

NN-28524/132

132/107

**BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT**
Thuốc bán theo đơn
Lần đầu: 04/18



Nithya Sivaramakrishnan

ROSTAT-10
Rosuvastatin 10mg tablets
Prescription Drug
Global Pharma
Big box x 10 small boxes x
1 trips x 10 film coated tablets

Composition/Thành Phần
Each film coated tablet contains/ Mỗi viên nén bao phim có chứa:
Rosuvastatin Calcium Equivalent to Rosuvastatin 10 Mg.
Color : Sunset Yellow
Storage : Keep in a cool dry place, protected from light.
Carefully read the package insert before use.
Keep all medicines out of reach of children.

ROSTAT-10
Rosuvastatin 10mg tablets
Thuốc bán theo đơn
Global Pharma
Hộp lớn x 10 hộp nhỏ x
1 vi x 10 viên nén bao phim

Chỉ định, Chống chỉ định, liều lượng và cách dùng, tác dụng phụ:
Xem toa hướng dẫn sử dụng thuốc.
Tiêu chuẩn chất lượng: Nhà sản xuất.
Bảo quản: Bảo quản ở nơi khô ráo, thoáng mát, tránh ánh sáng
Để thuốc ngoài tầm tay trẻ em.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Các thông tin khác xem trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

Tờ hướng dẫn sử dụng cho cán bộ y tế**ROSTAT-10****1. Thành phần, hàm lượng của thuốc:**

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Hoạt chất: Rosuvastatin calci tương đương với Rosuvastatin 10mg

Tá dược: Tinh bột ngô, microcrystallin cellulose phosphat, lactose, PVP K-30, magnesi stearat, talc tinh khiết, croscarmellose natri, hypromellose, sunset yellow, castor oil.

2. Dạng bào chế: Viên nén bao phim**3. Các đặc tính dược lực học, dược động học.****Dược lực học**

Rosuvastatin là một chất ức chế chọn lọc và cạnh tranh trên men HMG-CoA reductase, là men xúc tác quá trình chuyển đổi 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzym A thành mevalonat, một tiền chất của cholesterol. Rosuvastatin làm giảm lipid bằng hai cách; Nó làm tăng số lượng thụ thể LDL trên bề mặt tế bào gan, do vậy làm tăng hấp thu và dị hoá LDL và ức chế sự tổng hợp VLDL ở gan, vì vậy làm giảm các thành phần VLDL và LDL.

Rosuvastatin làm giảm nồng độ LDL-cholesterol, cholesterol toàn phần và triglycerid và làm tăng HDL-cholesterol. Thuốc cũng làm giảm ApoB, non HDL-C, VLDL-TG và làm tăng ApoA-I. Rosuvastatin cũng làm giảm các tỷ lệ LDL-C/HDL-C, C toàn phần/HDL-C, non HDL-C/HDL và ApoB/ApoA-I.

Trị liệu đáp ứng với rosuvastatin thấy rõ trong vòng 1 tuần bắt đầu điều trị và 90% đáp ứng tối đa đạt được trong vòng 2 tuần. Các đáp ứng tối đa thường đạt được trong vòng 4 tuần và duy trì sau đó.

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 đạt xấp xỉ 20%.

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

Chuyển hóa: Rosuvastatin ít bị chuyển hoá (khoảng 10%). Các nghiên cứu chuyển hóa trên ống nghiệm sử dụng tế bào gan người cho thấy là rosuvastatin là một cơ chất yếu đối với sự chuyển hóa dựa trên cytochrom P450. CYP2C9 là một isoenzym chính tham gia vào chuyển hóa, 2C19, 3A4 và 2D6 có tham gia nhưng ở mức độ thấp hơn. Chất chuyển hóa chính được xác định là N-desmethyl và các chất chuyển hóa lacton. Chất chuyển hóa N-desmethyl có hoạt tính ít hơn 50% so với rosuvastatin trong khi dạng lacton được xem là không có hoạt tính trên lâm sàng.



