

**BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT**

Lần đầu: 04/1/3/2014

1.57/85/52



Indication, dosage and method of administration, contraindication: see enclosed leaflet.

Specification: in-house

SUROTADINA
Rosuvastatin
20 mg

Rx – Prescription medicine

SUROTADINA
Rosuvastatin

Film-coated tablet **20 mg**

4 blisters x 7 tablets

Store below 30°C and store in original packaging, in order to protect from light and moisture.
CAREFULLY READ THE ENCLOSED LEAFLET BEFORE USE.
KEEP OUT OF THE REACH AND SIGHT OF CHILDREN

Batch No./LA SX:
Mfg. Date/NSX:
Exp. Date/HD:

SUROTADINA
Viên nén bao phim 20 mg

0 000000 000000

SUROTADINA
Hộp 4 vỉ x 7 viên
Viên nén bao phim 20 mg

Rx – Thuốc kê đơn
SDK:
Thành phần: Mỗi viên chứa 20 mg rosuvastatin.
Bảo quản: Trong bao bì kín ở nhiệt độ dưới 30°C.
Tránh ánh sáng và hơi ẩm.
Chỉ định, chống chỉ định, liều dùng, thận trọng và các thông tin khác: xem Hướng dẫn sử dụng kèm theo.
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.
DE XA TÂM TAY TRẺ EM.
DNNK:

*
Pharmaceutical Works Adamed Pharma
Joint Stock Company
95-054 Ksawerów, Szkolna St. 33, Ba Jan.



/Batch No. Exp. Date/ /Batch No. Exp. Date/

SUROTADINA
Rosuvastatin 20 mg
Film-coated tablet



SUROTADINA
Rosuvastatin 20 mg
Film-coated tablet

SUROTADINA
Rosuvastatin 20 mg
Film-coated tablet



SUROTADINA
Rosuvastatin 20 mg
Film-coated tablet

SUROTADINA
Rosuvastatin 20 mg
Film-coated tablet



SUROTADINA
Rosuvastatin 20 mg
Film-coated tablet

Handwritten signature or mark.

151/85 B82

Rx Thuốc kê đơn

Hướng dẫn sử dụng thuốc

Surotadina Viên nén bao phim

- Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ.
- Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ.
- Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.
- Để thuốc xa tầm tay trẻ em.
- Không dùng thuốc quá hạn in trên bao bì.

ĐƯỢC
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 09/3/2014

THÀNH PHẦN:

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Hoạt chất: Rosuvastatin 20 mg.

Tá dược: Cellulose microcrystalline, Lactose monohydrate, Crospovidone (type A), Magnesium stearate.

Tá dược bao: Lactose monohydrate, Hydroxypropylcellulose, Titanium dioxide (E171), Triacetin, Quinoline yellow aluminium lake (E104).

MÔ TẢ:

Viên nén bao phim hình tròn, hai mặt lõm, màu hơi vàng, một mặt có in số "20", mặt kia in số "15".

DƯỢC LỰC HỌC/DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Dược lực học:

Phân loại dược lý: Thuốc ức chế HMG-CoA reductase.

Mã ATC: C10A A07.

Cơ chế tác dụng

Rosuvastatin là thuốc ức chế cạnh tranh chọn lọc HMG-CoA reductase, enzym giới hạn tốc độ chuyển hóa 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzym A thành mevalonate, giai đoạn sớm của quá trình tổng hợp cholesterol. Vị trí tác dụng chính của rosuvastatin là tại gan, cơ quan đích của việc hạ cholesterol. Rosuvastatin làm tăng số lượng thụ thể LDL tại gan trên bề mặt tế bào, tăng cường hấp thu và dị hóa LDL đồng thời ức chế tổng hợp VLDL tại gan, do đó làm giảm tổng số tiêu phân VLDL và LDL.

Tác dụng dược lý

Rosuvastatin làm giảm LDL-cholesterol, cholesterol toàn phần, triglycerid và làm tăng HDL-cholesterol. Rosuvastatin cũng làm giảm ApoB, nonHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG và làm tăng ApoA-I (xem Bảng 1). Rosuvastatin làm giảm tỷ lệ LDL-C/HDL-C, cholesterol toàn phần/HDL-C và nonHDL-C/HDL-C cũng như tỷ lệ ApoB/ApoA-I.

Bảng 1 Đáp ứng liều ở bệnh nhân tăng cholesterol máu nguyên phát (týp IIa và IIb) (tỷ lệ phần trăm trung bình hiệu chỉnh thay đổi so với mức bình thường)	N	LCL -C	Cholesterol toàn phần	HDL -C	TG	non HDL -C	ApoB	Apo A-I
Liều								
Nhóm chứng	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

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

Hiệu quả lâm sàng

Rosuvastatin có hiệu quả khi sử dụng cho người lớn bị tăng cholesterol máu, có hoặc không bị tăng triglycerid máu, không phụ thuộc vào chủng tộc, giới tính hay độ tuổi và cả ở những nhóm bệnh nhân đặc biệt như bệnh nhân đái tháo đường hoặc bệnh nhân tăng cholesterol máu gia đình.

Dữ liệu gộp từ các thử nghiệm lâm sàng pha III cho thấy rosuvastatin có hiệu quả khi điều trị cho phần lớn bệnh nhân tăng cholesterol huyết tít IIa và IIb (nồng độ LDL-C trung bình ban đầu khoảng 4,8 mmol/l), khoảng 80% số bệnh nhân điều trị bằng liều 10 mg rosuvastatin đạt được nồng độ LDL-C đích theo hướng dẫn của Hiệp hội Xơ vữa Châu Âu (EAS) về nồng độ LDL-C (<3 mmol/l).

