

RAVASTEL

Tờ thông tin sản phẩm này bao gồm hướng dẫn sử dụng cho thuốc có nhiều hàm lượng khác nhau.

THÀNH PHẦN:

Mỗi viên nén bao phim **RAVASTEL-5** chứa:

Rosuvastatin (dưới dạng Rosuvastatin calci) 5 mg

Tá dược: *Lactose monohydrat, cellulose vi tinh thể, calci hydroxyd, povidon, natri starch glycolat, magnesi stearat, hydroxypropylmethylcellulose, talc, titan dioxyd, polyethylen glycol 6000, màu oxyd sắt đỏ.*

Mỗi viên nén bao phim **RAVASTEL-10** chứa:

Rosuvastatin (dưới dạng Rosuvastatin calci) 10 mg

Tá dược: *Calci phosphat dibasic khan, crospovidon, cellulose vi tinh thể, lactose monohydrat, magnesi stearat, hydroxypropylmethylcellulose, polyethylen glycol 6000, talc, titan dioxyd, màu erythrosin, màu sunset yellow.*

Mỗi viên nén bao phim **RAVASTEL-20** chứa:

Rosuvastatin (dưới dạng Rosuvastatin calci) 20 mg

Tá dược: *Lactose monohydrat, cellulose vi tinh thể, calci hydroxyd, povidon, natri starch glycolat, magnesi stearat, hydroxypropylmethylcellulose, talc, titan dioxyd, polyethylen glycol 6000, màu oxyd sắt đỏ.*

Dạng bào chế: Viên nén bao phim.

Mô tả sản phẩm:

RAVASTEL-5: Viên nén dài, bao phim màu đỏ, một mặt có dập logo , mặt kia có dập gạch ngang.

RAVASTEL-10: Viên nén tròn, bao phim màu hồng cam, một mặt có dập logo , mặt kia có dập gạch ngang.

RAVASTEL-20: Viên nén dài, bao phim màu đỏ, hai mặt trơn.

Quy cách đóng gói:	RAVASTEL-5	:Hộp 3 vỉ x 10 viên.
	RAVASTEL-10	:Hộp 2 vỉ x 14 viên.
	RAVASTEL-20	:Hộp 3 vỉ x 10 viên.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm dược lý: Chống tăng lipid huyết (nhóm chất ức chế HMG-CoA, nhóm statin).

Mã ATC: C10AA07.

Rosuvastatin thuộc nhóm statin - thuốc điều hòa lipid huyết. Rosuvastatin ức chế cạnh tranh với HMG-CoA reductase, là enzym xúc tác chuyển đổi HMG-CoA thành acid mevalonic, một tiền thân sớm của cholesterol.

Ức chế HMG-CoA reductase làm giảm tổng hợp cholesterol trong gan và làm giảm nồng độ cholesterol trong tế bào. Điều này kích thích làm tăng các thụ thể LDC-cholesterol trên màng tế bào gan, do đó làm tăng thanh thải LDL ra khỏi tuần hoàn. Statin làm giảm nồng độ cholesterol toàn phần, LDC-c và VLDC-c trong huyết tương. Thuốc cũng có khuynh hướng làm giảm nồng độ triglycerid và làm tăng HDL-c trong huyết tương.

Ngoài ra, statin còn có tác dụng chống xơ vữa động mạch. Đa số đã chứng tỏ làm chậm quá trình tiến triển và/hoặc làm thoái lui xơ vữa động mạch vành và/hoặc động mạch cảnh. Cơ chế tác

dụng hiện nay chưa biết đầy đủ, nhưng tác dụng này có thể độc lập đối với tác dụng điều hòa lipid huyết.

Tác dụng giảm huyết áp: Statin làm giảm huyết áp ở người tăng huyết áp và tăng cholesterol huyết tiên phát. Tác dụng giảm huyết áp có thể liên quan đến phục hồi loạn năng nội mô do statin, hoạt hóa oxyd nitric synthase nội mô và làm giảm nồng độ aldosteron huyết tương.

Tác dụng chống viêm: Ở người tăng cholesterol huyết, kèm hoặc không kèm bệnh động mạch vành cho thấy statin có thể có hoạt tính chống viêm. Liệu pháp statin ở những bệnh nhân này làm giảm nồng độ huyết tương CRP (C-reactive protein). Nồng độ CRP cũng giảm ở người bệnh có cholesterol huyết bình thường có nồng độ CRP cao trước khi điều trị. Tác dụng đối với nồng độ CRP không tương quan với thay đổi nồng độ LDL-c. Các nghiên cứu gần đây cho thấy làm giảm nồng độ CRP có thể làm giảm nguy cơ nhồi máu cơ tim tái phát hoặc tử vong do nguyên nhân mạch vành.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Hấp thu:

Rosuvastatin hấp thu không hoàn toàn từ đường tiêu hóa. Sinh khả dụng tuyệt đối khoảng 20%. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được khoảng 5 giờ sau khi uống.

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.

