3901/163

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 08/10/2018

Mẫu vỉ: **Rosuvastatin STADA 20 mg**
Kích thước: 57x128 mm

Mẫu hộp: **Rosuvastatin STADA 20 mg**
Kích thước: 60x132x21 mm
Tỉ lệ: 100%

CÔNG TY TNHH LIÊN DOANH STADA - VIỆT NAM
M.S.D.N: 0302737671 - L.D.N.NG
H.HÓC MÔN - T.P HỒ CHÍ MINH

TUQ. TỔNG GIÁM ĐỐC
GĐ NCPT

Ds. Nguyễn Ngọc Liễu

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Rosuvastatin STADA 20 mg

1. Tên thuốc

Rosuvastatin STADA 20 mg

2. Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

3. Thành phần công thức thuốc

Thành phần hoạt chất:

Rosuvastatin (dưới dạng rosuvastatin calci).....20 mg

Thành phần tá dược:

Lactose monohydrat, microcrystallin cellulose, magnesi stearat, crospovidon, calci hydrophosphat khan, hypromellose 6 cps, macrogol 6000, talc, titan dioxyd, oxyd sắt đỏ.

4. Dạng bào chế

Viên nén bao phim.

Viên nén hình tròn, bao phim màu hồng, hai mặt trơn.

5. 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 bêta lipoprotein máu nguyên phát (tăng lipoprotein máu týp III):* Rosuvastatin STADA 20 mg được chỉ định như một liệu pháp bổ trợ cho chế độ ăn kiêng trong điều trị bệnh nhân có rối loạn bêta lipoprotein máu nguyên phát (tăng lipoprotein máu týp III).
- Rosuvastatin STADA 20 mg 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 lọc tách LDL máu) hoặc khi các liệu pháp này không phù hợp.
- *Bệnh nhi từ 10 – 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 – 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 mg/dL hay > 160 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 STADA 20 mg 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 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 ≥ 2 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 STADA 20 mg 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 STADA 20 mg chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân rối loạn lipid máu týp I và týp V theo phân loại của Fredrickson.

6. Cách dùng, liều dùng

Trước khi bắt đầu điều trị, bệnh nhân phải theo chế độ ăn kiêng chuẩn giảm cholesterol và tiếp tục duy trì chế độ này trong suốt thời gian điều trị. Sử dụng các Hướng Dẫn Đồng Thuận hiện nay về điều trị rối loạn lipid để điều chỉnh liều Rosuvastatin STADA 20 mg cho từng bệnh nhân theo mục tiêu điều trị và đáp ứng của bệnh nhân.

Liều khởi đầu khuyến cáo là 5 mg ($^1/_2$ viên Rosuvastatin STADA 10 mg) hoặc 10 mg (1 viên Rosuvastatin STADA 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 STADA 20 mg. Việc chọn lựa liều khởi đầu nên lưu ý đến mức cholesterol của từng bệnh nhân, nguy cơ tim mạch sau này cũng như khả năng xảy ra các tác dụng không mong muốn. Khuyến cáo bắt đầu với liều thấp nhất mà thuốc có tác dụng, sau đó nếu cần thiết, có thể điều chỉnh liều cho nhu cầu và đáp ứng của từng người bằng cách tăng liều từng đợt cách nhau không dưới 4 tuần và phải theo dõi các phản ứng có hại của thuốc, đặc biệt là các phản ứng có hại đối với hệ cơ. Vì tần suất tác dụng không mong muốn tăng khi dùng liều 40 mg so với các liều thấp hơn, việc chuẩn liều lần cuối đến 40 mg chỉ nên được xem xét cho các bệnh nhân tăng cholesterol máu nặng có nguy cơ cao về bệnh tim mạch (đặc biệt là các bệnh nhân tăng cholesterol máu gia đình), mà không đạt được mục tiêu điều trị ở liều 20 mg và các bệnh nhân này cần phải được theo dõi thường xuyên. Cần có sự theo dõi chặt chẽ của bác sỹ chuyên khoa khi bắt đầu dùng liều 40 mg.

