



TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG DỰ KIẾN LƯU HÀNH

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx – Thuốc kê đơn

BILTASIS 10 MG

BILTASIS 20 MG

(viên nén bao phim rosuvastatin)

- Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc
- Để xa tầm tay trẻ em
- Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:

Thành phần hoạt chất:

BILTASIS 10 MG: Mỗi viên chứa 10mg rosuvastatin (dưới dạng rosuvastatin calci 10,4 mg).

BILTASIS 20 MG: Mỗi viên chứa 20mg rosuvastatin (dưới dạng rosuvastatin calci 20,8 mg).

Thành phần tá dược: Lactose monohydrat, cellulose vi tinh thể PH 102, dinatri phosphat dihydrat, crospovidon tuýp I, magnesi stearat, Opadry II 85 F 34232 hồng [bao gồm bột macrogol (polyethyleneglycol) 3350, talc, polyvinyl alcohol, titan dioxyd, oxyd sắt đỏ, oxyd sắt vàng].

DẠNG BÀO CHẾ: viên nén bao phim.

Mô tả:

BILTASIS 10 MG: viên nén bao phim màu hồng hoặc phớt hồng, tròn, hai mặt lõm, một mặt ghi “10”.

BILTASIS 20 MG: viên nén bao phim màu hồng hoặc phớt hồng, tròn, hai mặt lõm, một mặt ghi “20”.

CHỈ ĐỊNH

Điều trị tăng cholesterol máu

Người lớn, thanh thiếu niên và trẻ em từ 6 tuổi trở lên bị tăng cholesterol máu nguyên phát (loại IIa bao gồm tăng cholesterol máu gia đình kiểu dị hợp tử) hoặc rối loạn lipid máu hỗn hợp (loại IIb): như 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).

Người lớn, thanh thiếu niên và trẻ em từ 6 tuổi trở lên bị tăng cholesterol máu gia đình kiểu đồng hợp tử: như là một liệu pháp hỗ trợ cho chế độ ăn kiêng và các phương pháp điều trị hạ lipid khác (như ly trích LDL máu) hoặc khi các liệu pháp này không thích hợp.

Phòng ngừa các biến cố tim mạch:

Ngăn ngừa các biến cố tim mạch lớn ở những bệnh nhân có nguy cơ cao bị biến cố tim mạch tiên phát: như là một liệu pháp hỗ trợ để điều chỉnh các yếu tố nguy cơ khác.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Trước khi bắt đầu điều trị, bệnh nhân phải 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 để điều chỉnh liều dựa trên mục tiêu điều trị và đáp ứng của từng bệnh nhân.

Thuốc này có thể dùng bất cứ lúc nào trong ngày, trong hoặc xa bữa ăn.

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 rosuvastatin. 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. Hiệu chỉnh liều đến liều kế tiếp có thể thực hiện sau 4 tuần nếu cần thiết. 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 nên 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.

Dự phòng biến cố tim mạch

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

Trẻ em

Chỉ sử dụng thuốc này cho trẻ em khi có hướng dẫn của bác sĩ chuyên khoa.

Trẻ em và thanh thiếu niên từ 6 đến 17 tuổi (Giai đoạn Tanner <II-V)

Tăng cholesterol máu gia đình kiểu dị hợp tử

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

- Ở trẻ em từ 6 đến 9 tuổi bị tăng cholesterol máu gia đình dị hợp tử, khoảng liều thông thường là 5-10 mg uống mỗi ngày một lần. Độ an toàn và hiệu quả chưa được nghiên cứu đối với liều lớn hơn 10 mg.
- Ở trẻ em từ 10 đến 17 tuổi bị tăng cholesterol máu gia đình dị hợp tử, khoảng liều thông thường là 5-20 mg uống mỗi ngày một lần. Độ an toàn và hiệu quả chưa được nghiên cứu đối với liều lớn hơn 20 mg.

Nên điều chỉnh liều theo đáp ứng cá nhân và khả năng dung nạp ở từng bệnh nhân nhi, theo khuyến nghị của các khuyến nghị điều trị nhi khoa (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*). Trẻ em và thanh thiếu niên nên tuân thủ chế độ ăn kiêng giảm cholesterol tiêu chuẩn trước khi bắt đầu



điều trị bằng rosuvastatin; chế độ ăn kiêng này nên được tiếp tục trong quá trình điều trị bằng rosuvastatin.

Tăng cholesterol máu gia đình kiểu đồng hợp tử

Ở trẻ em từ 6 đến 17 tuổi bị tăng cholesterol máu gia đình đồng hợp tử, liều tối đa được đề nghị là 20 mg mỗi ngày một lần.

Nên bắt đầu dùng liều khởi đầu 5 đến 10 mg mỗi ngày tùy theo tuổi, cân nặng và việc sử dụng statin trước đó. Có thể tăng liều tối đa lên 20 mg tùy theo đáp ứng và sự dung nạp ở từng bệnh nhân, theo khuyến nghị của các khuyến nghị điều trị nhi khoa (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*). Trẻ em và thanh thiếu niên nên tuân thủ chế độ ăn kiêng chuẩn giảm cholesterol trước khi bắt đầu điều trị bằng rosuvastatin; chế độ ăn kiêng này nên được tiếp tục trong quá trình điều trị bằng rosuvastatin.

Hiện kinh nghiệm sử dụng còn hạn chế với các liều khác liều 20 mg ở nhóm bệnh nhân này.

