HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

^{Rx}AGITRIN® 5

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Để xa tầm tay trẻ em
Thành phần công thức cho 1 viên:

Thành phần hoạt chất:
Mỗi viên Agitrin 5 chứa 5 mg Rosuvastatin (Dưới dạng Rosuvastatin calci 5,2 mg)
Thành phần tá dược: Lactose monohydrat, Dicalci phosphat khan, Microcrystallin cellulose 101, Crospovidon, Magnesi stearat, Hydroxypropyl methylcellulose 606, Polyethylen glycol 6000, Polysorbat 80, Talc, Titan dioxid, Oxid sắt vàng.

Dạng bào chế: Viên nén tròn, bao phim màu vàng, hai mặt trơn, đường kính 6 mm.

Chỉ định:

Điều trị tăng cholesterol máu

Bệnh nhân người lớn, thanh thiếu niên và trẻ em từ 6 tuổi trở lên có tăng cholesterol máu nguyên phát (loại IIa kể cả tăng cholesterol máu di truyền gia đình kiểu dị hợp tử) hoặc rối loạn lipid máu hỗn hợp (loại IIb): Điều trị bằng rosuvastatin như 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).

Bệnh nhân người lớn, thanh thiếu niên và trẻ em từ 6 tuổi trở lên có tăng cholesterol máu di truyền gia đình kiểu đồng hợp tử: Điều trị bằng rosuvastatin như một liệu pháp hỗ trợ cho chế độ ăn kiêng và các liệu pháp làm giảm lipid khác (ví dụ ly trích LDL máu) hoặc khi các liệu pháp này không thích hợp.

Phòng ngừa biến cố tim mạch

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

Cách dùng, liều dùng:

Cách dùng:

Trước khi bắt đầu điều trị, bệnh nhân phải theo chế độ ăn kiêng giảm cholesterol chuẩn và tiếp tục duy trì chế độ này trong suốt thời gian điều trị. Liều dùng nên được cá nhân hóa ở từng bệnh nhân tùy vào mục tiêu điều trị và sự đáp ứng của bệnh nhân, theo các hướng dẫn hiện hành.
Rosuvastatin có thể dùng bất cứ lúc nào trong ngày, trong hoặc xa bữa ăn.

Liều dùng:

Điều trị tăng cholesterol máu: Liều khởi đầu khuyên dùng 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 xem xét 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. Hiệu chỉnh liều ở liều kế tiếp có thể thực hiện sau 4 tuần nếu cần thiết. Vì tần suất tác dụng không mong muốn tăng khi dùng liều 40 mg so với các liều thấp hơn, việc điều chỉnh liều cuối cùng đến liều tối đa 30 mg hoặc 40 mg chỉ nên được xem xét cho các bệnh nhân tăng cholesterol máu nặng có nguy cơ về bệnh tim mạch cao (đặc biệt là các bệnh nhân tăng cholesterol máu có tính 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 các bác sỹ chuyên khoa khi bắt đầu dùng liều 30 mg hoặc 40 mg.

Phòng ngừa biến cố tim mạch: Trong nghiên cứu giảm nguy cơ biến cố tim mạch, liều sử dụng là 20 mg mỗi ngày.

Trẻ em và thanh thiếu niên: Sử dụng cho trẻ em chỉ nên được thực hiện bởi các nhà chuyên môn.

Tăng cholesterol máu gia đình kiểu dị hợp tử trên bệnh nhi (từ 6 đến 17 tuổi):

Liều khởi đầu là 5 mg mỗi ngày.

- *Bệnh nhi từ 6 đến 9 tuổi:* Liều thông thường là 5 - 10 mg 1 lần/ngày. Tính an toàn và hiệu quả của liều lớn hơn 10 mg chưa được nghiên cứu.
- *Bệnh nhi từ 10 đến 17 tuổi:* Liều thông thường là 5 - 20 mg 1 lần/ngày. Tính an toàn và hiệu quả của liều lớn hơn 20 mg chưa được nghiên cứu.

Tăng cholesterol máu gia đình kiểu đồng hợp tử trên bệnh nhi (từ 6 đến 17 tuổi):

Liều khuyến cáo tối đa là 20 mg 1 lần/ngày.

Liều khởi đầu là 5 - 10 mg 1 lần/ngày tùy thuộc vào tuổi, cân nặng và việc sử dụng statin trước đó. Hiệu chỉnh đến liều tối đa nên được xem xét tùy thuộc vào mức đáp ứng và khả năng dung nạp của từng bệnh nhi. Bệnh nhân trẻ em và thanh thiếu niên nên được áp dụng bằng chế độ ăn giảm cholesterol chuẩn và duy trì trong suốt quá trình điều trị bằng rosuvastatin.

Kinh nghiệm sử dụng liều cao hơn 20 mg còn hạn chế.

Viên nén 30 mg và 40 mg không thích hợp dùng cho trẻ em và thanh thiếu niên.

Trẻ em dưới 6 tuổi:

Tính an toàn và hiệu quả ở trẻ em dưới 6 tuổi chưa được nghiên cứu. Vì vậy, rosuvastatin không khuyến cáo sử dụng trên những bệnh nhân này.

Người cao tuổi: Liều khởi đầu 5 mg được dùng cho bệnh nhân > 70 tuổi. Không cần điều chỉnh liều ở các bệnh nhân này.

Bệnh nhân suy thận: Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận từ nhẹ đến vừa. Bệnh nhân suy thận mức độ vừa phải (độ thanh thải creatinin < 60 ml/phút) được khuyên dùng liều khởi đầu 5 mg nhưng chống chỉ định ở liều 30 mg và 40 mg. Chống chỉ định dùng rosuvastatin cho bệnh nhân suy thận nặng.