Rosuvastatin STADA 20 mg có thể dùng bất cứ lúc nào trong ngày, trong hoặc xa bữa ăn.

Trẻ em

- *Tăng cholesterol máu gia đình kiểu dị hợp tử trên bệnh nhi (từ 10 – 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. 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

Không cần điều chỉnh liều.

Bệnh nhân suy thận

Không cần điều chỉnh liều ở các bệnh nhân suy thận từ nhẹ đến vừa. Chống chỉ định dùng Rosuvastatin STADA 20 mg 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 STADA 20 mg 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 ($^1/_2$ viên Rosuvastatin STADA 10 mg) 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 lên đến 20 mg/ngày.

Sử dụng trong điều trị phối hợp thuốc

- *Phối hợp với cyclosporin:* Liều dùng rosuvastatin không vượt quá 5 mg/lần/ngày ($^1/_2$ viên Rosuvastatin STADA 10 mg).
- *Phối hợp với gemfibrozil:* Khởi đầu với rosuvastatin 5 mg/lần/ngày ($^1/_2$ viên Rosuvastatin STADA 10 mg). Liều dùng rosuvastatin không vượt quá 10 mg/lần/ngày (1 viên Rosuvastatin STADA 10 mg).
- *Phối hợp với lopinavir và ritonavir hoặc atazanavir và ritonavir:* Khởi đầu với rosuvastatin 5 mg/lần/ngày ($^1/_2$ viên Rosuvastatin STADA 10 mg). Liều dùng rosuvastatin không vượt quá 10 mg/lần/ngày (1 viên Rosuvastatin STADA 10 mg).

7. Chống chỉ định

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

Liều dùng 40 mg chống chỉ định ở những bệnh nhân có các yếu tố dễ mắc bệnh cơ/tiêu cơ vân. Các yếu tố này gồm:

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

8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

- *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, suy giáp, tiền sử bản thân hoặc tiền sử gia đình mắc bệnh rối loạn cơ di truyền, tiền sử bị độc 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 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 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 cơ xương:* Ly giải cơ vân thường xảy ra ở bệnh nhân dùng rosuvastatin với liều 40 mg/ngày so với liều thấp. Ngưng dùng rosuvastatin nếu nồng độ creatinin kinase huyết thanh tăng đáng kể hoặc nếu được chẩn đoán hay nghi ngờ có bệnh cơ.

Do những nguy cơ gây tổn thương cơ, cần thận trọng khi dùng nhóm statin đối với bệnh nhân trên 65 tuổi, bệnh nhân bị bệnh suy giáp không được kiểm soát, bệnh nhân bị bệnh thận. Cần theo dõi chặt chẽ những phản ứng có hại của thuốc trong quá trình điều trị. Bệnh nhân cần thông báo ngay cho bác sĩ điều trị các dấu hiệu hoặc triệu chứng đau cơ, mệt mỏi, sốt, nước tiểu sẫm màu, buồn nôn hoặc nôn trong quá trình sử dụng thuốc.

