

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 04/07/2018

NN26948
BSC
10/10/17

34/100



Mỗi viên nén bao phim chứa:
Rosuvastatin 10mg (sức dạng Rosuvastatin Calcium)
Chỉ định, Chống chỉ định, Liều dùng và các thông tin khác:
Xin xem tờ hướng dẫn sử dụng để biết thêm chi tiết.
Bảo quản: Ở nhiệt độ dưới 30°C, trong bao bì gốc.
Để xa tầm tay trẻ em.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Tiêu chuẩn: NSX

SDK/Visa No.:
Sản xuất bởi:
NOBEL İLAÇ SANAYİ VE TİCARET A.Ş.
Sancaktepe 81100 DÜZCE/TÜRKİYE (THỨ NHẤT)
DĐNK/Incorper:

THUỐC HẠ LIPID MÁU

Rx Thuốc kê đơn

Viên nén bao phim

Ultrox 10mg

Rosuvastatin

Hộp 2 Vĩ x 14 Viên

28 Film Tablets
Viên nén bao phim
Ultrox 10mg
Rosuvastatin

Each film tablet contains:
Rosuvastatin 10mg (as Rosuvastatin Calcium)
Store below 30°C in its own pack.
Keep out of the reach and sight of children.
Read prescribing information before use.
Sold with medicinal prescription.

Manufactured by:
NOBEL İLAÇ SANAYİ VE TİCARET A.Ş.
Sancaktepe 81100 DÜZCE/TÜRKİYE

LIPID LOWERING AGENT

Film Tablet

Ultrox 10mg

Rosuvastatin

28 Film Tablet

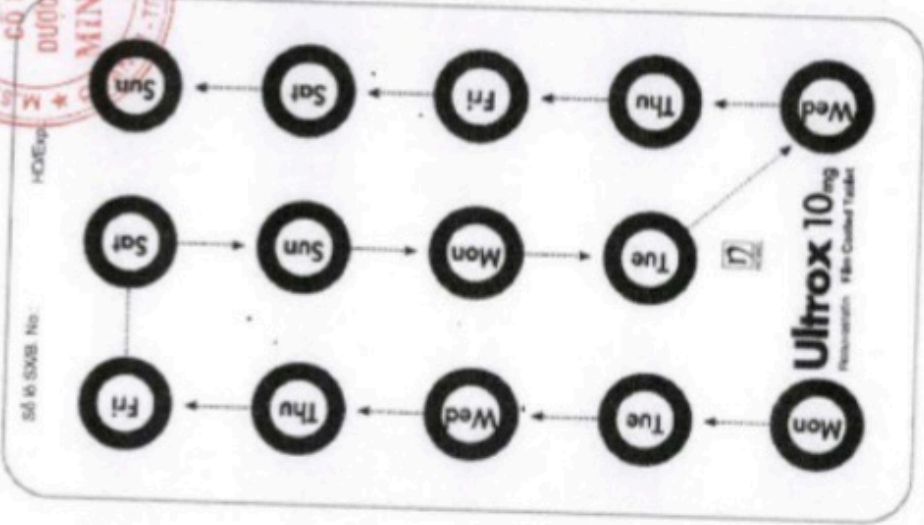
Số lô SX/Đ: NSX:
NSX/Đ: NSX/Đ
HĐ/Đ: NSX/Đ

NAS



Số lô SX/BB No:

HC/Exp:



Ultrox 10mg
Phân phối bởi: F&B - Công Ty TNHH Minh Kỳ

Viên nén bao phim
ULTROX
(Rosuvastatin 5mg và 10mg)

