

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 27/03/2018



PSA INTERNATIONAL
 (Export Div. of PSA Chemicals & Pharmaceuticals Pvt. Ltd.)

COUNTRY (CLIENT)	VIETNAM_ARTRADEX	COLOUR	FOUR COLOUR JOB (CMYK)
CARTON DIMENSIONS	L-47 mm x W-25 mm x H-117 mm	EMBOSSING	BRAND NAME (BOTH FRONT PANELS)
BOARD SPECIFICATIONS	350 gsm ITC CYBER XL BOARD	INSIDE PRINTING	YES (BRAND NAME)
LAMINATION	PVC	SHAPE (Flap/LBTO)	FLAP

Rx Prescription Drug

3 x 10 Tablets

Rosuvastatin Tablets 10 mg

CARDORITE-10

CARDORITE-10

COMPOSITION :
 Each film coated tablet contains:
 Rosuvastatin Calcium
 Eq. to Rosuvastatin 10 mg
 Colour : Red Oxide of iron

DOSAGE : As directed by the Physician.

STORAGE : Store at temperatures not exceeding 30°C
 Keep out reach of children.

Rx Thuốc bán theo đơn

Hộp 3 vỉ x 10 viên nén

Rosuvastatin Tablets 10 mg

CARDORITE-10

PSA CHEMICALS & PHARMACEUTICALS PVT. LTD.
 MUMBAI

M.L. No.: 1224
 Reg. No./ SDK :
 Lot. No/ Số lô SX:
 Mfg. Date/ NSX :
 Exp. Date/ HD :

Thành phần: Mỗi viên nén bao phim chứa:
 Rosuvastatin calci10,6 mg
 (tương đương rosuvastatin 10 mg)

Chỉ định, liều dùng và cách dùng, chống chỉ định, tương tác thuốc, tác dụng không mong muốn:
 Xem tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo.

Bảo quản: Ở nhiệt độ không quá 30°C
 DNNK :
 Để xa tầm tay trẻ em
 Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
 Các thông tin khác đề nghị xem tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo

Manufactured by: **Zim Laboratories Ltd**
 B-21, 22, M.I.D.C Area, Kalmeshwar,
 Nagpur 441501 Maharashtra State, Ấn Độ



