.

Cách dùng

Thuốc dùng đường uống.

Sử dụng thuốc một ngày một lần, nuốt nguyên viên thuốc cùng với nước.

Có thể dùng thuốc vào bất kỳ thời gian nào trong ngày, cùng hoặc không cùng thức ăn.

Dùng thuốc vào cùng một thời điểm hàng ngày để giúp ghi nhớ việc uống thuốc.

Nếu quên uống một liều Rofast, hãy bỏ qua liều đã quên và dùng liều kế tiếp theo đúng lịch trình. Không sử dụng liều gấp đôi để bù cho liều đã quên.

6. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định dùng Rofast cho:

- Bệnh nhân quá mẫn với rosuvastatin hoặc bất kỳ tá dược nào của thuốc.
- Bệnh nhân có bệnh gan phát triển kể cả tăng transaminase huyết thanh kéo dài và không rõ nguyên nhân, và khi nồng độ transaminase huyết thanh tăng hơn 3 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN).
- Bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút).
- Bệnh nhân có bệnh lý về cơ.
- Bệnh nhân đang dùng cyclosporin.
- Phụ nữ có thai và cho con bú, phụ nữ có thể có thai mà không dùng các biện pháp tránh thai thích hợp.

Liều 40 mg chống chỉ định ở những bệnh nhân có yếu tố nguy cơ bệnh lý cơ/tiêu cơ vân.

Những yếu tố này bao gồm:

- Suy thận vừa (độ thanh thải creatinin < 60 ml/phút).
- Suy giáp.
- Tiền sử gia đình hoặc bản thân có bệnh lý cơ có tính di truyền.
- Tiền sử tổn thương cơ trước đây gây ra bởi thuốc ức chế HMG-CoA reductase khác hoặc fibrat.
- Nghiện rượu.
- Các tình trạng làm tăng nồng độ thuốc trong máu.
- Bệnh nhân là người Châu Á.
- Dùng kết hợp fibrat.

7. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Ảnh hưởng trên thận

Protein niệu, được phát hiện bằng que thử và có nguồn gốc chính từ ống thận, đã được ghi nhận ở những bệnh nhân điều trị bằng Rofast 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 Rofast ở tất cả các liều và đặc biệt ở liều > 20 mg.

Đo nồng độ Creatine Kinase (CK):

Không 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 (> 5 x 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 x ULN thì không nên bắt đầu điều trị bằng Rofast.

Trước khi điều trị:

Giống như các chất ức chế men HMG-CoA reductase, Rofast có nguy cơ gây ra các phản ứng có hại đối với hệ cơ như teo cơ, viêm cơ, cần thận trọng khi dùng Rofast ở bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ có thể dẫn đến tổn thương cơ, bệnh lý về cơ/tiêu cơ vân. Xét nghiệm CK nên được tiến hành trong những trường hợp:

- Suy giảm chức năng thận
- Nhược giáp
- Tiền sử bản thân hoặc tiền sử gia đình mắc bệnh cơ di truyền
- Tiền sử bị bệnh cơ do sử dụng statin hoặc fibrat trước đó
- Tiền sử bệnh gan và/hoặc uống nhiều rượu
- Bệnh nhân cao tuổi (> 70 tuổi) có những yếu tố nguy cơ bị tiêu cơ vân
- 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. Ngưng dùng Rofast nếu nồng độ CK tăng cao đáng kể (> 5 x ULN) hoặc các triệu chứng về cơ trầm trọng và gây khó chịu hằng ngày (ngay cả khi nồng độ CK ≤ 5 x ULN). Nếu các triệu chứng này không còn nữa và nồng độ

CK trở lại mức bình thường nên xem xét đến việc dùng lại Rofast hoặc dùng một chất 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 các bệnh nhân không có triệu chứng không đảm bảo phát hiện bệnh cơ.