Thải trừ: Xấp xỉ 90% liều rosuvastatin được bài tiết không đổi trong phân (bao gồm cả lượng rosuvastatin đã được hấp thu và lượng rosuvastatin không được hấp thu) và phần còn lại được bài tiết qua nước tiểu.

Xấp xỉ 5% rosuvastatin được bài tiết dưới dạng không đổi trong nước tiểu. Nửa đời thải trừ trong huyết tương xấp xỉ 19 giờ. Nửa đời thải trừ không tăng ở liều cao hơn. Độ thanh thải huyết tương trung bình đạt xấp xỉ 50 lít/giờ (hệ số biến đổi là 21,7%). Cũng như với các chất ức chế HMG-CoA reductase khác, sự hấp thu rosuvastatin của gan liên quan tới chất vận chuyển màng OATP-C. Chất vận chuyển này rất quan trọng đối với sự thải trừ gan của rosuvastatin.

Tuyến tính: Sự phơi nhiễm hệ thống của rosuvastatin tăng tỷ lệ với liều. Không có sự thay đổi các thông số dược động học sau liều đa hàng ngày.

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt:

Tuổi tác và giới tính:

Tác động của tuổi tác và giới tính trên dược động học của rosuvastatin không đáng kể trên lâm sàng.

Chủng tộc

Các nghiên cứu dược động học cho thấy tăng xấp xỉ 2 lần AUC trung bình và Cmax ở người châu Á (Nhật Bản, Trung Quốc, Philipin, Việt Nam và Hàn Quốc) so với người da trắng còn người Châu Á-Ấn Độ tăng xấp xỉ 1,3 lần AUC trung bình và Cmax. Một phân tích dược động học theo quần thể dân cư cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng về dược động học ở các nhóm người da trắng và người da đen.

Suy thận:

Trong nghiên cứu trên người suy thận ở nhiều mức độ khác nhau cho thấy rằng bệnh thận từ nhẹ đến vừa không ảnh hưởng đến nồng độ rosuvastatin hoặc chất chuyển 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 khoẻ mạnh.

Suy gan:

Trong một nghiên cứu trên các bệnh nhân có mức độ suy gan khác nhau, không có bằng chứng của việc tăng sự phơi nhiễm đối với rosuvastatin ở người có chỉ số Child-Pugh từ 7 trở xuống.

Mặc dù vậy, 2 người có chỉ số Child-Pugh là 8 và 9 cho thấy có sự tăng phơi nhiễm hệ thống tối thiểu 2 lần so với người có chỉ số Child-Pugh thấp hơn. Chưa có kinh nghiệm sử dụng ở bệnh nhân có chỉ số Child-Pugh trên 9.

Tính đa hình di truyền:

Sự phân bố của các chất ức chế HMG-CoA reductase, bao gồm rosuvastatin, liên quan tới các protein vận chuyển OATP1B1 và BCRP. Ở bệnh nhân có tính đa hình di truyền SLCO1B1 (OATP1B1) và/hoặc ABCG2 (BCRP), có nguy cơ tăng sự phơi nhiễm rosuvastatin. Các hình thái đa hình riêng lẻ SLCO1B1 c.521CC và ABCG2 c.421AA có liên quan tới sự phơi nhiễm rosuvastatin cao hơn (AUC) so với các kiểu gen SLCO1B1 c.521TT hoặc ABCG2 c.421CC. Cấu trúc di truyền cụ thể không được thiết lập trên thực hành lâm sàng, nhưng với bệnh nhân được biết có những kiểu đa hình này, một liều hàng ngày Rostat thấp hơn nên được khuyến cáo.

Trẻ em: Hai nghiên cứu dược động học với rosuvastatin (dùng dưới dạng viên nén) ở trẻ em bị tăng huyết áp gia đình dị hợp tử có độ tuổi từ 10-17 hoặc 6 tới 17 tuổi (tổng số 214 bệnh nhân) đã chứng minh là sự phơi nhiễm ở trẻ em có vẻ như tương đồng hoặc thấp hơn so với người lớn. Sự phơi nhiễm rosuvastatin có thể dự đoán được theo liều lượng và thời gian trong khoảng 2 năm.