NN209 118

BS1

10/10/17

ULTROX 5mg**Thành phần**

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Hoạt chất: Rosuvastatin 5mg (dưới dạng Rosuvastatin calci)**Tá dược:** Lactose monohydrat, Calci carbonat, Microcrystallin cellulose PH 102, Crospovidon CL (Kollidon CL), Hydroxypropyl cellulose-SSL (HPC-SSL), Magnesi stearat, Kollicoat IR màu vàng sunset, Kollicoat IR màu trắng II, Quinolin màu vàng, Kollicoat Protect, Talc.**Mô tả:** Viên nén bao phim hình tròn, màu vàng.**ULTROX 10mg****Thành phần**

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Hoạt chất: Rosuvastatin 10 mg (dưới dạng Rosuvastatin calci)**Tá dược:** Lactose monohydrat, Calci carbonat, Microcrystallin cellulose PH 102, Crospovidon CL (Kollidon CL), Hydroxypropyl cellulose-SSL (HPC-SSL), Magnesi stearat, Kollicoat IR màu vàng sunset, Kollicoat IR màu trắng II, Kollicoat IR Carmin, Kollicoat Protect, Talc.**Mô tả:** Viên nén bao phim tròn, màu hồng.**ĐƯỢC LỰC HỌC:**

Nhóm dược lý: Thuốc ức chế men khử HMG-CoA

Mã ATC: C10A A07

Cơ chế hoạt động:

Rosuvastatin là một chất ức chế HMG-CoA reductase cạnh tranh và có chọn lọc, enzym chuyển đổi 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzym A thành mevalonat, một tiền chất cholesterol. Nơi hoạt động chủ yếu của rosuvastatin là gan, cơ quan đích để giảm cholesterol.

Rosuvastatin làm tăng số lượng thụ thể LDL trên bề mặt tế bào gan, tăng cường sự hấp thu và dị hóa của LDL và ức chế sự tổng hợp VLDL ở gan, do đó làm giảm tổng số các hạt VLDL và LDL.

TÁC DỤNG ĐƯỢC LỰC:

Rosuvastatin làm giảm sự tăng LDL-cholesterol, cholesterol toàn phần và triglycerid và làm tăng HDL-cholesterol. Rosuvastatin cũng làm giảm Apo B, Non-HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG và tăng ApoA-I (xem Bảng 3). Rosuvastatin cũng làm giảm LDL-C/HDL-C, C/HDL-C toàn phần và Non-HDL-C/HDL-C và tỷ lệ 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 lượng	Số bệnh nhân	LDL-C	C Toàn phần	HDL-C	TG	Non-HDL-C	ApoB	ApoA-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

Tác dụng trị liệu đạt được trong vòng 1 tuần sau khởi 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.

Hiệu quả và độ an toàn lâm sàng:

ULTROX có hiệu quả ở bệnh nhân người lớn tăng cholesterol máu, có hay không có tăng triglycerid máu, bất kể chủng tộc, giới tính, tuổi tác và ở các nhóm bệnh nhân đặc biệt như bệnh nhân tiểu đường, hoặc bệnh nhân tăng cholesterol máu gia đình.

Từ các dữ liệu tổng hợp pha III, rosuvastatin đã được chứng minh là có hiệu quả trong việc điều trị ở đa số bệnh nhân tăng cholesterol máu loại IIa và IIb (LDL-C cơ bản trung bình khoảng 4,8 mmol/lít) theo các mục tiêu điều trị của Hội Xơ vữa Mạch máu châu Âu (European Atherosclerosis Society- EAS; 1998) công nhận; khoảng 80% số bệnh nhân được điều trị Rosuvastatin 10 mg đạt các mục tiêu điều trị của EAS về mức LDL-C (<3 mmol/lít).

Trong một nghiên cứu mở, 435 bệnh nhân tăng cholesterol máu gia đình kiểu dị hợp khi dùng rosuvastatin 20 mg đến 80 mg trong một thiết kế điều chỉnh liều tăng dần. Cho thấy tất cả các liều có tác dụng có lợi trên các thông số lipid và đạt mục tiêu điều trị.