Viên 40 mg không phù hợp để sử dụng cho bệnh nhân nhi.

Trẻ em dưới 6 tuổi

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

Người cao tuổi

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

Bệnh nhân suy thận

Không cần điều chỉnh liều ở các bệnh nhân suy thận từ nhẹ đến trung bình. Nên bắt đầu với liều 5 mg ở bệnh nhân suy thận trung bình (độ thanh thải creatinin <60 ml/phút). Chống chỉ định dùng liều 40mg cho bệnh nhân suy thận trung bình. Chống chỉ định dùng thuốc này ở tất cả các mức liều cho bệnh nhân suy thận nặng (xem *Chống chỉ định* và *Dược động học*).

Bệnh nhân suy gan

Nồng độ thuốc rosuvastatin trong máu và thời gian không tăng ở những bệnh nhân có điểm số Child-Pugh ≤7. Tuy nhiên, nồng độ thuốc trong máu tăng lên đã được ghi nhận ở những bệnh nhân có điểm số Child-Pugh 8 và 9 (xem phần *Dược động học*). Ở những bệnh nhân này, cần xem xét đánh giá chức năng thận (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*). Không có kinh nghiệm sử dụng cho các bệnh nhân có điểm số Child-Pugh trên 9. Chống chỉ định dùng thuốc này ở những bệnh nhân mắc bệnh gan tiến triển (xem phần *Chống chỉ định*).

Chủng tộc

Liều khởi đầu được khuyến cáo là 5 mg cho bệnh nhân có nguồn gốc châu Á. Chống chỉ định sử dụng liều 40mg ở những bệnh nhân này.

Đa hình di truyền

Các loại đa hình di truyền cụ thể được biết là có thể dẫn đến tăng nồng độ rosuvastatin trong máu. Trong trường hợp này, nên sử dụng liều hàng ngày thấp hơn.

Bệnh nhân có các yếu tố ảnh hưởng đến bệnh cơ

Liều khởi đầu được khuyến cáo là 5 mg ở những bệnh nhân có yếu tố ảnh hưởng đến bệnh cơ (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*). Chống chỉ định sử dụng liều 40mg ở những bệnh nhân này (xem phần *Chống chỉ định*).

Điều trị đồng thời

Rosuvastatin là chất nền của các protein vận chuyển khác nhau (ví dụ: OATP1B1 và BCRP). Nguy cơ mắc bệnh cơ (bao gồm tiêu cơ vân) tăng lên khi dùng rosuvastatin đồng thời với các thuốc có thể làm tăng nồng độ rosuvastatin trong huyết tương do tương tác với các protein vận chuyển này (ví dụ như ciclosporin và một số thuốc ức chế protease nhất định bao gồm cả kết hợp ritonavir với atazanavir, lopinavir và/hoặc tipranavir; xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc* và *Tương tác, tương kỵ của thuốc*). Bất cứ khi nào có thể, nên xem xét sử dụng các loại thuốc thay thế và nếu cần thiết, xem xét tạm thời ngừng điều trị bằng rosuvastatin. Trong trường hợp không thể tránh khỏi việc sử dụng đồng thời các thuốc này với rosuvastatin, nên cân nhắc lợi ích – nguy cơ và điều chỉnh liều của rosuvastatin (xem phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

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. Dưới đây là khuyến cáo về tương tác thuốc giữa các statin với các chất ức chế protease của HIV và HCV:

Statin	Các chất ức chế protease có tương tác	Khuyến cáo kê đơn
Rosuvastatin	· Atazanavir · Atazanavir + Ritonavir · Lopinavir + Ritonavir	Giới hạn liều rosuvastatin tối đa 10 mg một lần/ngày

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định dùng rosuvastatin:

- Những bệnh nhân quá mẫn với rosuvastatin hoặc với bất kỳ tá dược nào.
- Những bệnh nhân mắc bệnh gan tiến triển kể cả tăng transaminase huyết thanh kéo dài và không rõ nguyên nhân, và khi nồng độ transaminase huyết thanh tăng hơn 3 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN).
- Bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin <30 ml/phút).
- Bệnh nhân bị bệnh cơ.
- Những bệnh nhân đang dùng ciclosporin.

- Trong khi mang thai và cho con bú; và ở phụ nữ có khả năng sinh con không sử dụng các biện pháp tránh thai thích hợp.

Chống chỉ định dùng liều 40 mg ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ mắc bệnh cơ hoặc tiêu cơ vân. Các yếu tố này bao gồm:

- Suy thận vừa (độ thanh thải creatinin <60 ml/phút)
- Suy giáp
- Tiền sử cá nhân hoặc gia đình bị rối loạn cơ di truyền
- Tiền sử tổn thương cơ trước đây gây ra bởi một chất ức chế HMG-CoA reductase hoặc fibrat.
- Lạm dụng rượu
- Các tình trạng làm tăng nồng độ thuốc trong huyết tương
- Bệnh nhân châu Á
- Sử dụng đồng thời với fibrat.