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

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

Trong các thử nghiệm lâm sàng, không ghi nhận thấy sự gia tăng ảnh hưởng trên cơ xương ở một số ít bệnh nhân dùng Rofast đồng thời với các thuốc khác. Tuy nhiên, tỉ lệ mắc bệnh viêm cơ và bệnh cơ gia tăng đã được thấy ở bệnh nhân dùng các chất ức chế men HMG-CoA reductase khác đồng thời với các dẫn xuất của acid fibric kể cả gemfibrozil, cyclosporin, acidnicotinic, thuốc kháng nấm nhóm azole, các chất ức chế men protease và kháng sinh nhóm macrolid. Gemfibrozil làm tăng nguy cơ bệnh cơ khi dùng đồng thời với vài chất ức chế men HMG-CoA reductase. Do vậy, sự phối hợp giữa Rofast và gemfibrozil không được khuyến cáo. Việc sử dụng kết hợp Rofast với fibrat hoặc niacin để đạt được sự thay đổi hơn nữa nồng độ lipid nên được cân nhắc kỹ giữa lợi ích và nguy cơ có thể xảy ra do những kết hợp này.

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

Ảnh hưởng trên gan

Giống như các chất ức chế HMG-CoA reductase khác, cần thận trọng khi dùng Rofast ở bệnh nhân nghiện rượu nặng và/hoặc có tiền sử bệnh gan.

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. Ngưng hoặc giảm liều Rofast nếu nồng độ transaminase huyết thanh gấp 3 lần giới hạn trên của mức bình thường.

Ở những bệnh nhân tăng cholesterol thứ phát do thiếu năng tuyến giáp hoặc hội chứng thận hư, thì những bệnh này phải được điều trị trước khi bắt đầu dùng Rofast.

Chủng tộc

Các nghiên cứu dược động học cho thấy có sự gia tăng nồng độ thuốc trong máu ở bệnh nhân Châu Á so với người da trắng.

Tác động trên hệ nội tiết

Tăng HbA1c và nồng độ glucose huyết lúc đói đã được ghi nhận khi dùng các chất ức chế HMG - CoA reductase, bao gồm cả Rofast.

Các chất ức chế protease

Việc sử dụng đồng thời các thuốc hạ lipid máu nhóm statin với các thuốc điều trị HIV và viêm gan siêu vi C (HCV) có thể làm tăng nguy cơ gây tổn thương cơ, nghiêm trọng nhất là tiêu cơ vân, thậm chí dẫn đến suy thận và gây tử vong.

Không khuyến cáo dùng chung với các chất ức chế protease.

Tá được lactose

Thuốc chứa lactose. Những bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, thiếu lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose - galactose không dùng thuốc này.

Bệnh phổi kẽ

Trường hợp đặc biệt của bệnh phổi kẽ đã được báo cáo với một số statin, đặc biệt là trong điều trị kéo dài. Biểu hiện có thể bao gồm khó thở, ho khan và suy giảm sức khỏe tổng quát (mệt mỏi, giảm cân và sốt). Nếu có nghi ngờ bệnh phổi kẽ ở bệnh nhân, phải ngưng điều trị bằng statin.

Đái tháo đường

Các statin, tác nhân gây tăng đường huyết có thể làm tăng nguy cơ của bệnh đái tháo đường. Nguy cơ này có thể không lớn hơn lợi ích do statin mang lại trong giảm rủi ro về tim mạch và do đó không phải là lý do ngừng điều trị bằng statin.

Sử dụng trên bệnh nhi

Việc đánh giá sự phát triển tuyến tính về chiều cao, trọng lượng, chỉ số BMI (chỉ số cơ thể), và các đặc tính thứ cấp về trưởng thành sinh dục theo các giai đoạn ở trẻ em 6 - 17 tuổi sử dụng rosuvastatin được giới hạn trong khoảng thời gian hai năm. Sau hai năm điều trị nghiên cứu, không phát hiện ảnh hưởng nào đến tốc độ tăng trưởng, cân nặng, BMI hoặc sự trưởng thành sinh dục ở trẻ.

8. SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Rofast chống chỉ định trên phụ nữ có thai và phụ nữ cho con bú.

Phụ nữ có thể mang thai cần sử dụng các biện pháp ngừa thai thích hợp.

Vì cholesterol và các sản phẩm sinh tổng hợp cholesterol khác là cần thiết cho sự phát triển của bào thai nên nguy cơ tiềm tàng do ức chế men HMG-CoA reductase sẽ chiếm ưu thế hơn lợi ích của việc điều trị bằng Rofast trong suốt thời gian mang thai. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy có những bằng chứng giới hạn về độc tính trên hệ sinh sản. Nếu bệnh nhân có thai trong khi điều trị bằng Rofast thì nên ngưng thuốc ngay lập tức.