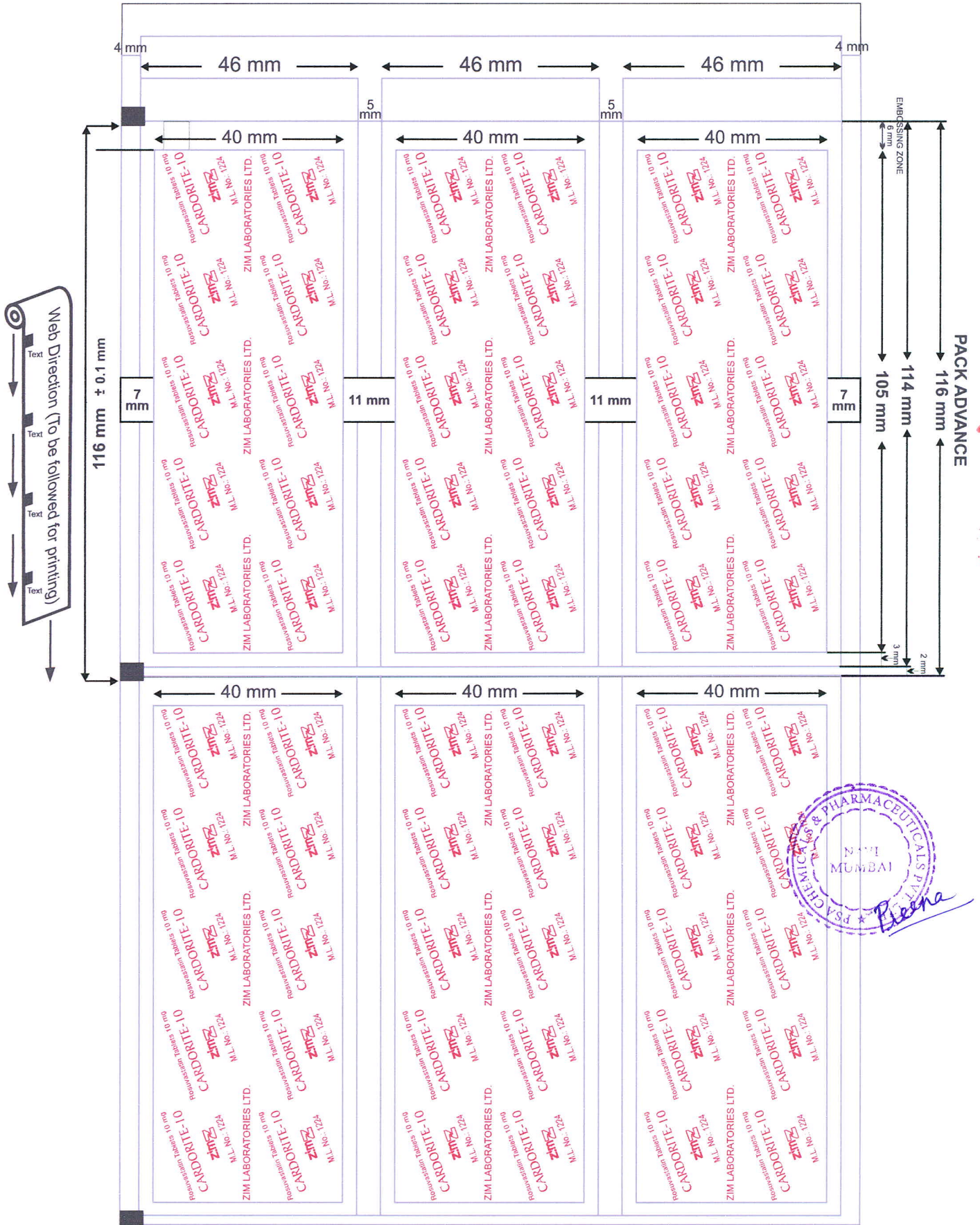
Handwritten signature



PSA INTERNATIONAL
(Export Div. of PSA Chemicals & Pharmaceuticals Pvt. Ltd.)

COUNTRY (CLIENT)	VIETNAM_ARTRADEX	REPEAT LENGTH	116 mm ± 0.1 mm
TYPE	ALU-ALU BLISTER	STAMPING/EMBOSSING	EMBOSSING
FOIL THICKNESS	0.025 mm	PRE-PRINTED BATCH DETAILS	YES
FOIL WIDTH	156 mm (46 mm X 114 mm)	FOIL COLOUR	SILVER
LEADING FOIL	PLAIN ALU FOIL	TEXT COLOUR	Blue

ALU-ALU FOIL WIDTH 156 mm



Instructions for printing unit :- The mfg. unit should receive the printed foil rolls as per the web direction/unwinding directions as above.

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG CHO CÁN BỘ Y TẾ

1. Tên thuốc: CARDORITE-10

2. Thành phần cấu tạo của thuốc:

Mỗi viên nén bao phim có chứa:

Hoạt chất: Rosuvastatin 10 mg (dưới dạng rosuvastatin calci)

Tá dược:

Tinh bột ngô 23,62 mg, lactose 83,73 mg, cellulose vi tinh thể 34,00 mg, natri lauryl sunfat 5,00 mg, polysorbat 80 3,00 mg, silic keo khan 2,00 mg, magnesium stearat 3,00 mg, talc tinh khiết 7,05 mg, natri croscarmellose 14,8 mg, polyethylen glycol 0,3 mg, titan dioxyd 1,68 mg, hypromellose 0,82 mg, sắt oxyd đỏ 0,4 mg.

3. Dạng bào chế: Viên nén bao phim

4. Các đặc tính dược lực học, dược động học:

Dược lực học:

Rosuvastatin là một chất ức chế chọn lọc và cạnh tranh enzym khử HMG-CoA, một enzym giới hạn tốc độ chuyển hóa coenzym A 3-hydroxy-3-methylglutaryl thành mevalonat - tiền chất của cholesterol. Đích tác dụng chính của rosuvastatin là gan. Rosuvastatin làm tăng số lượng thụ thể LDL gan trên bề mặt tế bào, tăng hấp thu và chuyển hóa LDL và ức chế tổng hợp VLDL ở gan do đó làm giảm tổng lượng hạt VLDL và LDL.

Rosuvastatin làm giảm lượng cholesterol toàn phần (TC-total cholesterol), LDL-C, ApoB, và nonHDL-C (lượng HDL-C giảm) ở các bệnh nhân bị tăng cholesterol máu nguyên phát có tính gia đình đồng hợp tử và dị hợp tử (FH), tăng cholesterol không có tính chất gia đình, và rối loạn lipid máu hỗn hợp. Rosuvastatin cũng làm giảm TG và tăng HDL-C. Rosuvastatin làm giảm TC-total cholesterol, LDL-C, VLDL-cholesterol (VLDL-C), ApoB, nonHDL-C và TG, và tăng lượng HDL-C ở bệnh nhân có tăng triglycerid máu.

Dược động học:

Hấp thu: Sinh khả dụng của rosuvastatin khoảng 20%. Nồng độ của rosuvastatin trong huyết tương không khác nhau sau khi dùng thuốc buổi tối hay buổi sáng. Sự giảm LDL-C diễn ra một cách đáng kể ngay cả khi có hay không dùng rosuvastatin với thức ăn, và không phụ thuộc vào thời gian dùng thuốc trong ngày.

Phân bố: Thể tích phân bố trung bình rosuvastatin ở trạng thái bền là khoảng 134 L. Rosuvastatin gắn kết 88% với protein huyết tương, chủ yếu là albumin. Liên kết này là thuận nghịch và phụ thuộc vào nồng độ huyết tương.



Chuyển hóa: Rosuvastatin không được chuyển hóa nhiều, khoảng 10% liều dùng có gắn chất đồng vị phóng xạ được tìm thấy dưới dạng chất chuyển hóa. Chất chuyển hóa chính là N-desmethyl rosuvastatin, được tạo ra chủ yếu bởi cytochrom P450 2C9, và những nghiên cứu invitro đã chứng minh được rằng N-desmethyl rosuvastatin có khoảng một phần sáu đến một nửa là enzym khử HMG-CoA làm ức chế hoạt động của rosuvastatin.

Thải trừ: Sau khi uống, rosuvastatin và các chất chuyển hóa của nó chủ yếu được bài tiết trong phân (90%). Thời gian bán thải của rosuvastatin ($t_{1/2}$) là khoảng 19 giờ.