Nồng độ rosuvastatin toàn thân tăng tỷ lệ với liều dùng. Không có sự thay đổi dược động học khi sử dụng liều lặp lại hàng ngày.

Chuyển hóa:

Rosuvastatin được chuyển hóa ít (khoảng 10%). *In vitro* nghiên cứu dược động học ở tế bào gan cho thấy rosuvastatin là cơ chất yếu của các enzyme CYP450. Rosuvastatin chuyển hóa chủ yếu bởi cytochrom P450 isoenzym CYP2C9, các isoenzym khác bao gồm 2C19, 3A4 và 2D6. Chất chuyển hóa chính là chất chuyển hóa N-desmethyl và lacton. Chất chuyển hóa N-desmethyl có hoạt tính ít hơn 50% so với rosuvastatin và chất chuyển hóa lacton không có hoạt tính. Rosuvastatin chiếm hơn 90% hoạt tính ức chế enzyme 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 lên khi sử dụng liều cao hơn. Độ thanh thải huyết tương trung bình khoảng 50 lít/ giờ. Tương tự với các chất ức chế enzyme HMG-CoA reductase khác, hấp thu rosuvastatin ở gan nhờ chất vận chuyển qua màng OATP-C. Chất vận chuyển này quan trọng đối với sự thải trừ rosuvastatin ở gan.

Đối tượng đặc biệt

Tuổi và giới tính: Tuổi và giới tính không ảnh hưởng đến dược động học của rosuvastatin ở người lớn. Phơi nhiễm ở trẻ em và thanh thiếu niên bị tăng lipid huyết gia đình đồng hợp tử tương đương hoặc thấp hơn so với người lớn bị rối loạn lipid huyết.

Chủng tộc: AUC và C_{max} tăng gấp 2 lần ở người châu Á (Nhật Bản, Trung Quốc, Phillipin, Việt Nam và Hàn Quốc) so với người da trắng. AUC và C_{max} tăng gấp 1,3 lần ở người Ấn Độ. Dược động học không khác nhau giữa người da trắng và người da đen.

Suy thận: Suy thận nhẹ và trung bình không ảnh hưởng đến nồng độ huyết tương của rosuvastatin và chất chuyển hóa N-desmethyl. Bệnh nhân bị suy thận nặng ($Cl_{Cr} < 30$ ml/phút), nồng độ huyết tương của rosuvastatin tăng lên 3 lần và của chất chuyển hóa N-desmethyl lên 9 lần so với đối tượng khỏe mạnh. Nồng độ ổn định của rosuvastatin ở bệnh nhân thẩm phân máu tăng khoảng 50% so với người bình thường.

Suy gan: Ở bệnh nhân có chỉ số Child-Pugh ≤ 7 , không thấy có sự tăng phơi nhiễm. Ở bệnh nhân có chỉ số Child-Pugh khoảng 8 - 9, phơi nhiễm hệ thống tăng ít nhất 2 lần so với đối tượng có chỉ số Child-Pugh thấp. Chưa có thông tin trên bệnh nhân có chỉ số Child-Pugh > 9 .

Đa hình kiểu gen: Sự phân bố các chất ức chế enzyme HMG-CoA reductase trong cơ thể, bao gồm rosuvastatin, liên quan đến protein vận chuyển OATP1B1 và BCR. Người có kiểu gen

SLCO1B1 (OATP1B1) và/hoặc ABCG2 (BCR) có nguy cơ tăng phơi nhiễm rosuvastatin (AUC). Người có kiểu gen SLCO1B1 c.521CC và ABCG2 c.421AA gây tăng phơi nhiễm rosuvastatin (AUC) so với người có kiểu gen SLCO1B1 c.521TT hoặc ABCG2 c.421CC. Thông tin về ảnh hưởng của gen trên chưa được thiết lập trên lâm sàng. Tuy nhiên ở bệnh nhân đã biết có những kiểu gen trên, khuyến cáo nên sử dụng rosuvastatin liều hàng ngày thấp hơn.

CHỈ ĐỊNH:

Điều trị tăng cholesterol huyết

Hỗ trợ cho chế độ ăn kiêng ở người lớn và trẻ em từ 6 tuổi trở lên bị tăng cholesterol huyết nguyên phát (type IIa bao gồm tăng cholesterol huyết gia đình dị hợp tử) hoặc rối loạn lipid hỗn hợp (type IIb), khi chế độ ăn và các biện pháp khác (tập thể dục, giảm cân ...) không đáp ứng.

Hỗ trợ cho chế độ ăn kiêng và các biện pháp hạ lipid khác ở bệnh nhân tăng cholesterol huyết gia đình đồng hợp tử hoặc khi các biện pháp này không thích hợp.

Phòng ngừa biến cố tim mạch

Rosuvastatin được dùng hỗ trợ để phòng ngừa biến cố tim mạch tiên phát ở bệnh nhân có nguy cơ cao.

LIỀU DÙNG - CÁCH DÙNG:

Cách dùng:

Bệnh nhân nên thực hiện chế độ ăn kiêng chuẩn ít cholesterol trước khi dùng rosuvastatin và nên tiếp tục chế độ ăn này trong suốt thời gian dùng thuốc.

