

## AVITOP

Rx - Thuốc dùng theo đơn bác sỹ.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin chi tiết xin hỏi ý kiến bác sỹ.



### Thành phần

#### AVITOP 5

Mỗi viên nén bao phim màu trắng chứa: Hoạt chất: Rosuvastatin 40mg (Dưới dạng Rosuvastatin Calcium)

Tá dược: Colloidal Anhydrous silica, Crosscarmellose Sodium, Magnesium Stearate, Microcrystalline Cellulose, Lactose Anhydrous, Opadry white 85G28725, Carnauba wax.

#### AVITOP 10

Mỗi viên nén bao phim màu hồng chứa: Hoạt chất: Rosuvastatin 40mg (Dưới dạng Rosuvastatin Calcium)

Tá dược: Colloidal Anhydrous silica, Crosscarmellose Sodium, Magnesium Stearate, Microcrystalline Cellulose, Lactose Anhydrous, Opadry Light Pink 85G54159, Carnauba wax.

#### AVITOP 20

Mỗi viên nén bao phim màu vàng cam chứa: Hoạt chất: Rosuvastatin 40mg (Dưới dạng Rosuvastatin Calcium)

Tá dược: Colloidal Anhydrous silica, Crosscarmellose Sodium, Magnesium Stearate, Microcrystalline Cellulose, Lactose Anhydrous, Opadry Orange 85G53561, Carnauba wax.

#### AVITOP 40

Mỗi viên nén bao phim màu tím chứa: Hoạt chất: Rosuvastatin 40mg (Dưới dạng Rosuvastatin Calcium)

Tá dược: Colloidal Anhydrous silica, Crosscarmellose Sodium, Magnesium Stearate, Microcrystalline Cellulose, Lactose Anhydrous, Opadry purple 21S60005, Carnauba wax.

**Tên hóa học:** bis [(E)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6 isopropyl-2-[methyl(methyl-sulfonyl) amino] pyrimidin-5-yl](3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-enoic acid]

**Nhóm dược lý:** Thuốc chống rối loạn lipid – máu

### Dược lực học

Rosuvastatin là một chất ức chế chọn lọc và có cạnh tranh HMG - CoA - reductase là enzym xúc tác cho chuyển 3-OH-3-methyl-glutaryl coenzym A sang mevalonat là tiền chất của cholesterol, nghiên cứu in vitro trên động vật và nghiên cứu in vitro trên tế bào nuôi cấy của động vật và người cho thấy rovuastatin gắn mạnh và có tác dụng chọn lọc ở gan, là mô đích cho sự giảm cholesterol. Nghiên cứu cả in vitro và in vivo cho thấy rovuastatin chống rối loạn lipid – máu theo 2 con đường. Thứ nhất, làm tăng số lượng các thụ thể LDL - C ở gan ở bề mặt tế bào để làm tăng thu thập và dị hóa LDL. Thứ hai, rovuastatin ức chế sự tổng hợp VLDL ở gan, làm giảm số lượng tổng cộng các tiểu thể VLDL và LDL.

### Dược động học

Hấp thu: Nghiên cứu dược lý lâm sàng trên người, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt 3-5 giờ sau khi uống thuốc. Cả nồng độ đỉnh ( $C_{max}$ ) và diện tích dưới đường cong (AUC) đều tăng với tỷ lệ gần giống như khi tăng lên. Sinh khả dụng tuyệt đối khoảng 20%.

Uống rovuastatin cùng thức ăn làm giảm tốc độ hấp thụ thuốc khoảng 20% qua đánh giá  $C_{max}$  nhưng không có ảnh hưởng đến mức hấp thụ qua đánh giá AUC. Nồng độ rovuastatin trong huyết tương không khác nhau khi uống sáng hoặc chiều. Sự giảm LDL - C rõ rệt khi dùng rovuastatin lúc đói hoặc lúc no, không kể thời gian dùng thuốc trong ngày.