5. Quy cách đóng gói: Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim.

6. Chỉ định, liều dùng, cách dùng, chống chỉ định:

a. Chỉ định:

- Bổ sung cho chế độ ăn uống để giảm lượng cholesterol toàn phần, LDL-cholesterol, ApoB, nonHDL-C, và lượng triglycerid (TG) và tăng lượng HDL-C ở *bệnh nhân tăng cholesterol máu nguyên phát (có tính gia đình dị hợp tử và không có tính gia đình), và rối loạn lipid máu hỗn hợp (Fredrickson loại IIa và IIb).*
- Hỗ trợ cho chế độ ăn uống để điều trị *bệnh nhân có mức TG huyết thanh cao (Fredrickson loại IV).*
- Để giảm LDL-C, cholesterol toàn phần, và ApoB ở *bệnh nhân tăng cholesterol máu nguyên phát có tính gia đình đồng hợp tử*, như một thuốc hỗ trợ khác cho phương pháp điều trị hạ lipid (thí dụ. gạn tách LDL trong máu) hoặc nếu phương pháp điều trị như vậy là không có sẵn.
- Sử dụng kết hợp với điều chỉnh chế độ ăn cho *bệnh nhân rối loạn beta lipoprotein máu nguyên phát (tăng lipoprotein máu typ III).*
- Sử dụng kết hợp với điều chỉnh chế độ ăn cho *bệnh nhân chậm tiến triển của xơ vữa động mạch* để làm giảm TC-total cholesterol và LDL-C đến ngưỡng mục tiêu.
- *Phòng ngừa bệnh tim mạch nguyên phát.* Ở những bệnh nhân không có biểu hiện bệnh mạch vành trên lâm sàng nhưng tăng nguy cơ mắc bệnh tim mạch bao gồm tuổi trên 50 đối với nam giới và trên 60 đối với nữ giới, hsCRP ≥ 2 mg/L và có ít nhất 1 yếu tố nguy cơ bệnh tim mạch như tăng huyết áp, giảm LDL-C, hút thuốc lá hoặc tiền sử gia đình có người mắc bệnh mạch vành sớm, rosuvastatin được chỉ định để làm giảm nguy cơ đột quỵ, nhồi máu cơ tim và nguy cơ phải tiến hành các can thiệp để làm thông mạch máu.

b. Liều dùng, cách dùng:

Trước khi bắt đầu điều trị, bệnh nhân cần thực hiện chế độ ăn tiêu chuẩn giảm cholesterol và duy trì trong suốt thời gian dùng thuốc. Thuốc có thể dùng vào bất kỳ thời gian nào trong ngày, dùng trong bữa ăn hoặc cách xa bữa ăn.



Người trưởng thành

Khoảng liều cho người trưởng thành là từ 5 đến 40 mg. Trong trường hợp phòng ngừa bệnh tim mạch nguyên phát, liều dùng là 20 mg/ngày.

Liều khởi điểm thông thường là 5 hoặc 10 mg 1 lần/ngày. Đối với bệnh nhân tăng cholesterol máu nguyên phát có tính gia đình đồng hợp tử, liều khởi điểm là 20 mg 1 lần/ngày.

Liều dùng phải được cá thể hóa theo mục tiêu điều trị và đáp ứng của bệnh nhân. Lựa chọn mức liều khởi điểm cần phải xem xét nồng độ cholesterol của bệnh nhân và các nguy cơ tim mạch cũng như nguy cơ xảy ra các tác dụng không mong muốn.

Sau 2 đến 4 tuần dùng liều khởi đầu hoặc hiệu chỉnh liều, cần tiến hành xét nghiệm để theo dõi nồng độ lipid trong máu và việc hiệu chỉnh lên mức liều tiếp theo có thể được thực hiện sau 4 tuần. Do việc tăng tần suất các tác dụng không mong muốn được báo cáo với mức liều 40 mg so với các mức liều thấp hơn, việc hiệu chỉnh liều đến mức liều cực đại 40 mg chỉ nên được xem xét khi bệnh nhân có tăng cholesterol nghiêm trọng (đặc biệt với tăng cholesterol máu có tính gia đình) mà không đạt được hiệu quả điều trị với mức liều 20 mg, và những bệnh nhân được theo dõi thường xuyên.

Trẻ em

Ở bệnh nhân tăng cholesterol máu có tính gia đình dị hợp tử, khoảng liều khuyến cáo là từ 5 đến 10 mg uống 1 lần/ngày ở bệnh nhân từ 8 đến dưới 10 tuổi và 5 đến 20 mg uống 1 lần/ngày ở bệnh nhân từ 10 đến 17 tuổi.

Ở bệnh nhân tăng cholesterol máu có tính gia đình đồng hợp tử, liều khuyến cáo là 20 mg uống 1 lần/ngày ở bệnh nhân từ 7 đến 17 tuổi.

Bệnh nhân người châu Á

Ở bệnh nhân là người châu Á, cần xem xét mức liều khởi điểm là 5 mg 1 lần/ngày do nồng độ rosuvastatin trong máu tăng. Trong trường hợp không đạt được mục tiêu điều trị có thể xem xét tăng liều lên tới 20 mg/ngày.

Người cao tuổi

Liều khởi điểm được khuyến cáo đối với người trên 70 tuổi là 5 mg 1 lần/ngày. Không cần thiết phải tiến hành biện pháp hiệu chỉnh liều khác theo lứa tuổi.

