

3DLN

DIMENSION : 145x25x60 mm
Cyber XL Board 300 gsm, UV Varnish except over printing area.

PANTONE 540 C PANTONE 273 C PANTONE 485 C Black



LDNIL 20

LDNIL 20

Each film coated tablet contains:
Rosuvastatin Calcium
Equivalent to Rosuvastatin 20 mg
Indication, Dosage, Contraindication, Side effects (see enclosed leaflet)
Keep out of reach of children.
Store in a cool, dry place, below 30°C.
Protect from light.
Manufactured by:
MSN Laboratories Private Limited
Plot No 42, Andrich Industrial Estate,
Bollaram, Medak District - 502 325,
Telangana, India
Mfg. Lic. No.: 38/MD/AP/2007/F/CC

Batch No:
Mfg Date: dd/mm/yy
Exp Date: dd/mm/yy

Rx - Thuốc bán theo đơn
LDNIL 20
Thành phần: Mỗi viên nén bao phim chứa Rosuvastatin Calci tương đương Rosuvastatin 20 mg
Quy cách đóng gói: Hộp 3 vỉ x 10 viên. **SDK:**
Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định, và các thông tin khác xin đọc tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo. Số lô SX, ngày SX và hạn dùng xem "Batch No", "Mfd. Date", "Exp. Date" trên bao bì.
Bảo quản nơi khô mát, dưới 30°C. Tránh ánh sáng.
Đề xa tầm tay trẻ em. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Nhà sản xuất: **MSN Laboratories Private Limited**
Plot No 42, Anrich Industrial Estate, Bollaram, Medak District - 502 325
Telangana, Ấn Độ.
DNNK:

Space for barcode

Pasting flap shall be un-varnished width minimum 10 mm

Lấp đầy: 27/03/2018
BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

36/68
34/99
36/99

BSA NN 06505

Rx LDNIL 20

ROSUVASTATIN TABLETS 20 mg

Each film-coated tablet contains:
Rosuvastatin Calcium
Equivalent to Rosuvastatin 20 mg

DOSAGE As directed by the Physician.

Store in a cool dry place, below 30°C.
Protect from light.

Keep out of reach of children.

Manufactured by:
MSN Laboratories Private Limited
Plot No 42, Anrich Industrial Estate,
Bollaram, Medak District - 502 325,
Telangana, India.

Mfg. Lic. No.: 38/MD/AP/2007/F/CC

Batch No:
Mfd. Date: dd/mm/yy
Exp. Date: dd/mm/yy

Batch No:
Mfd. Date: dd/mm/yy
Exp. Date: dd/mm/yy



Handwritten mark resembling a stylized 'M' or 'N' with a checkmark.

Rx LDNIL 20
ROSUVASTATIN TABLETS 20 mg

Each film coated tablet contains:

Rosuvastatin Calcium

Equivalent to Rosuvastatin 20 mg

DOSAGE As directed by the Physician

Store in a cool dry place, below 30°C

Protect from light

Keep out of reach of children.

Manufactured by:

MSN Laboratories Private Limited

PLOT No 42, Anrich Industrial Estate,

Bollaram, Medak District - 502 325,

Telangana, India

Mfg. Lic. No.: 38/MD/AP/2007/F/CC

R_x – Thuốc bán theo đơn



LDNIL 20

THÀNH PHẦN

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Hoạt chất: Rosuvastatin calci tương đương rosuvastatin 20 mg

Tá dược: Tribasic calci phosphat, cellulose vi tinh thể, butylated hydroxy toluen, povidon K – 30, natri croscamellose, colloidal silicon dioxid, magnesi stearat, Instacoat Universal white

DƯỢC LỰC HỌC

Cơ chế tác động

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. 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 dược lực

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-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-C và ApoB/ApoA-I.

Hiệu quả lâm sàng

Rosuvastatin được chứng minh có hiệu quả ở nhóm bệnh nhân người lớn tăng cholesterol máu, có hay không có tăng triglycerid máu, bất kỳ chủng tộc, giới tính hay tuổi tác và ở những nhóm bệnh nhân đặc biệt như đái tháo đường hoặc bệnh nhân tăng cholesterol máu gia đình.