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 rosuvastatin liều cao, đặc biệt ở liều 40 mg, phần lớn tình trạng này thoáng qua hoặc thỉnh thoảng xảy ra. Protein niệu không phải là dấu hiệu báo trước của tình trạng bệnh thận cấp hoặc tiến triển (xem *Tác dụng không mong muốn của thuốc*). Trong quá trình lưu hành, tỷ lệ báo cáo của các bệnh lý tại thận nghiêm trọng ở liều 40 mg cao hơn. 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 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 rosuvastatin ở tất cả các liều và đặc biệt ở liều >20 mg. Rất hiếm trường hợp tiêu cơ vân đã được báo cáo khi sử dụng ezetimib kết hợp với các thuốc ức chế HMG-CoA reductase. Không thể loại trừ tương tác dược lực học (xem phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc*) và nên thận trọng khi sử dụng kết hợp chúng. Cũng như các thuốc ức chế HMG-CoA reductase khác, trong quá trình lưu hành, tỷ lệ báo cáo tình trạng tiêu cơ vân liên quan đến rosuvastatin ở liều 40 mg cao hơn.

Đo nồng độ creatin kinase (CK)

Không nên đo nồng độ creatin kinase (CK) sau khi vận động gắng sức hoặc khi có sự hiện diện của một nguyên nhân nào đó có thể làm tăng CK vì điều này có thể làm sai lệch kết quả. Nếu nồng độ CK tăng cao đáng kể trước khi điều trị (>5 lần giới hạn trên của mức bình thường - ULN) thì nên thực hiện một xét nghiệm để xác định lại trong vòng 5-7 ngày. Nếu kết quả xét nghiệm lặp lại này vẫn > 5xULN thì không nên điều trị bằng rosuvastatin.

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



Trước khi điều trị

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.

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 (ULN), không nên bắt đầu điều trị bằng statin.

Trong khi điều trị:

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.

Nên ngưng dùng rosuvastatin nếu nồng độ CK tăng cao đáng kể ($> 5 \times \text{ULN}$) hoặc các triệu chứng về cơ trầm trọng và gây khó chịu hằng ngày (ngay cả khi nồng độ CK $\leq 5 \times \text{ULN}$). Nếu các triệu chứng này không còn nữa và nồng độ CK trở lại mức bình thường nên xem xét đến việc dùng lại rosuvastatin hoặc dùng một chất ức chế HMG-CoA reductase khác ở liều thấp nhất và theo dõi chặt chẽ. Có rất hiếm các báo cáo về bệnh cơ hoại tử qua trung gian miễn dịch (IMNM) trong hoặc sau quá trình điều trị với nhóm statin, kể cả rosuvastatin. Đặc điểm lâm sàng của IMNM là yếu các cơ gần với đường giữa cơ thể (proximal muscle) và tăng creatin kinase huyết thanh, những triệu chứng này vẫn tiếp diễn mặc dù đã ngưng dùng statin.

Trong các thử nghiệm lâm sàng, không có bằng chứng về sự gia tăng các tác động lên hệ cơ xương ở một số ít bệnh nhân điều trị bằng liệu pháp rosuvastatin và điều trị đồng thời. Tuy nhiên, sự gia tăng tỷ lệ mắc bệnh viêm cơ và bệnh cơ của bệnh nhân đã được nhận thấy ở những bệnh nhân dùng các chất ức chế HMG - CoA reductase khác cùng với các dẫn chất của acid fibric như gemfibrozil, cyclosporin, acid nicotinic, thuốc chống nấm azol, thuốc ức chế protease và kháng sinh macrolid. Gemfibrozil làm tăng nguy cơ mắc các bệnh về cơ khi dùng đồng thời với một số chất ức chế HMG - CoA reductase. Do đó không nên sử dụng đồng thời rosuvastatin và gemfibrozil. Cần cân nhắc lại lợi ích và nguy cơ khi sử dụng phối hợp rosuvastatin và fibrat hoặc niacin. Chống chỉ định sử dụng rosuvastatin liều 40 mg chung với fibrat.

Không sử dụng đồng thời rosuvastatin và acid fusidic đường toàn thân hoặc trong vòng 7 ngày kể từ khi ngưng điều trị acid fusidic. Trong trường hợp bệnh nhân cần sử dụng acid fusidic toàn thân, nên ngưng dùng statin trong suốt thời gian điều trị acid fusidic. Đã có báo cáo về tình trạng tiêu cơ vân (bao gồm một số trường hợp tử vong) ở bệnh nhân dùng acid fusidic và statin kết hợp. Bệnh nhân cần được tư vấn để tìm lời khuyên y tế nếu họ có bất kỳ triệu chứng yếu cơ, đau hoặc ấn đau thực

thể. Liệu pháp statin có thể được tái sử dụng 7 ngày sau khi dùng liều acid fusidic cuối cùng. Trong những trường hợp đặc biệt, nếu sử dụng acid fusidic kéo dài (như để điều trị các bệnh nhiễm khuẩn nặng), việc sử dụng đồng thời rosuvastatin và acid fusidic cần phải được xem xét trên cơ sở từng trường hợp cụ thể và dưới sự giám sát y khoa chặt chẽ.

Không nên dùng rosuvastatin 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 co giật không kiểm soát được).

Ảnh hưởng trên gan:

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

Bệnh nhân nên được làm xét nghiệm enzym gan trước khi bắt đầu điều trị và trong một số trường hợp có chỉ định lâm sàng yêu cầu xét nghiệm sau khi bắt đầu điều trị. Nên ngưng hoặc giảm liều rosuvastatin nếu nồng độ transaminase huyết thanh gấp 3 lần giới hạn trên của mức bình thường. Các dữ liệu sau khi lưu hành cho thấy liều 40 mg làm tăng nguy cơ tác dụng có hại trên gan (bao gồm chủ yếu là tăng transaminase).