- *Ảnh hưởng trên gan:* Giống như các chất ức chế HMG-CoA reductase khác, cần thận trọng khi dùng rosuvastatin ở những bệnh nhân nghiện rượu nặng và/hoặc có tiền sử bệnh gan.
  Các thử nghiệm chức năng gan được khuyến cáo thực hiện trước khi điều trị và 3 tháng sau khi bắt đầu điều trị bằng rosuvastatin. Nên ngưng hoặc giảm liều rosuvastatin nếu nồng độ transaminases huyết thanh gấp 3 lần giới hạn trên của mức bình thường. Tần suất các biến cố về gan nghiêm trọng (chủ yếu bao gồm tăng transaminases gan) ghi nhận trong quá trình lưu hành thuốc cao hơn ở liều 40 mg.
  Ở những bệnh nhân tăng cholesterol huyết thứ phát do suy giáp hoặc hội chứng thận hư, những bệnh này được điều trị trước khi bắt đầu dùng rosuvastatin.
- *Ảnh hưởng trên thận:* Protein niệu (dương tính với que thử) thoáng qua và huyết niệu vi mô (không liên quan đến tình trạng xấu đi của chức năng thận) đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng rosuvastatin. Nên cân nhắc giảm liều ở bệnh nhân dùng 40 mg/ ngày bị protein niệu kéo dài không rõ nguyên nhân khi xét nghiệm nước tiểu thường quy.
- *Dân Châu Á:* Các nghiên cứu dược động học cho thấy sự gia tăng mức độ tiếp xúc với rosuvastatin xấp xỉ 2 lần ở bệnh nhân Châu Á so với bệnh nhân người Cáp-ca. Sự gia tăng này cần được cân nhắc khi quyết định liều đối với bệnh nhân Châu Á.
- *Các thuốc ức chế protease:* Tăng tiếp xúc với rosuvastatin được ghi nhận ở những bệnh nhân dùng rosuvastatin đồng thời với các thuốc ức chế protease khác nhau trong kết hợp với ritonavir. Cần xem xét cả lợi ích của việc hạ lipid khi sử dụng rosuvastatin cho bệnh nhân HIV đang dùng các thuốc ức chế protease và khả năng tăng nồng độ rosuvastatin trong huyết tương khi bắt đầu và tăng liều rosuvastatin ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế protease. Không dùng đồng thời với một số thuốc ức chế protease trừ khi liều rosuvastatin được điều chỉnh.
- 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.
- *Không dung nạp lactose*: Không nên sử dụng thuốc này cho bệnh nhân bị các vấn đề di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp-lactase hay kém hấp thu glucose-galactose.
- *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 dấu hiệu bao gồm khó thở, ho khan và suy giảm sức khỏe tổng quát (mệt mỏi, giảm cân và sốt). Nếu nghi ngờ bệnh nhân tiến triển bệnh phổi kẽ, nên ngưng liệu pháp statin.
- *Bệnh đái tháo đường:* Một số bằng chứng cho thấy statin là nhóm thuốc làm tăng glucose huyết và ở một số bệnh nhân có nguy cơ cao sẽ mắc bệnh đái tháo đường, nhóm statin có thể làm tăng nồng độ glucose huyết, do đó cần điều trị bệnh đái tháo đường thích hợp. Tuy nhiên nguy cơ này sẽ cao hơn bởi việc giảm nguy cơ tim mạch bằng statin và do đó đây không phải là lý do ngưng điều trị statin. Những bệnh nhân có nguy cơ (glucose huyết lúc đói 5,6 - 6,9 mmol/lít, chỉ số BMI > 30 kg/m^2, tăng triglycerid, tăng huyết áp) nên được theo dõi cả về mặt lâm sàng và sinh hóa theo hướng dẫn quốc gia.
- *Trẻ em:* Đánh giá sự tăng trưởng tuyến tính (chiều cao), cân nặng, chỉ số BMI (chỉ số khối cơ thể), và các đặc tính phụ của sự trưởng thành hệ sinh dục theo phân loại Tanner ở trẻ em từ 6 - 17 tuổi dùng rosuvastatin được giới hạn trong khoảng thời gian là 2 năm. Sau 2 năm điều trị nghiên cứu, không thấy có ảnh hưởng đến sự tăng trưởng, cân nặng, BMI hoặc trưởng thành hệ sinh dục.
  Trong một thử nghiệm lâm sàng ở trẻ em và trẻ vị thành niên dùng rosuvastatin trong 52 tuần, CK tăng > 10 lần giới hạn trên của mức bình thường và các triệu chứng ở cơ sau tập thể dục hoặc tăng hoạt động thể chất thường xảy ra hơn so với người lớn.

9. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

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

- Vì cholesterol và các sản phẩm sinh tổng hợp cholesterol khác cần thiết cho sự phát triển của bào thai nên nguy cơ tiềm tàng do ức chế HMG-CoA reductase sẽ cao hơn hiệu quả điều trị khi mang thai. Khi bệnh nhân mang thai trong quá trình dùng thuốc, nên ngừng điều trị ngay lập tức.
- Rosuvastatin bài tiết qua sữa ở chuột. Không có dữ liệu về sự bài tiết qua sữa ở người.