Từ các dữ liệu nghiên cứu pha III, rosuvastatin chứng tỏ có hiệu quả trong điều trị ở hầu hết các bệnh nhân tăng cholesterol máu loại IIa và IIb (LDL-C trung bình trước khi điều trị khoảng 4,8mmol/l) theo các mục tiêu điều trị của Hội Xơ Vữa Mạch Máu Châu Âu (European Atherosclerosis Society- EAS; 1998); khoảng 80% bệnh nhân được điều trị bằng rosuvastatin 10mg đã đạt được các mục tiêu điều trị của EAS về nồng độ LDL-C (< 3mmol/l).

Trong 1 nghiên cứu lớn, 435 bệnh nhân tăng cholesterol máu di truyền gia đình kiểu dị hợp tử đã được cho dùng rosuvastatin từ 20-80mg theo thiết kế điều chỉnh tăng liều. Người ta thấy là tất cả các liều rosuvastatin đều có tác động có lợi trên các thông số lipid và đạt được các mục tiêu điều trị. Sau khi chỉnh đến liều hằng ngày 40mg (12 tuần điều trị), LDL-C giảm 53%. 33% bệnh nhân đạt được các mục tiêu của EAS về nồng độ LDL-C (< 3mmol/l).

Trong một nghiên cứu mở, điều chỉnh liều tăng dần, 42 bệnh nhân tăng cholesterol máu di truyền kiểu đồng hợp tử được đánh giá về đáp ứng điều trị với liều rosuvastatin 20 – 40 mg. Tất cả bệnh nhân nghiên cứu đều có độ giảm trung bình LDL-C là 22%.



Handwritten signature or mark.

Trong các nghiên cứu lâm sàng với một số lượng bệnh nhân nhất định, rosuvastatin chứng tỏ có hiệu quả phụ trợ trong việc làm giảm triglycerid khi được sử dụng phối hợp với fenofibrat và làm tăng nồng độ HDL-C khi sử dụng phối hợp với niacin.

Rosuvastatin chưa được chứng minh là có thể ngăn chặn các biến chứng có liên quan đến sự bất thường về lipid như bệnh mạch vành vì các nghiên cứu về giảm tỷ lệ tử vong và giảm tỷ lệ bệnh lý khi dùng rosuvastatin chưa được thực hiện đầy đủ.

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

Tính tuyến tính: Độ hấp thu 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: Tác động của tuổi tác hoặc giới tính trên dược động học của rosuvastatin không đáng kể về mặt lâm sàng.

Chủng tộc: Các nghiên cứu dược động học cho thấy AUC và C_{max} tăng khoảng 2 lần ở người châu Á (Nhật, Trung Quốc, Việt Nam và Hàn Quốc); tăng khoảng 1,3 lần ở người châu Á-Indians so với người da trắng phương Tây. 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 < 30ml/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

1782

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 độ hấp thu của rosuvastatin ở những bệnh nhân có chỉ số Child-Pugh ≤ 7 . Tuy nhiên, 2 bệnh nhân với chỉ số Child-Pugh là 8 và 9 có độ hấp thu rosuvastatin tăng lên tối thiểu gấp 2 lần so với người có chỉ số Child-Pugh thấp hơn. Không có kinh nghiệm ở những bệnh nhân với chỉ số Child-Pugh > 9

CHỈ ĐỊNH

Tăng cholesterol máu nguyên phát (loại IIa kể cả tăng cholesterol máu gia đình kiểu dị hợp tử) hoặc rối loạn lipid máu hỗn hợp (loại IIb): là một liệu pháp hỗ trợ cho chế độ ăn kiêng khi bệnh nhân không đáp ứng đầy đủ với chế độ ăn kiêng và các liệu pháp không dùng thuốc khác (như tập thể dục, giảm cân). Rối loạn beta lipoprotein máu nguyên phát (tăng lipoprotein máu tít III): được chỉ định như là một liệu pháp bổ trợ cho chế độ ăn kiêng trong điều trị bệnh nhân có rối loạn beta lipoprotein máu nguyên phát (tăng lipoprotein máu tít III).

Rosuvastatin được chỉ định như liệu pháp điều trị bổ trợ cho chế độ ăn kiêng ở những bệnh nhân người lớn có tăng triglycerid.