Rosuvastatin có thể dùng với liều đơn bất cứ lúc nào trong ngày, có hoặc không kèm thức ăn.

Liều dùng:

Điều trị tăng cholesterol huyết

Liều khởi đầu khuyến cáo là 5 mg hoặc 10 mg x 1 lần/ ngày, tăng đến liều 20 mg x 1 lần/ ngày sau 4 tuần nếu cần thiết. Việc lựa chọn 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. 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 40 mg chỉ nên được xem xét cho các bệnh nhân tăng cholesterol huyết nặng có nguy cơ về bệnh tim mạch cao (đặc biệt là các bệnh nhân tăng cholesterol huyết 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 sĩ chuyên khoa khi bắt đầu dùng liều 40 mg.

Phòng ngừa biến cố tim mạch: Liều thường dùng 20 mg mỗi ngày.

Trẻ em:

Sử dụng ở trẻ em nên được chỉ định bởi chuyên gia.

- Trẻ em từ 6 - 17 tuổi:

Ở trẻ em bị tăng cholesterol huyết gia đình dị hợp tử, liều khởi đầu thông thường là 5 mg/ ngày.

Trẻ em 6 - 9 tuổi bị tăng cholesterol huyết gia đình dị hợp tử, khoảng liều thường dùng là 5 - 10 mg/ ngày. An toàn và hiệu quả của thuốc đối với liều trên 10 mg chưa được nghiên cứu trên nhóm dân số này.

Trẻ em 10 - 17 tuổi bị tăng cholesterol huyết gia đình dị hợp tử, khoảng liều thường dùng là 5 - 20 mg/ ngày. An toàn và hiệu quả của thuốc đối với liều trên 20 mg chưa được nghiên cứu trên nhóm dân số này.

Ở trẻ em, nên chỉnh liều theo mức độ đáp ứng và dung nạp của từng cá nhân. Nên cho trẻ em thực hiện chế độ ăn kiêng ít cholesterol trước khi bắt đầu điều trị bằng rosuvastatin; Chế độ ăn kiêng này nên được tiếp tục trong quá trình điều trị bằng rosuvastatin.

Kinh nghiệm sử dụng thuốc trên trẻ em bị tăng cholesterol huyết gia đình đồng hợp tử chỉ giới hạn ở một số lượng nhỏ trẻ em từ 8 - 17 tuổi.

- Trẻ em dưới 6 tuổi:

An toàn và hiệu quả ở trẻ em dưới 6 tuổi chưa được nghiên cứu. Không khuyến cáo sử dụng cho trẻ em dưới 6 tuổi.

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 người suy thận nhẹ tới trung bình. Liều khởi đầu khuyến cáo là 5 mg ở bệnh nhân suy thận trung bình (độ thanh thải creatinin < 60 mL/ phút). Chống chỉ định dùng liều 40 mg ở bệnh nhân suy thận trung bình. Chống chỉ định dùng rosuvastatin ở bệnh nhân suy thận nặng.

Bệnh nhân suy gan: Ở bệnh nhân có chỉ số Child-Pugh ≤ 7 , không thấy có sự tăng phơi nhiễm. Ở bệnh nhân có chỉ số Child-Pugh khoảng 8 - 9, phơi nhiễm hệ thống tăng ít nhất 2 lần so với đối tượng có chỉ số Child-Pugh thấp. Nên xem xét đánh giá thêm chức năng thận ở nhóm bệnh nhân này. Không có kinh nghiệm sử dụng rosuvastatin ở bệnh nhân có chỉ số Child-Pugh > 9. Chống chỉ định dùng rosuvastatin ở bệnh nhân có bệnh gan tiến triển.

Bệnh nhân châu Á: Liều khởi đầu khuyến cáo là 5 mg và chống chỉ định ở liều 40 mg.

Theo nghiên cứu dược động học tại Mỹ trên người Châu Á khả năng hấp thu rosuvastatin trung bình ở người Châu Á tăng gần gấp 2 lần so với người da trắng. Nên cân nhắc sự gia tăng này khi quyết định dùng liều khởi đầu 5 mg rosuvastatin cho người Châu Á. Chống chỉ định liều 40 mg cho người Châu Á.

Đa hình kiểu gen: Một số kiểu hình của gen có thể làm tăng phơi nhiễm với rosuvastatin. Ở bệnh nhân có kiểu hình đặc trưng, khuyến cáo sử dụng liều thấp hơn.

Bệnh nhân có yếu tố nguy cơ bị tiêu cơ: Liều khởi đầu khuyến cáo là 5 mg. Liều 40 mg có thể bị chống chỉ định ở một số bệnh nhân thuộc nhóm này.