Phân bố: Thể tích phân bố (Vd) trung bình lúc ổn định của rovuastatin là khoảng 134 lít. Rosuvastatin gắn 88% vào protein - huyết tương, chủ yếu là gắn vào albumin. Sự gắn này có hồi phục và không phụ thuộc vào nồng độ thuốc trong huyết tương.

Chuyển hóa: Rosuvastatin chuyển hóa yếu, khoảng 10% chất thuốc đánh dấu được tìm thấy là chất chuyển hóa. Chất chuyển hóa chính là N-desmethyl rovuastatin qua xúc tác của CYP 2C9, và nghiên cứu in vitro đã chứng minh là N-desmethyl rovuastatin chỉ có 1/6 - 1/2 tác dụng ức chế HMG - CoA - reductase của chất mẹ rovuastatin. Nói chung > 90% hoạt tính ức chế HMG - CoA - reductase là nhờ chất mẹ rovuastatin.

Đào thải: Sau khi uống, rovuastatin và các chất chuyển hóa được thải chủ yếu qua phân (90%). Thời gian bán thải (T/2) khoảng 19 giờ.

Sau khi tiêm tĩnh mạch, khoảng 28% độ thanh lọc của toàn cơ thể là qua thận và 72% qua gan.

### Chỉ định

- Bổ sung cho chế độ dinh dưỡng để làm giảm cholesterol toàn phần, LDL - C, ApoB, nonHDL - C, triglycerid và làm tăng HDL - C ở bệnh nhân có tăng cholesterol - máu nguyên phát (dị hợp tử có và không có tính gia đình) và rối loạn lipid - máu dạng hỗn hợp (Fredrickson nhóm II a và II b).
- Bổ sung cho chế độ dinh dưỡng để điều trị bệnh nhân có tăng hàm lượng triglycerid (Fredrickson nhóm IV).
- Làm giảm cholesterol toàn phần, LDL - C và ApoB ở người tăng cholesterol - máu đồng hợp tử có tính gia đình, để hỗ trợ cho các cách điều trị giảm lipid - máu khác (ví dụ lọc LDL - C) hoặc khi các phương pháp này không có hiệu lực.





### Chống chỉ định

Người quá mẫn cảm với các thành phần của chế phẩm.

Phụ nữ có thai, phụ nữ cho con bú

Không dùng rosuvastatin ở người có bệnh gan tiến triển hoặc khi có tăng dai dẳng transaminase trong huyết thanh (mức không cắt nghĩa được).

### Liều lượng và cách dùng

Khuyến cáo bắt đầu điều trị với liều thấp nhất mà thuốc có tác dụng, sau đó, nếu cần thiết, có thể điều chỉnh liều theo nhu cầu và đáp ứng của từng người bệnh bằng cách tăng liều từng đợt cách nhau không dưới 04 tuần và phải theo dõi các phản ứng có hại của thuốc, đặc biệt là các phản ứng có hại đối với hệ cơ.

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 phụ 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 40mg 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 sĩ chuyên khoa khi bắt đầu dùng liều 40 mg.

### Liều dùng ở người suy thận:

\* Độ thanh thải creatinin 30-60 ml/phút: liều khởi đầu 5 mg/ngày, tối đa 20 mg/một lần/ngày.

\* Độ thanh thải creatinin dưới 30 ml/phút: chống chỉ định hoặc liều tối đa 10 mg/một lần/ngày.

### Cảnh báo/thận trọng

Cần cân nhắc khi dùng thuốc thuộc nhóm statin đối với bệnh nhân có những yếu tố nguy cơ dẫn đến tổn thương cơ. Thuốc thuộc nhóm statin có nguy cơ gây ra các phản ứng có hại đối với hệ cơ như teo cơ, viêm cơ, đặc biệt đối với các bệnh nhân có yếu tố nguy cơ như bệnh nhân trên 65 tuổi, bệnh nhân bị bệnh thiếu năng tuyến giáp không được kiểm soát, bệnh nhân bị bệnh thận. Cần theo dõi chặt chẽ các phản ứng có hại trong quá trình dùng thuốc.