Bệnh nhân suy gan: Mức độ tiếp xúc toàn thân với rosuvastatin 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 > 9. Chống chỉ định dùng rosuvastatin cho bệnh nhân suy gan thể hoạt động.

Chủng tộc: Ở bệnh nhân Châu Á, đã có báo cáo gia tăng mức độ tiếp xúc toàn thân với rosuvastatin, khuyến cáo liều khởi đầu với rosuvastatin 5 mg/lần/ngày. Liều 30 mg và 40 mg là chống chỉ định ở nhóm bệnh nhân này.

Gen đa hình: Một số loại gen đa hình đã được biết có thể dẫn đến tăng tiếp xúc rosuvastatin, liều rosuvastatin hàng ngày thấp hơn được khuyến cáo ở những bệnh nhân được biết là mắc các loại đa hình cụ thể này.

Bệnh nhân có yếu tố nguy cơ bị bệnh cơ: Liều khởi đầu khuyên dùng là 5 mg và chống chỉ định ở liều 30 mg và 40 mg.

Sử dụng trong điều trị phối hợp thuốc:

Rosuvastatin là chất nền của nhiều protein vận chuyển (ví dụ OATP1B1 và BCRP). Nguy cơ mắc bệnh cơ (bao gồm tiêu cơ vân) tăng lên khi dùng đồng thời với các thuốc làm tăng nồng độ rosuvastatin trong huyết tương do tương tác với protein vận chuyển (ví dụ ciclosporin và một số chất ức chế protease bao gồm kết hợp của ritonavir với atazanavir, lopinavir, và/hoặc tipranavir). Nếu có thể, nên xem xét biện pháp thay thế hoặc dừng tạm thời liệu pháp dùng rosuvastatin nếu cần thiết. Trường hợp bắt buộc phải điều trị phối hợp thuốc, cần xem xét cẩn thận giữa lợi ích và nguy cơ.

Một số lưu ý đặc biệt về xử lý thuốc trước và sau khi sử dụng thuốc:

Không có yêu cầu đặc biệt về xử lý thuốc sau khi sử dụng.

Chống chỉ định:

Bệnh nhân quá mẫn với rosuvastatin hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Bệnh nhân mắc bệnh gan thể hoạt động hoặc transaminase huyết thanh tăng dai dẳng mà không giải thích được và tăng quá 3 lần giới hạn trung bình (ULN).

Bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút).

Bệnh nhân có bệnh lý về cơ.

Bệnh nhân đang dùng ciclosporin.

Phụ nữ có thai và cho con bú, phụ nữ có khả năng mang thai mà không dùng các biện pháp tránh thai thích hợp.

Chống chỉ định liều 30 mg và 40 mg ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ bệnh lý cơ/tiêu cơ vân.

Các yếu tố nguy cơ này bao gồm:

+ Suy thận độ vừa (độ thanh thải creatinin < 60 ml/phút).
+ Nhược giáp
+ Tiền sử bản nhân hoặc gia đình có bệnh lý 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 huyết tương.
+ Bệnh nhân là người châu Á.
+ Dùng kết hợp các fibrat.

Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Ảnh hưởng trên thận: Protein niệu, được phát hiện bằng que thử và có nguồn gốc chính từ ống thận, đã được ghi nhận ở những bệnh nhân điều trị bằng rosuvastatin liều cao, đặc biệt ở liều 40 mg, phần lớn tình trạng này thoáng qua hoặc thỉnh thoảng xảy ra. Protein niệu không phải là dấu hiệu báo trước của tình trạng bệnh thận cấp hoặc tiến triển. Các tác dụng phụ nghiêm trọng liên quan đến thận khi dùng liều 40 mg được báo cáo thường xuyên hơn sau khi lưu hành. Cần đánh giá chức năng thận trong thời gian theo dõi các bệnh nhân đã được điều trị với liều 30 mg và 40 mg.

Ảnh hưởng trên cơ xương: Các tác động trên cơ xương như gây ra đau cơ, bệnh cơ và một số hiếm trường hợp tiêu cơ vân đã được ghi nhận ở những bệnh nhân được điều trị rosuvastatin ở tất cả liều và đặc biệt với liều > 20 mg. Rất hiếm trường hợp tiêu cơ vân được ghi nhận với việc sử dụng ezetimib kết hợp với các chất ức chế HMG-CoA reductase. Không thể loại trừ tương tác dược lực học và cần thận trọng khi sử dụng kết hợp. Cũng như với các chất ức chế HMG-CoA reductase khác, tỷ lệ báo cáo cho tiêu cơ vân cao hơn ở liều 40 mg.

Đo nồng độ creatin kinase: Không nên đo nồng độ creatin kinase (CK) sau khi vận động gắng sức hoặc có sự hiện diện của một nguyên nhân nào đó có thể làm tăng CK vì điều này có thể làm sai lệch kết quả. Nếu nồng độ CK tăng cao đáng kể trước khi điều trị (> 5xULN) thì nên thực hiện xét nghiệm để xác định lại trong vòng 5 - 7 ngày. Nếu xét nghiệm lặp lại xác định nồng độ CK trước khi điều trị vẫn lớn hơn 5xULN, thì không nên bắt đầu điều trị bằng rosuvastatin.