 1

Sau khi điều chuẩn liều hàng ngày đến 40 mg (12 tuần điều trị), LDL-C đã giảm 53%. Có 33% bệnh nhân đạt được các mục tiêu của EAS về mức LDL-C (< 3 mmol/lít).

Trong một thử nghiệm nhân mô, điều chỉnh liều tăng dần, 42 bệnh nhân tăng cholesterol máu gia đình kiểu đồng hợp tử được đánh giá đáp ứng với rosuvastatin 20 - 40 mg. Trong tổng bệnh nhân nghiên cứu, đều có mức giảm LDL-C trung bình là 22%.

Trong các nghiên cứu lâm sàng với số lượng bệnh nhân nhất định, rosuvastatin đã được chứng minh là có hiệu quả phụ trợ trong việc làm giảm triglycerid khi sử dụng kết hợp với fenofibrat và tăng mức HDL-C khi sử dụng kết hợp với niacin (xem phần Thận trọng).

Trong một nghiên cứu lâm sàng đa trung tâm, mù đôi, đối chứng với placebo (METEOR), 984 bệnh nhân từ 45 đến 70 tuổi và có nguy cơ thấp đối với bệnh tim mạch vành (thang điểm nguy cơ Framingham $< 10\%$ trong 10 năm), LDL-C trung bình là 4,0 mmol/lít (154,5 mg/dL), nhưng xơ vữa động mạch dưới lâm sàng (phát hiện bởi độ dày nội trung mạc động mạch cảnh) ngẫu nhiên với rosuvastatin 40 mg mỗi ngày một lần hoặc giả dược trong 2 năm. Rosuvastatin giảm đáng kể tỷ lệ tiến triển của độ dày nội trung mạc động mạch cảnh (CIMT) tối đa với 12 vị trí đo động mạch cảnh so sánh với giả dược bằng $-0,0145$ mm/năm [95% khoảng tin cậy $-0,0196, -0,0093$; $p < 0,0001$]. Tỷ lệ thay đổi so với ban đầu là $-0,0014$ mm/năm ($-0,12\%/năm$) (không có ý nghĩa) đối với rosuvastatin so với giả dược là $+ 0,0131$ mm/năm ($1,12\%/năm$) ($p < 0,0001$). Không có tương quan trực tiếp giữa giảm CIMT và giảm nguy cơ biến cố tim mạch vẫn chưa được chứng minh. Dân số nghiên cứu trong METEOR nguy cơ thấp bệnh tim mạch vành và không đại diện cho mục tiêu dân số của rosuvastatin 40mg. Liều 40mg chỉ nên được quy định ở những bệnh nhân tăng cholesterol máu nặng có nguy cơ tim mạch cao (xem phần liều dùng).

Nghiên cứu JUPITER (Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin), tác dụng của rosuvastatin về sự xuất hiện của các biến cố bệnh tim mạch xơ vữa động mạch chủ yếu được đánh giá ở 17.802 nam (≥ 50 năm) và nữ (≥ 60 tuổi).

Tham gia nghiên cứu được phân ngẫu nhiên để dùng giả dược ($n = 8901$) hoặc rosuvastatin 20 mg một lần hàng ngày ($n = 8901$) và được theo dõi trong một thời gian trung bình 2 năm.

Nồng độ LDL-cholesterol giảm 45% ($p < 0,001$) trong nhóm rosuvastatin so với nhóm dùng giả dược.

Trong một phân tích phân nhóm hậu kiểm (post-hoc) trên các đối tượng có nguy cơ cao với thang điểm nguy cơ Framingham cơ bản $> 20\%$ (1.558 đối tượng) có giảm đáng kể tử vong do tim mạch, đột quỵ và nhồi máu cơ tim ($p = 0,028$) khi điều trị rosuvastatin so với giả dược. Việc giảm nguy cơ tuyệt đối tỷ lệ biến cố trên 1000 bệnh nhân/năm là 8,8.