Trong một nghiên cứu dò liều ép buộc, 42 bệnh nhân tăng cholesterol có tính chất gia đình đồng hợp tử đã được đánh giá đáp ứng với rosuvastatin liều từ 20 – 40 mg. Trong toàn bộ nhóm nghiên cứu, tỷ lệ giảm LDL-C trung bình là 22%.

Trong các thử nghiệm lâm sàng trên một số lượng hạn chế bệnh nhân, rosuvastatin có tác dụng hiệp đồng trong việc hạ triglycerid khi sử dụng phối hợp với fenofibrat và làm tăng HDL-C khi phối hợp với niacin.

Rosuvastatin chưa được chứng minh có tác dụng ngăn ngừa các biến chứng liên quan của tình trạng bất thường lipid như bệnh mạch vành do các nghiên cứu về tỷ lệ tử vong và tỷ lệ mắc bệnh khi sử dụng rosuvastatin vẫn chưa hoàn thành.

Trong một nghiên cứu lâm sàng đối chứng, mù đôi, đa trung tâm (nghiên cứu METEOR), 984 bệnh nhân tuổi từ 45 đến 70 có nguy cơ mắc bệnh mạch vành thấp (được định nghĩa là nguy cơ theo thang điểm Framingham < 10% trong 10 năm) có LDL-C trung bình là 4,0 mmol/l (154,4 mg/dL) nhưng có dấu hiệu xơ vữa cận lâm sàng (phát hiện nhờ thay đổi bề dày nội mạc động mạch cảnh) được sử dụng ngẫu nhiên 40 mg rosuvastatin ngày một lần hoặc giả dược trong 2 năm. Rosuvastatin làm chậm rõ rệt tốc độ tiến triển bề dày nội mạc động mạch cảnh đo tại 12 vị trí khác nhau ở động mạch cảnh so với khi dùng giả dược, với tốc độ chậm hơn -0,0145 mm/năm [khoảng tin cậy 95% là -0,0196, -0,0095; p<0,0001].

Mức độ thay đổi so với ban đầu là -0,0014 mm/năm (-0,12%/năm (không có ý nghĩa thống kê)) ở nhóm dùng rosuvastatin so với tăng +0,0131 mm/năm (1,12%/năm (p<0,0001)) ở nhóm dùng giả dược. Chưa chứng minh được mối liên quan trực tiếp nào giữa sự giảm bề dày nội mạc động mạch cảnh với giảm nguy cơ biến cố tim mạch. Quần thể bệnh nhân trong nghiên cứu METEOR có nguy cơ mắc bệnh mạch vành thấp và không đại diện cho quần thể đích sử dụng rosuvastatin 40 mg. Liều 40 mg chỉ được kê cho bệnh nhân tăng cholesterol máu nặng có nguy cơ mắc bệnh tim mạch cao.

Được động học:

Hấp thu: Nồng độ đỉnh của rosuvastatin trong huyết tương đạt được khoảng 5 giờ sau khi sử dụng. Sinh khả dụng tuyệt đối của thuốc là gần 20%.

Phân bố: Rosuvastatin được hấp thu nhiều bởi gan, là cơ quan chính tổng hợp cholesterol và thanh thải LDL-C. Thể tích phân bố của rosuvastatin là khoảng 134 L. Gần 90% lượng rosuvastatin gắn với protein huyết tương, chủ yếu là albumin.

Chuyển hóa: Rosuvastatin ít bị chuyển hóa (khoảng 10%). Các nghiên cứu về chuyển hóa in vitro sử dụng tế bào gan người cho thấy rosuvastatin là một cơ chất yếu của quá trình chuyển hóa nhờ

cytochrome P450. CYP2C9 là isoenzym chính tham gia chuyển hóa rosuvastatin, ngoài ra còn có 2C19, 3A4 và 2D6 nhưng ở mức độ ít hơn. Các chất chuyển hóa N-desmethyl có hoạt tính ít hơn rosuvastatin 50% trong khi đó dạng lacton được coi như không có hoạt tính lâm sàng. Rosuvastatin chiếm hơn 90% hoạt tính ức chế HMG-CoA reductase trong tuần hoàn.

Thải trừ: Khoảng 90% liều rosuvastatin được đào thải nguyên vẹn qua phân (bao gồm phần hoạt chất được và không được hấp thu), phần còn lại bài tiết qua nước tiểu. Gần 5% thải trừ nguyên vẹn qua nước tiểu. Thời gian bán thải của thuốc trong huyết tương là khoảng 19 giờ. Thời gian bán thải không kéo dài khi tăng liều. Tốc độ thanh thải trung bình trong huyết tương là khoảng 50 lít/giờ (hệ số biến thiên 21,7%). Tương tự như các thuốc ức chế HMG-CoA reductase khác, rosuvastatin được hấp thu vào gan nhờ chất vận chuyển qua màng OATP-C. Chất này đóng vai trò quan trọng trong đào thải rosuvastatin qua gan.

Tuyến tính: Tỷ lệ rosuvastatin phơi nhiễm toàn thân tăng tỷ lệ với liều dùng. Không có sự thay đổi các thông số dược động học khi dùng nhiều liều hàng ngày.

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt:

Tuổi và giới tính: Tuổi và giới tính không ảnh hưởng đến dược động học của rosuvastatin.