Tăng cholesterol máu gia đình kiểu đồng hợp tử: 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. Bệnh nhi từ 10 đến 17 tuổi bị tăng cholesterol máu gia đình kiểu dị hợp tử (HeFH): Hỗ trợ chế độ ăn kiêng nhằm làm giảm lượng cholesterol toàn phần, LDL-cholesterol và ApoB trên những bệnh nhân thanh thiếu niên 10 đến 17 tuổi bị tăng cholesterol máu gia đình kiểu dị hợp tử (đối với nữ đã có kinh nguyệt ít nhất 1 năm) nếu những yếu tố sau vẫn còn tồn tại sau khi điều trị bằng chế độ ăn kiêng: LDL-C $> 190\text{mg/dL}$ hay $> 160\text{mg/dL}$ và có tiền sử gia đình mắc bệnh tim mạch sớm hoặc có 2 hay nhiều hơn yếu tố nguy cơ về bệnh tim mạch.

Rosuvastatin được chỉ định như liệu pháp điều trị bổ trợ cho chế độ ăn kiêng nhằm làm chậm tiến triển của bệnh xơ vữa động mạch ở bệnh nhân người lớn như là một phần của chiến lược điều trị nhằm giảm cholesterol toàn phần và LDL-C để đạt các mức mục tiêu.

Phòng ngừa bệnh tim mạch nguyên phát: Ở những cá thể không có bằng chứng lâm sàng về bệnh mạch vành nhưng có nguy cơ bệnh tim mạch như là ≥ 50 tuổi ở nam giới, ≥ 60 tuổi ở nữ giới, hsCRP $\geq 2\text{mg/L}$ và có thêm ít nhất 1 yếu tố nguy cơ bệnh tim mạch như là tăng huyết áp, HDL-C thấp, hút thuốc hoặc có tiền sử gia đình về bệnh mạch vành sớm, Rosuvastatin được chỉ định:

- Giảm nguy cơ đột quỵ
- Giảm nguy cơ nhồi máu cơ tim
- Giảm nguy cơ thủ thuật tái tưới máu mạch vành.

Giới hạn điều trị: Rosuvastatin chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân rối loạn lipid máu tít I và tít V theo phân loại của Fredrickson.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH SỬ DỤNG

MA2

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. Điều chỉnh liều rosuvastatin cho từng bệnh nhân theo mục tiêu điều trị và đáp ứng của bệnh nhân.

Rosuvastatin 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. Có thể chỉnh liều sau mỗi 4 tuần nếu cần. 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 của bác sỹ chuyên khoa khi bắt đầu dùng liều 40 mg.

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

Trẻ em

Tăng cholesterol máu gia đình kiểu dị hợp tử trên bệnh nhi (từ 10 đến 17 tuổi): Liều thường sử dụng của rosuvastatin là 5-20 mg/ngày, liều khuyến cáo tối đa là 20 mg/ngày (liều lớn hơn 20 mg chưa được nghiên cứu trên nhóm bệnh nhân này). Liều sử dụng nên được dùng theo từng cá nhân dựa trên mục tiêu điều trị được khuyến cáo (xem phần Chỉ định và Dược lực học). Điều chỉnh liều chỉ nên thực hiện sau khoảng thời gian ≥ 4 tuần.

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

Người cao tuổi

Nên bắt đầu với liều 5 mg 1 lần 1 ngày 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 vừa.

Chống chỉ định dùng rosuvastatin cho bệnh nhân suy thận nặng.

Bệnh nhân suy gan

Mức độ tiếp xúc với rosuvastatin tính theo nồng độ và thời gian không tăng ở những bệnh nhân có điểm số Child-Pugh ≤ 7 . Tuy nhiên mức độ tiếp xúc với 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 rosuvastatin cho các bệnh nhân mắc bệnh gan phát triển.

Bệnh nhân Châu Á

Ở bệnh nhân Châu Á, cân nhắc khởi đầu với rosuvastatin 5 mg/lần/ngày do gia tăng nồng độ rosuvastatin huyết tương. Lưu ý đến việc tăng mức độ tiếp xúc với thuốc ở bệnh nhân Châu Á khi không kiểm soát đủ với liều trên 20 mg/ngày.