Tổng số tử vong không thay đổi trong nhóm có nguy cơ cao này ($p = 0,193$). Trong một phân tích hậu kiểm post-hoc của phân nhóm có nguy cơ cao của các đối tượng (tổng số 9302 đối tượng) với nguy cơ SCORE cơ bản $\geq 5\%$ (ngoại suy bao gồm các đối tượng trên 65 tuổi) đã có giảm đáng kể tử vong do tim mạch, đột quỵ và nhồi máu cơ tim ($p = 0,0003$) điều trị rosuvastatin so với giả dược. Việc giảm nguy cơ tuyệt đối trong tỉ lệ các biến cố là 5,1 trên 1000 bệnh nhân/năm. Tổng số tử vong không thay đổi trong nhóm có nguy cơ cao này ($p = 0,076$).

Trong thử nghiệm JUPITER có 6,6% đối tượng dùng rosuvastatin và 6,2% đối tượng dùng giả dược ngưng dùng thuốc nghiên cứu do một tác dụng ngoại ý. Các biến cố bất lợi phổ biến nhất dẫn đến việc ngưng điều trị là: đau cơ (0,3% rosuvastatin, 0,2% giả dược), đau bụng (0,03% rosuvastatin, 0,02% giả dược) và phát ban (0,02% rosuvastatin, 0,03% giả dược). Các tác dụng phụ thường gặp nhất ở tỷ lệ lớn hơn hoặc bằng giả dược là viêm nhiễm đường tiết niệu (8,7% rosuvastatin, 8,6% dùng giả dược), viêm mũi (7,6% rosuvastatin, 7,2% dùng giả dược), đau lưng (7,6% rosuvastatin, 6,9% giả dược) và đau cơ (7,6% rosuvastatin, 6,6% dùng giả dược).

Nhóm bệnh nhi:

Trong một nghiên cứu 12 tuần, ngẫu nhiên, đa trung tâm, mù đôi, đối chứng với giả dược, ($n = 176, 97$ nam và 79 nữ) tiếp theo là pha điều chỉnh liều rosuvastatin, 40 tuần ($n = 173, 96$ nam và 77 nữ), nhân mô, bệnh nhân 10-17 tuổi (Tanner độ II-V, bệnh nhi nữ phải có kinh nguyệt ít nhất 1 năm) với tăng cholesterol máu gia đình dị hợp dùng rosuvastatin 5, 10 hoặc 20 mg hoặc giả dược mỗi ngày trong 12 tuần và sau đó tất cả dùng rosuvastatin hàng ngày trong 40 tuần. Vào nghiên cứu, khoảng 30% bệnh nhân 10-13 tuổi và khoảng 17%, 18%, 40%, và 25% có Tanner độ II, III, IV, V, tương ứng. LDL-C đã giảm 38,3%, 44,6%, và 50,0% bởi rosuvastatin 5, 10 và 20 mg, tương ứng, so với 0,7% giả dược.

Vào cuối của tuần 40, nhân mô, điều chỉnh liều mục tiêu lên tối đa là 20 mg mỗi ngày một lần, 70 bệnh nhân trong số 173 bệnh nhân (40,5%) đã đạt được LDL-C mục tiêu dưới 2,8 mmol/l.

Sau 52 tuần nghiên cứu điều trị, không có ảnh hưởng đến tăng trưởng, cân nặng, chỉ số BMI hoặc trưởng thành tình dục phát hiện (xem phần Thận trọng). Thử nghiệm này ($n = 176$) không phù hợp để so sánh các tác dụng phụ.