Ở chuột, rosuvastatin bài tiết vào sữa. Không có dữ liệu tương ứng về sự bài tiết vào sữa ở người.

9. ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Các nghiên cứu để xác định ảnh hưởng của Rofast lên khả năng lái xe và vận hành máy chưa được thực hiện. Tuy nhiên, dựa trên những đặc tính dược lực thì Rofast không có ảnh

hướng đến các khả năng này. Khi lái xe hoặc vận hành máy móc nên lưu ý rằng chóng mặt, nhìn mờ có thể xảy ra trong thời gian điều trị.

10. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc

Ảnh hưởng của các điều trị phối hợp trên rosuvastatin

Các chất ức chế protein vận chuyển: Rosuvastatin là một chất nền cho các protein vận chuyển nhất định bao gồm cả OATP1B1 và BCRP. Dùng đồng thời các thuốc này với Rofast có thể dẫn đến tăng nồng độ rosuvastatin trong huyết tương và làm tăng nguy cơ bệnh cơ.

Ciclosporin: Ciclosporin làm tăng nồng độ rosuvastatin trong máu (diện tích dưới đường cong AUC) gấp 7 lần. Rofast chống chỉ định ở những bệnh nhân đang dùng ciclosporin. Sử dụng đồng thời với Rofast không ảnh hưởng đến nồng độ trong huyết tương của ciclosporin.

Ức chế Protease: Mặc dù chưa rõ cơ chế chính xác của tương tác, việc sử dụng đồng thời với chất ức chế protease có thể tăng mạnh nồng độ trong máu của rosuvastatin. Ví dụ, trong một nghiên cứu dược động học, phối hợp của 10 mg rosuvastatin với kết hợp của hai chất ức chế protease (300 mg atazanavir/100 mg ritonavir) ở người tình nguyện khỏe mạnh làm tăng tương ứng AUC và Cmax tương ứng lên 3 và 7 lần.

Việc sử dụng đồng thời Rofast với một số phối hợp thuốc ức chế protease có thể được xem xét sau khi cân nhắc điều chỉnh liều Rofast dựa trên sự gia tăng dự kiến trong tiếp xúc với rosuvastatin.

Việc sử dụng đồng thời các thuốc 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.

Gemfibrozil và các thuốc hạ lipid khác: Sử dụng đồng thời Rofast và gemfibrozil dẫn đến sự gia tăng gấp 2 lần Cmax và AUC của rosuvastatin.

Dựa trên dữ liệu từ các nghiên cứu tương tác cụ thể, không thấy có tương tác dược động học với fenofibrat. Tuy nhiên tương tác dược lực có thể xảy ra. 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.

Chống chỉ định dùng liều 40 mg đồng thời với một fibrat. Nên dùng liều khởi đầu 5 mg.

Ezetimib: Sử dụng đồng thời 10 mg rosuvastatin và 10 mg ezetimib dẫn đến một sự gia tăng 1,2 lần AUC của rosuvastatin. Tác dụng phụ trong tương tác dược động học giữa Rofast và ezetimib là không thể loại trừ.

Kháng acid: Dùng đồng thời Rofast với một kháng acid có chứa nhôm và magesi hydroxid dẫn đến giảm nồng độ rosuvastatin khoảng 50%. Hiệu ứng này giảm nhẹ khi các thuốc kháng acid được sử dụng 2 giờ sau khi dùng Rofast. Sự liên hệ lâm sàng của tương tác này chưa được nghiên cứu.

Erythromycin: Dùng đồng thời Rofast và erythromycin dẫn đến giảm 20% AUC và giảm 30% Cmax của rosuvastatin. Tương tác này có thể do sự gia tăng nhu động ruột gây ra bởi erythromycin.

Enzym cytochrom P450: Không quan sát thấy tương tác liên quan giữa rosuvastatin và fluconazol (chất ức chế CYP2C9 và CYP3A4) hoặc ketoconazol (chất ức chế CYP2A6 và CYP3A4).