Chủng tộc: Các nghiên cứu dược động học cho thấy các trị số AUC và Cmax trung bình của rosuvastatin ở nhóm bệnh nhân Châu Á (Nhật Bản, Trung Quốc, Philippin, Việt Nam và Hàn Quốc) cao hơn khoảng 2 lần so với ở người da trắng. AUC và Cmax ở bệnh nhân Ấn Độ tăng 1,3 lần so với người da trắng. Phân tích dược động học quần thể không phát hiện thấy sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng các thông số dược động học giữa nhóm người da trắng và da đen.

Bệnh nhân suy thận: Trong một nghiên cứu trên các bệnh nhân có mức độ suy thận khác nhau, từ nhẹ đến vừa, không phát hiện thấy ảnh hưởng của tình trạng suy thận đến nồng độ rosuvastatin hoặc dạng chuyển hóa N-desmethyl trong huyết tương. Những bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinine < 30 ml/phút) có nồng độ rosuvastatin trong huyết tương tăng 3 lần và nồng độ dạng chuyển hóa N-desmethyl tăng 9 lần so với ở người tình nguyện khỏe mạnh. Nồng độ rosuvastatin trong huyết tương ở trạng thái ổn định của bệnh nhân thẩm phân máu cao hơn khoảng 50% so với ở người tình nguyện khỏe mạnh.

Bệnh nhân suy gan: Trong một nghiên cứu trên các bệnh nhân có mức độ suy gan khác nhau, không có dấu hiệu cho thấy mức độ phơi nhiễm rosuvastatin toàn thân tăng lên ở bệnh nhân có điểm Child-Pugh là 7 hoặc thấp hơn. Tuy nhiên, 2 bệnh nhân có điểm Child-Pugh là 8 và 9 có mức độ phơi nhiễm rosuvastatin toàn thân tăng ít nhất 2 lần so với những bệnh nhân có điểm Child-Pugh thấp hơn. Chưa có kinh nghiệm lâm sàng với bệnh nhân có điểm Child-Pugh trên 9.

CHỈ ĐỊNH:

Điều trị tăng cholesterol máu:

Sử dụng như một thuốc hỗ trợ chế độ ăn trong điều trị tăng cholesterol máu nguyên phát (týp IIa hoặc rối loạn lipid máu hỗn hợp (týp IIb) khi bệnh nhân không đáp ứng thỏa đáng với chế độ ăn hoặc các biện pháp điều trị không dùng thuốc khác (như tập luyện, giảm cân).

Sử dụng như một thuốc hỗ trợ chế độ ăn và các biện pháp hạ lipid (như thẩm tách LDL) trong điều trị tăng cholesterol máu đồng hợp tử gia đình khi những điều trị trên không phù hợp.

Ngăn ngừa các biến cố tim mạch

Phòng ngừa biến cố tim mạch ở những bệnh nhân được đánh giá là có nguy cơ cao bị tai biến tim mạch đầu tiên, như một thuốc hỗ trợ để điều chỉnh các yếu tố nguy cơ khác.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG:

Trước khi bắt đầu điều trị bằng rosuvastatin, bệnh nhân cần tuân thủ chế độ ăn giảm cholesterol

chuẩn và tiếp tục duy trì chế độ ăn này trong quá trình điều trị. Liều dùng cần cá thể hóa cho từng bệnh nhân tùy theo mục tiêu điều trị và đáp ứng của người bệnh theo hướng dẫn hiện nay. Có thể uống thuốc tại bất kỳ thời điểm nào trong ngày, trong hoặc ngoài bữa ăn.

Điều trị tăng cholesterol máu:

Liều đề nghị khởi đầu là 5 hoặc 10 mg, uống một lần mỗi ngày ở cả bệnh nhân chưa từng sử dụng statin và bệnh nhân chuyển từ một thuốc ức chế HMG-CoA reductase khác sang sử dụng rosuvastatin. Việc lựa chọn liều khởi đầu cần dựa vào nồng độ cholesterol của từng bệnh nhân và nguy cơ tim mạch trong tương lai cũng như khả năng xảy ra các phản ứng bất lợi (xem ở dưới). Nếu cần, có thể hiệu chỉnh lên mức liều tiếp theo sau 4 tuần. Do tỷ lệ phản ứng bất lợi ghi nhận được khi dùng liều 40 mg tăng lên so với khi sử dụng các mức liều thấp hơn, chỉ nên dò liều lên tới tối đa 40 mg ở những bệnh nhân tăng cholesterol máu nặng có nguy cơ tim mạch cao (đặc biệt là bệnh nhân tăng cholesterol máu mang tính chất gia đình) không đạt được mục tiêu điều trị khi dùng liều 20 mg và ở bệnh nhân phải theo dõi thường xuyên sau đó. Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ khi bắt đầu sử dụng liều 40 mg.

Khi phối hợp với các thuốc ức chế protease (atazanavir, atazanavir + ritonavir, lopinavir + ritonavir), liều dùng tối đa được khuyến cáo là 10 mg 1 lần/ngày.

Ngăn ngừa các biến cố tim mạch

Trong một nghiên cứu về giảm nguy cơ biến cố tim mạch, liều được sử dụng là 10 mg mỗi ngày.

Sử dụng cho bệnh nhân nhi

Sử dụng cho bệnh nhân nhi chỉ nên được thực hiện bởi bác sĩ chuyên khoa.

Trẻ em dưới 10 tuổi.