17A2

Sử dụng trong điều trị phối hợp thuốc

Rosuvastatin là một cơ chất của các protein vận chuyển khác nhau (ví dụ như OATP1B1 và BCRP). Các nguy cơ bệnh cơ (bao gồm cả tiêu cơ vân) tăng lên khi Rosuvastatin được dùng đồng thời với các thuốc mà có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của rosuvastatin do tương tác với các protein vận chuyển (ví dụ như ciclosporin và các chất ức chế protease xác định bao gồm sự kết hợp của ritonavir với atazanavir, lopinavir, và / hoặc tipranavir).

Phối hợp với gemfibrozil: Khởi đầu với rosuvastatin 5 mg/lần/ngày. Liều dùng rosuvastatin không nên vượt quá 10 mg/lần/ngày.

Phối hợp với atazanavir hoặc lopinavir và ritonavir hoặc atazanavir và ritonavir: Khởi đầu với rosuvastatin 5 mg/lần/ngày. Liều dùng rosuvastatin không nên vượt quá 10 mg/lần/ngày.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Bệnh nhân quá mẫn với rosuvastatin hoặc bất kỳ tá dược nào của thuốc.
- Bệnh nhân mắc bệnh gan tiến triển kể cả tăng transaminase huyết thanh kéo dài 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 < 30ml/phút).
- Bệnh nhân có bệnh lý về cơ.
- Bệnh nhân đang dùng ciclosporin.
- Phụ nữ có thai và cho con bú, phụ nữ có thể có thai mà không dùng các biện pháp tránh thai thích hợp.

Chống chỉ định dùng liều 40 mg ở bệnh nhân có yếu tố nguy cơ bệnh lý cơ/tiêu cơ vân. Các yếu tố nguy cơ này bao gồm:

- Suy thận độ vừa (độ thanh thải creatinin < 60ml/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 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.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

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

- Cần nhắc theo dõi creatin kinase (CK) trong trường hợp
- Trước khi điều trị, xét nghiệm CK nên được tiến hành trong những trường hợp: suy giảm chức năng thận, nhược giáp, tiền sử bản thân hay tiền sử gia đình mắc bệnh cơ di truyền, tiền sử bị bệnh cơ do sử dụng statin hay fibrat trước đó, tiền sử bệnh gan và/hay uống nhiều rượu, bệnh

MAB2

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.

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 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 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 > 20 mg.

Đo nồng độ Creatin Kinase (CK)

Không nên đo nồng độ 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 (> 5xULN) 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 5xULN thì không nên bắt đầu điều trị bằng rosuvastatin.

Trước khi điều trị

Giống như các chất ức chế men HMG-CoA reductase khác, cần thận trọng khi dùng rosuvastatin ở bệnh nhân có các yếu tố có thể dẫn đến 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 so với trước khi điều trị (> 5xULN) thì không nên bắt đầu điều trị bằng rosuvastatin.

Trong khi điều trị

MAR

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 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 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 ghi nhận thấy sự gia tăng ảnh hưởng trên cơ ở một số bệnh nhân dùng rosuvastatin và các thuốc khác dùng đồng thời. Tuy nhiên, tỷ lệ mắc bệnh viêm cơ và bệnh cơ gia tăng đã được thấy ở bệnh nhân dùng các chất ức chế men HMG-CoA reductase khác đồng thời với các dẫn xuất của acid fibríc kể cả gemfibrozil, ciclosporin, 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 rosuvastatin và gemfibrozil không được khuyến cáo. Việc sử dụng kết hợp rosuvastatin 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 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 men HMG-CoA reductase khác, cần thận trọng khi dùng rosuvastatin ở bệnh nhân nghiện rượu nặng và/hoặc có tiền sử bệnh gan. Làm xét nghiệm enzym gan được khuyến cáo thực hiện 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 rosuvastatin nếu nồng độ transaminase huyết thanh gấp 3 lần giới hạn trên của mức bình thường.

Ở những bệnh nhân tăng cholesterol huyết 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 rosuvastatin.

Chủng tộc

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.