Trước khi điều trị: Giống như với các chất ức chế HMG-CoA reductase, rosuvastatin nên được chỉ định thận trọng ở bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ có thể dẫn đến tổn thương cơ, bệnh lý về cơ/tiêu cơ vân, các yếu tố nguy cơ bao gồm:

+ Suy giảm chức năng thận.
+ Nhược giáp.
+ Tiền sử bản thân hoặc gia đình mắc bệnh cơ di truyền.
+ Tiền sử bệnh cơ do sử dụng statin hoặc fibrat trước đó.
+ Nghiện rượu.
+ Bệnh nhân > 70 tuổi.
+ Các tình trạng có thể gây ra tăng nồng độ thuốc trong huyết tương.

+ Dùng đồng thời với các fibrat.

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 > 5xULN (5 lần giới hạn trên của mức bình thường), không nên bắt đầu điều trị bằng statin.

Trong khi điều trị: Nên yêu cầu bệnh nhân báo cáo ngay cho bác sỹ các hiện tượng đau cơ, cứng cơ, yếu cơ hoặc vọp bẻ không giải thích được, đặc biệt nếu có kèm khó chịu, sốt. Nồng độ CK nên được theo dõi ở những bệnh nhân này. Nên ngưng dùng rosuvastatin nếu nồng độ CK tăng cao đáng kể (> 5xULN) hoặc các triệu chứng về cơ trầm trọng và gây khó chịu dai dẳng (ngay cả khi nồng độ CK ≤ 5xULN). Nếu các triệu chứng này không còn nữa và nồng độ CK trở lại mức bình thường nên xem xét đến việc dùng lại rosuvastatin hoặc dùng một chất ức chế men HMG-CoA reductase khác ở liều thấp nhất và theo dõi chặt chẽ. Không yêu cầu việc theo dõi định kỳ nồng độ CK ở các bệnh nhân không có triệu chứng. Đã có những báo cáo rất hiếm hoi về bệnh cơ hoại tử do trung gian miễn dịch (IMNM) trong hoặc sau khi điều trị bằng statin, bao gồm rosuvastatin. IMNM có đặc trưng lâm sàng là sự yếu cơ gần và tăng creatine kinase huyết thanh, có thể vẫn tồn tại mặc dù đã ngưng điều trị bằng statin.

Trong các thử nghiệm lâm sàng, không có bằng chứng về ảnh hưởng trên hệ cơ xương tăng lên ở số ít bệnh nhân được điều trị bằng rosuvastatin đồng thời với các thuốc khác. Tuy nhiên, sự gia tăng tỷ lệ viêm cơ và bệnh cơ đã được biết ở những bệnh nhân dùng các chất ức chế HMG-CoA reductase cùng với các dẫn xuất acid fibric bao gồm gemfibrozil, ciclosporin, acid nicotinic, thuốc chống nấm azol, chất ức chế protease và kháng sinh nhóm macrolid. Gemfibrozil làm tăng nguy cơ bệnh cơ khi được dùng đồng thời với một số chất ức chế HMG-CoA reductase. Do đó, không nên sử dụng kết hợp rosuvastatin và gemfibrozil. Lợi ích của việc làm giảm nồng độ lipid bằng cách sử dụng kết hợp rosuvastatin với fibrat hoặc niacin nên được cân nhắc cẩn thận trước những nguy cơ tiềm ẩn của các kết hợp đó. Chống chỉ định dùng đồng thời với fibrat ở liều 30 mg và 40 mg.

Rosuvastatin không được dùng chung với các thuốc có chứa acid fusidic hoặc trong vòng 7 ngày sau khi ngừng điều trị bằng acid fusidic. Nếu việc sử dụng acid fusidic tác dụng toàn thân là cần thiết, nên ngừng điều trị bằng statin trong suốt thời gian điều trị với acid fusidic. Đã có báo cáo về tiêu cơ vân (bao gồm một số trường hợp tử vong) ở bệnh nhân dùng acid fusidic và statin kết hợp. Bệnh nhân cần tìm tư vấn y tế ngay lập tức nếu họ gặp bất kỳ triệu chứng yếu cơ, đau hoặc nhạy cảm đau. Liệu pháp statin có thể được tái sử dụng sau 7 ngày kể từ liều cuối cùng của acid fusidic. Trong những trường hợp ngoại lệ, cần sử dụng acid fusidic kéo dài, ví dụ: Để điều trị nhiễm trùng nặng, dùng đồng thời rosuvastatin và acid fusidic chỉ nên được xem xét trên cơ sở từng trường hợp và dưới sự giám sát y tế chặt chẽ.

Không nên dùng rosuvastatin cho bệnh nhân có tình trạng nghiêm trọng cấp tính, nghi ngờ do bệnh cơ hoặc có thể dẫn đến suy thận thứ phát do tiêu cơ vân (như nhiễm khuẩn huyết, tụt huyết áp, đại phẫu, chấn thương, rối loạn điện giải, nội tiết và chuyển hóa nặng, hoặc co giật không kiểm soát được).

Ảnh hưởng trên gan: Giống như các chất ức chế HMG-CoA reductase khác, cần thận trọng khi dùng rosuvastatin ở 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 transaminase huyết thanh tăng gấp 3 lần giới hạn trên của mức bình thường. Một số báo cáo cho thấy dùng liều 40 mg làm gia tăng nguy cơ tăng transaminase gan.

Ở những bệnh nhân tăng cholesterol thứ phát do suy giáp hoặc hội chứng thận hư, thì những bệnh này phải được điều trị trước khi bắt đầu dùng rosuvastatin.

Chủng tộc: Các nghiên cứu dược động học cho thấy sinh khả dụng tăng ở bệnh nhân châu Á so với người da trắng.