Bệnh nhân suy gan

Nồng độ rosuvastatin trong máu không tăng ở các bệnh nhân có điểm Child Pugh ≤ 7 . Tuy nhiên, ở các bệnh nhân có điểm Child Pugh 8 và 9, nồng độ rosuvastatin trong máu lại tăng. Ở những bệnh nhân này cần tiến hành đánh giá chức năng thận. Không có dữ liệu lâm sàng về việc sử dụng thuốc ở bệnh nhân có điểm Child Pugh trên 9. Thuốc bị chống chỉ định ở bệnh nhân mắc bệnh gan đang tiến triển.



Bệnh nhân suy thận

Không cần thiết phải thay đổi liều cho bệnh nhân suy thận từ nhẹ đến trung bình. Với bệnh nhân suy thận trung bình ($Cl_{Cr} < 60$ mL/min) liều dùng của rosuvastatin nên bắt đầu từ 5 mg một lần/ngày. Liều 40 mg bị chống chỉ định ở bệnh nhân suy thận trung bình. Chống chỉ định sử dụng thuốc ở bệnh nhân suy thận nặng ở mọi mức liều.

Sử dụng phối hợp với thuốc khác

Nguy cơ mắc các bệnh về cơ (bao gồm tiêu cơ vân) tăng lên khi dùng thuốc đồng thời với một số thuốc làm tăng nồng độ rosuvastatin trong máu (ví dụ như ciclosporin và một số thuốc ức chế protease bao gồm kết hợp ritonavir với atazanavir, lopinavir, và/hoặc tipranavir) và gemfibrozil, các thuốc hạ cholesterol máu nhóm fibrat khác, niacin liều cao (> 1 g/ngày), colchicin. Trong trường hợp có thể cần xem xét các biện pháp điều trị khác và nếu cần thiết có thể tạm thời dừng sử dụng rosuvastatin. Trong trường hợp bắt buộc phải phối hợp các thuốc này với rosuvastatin, cần thận trọng xem xét lợi ích và nguy cơ và hiệu chỉnh liều rosuvastatin. Giới hạn liều rosuvastatin tối đa khi phối hợp với các thuốc atazanavir, atazanavir và ritonavir, lopinavir và ritonavir là 10 mg một lần/ngày.

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.

c. Chống chỉ định

Bệnh nhân quá mẫn với bất kì thành phần nào của thuốc.

Bệnh nhân mắc bệnh gan tiến triển hay transaminase huyết thanh cao dai dẳng không rõ nguyên nhân (khi nồng độ transaminase huyết thanh tăng hơn 3 lần giới hạn trên của mức bình thường).

Phụ nữ có thai.

Phụ nữ cho con bú.

Phụ nữ có thể có thai mà không dùng biện pháp tránh thai có hiệu quả.

Suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút).

Bệnh nhân đang dùng ciclosporin.

Mức liều dùng 40 mg bị chống chỉ định ở các bệnh nhân: suy thận vừa (độ thanh thải creatinin < 60 ml/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 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.



7. Thận trọng khi dùng thuốc:

Tác dụng trên thận

Protein niệu, phát hiện bằng que thử và hầu hết có nguồn gốc từ ống thận, đã được báo cáo đối với bệnh nhân sử dụng rosuvastatin liều cao, đặc biệt là 40 mg, hầu hết đều xảy ra thoáng qua hoặc gián đoạn. Protein niệu cho thấy dấu hiệu của bệnh thận cấp hoặc tiến triển. Tần suất báo cáo các bệnh thận nghiêm trọng trên lâm sàng cao hơn đối với mức liều 40 mg. Cần phải đánh giá chức năng thận khi theo dõi thường xuyên bệnh nhân khi dùng mức liều 40 mg.

Tác dụng trên hệ cơ xương

Tác dụng trên hệ cơ xương như đau cơ, bệnh cơ và hiếm gặp tiêu cơ vân đã được báo cáo khi dùng rosuvastatin ở mọi mức liều đặc biệt là liều trên 20 mg. Rất ít trường hợp tiêu cơ vân đã được báo cáo khi dùng ezetimibe kết hợp với các thuốc ức chế enzym HMG-CoA reductase do đó cần thận trọng khi dùng phối hợp. Tần suất tiêu cơ vân liên quan đến dùng rosuvastatin cao hơn ở mức liều 40 mg.

Bệnh nhân cần được làm xét nghiệm enzym gan trước khi bắt đầu điều trị bằng rosuvastatin và trong trường hợp chỉ định lâm sàng yêu cầu xét nghiệm sau đó.

Tăng nguy cơ tổn thương cơ khi sử dụng rosuvastatin đồng thời với các thuốc sau: gemfibrozil, các thuốc hạ cholesterol máu nhóm fibrat khác, niacin liều cao (> 1 g/ngày), colchicin.

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 hoặc tiền sử gia đình mắc bệnh cơ di truyền, tiền sử bị bệnh cơ do sử dụng statin hoặc fibrat trước đó, tiền sử bệnh gan và/hoặc uống nhiều rượu, bệnh nhân cao tuổi (> 70 tuổi) có những yếu tố nguy cơ bị tiêu cơ vân, khả năng xảy ra tương tác thuốc và một số đối tượng bệnh nhân đặc biệt. Trong những trường hợp này nên cân nhắc lợi ích/nguy cơ và theo dõi bệnh nhân trên lâm sàng khi điều trị bằng statin. Nếu kết quả xét nghiệm CK > 5 lần giới hạn trên của mức bình thường, không nên bắt đầu điều trị bằng statin.