Kinh nghiệm ở trẻ em dưới 10 tuổi giới hạn trong một số ít trẻ em (tuổi từ 8 đến 10) có tăng cholesterol máu đồng hợp tử gia đình. Vì vậy, Surotadina không được khuyến cáo dùng cho trẻ em dưới 10 tuổi.

Sử dụng cho bệnh nhân cao tuổi

Nên sử dụng liều khởi đầu 5 mg cho bệnh nhân > 70 tuổi. Không cần hiệu chỉnh liều theo tuổi ở nhóm bệnh nhân này.

Liều dùng cho bệnh nhân cao tuổi bị suy thận

Không cần hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân cao tuổi bị suy thận nhẹ đến vừa.

Liều khởi đầu đề nghị cho bệnh nhân suy thận vừa (tốc độ thanh thải creatinin < 60 ml/phút) là 5 mg. Chống chỉ định liều 40 mg cho bệnh nhân suy thận vừa.

Chống chỉ định Surotadina cho bệnh nhân suy thận nặng ở tất cả các mức liều.

Liều dùng cho bệnh nhân suy gan

Không phát hiện thấy sự gia tăng phơi nhiễm rosuvastatin toàn thân ở những bệnh nhân có điểm Child-Pugh từ 7 trở xuống. Tuy nhiên, tình trạng tăng phơi nhiễm rosuvastatin toàn thân đã được ghi nhận ở bệnh nhân có điểm Child-Pugh là 8 và 9. Ở những bệnh nhân này, cần tiến hành đánh giá chức năng thận. Chưa có kinh nghiệm điều trị cho những bệnh nhân có điểm Child-Pugh trên 9. Chống chỉ định Surotadina cho bệnh nhân mắc bệnh gan hoạt động.

Chủng tộc

Hiện tượng tăng phơi nhiễm rosuvastatin toàn thân đã được ghi nhận ở nhóm bệnh nhân Châu Á.

Liều khởi đầu đề nghị cho bệnh nhân Châu Á là 5 mg. Chống chỉ định liều 40 mg cho những bệnh nhân này.

Liều dùng cho bệnh nhân mang các yếu tố nguy cơ mắc bệnh cơ

Liều khởi đầu đề nghị cho bệnh nhân mang các yếu tố nguy cơ mắc bệnh cơ là 5 mg.

Chống chỉ định liều 40 mg cho một số bệnh nhân thuộc nhóm này.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Chống chỉ định Surotadina cho các đối tượng sau:

- Bệnh nhân quá mẫn với rosuvastatin hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc
- Bệnh nhân mắc bệnh gan hoạt động, bao gồm tăng transaminase huyết thanh dai dẳng, không rõ nguyên nhân và bất kỳ tình trạng tăng transaminase huyết thanh nào cao hơn 3 lần giới hạn trên thông thường
- Bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút)
- Bệnh nhân mắc bệnh cơ
- Bệnh nhân sử dụng đồng thời ciclosporin
- Trong thời kỳ mang thai và cho con bú cũng như ở phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ không sử dụng các biện pháp tránh thai thích hợp.

- Chống chỉ định mức liều 40 mg cho những bệnh nhân mang các yếu tố nguy cơ mắc bệnh cơ/tiêu cơ vân. Các yếu tố nguy cơ này bao gồm:

- + Suy thận vừa (độ thanh thải creatinin < 60 ml/phút)
- + Nhược giáp
- + Rối loạn cơ cá nhân hoặc có tiền sử di truyền gia đình
- + Có tiền sử nhiễm độc cơ do sử dụng các thuốc ức chế HMG-CoA reductase khác hoặc fibrat
- + Lạm dụng rượu
- + Các trường hợp mà tình trạng tăng nồng độ thuốc trong huyết thanh có thể xảy ra
- + Bệnh nhân Châu Á
- + Sử dụng đồng thời với fibrat, niacin liều cao (>1g/ngày), colchicin, gemfibrozil.

CÁC CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG:

Ảnh hưởng trên thận

Protein niệu, phát hiện bằng que thử nước tiểu và ống thận nguyên vẹn đã được ghi nhận ở những bệnh nhân điều trị với liều cao rosuvastatin, đặc biệt là khi dùng mức liều 40 mg. Tình trạng này thường thoáng qua và gián đoạn ở hầu hết bệnh nhân. Protein niệu là dấu hiệu dự đoán bệnh thận cấp hoặc tiến triển. Tỷ lệ biến cố bất lợi nghiêm trọng trên thận được báo cáo hậu marketing tăng lên khi dùng liều 40 mg. Cần đánh giá chức năng thận trong quá trình theo dõi ở bệnh nhân dùng liều 40 mg.

Ảnh hưởng trên cơ xương

Ảnh hưởng trên cơ xương như đau cơ, bệnh cơ và hiếm khi là tiêu cơ vân đã được ghi nhận ở bệnh nhân điều trị bằng rosuvastatin ở tất cả các mức liều, đặc biệt với liều > 20 mg. Rất hiếm trường hợp tiêu cơ vân đã được báo cáo khi sử dụng phối hợp ezetimibe cùng với thuốc ức chế HMG-CoA reductase. Không thể loại trừ tương tác động học giữa hai thuốc này và cần thận trọng khi phối hợp hai thuốc. Tương tự như các thuốc ức chế HMG-CoA reductase khác, tỷ lệ tiêu cơ vân được báo cáo hậu marketing tăng lên khi dùng liều rosuvastatin 40 mg.