Rosuvastatin cũng đã được nghiên cứu trong một nghiên cứu 2 năm nhân mô, chỉnh liều đến mục tiêu ở 198 trẻ em với tăng cholesterol máu dị hợp gia đình từ 6 đến 17 tuổi (88 nam và 110 nữ, Tanner độ $< II$ đến V). Liều khởi đầu cho tất cả các bệnh nhân là rosuvastatin 5mg ngày một lần. Bệnh nhân tuổi từ 6-9 tuổi ($n = 64$) có thể điều chỉnh đến liều tối đa 10mg ngày một lần và bệnh nhân tuổi từ 10 đến 17 tuổi ($n = 134$) với liều tối đa 20 mg mỗi ngày một lần.

Sau 24 tháng điều trị với rosuvastatin, giảm phần trăm có nghĩa LS từ giá trị LDL-C cơ bản là -43% (ban đầu: 236mg/dL, Tháng 24: 133 mg/dL). Cho mỗi nhóm tuổi, giảm LDL-C phần trăm có nghĩa LS từ các giá trị cơ bản -43% (ban đầu: 234 mg/dL, Tháng 24: 124 mg/dL), -45% (ban đầu: 234 mg/dL, 124 mg/dL), và -35% (ban đầu: 241 mg/dL, Tháng 24: 153 mg/dL) trong các nhóm tuổi 6 đến < 10 , 10 đến < 14 , và 14 đến < 18 , tương ứng.

Rosuvastatin 5mg, 10mg, 20mg và cũng đạt được những thay đổi có ý nghĩa thống kê so với ban đầu các thay đổi lipid và lipoprotein thứ cấp sau: HDL-C, TC, non-HDL-C, LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, TG/HDL-C, non-HDL-C/HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA-1.

Những thay đổi này là theo hướng cải thiện đáp ứng lipid và được duy trì hơn 2 năm.

Không ảnh hưởng đến tăng trưởng, cân nặng, chỉ số BMI hoặc trưởng thành tinh dục được phát hiện sau 24 tháng điều trị (xem mục Thận trọng).

Cơ quan y tế châu Âu đã miễn nghĩa vụ nộp kết quả nghiên cứu với rosuvastatin trong tất cả phần của nhóm của dân số trẻ em trong điều trị tăng cholesterol máu gia đình các đồng hợp tử, rối loạn lipid máu kết hợp (hỗn hợp) nguyên phát và trong ngăn ngừa các bệnh tim mạch (xem phần Liều dùng để biết thông tin về việc sử dụng cho trẻ em).

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu: Nồng độ rosuvastatin trong huyết tương tối đa đạt được khoảng 5 giờ sau khi uống. Sinh khả dụng tuyệt đối khoảng 20%.

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

Chuyển hóa: Rosuvastatin chuyển hóa hạn chế (khoảng 10%). Trong nghiên cứu *in vitro* về chuyển hóa có sử dụng tế bào gan người cho thấy rằng rosuvastatin là một cơ chất yếu cho sự chuyển hóa dựa trên cytochrom P450. CYP2C9 là isoenzym chính tham gia vào quá trình chuyển hóa, với 2C19, 3A4 và 2D6 tham gia ở mức độ thấp hơn. Các chất chuyển hóa chính được xác định là N-desmethyl và lacton. Chất chuyển hóa N-desmethyl có hoạt tính ít hơn khoảng 50% so với rosuvastatin trong khi dạng lacton được xem là không có hoạt tính trên 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 thay đổi qua phân (bao gồm hoạt chất được hấp thụ và không được hấp thụ) và phần còn lại được thải trừ qua nước tiểu. Khoảng 5% được thải trừ dưới dạng không thay đổi qua nước tiểu. Thời gian bán thải trong huyết tương khoảng 19 giờ. Thời gian bán thải không tăng khi dùng liều cao hơn. Độ thanh thải trong huyết tương trung bình khoảng 50 lít/giờ (hệ số biến thiên 21,7%). Như với các thuốc ức chế HMG-CoA reductase khác, sự vận chuyển rosuvastatin qua gan liên quan đến chất vận chuyển qua màng OATP-C. Chất vận chuyển này rất quan trọng trong việc đào thải rosuvastatin qua gan.