Trong quá trình điều trị bằng statin, bệnh nhân cần thông báo khi có các biểu hiện về cơ như đau cơ, cứng cơ, yếu cơ ... Khi có các biểu hiện này, bệnh nhân cần làm xét nghiệm CK để có các biện pháp can thiệp phù hợp.

Tác dụng trên gan

Cần thận trọng khi dùng thuốc với bệnh nhân uống nhiều rượu và/hoặc có tiền sử bệnh gan. Việc kiểm tra chức năng gan được khuyến cáo thực hiện trước và sau 3 tháng bắt đầu điều trị bằng rosuvastatin. Cần dùng thuốc hoặc giảm liều khi nồng độ transaminase trong máu tăng



gấp 3 lần giới hạn trên. Tần suất báo cáo các bệnh về gan nguy hiểm (chủ yếu là tăng transaminase gan) trên lâm sàng cao hơn với mức liều 40 mg.

Ở bệnh nhân tăng cholesterol máu thứ phát gây ra bởi suy giáp hoặc hội chứng thận hư, cần điều trị các bệnh này trước khi bắt đầu dùng rosuvastatin.

Chủng tộc

Các nghiên cứu dược động học cho thấy việc tăng nồng độ rosuvastatin trong máu ở người châu Á khi dùng thuốc so với các bệnh nhân da trắng.

Mang thai và cho con bú

Xơ vữa động mạch là một quá trình mạn tính và việc ngừng thuốc hạ lipid máu trong quá trình mang thai có ít ảnh hưởng đến kết quả điều trị lâu dài tăng cholesterol máu nguyên phát. Cholesterol và các chất tạo thành khác của sinh tổng hợp cholesterol là thành phần thiết yếu cho sự phát triển của thai nhi (bao gồm cả tổng hợp sterol và màng tế bào). Vì chất ức chế HMG-CoA reductase làm giảm khả năng tổng hợp cholesterol và khả năng tổng hợp các dẫn xuất có hoạt tính sinh học của cholesterol, nên nó có thể làm hại đến thai nhi đối với phụ nữ mang thai. Do đó, chất ức chế HMG-CoA reductase được chống chỉ định trong thời kỳ mang thai và cho con bú. ROSUVASTATIN CHỈ ĐƯỢC DÙNG CHO PHỤ NỮ TRONG THỜI KÌ SINH ĐỂ KHI BỆNH NHÂN CHƯA CÓ Ý ĐỊNH MANG THAI VÀ ĐÃ ĐƯỢC THÔNG BÁO VỀ RỦI RO CÓ THỂ GẶP PHẢI. Nếu bệnh nhân có thai trong thời kỳ dùng thuốc này, việc điều trị nên ngừng ngay lập tức và bệnh nhân phải được thông báo về các rủi ro có thể có đối với phôi thai.

Dung nạp lactose

Bệnh nhân có các vấn đề di truyền về dung nạp lactose, thiếu lactase Lapp hoặc kém hấp thu glucose – galactose không nên sử dụng thuốc này.

Các thuốc ức chế protease

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.

Bệnh phổi kẽ

Một số trường hợp mắc bệnh phổi kẽ đã được báo cáo khi dùng các statin, đặc biệt là sử dụng trong thời gian dài. Các dấu hiệu bao gồm: khó thở, suy giảm sức khỏe (mệt mỏi, giảm cân và sốt). Nếu nghi ngờ bệnh nhân có bệnh phổi kẽ, cần dùng dùng statin.

Đái tháo đường tụy

Một số bằng chứng cho thấy các statin có thể làm tăng đường huyết. Tuy nhiên tác dụng làm giảm nguy cơ trên mạch của các statin vượt trội hơn so với nguy cơ tăng đường huyết nên



không cần dùng sử dụng các statin. Bệnh nhân có nguy cơ (đường huyết lúc đói từ 5,6 đến 6,9 mmol/l, chỉ số khối lượng cơ thể (BMI) > 30 kg/m², tăng triglycerid, tăng huyết áp) cần được theo dõi cả trên lâm sàng và các chỉ số xét nghiệm theo các hướng dẫn điều trị.

Trẻ em

Đánh giá chiều cao, cân nặng, chỉ số khối lượng cơ thể (BMI) và các đặc điểm thứ phát của việc trưởng thành giới tính ở trẻ em từ 6 đến 17 tuổi dùng rosuvastatin bị hạn chế trong thời gian 2 năm. Sau 2 năm, không có ảnh hưởng trên chiều cao, cân nặng, chỉ số BMI hoặc trưởng thành giới tính được phát hiện.

8. Tương tác thuốc

Các thuốc ức chế protein vận chuyển

Rosuvastatin là cơ chất của một số protein vận chuyển bao gồm OATP1B1 và BCRP. Sử dụng đồng thời rosuvastatin với các thuốc ức chế các protein vận chuyển này có thể làm tăng nồng độ rosuvastatin trong máu và tăng nguy cơ các bệnh về cơ.

Ciclosporin

Sử dụng đồng thời rosuvastatin và ciclosporin, giá trị AUC của rosuvastatin cao trung bình gấp 7 lần so với những người không dùng kết hợp do đó chống chỉ định kết hợp 2 thuốc này với nhau. Sử dụng đồng thời không làm ảnh hưởng đến nồng độ của ciclosporin.