10. Ảnh hưởng trên khả năng lái xe, vận hành máy móc

Nhức đầu và chóng mặt có thể xảy ra khi dùng thuốc này. Bệnh nhân bị các tác dụng không mong muốn trên sau khi dùng thuốc không nên lái xe hay vận hành máy móc.

11. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Tương tác thuốc

- *Chất ức chế protein vận chuyển:* Rosuvastatin là chất nền cho một số protein vận chuyển bao gồm chất vận chuyển thuốc vào gan OATP1B1 và chất vận chuyển thuốc ra khỏi gan BCRP. Dùng đồng thời rosuvastatin với các thuốc ức chế các protein vận chuyển này có thể làm tăng nồng độ rosuvastatin trong huyết tương và tăng nguy cơ bệnh cơ.
- *Cyclosporin:* Dùng đồng thời rosuvastatin và 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. Rosuvastatin chống chỉ định ở những bệnh nhân đang dùng cyclosporin. Dùng đồng thời rosuvastatin và cyclosporin không ảnh hưởng đến nồng độ cyclosporin trong huyết tương.
- *Các chất đối kháng vitamin K:* Giống như các thuốc ức chế HMG-CoA reductase khác, khi bắt đầu điều trị hay tăng liều rosuvastatin ở bệnh nhân điều trị đồng thời với các chất đối kháng vitamin K (như warfarin hay các thuốc chống đông coumarin khác) có thể làm tăng trị số bình thường hóa quốc tế (International Normalised Ratio - INR). Ngưng dùng hoặc giảm liều rosuvastatin có thể làm giảm INR. Trong những trường hợp như vậy, nên theo dõi trị số INR.
- *Ezetimib:* Dùng đồng thời rosuvastatin và ezetimib không làm thay đổi AUC và Cmax của cả hai thuốc. Tuy nhiên, tương tác dược lý giữa rosuvastatin và ezetimib, như tác dụng phụ, không thể loại trừ.
- *Gemfibrozil và các thuốc hạ lipid máu khác:* Dùng đồng thời rosuvastatin với gemfibrozil làm tăng gấp 2 lần các chỉ số Cmax và AUC của rosuvastatin. Chống chỉ định dùng liều 40 mg khi kết hợp với fibrat. Những bệnh nhân này nên dùng liều khởi đầu 5 mg.
  Tăng nguy cơ tổn thương cơ khi sử dụng statin đồng thời với các thuốc gemfibrozil, các thuốc hạ cholesterol máu nhóm fibrat khác, niacin liều cao (> 1 g/ngày), colchicin.
- *Các thuốc ức chế protease HIV:* Khi phối hợp với các thuốc ức chế protease HIV như atazanavir, atazanavir/ ritonavir và lopinavir/ ritonavir làm tăng nồng độ rosuvastatin gấp 3 lần. Khi phối hợp với các thuốc nêu trên, giới hạn liều tối đa của rosuvastatin là 10 mg.
- *Các thuốc kháng acid:* Dùng đồng thời rosuvastatin với hỗn dịch thuốc kháng acid chứa nhôm hydroxyd và magnesi hydroxyd làm giảm khoảng 50% nồng độ rosuvastatin trong huyết tương. Tác động này sẽ giảm khi dùng thuốc kháng acid sau rosuvastatin 2 giờ.
- *Erythromycin:* Dùng đồng thời rosuvastatin và erythromycin làm giảm 20% AUC và 30% Cmax của rosuvastatin.
- *Thuốc tránh thai đường uống/liệu pháp thay thế hormon (HRT):* Dùng đồng thời rosuvastatin và thuốc tránh thai đường uống làm tăng 26% AUC của ethinyl estradiol và 34% AUC của norgestrel. Nên lưu ý đến mức tăng nồng độ các thuốc này trong huyết tương khi lựa chọn thuốc tránh thai đường uống. Chưa có dữ liệu dược động học trên những bệnh nhân dùng đồng thời rosuvastatin và HRT, vì vậy, không thể loại trừ khả năng có tác động tương tự.
- *Enzym cytochrom P450:* Kết quả từ thử nghiệm *in vitro* và *in vivo* cho thấy rosuvastatin không phải là chất ức chế hoặc cảm ứng các isoenzym cytochrom P450. Hơn nữa, rosuvastatin là chất nền yếu đối với các isoenzym này. Do đó không xảy ra tương tác thuốc do chuyển hóa qua trung gian cytochrom P450. Không có tương tác đáng kể về mặt lâm sàng giữa rosuvastatin và fluconazol (chất ức chế CYP2C9 và CYP3A4) hoặc ketoconazol (chất ức chế CYP2A6 và CYP3A4).
- *Colchicin:* Khi dùng đồng thời các thuốc ức chế HMG-CoA, bao gồm cả rosuvastatin với colchicin đã có báo cáo về các trường hợp bệnh cơ, kể cả tiêu cơ vân.
- *Các thuốc khác:* Chưa thấy tương tác đáng kể về mặt lâm sàng khi dùng chung với digoxin.