Rosuvastatin là cơ chất của các protein vận chuyển khác nhau (ví dụ OATP1B1 và BCRP). Nguy cơ bị bệnh cơ (bao gồm tiêu cơ) tăng lên khi dùng đồng thời với các chế phẩm thuốc có thể làm tăng nồng độ của rosuvastatin do tương tác với các protein vận chuyển này (ví dụ cyclosporin và chất ức chế protease bao gồm cả kết hợp ritonavir với atazanavir, lopinavir, và/hoặc tipranavir). Cân nhắc khi sử dụng các thuốc dùng chung, nếu cần thiết, ngừng tạm thời rosuvastatin. Trong trường hợp việc dùng chung thuốc không thể tránh khỏi, cân nhắc lợi ích, nguy cơ của việc điều trị và cân nhắc điều chỉnh liều rosuvastatin.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

- Bệnh nhân mẫn cảm với rosuvastatin hoặc bất kỳ thành phần 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 bình thường trên (ULN).
- Bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 mL/ phút).
- Bệnh nhân có bệnh lý về cơ.
- Bệnh nhân đang sử dụng cyclosporin.
- Phụ nữ mang thai và cho con bú, phụ nữ có khả năng mang thai nhưng không dùng các biện pháp tránh thai thích hợp.

Liều dùng 40 mg bị chống chỉ định ở bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ bị bệnh cơ/ tiêu cơ, bao gồm:

- Bệnh nhân suy thận trung bình < 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 các chất ức chế HMG-CoA reductase khác hoặc fibrat.
- Nghiện rượu.
- Các tình trạng có thể làm tăng nồng độ thuốc trong huyết tương.
- Bệnh nhân là người châu Á.
- Dùng kết hợp với fibrat.

CÁC TRƯỜNG HỢP THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

Trước và trong khi điều trị với statin, nên kết hợp kiểm soát cholesterol huyết bằng các biện pháp như chế độ ăn, giảm cân, tập thể dục, và điều trị các bệnh có thể là nguyên nhân của tăng lipid. Phai tiến hành kiểm tra nồng độ lipid định kỳ và điều chỉnh liều lượng theo đáp ứng của người bệnh với thuốc. Mục tiêu điều trị là giảm LDL-cholesterol, vì vậy cần sử dụng nồng độ LDL-cholesterol để bắt đầu điều trị và đánh giá đáp ứng điều trị. Chỉ khi không xét nghiệm được LDL-cholesterol mới sử dụng cholesterol toàn phần để theo dõi điều trị.

Tác động trên thận:

Bệnh nhân có thể bị protein niệu khi điều trị ở liều cao rosuvastatin, đặc biệt liều 40 mg, tuy nhiên trong hầu hết trường hợp đều là nhất thời và không liên tục. Protein niệu không được cho là tiên đoán của bệnh thận tiến triển hoặc cấp tính. Các ca báo cáo bị bệnh thận nặng chủ yếu là dùng liều cao hơn 40 mg. Nên theo dõi chức năng thận của bệnh nhân được điều trị với liều 40 mg.

Tác động trên cơ xương:

Tác động lên cơ xương như đau cơ, bệnh cơ và hiếm khi bị tiêu cơ đã được báo cáo ở bệnh nhân sử dụng rosuvastatin, đặc biệt với liều > 20 mg. Các trường hợp bị tiêu cơ rất hiếm gặp đã được báo cáo khi sử dụng ezetimibe với các chất ức chế HMG-CoA reductase. Không thể loại trừ khả năng xảy ra tương tác dược lực học, cần thận trọng khi sử dụng phối hợp của 2 thuốc này.

Như các chất ức chế HMG-CoA reductase khác, tiêu cơ rất hiếm gặp và xảy ra ở liều > 40 mg.

Theo dõi creatin kinase (CK)

Creatinin kinase (CK) không nên đo sau khi luyện tập thể thao mạnh hoặc có một nguyên nhân khác có thể gây tăng CK. Nếu nồng độ CK tăng đáng kể (> 5 lần ULN: giới hạn bình thường trên), xét nghiệm xác định lại trong vòng 5 - 7 ngày. Nếu kết quả xét nghiệm lại cho thấy CK > 5 lần ULN, không nên điều trị với rosuvastatin.

Trước khi điều trị

Như các chất ức chế HMG-CoA reductase khác, thận trọng khi điều trị với bệnh nhân có yếu tố nguy cơ bị bệnh cơ/ tiêu cơ. Xem các yếu tố nguy cơ ở mục “Chống chỉ định”.

Ở các bệnh nhân có yếu tố nguy cơ, cân nhắc lợi ích/ nguy cơ khi điều trị và cần có biện pháp theo dõi thích hợp trên lâm sàng. Nếu nồng độ CK tăng > 5 lần ULN, không nên điều trị với rosuvastatin.

Trong khi điều trị

Bệnh nhân cần phải thông báo ngay về đau cơ, yếu cơ hoặc co cứng cơ không rõ nguyên nhân, đặc biệt kèm với khó chịu và sốt. Nên kiểm tra nồng độ CK ở bệnh nhân. Ngừng thuốc nếu nồng độ CK > 5 lần ULN hoặc nếu triệu chứng cơ nặng và gây bất tiện cho sinh hoạt hàng ngày (thậm chí nếu nồng độ CK ≤ 5 lần ULN). Nếu triệu chứng được giải quyết và nồng độ CK trở về mức bình thường, cân nhắc sử dụng lại rosuvastatin hoặc chuyển đổi qua các chất ức chế HMG-CoA reductase khác ở liều thấp nhất và cần theo dõi chặt chẽ.