Thuốc ức chế protease

Tăng nồng độ rosuvastatin trong máu đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng đồng thời rosuvastatin với các thuốc ức chế protease kết hợp với ritonavir. 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.

Gemfibrozil và các thuốc hạ lipid khác

Tăng nguy cơ tổn thương cơ khi sử dụng rosuvastatin đồng thời với các thuốc sau: gemfibrozil, các thuốc hạ cholesterol máu nhóm fibrat khác.

Ezetimibe

Sử dụng đồng thời rosuvastatin 10 mg và ezetimibe 10 mg làm tăng AUC rosuvastatin 1,2 lần ở những bệnh nhân tăng cholesterol máu.

Antacid

Sử dụng đồng thời rosuvastatin với antacid dạng hỗn dịch có chứa nhôm và magesi hydroxyd làm giảm nồng độ rosuvastatin trong máu khoảng 50%. Nên dùng antacid 2 giờ sau khi dùng rosuvastatin.

Erythromycin



Handwritten signature or initials in blue ink.

Sử dụng đồng thời 2 thuốc làm giảm 20% AUC và 30% Cmax của rosuvastatin. Tương tác này có thể do erythromycin làm tăng nhu động ruột.

Tương tác khác

Tăng nguy cơ tổn thương cơ khi sử dụng rosuvastatin đồng thời với các thuốc niacin liều cao (> 1 g/ngày), colchicin.

Rosuvastatin tương tác với rượu, chất trung hòa acid trong dạ dày, thuốc tránh thai, itraconazol, enzym (cholestin, thực phẩm bổ sung), warfarin.

Các tương tác cần hiệu chỉnh liều

Khi cần thiết phải hiệu chỉnh liều, liều khởi điểm của rosuvastatin là 5 mg 1 lần/ngày nếu có khả năng tăng AUC khoảng 2 lần hoặc cao hơn. Liều cực đại trong 1 ngày của rosuvastatin cần được điều chỉnh để lượng rosuvastatin vào cơ thể không quá liều 40 mg dùng 1 lần/ngày khi không dùng cùng thuốc khác, ví dụ 20 mg rosuvastatin với gemfibrozil (tăng gấp 1,9 lần), và 10 mg rosuvastatin kết hợp với ritonavir/atazanavir (tăng gấp 3,1 lần).

Bảng 1 Ảnh hưởng của các thuốc dùng đồng thời lên lượng rosuvastatin (AUC; theo thứ tự giảm dần mức độ) từ các thử nghiệm lâm sàng được công bố

Chế độ liều thuốc dùng cùng	Chế độ liều rosuvastatin	Thay đổi AUC rosuvastatin*
Ciclosporin 75 mg 2 lần/ngày to 200 mg 2 lần/ngày, 6 tháng	10 mg 1 lần/ngày, 10 ngày	7,1 lần ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1 lần/ngày, 8 ngày	10 mg, đơn liều	3,1 lần ↑
Simeprevir 150 mg 1 lần/ngày, 7 ngày	10 mg, đơn liều	2,8 lần ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg 2 lần/ngày, 17 ngày	20 mg 1 lần/ngày, 7 ngày	2,1 lần ↑
Clopidogrel 300 mg ban đầu, sau đó là 75 mg tại 24 giờ	20 mg, đơn liều	2 lần ↑
Gemfibrozil 600 mg 2 lần/ngày, 7 ngày	80 mg, đơn liều	1,9 lần ↑
Eltrombopag 75 mg 1 lần/ngày, 5 ngày	10 mg, đơn liều	1,6 lần ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg 2 lần/ngày, 7 ngày	10 mg 1 lần/ngày, 7 ngày	1,5 lần ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg 2	10 mg, đơn liều	1,4 lần ↑



Handwritten signature

lần/ngày, 11 ngày		
Dronedarone 400 mg 2 lần/ngày	Không có dữ liệu	1,4 lần ↑
Itraconazole 200 mg 1 lần/ngày, 5 ngày	10 mg, đơn liều	**1,4 lần ↑
Ezetimibe 10 mg 1 lần/ngày, 14 ngày	10 mg, 1 lần/ngày, 14 ngày	**1,2 lần ↑
Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg 2 lần/ngày, 8 ngày	10 mg, đơn liều	↔
Aleglitazar 0.3 mg, 7 ngày	40 mg, 7 ngày	↔
Silymarin 140 mg 3 lần/ngày, 5 ngày	10 mg, đơn liều	↔
Fenofibrate 67 mg 3 lần/ngày, 7 ngày	10 mg, 7 ngày	↔
Rifampin 450 mg 1 lần/ngày, 7 ngày	20 mg, đơn liều	↔
Ketoconazole 200 mg 2 lần/ngày, 7 ngày	80 mg, đơn liều	↔
Fluconazole 200 mg 1 lần/ngày, 11 ngày	80 mg, đơn liều	↔
Erythromycin 500 mg 4 lần/ngày, 7 ngày	80 mg, đơn liều	20% ↓
Baicalin 50 mg 3 lần/ngày, 14 ngày	20 mg, đơn liều	47% ↓

*Dữ liệu thể hiện số lần (x lần) thay đổi tương ứng với tỷ lệ giữa khi dùng kết hợp và đơn độc rosuvastatin. Dữ liệu ở dạng % thể hiện % khác biệt so với khi dùng đơn độc rosuvastatin.
Các ký hiệu: tăng “↑”, không thay đổi “↔”, giảm “↓”.