Tương kỵ thuốc

Chưa biết.

12. Tác dụng không mong muốn của thuốc

Các tác dụng không mong muốn khi dùng rosuvastatin thường nhẹ và thoáng qua.

Thường gặp (1/100 ≤ ADR < 1/10)

- *Rối loạn nội tiết:* Đái tháo đường.
- *Rối loạn thần kinh trung ương:* Nhức đầu, chóng mặt.
- *Rối loạn tiêu hóa:* Táo bón, buồn nôn, đau bụng.
- *Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết:* Đau cơ.
- *Các rối loạn tổng quát:* Suy nhược.

Ít gặp (1/1000 ≤ ADR < 1/100)

Rối loạn da và mô dưới da: Ngứa, phát ban và mày đay.

Hiếm gặp (1/10000 ≤ ADR < 1/1000)

- *Rối loạn máu và hệ bạch huyết:* Giảm tiểu cầu.
- *Rối loạn hệ miễn dịch:* Các phản ứng quá mẫn kể cả phù mạch.
- *Rối loạn tiêu hóa:* Viêm tụy.
- *Rối loạn gan mật:* Tăng các transaminase ở gan.
- *Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết:* Bệnh cơ (viêm cơ) và tiêu vân cơ.

Rất hiếm gặp (ADR < 1/10000)

- *Rối loạn thần kinh trung ương:* Bệnh đa dây thần kinh, mất trí nhớ.
- *Rối loạn gan mật:* Vàng da, viêm gan.
- *Rối loạn cơ xương và mô liên kết:* Đau khớp.
- *Rối loạn thận và tiết niệu:* Tiểu ra máu.
- *Rối loạn sinh sản và vú:* Vú to ở nam giới.

Chưa rõ tần suất

- *Rối loạn tâm thần:* Trầm cảm.
- *Rối loạn thần kinh trung ương:* Bệnh thần kinh ngoại biên, rối loạn giấc ngủ (bao gồm mất ngủ và gặp ác mộng).
- *Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất:* Ho, khó thở.
- *Rối loạn tiêu hóa:* Tiêu chảy.
- *Rối loạn da và mô dưới da:* Hội chứng Stevens-Johnson.
- *Rối loạn cơ xương và mô liên kết:* Rối loạn gân, đôi khi bị biến chứng do đứt gân, bệnh cơ hoại tử qua trung gian miễn dịch.
- *Các rối loạn tổng quát:* Phù.

Giống như với các chất ức chế HMG-CoA reductase khác, tần suất xảy ra những tác dụng không mong muốn có khuynh hướng phụ thuộc liều.

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. Sự thay đổi lượng protein niệu từ không có hoặc chỉ có vết đến dương tính ++ hoặc cao hơn đã được nhận ở < 1% bệnh nhân điều trị bằng rosuvastatin 10 mg và 20 mg và khoảng 3% bệnh nhân 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. Xem xét các dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng và kinh nghiệm sau khi lưu hành thuốc cho đến nay vẫn chưa xác định được mối liên quan giữa protein niệu và bệnh thận cấp tính hay tiến triển.