4. **Quy cách đóng gói:** Hộp lớp x 10 hộp nhỏ x 1 vỉ x 10 viên nén bao phim.

5. **Chỉ định**

Điều trị tăng cholesterol máu:

Rostat được chỉ định cho 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 gia đình 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 sự đáp ứng với chế độ ăn kiêng và trị liệu không được lý khác (như tập thể dục, giảm cân) không đáp ứng đầy đủ.

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

Phòng ngừa các biến chứng tim mạch

Ngăn ngừa các biến chứng tim mạch ở bệnh nhân xác định có nguy cơ cao đối với biến chứng tim mạch lần đầu, như là một liệu pháp hỗ trợ để điều chỉnh các yếu tố nguy cơ khác.

6. **Liều lượng và cách 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. Liều lượng cho bệnh nhân theo mục đích trị liệu và sự đáp ứng của từng bệnh nhân, sử dụng hướng dẫn thống nhất hiện tại.

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

Điều trị tăng cholesterol máu:

Liều khởi đầu khuyến cáo là 5 hoặc 10mg, uống 1 lần mỗi ngày trên cả bệnh nhân chưa dùng statin hoặc bệnh nhân chuyển từ các chất ức chế HMG CoA reductase khác. Lựa chọn liều khởi đầu nên được tính toán theo nồng độ cholesterol của bệnh nhân và nguy cơ tim mạch tương lai cũng như nguy cơ tiềm tàng đối với các phản ứng phụ. Có thể tiến hành điều chỉnh liều sau 4 tuần, nếu cần. Tỷ lệ các phản ứng phụ được báo cáo tăng lên với liều 40mg so với liều thấp hơn, chuẩn liều cuối cùng tới liều tối đa 40mg chỉ nên được xem xét ở bệnh nhân tăng cholesterol nặng với nguy cơ tim mạch cao (đặc biệt những người bị tăng cholesterol gia đình), những người không đạt được mục tiêu trị liệu với liều 20mg, và những người sẽ phải theo dõi hàng ngày. Cần giám sát chuyên môn khi bắt đầu liều 40mg.

Ngăn ngừa các biến chứng tim mạch

Trong nghiên cứu giảm nguy cơ các biến chứng tim mạch, liều sử dụng là 20mg.

Trẻ em:

Sử dụng cho trẻ em chỉ nên được tiến hành bởi bác sĩ chuyên khoa.

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

Tăng cholesterol máu gia đình dị hợp tử:

Ở trẻ em và thanh thiếu niên bị tăng cholesterol gia đình dị hợp tử sử dụng liều khởi đầu là 5mg mỗi ngày.

- Ở trẻ em từ 6 tới 9 tuổi bị tăng cholesterol máu gia đình dị hợp tử, khoảng liều thường dùng là 5-10mg uống một lần mỗi ngày. Tính an toàn và hiệu quả của liều lớn hơn 20mg vẫn chưa được nghiên cứu trên nhóm đối tượng này.
- Ở trẻ em từ 10 tới 17 tuổi bị tăng cholesterol máu gia đình dị hợp tử, khoảng liều thông thường là 5-20mg uống một lần mỗi ngày. Tính an toàn và hiệu quả của liều lớn hơn 20mg vẫn chưa được nghiên cứu ở đối tượng này.

Chuẩn liều nên được tiến hành theo sự đáp ứng và dung nạp của từng bệnh nhân, theo khuyến cáo trị liệu cho trẻ em. Trẻ em và thanh thiếu niên nên được đặt vào chế độ ăn kiêng giảm cholesterol chuẩn trước khi bắt đầu trị liệu với rosuvastatin; chế độ ăn kiêng này nên được tiếp tục trong thời gian trị liệu với rosuvastatin.

Tăng cholesterol máu gia đình đồng hợp tử:

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

Một liều khởi đầu 5 tới 10mg một lần mỗi ngày phụ thuộc liều, cân nặng và statin dùng trước đây. Chuẩn tới liều tối đa 20mg một lần mỗi ngày nên được tiến hành theo sự đáp ứng của từng bệnh nhân và sự dung nạp ở bệnh nhi theo sự khuyến cáo trị liệu ở trẻ em. Trẻ em và thanh thiếu niên nên được dùng chế độ ăn kiêng hạ cholesterol chuẩn trước khi bắt đầu trị liệu rosuvastatin; chế độ ăn kiêng này được tiếp tục trong suốt quá trình trị liệu với rosuvastatin.