Độ tuyến tính: Mức tiếp xúc toàn thân của rosuvastatin tăng tỷ lệ thuận với liều dùng. Không có sự thay đổi về các thông số dược động học sau nhiều liều dùng hàng ngày.

Những nhóm bệnh nhân đặc biệt:

Tuổi và giới tính: Không có tác dụng liên quan đến tuổi tác hay giới tính trên lâm sàng về dược động học của rosuvastatin ở người lớn. Dược động học của rosuvastatin ở trẻ em và thanh thiếu niên với tăng cholesterol máu gia đình dị hợp tử tương tự như ở người lớn tình nguyện.

Chủng tộc: Nghiên cứu dược động học cho thấy tăng gần gấp 2 lần AUC và Cmax trung bình ở các đối tượng châu Á (Nhật Bản, Trung Quốc, Philippin, Việt Nam và Hàn Quốc) so với người da trắng; Châu Á-Ấn Độ cho thấy tăng gần 1,3 lần AUC và Cmax trung bình. Một phân tích dược động học theo quần thể dân cư cho thấy không có sự khác biệt dựa trên lâm sàng được động giữa nhóm người da trắng và da đen.

Suy thận: Trong một nghiên cứu ở những người có mức độ suy thận khác nhau, bệnh thận nhẹ đến trung bình không ảnh hưởng đến nồng độ rosuvastatin trong huyết tương hoặc chất chuyển hóa N-desmethyl. Đối tượng suy thận nặng (CrCl <30 ml/phút) có nồng độ thuốc trong huyết tương tăng gấp 3 lần và nồng độ chất chuyển hóa N-desmethyl tăng gấp 9 lần so với người tình nguyện khỏe mạnh. Nồng độ rosuvastatin trong huyết tương ở trạng thái ổn định ở các đối tượng chạy thận nhân tạo cao hơn khoảng 50% so với người tình nguyện khỏe mạnh.

Suy gan: Trong một nghiên cứu ở các đối tượng với mức độ suy gan khác nhau, không có bằng chứng về tăng mức tiếp xúc rosuvastatin toàn thân ở các đối tượng có điểm số Child-Pugh ≤ 7. Tuy nhiên, hai đối tượng có điểm số Child-Pugh 8 và 9 cho thấy tăng mức tiếp xúc rosuvastatin toàn thân ít nhất gấp 2 lần so với các đối tượng có điểm số Child-Pugh thấp hơn. Chưa có kinh nghiệm ở các đối tượng có điểm số Child-Pugh trên 9.

Đa hình di truyền: Các chất ức chế HMG-CoA reductase, bao gồm cả rosuvastatin, liên quan đến chất vận chuyển protein OATP1B1 và BCRP. Ở những bệnh nhân đa hình di truyền với SLCO1B1 (OATP1B1) và/hoặc ABCG2 (BCRP) có nguy cơ gia tăng mức tiếp xúc với rosuvastatin. Đa hình cá nhân của SLCO1B1 c.521CC và ABCG2 c.421AA liên quan với mức tiếp xúc rosuvastatin (AUC) cao hơn so với kiểu gen SLCO1B1 c.521TT hoặc ABCG2 c.421CC. Kiểu gen cụ thể này chưa được thiết lập trong thực hành lâm sàng, nhưng ở những bệnh nhân được biết có những loại đa hình, liều rosuvastatin dùng hàng ngày thấp được khuyến cáo.

Bệnh nhân Nhi: Hai nghiên cứu dược động học rosuvastatin (viên) dùng cho bệnh nhi có tăng cholesterol máu gia đình dị hợp tử từ tuổi từ 10-17 hoặc 6-17 (tổng cộng 214 bệnh nhân) đã chứng minh rằng mức tiếp xúc ở bệnh nhi xuất hiện chỉ bằng hoặc thấp hơn so với bệnh nhân người lớn. Mức tiếp xúc với rosuvastatin đã được dự đoán về liều lượng và thời gian trong khoảng thời gian 2 năm.