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

Chủng tộc:

Các nghiên cứu dược động học cho thấy sự gia tăng nồng độ thuốc trong máu ở các đối tượng châu Á so với người da trắng.

Các chất ức chế protease:

Đã quan sát thấy sự gia tăng nồng độ thuốc trong máu toàn thân ở những bệnh nhân dùng đồng thời rosuvastatin cùng với các chất ức chế protease khác nhau kết hợp với ritonavir. Cần cân nhắc về lợi ích của việc hạ lipid bằng rosuvastatin ở những bệnh nhân HIV có sử dụng chất ức chế protease và nguy cơ tăng nồng độ rosuvastatin trong huyết tương khi bắt đầu điều trị và chỉnh liều rosuvastatin ở những bệnh nhân có sử dụng chất ức chế protease. Không khuyến cáo sử dụng đồng thời với các chất ức chế protease trừ khi đã chỉnh liều rosuvastatin.

Bệnh phổi kẽ:

Các trường hợp đặc biệt của bệnh phổi kẽ đã được ghi nhận khi điều trị bằng một số statin, đặc biệt khi điều trị dài hạn. Các triệu chứng có thể bao gồm khó thở, ho khan và suy giảm sức khỏe (mệt mỏi, sụt cân và sốt). Nếu nghi ngờ bệnh nhân đã phát triển bệnh phổi kẽ, nên ngưng dùng statin.

Đái tháo đường:



Một số bằng chứng cho thấy rằng statin có thể gây tăng glucose máu và ở một số bệnh nhân, có nguy cơ cao mắc bệnh tiểu đường trong tương lai, có thể gây ra mức tăng đường huyết và cần được chăm sóc cẩn thận. Tuy nhiên, nguy cơ này không đáng kể so với hiệu quả giảm nguy cơ về mạch của statin và do đó không nên ngưng điều trị statin. Những bệnh nhân có nguy cơ cao (đường huyết lúc đói từ 5,6 đến 6,9 mmol/L, BMI > 30 kg/m², tăng triglycerid, tăng huyết áp) nên được theo dõi cả về lâm sàng và sinh hóa theo hướng dẫn của quốc gia.

Sử dụng ở trẻ em:

Việc đánh giá chiều cao, cân nặng, BMI và đặc điểm thứ cấp của sự trưởng thành về giới tính của Tanner ở bệnh nhân từ 6 - 17 tuổi khi dùng rosuvastatin được giới hạn trong khoảng thời gian hai năm. Sau hai năm điều trị nghiên cứu, không thấy ảnh hưởng đến sinh trưởng, cân nặng, BMI hay sự trưởng thành về giới tính.

Trong một thử nghiệm lâm sàng, trẻ em và thanh thiếu niên dùng rosuvastatin trong 52 tuần cho thấy thường gặp phải tình trạng tăng CK > 10xULN và các triệu chứng cơ sau khi tập luyện hoặc tăng hoạt động thể chất hơn so với ở người lớn.

Liên quan đến tá dược:

Mỗi viên BILTALIS 10 MG và BILTALIS 20 MG có chứa 18,18 mg và 36,36 mg lactose monohydrat tương ứng. Bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu men Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Mỗi viên thuốc chứa dưới 1mmol (23 mg) natri nên không có khả năng xảy ra bất kỳ tác dụng phụ nào do natri.

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

Thuốc chống chỉ định cho phụ nữ có thai và đang cho con bú.

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

Vì cholesterol và các sản phẩm sinh tổng hợp cholesterol khác rất quan trọng cho sự phát triển của thai nhi, nguy cơ tiềm ẩn từ sự ức chế HMG-CoA reductase cao hơn so với lợi ích mang lại trong thai kỳ. Các nghiên cứu trên động vật cung cấp hạn chế các bằng chứng về độc tính sinh sản. Nếu một bệnh nhân có thai trong quá trình sử dụng sản phẩm này, nên ngưng điều trị ngay lập tức. Rosuvastatin được bài tiết trong sữa chuột. Không có dữ liệu về sự bài tiết trong sữa ở người.

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

Các nghiên cứu để xác định ảnh hưởng của rosuvastatin lên khả năng lái xe và vận hành máy chưa được thực hiện. Tuy nhiên, dựa trên những đặc tính dược lực thì rosuvastatin dường như không ảnh hưởng trên các khả năng này. Khi lái xe hoặc vận hành máy nên lưu ý rằng chóng mặt có thể xảy ra trong thời gian điều trị.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Ảnh hưởng của các thuốc dùng đồng thời đối với rosuvastatin

Chất ức chế protein vận chuyển: Rosuvastatin là chất nền của các protein vận chuyển khác nhau bao gồm protein vận chuyển vào tế bào gan OATP1B1 và protein vận chuyển ra BCRP. Sử dụng đồng thời rosuvastatin và các chất ức chế các protein vận chuyển nói trên sẽ làm tăng nồng độ rosuvastatin trong huyết tương và tăng nguy cơ mắc các bệnh về cơ.

Cyclosporin: Trong quá trình điều trị đồng thời rosuvastatin với cyclosporin, giá trị AUC của rosuvastatin trung bình cao hơn 7 lần so với ở người tình nguyện khỏe mạnh. Rosuvastatin được chống chỉ định ở những bệnh nhân đang dùng cyclosporin. Dùng đồng thời không ảnh hưởng đến nồng độ trong huyết tương của cyclosporin.