Còn giới hạn kinh nghiệm với liều hơn 20mg ở bệnh nhi.

Trẻ em dưới 6 tuổi

Tính an toàn và hiệu quả của việc sử dụng cho trẻ em dưới 6 tuổi chưa được thiết lập. Do đó, Rostat không được khuyến cáo sử dụng ở trẻ em dưới 6 tuổi.

Sử dụng ở người cao tuổi

Một liều khởi đầu 5mg được khuyến cáo ở bệnh nhân ≥ 70 tuổi. Không cần thiết phải điều chỉnh liều khác liên quan tới tuổi.

Liều dùng ở bệnh nhân suy thận

Không cần thiết điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ tới trung bình. Liều khuyến cáo khởi đầu là 5mg ở bệnh nhân suy thận trung bình (độ thanh thải creatinin < 60 ml/phút). Liều 40mg được chống chỉ định ở bệnh nhân suy thận trung bình. Sử dụng Rostat ở bệnh nhân suy thận nặng được chống chỉ định ở tất cả các liều.

Liều dùng ở bệnh nhân suy gan

Không tăng sự phơi nhiễm rosuvastatin ở bệnh nhân có điểm Child-Pugh từ 7 trở xuống. Mặc dù vậy, tăng sự phơi nhiễm rosuvastatin đã được quan sát thấy ở bệnh nhân có điểm Child-Pugh từ 8 tới 9. Ở những bệnh nhân này đánh giá chức năng thận nên được xem xét. Không có kinh nghiệm ở bệnh nhân có số điểm Child-Pugh trên 9. Rostat được chống chỉ định ở bệnh nhân có bệnh nhân gan tiến triển.

Chứng tộc

Tăng sự phơi nhiễm đã được thấy ở người Châu Á. Liều khởi đầu khuyến cáo đối với bệnh nhân gốc châu Á là 5mg. Liều 40mg được chống chỉ định ở những bệnh nhân này.

Đa hình di truyền

Các loại đa hình di truyền nhất định được biết là có thể dẫn tới tăng sự phơi nhiễm rosuvastatin. Với bệnh nhân được biết có các đa hình di truyền nhất định, khuyến cáo liều hàng ngày thấp hơn bình thường.

Liều dùng ở bệnh nhân có các nhân tố khuynh hướng bệnh cơ

Liều khởi đầu khuyến cáo là 5mg ở bệnh nhân có nhân tố khuynh hướng bệnh cơ. Liều 40mg được chống chỉ định ở một số bệnh nhân này.

Trị liệu kết hợp:

Rosuvastatin là một chất nền của các protein vận chuyển khác nhau (ví dụ OATP1B1 và BCRP). Nguy cơ bệnh cơ (bao gồm cả globin cơ niệu kịch phát) tăng lên khi Rostat được dùng đồng thời với một thuốc mà có thể làm tăng nồng độ rosuvastatin do tương tác với protein vận chuyển này. Bất cứ khi nào có thể, nên xem xét thay đổi thuốc, và, nếu cần, xem xét ngừng tạm thời trị liệu Rostat. Trong trường hợp không thể tránh việc sử dụng kết hợp các thuốc này với Rostat, xem xét cẩn thận lợi ích và nguy cơ của trị liệu đồng thời và điều chỉnh liều dùng của Rostat.