- Tiểu ra máu đã được ghi nhận ở những bệnh nhân được điều trị bằng rosuvastatin và các dữ liệu thử nghiệm lâm sàng cho thấy ít xảy ra.

Ảnh hưởng trên hệ cơ xương: Tác động trên hệ cơ xương như đau cơ, bệnh cơ (viêm cơ) và rất hiếm trường hợp tiêu cơ vân mà đôi khi có hoặc không có suy thận cấp đã được ghi nhận ở những bệnh nhân được điều trị bằng rosuvastatin và đặc biệt với liều > 20 mg.

- Tăng nồng độ CK theo liều dùng được thấy ở bệnh nhân dùng rosuvastatin; phần lớn các trường hợp là nhẹ, không có triệu chứng và thoáng qua. Nếu nồng độ CK tăng (> 5 lần giới hạn trên của mức bình thường), nên ngưng điều trị tạm thời.

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

Các tác dụng không mong muốn sau đây đã được báo cáo với một số statin:

- Rối loạn chức năng tình dục.
- Các trường hợp ngoại lệ của bệnh phổi kẽ, đặc biệt khi điều trị lâu dài.
- Tần suất báo cáo tiêu cơ vân, các biến cố ở thận và gan nghiêm trọng (chủ yếu gồm tăng transaminase gan) cao hơn khi dùng liều 40 mg.

Trẻ em: Trong một thử nghiệm lâm sàng ở trẻ em và trẻ vị thành niên dùng rosuvastatin trong 52 tuần, CK tăng > 10 lần giới hạn trên của mức bình thường và các triệu chứng ở cơ sau tập thể dục hoặc tăng hoạt động thể chất thường xảy ra hơn so với người lớn. Mặt khác, hồ sơ an toàn của rosuvastatin ở trẻ em và trẻ vị thành niên tương tự so với người lớn.

13. Quá liều và cách xử trí

Không có điều trị đặc hiệu nào khi quá liều rosuvastatin. Trong trường hợp quá liều, tiến hành điều trị triệu chứng và dùng các biện pháp hỗ trợ cần thiết. Theo dõi chức năng gan và nồng độ creatin kinase. Thẩm tách máu hầu như không hiệu quả.

14. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Các chất ức chế HMG-CoA reductase

Mã ATC: C10AA07

- Rosuvastatin là một chất ức chế chọn lọc và cạnh tranh HMG-CoA reductase, là enzym 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 gan, do vậy làm tăng hấp thu, dị hóa LDL và ức chế sự tổng hợp VLDL ở gan, vì vậy làm giảm các thành phần VLDL và LDL.
- Rosuvastatin làm giảm cholesterol toàn phần, LDL cholesterol, apolipoprotein B và cholesterol toàn phần không có HDL cholesterol ở những bệnh nhân tăng cholesterol máu có tính gia đình đồng hợp tử và dị hợp tử (FH), tăng cholesterol máu không có tính gia đình và rối loạn lipid máu hỗn hợp. Rosuvastatin cũng làm giảm triglycerid và làm tăng HDL cholesterol.

15. Đặc tính dược động học

Hấp thu

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

Phân bố

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

Chuyển hóa

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

Thải trừ

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

Tính tuyến tính: Mức độ tiếp xúc của rosuvastatin tính theo nồng độ và thời gian tăng tỷ lệ với liều dùng. Không có sự thay đổi nào về các thông số dược động học sau nhiều liều dùng hàng ngày.

Các đối tượng đặc biệt

Tuổi tác và giới tính

Tác động của tuổi tác hay giới tính trên dược động học của rosuvastatin không liên quan về mặt lâm sàng ở người lớn. Mức tiếp xúc ở trẻ em và trẻ vị thành niên bị tăng cholesterol huyết có tính gia đình dị hợp tử tương đương hoặc thấp hơn ở người lớn bị rối loạn mỡ máu.