CHỈ ĐỊNH:

Điều trị tăng cholesterol máu: Ở người lớn, thanh thiếu niên và trẻ em từ 6 tuổi trở lên tăng cholesterol máu nguyên phát (loại IIa kể cả tăng cholesterol máu gia đình kiểu dị hợp tử) hoặc rối loạn lipid máu hỗn hợp (loại IIb): dùng Ultrox như là một thuốc hỗ trợ cho chế độ ăn kiêng khi bệnh nhân chưa đáp ứng đầy đủ với chế độ ăn kiêng và các liệu pháp không dùng thuốc khác (ví dụ như tập thể dục, giảm cân) là chưa đủ.

Tăng cholesterol máu gia đình kiểu đồng hợp tử: dùng Ultrox như là một thuốc hỗ trợ cho chế độ ăn kiêng và các biện pháp điều trị hạ lipid khác (ví dụ như ly trích LDL máu) hoặc nếu các điều trị này chưa phù hợp.

Phòng ngừa các biến cố tim mạch: Phòng ngừa các biến cố tim mạch chủ yếu ở những bệnh nhân được ước tính có nguy cơ cao về biến cố tim mạch đầu tiên, dùng Ultrox như thuốc hỗ trợ để điều chỉnh các yếu tố rủi ro khác.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH SỬ DỤNG:

Đường dùng: đường uống.

Trước khi bắt đầu điều trị, bệnh nhân phải theo một chế độ ăn kiêng chuẩn giảm cholesterol và tiếp tục chế độ ăn kiêng này trong khi điều trị. Liều lượng phải được điều chỉnh theo mục tiêu điều trị và đáp ứng của từng bệnh nhân, sử dụng Hướng dẫn Đồng thuận hiện nay.

ULTROX có thể được dùng bất kỳ thời gian nào trong ngày, có hoặc không có thức ăn.

Điều trị tăng cholesterol máu

Liều khởi đầu khuyến cáo là 5mg hoặc 10mg/ lần, uống mỗi ngày một lần cho cả bệnh nhân chưa từng dùng thuốc nhóm statin và bệnh nhân chuyển từ dùng một chất ức chế HMG CoA reductase khác sang dùng ULTROX. Sự lựa chọn liều khởi đầu nên lưu ý mức độ cholesterol của từng bệnh nhân và nguy cơ tim mạch sau này cũng như các nguy cơ tiềm ẩn của các phản ứng bất lợi. Điều chỉnh liều đến mức liều tiếp theo có thể được 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 (xem *Tác dụng không mong muốn*), việc chuẩn liều lần cuối đến 40mg 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), những người mà không đạt được mục tiêu điều trị ở liều 20mg và các bệnh nhân này cần phải được theo dõi thường xuyên. Cần có sự theo dõi chặt chẽ của bác sĩ chuyên khoa khi bắt đầu dùng liều 40mg.

Ngăn ngừa các tai biến tim mạch:

Trong nghiên cứu giảm nguy cơ tai biến tim mạch, liều dùng là 20mg mỗi ngày.

Bệnh nhi:

Sử dụng thuốc cho bệnh nhi chỉ nên được thực hiện bởi các chuyên gia.

Trẻ em và thanh thiếu niên từ 6-17 tuổi (Tanner Độ < II-V)

Ở trẻ em và thanh thiếu niên bị tăng cholesterol máu gia đình kiểu dị hợp tử, liều dùng khởi đầu thông thường là 5mg/lần/ngày.