**Một số nghiên cứu tương tác đã được thực hiện ở các chế độ liều rosuvastatin khác nhau, trong bảng trình bày tỷ số có ý nghĩa nhất.

Ảnh hưởng của rosuvastatin lên thuốc dùng cùng

Thuốc kháng vitamin K

Giống như các thuốc ức chế HMG-CoA reductase khác, khi bắt đầu điều trị hoặc hiệu chỉnh tăng liều rosuvastatin ở các bệnh nhân dùng đồng thời các thuốc kháng vitamin K (như wafarin hoặc các thuốc chống đông coumarin khác) có thể làm tăng tỷ số bình thường hóa quốc tế (INR). Dùng hoặc giảm liều rosuvastatin có thể làm giảm INR. Trong những trường hợp này cần áp dụng biện pháp kiểm soát INR thích hợp.

Thuốc tránh thai đường uống/liều pháp thay thế hormon

Sử dụng đồng thời rosuvastatin và thuốc tránh thai đường uống làm tăng AUC ethinyl estradiol và norgestrel lần lượt là 26 và 34%. Việc tăng nồng độ các chất này trong máu cần phải được xem xét khi lựa chọn liều thuốc tránh thai đường uống. Không có đầy đủ dữ liệu



Handwritten signature or initials in blue ink.

được động học ở những bệnh nhân sử dụng đồng thời rosuvastatin và liệu pháp thay thế hormone và do đó không thể loại trừ ảnh hưởng tương tự của rosuvastatin. Tuy nhiên, việc kết hợp rosuvastatin và liệu pháp thay thế hormone đã được sử dụng rộng rãi ở các phụ nữ tham gia các thử nghiệm lâm sàng và đã được dung nạp tốt.

Digoxin

Dựa trên các nghiên cứu tương tác thuốc, không có tương tác có ý nghĩa lâm sàng giữa digoxin và rosuvastatin.

Acid fusidic

Các nghiên cứu tương tác giữa rosuvastatin và acid fusidic chưa được tiến hành. Giống như các statin khác, các tác dụng liên quan đến cơ, bao gồm tiêu cơ vân, đã được báo cáo trên các báo cáo hậu mãi với rosuvastatin và acid fusidic khi dùng đồng thời.

Do đó, sử dụng đồng thời acid fusidic và rosuvastatin không được khuyến cáo. Nếu có thể, nên tạm dừng dùng rosuvastatin. Nếu bắt buộc phải dùng đồng thời, cần phải theo dõi chặt chẽ bệnh nhân.

Trẻ em

Nghiên cứu tương tác thuốc mới chỉ được tiến hành trên người trưởng thành. Mức độ ảnh hưởng của các tương tác thuốc trên ở trẻ em chưa được biết rõ.

Thông báo cho bác sĩ về tất cả các loại thuốc đang dùng, kể cả thuốc không kê đơn, bổ sung dinh dưỡng hay các sản phẩm thảo dược. Cũng nên thông báo cho bác sĩ khi đang sử dụng các loại đồ uống chứa caffein hay cồn, hút thuốc lá hay các loại thuốc cấm. Những điều này có thể ảnh hưởng đến quá trình điều trị. Kiểm tra trước khi dùng hay bắt đầu bất kỳ một loại thuốc nào.

9. Tác dụng không mong muốn

Rosuvastatin nói chung được dung nạp tốt. Những phản ứng phụ thường nhẹ và thoáng qua. Trong các nghiên cứu lâm sàng của 10.275 bệnh nhân, có 3,7 % phải ngừng dùng thuốc do tác dụng phụ. Khi sử dụng rosuvastatin có thể bị đau cơ, táo bón, suy nhược, đau bụng, và buồn nôn, suy giảm nhận thức (như mất trí nhớ, lú lẫn...), tăng đường huyết, tăng HbA1c.

Các tác dụng không mong muốn sau đây được liệt kê theo tần suất và hệ cơ quan.

Tần suất các tác dụng không mong muốn đượ xếp hạng theo tiêu chí sau: Thường gặp ($\geq 1/100$ đến $<1/10$), ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $<1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10\ 000$ đến $<1/1000$), rất hiếm gặp ($<10\ 000$); chưa biết (không thể xác định được từ các dữ liệu nghiên cứu).



Bảng 2. Tác dụng không mong muốn dựa trên các nghiên cứu lâm sàng và báo cáo hậu mãi

Hệ cơ quan	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp	Chưa biết
Rối loạn máu và hệ bạch huyết			Giảm tiểu cầu		
Rối loạn hệ miễn dịch			Các 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 Chóng mặt			Bệnh đa dây thần kinh Mất trí nhớ	Bệnh thần kinh ngoại biên Rối loạn giấc ngủ (bao gồm mất ngủ và ác mộng)
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất					Ho Khó thở
Rối loạn tiêu hóa	Táo bón Buồn nôn Đau bụng		Viêm tụy		Tiêu chảy
Rối loạn gan mật			Tăng transaminase gan	Vàng da Viêm gan	
Rối loạn da và dưới da		Ngứa Ban đỏ Mề đay			Hội chứng Stevens-Johnson
Rối loạn cơ xương và mô liên	Đau cơ		Bệnh cơ (bao gồm viêm cơ)	Đau khớp	Các rối loạn gân đôi khi



MAS

<i>kết</i>			Tiêu cơ vân		biến chứng do bệnh cơ hoại tử qua trung gian miễn dịch
<i>Các rối loạn thận và tiết niệu</i>				Tiểu ra máu	
<i>Rối loạn cơ quan sinh sản và tuyến vú</i>				Ngực to ở nam giới	
<i>Các rối loạn toàn thân và tại vị trí tiêm</i>	Suy nhược				Phù
¹ Tần suất phụ thuộc vào việc có hay không có các yếu tố nguy cơ (đường huyết khi đói $\geq 5,6$ mmol/L, BMI >30 kg/m ² , tăng triglycerid, tiền sử tăng huyết áp).					