Thuốc ức chế protease: Mặc dù chưa biết rõ cơ chế tương tác, dùng đồng thời rosuvastatin với một số thuốc ức chế protease sẽ làm tăng nồng độ thuốc trong máu của rosuvastatin (xem *Bảng 1* bên dưới). Ví dụ trong một nghiên cứu dược động học, sử dụng đồng thời 10 mg rosuvastatin và một thuốc phối hợp 2 chất ức chế protease (300 mg atazanavir/100 mg ritonavir) ở người tình nguyện khỏe mạnh có liên quan đến việc tăng gấp 3 lần AUC và 7 lần C_{max} của rosuvastatin. Việc sử dụng chung rosuvastatin và các thuốc ức chế protease có thể được cân nhắc sau khi đã điều chỉnh liều rosuvastatin phù hợp.

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. Dưới đây là khuyến cáo về tương tác thuốc giữa các statin với các chất ức chế protease của HIV và HCV:

Statin	Các chất ức chế protease có tương tác	Khuyến cáo kê đơn
Rosuvastatin	- Atazanavir - Atazanavir + Ritonavir - Lopinavir + Ritonavir	Giới hạn liều rosuvastatin tối đa 10 mg một lần/ngày

Gemfibrozil, các thuốc hạ lipid máu khác: Sử dụng đồng thời các thuốc này với rosuvastatin sẽ làm tăng gấp đôi C_{max} và AUC của rosuvastatin.

Dựa trên dữ liệu từ các nghiên cứu tương tác cụ thể, không có tương tác dược động học với fenofibrat; tuy nhiên có thể xảy ra tương tác dược lực học. Gemfibrozil, fenofibrat, các thuốc hạ cholesterol máu nhóm fibrat khác và niacin liều cao (> 1 g/ngày) làm tăng nguy cơ tổn thương cơ khi dùng đồng thời với các chất ức chế HMG - CoA reductase như rosuvastatin; có thể vì các thuốc này có khả năng gây bệnh cơ khi dùng đơn lẻ. Chống chỉ định dùng liều 40 mg khi sử dụng đồng thời với fibrat. Ở những bệnh nhân này, nên khởi đầu điều trị với liều 5 mg.

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

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

Ezetimib: Sử dụng đồng thời 10 mg rosuvastatin và 10 mg ezetimib làm tăng gấp 1,2 lần giá trị AUC của rosuvastatin ở bệnh nhân tăng cholesterol máu. Không thể loại trừ tương tác dược lực, về mặt tác dụng không mong muốn giữa rosuvastatin và ezetimib.

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

Erythromycin: Sử dụng đồng thời rosuvastatin và erythromycin dẫn đến giảm 20% giá trị AUC và giảm 30% giá trị C_{max} của rosuvastatin. Nguyên nhân của sự tương tác này có thể do sự gia tăng nhu động ruột gây ra bởi erythromycin.

Thuốc chuyển hóa qua enzym cytochrom P450: Kết quả từ các nghiên cứu *in vitro* và *in vivo* cho thấy rosuvastatin không phải là một chất ức chế hay chất cảm ứng enzym cytochrom P450. Ngoài ra, rosuvastatin là một cơ chất yếu cho các isoenzym này. Do đó, dự đoán không có tương tác thuốc do chuyển hóa trung gian qua cytochrom P450. Cũng không ghi nhận có tương tác liên quan trên lâm sàng giữa rosuvastatin với fluconazol (chất ức chế CYP2C9 và CYP3A4) hoặc với ketoconazol (chất ức chế CYP2A6 và CYP3A4).

Các tương tác cần phải chỉnh liều rosuvastatin (xem Bảng 1): Trong các trường hợp cần sử dụng chung rosuvastatin và các thuốc làm tăng nồng độ thuốc trong máu của rosuvastatin, cần phải điều chỉnh liều rosuvastatin. Bắt đầu với liều 5 mg/ngày nếu khả năng tăng AUC gấp đôi (hoặc hơn). Nên điều chỉnh liều tối đa hàng ngày của rosuvastatin để nồng độ thuốc trong máu của rosuvastatin không cao hơn khi dùng liều 40 mg/ngày mà không có tương tác với các thuốc khác. Ví dụ như 20 mg rosuvastatin với gemfibrozil (tăng 1,9 lần) và 10 mg rosuvastatin với ritonavir/atazanavir (tăng 3,1 lần).

Bảng 1. Tác động của các thuốc dùng chung lên nồng độ thuốc trong máu của rosuvastatin (AUC; theo thứ tự giảm dần cường độ) từ các nghiên cứu lâm sàng đã công bố

Chế độ liều của thuốc tương tác	Chế độ liều của rosuvastatin	Thay đổi về AUC* của rosuvastatin
Ciclosporin 75 mg đến 200 mg x 2 lần/ngày trong 6 tháng	10 mg x 1 lần/ngày, 10 ngày	tăng 7,1
Regorafenib 160 mg x 1 lần/ngày, 14 ngày	5 mg, liều duy nhất	tăng 3,8 lần

Bảng 1. Tác động của các thuốc dùng chung lên nồng độ thuốc trong máu của rosuvastatin (AUC; theo thứ tự giảm dần cường độ) từ các nghiên cứu lâm sàng đã công bố