Những tương tác đòi hỏi phải điều chỉnh liều rosuvastatin: Liều Rofast cần được điều chỉnh khi bắt buộc phải sử dụng đồng thời Rofast với các thuốc làm tăng tiếp xúc của rosuvastatin. Bắt đầu với một liều Rofast 5 mg một lần/ngày nếu tăng tiếp xúc dự kiến (AUC) là khoảng 2 lần hoặc cao hơn. Liều tối đa hàng ngày của Rofast cũng nên được điều chỉnh để đảm bảo tiếp xúc dự kiến của rosuvastatin khi sử dụng kết hợp sẽ không vượt quá tiếp xúc của liều tối đa rosuvastatin 40 mg khi sử dụng một mình. Ví dụ như sử dụng một liều tối đa 20 mg Rofast với gemfibrozil (làm tăng AUC 1,9 lần); một liều tối đa 10 mg Rofast với kết hợp ritonavir/atazanavir (làm tăng AUC 3,1 lần).

Sử dụng liều tối đa 10 mg Rofast một lần/ngày khi sử dụng đồng thời với: atazanavir, phối hợp atazanavir + ritonavir, phối hợp lopinavir + ritonavir.

Ảnh hưởng của rosuvastatin trên các sản phẩm thuốc điều trị phối hợp

Kháng vitamin K: Cũng như với các thuốc ức chế men khử HMG - CoA reductase khác, sử dụng Rofast ở những bệnh nhân đang được điều trị với thuốc đối kháng vitamin K (như warfarin hoặc một thuốc chống đông coumarin) có thể dẫn đến sự gia tăng chỉ số bình thường hóa quốc tế INR (International Normalised Ratio). Ngừng hoặc giảm Rofast có thể dẫn đến giảm INR. Trong trường hợp này, cần giám sát INR một cách thích hợp.

Thuốc tránh thai đường uống/ hormon thay thế (HRT): Sử dụng đồng thời Rofast và thuốc tránh thai dẫn đến sự gia tăng AUC của ethinyl estradiol và norgestrel tương ứng là 26% và 34%. Nên cân nhắc khi lựa chọn liều dùng của thuốc tránh thai.

Các loại thuốc khác:

Digoxin: Dựa trên dữ liệu từ các nghiên cứu tương tác cụ thể không tìm thấy có tương tác lâm sàng liên quan với digoxin.

Acid fusidic: Các nghiên cứu tương tác của rosuvastatin và acid fusidic chưa được thực hiện. Như với statin khác, các vấn đề liên quan đến cơ, bao gồm cả tiêu cơ vân, đã được báo cáo trong kinh nghiệm hậu tiếp thị khi rosuvastatin và acid fusidic được sử dụng đồng thời. Do đó, không khuyến cáo kết hợp rosuvastatin và 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.

Tương kỵ của thuốc

Không áp dụng.

11. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Các biến cố không mong muốn được ghi nhận khi dùng Rofast thường nhẹ và thoáng qua. Trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng, có dưới 4% bệnh nhân điều trị bằng Rofast rút khỏi nghiên cứu do biến cố không mong muốn.

Bảng tóm tắt các phản ứng có hại được phân nhóm theo tần suất: rất thường gặp ($ADR \geq 1/10$), thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$), ít gặp ($1/1000 \leq ADR < 1/100$), hiếm gặp ($1/10000 \leq ADR < 1/1000$), rất hiếm gặp ($ADR < 1/10000$), không xác định (không thể được ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Hệ cơ quan	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp	Không xác định
Rối loạn máu và hệ bạch huyết			Giảm tiểu cầu		
Rối loạn hệ thống miễn dịch			Phản ứng quá mẫn bao gồm phù mạch		
Rối loạn nội tiết	Đái tháo đường (tăng đường huyết, tăng HbA1c)				
Rối loạn tâm thần					Phiền muộn
Rối loạn hệ thần kinh	Nhức đầu, chóng mặt			Đa dây thần kinh Suy giảm nhận thức (mất trí nhớ, lú lẫn...)	Rối loạn thần kinh ngoại biên, rối loạn giấc ngủ (bao gồm mất ngủ và ác mộng)
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất					Ho, khó thở
Rối loạn dạ dày-ruột	Táo bón, buồn nôn, đau bụng		Viêm tụy		Bệnh tiêu chảy
Rối loạn gan mật			Tăng transaminases gan	Vàng da, Viêm gan	
Rối loạn da và các mô dưới da		Ngứa, phát ban, mề đay			Hội chứng Stevens-Johnson
Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết	Chứng nhức gân		Bệnh cơ (bao gồm viêm cơ), tiêu cơ vân	Đau khớp	Rối loạn gân
Rối loạn thận và tiết niệu				Tiểu ra máu	
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú				Nữ hóa tuyến vú ở nam giới	