Các chất ức chế protease: Tăng sinh khả dụng toàn thân của rosuvastatin đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân dùng đồng thời rosuvastatin với các chất ức chế protease khác khi phối hợp với ritonavir. Cần cân nhắc lợi ích làm giảm lipid khi sử dụng rosuvastatin trên bệnh nhân HIV

đang dùng thuốc ức chế protease và khả năng tăng nồng độ rosuvastatin trong huyết tương khi bắt đầu hoặc điều trị bằng rosuvastatin ở bệnh nhân dùng thuốc ức chế protease. Không khuyến cáo sử dụng đồng thời với một số chất ức chế protease trừ khi hiệu chỉnh liều rosuvastatin.

Bệnh phổi mô kẽ

Các trường hợp đặc biệt của bệnh phổi mô kẽ đã được báo cáo với một số statin, đặc biệt là điều trị lâu dài. Các biểu hiện bao gồm khó thở, ho khan và sức khỏe suy giảm (mệt mỏi, sụt cân và sốt). Nếu nghi ngờ bệnh nhân đã phát triển bệnh phổi mô kẽ, nên ngừng điều trị bằng statin.

Đái tháo đường

Một số bằng chứng cho thấy statin làm tăng lượng đường trong máu và gây tăng đường huyết ở một số bệnh nhân có nguy cơ cao mắc bệnh đái tháo đường trong tương lai cần có chế độ chăm sóc thích hợp. Tuy nhiên, nguy cơ này là không đáng ngại so với việc giảm nguy cơ mạch máu dùng statin và không phải là một lý do để ngưng điều trị statin. Bệnh nhân có nguy cơ (đường huyết lúc đói 5,6 - 6,9 mmol/L, 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.

Sử dụng trên bệnh nhi:

Việc đánh giá sự phát triển chiều cao, cân nặng, chỉ số BMI (chỉ số khối cơ thể) và đặc điểm thứ cấp của hoàn thiện sinh dục dựa trên phân loại Tanner ở trẻ em từ 6 đến 17 tuổi dùng rosuvastatin được giới hạn trong khoảng thời gian hai năm. Sau hai năm điều trị bằng thuốc đang nghiên cứu, không có ảnh hưởng nào đến tăng trưởng, cân nặng, BMI hoặc hoàn thiện sinh dục được phát hiện.

Trong một thử nghiệm lâm sàng ở trẻ em và thanh thiếu niên dùng rosuvastatin trong 52 tuần, dễ nhận thấy hơn sự tăng CK > 10xULN và các triệu chứng cơ sau khi tập thể dục hoặc tăng hoạt động thể chất so với quan sát trong các thử nghiệm lâm sàng ở người lớn.

Thuốc này chứa lactose: Bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu enzym Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Phụ nữ có thai: Chống chỉ định rosuvastatin trong thời kỳ mang thai. Phụ nữ có khả năng mang thai nên sử dụng các biện pháp tránh 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 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 phải ngưng thuốc ngay lập tức.

Phụ nữ cho con bú: Chống chỉ định rosuvastatin trong thời gian cho con bú. Ở chuột, rosuvastatin bài tiết qua sữa. Không có dữ liệu tương ứng về sự bài tiết qua sữa ở người.

Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:

Chưa có bằng chứng về ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. 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, tương kỵ của thuốc:

Tương tác

Ảnh hưởng của các thuốc dùng đồng thời trên rosuvastatin:

Các chất ức chế protein vận chuyển: Rosuvastatin là chất nền của một số protein vận chuyển bao gồm các chất vận chuyển hấp thu ở gan OATP1B1 và các chất vận chuyển ra BCRP. Dùng đồng thời rosuvastatin với các chất ức chế các protein vận chuyển này làm tăng nồng độ rosuvastatin huyết tương dẫn đến tăng nguy cơ mắc bệnh cơ.

- *Ciclosporin:* Trong quá trình điều trị đồng thời với ciclosporin, giá trị AUC của rosuvastatin trung bình cao hơn 7 lần so với ở người tình nguyện khỏe mạnh, không ảnh hưởng đến nồng độ trong huyết tương của ciclosporin. Rosuvastatin chống chỉ định ở những bệnh nhân đang dùng ciclosporin.

- *Các chất ức chế protease:* Mặc dù cơ chế tương tác chưa được biết rõ, sự kết hợp này có thể làm tăng đáng kể sinh khả dụng của rosuvastatin. Trong một nghiên cứu dược động học, dùng đồng thời 10 mg rosuvastatin với một sản phẩm kết hợp của hai chất ức chế protease (300 mg atazanavir và 100 mg ritonavir) ở người tình nguyện khỏe mạnh có thể làm tăng AUC của rosuvastatin lên 3 lần và tăng C_{max} lên 7 lần. Cân nhắc việc kết hợp sau khi xem xét cẩn thận điều chỉnh liều rosuvastatin dựa trên mức độ gia tăng sinh khả dụng của rosuvastatin.

Gemfibrozil và các thuốc hạ lipid khác: Dùng đồng thời với rosuvastatin làm tăng AUC và C_{max} của rosuvastatin lên 2 lần. Dựa trên dữ liệu từ các nghiên cứu tương tác cụ thể, không có tương tác có liên quan dược động học với fenofibrat, tuy nhiên, tương tác dược lực học có thể xảy ra. Gemfibrozil, fenofibrat, các fibrat khác và niacin (nicotinic acid) ở liều hạ lipid (> hoặc bằng 1 g/ngày) làm tăng nguy cơ mắc bệnh cơ khi dùng đồng thời với các thuốc ức chế HMG-CoA reductase, vì chúng có thể dẫn đến bệnh cơ khi dùng một mình. Liều 30 mg và 40 mg được chống chỉ định khi sử dụng đồng thời với fibrat. Những bệnh nhân này nên bắt đầu với liều 5 mg.