Khi sử dụng đồng thời rosuvastatin với các chất ức chế protease của HIV và HCV như atazanavir; atazanavir + ritonavir hoặc lopinavir + ritonavir; cần giới hạn liều rosuvastatin tối đa 10 mg một lần/ngày

7. Chống chỉ định

Rostat được chống chỉ định trong:

- Bệnh nhân quá mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc
- Bệnh nhân mắc bệnh gan tiến triển kể cả tăng transaminase huyết thanh kéo dài và không rõ nguyên nhân, và khi nồng độ transaminase huyết thanh tăng hơn 3 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN).
- Bệnh nhân đang dùng cyclosporin
- Bệnh nhân có bệnh lý về cơ
- Bệnh nhân suy thận ($Cl_{cr} < 30$ ml/phút).
- Trẻ em dưới 6 tuổi, vì độ an toàn và hiệu quả của thuốc chưa được thiết lập ở trẻ em dưới 6 tuổi.
- Phụ nữ có thai và phụ nữ cho con bú vì độ an toàn cũng chưa được thiết lập.

Liều 40mg được chống chỉ định ở bệnh nhân có nhân tố khuynh hướng từ trước với bệnh cơ/globin cơ niệu kịch phát. Các nhân tố gồm:

- Suy thận trung bình (độ thanh thải creatinin < 60 ml/phút)
- Giảm năng tuyến giáp
- Rối loạn cơ di truyền có tiền sử gia đình hoặc cá nhân
- Nghiện rượu
- Các trường hợp có thể xảy ra tăng nồng độ thuốc trong huyết tương

- Bệnh nhân người châu Á
- Sử dụng đồng thời với fibrate

8. Các trường hợp thận trọng khi sử dụng 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 Rostat liều cao, đặc biệt ở liều 40mg, 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 40mg.

Ảnh hưởng trên cơ xương: Các tác động trên cơ xương như gây ra đau cơ và bệnh cơ và một số hiếm trường hợp tiêu cơ vân đã được ghi nhận ở những bệnh nhân được điều trị bằng rosuvastatin ở tất cả các liều và đặc biệt ở liều >20mg.

Đo nồng độ creatinin Kinase (CK):

- Cân 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.
- Không nên đo nồng độ creatinin 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.

Trước khi điều trị:

Giống như các chất ức chế men HMG-CoA reductase khác, cần thận trọng khi dùng Rostat ở bệnh nhân có các yếu tố có thể dẫn đến bệnh lý về cơ (tiêu cơ vân) như:

- Suy thận.
- Nhược giáp
- Tiền sử bản thân hoặc gia đình có bệnh di truyền về cơ.
- Tiền sử gây độc tính trên cơ do các chất ức chế men HMG-CoA reductase khác hoặc fibrat.
- Nghiện rượu.
- Trên 70 tuổi.
- Các tình trạng có thể gây ra tăng nồng độ thuốc trong huyết tương.

- Dùng đồng thời với các fibrat. Ở những bệnh nhân này nên cân nhắc giữa nguy cơ và lợi ích của việc điều trị và phải theo dõi lâm sàng. Nếu nồng độ CK tăng cao đáng kể trước khi điều trị ($>5 \times \text{ULN}$) thì không nên bắt đầu điều trị bằng Rostat.

Trong khi điều trị:

Nên yêu cầu bệnh nhân báo cáo ngay các hiện tượng đau cơ, yếu cơ hoặc vọp bẻ không giải thích được, đặc biệt nếu có kèm mệt mỏi hoặc sốt. Nên đo nồng độ CK ở những bệnh nhân này. Nên ngừng 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 hàng ngày (ngay cả khi nồng độ CK $\leq 5 \text{ULN}$). Nếu các triệu chứng này không còn nữa và nồng độ CK trở lại mức bình thường nên xem xét đến việc dùng lại Rostat 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.

Trong các thử nghiệm lâm sàng, không nhận thấy gia tăng ảnh hưởng trên cơ xương ở một số ít bệnh nhân dùng Rostat đồng thời với các thuốc khác. Tuy nhiên, tỷ 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 fibríc kể cả gemfibrozil, cyclosporin, acid nicotinic, thuốc kháng nấm nhóm azol, 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 Rostat và gemfibrozil không được khuyến cáo. Việc sử dụng kết hợp Rostat với fibrat hoặc niacin để đạt được sự thay đổi hơn nữa nồng độ lipid, nên cân nhắc kỹ giữa lợi ích và nguy cơ có thể xảy ra do những kết hợp này (xem “Tương tác thuốc” & “Tác dụng ngoại ý”).