Khi sử dụng đồng thời Rosuvastatin với gemfibrozil, các thuốc hạ cholesterol máu nhóm fibrat khác, niacin liều cao (> 1 g/ngày), colchicine và các chất ức chế protease trong điều trị HIV và viêm gan virus C (atazanavir, atazanavir + ritonavir, lopinavir + ritonavir) làm tăng nguy cơ tổn thương cơ xương. Phối hợp thuốc ức chế protease (atazanavir, atazanavir + ritonavir, lopinavir + ritonavir) và rosuvastatin trong trường hợp nghiêm trọng nhất có thể dẫn đến tiêu cơ vân, thận hư dẫn đến suy thận và tử vong. Do đó, liều dùng tối đa khi phối hợp thuốc ức chế protease là 10 mg/ 1 lần/ 1 ngày.

Định lượng creatinin kinase

Không nên tiến hành định lượng creatinin kinase (CK) sau khi tập luyện gắng sức hoặc khi có nguyên nhân khác làm tăng CK, ảnh hưởng đến kết quả xét nghiệm. Nếu nồng độ CK tăng rõ rệt so với bình thường (> 5 lần giới hạn trên bình thường), cần tiến hành kiểm tra để khẳng định trong

5-7 ngày. Nếu tiến hành kiểm tra lặp lại mà CK vẫn > 5 lần ULN, không nên bắt đầu dùng rosuvastatin.

Trước điều trị

Tương tự như các thuốc ức chế HMG-CoA reductase khác, cần thận trọng khi kê đơn Surotadina cho bệnh nhân mang các yếu tố nguy cơ của bệnh cơ/tiêu cơ vân. Các yếu tố này bao gồm:

- suy thận
- nhược giáp
- rối loạn cơ cá nhân hoặc có tiền sử di truyền gia đình
- có tiền sử nhiễm độc cơ do sử dụng một thuốc ức chế HMG-CoA reductase khác hoặc fibrat
- bệnh gan và hoặc lạm dụng rượu
- trên 70 tuổi có yếu tố nguy cơ làm tiêu cơ vân
- các trường hợp có thể làm tăng nồng độ thuốc trong huyết tương
- sử dụng đồng thời với fibrat và các thuốc có khả năng gây tương tác

Ở những bệnh nhân này, cần lưu ý đến những rủi ro của việc dùng thuốc bên cạnh lợi ích của thuốc và cần theo dõi creatinin kinase trên lâm sàng. Nếu nồng độ CK tăng rõ rệt so với bình thường (> 5 x ULN), không nên bắt đầu điều trị bằng rosuvastatin.

Trong lúc điều trị

Cần yêu cầu bệnh nhân thông báo ngay các tình trạng đau, yếu cơ hoặc chuột rút không rõ nguyên nhân, đặc biệt nếu kèm theo khó chịu hoặc sốt. Cần kiểm tra nồng độ CK ở những bệnh nhân này. Nên ngừng dùng thuốc nếu nồng độ CK tăng đáng kể (> 5 x ULN) hoặc nếu các triệu chứng ở cơ ở mức độ nặng và gây khó chịu hàng ngày (ngay cả khi nồng độ CK ≤ 5 x ULN). Nếu các triệu chứng tự hồi phục và nồng độ CK trở về bình thường, nên cân nhắc sử dụng lại Surotadina hoặc một thuốc ức chế HMG-CoA reductase thay thế với liều thấp nhất và theo dõi chặt chẽ. Không bắt buộc phải theo dõi thường xuyên nồng độ CK ở bệnh nhân không có triệu chứng. Trong các thử nghiệm lâm sàng, không phát hiện dấu hiệu tăng tác dụng trên cơ xương ở một số lượng nhỏ bệnh nhân sử dụng Surotadina và các thuốc dùng đồng thời. Tuy nhiên, tình trạng tăng tỷ lệ viêm cơ và bệnh cơ đã được phát hiện ở những bệnh nhân sử dụng các thuốc ức chế HMG-CoA reductase khác cùng với các dẫn chất của acid fibrin như gemfibrozil, ciclosporin, acid nicotinic, các thuốc chống nấm azol, thuốc ức chế protease và kháng sinh macrolid. Gemfibrozil làm tăng nguy cơ mắc bệnh cơ khi dùng đồng thời cùng với các thuốc ức chế HMG-CoA reductase.

Vì vậy, không khuyến cáo sử dụng phối hợp rosuvastatin cùng với gemfibrozil. Cần cân nhắc kỹ lợi ích của việc làm hạ nồng độ lipid bằng cách phối hợp rosuvastatin với fibrat hoặc niacin với những nguy cơ tiềm tàng của việc phối hợp thuốc. Chống chỉ định phối hợp rosuvastatin liều 40 mg với fibrat. Không nên sử dụng Surotadina cho bất kỳ bệnh nhân nào ở tình trạng có nguy cơ mắc bệnh cơ cấp, nghiêm trọng hoặc tiến triển suy thận thứ phát hay tiêu cơ vân (như nhiễm trùng máu, hạ huyết áp, phẫu thuật lớn, chấn thương, rối loạn chuyển hóa, rối loạn nội tiết và điện giải hoặc động kinh không kiểm soát được).

Ảnh hưởng trên gan

Tương tự như các thuốc ức chế HMG-CoA reductase khác, cần thận trọng khi sử dụng Surotadina cho bệnh nhân đang uống lượng lớn rượu và/hoặc có tiền sử mắc bệnh gan.