Ezetimib: Sử dụng đồng thời 10 mg rosuvastatin và 10 mg ezetimib dẫn đến gia tăng gấp 1,2 lần giá trị AUC của rosuvastatin ở bệnh nhân tăng cholesterol máu. Không thể loại trừ tương tác dược lực, tác dụng phụ có thể xảy ra giữa rosuvastatin và ezetimib.

Thuốc kháng acid: Dùng đồng thời rosuvastatin với hỗn dịch kháng acid có chứa nhôm và magnesi hydroxyd dẫn đến giảm nồng độ rosuvastatin trong huyết tương khoảng 50%. Tác động này giảm nhẹ khi các thuốc kháng acid được dùng sau khi uống rosuvastatin khoảng 2 giờ. Sự liên quan lâm sàng của tương tác này chưa được nghiên cứu.

Erythromycin: Sử dụng đồng thời rosuvastatin và erythromycin dẫn đến giảm 20% giá trị AUC và giảm 30% giá trị C_{max} của rosuvastatin. Nguyên nhân của sự tương tác này có thể do sự gia tăng nhu động ruột gây ra bởi erythromycin.

Enzym cytochrom P450: Kết quả từ các nghiên cứu *in vitro* và *in vivo* cho thấy rosuvastatin không ức chế hay gây cảm ứng trên các isoenzym cytochrom P450. Ngoài ra, rosuvastatin là một chất nền yếu cho các isoenzym này. Do đó, dự kiến không có tương tác thuốc do chuyển hóa trung gian qua cytochrom P450. Không quan sát thấy tương tác liên quan trên lâm sàng giữa rosuvastatin với fluconazol (chất ức chế CYP2C9 và CYP3A4) hoặc với ketoconazol (chất ức chế CYP2A6 và CYP3A4).

Các tương tác cần điều chỉnh liều rosuvastatin (xem bảng 1): Khi cần thiết phải điều trị rosuvastatin với các sản phẩm thuốc khác được biết là tăng sinh khả dụng của rosuvastatin, cần điều chỉnh liều rosuvastatin. Bắt đầu với liều 5 mg mỗi ngày một lần, nếu mức tăng sinh khả dụng (AUC) là khoảng 2 lần hoặc cao hơn. Liều tối đa hàng ngày của rosuvastatin nên được điều chỉnh để sinh khả dụng dự kiến sẽ không vượt quá liều 40 mg hàng ngày (khi rosuvastatin không được sử dụng trong tương tác thuốc – thuốc), ví dụ liều 20 mg rosuvastatin với gemfibrozil (tăng gấp 1,9 lần) và liều 10 mg rosuvastatin với phối hợp ritonavir/atazanavir (tăng gấp 3,1 lần).

Bảng 1: Ảnh hưởng của các sản phẩm thuốc điều trị đồng thời với rosuvastatin (AUC; liệt kê theo thứ tự độ lớn giảm dần) từ các thử nghiệm lâm sàng đã được công bố

Phác đồ liều thuốc tương tác	**Chế độ liều Rosuvastatin**	**Thay đổi trong rosuvastatin AUC** *
Ciclosporin 75 BID đến 200 mg BID, 6 tháng	10 mg, OD, 10 ngày	Gấp 7,1 lần ↑
Regorafenib 160 mg, OD, 14 ngày	5 mg, liều duy nhất	3,8 lần ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg, OD, 8 ngày	10 mg, liều duy nhất	3,1 lần ↑
Velpatasvir 100 mg, OD	10 mg, liều duy nhất	2,7 lần ↑

Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ Ritonavir 100 mg, OD /dasabuvir 400 mg, BID, 14 ngày	5 mg, liều duy nhất	2,6 lần ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg, OD, 11 ngày	10 mg, liều duy nhất	2,3 lần ↑
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg, OD, 7 ngày	5 mg, OD, 7 ngày	2,2 lần ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg, BID, 17 ngày	20 mg, OD, 7 ngày	2,1 lần ↑
Liều khởi đầu cao Clopidogrel 300 mg, tiếp theo là 75 mg lúc 24 giờ	20 mg, liều duy nhất	2 lần ↑
Gemfibrozil 600 mg, BID, 7 ngày	80 mg, liều duy nhất	1,9 lần ↑
Eltrombopag 75 mg, OD, 5 ngày	10 mg, liều duy nhất	1,6 lần ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg, BID, 7 ngày	10 mg, OD, 7 ngày	1,5 lần ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg, BID, 11 ngày	10 mg, liều duy nhất	1,4 lần ↑
Dronedaron 400 mg, BID	Không có sẵn	1,4 lần ↑
Itraconazol 200 mg, OD, 5 ngày	10 mg, liều duy nhất	** 1,4 lần ↑
Ezetimib 10 mg OD, 14 ngày	10 mg, OD, 14 ngày	** 1,2 lần ↑
Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg BID, 8 ngày	10 mg, liều duy nhất	Không đổi
Aleglitazar 0,3 mg, 7 ngày	40 mg, 7 ngày	Không đổi
Silymarin 140 mg TID, 5 ngày	10 mg, liều duy nhất	Không đổi
Fenofibrat 67 mg TID, 7 ngày	10 mg, 7 ngày	Không đổi
Rifampin 450 mg, OD, 7 ngày	20 mg, liều duy nhất	Không đổi
Ketoconazol 200 mg, BID, 7 ngày	80 mg, liều duy nhất	Không đổi
Fluconazol 200 mg, OD, 11 ngày	80 mg, liều duy nhất	Không đổi
Erythromycin 500 mg, QID, 7 ngày	80 mg, liều duy nhất	20% ↓
Baicalin 50 mg, TID, 14 ngày	20 mg, liều duy nhất	47% ↓