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

Ảnh hưởng trên gan:

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

Làm các 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. Nên ngưng hoặc giảm liều Rostat 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 nhân này phải được điều trị trước khi bắt đầu dùng Rostat.



Nithya Sivaramakrishnan

Chứng tặc:

Các nghiên cứu dược động học cho thấy có sự gia tăng mức độ tiếp xúc với thuốc tính theo nồng độ và thời gian ở bệnh nhân Châu Á so với người da trắng (xem “Liều lượng và cách dùng” & “Dược động học”).

Các chất ức chế protease

Tăng sự phơi nhiễm hệ thống rosuvastatin đã được quan sát thấy ở bệnh nhân dùng đồng thời rosuvastatin cùng với các chất ức chế protease khác nhau kết hợp với ritonavir. Cần cân nhắc cả về lợi ích của hạ lipid do sử dụng Rostat ở bệnh nhân HIV đang dùng các chất ức chế protease và nguy cơ tăng nồng độ rosuvastatin huyết tương khi bắt đầu và điều chỉnh liều Rostat ở bệnh nhân đã trị liệu với các chất ức chế protease. Sử dụng đồng thời với các chất ức chế protease không được khuyến cáo trừ khi liều Rostat được điều chỉnh.

Sự dung nạp lactose.

Bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp về dung nạp galactose, thiếu men lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Bệnh nhân bị bệnh phổi kẽ:

Đã có các báo cáo hiếm gặp các trường hợp bị bệnh phổi kẽ với một số statin, đặc biệt trị liệu kéo dài. Các đặc điểm triệu chứng có thể gồm khó thở, ho khan và suy giảm sức khỏe nói chung (mệt mỏi, giảm cân và sốt). Nếu nghi ngờ bệnh nhân có bệnh viêm phổi tiến triển, trị liệu statin nên được ngừng ngay.

Đái tháo đường

Một số bằng chứng cho thấy là statin là một loại làm tăng glucose máu và ở một số bệnh nhân, có nguy cơ cao tiểu đường, có thể gây ra mức đường huyết cao nên cần kiểm soát đường huyết. Tuy nhiên, không cần thiết phải ngừng trị liệu statin vì lý do này. Bệnh nhân có nguy cơ (đường huyết lúc đói là 5,6 tới 6,9mmol/lit, BMI > 30 kg/m², tăng triglycerides, tăng huyết áp) nên được kiểm soát cả lâm sàng và hóa sinh theo hướng dẫn quốc tế.

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

Trẻ em

Việc đánh giá sự phát triển tuyến tính (chiều cao), cân nặng BMI (chỉ số khối lượng cơ thể), và đặc điểm phụ về sự phát triển giới tính theo Tanner ở trẻ em từ 6 tới 17 tuổi dùng rosuvastatin bị giới hạn trong một giai đoạn 2 năm. Sau 2 năm trị liệu nghiên cứu, không phát hiện thấy ảnh hưởng trên sự sinh trưởng, cân nặng, BMI hoặc phát triển giới tính.

Trên một thử nghiệm lâm sàng ở trẻ em và thanh thiếu niên dùng rosuvastatin trong 52 tuần, CK tăng > 10 x ULN và các triệu chứng cơ sau tập thể dục hoặc tăng hoạt động thể chất đã được quan sát với tần xuất phổ biến hơn so với các quan sát trong các cuộc thử nghiệm lâm sàng ở người lớn.

Sử dụng cho phụ nữ có thai và cho con bú:

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

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

Vi cholesterol và các sản phẩm sinh tổng hợp cholesterol khác là cần thiết cho sự phát triển 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 Rostat 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 (“an toàn tiền lâm sàng”) nếu bệnh nhân có thai trong khi điều trị cholesterol thì nên ngưng thuốc ngay lập tức. Ở chuột, Rosuvastatin bài tiết qua sữa. Không có dữ liệu tương ứng về sự bài tiết qua sữa ở người (xem Chống chỉ định).