Theo dõi định kỳ nồng độ CK cũng không thể đảm bảo ở các bệnh nhân không có triệu chứng. Đã có báo cáo các trường hợp rất hiếm gặp bệnh cơ hoại tử qua trung gian miễn dịch (IMNM) trong và sau khi điều trị với statin, bao gồm rosuvastatin. IMNM trên lâm sàng đặc trưng bởi yếu cơ gần đây và tăng creatin kinase huyết thanh kéo dài mặc dù bệnh nhân đã ngừng điều trị với statin.

Trong thử nghiệm lâm sàng, không có bằng chứng cho thấy tăng tác động lên cơ xương ở một lượng nhỏ bệnh nhân sử dụng rosuvastatin và các thuốc dùng chung. Tuy nhiên, đã thấy trường hợp bị viêm cơ và bệnh cơ ở bệnh nhân sử dụng các chất ức chế HMG-CoA reductase khác với các dẫn chất của acid fibric bao gồm gemfibrozil, cyclosporin, acid nicotinic, thuốc kháng nấm nhóm azol, chất ức chế protease và kháng sinh nhóm macrolid. Gemfibrozil làm tăng nguy cơ bị bệnh cơ khi sử dụng chung với một số chất ức chế HMG-CoA reductase. Do đó, không khuyến cáo sử dụng rosuvastatin chung với gemfibrozil. Cân nhắc giữa lợi ích điều trị rối loạn lipid huyết với nguy cơ khi sử dụng rosuvastatin phối hợp với fibrat hoặc niacin. Chống chỉ định sử dụng liều 40 mg khi dùng chung với fibrat.

Không khuyến cáo sử dụng chung rosuvastatin với acid fusidic. Đã có báo cáo tiêu cơ (bao gồm các trường hợp tử vong) ở bệnh nhân sử dụng phối hợp này.

Không nên sử dụng rosuvastatin ở bệnh nhân bị bệnh cơ nặng, cấp tính hoặc có yếu tố nguy cơ suy thận thứ phát do tiêu cơ (ví dụ như nhiễm trùng huyết, đại phẫu, hạ huyết áp, chấn thương, rối loạn chuyển hóa, nội tiết và điện giải nghiêm trọng hoặc co giật không kiểm soát được).

Ảnh hưởng trên gan

Giống như các chất ức chế enzym HMG-CoA reductase khác, cần thận trọng khi dùng rosuvastatin ở bệnh nhân nghiện rượu nặng và/hoặc có tiền sử bệnh gan. Các xét nghiệm chức năng gan được khuyến cáo thực hiện trước khi điều trị và trong trường hợp chỉ định lâm sàng yêu cầu xét nghiệm sau đó. Nên ngưng hoặc giảm liều rosuvastatin nếu nồng độ transaminase huyết thanh gấp 3 lần giới hạn bình thường trên.

Các ca suy gan nặng được báo cáo khi sử dụng liều trên 40 mg.

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

Chủng tộc

Theo nghiên cứu dược động học tại Mỹ trên người Châu Á, khả năng hấp thu rosuvastatin trung bình ở người Châu Á tăng gần gấp 2 lần so với người da trắng. Nên cân nhắc sự gia tăng này khi quyết định dùng liều khởi đầu 5 mg rosuvastatin cho người Châu Á. Chống chỉ định liều 40 mg cho người Châu Á.

Chất ức chế protease

Tăng phơi nhiễm toàn thân với rosuvastatin đã được quan sát ở bệnh nhân sử dụng rosuvastatin cùng với các chất ức chế protease khác trong phối hợp với ritonavir. Cân nhắc về lợi ích của việc hạ lipid huyết của rosuvastatin ở những bệnh nhân nhiễm HIV đang sử dụng chất ức chế protease và khả năng tăng nồng độ rosuvastatin huyết tương khi bắt đầu điều trị và điều chỉnh tăng liều rosuvastatin ở bệnh nhân được điều trị với chất ức chế protease. Không khuyến cáo sử dụng chung rosuvastatin với các chất ức chế protease trừ khi điều chỉnh liều của rosuvastatin.

Bệnh phổi kẽ

Các trường hợp đặc biệt bệnh phổi kẽ đã được báo cáo khi dùng một số statin, đặc biệt trong điều trị kéo dài. Triệu chứng có thể bao gồm khó thở, ho khan và suy giảm sức khỏe (mệt mỏi, sút cân và sốt). Nếu nghi ngờ bệnh nhân bị bệnh phổi kẽ, nên ngừng statin.