Bệnh nhân cần báo cáo 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.

### Enzym gan:

Thuốc ức chế HMG - CoA - reductase cũng như mọi thuốc làm hạ lipid - máu, đều có thể gây bất thường về hóa sinh của chức năng gan. Tỷ lệ tăng dai dẳng (gấp 3 lần giới hạn trên của mức bình thường đo ở >2 lần liên tiếp, về transaminase - huyết thanh khi dùng 5-10-20-40mg/ngày rosuvastatin sẽ gặp theo thứ tự là ở 0,4 - 0 - 0 - 0,1% số bệnh nhân. Trong hầu hết các trường hợp, sự tăng enzyme này là thoáng qua, sẽ giảm đi hoặc hết hẳn khi tiếp tục điều trị hoặc khi tạm ngừng thuốc vài ngày. Có gặp 2 trường hợp vàng da, nhưng chưa xác định được mối liên quan với rosuvastatin, vàng da sẽ hết sau khi ngừng thuốc. Không gặp suy gan hoặc bệnh gan không phục hồi trong các thử nghiệm trên. Cần làm test chức năng gan trước khi dùng thuốc và 12 tuần sau khi bắt đầu dùng thuốc và mỗi khi có tăng liều và sau đó là kiểm tra định kỳ (ví dụ, từng 6 tháng). Thay đổi chức năng gan thường gặp trong 3 tháng đầu điều trị bằng rosuvastatin. Với người có tăng hàm lượng transaminase thì cần theo dõi cho đến khi trở lại bình thường. Nếu có tăng ALT hoặc AST quá 3 lần mức tối đa của giới hạn bình thường, thì phải giảm liều hoặc ngừng thuốc.

### Bệnh cơ/tiêu cơ vân:

Một số hiếm trường hợp tiêu cơ vân khi suy thận cấp thứ phát do myoglobin niệu có gặp với rosuvastatin và với các statin khác.

### Thận trọng

Trước khi khởi đầu dùng rosuvastatin, nên kiểm soát sự tăng cholesterol máu bằng chế độ dinh dưỡng thích hợp và tập luyện thể lực, giảm thể trọng ở người béo phì và điều trị các bệnh cơ bản.

Dùng 20 mg rosuvastatin cho người suy thận nghiêm trọng ( $CL_{cr} < 30$  ml/phút/1,73m<sup>2</sup>) sẽ làm tăng gấp 3 lần nồng độ rosuvastatin trong huyết tương so với ở người tình nguyện khỏe mạnh.

### Phụ nữ có thai và cho con bú

Không dùng thuốc cho 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.

### Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Các nghiên cứu để xác định ảnh hưởng của rosuvastatin trên khả năng lái xe và vận hành máy móc chưa được thực hiện.

Tuy nhiên, 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

**Gemfibrozil:** Giống như các chất ức chế men HMG – CoA reductase khác, dùng đồng thời Rosuvastatin và Gemfibrozil làm tăng gấp 2 các chỉ số Cmax và AUC của rosuvastatin. Không nên dùng kết hợp 2 thuốc trên. Trong trường hợp phải dùng kết hợp Rosuvastatin và Gemfibrozil, liều dùng của Rosuvastatin không được vượt quá 10 mg/một lần/ngày.

#### Chất ức chế protease

Dùng đồng thời rosuvastatin với các thuốc ức chế protease dưới dạng kết hợp với ritonavir ảnh hưởng khác nhau đến tác dụng của rosuvastatin. Chất ức chế protease kết hợp với lopinavir/ ritonavir và atazanavir/ritonavir làm tăng chỉ số AUC (diện tích dưới đường cong) gấp 3 lần. Trong trường hợp dùng kết hợp, liều rosuvastatin không được vượt quá 10 mg/ngày. Dạng kết hợp tipranavir/ ritonavir hoặc fosamprenavir/ ritonavir ảnh hưởng không đáng kể hoặc không gây ảnh hưởng đến rosuvastatin.