Tác động của thuốc khi lái xe và vận hành máy móc

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

9. Tương tác của thuốc với các thuốc khác và các loại tương tác khác

Cyclosporin: dùng đồng thời Rostat với Cyclosporin, các giá trị AUC của Rosuvastatin cao hơn trung bình gấp 7 lần so với trị số này ở người tình nguyện khỏe mạnh (xem “Chống chỉ định”)

Dùng đồng thời Rostat và cyclosporin không 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 Rostat ở bệnh nhân điều trị đồng thời với các chất đối kháng Vitamin K (như warfarin) có thể làm tăng trị số INR. Ngưng dùng hoặc giảm liều Rostat có thể làm giảm INR. Trong những trường hợp như vậy, nên theo dõi trị số INR.

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

Gemfibrozil, niacin liều cao và các thuốc hạ lipid máu khác:

Dùng đồng thời Rostat với gemfibrozil làm tăng gấp 2 lần trị số C_{max} và AUC của Rosuvastatin (xem “Chú ý đề phòng và thận trọng lúc dùng”). Dựa trên dữ liệu từ các nghiên cứu tương tác thuốc chuyên biệt cho thấy không có tương tác dược động đáng kể với fenofibrat, tuy nhiên tương tác về dược lực có thể xảy ra. Gemfibrozil, fenofibrat, các fibrat khác và niacin (nicotinic acid) ở các liều hạ lipid ($\geq 1g/ngày$) làm tăng nguy cơ bệnh cơ khi dùng đồng thời với các chất ức chế HMG-CoA reductase có thể vì các thuốc này có thể gây bệnh lý về cơ khi dùng riêng lẻ.

Thuốc kháng acid:

Dùng Rostat đồng thời với hỗn dịch thuốc kháng acid chứa nhôm và magnesi hydroxid làm giảm khoảng 50% nồng độ của Rosuvastatin trong huyết tương. Khi uống thuốc kháng acid cách 2 giờ sau khi dùng Rostat thì nồng độ Rosuvastatin trong huyết tương sẽ giảm ít hơn. Mối tương quan về mặt lâm sàng của tương tác này vẫn chưa rõ.

Erythromycin:

Dùng đồng thời Rostat với erythromycin làm giảm 20% AUC (0-t) và 30% C_{max} của Rosuvastatin. Tương tác này có thể là do erythromycin làm tăng nhu động ruột.

Thuốc viên uống ngừa thai/liệu pháp thay thế hormon (HRT): Dùng đồng thời Rostat với thuốc viên uống ngừa thai 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 uống ngừa thai.

Chưa có dữ liệu dược động trên những bệnh nhân dùng đồng thời Rostat và HRT và vì vậy không thể loại trừ khả năng có tác động tương tự. Tuy nhiên, kết hợp này 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 từ các nghiên cứu về tương tác thuốc chuyên biệt cho thấy không có tương tác đáng kể về mặt lâm sàng khi dùng chung với digoxin.

Ezetimid: Sử dụng đồng thời 10mg Rostat và 10mg ezetimid dẫn tới tăng 1,2 lần AUC rosuvastatin ở người tăng cholesterol máu. Không thể loại trừ một tương tác dược lực học gây ra các phản ứng phụ giữa Rostat và ezetimib.

Men cytochrom 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 cytochrom P450. Hơn nữa, rosuvastatin là chất nền yếu cho các isoenzym này. Không ghi nhận các tương tác liên quan về lâm sàng giữa rosuvastatin với fluconazol (chất ức chế CYP2C9 và CYP3A4) hoặc ketoconazol (chất ức chế CYP2A6 và CYP3A4). Dùng đồng thời với 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. Vì vậy, không có tương tác thuốc do sự chuyển hoá qua trung gian cytochrom P450.

Các chất ức chế protease: Trong một nghiên cứu dược động học, dùng đồng thời Rostat với một chế phẩm kết hợp 2 chất ức chế protease (lopinavir 400mg/ritonavir 100mg) ở người tình nguyện khỏe mạnh làm tăng các chỉ số AUC (0-24) trạng thái ổn định lên gấp 2 lần và C_{max} lên gấp 5 lần. Tương tác giữa Rostat và những chất ức chế protease khác chưa được kiểm chứng. Cần cân nhắc lợi ích của việc giảm lipid máu ở bệnh nhân HIV đang dùng Lopinavir/ritonavir với nguy cơ tăng nồng độ và thời gian tiếp xúc Rosuvastatin khi bắt đầu điều trị và khi tăng liều Rostat.