* Dữ liệu được đưa ra dưới dạng thay đổi x lần thể hiện một tỷ lệ đơn giản giữa việc dùng đồng thời và dùng rosuvastatin đơn lẻ. Dữ liệu được đưa ra dưới dạng % thay đổi thể hiện % khác biệt so với chỉ riêng rosuvastatin.
Tăng được ghi là "↑", không thay đổi là "↔", giảm là "↓".
** Một số nghiên cứu tương tác đã được thực hiện ở liều lượng rosuvastatin khác nhau, bảng trên cho thấy tỷ lệ đáng kể nhất.
OD = một lần mỗi ngày; BID = hai lần mỗi ngày; TID = ba lần mỗi ngày; QID = bốn lần mỗi ngày

Ảnh hưởng của rosuvastatin trên các thuốc dùng đồng thời:

Các thuốc đối kháng vitamin K: Cũng như các thuốc ức chế men chuyển HMG-CoA khác, việc bắt đầu điều trị hoặc điều chỉnh tăng liều rosuvastatin ở bệnh nhân được điều trị đồng thời với thuốc kháng vitamin K (warfarin hoặc thuốc chống đông coumarin khác) có thể dẫn đến tăng tỷ lệ chuẩn hóa quốc tế (INR). Việc ngừng hoặc giảm liều của rosuvastatin có thể làm giảm INR. Trong những tình huống như vậy, cần theo dõi đầy đủ INR.

Liệu pháp thay thế hormon/thuốc tránh thai dạng uống (HRT): Sử dụng đồng thời rosuvastatin và thuốc tránh thai dạng uống dẫn đến sự gia tăng AUC của ethinyl estradiol và norgestrel tương

ứng là 26% và 34%. Nồng độ thuốc trong huyết tương gia tăng nên được xem xét khi lựa chọn liều thuốc tránh thai dạng uống. Không có dữ liệu dược động học ở các đối tượng dùng đồng thời rosuvastatin và HRT và do đó không thể được loại trừ tác động tương tự. Tuy nhiên, sự kết hợp này được sử dụng rộng rãi ở phụ nữ trong các thử nghiệm lâm sàng và được dung nạp tốt.

Các sản phẩm thuốc khác:

- *Digoxin:* Dựa trên dữ liệu từ các nghiên cứu tương tác cụ thể, không có tương tác lâm sàng có liên quan với digoxin.
- *Acid fusidic:* Các nghiên cứu tương tác với rosuvastatin và acid fusidic chưa được tiến hành. Nguy cơ của bệnh cơ bao gồm tiêu cơ vân có thể được tăng lên bằng cách dùng đồng thời acid fusidic toàn thân với statin. Cơ chế của sự tương tác này (cho dù đó là dược động học hoặc dược lực học, hoặc cả hai) vẫn chưa được biết. Đã có báo cáo về tiêu cơ vân (bao gồm một số trường hợp tử vong) ở bệnh nhân nhận kết hợp này.

Nếu điều trị bằng acid fusidic toàn thân là cần thiết, điều trị bằng rosuvastatin nên ngừng trong suốt thời gian điều trị acid fusidic.

Trẻ em: Nghiên cứu tương tác chỉ được thực hiện ở người lớn. Mức độ tương tác trong dân số trẻ em không được biết đến.

Tương kỵ của thuốc:

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Các tác dụng không mong muốn được ghi nhận khi dùng rosuvastatin thường nhẹ và thoáng qua. Các phản ứng có hại được phân nhóm theo tần suất: Rất thường gặp (ADR ≥ 1/10), thường gặp (1/100 ≤ ADR < 1/10), ít gặp (1/1.000 ≤ ADR < 1/100), hiếm gặp (1/10.000 ≤ ADR < 1/1.000), rất hiếm gặp (ADR < 1/10.000); không thể ước lượng tần suất được liệt kê "Chưa rõ tần suất".

Tần suất của các tác dụng không mong muốn như sau:

Bảng 2: Tác dụng không mong muốn dựa trên dữ liệu lâm sàng và hậu mại

Cơ quan	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp	Chưa rõ tần suất
Rối loạn huyết học			Giảm tiểu cầu		
Rối loạn hệ miễn dịch			Phản ứng quá mẫn kể cả phù mạch		
Rối loạn hệ nội tiết	Đái tháo đường [1]				
Rối loạn tâm thần					Trầm cảm
Rối loạn hệ thần kinh	Đau đầu Chóng mặt			Bệnh lý đa dây thần kinh Giảm trí nhớ	Bệnh lý thần kinh ngoại biên Rối loạn giấc ngủ (bao gồm mất ngủ và ác mộng), suy giảm nhận thức
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất					Ho Khó thở
Rối loạn tiêu hóa	Táo bón Buồn nôn Đau bụng		Viêm tụy		Bệnh tiêu chảy
Rối loạn gan mật			Tăng transaminase gan	Vàng da Viêm gan	

Rối loạn da và mô dưới da		Ngứa Phát ban Mề đay			Hội chứng Stevens-Johnson
Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết	Đau cơ		Bệnh cơ (bao gồm viêm cơ) Tiêu cơ vân Hội chứng giống lupus Rách cơ	Đau khớp	Tổn thương gân, Bệnh lý hoại tử cơ qua trung gian miễn dịch
Rối loạn thận và tiết niệu				Tiểu máu	
Hệ thống sinh sản và rối loạn vú				Chứng vú to ở nam giới	
Các rối loạn tổng quát	Suy nhược				Phù

[1] Tần số sẽ phụ thuộc vào sự hiện diện hoặc vắng mặt của các yếu tố nguy cơ (đường huyết lúc đói ≥ 5,6 mmol/L, BMI > 30 kg/m^2, triglycerid tăng, tiền sử tăng huyết áp).