Cần tiến hành xét nghiệm enzym gan trước khi bắt đầu điều trị bằng rosustatin và trong trường hợp chỉ định lâm sàng yêu cầu xét nghiệm sau đó. Nên ngừng sử dụng Surotadina hoặc giảm liều nếu nồng độ transaminase trong huyết thanh cao hơn 3 lần giới hạn trên bình thường. Tỷ lệ biến cố nghiêm trọng trên gan (bao gồm chủ yếu là tăng transaminase gan) hậu marketing tăng lên khi sử dụng liều 40 mg. Ở bệnh nhân tăng cholesterol thứ phát do nhược giáp hoặc hội chứng thận hư, cần điều trị các bệnh này trước khi bắt đầu sử dụng Surotadina.

Chung tộc

Các nghiên cứu dược động học cho thấy có sự gia tăng mức độ phơi nhiễm thuốc ở bệnh nhân

Châu Á so với ở người da trắng.

Các thuốc ức chế protease

Không khuyến cáo sử dụng thuốc ức chế protease với rosuvastatin.

Không dung nạp Lactose

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

Bệnh viêm phổi kẽ

Một số hiếm trường hợp mắc bệnh viêm phổi kẽ được báo cáo với một số statin, đặc biệt khi điều trị kéo dài. Một số đặc điểm biểu hiện ra bao gồm khó thở, ho không có đờm và suy giảm sức khỏe tổng quát (như mệt mỏi, giảm cân, sốt). Nếu bệnh nhân bị nghi ngờ viêm phổi kẽ, nên ngừng điều trị với statin.

Đái tháo đường

Một số bằng chứng cho thấy các statin làm tăng đường huyết và ở một số bệnh nhân có nguy cơ đái tháo đường, có thể làm tăng đường huyết tới mức cần chế độ chăm sóc chính thức cho người mắc đái tháo đường. Tuy nhiên, tác dụng giảm nguy cơ mạch khi dùng statin đã vượt trội so với nguy cơ tăng đường huyết nên nguy cơ này không thể là lý do ngừng điều trị bằng statin. Bệnh nhân có nguy cơ (đường huyết khi đói 5,6 – 6,9 mmol/L, BMI > 30 kg/m², tăng triglycerid, tăng huyết áp) cần được theo dõi chặt chẽ đáp ứng trên lâm sàng và các xét nghiệm hóa sinh theo các hướng dẫn ở từng quốc gia.

Trong nghiên cứu JUPITER, tần số chung được báo cáo về đái tháo đường tuy là 2,8% đối với statin và 2,3% đối với giả được, chủ yếu trên bệnh nhân có đường huyết khi đói từ 5,6 đến 6,9 mmol/L).

TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC:

Ciclosporin: Khi sử dụng phối hợp rosuvastatin với ciclosporin, trị số AUC của rosuvastatin cao hơn trung bình 7 lần so với ở người tình nguyện khỏe mạnh. Dùng đồng thời 2 thuốc này không ảnh hưởng đến nồng độ ciclosporin trong huyết tương.

Các thuốc đối kháng vitamin K: Tương tự như các thuốc ức chế HMG-CoA reductase khác, bắt đầu sử dụng hoặc tăng liều rosuvastatin ở bệnh nhân điều trị đồng thời bằng các thuốc đối kháng vitamin K (như warfarin hoặc các thuốc chống đông coumarin khác) có thể làm tăng tỉ số chuẩn hóa quốc tế (INR). Ngừng thuốc hoặc giảm liều rosuvastatin có thể làm giảm INR. Trong những trường hợp này, cần tiến hành theo dõi INR.

Gemfibrozil và các thuốc hạ lipid khác: Sử dụng đồng thời rosuvastatin và gemfibrozil làm tăng Cmax và AUC của rosuvastatin khoảng 2 lần.

Dựa trên dữ liệu thu được từ các nghiên cứu tương tác đặc hiệu, không ghi nhận tương tác dược động học nào giữa rosuvastatin với fenofibrat, tuy nhiên, tương tác dược lực học có thể xuất hiện. Gemfibrozil, fenofibrat, các fibrat khác và các mức liều hạ lipid (≥ 1 g/ngày) của niacin (acid nicotinic) làm tăng nguy cơ mắc bệnh cơ khi sử dụng đồng thời cùng với các thuốc ức chế HMG-CoA reductase, có thể là do bản thân các thuốc này cũng gây bệnh cơ khi dùng đơn độc. Chống chỉ định liều 40 mg rosuvastatin sử dụng đồng thời với một fibrat. Những bệnh nhân này cũng nên dùng liều khởi đầu 5 mg.

Ezetimibe: Sử dụng đồng thời rosuvastatin cùng với ezetimibe không làm thay đổi AUC và Cmax của mỗi thuốc. Tuy nhiên, không thể loại trừ tương tác dược lực học giữa 2 thuốc, thể hiện qua các tác dụng bất lợi.

Colchicin: Khi sử dụng đồng thời rosuvastatin và colchicin làm tăng nguy cơ tổn thương cơ xương.

Các thuốc ức chế protease: Mặc dù cơ chế chính xác của tương tác giữa rosuvastatin với các thuốc ức chế protease vẫn chưa được hiểu rõ, sử dụng đồng thời 2 thuốc này có thể làm tăng mạnh tỷ lệ phơi nhiễm rosuvastatin và 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. Trong một nghiên cứu được động học, dùng đồng thời 20 mg rosuvastatin với một chế phẩm kết hợp 2 thuốc ức chế protease (400 mg lopinavir/100 mg ritonavir) ở người tình nguyện khỏe mạnh làm tăng AUC_(0-24h) và Cmax của rosuvastatin ở trạng thái ổn định lần lượt 2 lần và 5 lần. Vì vậy, không khuyến cáo sử dụng đồng thời rosuvastatin cho bệnh nhân HIV và viêm gan C đang được điều trị bằng thuốc ức chế protease (atazanavir, atazanavir + ritonavir, lopinavir + ritonavir).