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

10. Tác dụng không mong muốn

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

Tần xuất của các biến cố không mong muốn như sau: thường gặp (>1/100, <1/10), ít gặp (>1/1000, <1/100), hiếm gặp (>1/10.000, <1/1000), rất hiếm gặp (<1/10.000).

Rối loạn hệ miễn dịch: *Hiếm gặp:* các phản ứng quá mẫn kể cả phù mạch.

Rối loạn hệ thần kinh: *Thường gặp:* nhức đầu, chóng mặt.

Rối loạn hệ tiêu hoá: *Thường gặp:* táo bón, buồn nôn, đau bụng.

Hiếm gặp: viêm tụy.

Rối loạn da và mô dưới da: *ít gặp:* ngứa phát ban và mề đay.

Rối loạn hệ cơ xương, mô liên kết và xương: *thường gặp:* đau cơ, *hiếm gặp:* bệnh cơ, tiêu cơ vân.

Các rối loạn tổng quát: *Thường gặp:* suy nhược. Giống như các ức chế men HMG- CoA reductase khác, tần xuất 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 Rostat. 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 Rostat 10mg và 20mg và khoảng 3% bệnh nhân khi điều trị bằng Rostat 40mg. Lượng protein niệu tăng nhẹ từ không có hoặc có vết đến dương tính (+) được ghi nhận ở liều 20mg. Trong hầu hết các trường hợp, protein niệu giảm hoặc 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 Rostat ở tất cả các liều và đặc biệt ở liều > 20mg.

Tăng nồng độ CK theo đường dùng được quan sát thấy ở bệnh nhân dùng rosuvastatin; phần lớn ở các trường hợp nhẹ, không có triệu chứng và thoáng qua, nếu nồng độ CK tăng (>5xULN) việc điều trị nên 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.

Kinh nghiệm trong quá trình lưu hành thuốc:

Ngoài các phản ứng đề cập trên, các biến cố lưu hành thuốc Rostat các biến cố không mong muốn sau cũng được ghi nhận trong quá trình lưu hành thuốc Rostat.

Rối loạn hệ gan-mật: *Rất hiếm gặp:* Vàng da, viêm gan; *hiếm gặp:* Tăng men gan.

Rối loạn cơ xương: *Hiếm gặp:* Đau khớp.

Rối loạn hệ thần kinh: *Rất hiếm gặp:* Bệnh đa dây thần kinh, suy giảm nhận thức (như mất trí nhớ, lú lẫn...).

Rối loạn chuyển hóa: *Hiếm gặp:* tăng đường huyết; tăng HbA1c

11. Quá liều và xử trí

Không có phương pháp điều trị đặc hiệu khi dùng thuốc quá liều. Khi quá liều, bệnh nhân 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.

12. Các dấu hiệu cần lưu ý và khuyến cáo: không có

13. Điều kiện bảo quản và hạn sử dụng của thuốc:

Điều kiện bảo quản: Nơi khô mát, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ dưới 30⁰C.

Hạn sử dụng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

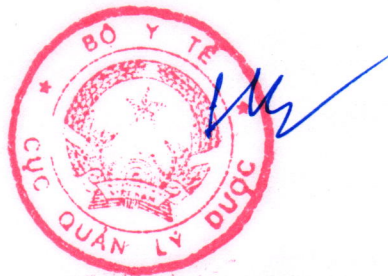
14. Tên và địa chỉ của nhà sản xuất

GLOBAL PHARMA HEALTHCARE PVT. LTD
A-9, SIDCO Pharmaceutical Complex, Alathur,
Thiruporur, Kanchipuram – 603 110, Tamil Nadu, Ấn Độ.

15. Ngày xem xét, cập nhật lại nội dung hướng dẫn sử dụng thuốc:



Nithya Sivaramakrishnan



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