Handwritten signature

Rối loạn tổng quát	Chứng suy nhược			Phù nề
--------------------	-----------------	--	--	--------

Giống như các chất ức chế men HMG-CoA reductase khác, tần suất xảy ra tác dụng không mong muốn liên quan đến thuốc có khuynh hướng phụ thuộc liều sử dụng.

Tác động trên thận: Protein niệu, được phát hiện bằng que thử và có nguồn gốc chính từ ống thận, đã được ghi nhận ở những bệnh nhân điều trị bằng Rofast. Sự thay đổi lượng protein niệu từ không có hoặc chỉ có vết đến dương tính ++ hoặc cao hơn đã được nhận thấy ở < 1% bệnh nhân khi điều trị bằng Rofast 10 mg và 20 mg và khoảng 3% bệnh nhân khi điều trị bằng Rofast 40 mg. Lượng protein niệu tăng nhẹ từ không có hoặc có vết đến dương tính + được ghi nhận ở liều 20 mg. Trong hầu hết các trường hợp, protein niệu giảm hoặc tự biến mất khi tiếp tục điều trị và không phải là dấu hiệu báo trước của bệnh thận cấp tính hay tiến triển.

Tác động trên hệ cơ - xương: Tác động trên hệ cơ - xương như đau cơ, bệnh cơ và một số hiếm trường hợp tiêu cơ vân đã được ghi nhận ở những bệnh nhân được điều trị bằng Rofast ở tất cả các liều và đặc biệt ở liều > 20 mg.

Tăng nồng độ CK theo liều dùng được quan sát thấy ở bệnh nhân dùng rosuvastatin; phần lớn các trường hợp nhẹ, không có triệu chứng và thoáng qua. Nếu nồng độ CK tăng (> 5 x ULN), việc điều trị cần ngưng tạm thời.

Tác động trên gan: Cũng giống như các chất ức chế men HMG - CoA reductase khác, tăng transaminase theo liều đã được ghi nhận ở một số ít bệnh nhân dùng rosuvastatin; phần lớn các trường hợp đều nhẹ, không có triệu chứng và thoáng qua.

Các tác dụng phụ sau đây đã được báo cáo với một số statin:

- Rối loạn chức năng tinh dục.
- Các trường hợp bất thường của bệnh phổi kẽ, đặc biệt là đối với điều trị kéo dài
- Tỷ lệ bệnh cơ vân, bệnh thận nghiêm trọng và các bệnh về gan nghiêm trọng (chủ yếu là tăng transaminase gan) cao hơn ở liều 40 mg.

12. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Quá liều

Một số trường hợp quá liều đã được báo cáo. Không bệnh nhân nào có triệu chứng đặc biệt, các bệnh nhân đều hồi phục mà không để lại di chứng.

Cách xử trí khi dùng thuốc quá liều

Không có phương pháp điều trị đặc hiệu khi dùng thuốc quá liều. Trong trường hợp quá liều, bệnh nhân nên được điều trị triệu chứng và áp dụng các biện pháp hỗ trợ theo yêu cầu. Cần theo dõi chức năng gan và nồng độ CK. Thẩm tách máu là không có lợi.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc trị rối loạn lipid máu (Nhóm chất ức chế HMG - CoA reductase)

Mã ATC: C10AA07

Cơ chế tác dụng:

Rosuvastatin là một chất ức chế chọn lọc và cạnh tranh HMG - CoA reductase, là enzyme xúc tác quá trình chuyển đổi 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A thành mevalonat, một tiền chất của cholesterol. Vị trí tác động chính của rosuvastatin là gan, cơ quan đích làm giảm cholesterol.

Rosuvastatin làm tăng số lượng thụ thể LDL trên bề mặt tế bào ở gan, do vậy làm tăng hấp thu và dị hóa LDL và ức chế sự tổng hợp VLDL ở gan, vì vậy làm giảm các thành phần VLDL và LDL.