Chế độ liều của thuốc tương tác	Chế độ liều của rosuvastatin	Thay đổi về AUC* của rosuvastatin
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg x 1 lần/ngày, 8 ngày	10 mg, liều duy nhất	tăng 3,1 lần
Velpatasvir 100 mg x 1 lần/ngày	10 mg, liều duy nhất	tăng 2,7 lần
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/Ritonavir 100 mg x 1 lần/ngày / dasabuvir 400 mg x 2 lần/ngày, 14 ngày	5 mg, liều duy nhất	tăng 2,6 lần
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg x 1 lần/ngày, 11 ngày	10 mg, liều duy nhất	tăng 2,3 lần
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg x 1 lần/ngày, 7 ngày	5 mg x 1 lần/ngày, 7 ngày	tăng 2,2 lần
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg x 2 lần/ngày, 17 ngày	20 mg x 1 lần/ngày, 7 ngày	tăng 2,1 lần
Clopidogrel 300 mg liều nạp, 75 mg sau 24 giờ	20 mg, liều duy nhất	tăng 2 lần
Gemfibrozil 600 mg x 2 lần/ngày, 7 ngày	80 mg, liều duy nhất	tăng 1,9 lần
Eltrombopag 75 mg x 1 lần/ngày, 5 ngày	10 mg, liều duy nhất	tăng 1,6 lần
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg x 2 lần/ngày, 7 ngày	10 mg x 1 lần/ngày, 7 ngày	tăng 1,5 lần
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg x 2 lần/ngày, 11 ngày	10 mg, liều duy nhất	tăng 1,4 lần
Dronedaron 400 mg x 2 lần/ngày	Chưa có	tăng 1,4 lần
Itraconazol 200 mg x 1 lần/ngày, 5 ngày	10 mg, liều duy nhất	** tăng 1,4 lần
Ezetimib 10 mg x 1 lần/ngày, 14 ngày	10 mg x 1 lần/ngày, 14 ngày	** tăng 1,2 lần
Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg x 2 lần/ngày, 8 ngày	10 mg, liều duy nhất	không thay đổi
Aleglitazar 0,3 mg, 7 ngày	40 mg, 7 ngày	không thay đổi
Silymarin 140 mg x 3 lần/ngày, 5 ngày	10 mg, liều duy nhất	không thay đổi
Fenofibrat 67 mg x 3 lần/ngày, 7 ngày	10 mg, 7 ngày	không thay đổi

Bảng 1. Tác động của các thuốc dùng chung lên nồng độ thuốc trong máu của rosuvastatin (AUC; theo thứ tự giảm dần cường độ) từ các nghiên cứu lâm sàng đã công bố

Chế độ liều của thuốc tương tác	Chế độ liều của rosuvastatin	Thay đổi về AUC* của rosuvastatin
Rifampin 450 mg x 1 lần/ngày, 7 ngày	20 mg, liều duy nhất	không thay đổi
Ketoconazol 200 mg x 2 lần/ngày, 7 ngày	80 mg, liều duy nhất	không thay đổi
Fluconazol 200 mg x 1 lần/ngày, 11 ngày	80 mg, liều duy nhất	không thay đổi
Erythromycin 500 mg x 4 lần/ngày, 7 ngày	80 mg, liều duy nhất	Giảm 20%
Baicalin 50 mg x 3 lần/ngày, 14 ngày	20 mg, liều duy nhất	Giảm 47%

Ảnh hưởng của rosuvastatin lên các thuốc dùng chung:

Thuốc đối kháng vitamin K: Giống với các thuốc ức chế HMG - CoA reductase khác, khởi đầu điều trị hoặc tăng/ giảm liều rosuvastatin khi dùng đồng thời với thuốc kháng vitamin K (như warfarin hay các thuốc chống đông coumarin khác) có thể làm tăng chỉ số INR. Cần ngưng hoặc điều chỉnh liều để giảm INR và trong các trường hợp này cần theo dõi cẩn thận chỉ số này.

Liệu pháp thay thế hormon (HRT)/thuốc tránh thai dạng uống: Sử dụng đồng thời rosuvastatin và thuốc tránh thai dạng uống dẫn đến sự gia tăng AUC của ethinyl estradiol và norgestrel tương ứng là 26% và 34%. Nên xem xét sự tăng nồng độ thuốc trong huyết tương khi lựa chọn liều thuốc tránh thai dạng uống. Không có sẵn dữ liệu dược động học ở các đối tượng dùng đồng thời rosuvastatin và HRT và do đó không thể loại trừ tác dụng tương tự. Tuy nhiên, sự kết hợp đã được sử dụng rộng rãi ở phụ nữ trong các thử nghiệm lâm sàng và được dung nạp tốt.

Các thuốc khác:

Digoxin: Chưa ghi nhận tương tác giữa digoxin và rosuvastatin.

Acid fusidic: Nghiên cứu về tương tác giữa rosuvastatin và acid fusidic chưa được tiến hành. Nguy cơ bệnh cơ bao gồm cả tiêu cơ vân có thể tăng lên khi dùng đồng thời acid fusidic và statin. Cơ chế tương tác (dược động học, dược lực học hoặc cả hai) vẫn chưa được biết rõ. Đã có báo cáo về các trường hợp tiêu cơ vân (bao gồm một số trường hợp tử vong) ở bệnh nhân sử dụng chung 2 thuốc này.

Nếu cần thiết phải điều trị bằng acid fusidic, cần ngưng dùng rosuvastatin trong suốt thời gian điều trị bằng acid fusidic.