Nên thận trọng khi dùng rosuvastatin với chất ức chế protease dưới dạng kết hợp với Ritonavir.

**CYP 3A<sub>4</sub>:** Các dữ liệu in vitro và in vivo cho thấy độ thanh lọc của rosuvastatin không phụ thuộc vào CYP 3A<sub>4</sub> ở mức dùng trong lâm sàng, điều này được khẳng định trong các nghiên cứu với các chất ức chế CYP 3A<sub>4</sub> quen biết (ketoconazole, erythromycin, itraconazole)

#### Ketoconazole

Phối hợp ketoconazole (mỗi lần 200 mg, ngày 2 lần, dùng trong 7 ngày) với rosuvastatin (80mg) không làm tăng nồng độ rosuvastatin trong huyết tương.

#### Erythromycin

Phối hợp erythromycin (mỗi lần 500 mg, ngày 4 lần, dùng trong 7 ngày) với rosuvastatin làm giảm 20% AUC và 31% Cmax của Erythromycin nhưng những sự giảm này không có ý nghĩa lâm sàng.

Itraconazole: itraconazole (mỗi lần 200mg, ngày 1 lần, dùng trong 5 ngày) làm tăng 39% và 28% AUC của rosuvastatin với liều tương ứng là 10mg và 80 mg, nhưng sự tăng này không có ý nghĩa lâm sàng.

#### Fluconazole

Phối hợp fluconazole (mỗi ngày 1 lần 200mg dùng 11 ngày) với rosuvastatin (80 mg) làm tăng 14% AUC của rosuvastatin, nhưng không có ý nghĩa lâm sàng.

#### Cyclosporine

Chống chỉ định dùng rosuvastatin liều cao (40mg/ngày) cùng với cyclosporine.

Phối hợp cyclosporine với rosuvastatin làm thay đổi rõ rệt nồng độ cyclosporine trong huyết tương. Tuy nhiên, Cmax của rosuvastatin tăng 11 lần và AUC tăng 7 lần so với dữ liệu đã gặp ở người khỏe mạnh. Những sự tăng này là có ý nghĩa lâm sàng.

### Độc tính gây ung thư, biến dị và ảnh hưởng đến khả năng sinh sản

Nghiên cứu 104 tuần độc tính gây ung thư cho chuột cống với liều uống 2-20-60-80mg/kg/ngày thấy tỷ lệ các polyp đệm ở tử cung tăng rõ rệt ở chuột cái dùng liều 80mg/kg/ngày, gấp 20 lần liều ở người 40mg/ngày, dựa vào AUC. Với liều thấp hơn, không gặp tăng tỷ lệ polyp.

Nghiên cứu 107 tuần độc tính gây ung thư cho chuột nhắt với liều uống 10-60-200mg/kg/ngày, thấy có tăng u tuyến tế bào gan/ ung thư biểu mô ứng với liều 200mg/kg/ngày, gấp 20 lần liều ở người 40mg/ngày, dựa vào AUC. Với liều thấp hơn trên chuột nhắt, không thấy tăng tần số u ở tế bào gan.

Rosuvastatin không gây biến dị hoặc mảnh vụn có hoặc không có kèm hoạt hóa chuyển hóa qua test Ames với salmonella typhimurium và E.coli, qua thử nghiệm u lymphô bào ở chuột nhắt trắng và test làm sai lệch thể nhiễm sắc ở tế bào chuột đồng Trung quốc. Rosuvastatin có tác dụng âm tính với test in vivo nhân nhô ở chuột nhắt.