Cũng như các thuốc ức chế men chuyển HMG-CoA khác, tần suất tác dụng phụ thường phụ thuộc liều.

Tác động trên thận: Protein niệu, được phát hiện bằng que thử và có nguồn gốc chính từ ống thận, đã được quan sát ở những bệnh nhân điều trị bằng rosuvastatin. Sự thay đổi lượng protein niệu từ không có hoặc chỉ có vết đến dương tính ++ hoặc cao hơn đã được nhận thấy ở < 1% bệnh nhân khi điều trị bằng rosuvastatin 10 mg và 20 mg và khoảng 3% bệnh nhân khi điều trị bằng rosuvastatin 40 mg. Lượng protein niệu tăng nhẹ từ không có hoặc có vết đến dương tính + được ghi nhận ở liều 20 mg. Trong hầu hết các trường hợp, protein niệu giảm hoặc tự biến mất khi tiếp tục điều trị và không phải là dấu hiệu báo trước của bệnh thận cấp tính hay tiến triển.

Đi tiểu ra máu quan sát được trên bệnh nhân dùng rosuvastatin liều thấp.

Tác động trên hệ cơ-xương: Tác động trên hệ cơ-xương như đau cơ, bệnh cơ và một số hiếm trường hợp tiêu cơ vân đã được ghi nhận ở những bệnh nhân được điều trị bằng rosuvastatin ở tất cả các liều và đặc biệt ở liều > 20 mg.

Tăng nồng độ CK theo liều dùng được quan sát thấy ở bệnh nhân dùng rosuvastatin; phần lớn các trường hợp nhẹ, không có triệu chứng và thoáng qua. Nếu nồng độ CK tăng (> 5xULN), nên ngừng điều trị.

Tác động trên gan: Cũng giống như các chất ức chế HMG-CoA reductase khác, tăng transaminase huyết thanh 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 phụ sau đây đã được báo cáo với một số statin:

Rối loạn chức năng tình dục.

Bệnh phổi kẽ, trong một số trường hợp đặc biệt và đặc biệt là khi điều trị lâu dài.

Tỷ lệ báo cáo tiêu cơ vân, các biến cố thận nghiêm trọng và các biến cố gan nghiêm trọng (bao gồm chủ yếu là tăng transaminase gan) cao hơn ở liều 40 mg.

Trẻ em: Nồng độ creatin kinase > 10xULN và các triệu chứng cơ sau khi gắng sức hoặc tăng hoạt động thể chất được quan sát thấy thường xuyên hơn trong một thử nghiệm lâm sàng 52 tuần của trẻ em và thanh thiếu niên so với người lớn. Mặt khác, hồ sơ an toàn của rosuvastatin tương tự ở trẻ em và thanh thiếu niên so với người lớn.

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

Quá liều và cách xử trí:

Không có phương pháp điều trị đặc hiệu khi dùng thuốc quá liều. Khi quá liều, bệnh nhân nên được điều trị triệu chứng và áp dụng các biện pháp hỗ trợ khi cần thiết. Nên theo dõi chức năng gan và nồng độ CK. Việc thẩm phân máu có thể không có lợi.

Các đặc tính dược lực học:

Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: Hệ tim mạch – Thuốc hạ cholesterol và triglycerid – Rosuvastatin (Uống)

Mã ATC: C10A A07

Cơ chế tác động: Rosuvastatin là một chất ức chế chọn lọc và cạnh tranh với HMG-CoA reductase, là enzym xúc tác quá trình chuyển đổi giới hạn tốc độ 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzym A thành mevalonat, một tiền chất của cholesterol. Vị trí tác động chính của rosuvastatin là gan, cơ quan đích làm giảm cholesterol.

Rosuvastatin làm tăng số lượng thụ thể LDL trên bề mặt tế bào ở gan, giúp tăng hấp thu và phân hủy LDL và ức chế sự tổng hợp VLDL ở gan, vì vậy làm giảm các thành phần VLDL và LDL.

Tác động dược lực: Rosuvastatin làm giảm LDL-cholesterol, cholesterol toàn phần và triglycerid và làm tăng HDL-cholesterol. Thuốc cũng làm giảm ApoB, nonHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG trong huyết tương và làm tăng ApoA-I (xem bảng 3). Rosuvastatin cũng làm giảm các tỷ lệ LDL-C/HDL-C, C toàn phần/HDL-C, nonHDL-C/HDL-C và ApoB/ApoA-I.

Bảng 3 - Đáp ứng theo liều ở bệnh nhân tăng cholesterol máu nguyên phát (Loại IIa và IIb) (mức thay đổi trung bình (%) so với trước khi điều trị)

Liều	Số bệnh nhân	LDL-C	C toàn phần	HDL-C	TG	Non HDL-C	ApoB	Apo A-I
Giả dược	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 trị liệu đạt được trong vòng 1 tuần sau khi bắt đầu điều trị và 90% đáp ứng tối ưu đạt được trong 2 tuần. Đáp ứng tối ưu thường đạt được vào khoảng 4 tuần và được duy trì sau đó.