Đái tháo đường

Một vài bằng chứng cho thấy statin gây tăng nồng độ glucose huyết ở một số bệnh nhân, gây nguy cơ cao bị đái tháo đường trong tương lai hoặc làm tăng đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường đã được điều trị thích hợp. Tuy nhiên, lợi ích của việc giảm nguy cơ bệnh mạch máu khi sử dụng statin vượt trội hơn so với nguy cơ tăng đường huyết, do đó không có lý do gì để ngừng statin. Bệnh nhân có nguy cơ (đường huyết đói 5,6 - 6,9 mmol/ L, BMI > 30 kg/ m², tăng triglycerid, tăng huyết áp) nên được theo dõi chặt chẽ trên lâm sàng, bao gồm cả xét nghiệm sinh hóa.

Bệnh nhi

Nghiên cứu đánh giá sự tăng trưởng về chiều cao, cân nặng, BMI và sự phát triển về giới tính ở bệnh nhi từ 6 đến 17 tuổi cho thấy rosuvastatin không có ảnh hưởng đến các chỉ số trên.

Trong nghiên cứu lâm sàng ở trẻ em và thanh thiếu niên sử dụng rosuvastatin 52 tuần, CK tăng > 10 lần ULN và triệu chứng cơ sau khi tập luyện hoặc tăng hoạt động thể chất xảy ra thường xuyên hơn so với người lớn.

Không dung nạp lactose

RAVASTEL có chứa lactose, bệnh nhân không dung nạp galactose, thiếu Lapp lactase hoặc rối loạn hấp thu glucose - galactose không nên dùng RAVASTEL.

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

Các chất ức chế HMG-CoA reductase chống chỉ định dùng cho phụ nữ có thai và cho con bú.

Thời kỳ mang thai

Vì cholesterol và các sản phẩm khác của quá trình sinh tổng hợp cholesterol cần thiết cho sự phát triển của bào thai, do đó nguy cơ nhiều hơn so với lợi ích của thuốc mang lại trong thời gian mang thai. Nghiên cứu trên động vật cho thấy bằng chứng độc tính trên sinh sản.

Nếu bệnh nhân có thai khi đang dùng thuốc, nên ngừng thuốc ngay lập tức và bệnh nhân nên được biết về mối nguy hiểm tiềm tàng đối với bào thai.

Thời kỳ cho con bú

Rosuvastatin tiết trong sữa chuột. Không có dữ liệu nghiên cứu về sự bài tiết của rosuvastatin trong sữa người.

Ảnh hưởng của thuốc đối với công việc (người vận hành máy móc, đang lái tàu xe, người làm việc trên cao và các trường hợp khác):

Các nghiên cứu để xác định ảnh hưởng của rosuvastatin trên khả năng lái xe và vận hành máy chưa được thực hiện. Khi lái xe hoặc vận hành máy nên lưu ý rằng chóng mặt có thể xảy ra trong thời gian điều trị.

TƯƠNG TÁC CỦA THUỐC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC LOẠI TƯƠNG TÁC KHÁC:

Chất ức chế protein vận chuyển: Rosuvastatin là cơ chất của một số protein vận chuyển bao gồm OATP1B1 và BCRP. Sử dụng rosuvastatin với các chế phẩm có chứa các chất ức chế protein vận chuyển này có thể làm tăng nồng độ rosuvastatin huyết tương và tăng nguy cơ bị bệnh cơ.

Cyclosporin: Khi dùng chung rosuvastatin với cyclosporin, giá trị AUC của rosuvastatin tăng trung bình 7 lần so với người khỏe mạnh. Chống chỉ định sử dụng rosuvastatin ở bệnh nhân đang sử dụng cyclosporin. Việc sử dụng chung không ảnh hưởng đến nồng độ của cyclosporin.

Chất ức chế protease: Mặc dù cơ chế chính xác chưa rõ, sử dụng chung với các chất ức chế protease có thể làm tăng mạnh nồng độ rosuvastatin. Ví dụ, trong một nghiên cứu dược động học, sử dụng 10 mg rosuvastatin chung với chế phẩm bao gồm hai chất ức chế protease (300 mg atazanavir/ 100 mg ritonavir) ở người tình nguyện khỏe mạnh, AUC của rosuvastatin tăng khoảng 3 lần và C_{max} tăng khoảng 7 lần. Có thể sử dụng rosuvastatin chung với các chất ức chế protease sau khi cân nhắc điều chỉnh liều rosuvastatin.

Gemfibrozil và các chất làm hạ lipid huyết khác: Sử dụng chung rosuvastatin với gemfibrozil làm tăng C_{max} và AUC của rosuvastatin lên 2 lần.

Dựa trên dữ liệu đã nghiên cứu, không có tương tác nào liên quan với fenofibrat, tuy nhiên tương tác dược động học có thể xảy ra. Gemfibrozil, fenofibrat, các dẫn chất fibrat khác và niacin (acid nicotinic) dùng nhiều liều (> hoặc tương đương 1 g/ ngày) làm tăng nguy cơ bệnh cơ khi sử dụng chung với chất ức chế enzyme HMG-CoA reductase, có thể vì bản thân các thuốc này có thể gây bệnh cơ khi sử dụng một mình. Chống chỉ định sử dụng liều 40 mg khi dùng chung với fibrat. Nên khởi đầu với liều 5 mg.