Trẻ em: Các tương tác chỉ được nghiên cứu trên người lớn. Mức độ tương tác trong nhóm bệnh nhân trẻ em chưa được biết rõ.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

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

Tần suất của các biến cố không mong muốn như sau: thường gặp ($\geq 1/100$, $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), rất hiếm gặp ($< 1/10000$). Không rõ (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Hệ cơ quan	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp	Không rõ
Rối loạn máu và hệ bạch huyết			Giảm tiểu cầu		
Rối loạn hệ miễn dịch			Phản ứng quá mẫn kể cả phù mạch		
Rối loạn hệ nội tiết	Đái tháo đường ¹				
Rối loạn tâm thần					Trầm cảm
Rối loạn hệ thần kinh	Nhức đầu, chóng mặt			Bệnh đa dây thần kinh, giảm trí nhớ	Bệnh lý thần kinh ngoại biên, rối loạn giấc ngủ (bao gồm mất ngủ, ác mộng)
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất					Ho, khó thở
Rối loạn hệ tiêu hoá	Táo bón, buồn nôn, đau bụng		Viêm tụy		Tiêu chảy
Rối loạn hệ gan mật			Tăng transaminase gan	Viêm gan, vàng da	
Rối loạn da và mô dưới da		Ngứa, phát ban, mề đay			Hội chứng Steven-Johnsons
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Đau cơ		Bệnh cơ (bao gồm cả viêm cơ), tiêu cơ vân, hội chứng giống Lupus, vỡ cơ	Đau khớp	Rối loạn gân (đôi khi phức tạp do vỡ), bệnh lý hoại tử cơ qua trung gian miễn dịch



Hệ cơ quan	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp	Không rõ
Rối loạn thận và hệ niệu				Tiểu máu	
Rối loạn về ngực và hệ sinh sản				Vú to ở nam	
Rối loạn chung và tại chỗ dùng	Suy nhược				Phù nề

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

Giống như các chất ức chế 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 rosuvastatin. 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 rosuvastatin 10 mg và 20 mg và khoảng 3% bệnh nhân khi điều trị bằng rosuvastatin 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. Cho đến nay, đánh giá dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng và kinh nghiệm sau khi lưu hành vẫn chưa xác định được mối liên quan nhân quả giữa protein niệu và bệnh thận cấp tính hoặc tiến triển.

Tiểu máu đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân được điều trị bằng rosuvastatin và dữ liệu thử nghiệm lâm sàng cho thấy tỷ lệ xảy ra thấp.

Tác động trên hệ cơ xương: Đã ghi nhận tác động trên hệ cơ xương như đau cơ, bệnh cơ (bao gồm cả viêm cơ) và hiếm khi tiêu cơ vân có hoặc không kèm theo suy thận cấp ở những bệnh nhân được điều trị bằng rosuvastatin 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 ($> 5 \times \text{ULN}$), nên ngừng điều trị (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Tác động trên gan: Cũng giống như các chất ức chế 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 là nhẹ, không có triệu chứng và thoáng qua.

Các tác dụng không mong muốn sau đây đã được ghi nhận khi sử dụng statin bao gồm:

- Rối loạn chức năng tình dục
- Bệnh phổi kẽ (đặc biệt khi điều trị lâu dài)

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

Đối với trẻ em: Trong một nghiên cứu lâm sàng kéo dài 52 tuần, thường gặp phải các trường hợp có creatin kinase tăng > 10 lần ULN và tăng các triệu chứng đau cơ sau khi tập thể dục hoặc hoạt động thể chất ở trẻ nhỏ và thanh thiếu niên hơn so với người trưởng thành. Trong một số nghiên cứu khác lại cho thấy độ an toàn của rosuvastatin trên trẻ em và thanh thiếu niên thì tương đương so với người lớn.

Trong một thử nghiệm lâm sàng ở trẻ em và thanh thiếu niên kéo dài 52 tuần, nhóm bệnh nhân này thường gặp phải trường hợp tăng creatine kinase >10xULN và các triệu chứng về cơ sau khi tập thể dục hoặc tăng hoạt động thể chất thường xuyên hơn so với người lớn (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*). Mặt khác, độ an toàn của rosuvastatin trên trẻ em và thanh thiếu niên thì tương đương so với người lớn.

Một số tác dụng không mong muốn khác:

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

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Không có phương pháp điều trị đặc hiệu khi dùng thuốc quá liều. Khi quá liều, bệnh nhân nên được điều trị triệu chứng và áp dụng các biện pháp hỗ trợ khi cần thiết. Nên theo dõi chức năng gan và nồng độ CK. Việc thăm phân máu có thể không có lợi.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Phân nhóm dược lý: Thuốc ức chế HMG-CoA reductase

Mã ATC: C10A A07

Cơ chế tác dụng

Rosuvastatin là một chất ức chế chọn lọc và cạnh tranh với HMG-CoA reductase, làm ngăn cản quá trình chuyển đổi 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzym A thành mevalonat (một tiền chất của cholesterol). Vị trí tác động chính của rosuvastatin là gan, cơ quan đích để 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. Rosuvastatin làm giảm sự tăng nồng độ LDL-cholesterol, cholesterol toàn phần và triglycerid và làm tăng HDL-cholesterol. Thuốc cũng làm giảm ApoB, non HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG và làm tăng ApoA-I (xem bảng 1 và 2). Rosuvastatin cũng làm giảm các tỷ lệ LDL-C/HDL-C, C toàn phần/HDL-C, non HDL-C/HDL-C và ApoB/ApoA-I.