Thuốc ức chế protease

Tăng phơi nhiễm toàn thân đối với rosuvastatin đã được ghi nhận ở các đối tượng sử dụng rosuvastatin đồng thời với các thuốc ức chế protease khác nhau kết hợp với ritonavir. Cần xem xét lợi ích của việc hạ lipid bằng cách sử dụng rosuvastatin ở bệnh nhân HIV đang dùng thuốc ức chế protease và khả năng tăng nồng độ rosuvastatin trong huyết tương khi bắt đầu và khi tăng liều rosuvastatin ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế protease. Không khuyến cáo sử dụng đồng thời một số thuốc ức chế protease trừ khi đã chỉnh liều rosuvastatin.

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của rosuvastatin trên các bệnh nhân từ 10 đến 17 tuổi bị tăng cholesterol máu gia đình kiểu dị hợp tử được đánh giá trong thử nghiệm lâm sàng có đối chứng kéo dài 12 tuần, tiếp

N/A2

theo là giai đoạn nhãn mở 40 tuần. Bệnh nhân được điều trị bằng rosuvastatin 5mg, 10mg và 20mg mỗi ngày có dữ liệu về các tác dụng ngoại ý nói chung tương tự như nhóm dùng giả dược. Mặc dù không phải tất cả các phản ứng ngoại ý quan sát được ở nhóm bệnh nhân trưởng thành đều được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng ở trẻ em và thanh thiếu niên nhưng các lưu ý và thận trọng cần nhắc ở trẻ em và thanh thiếu niên nên tương tự như ở người lớn. Không tìm thấy ảnh hưởng nào của rosuvastatin trên sự tăng trưởng, thể trọng, chỉ số khối cơ thể hoặc sự hoàn thiện hệ sinh dục ở các bệnh nhi (từ 10 đến 17 tuổi). Các bệnh nhân thiếu niên nữ nên được sử dụng biện pháp tránh thai thích hợp trong thời gian điều trị bằng rosuvastatin. Rosuvastatin chưa được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng liên quan đến các bệnh nhân chưa dậy thì hoặc các bệnh nhân nhỏ hơn 10 tuổi. Liệu sử dụng rosuvastatin lớn hơn 20 mg chưa được nghiên cứu ở các bệnh nhi.

Nghiên cứu về các bệnh nhi và thanh thiếu niên bị tăng cholesterol máu gia đình kiểu đồng hợp tử chỉ giới hạn trên 8 bệnh nhân (≥ 8 tuổi).

Bệnh phổi kẽ

Trường hợp ngoại lệ của bệnh phổi kẽ đã được báo cáo với một số statin, đặc biệt khi điều trị lâu dài. Các biểu hiện bệnh phổi kẽ có thể bao gồm khó thở, ho khan và suy giảm sức khỏe tổng quát (mệt mỏi, sụt cân và sốt). Nếu nghi ngờ bệnh nhân đã phát triển bệnh phổi kẽ, nên ngưng điều trị liệu pháp statin.

Đái tháo đường

Một số bằng chứng cho thấy statin là nhóm gây tăng glucose máu và ở một số bệnh nhân có nguy cơ cao mắc bệnh đái tháo đường trong tương lai, có thể gây ra mức tăng đường huyết cần được điều trị. Tuy nhiên, tác dụng giảm nguy cơ tim mạch của statin lớn hơn nguy cơ này, và do đó nguy cơ tăng đường huyết không phải là lý do để ngừng điều trị statin. Bệnh nhân có nguy cơ (glucose lúc đói 5,6-6,9 mmol / l, BMI > 30 kg / m², tăng triglycerid, tăng huyết áp) nên được theo dõi cả về mặt lâm sàng và sinh hóa theo hướng dẫn quốc gia.

Trong nghiên cứu JUPITER, tổng kết tần suất báo cáo của bệnh đái tháo đường là 2,8% ở trường hợp rosuvastatin và 2,3% ở nhóm giả dược, chủ yếu là ở những bệnh nhân có glucose đói 5,6-6,9 mmol / l.

Ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy:

Các nghiên cứu để xác định ảnh hưởng của rosuvastatin trên khả năng lái xe và vận hành máy chưa được thực hiện. Khi lái xe hoặc vận hành máy nên lưu ý rằng chóng mặt có thể xảy ra trong thời gian điều trị.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Thuốc ức chế protein vận chuyển: Rosuvastatin là cơ chất đối với các protein vận chuyển cụ thể bao gồm chất vận chuyển hấp thu tại gan OATP1B1 và chất vận chuyển xuyên màng BCRP. Sử dụng đồng thời rosuvastatin với các thuốc ức chế các protein vận chuyển này có thể dẫn đến tăng nồng độ rosuvastatin trong huyết tương và tăng nguy cơ của các bệnh về cơ.

Ciclosporin: Dùng đồng thời rosuvastatin với ciclosporin, các giá trị AUC của rosuvastatin cao hơn trung bình gấp 7 lần so với trị số này ở người tình nguyện khỏe mạnh. Chống chỉ định rosuvastatin ở các bệnh nhân dùng đồng thời ciclosporin.

Dùng đồng thời rosuvastatin và ciclosporin không ảnh hưởng đến nồng độ ciclosporin trong huyết tương.

NAS

Thuốc ức chế Protease: mặc dù cơ chế chính xác về tương tác chưa biết rõ, sử dụng đồng thời thuốc ức chế protease có thể gây phơi nhiễm rosuvastatin tăng mạnh. Ví dụ, trong một nghiên cứu động học, sử dụng đồng thời của 10 mg rosuvastatin và một sản phẩm kết hợp gồm hai chất ức chế protease (300 mg atazanavir/ 100 mg ritonavir) ở những người tình nguyện khỏe mạnh có liên quan đến sự tăng gấp 3 và gấp 7 lần AUC và C_{max} của rosuvastatin tương ứng. Sử dụng đồng thời rosuvastatin và một vài phối hợp của thuốc ức chế protease cần được cân nhắc thận trọng sau khi xem xét chính liều rosuvastatin dựa trên sự gia tăng phơi nhiễm với rosuvastatin.

Rosuvastatin + atazanavir, rosuvastatin + atazanavir + ritonavir, rosuvastatin + lopinavir + ritonavir: giới hạn liều rosuvastatin tối đa 10 mg một lần/ ngày.

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 rosuvastatin 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 rosuvastatin có thể làm giảm INR. Trong những trường hợp như vậy, nên theo dõi trị số INR.

Gemfibrozil và các thuốc hạ lipid máu khác: Dùng đồng thời rosuvastatin với gemfibrozil làm tăng gấp 2 lần các chỉ số C_{max} và AUC của rosuvastatin.

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 (acid nicotinic) ở các liều hạ lipid (≥ 1 g/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. Liều 40mg chống chỉ định cho những bệnh nhân dùng đồng thời với các fibrat. Những bệnh nhân này nên bắt đầu với liều 5 mg.

Ezetimib: Sử dụng phối hợp đồng thời của 10 mg rosuvastatin và 10 mg ezetimib dẫn đến tăng gấp 1,2 lần AUC của rosuvastatin ở đối tượng tăng cholesterol máu. Không thể loại trừ tương tác dược lực học, về tác dụng phụ, giữa rosuvastatin và ezetimib.

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

Erythromycin: dùng đồng thời rosuvastatin 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 hormone (HRT): dùng đồng thời rosuvastatin 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 học trên những bệnh nhân dùng đồng thời rosuvastatin và HRT và vì vậy không thể loại trừ khả năng có tác động tương tự. Tuy nhiên, sự kết hợp đã được sử dụng rộng rãi ở phụ nữ trong các thử nghiệm lâm sàng và đã được dung nạp tốt.

Các thuốc khác: Dựa trên các dữ liệu 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.

Acid fusidic: các nghiên cứu tương tác với rosuvastatin và acid fusidic chưa được thực hiện. Giống như với các statin khác, các biến cố liên quan đến cơ, bao gồm cả tiêu cơ vân với rosuvastatin và acid fusidic sử dụng đồng thời, đã được báo cáo sau khi thuốc ra thị trường.

17A2

Do đó, rosuvastatin kết hợp và acid fusidic không được khuyến cáo. Nếu có thể, nên xem xét tạm ngưng điều trị rosuvastatin. Nếu không thể tránh dùng, bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ.