Antacid: Sử dụng đồng thời rosuvastatin cùng với hỗn dịch antacid có chứa nhôm và magne hydroxid làm giảm nồng độ rosuvastatin trong huyết tương khoảng 50%. Tương tác này giảm nhẹ hơn khi sử dụng antacid 2 giờ trước khi dùng rosuvastatin. Ý nghĩa lâm sàng của tương tác này chưa được nghiên cứu.

Erythromycin: Sử dụng đồng thời rosuvastatin cùng với erythromycin làm giảm 20% AUC₍₀₋₁₎ và giảm 30% Cmax của rosuvastatin. Tương tác này có thể là do sự tăng nhu động ruột do sử dụng erythromycin.

Thuốc tránh thai dùng theo đường uống/liệu pháp thay thế hormon: Sử dụng đồng thời rosuvastatin và thuốc tránh thai dùng theo đường uống làm tăng trị số AUC của ethinyl estradiol và norgestrel lên lần lượt 26% và 34%. Cần lưu ý đến tình trạng này khi lựa chọn liều thuốc tránh thai. Chưa có dữ liệu được động học về việc sử dụng đồng thời rosuvastatin với liệu pháp thay thế hormon và vì vậy không thể loại trừ tương tác tương tự. Tuy nhiên, việc phối hợp các thuốc này đã được sử dụng rộng rãi cho phụ nữ trong các thử nghiệm lâm sàng và thuốc được dung nạp tốt.

Các thuốc khác: Dựa trên dữ liệu thu được từ các nghiên cứu tương tác đặc hiệu, chưa ghi nhận tương tác có ý nghĩa lâm sàng giữa rosuvastatin với digoxin.

Các enzym cytochrom P450: Kết quả từ các nghiên cứu in vitro và in vivo cho thấy rosuvastatin có thể là chất ức chế hoặc cảm ứng các isoenzym cytochrom P450. Ngoài ra, rosuvastatin là một cơ chất yếu của các isoenzym này. Chưa ghi nhận tương tác có ý nghĩa lâm sàng nào giữa rosuvastatin với fluconazol (một thuốc ức chế CYP2C9 và CYP3A4) hoặc ketoconazol (một thuốc ức chế CYP2A6 và CYP3A4). Dùng đồng thời itraconazol (thuốc ức chế CYP3A4) và rosuvastatin làm tăng 28% AUC của rosuvastatin. Mức độ tăng nhỏ này không có ý nghĩa lâm sàng. Như vậy, tương tác thuốc do chuyển hóa qua trung gian cytochrom P450 không được chờ đợi.

SỬ DỤNG TRONG TRƯỜNG HỢP CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:

Chống chỉ định Surotadina trong thời kỳ có thai và cho con bú.

Phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ cần áp dụng các biện pháp tránh thai thích hợp.

Do cholesterol và các sản phẩm của quá trình sinh tổng hợp cholesterol cần thiết cho quá trình phát triển của thai, nguy cơ từ việc sử dụng thuốc ức chế HMG-CoA reductase vượt trội so với lợi ích của thuốc khi sử dụng trong thai kỳ. Các nghiên cứu trên động vật chỉ cung cấp bằng chứng giới hạn về độc tính với sinh sản. Nếu bệnh nhân mang thai trong khi đang dùng thuốc, cần ngừng dùng thuốc ngay lập tức.

Rosuvastatin được tiết vào sữa chuột. Chưa có dữ liệu về việc đào thải của thuốc vào sữa mẹ.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:

Các phản ứng bất lợi ghi nhận được do sử dụng rosuvastatin thường ở mức độ nhẹ và thoáng qua. Trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng, dưới 4% bệnh nhân điều trị bằng rosuvastatin phải ngừng thuốc do phản ứng bất lợi.

Bảng các phản ứng bất lợi

Dựa trên các dữ liệu từ các nghiên cứu lâm sàng và các kinh nghiệm hậu marketing, bảng sau đây trình bày các phản ứng bất lợi của rosuvastatin. Các phản ứng bất lợi được phân theo tần số và hệ cơ quan tác động.

Tần suất của các phản ứng bất lợi được quy ước như sau: Hay gặp ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Ít gặp ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); Hiếm gặp ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); Rất hiếm gặp ($< 1/10000$); Chưa rõ (chưa thể ước lượng tần suất từ dữ liệu hiện có).

Bảng 1. Các phản ứng bất lợi dựa trên dữ liệu từ các nghiên cứu lâm sàng và kinh nghiệm hậu marketing

Hệ cơ quan	Hay gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp	Chưa rõ
Rối loạn máu và hệ lympho			Giảm tiểu cầu		
Rối loạn hệ miễn dịch			Phản ứng quá mẫn bao gồm phù mạch		
Rối loạn nội tiết	Đái tháo đường tụy ¹				
Rối loạn tâm thần					Trầm cảm
Rối loạn hệ thần kinh	Đau đầu, hoa mắt, chóng mặt			Bệnh đa dây thần kinh, suy giảm nhận thức (mất trí nhớ, lú lẫn ...)	Rối loạn giấc ngủ bao gồm mất ngủ và ác mộng
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất					Ho, khó thở
Rối loạn tiêu hóa	Táo bón, nôn và đau bụng		Viêm tụy		Tiêu chảy
Rối loạn gan mật			Tăng enzyme enzym transaminase gan	Vàng da, viêm gan	
Rối loạn da và dưới da		Bệnh ngứa và ban đỏ			Hội chứng Stevens-Johnson
Rối loạn cơ xương, mô liên kết và xương	Đau cơ		Bệnh cơ (bao gồm tiêu cơ vân)	Bệnh đau khớp	
Rối loạn thận và nước tiểu				Hồng cầu niệu	
Hệ sinh dục và tuyến vú				Nữ hóa tuyến vú ở nam giới	
Rối loạn toàn thân và tại nơi dùng thuốc	Suy nhược				Phù