20-C
TY
IH
PHÂN
INH A
PHỐC

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.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

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

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

Chuyển hóa: Rosuvastatin ít bị chuyển hoá (khoảng 10%). Các nghiên cứu *in vitro* về chuyển hoá có sử dụng các tế bào gan của người xác định rằng rosuvastatin là một chất nền yếu cho sự chuyển hoá qua cytochrom P450. CYP2C9 là isoenzym chính tham gia vào quá trình chuyển hoá, 2C19, 3A4 và 2D6 tham gia ở mức độ thấp hơn. Chất chuyển hoá chính được xác định là N-desmethyl và lacton. Chất chuyển hoá N-desmethyl có hoạt tính yếu hơn khoảng 50% so với rosuvastatin trong khi dạng lacton không có hoạt tính về mặt lâm sàng. Rosuvastatin chiếm hơn 90% hoạt tính ức chế HMG-CoA reductase trong tuần hoàn.

Thải trừ: Khoảng 90% liều rosuvastatin được thải trừ ở dạng không đổi qua phân (bao gồm hoạt chất được hấp thu và không được hấp thu) và phần còn lại được bài tiết ra nước tiểu. Khoảng 5% được bài tiết ra nước tiểu dưới dạng không đổi. Thời gian bán thải trong huyết tương khoảng 19 giờ. Thời gian bán thải không tăng khi dùng liều cao hơn. Độ thanh thải trong huyết tương trung bình khoảng 50 lít/giờ (hệ số biến thiên là 21,7%). Giống như các chất ức chế HMG-CoA reductase khác, sự vận chuyển rosuvastatin qua gan cần đến chất vận chuyển qua màng OATP-C. Chất vận chuyển này quan trọng trong việc đào thải rosuvastatin qua gan.

Tính tuyến tính: Nồng độ thuốc trong máu toàn thân của rosuvastatin 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: Trên mặt lâm sàng, không có tác động liên quan giữa tuổi tác hoặc giới tính đối với dược động học của rosuvastatin ở người trưởng thành. Nồng độ thuốc trong máu ở trẻ em và thanh thiếu niên bị tăng cholesterol máu gia đình kiểu dị hợp tử dường như tương đương hoặc thấp hơn ở những bệnh nhân trưởng thành mắc chứng rối loạn lipid máu.

Chủng tộc: Các nghiên cứu dược động học cho thấy AUC và Cmax tăng khoảng gấp 2 lần ở người Châu Á (Nhật Bản, Trung Quốc, Philippines, Việt Nam và Hàn Quốc) so với người da trắng; người Ấn Độ gốc Á cho thấy sự tăng xấp xỉ 1,3 lần AUC và Cmax trung bình. 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, bệnh thận từ nhẹ đến vừa không ảnh hưởng đến nồng độ rosuvastatin hoặc chất chuyển hóa N-desmethyl trong huyết tương. Bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin $< 30\text{mL/phút}$) 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 thẩm phân máu cao hơn khoảng 50% so với người tình nguyện khỏe mạnh.

Suy gan: Trong nghiên cứu trên các đối tượng có mức độ suy gan khác nhau, không có bằng chứng về tăng nồng độ thuốc rosuvastatin trong máu ở những bệnh nhân có điểm số Child-Pugh ≤ 7 . Tuy nhiên, 2 bệnh nhân với điểm số Child-Pugh là 8 và 9 có mức độ nồng độ thuốc rosuvastatin trong máu toàn thân tăng lên ít nhất gấp 2 lần so với người có điểm số Child-Pugh thấp hơn. Không có kinh nghiệm ở những bệnh nhân với điểm số Child-Pugh > 9 .

Các dạng đa hình di truyền: Sự phân bố các chất ức chế HMG - CoA reductase, bao gồm rosuvastatin, liên quan đến các protein vận chuyển OATP1B1 và BCRP. Ở những bệnh nhân có đa hình di truyền SLCO1B1 (OATP1B1) và/ hoặc ABCG2 (BCRP) có nguy cơ tăng nồng độ thuốc rosuvastatin trong máu. Các hình thái đa hình riêng lẻ của SLCO1B1 c.521CC và ABCG2 c.421AA có liên quan đến việc tăng nồng độ thuốc rosuvastatin trong máu (AUC) cao hơn so với các kiểu gen của SLCO1B1 c.521TT hoặc ABCG2 c.421CC. Việc định kiểu gen cụ thể này chưa được thiết lập trong lâm sàng, nhưng đối với những bệnh nhân mang các dạng đa hình này nên dùng liều rosuvastatin hàng ngày thấp hơn.

Trẻ em: Hai nghiên cứu về dược động học với rosuvastatin (viên nén) ở trẻ em bị tăng cholesterol máu gia đình kiểu dị hợp tử từ 10 - 17 tuổi hoặc 6 - 17 tuổi (tổng cộng 214 bệnh nhân) cho thấy nồng độ thuốc rosuvastatin trong máu ở trẻ em tương đương hoặc thấp hơn người bệnh trưởng thành.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 2 vỉ x 14 viên.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Bảo quản ở nhiệt độ phòng dưới 30°C .

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: Tiêu chuẩn cơ sở

CƠ SỞ SẢN XUẤT: Bilim Ilac Sanayii Ve Ticaret A.S

Địa chỉ: Gebze Organize Sanayi Bolgesi 1900 Sok., No:1904 Gebze-Kocaeli, Thổ Nhĩ Kỳ.