Chủng tộc

Các nghiên cứu dược động học cho thấy các giá trị trung bình AUC và C_{max} ở người Châu Á (Nhật Bản, Trung Quốc, Philippin, Việt Nam và Hàn Quốc) tăng khoảng 2 lần so với người da trắng; ở người Ấn Độ tăng khoảng 1,3 lần. 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 bệnh thận từ nhẹ đến vừa không ảnh hưởng đến nồng độ rosuvastatin hoặc chất chuyển hóa N-desmethyl trong huyết tương. Bệnh nhân suy thận nặng (CrCl < 30 ml/ phút) có nồng độ thuốc trong huyết tương tăng cao gấp 3 lần và nồng độ chất chuyển hóa N-desmethyl tăng cao gấp 9 lần so với người tình nguyện khỏe mạnh. Nồng độ của rosuvastatin trong huyết tương ở trạng thái ổn định ở những bệnh nhân đang thẩm phân máu cao hơn khoảng 50% so với người tình nguyện khỏe mạnh.

Suy gan

Trong nghiên cứu trên người suy gan ở nhiều mức độ khác nhau, không có bằng chứng về tăng mức tiếp xúc của rosuvastatin ở những bệnh nhân có điểm số Child-Pugh ≤ 7. Tuy nhiên, 2 bệnh nhân với điểm số Child-Pugh là 8 và 9 có mức độ tiếp xúc của rosuvastatin tăng lên tối thiểu gấp 2 lần so với người có điểm số Child-Pugh thấp hơn. Không có kinh nghiệm ở những bệnh nhân với điểm số Child-Pugh > 9.

Tính đa hình gen

Sử dụng các chất ức chế HMG-CoA reductase, bao gồm cả rosuvastatin, có liên quan đến các protein vận chuyển OATP1B1 và BCRP. Ở những bệnh nhân có tính đa hình gen SLCO1B1 (OATP1B1) và/ hoặc ABCG2 (BCRP) sẽ có nguy cơ gia tăng mức tiếp xúc với rosuvastatin. Tính đa hình riêng lẻ của SLCO1B1 c.521CC và ABCG2 c.421AA có mức tiếp xúc (AUC) với rosuvastatin cao hơn so với kiểu gen SLCO1B1 c.521TT hoặc ABCG2 c.421CC. Kiểu gen đặc biệt này chưa được chứng minh trong thực hành lâm sàng, nhưng đối với những bệnh nhân có những loại đa hình này, khuyến cáo dùng liều rosuvastatin hàng ngày thấp hơn.

Trẻ em

2 nghiên cứu dược động học của rosuvastatin (dưới dạng viên nén) ở trẻ em từ 10 – 17 tuổi hoặc 6 – 17 tuổi tăng cholesterol huyết có tính gia đình dị hợp tử cho thấy mức tiếp xúc ở trẻ em bằng hoặc thấp hơn so với người lớn. Mức tiếp xúc với rosuvastatin được dự đoán có liên quan đến liều và thời gian dùng thuốc trên 2 năm.

16. Quy cách đóng gói

Vỉ 10 viên. Hộp 3 vỉ.

17. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc

17.1. Điều kiện bảo quản

Trong bao bì kín, nơi khô. Nhiệt độ không quá 30°C.

17.2. Hạn dùng

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

17.3. Tiêu chuẩn chất lượng

Tiêu chuẩn cơ sở.

18. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc

PI070418

Nhà sản xuất:

Công ty TNHH LD STADA-VIỆT NAM

K63/1 Nguyễn Thị Sóc, ấp Mỹ Hòa 2,
Xã Xuân Thới Đông, Huyện Hóc Môn, Tp. HCM, Việt Nam
ĐT: (+84.28) 37181154-37182141 - Fax: (+84.28) 37182140

BỘ Y TẾ CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Ngọc Anh

M.S.D.N: 0301... CÔNG TY TNHH LIÊN DOANH STADA - VIỆT NAM H.HÓC MÔN - T.P HỒ CHÍ MINH

KT. TỔNG GIÁM ĐỐC
P. TỔNG GIÁM ĐỐC

Ds. Nguyễn Ngọc Liễu