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 có tương tác đáng kể về mặt lâm sàng giữa rosuvastatin với fluconazol (chất ức chế CYP2C9 và CYP3A4) hoặc ketoconazol (chất ức chế CYP2A6 và CYP3A4). Dùng đồng thời itraconazol (chất ức chế CYP3A4) và rosuvastatin làm tăng 28% AUC của rosuvastatin. Sự tăng này không được xem là có ý nghĩa về mặt lâm sàng. Vì vậy, không có tương tác thuốc do sự chuyển hóa qua trung gian cytochrom P450.

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 (> 1g/ ngày)
- Colchicin.

Việc dùng 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

PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Rosuvastatin 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.

Vì 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 rosuvastatin 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 rosuvastatin 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.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Các phản ứng ngoại ý 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 biến cố ngoại ý.

Tần suất của các phản ứng ngoại ý 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 kê cả phù mạch.

Rối loạn hệ nội tiết

Thường gặp: đái tháo đường

MAZ

Rối loạn tâm thần

Tần số không rõ: trầm cảm

Rối loạn hệ thần kinh

Thường gặp: nhức đầu, chóng mặt.

Rất hiếm gặp: bệnh đa dây thần kinh, giảm trí nhớ.

Tần số không rõ: bệnh lý thần kinh ngoại biên, rối loạn giấc ngủ (bao gồm mất ngủ, ác mộng), suy giảm nhận thức.

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất

Tần số không rõ: ho, khó thở.

Rối loạn hệ tiêu hoá

Thường gặp: táo bón, buồn nôn, đau bụng.

Hiếm gặp: viêm tụy.

Tần số không rõ: tiêu chảy.

Rối loạn da và mô dưới da

Ít gặp: ngứa, phát ban và mề đay.

Tần số không rõ: hội chứng Steven-Johnsons.

Rối loạn hệ cơ xương, mô liên kết và xương

Thường gặp: đau cơ.

Hiếm gặp: bệnh cơ, tiêu cơ vân.

Rất hiếm gặp: đau khớp.

Tần số không rõ: tổn thương gân, bệnh lý hoại tử cơ qua trung gian miễn dịch.

Các rối loạn tổng quát:

Thường gặp: suy nhược.

Giống như các chất ức chế men HMG-CoA reductase khác, tần suất xảy ra phản ứng ngoại ý 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 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 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 x ULN), việc điều trị nên ngưng tạm thời.

NHA

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.

Bệnh nhi từ 10 đến 17 tuổi: Trong nghiên cứu có đối chứng 12 tuần ở các bệnh nhi nam và bệnh nhi nữ đã có kinh nguyệt, dữ liệu về tính an toàn và khả năng dung nạp khi dùng rosuvastatin 5mg đến 20mg mỗi ngày nhìn chung tương tự với nhóm giả dược.

Tuy nhiên, sự tăng creatin phosphokinase (CK) huyết thanh >10xULN được ghi nhận nhiều hơn ở nhóm bệnh nhi dùng rosuvastatin so với nhóm giả dược. 4 trường hợp trong 130 (3%) bệnh nhi điều trị bằng rosuvastatin (2 bệnh nhân dùng liều 10mg, 2 bệnh nhân dùng liều 20mg) bị tăng CK >10xULN so với không có trường hợp nào trong số 46 bệnh nhi dùng giả dược.

Kinh nghiệm trong quá trình lưu hành thuốc:

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

Rối loạn huyết học

Tần suất không rõ: giảm tiểu cầu.

Rối loạn hệ gan-mật

Rất hiếm gặp: vàng da, viêm gan.

Hiếm gặp: tăng men gan.

Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú

Tần suất không rõ: nữ hoá tuyến vú.

Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ 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.

QUI CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim.

BẢO QUẢN: Bảo quản nơi khô mát, dưới 30°C. Tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Không dùng thuốc khi hết hạn sử dụng.

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.

NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN, XIN HỎI Ý KIẾN BÁC SĨ.

GIỮ THUỐC TRÁNH XA TÀM TAY CỦA TRẺ.

Sản xuất bởi: **MSN LABORATORIES PRIVATE LIMITED**

Plot No 42, ANRICH Industrial Estate, Bollaram, Medak District-502325, Telangana, Ấn Độ.



**TU QU CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG**

Phạm Thị Văn Hạnh

MSA