Nghiên cứu về sự sinh sản trên chuột cống với liều uống 5-15-50 mg/kg/ngày, chuột đực dùng 9 tuần trước và trong kỳ giao phối, chuột cái dùng 2 tuần trước khi giao phối và trong thời kỳ giao phối cho đến khi có chửa ngày 7. Với liều 50 mg/kg/ngày (gấp 10 lần liều dùng cho người 40mg/ngày dựa vào so sánh AUC), đã không thấy có tác dụng có hại trên sự sinh sản. Trên tinh hoàn cho uống rosuvastatin 30mg/kg/ngày trong 1 tháng, có gặp các tế bào tinh trùng không lồ. Các tế bào tinh trùng không lồ cũng gặp ở khi sau khi dùng 6 tháng liên với liều rosuvastatin 30mg/kg/ngày kèm theo tạo hóc ở biểu mô ống dẫn tinh. Dựa vào so sánh AUC, thì chó dùng gấp 20 lần và khi dùng gấp 10 lần liều ở người với 40mg/ngày. Nhưng kết quả này cũng gặp với các thuốc khác của nhóm statin.

### Trẻ em

Nghiên cứu dược động học trên 18 bệnh nhân (9 nam, 6 nữ) tuổi 10 – 17 dị hợp tử F/7 uống liều một lần và nhiều lần rosuvastatin, Cmax và AUC của thuốc ở người trẻ tương đương với các giá trị gặp ở người lớn tuổi cùng liều lượng.

### Người cao tuổi

Không có khác biệt về nồng độ trong huyết tương của rosuvastatin giữa người trẻ và người cao tuổi (>65 tuổi).

### Tác dụng không mong muốn

Tác dụng không mong muốn có thể gặp nhiều hơn ở người Châu Á.

Nói chung rosuvastatin dung nạp tốt. Phản ứng có hại thường nhẹ và tạm thời. Tần xuất xảy ra các phản ứng không mong muốn có khuynh hướng phụ thuộc liều dùng.

Nghiên cứu lâm sàng trên 10.275 bệnh nhân, có 3,7% phải ngưng thuốc do phản ứng liên quan tới rosuvastatin những hiện tượng có hại hay gặp do rosuvastatin là đau cơ, táo bón, mệt mỏi, đau bụng, buồn nôn.

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



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

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

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

*Rối loạn hệ cơ xương, mô liên kết và xương:* Thường gặp đau cơ; Hiếm gặp: bệnh cơ, tiêu cơ vân.

*Các rối loạn tổng quát:* Thường gặp suy nhược

*Tác động trên thận:* Protein niệu có nguồn gốc từ ống thận đã được ghi nhận trên một số bệnh nhân dùng liều 20mg và 40 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 hay bệnh thận tiến triển.

*Tác động trên hệ cơ xương:* Đau cơ và bệnh cơ không có biến chứng, rất hiếm trường hợp tiêu cơ vân mà có liên quan đến tổn thương chức năng thận.

*Tăng nồng độ CK theo liều dùng:* được quan sát thấy trên một số ít bệnh nhân dùng rovuastatin. Phần lớn các trường hợp là nhẹ, không có triệu chứng và thoáng qua. Nếu nồng độ CK tăng (> 5ULN), việc điều trị nên được ngừng tạm thời.

*Tác động trên gan:* Tăng transaminase theo liều đã được ghi nhận, phần lớn các trường hợp đều nhẹ, không có triệu chứng và thoáng qua.

\* Thông báo cho bác sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc.

#### **Quá liều**

Không có cách điều trị đặc hiệu cho quá liều. Khi gặp quá liều cần điều trị triệu chứng và có biện pháp hỗ trợ. Thăm tách lọc máu không làm tăng rõ rệt độ thanh lọc của rovuastatin.

**Bảo quản:** Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C. Tránh ánh sáng. ĐỂ NGOÀI TẦM TAY TRẺ EM.

**Trình bày:** Hộp 10 viên (1 vỉ x 10 viên).

**Hạn dùng:** 24 tháng, kể từ ngày sản xuất. Không dùng thuốc quá hạn sử dụng.

**Nhà sản xuất:** Ferozsans Laboratories Limited; Địa chỉ: Ferozsans Amangarh, Nowshera (NWFP), Pakistan.

Tel: +92-51-5562155 Fax: +92-51-2275089



TU. CỤC TRƯỞNG  
P. TRƯỞNG PHÒNG  
*Nguyễn Huy Hùng*