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

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

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

Trong một nghiên cứu mở, điều chỉnh liều tăng dần, 42 bệnh nhân (8 trẻ em) tăng cholesterol máu di truyền kiểu đồng hợp tử được đánh giá về đáp ứng điều trị với liều rosuvastatin 20 - 40 mg. Tất cả bệnh nhân nghiên cứu đều có độ giảm trung bình LDL-C là 22%.

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

Các 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 L. Khoảng 90% rosuvastatin kết hợp với protein huyết tương, chủ yếu là với albumin.

Chuyển hóa: Rosuvastatin ít bị chuyển hoá (khoảng 10%). Các nghiên cứu *in vitro* về chuyển hóa có sử dụng các tế bào gan của người cho thấy rosuvastatin là một cơ chất yếu cho sự chuyển hóa qua cytochrome P450. CYP2C9 là chất đồng enzym 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 bản 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, chất vận chuyển qua màng OATP-C tham gia vào quá trình gan hấp thu rosuvastatin. Chất vận chuyển này quan trọng trong việc đào thải rosuvastatin qua gan.

Tính tuyến tính: Sinh khả dụng của rosuvastatin tăng tỉ lệ với liều dùng. Các thông số dược động học không bị ảnh hưởng bởi liều dùng hàng ngày.

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt:

Tuổi tác và giới tính: Tác động của tuổi tác hoặc giới tính trên dược động học của rosuvastatin không liên quan về mặt lâm sàng trên người trưởng thành. Sinh khả dụng của rosuvastatin trên trẻ em và thiếu niên bị tăng cholesterol máu gia đình kiểu dị hợp tử thì tương tự hoặc thấp hơn trên bệnh nhân trưởng thành bị rối loạn lipid máu.

Chủng tộc: Các nghiên cứu dược động học cho thấy AUC và C_{max} tăng khoảng gấp 2 lần ở người Châu Á (Nhật Bản, Trung Quốc, Philipin, Việt Nam, Hàn Quốc) so với người da trắng. Ở người Ấn Độ, AUC và C_{max} 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 rằng 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 (độ thanh thải creatinin huyết tương < 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 tổn thương gan ở nhiều mức độ khác nhau, không có bằng chứng về tăng mức tiếp xúc của rosuvastatin tính theo nồng độ và thời gian 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 tính theo nồng độ và thời gian 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.

Đa hình kiểu gen: Sự phân bố thuốc ức chế HMG – CoA reductase bao gồm rosuvastatin liên quan đến protein vận chuyển OATP1B1 và BCRP. Với bệnh nhân có đa hình di truyền SLCO1B1 (OATP1B1) và hoặc ABCG2 (BCRP) có nguy cơ tăng hấp thu rosuvastatin. Đa hình kiểu

SLCO1B1 c.521CC hoặc ABCG2 c.421AA làm tăng hấp thu (AUC) so với kiểu SLCO1B1 c.521TT hoặc ABCG2 c.421CC. Việc xác định gen cụ thể không được thực hiện trên lâm sàng, nhưng bệnh nhân đã biết có kiểu đa hình di truyền này được khuyến cáo sử dụng liều thấp rosuvastatin.

Trẻ em: Hai nghiên cứu dược động học sử dụng rosuvastatin (dạng viên nén) trên trẻ em tăng cholesterol máu gia đình kiểu dị hợp tử từ 10 – 17 hoặc 6 – 17 tuổi (tổng 214 bệnh nhân) cho thấy sự tăng hấp thu ở trẻ em tương đương hoặc thấp hơn so với người lớn.

Mức phơi nhiễm của rosuvastatin được dự đoán liên quan đến liều lượng và thời gian trong khoảng thời gian 2 năm.

An toàn tiền lâm sàng:

Dữ liệu tiền lâm sàng cho thấy không có nguy cơ đặc biệt nào trên người dựa trên các nghiên cứu thường quy về dược lý an toàn, độc tính thuốc khi dùng liều lặp lại, độc tính trên gen và khả năng gây ung thư. Một nghiên cứu trước và sau khi sanh ở chuột cho thấy độc tính trên hệ sinh sản là hiển nhiên từ việc giảm kích thước, khối lượng và sự sống sót của chuột con. Những tác động này được ghi nhận ở các liều độc cho chuột mẹ ở liều cao hơn gấp nhiều lần so với liều điều trị.

Quy cách đóng gói: Hộp 2 vỉ, 4 vỉ x 07 viên nén bao phim.

Hộp 3 vỉ, 6 vỉ, 10 vỉ x 10 viên nén bao phim.

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

Điều kiện bảo quản: Nhiệt độ dưới 30^0C, tránh ẩm và ánh sáng.

Hạn dùng của thuốc: 36 tháng kể từ ngày sản xuất. Không dùng thuốc quá thời hạn sử dụng.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.

Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:

AGIMEXPHARM WHO-GMP

Công ty CP Dược phẩm Agimexpharm
27 Nguyễn Thái Học, P. Mỹ Bình, TP. Long Xuyên, An Giang, Việt Nam
Cơ sở sản xuất: **Chi nhánh Công ty CP Dược phẩm Agimexpharm - Nhà máy sản xuất Dược phẩm Agimexpharm**
Đường Vũ Trọng Phụng, Khóm Thạnh An, P. Mỹ Thới, TP. Long Xuyên, An Giang, Việt Nam
Tel: 0296 3857300 Fax: 0296 3857301

An Giang, ngày .9. tháng .9. năm 2022

TL. Tổng giám đốc
PTGĐ. Quản lý Chất lượng

CÔNG TY CP DƯỢC PHẨM AGIMEXPHARM

DS. Phạm Thị Bích Thủy