Ezetimibe: Sử dụng 10 mg rosuvastatin chung với 10 mg ezetimibe làm tăng AUC của rosuvastatin lên 1,2 lần ở bệnh nhân bị tăng cholesterol huyết. Không thể loại trừ khả năng tương tác dược lực học của hai thuốc này có thể dẫn đến tác dụng không mong muốn.

Erythromycin: Dùng đồng thời rosuvastatin với erythromycin làm giảm 20% AUC và 30% C_{max} của rosuvastatin. Tương tác này có thể là do erythromycin làm tăng nhu động ruột.

Thuốc kháng acid: Dùng rosuvastatin đồng thời với hỗn dịch thuốc kháng acid chứa nhôm và magnesi hydroxyd làm giảm khoảng 50% nồng độ rosuvastatin trong huyết tương. Khi uống thuốc kháng acid cách 2 giờ sau khi dùng rosuvastatin thì nồng độ rosuvastatin trong huyết tương sẽ giảm ít hơn. Mọi tương quan về mặt lâm sàng của tương tác này vẫn chưa rõ.

Enzym cytochrom P450: Rosuvastatin không ức chế hoặc cảm ứng cytochrom P450, rosuvastatin là một cơ chất yếu của các enzym trên. Do đó, dự đoán không có tương tác do chuyển hóa qua trung gian cytochrom P450. Chưa có báo cáo lâm sàng về tương tác giữa rosuvastatin và fluconazol (chất ức chế CYP2C9 và CYP3A4) hoặc ketoconazol (chất ức chế CYP2A6 và CYP3A4).

Colchicin: Sử dụng đồng thời rosuvastatin với colchicin làm tăng nguy cơ tổn thương cơ.

Các chất đối kháng vitamin K: Giống như các chất ức chế enzyme HMG-CoA reductase khác, khi bắt đầu điều trị hoặc tăng liều rosuvastatin ở bệnh nhân điều trị đồng thời với các chất đối kháng vitamin K (như warfarin) có thể làm tăng trị số bình thường hóa quốc tế - INR. Ngưng dùng hoặc giảm liều rosuvastatin có thể làm giảm INR. Trong những trường hợp như vậy, nên theo dõi trị số INR.

Thuốc viên uống ngừa thai/liệu pháp thay thế hormone (HRT): Dùng đồng thời rosuvastatin với thuốc viên uống ngừa thai làm tăng 26% AUC của ethinyl estradiol và 34% AUC của norgestrel. Nên lưu ý đến mức tăng nồng độ các chất này trong huyết tương khi chọn thuốc uống ngừa thai. 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. Tuy nhiên, sự kết hợp đã được sử dụng rộng rãi ở phụ nữ trong các thử nghiệm lâm sàng và đã được dung nạp tốt.

Digoxin: Dựa trên dữ liệu nghiên cứu, không có tương tác nào giữa digoxin và rosuvastatin trên lâm sàng.

Acid fusidic: Nghiên cứu tương tác giữa rosuvastatin và acid fusidic chưa được tiến hành. Tương tự như các statin khác, các biến cố về cơ, bao gồm tiêu cơ, đã được báo cáo khi sử dụng rosuvastatin với acid fusidic.

Do đó, không khuyến cáo dùng chung rosuvastatin với acid fusidic. Nếu có thể, tạm thời ngừng điều trị rosuvastatin. Nếu buộc phải dùng chung, theo dõi chặt chẽ bệnh nhân.

Trẻ em: Nghiên cứu tương tác chỉ thực hiện ở người lớn. Tương tác thuốc ở trẻ em vẫn chưa được biết rõ.

Các tương tác cần phải điều chỉnh liều rosuvastatin (xem bảng bên dưới): Điều chỉnh liều dùng rosuvastatin khi cần thiết phải phối hợp với những thuốc đã biết làm tăng nồng độ rosuvastatin. Bắt đầu dùng 5 mg rosuvastatin một lần/ ngày nếu thuốc phối hợp làm tăng AUC ≥ 2 lần. Liều tối đa rosuvastatin nên được điều chỉnh để AUC không vượt quá AUC của liều 40 mg khi không có tương tác.