¹ Tần số phụ thuộc vào việc có hay không có các yếu tố nguy cơ (nồng độ glucose khi đói $\geq 5,6$ mmol/L, BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$, triglycerid tăng, tăng huyết áp).

Tương tự như các thuốc ức chế HMG-CoA reductase khác, tần suất các phản ứng bất lợi có xu hướng phụ thuộc liều dùng.

Ảnh hưởng trên thận: protein niệu, phát hiện bằng que thử nước tiểu và ống thận nguyên vẹn đã được ghi nhận ở bệnh nhân điều trị bằng rosuvastatin. Thay đổi kết quả xét nghiệm protein nước tiểu từ âm tính hoặc vết thành ++ hoặc cao hơn đã được ghi nhận ở <1% bệnh nhân tại một số thời điểm trong quá trình điều trị bằng liều 10 hoặc 20 mg và ở khoảng 3% số bệnh nhân điều trị bằng liều 40 mg. Protein niệu tăng nhẹ hoặc chuyển từ âm tính hoặc vết thành + đã được quan sát khi dùng liều 20 mg. Ở hầu hết trường hợp, protein niệu giảm xuống hoặc tự biến mất khi tiếp tục điều trị. Dữ liệu từ các nghiên cứu lâm sàng và theo dõi hậu marketing cho đến nay không cho thấy mối quan hệ nhân quả giữa protein niệu với bệnh thận cấp hoặc tiến triển. Huyết niệu đã được ghi nhận ở bệnh nhân điều trị bằng rosuvastatin. Dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng cho thấy tần suất huyết niệu ghi nhận được là thấp.

Ảnh hưởng trên cơ xương: Ảnh hưởng lên cơ xương như đau cơ, bệnh cơ (như viêm cơ) và hiếm khi là tiêu cơ vân có hoặc không kèm theo suy thận cấp đã được ghi nhận ở bệnh nhân điều trị bằng rosuvastatin ở tất cả các mức liều, đặc biệt là với liều > 20 mg.

Tình trạng tăng CK phụ thuộc liều đã được ghi nhận ở bệnh nhân sử dụng rosuvastatin; phần lớn trường hợp chỉ ở mức độ nhẹ, không biểu hiện triệu chứng và thoáng qua. Nếu nồng độ CK tăng cao (> 5 x ULN), cần ngừng thuốc.

Ảnh hưởng trên gan: Tương tự như các thuốc ức chế HMG-CoA reductase khác, tình trạng tăng transaminase phụ thuộc liều đã được ghi nhận ở một số lượng nhỏ bệnh nhân sử dụng rosuvastatin; phần lớn trường hợp chỉ ở mức độ nhẹ, không biểu hiện triệu chứng và thoáng qua.

Rối loạn chuyển hóa: Tăng đường huyết, tăng HbA1c.

Các phản ứng bất lợi sau đây đã được báo cáo đối với một số statin:

- Rối loạn tinh dục.
- Một số trường hợp ngoại lệ xuất hiện bệnh phổi kẽ, đặc biệt khi điều trị kéo dài.

Tình trạng tiêu cơ vân, các biến cố nặng ở thận và gan (chủ yếu là tăng transaminase gan) hay gặp hơn khi dùng liều 40 mg.

ẢNH HƯỞNG ĐẾN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC:

Chưa tiến hành những nghiên cứu về ảnh hưởng của thuốc đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, dựa trên những đặc tính dược lực học của thuốc, rosuvastatin dường như không ảnh hưởng tới khả năng này. Khi lái xe hoặc vận hành máy móc, cần lưu ý vì trong quá trình điều trị bằng thuốc có thể xảy ra chóng mặt.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ LÝ:

Chưa có biện pháp xử trí đặc hiệu trong trường hợp quá liều. Khi xảy ra quá liều, cần điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ. Cần theo dõi chức năng gan và nồng độ CK. Thăm phân máu thường không quá hiệu quả trong việc loại thuốc ra khỏi tuần hoàn.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN:

Bảo quản trong hộp kín ở nhiệt độ dưới 30°C. Tránh ánh sáng và hơi ẩm.
Đề ngoài tầm với và quan sát của trẻ em.

DẠNG BẢO CHẾ VÀ QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Hộp 4 vỉ x 7 viên.

TIÊU CHUẨN:

Nhà sản xuất.

HẠN DÙNG:

24 tháng kể từ ngày sản xuất.



PHÓ CỤC TRƯỞNG
Nguyễn Văn Thanh

NHÀ SẢN XUẤT:

Pharmaceutical Works Adamed Pharma Joint Stock Company

95-054 Ksawerów, Szkolna St. 33, Poland.

Ngày: 30. 10. 2013

Giám đốc công ty đăng ký
(Chữ ký trực tiếp, họ tên, dấu)



GIÁM ĐỐC

Hoàng Thị Hiền

Handwritten initials