Tác động được lực:

Rofast làm giảm sự tăng nồng độ LDL-cholesterol, cholesterol toàn phần và triglycerid và làm tăng HDL-cholesterol. Thuốc cũng làm giảm ApoB, non HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG và làm tăng ApoA-I (xem bảng 1 và 2). Rofast cũng làm giảm các tỉ lệ LDL-C/HDL-C, C toàn phần/HDL-C, non HDL-C/HDL-C và ApoB/ApoA-I.

Bảng 1 - 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	Số bệnh nhân	LDL-C	C toàn phần	HDL-C	TG	Non HDL-C	ApoB	Apo A-I
Giả được	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

Bảng 2 - Đáp ứng theo liều ở bệnh nhân bị tăng triglycerid (Typ IIb hoặc typ IV) (% thay đổi bình quân so với ban đầu)

Liều	N	TG	LDL-C	C-toàn phần	HDL-C	Non HDL-C	VLDL-C	VLDL-TG
Giả được	26	1	5	1	-3	2	2	6
5	25	-21	-28	-24	3	-29	-25	-24
10	23	-37	-45	-40	8	-49	-48	-39
20	27	-37	-31	-34	22	-43	-49	-40
40	25	-43	-43	-40	17	-51	-56	-48

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

14. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

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

Phân bố

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

Chuyển hóa

Rosuvastatin ít bị chuyển 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 chất đồng enzym 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 lactone. Chất chuyển hoá N - desmethyl có hoạt tính yếu hơn khoảng 50% so với rosuvastatin trong khi dạng lactone không có hoạt tính về mặt lâm sàng. Rosuvastatin chiếm hơn 90% hoạt tính ức chế HMG-CoA reductase trong tuần hoàn.

Thải trừ

Khoảng 90% liều rosuvastatin được thải trừ qua phân ở dạng không đổi và dạng chất chuyển hoá 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 men 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 trong máu tăng tỉ lệ với liều dùng. Không có sự thay đổi nào về các thông số dược động học sau nhiều liều dùng hằng ngày.

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt

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

Chủng tộc: Các nghiên cứu dược động học cho thấy AUC và Cmax tăng khoảng gấp 2 lần ở người Châu Á sống ở châu Á so với người da trắng sống ở phương Tây. Ảnh hưởng của các yếu tố di truyền và môi trường đối với sự thay đổi này chưa xác định được. Một phân tích dược động học theo quần thể dân cư cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng về dược động học ở các nhóm người da trắng và người da đen.

Suy thận: Trong nghiên cứu trên người suy thận ở nhiều mức độ khác nhau cho thấy rằng bệnh thận từ nhẹ đến vừa không ảnh hưởng đến nồng độ rosuvastatin hoặc chất chuyển hoá N - desmethyl trong huyết tương. Bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin huyết tương < 30 ml/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 ở những bệnh nhân đang thăm 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 nồng độ trong máu của rosuvastatin 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 nồng độ toàn thân của rosuvastatin 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 .

Trẻ em: Hai nghiên cứu được động học với rosuvastatin (dạng viên) trên 214 bệnh nhi 10 - 17 tuổi hoặc 6 - 17 tuổi bị tăng cholesterol máu gia đình kiểu dị hợp tử đã chứng minh rằng nồng độ toàn thân của rosuvastatin ở bệnh nhi bằng hoặc thấp hơn so với người lớn.

15. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim.

16. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản dưới 30°C. Bảo quản trong bao bì gốc của thuốc.

17. HẠN DÙNG CỦA THUỐC

24 tháng kể từ ngày sản xuất. Không dùng thuốc quá hạn sử dụng.

18. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

TCCS.

19. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Cơ sở sản xuất: Aurobindo Pharma Limited

Địa chỉ: Unit VII, SEZ, TSIIIC, Plot. No. S1, Survey No's: 411/P, 425/P, 434/P, 435/P & 458/P, Green Industrial Park, Polepally Village, Jedcherla Mandal, Mahaboobnagar District, Telangana State, India (Ấn Độ).

Văn phòng Đại diện Aurobindo Pharma
Limited tại thành phố Hồ Chí Minh
Trưởng Đại diện



TU QU CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG
Phạm Thị Văn Hạnh



Rajiv Sharma