Các tương tác cần phải điều chỉnh liều rosuvastatin		
Liều dùng của thuốc tương tác	Liều dùng của rosuvastatin	Sự thay đổi AUC của rosuvastatin
Cyclosporin 75 mg - 200 mg, 2 lần/ ngày, 6 tháng	10 mg x 1 lần/ngày, 10 ngày	Tăng 7,1 lần
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg, 1 lần/ ngày, 8 ngày	10 mg, liều đơn	Tăng 3,1 lần
Simeprevir 150 mg, 1 lần/ ngày, 7 ngày	10 mg, liều đơn	Tăng 2,8 lần
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg, 2 lần/ ngày, 17 ngày	20 mg x 1 lần/ngày, 7 ngày	Tăng 2,1 lần
Clopidogrel 300 mg liều khởi đầu, sau đó là 75 mg sau 24 giờ	20 mg, liều đơn	Tăng 2 lần
Gemfibrozil 600 mg, 2 lần/ ngày, 7 ngày	80 mg, liều đơn	Tăng 1,9 lần
Eltrombopag 75 mg, 1 lần/ ngày, 5 ngày	10 mg, liều đơn	Tăng 1,6 lần
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg, 2 lần/ ngày, 7 ngày	10 mg x 1 lần/ngày, 7 ngày	Tăng 1,5 lần
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg, 2 lần/ ngày, 11 ngày	10 mg, liều đơn	Tăng 1,4 lần
Dronedaron 400 mg, 2 lần/ ngày	Không có dữ liệu	Tăng 1,4 lần
Itraconazol 200 mg, 1 lần/ ngày, 5 ngày	10 mg, liều đơn	Tăng 1,4 lần (*)
Ezetimibe 10 mg, 1 lần/ ngày, 14 ngày	10 mg x 1 lần/ngày, 14 ngày	Tăng 1,2 lần (*)
Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg, 2 lần/ ngày, 8 ngày	10 mg, liều đơn	Không thay đổi
Aleglitazar 0,3 mg, 7 ngày	40 mg, 7 ngày	Không thay đổi
Silymarin 140 mg, 3 lần/ ngày, 5 ngày	10 mg, liều đơn	Không thay đổi
Fenofibrat 67 mg, 3 lần/ ngày, 7 ngày	10 mg, 7 ngày	Không thay đổi
Rifampin 450 mg, 1 lần/ ngày, 7 ngày	20 mg, liều đơn	Không thay đổi
Ketoconazol 200 mg, 2 lần/ ngày, 7 ngày	80 mg, liều đơn	Không thay đổi
Fluconazol 200 mg, 1 lần/ ngày, 11 ngày	80 mg, liều đơn	Không thay đổi
Erythromycin 500 mg, 4 lần/ ngày, 7 ngày	80 mg, liều đơn	Giảm 20%
Baicalin 50 mg, 3 lần/ ngày, 14 ngày	20 mg, liều đơn	Giảm 47%

*: vài nghiên cứu được thực hiện với các liều rosuvastatin khác nhau, bảng trên cho tỉ lệ

quan trọng nhất.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:

Thường gặp, $1/1\ 00 \leq ADR < 1/10$

- Hệ nội tiết: Tăng đường huyết, tăng HbA1c.
- Thần kinh: Nhức đầu, chóng mặt.
- Tiêu hóa: Táo bón, buồn nôn, đau bụng.
- Cơ, xương khớp: Đau cơ.
- Rối loạn chung và tại vị trí sử dụng: Suy nhược.

Ít gặp, $1/1\ 000 \leq ADR < 1/100$

- Da: Ngứa, phát ban và mày đay.

Hiếm gặp, $1/10\ 000 \leq ADR < 1/1000$

- Máu và hệ bạch huyết: Giảm tiểu cầu.
- Hệ miễn dịch: Các phản ứng quá mẫn kể cả phù mạch.
- Tiêu hóa: Viêm tụy.
- Gan mật: Tăng transaminase gan.
- Cơ, xương khớp: Bệnh cơ, tiêu cơ vân.

Rất hiếm gặp, $ADR < 1/10000$

- Thần kinh: Giảm trí nhớ, bệnh đa dây thần kinh.
- Hô hấp: Ho, khó thở.
- Gan mật: Vàng da, viêm gan.
- Cơ, xương khớp: Đau khớp.
- Thận và tiết niệu: Tiểu ra máu.
- Hệ sinh sản: Nữ hóa tuyến vú.

Chưa rõ

- Tâm thần: Trầm cảm.
- Thần kinh: Bệnh lý thần kinh ngoại biên, rối loạn giấc ngủ (bao gồm mất ngủ, ác mộng), suy giảm nhận thức (như mất trí nhớ, lú lẫn...).
- Tiêu hóa: Tiêu chảy.
- Da: Hội chứng Stevens-Johnson.
- Cơ, xương khớp: Rối loạn dây chằng, đôi khi biến chứng đứt dây chằng; bệnh lý hoại tử cơ.
- Rối loạn chung và tại vị trí sử dụng: Phù nề.

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 thăm phân máu có thể không có lợi.

Điều kiện bảo quản: Nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C.

Hạn dùng của thuốc: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Sản xuất tại:

**CTY TNHH DƯỢC PHẨM ĐẠT VI PHÚ
(DAVI PHARM CO., LTD)**

Lô M7A, Đường D17, Khu CN Mỹ Phước 1, Phường Thới Hòa, Thị xã Bến Cát, Tỉnh Bình Dương, Việt Nam

Tel: 0650-3567689 Fax: 0650-3567688

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

Tn sản phẩm:	RAVASTEL-20
M số toa:	0011.T1
Kiểm soát sửa đổi:	– Chuyển file in theo mẫu đ được Cục QLD cấp

	– Chuyển m toa từ TOA273DBB sang 0011.T1 theo SOP Q.DK.1003
Nhân viên thiết kế:	