Giống như các thuốc ức chế HMG-CoA reductase khác, tần suất các tác dụng không mong muốn phụ thuộc vào liều dùng.

Tác dụng không mong muốn trên thận

Protein niệu, phát hiện bởi que thử và hầu hết có nguồn gốc từ ống thận, đã được báo cáo ở các bệnh nhân dùng rosuvastatin. Protein trong nước tiểu thay đổi từ âm tính hoặc vết sang ++ hoặc nhiều hơn đã được báo cáo ở <1% bệnh nhân tại một số thời điểm trong quá trình dùng 10 và 20 mg rosuvastatin, và khoảng 3% bệnh nhân dùng liều 40 mg. Một số ít bệnh nhân tăng từ âm tính hoặc vết đến + khi dùng liều 20 mg. Trong hầu hết các trường hợp, protein niệu giảm hoặc biến mất khi được điều trị. Các dữ liệu từ các nghiên cứu lâm sàng và báo cáo hậu mãi cho đến nay không xác định được mối liên hệ nguyên nhân giữa protein niệu và bệnh thận cấp hoặc tiến triển.

Ảnh hưởng lên cơ xương

Tác dụng không mong muốn trên cơ xương như đau cơ, bệnh cơ (bao gồm viêm cơ) và, hiếm khi, tiêu cơ vân có hoặc không có suy thận cấp đã được báo cáo ở các bệnh nhân dùng rosuvastatin với tất cả mức liều và đặc biệt ở mức liều trên 20 mg.



Handwritten signature/initials

Tăng nồng độ creatine kinase phụ thuộc liều đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng rosuvastatin; hầu hết các trường hợp đều nhẹ, không có triệu chứng và thoáng qua. Nếu nồng độ creatine kinase tăng nhanh (trên 5 lần ngưỡng trên giới hạn bình thường), cần dừng sử dụng thuốc.

Ảnh hưởng trên gan

Giống như các chất ức chế HMG-CoA reductase khác, tăng transaminase phụ thuộc liều đã được báo cáo ở một số ít bệnh nhân dùng rosuvastatin; hầu hết các trường hợp đều nhẹ, không có triệu chứng và thoáng qua.

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

Rối loạn chức năng tình dục

Bệnh phổi kẽ, đặc biệt là khi sử dụng thuốc trong thời gian dài.

Tần suất báo cáo tiêu cơ vân, ảnh hưởng nghiêm trọng trên thận và gan (chủ yếu là tăng transaminase gan) cao hơn ở mức liều 40 mg.

Trẻ em

Tăng creatine kinase > 10 lần ngưỡng trên giới hạn bình thường và các triệu chứng ở ca sau khi tập luyện hoặc tăng hoạt động thể lực được báo cáo với tần suất lớn hơn so với người trưởng thành trong một nghiên cứu lâm sàng kéo dài 52 tuần trên trẻ em và thiếu niên. Đối với tác dụng không mong muốn khác, dữ liệu thu được ở trẻ em và thiếu niên tương tự như ở người trưởng thành.

10. Quá liều và cách xử trí

Không có biện pháp điều trị đặc hiệu khi quá liều rosuvastatin. Trong trường hợp quá liều, bệnh nhân cần được điều trị triệu chứng và tiến hành các biện pháp hỗ trợ nếu cần và nên theo dõi chức năng gan và CK. Thẩm phân lọc máu không làm tăng một cách đáng kể độ thanh thải của rosuvastatin.

11. Các dấu hiệu cần lưu ý và khuyến cáo

- Sử dụng cho người lái xe và vận hành máy móc:

Các nghiên cứu về ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc chưa được tiến hành. Tuy nhiên, theo tác dụng dược lý, thuốc ít ảnh hưởng đến khả năng này. Cần thận trọng khi lái xe và vận hành máy móc trong thời gian dùng thuốc do có thể bị chóng mặt.

- Sử dụng cho phụ nữ mang thai và cho con bú:

+ *Thời kỳ mang thai:*

Không dùng cho phụ nữ mang thai.

+ *Thời kỳ cho con bú:*

Không dùng cho phụ nữ đang cho con bú.



12. Điều kiện bảo quản, hạn dùng

Điều kiện bảo quản: Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C.

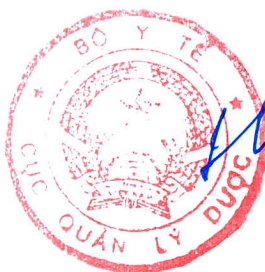
Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

13. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất

Zim Laboratories Ltd

B-21, 22, M.I.D.C Area, Kalmeshwar, Nagpur 441501 Maharashtra State, Ấn Độ.

14. Ngày xem xét sửa đổi, cập nhật lại nội dung hướng dẫn sử dụng thuốc.



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG

Phạm Thị Vân Hạnh

UTAS