- Ở trẻ em từ 6 đến 9 tuổi bị tăng cholesterol máu gia đình kiểu dị hợp tử, khoảng liều thông thường là 5-10mg, ngày uống một lần. An toàn và hiệu quả của liều lớn hơn 10mg chưa được nghiên cứu trong dân số này.
- Đối với trẻ em từ 10 đến 17 tuổi bị tăng cholesterol máu gia đình kiểu dị hợp tử, khoảng liều thông thường là 5-20mg, uống mỗi ngày một lần. An toàn và hiệu quả của liều lớn hơn 20mg chưa được nghiên cứu ở dân số này.

Chính liều nên được tiến hành tùy theo sự đáp ứng và khả năng dung nạp ở mỗi cá nhân bệnh nhi, theo khuyến cáo của các đề nghị điều trị nhi khoa (xem phần *Thận trọng*).

Trẻ em và thanh thiếu niên nên tuân theo chế độ ăn kiêng chuẩn cholesterol thấp trước khi bắt đầu điều trị rosuvastatin; chế độ ăn kiêng này cần được tiếp tục trong khi điều trị rosuvastatin.

Kinh nghiệm dùng thuốc ở trẻ em tăng cholesterol máu gia đình đồng hợp tử bị giới hạn trong một số ít trẻ em trong độ tuổi từ 8 đến 17 tuổi.

Viên rosuvastatin 40mg không thích hợp để sử dụng cho các bệnh nhi.

Trẻ em dưới 6 tuổi

Sự an toàn và hiệu quả sử dụng ở trẻ em dưới 6 tuổi chưa được nghiên cứu. Vì vậy, ULTROX không được khuyến cáo sử dụng cho trẻ em dưới 6 tuổi.

Sử dụng ở người cao tuổi

Liều khởi đầu 5mg được khuyến cáo ở bệnh nhân trên 70 tuổi (xem phần *Thận trọng*). Không cần thiết điều chỉnh liều.

Liều dùng ở những bệnh nhân suy thận

Không cần thiết điều chỉnh liều ở những bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình. Liều khởi đầu khuyến cáo là 5mg ở bệnh nhân suy thận vừa (Độ thanh thải creatinin <60 ml/phút). Liều 40mg chống chỉ định ở những bệnh nhân suy thận vừa phải. Việc sử dụng ULTROX ở các bệnh nhân suy thận nặng chống chỉ định cho tất cả các liều.

Liều dùng ở bệnh nhân suy gan

Không có sự gia tăng mức tiếp xúc toàn thân của rosuvastatin ở các bệnh nhân có điểm số Child-Pugh ≤ 7 .

Tuy nhiên, mức tiếp xúc toàn thân của rosuvastatin tăng đã được quan sát thấy ở các bệnh nhân có điểm số Child-Pugh 8 và 9. Ở những bệnh nhân này việc đánh giá về chức năng thận nên được xem xét (xem phần Thận trọng). Chưa có kinh nghiệm dùng thuốc ở các bệnh nhân có điểm số Child-Pugh trên 9. ULTROX chống chỉ định ở những bệnh nhân mắc bệnh gan phát triển (xem mục Chống chỉ định).

Chứng tộc

Tăng mức độ tiếp xúc toàn thân của thuốc đã được ghi nhận ở các đối tượng Châu Á (xem Phần Chống chỉ định, Thận trọng). Do đó nên cân nhắc liều khởi đầu khuyến cáo là 5mg cho bệnh nhân gốc Á. Các liều 40mg chống chỉ định ở những bệnh nhân này.

Đa hình di truyền

Loại đa dạng di truyền cụ thể được biết rằng có thể dẫn đến tăng mức tiếp xúc của rosuvastatin. Đối với những bệnh nhân được biết có các loại đa hình cụ thể như vậy, liều ULTROX hàng ngày thấp hơn được khuyến cáo.

Liều dùng ở những bệnh nhân có các yếu tố dẫn đến bệnh lý cơ:

Liều khởi đầu khuyến cáo là 5mg ở các bệnh nhân có những yếu tố dẫn đến bệnh lý cơ (xem Phần Thận trọng).

Liều 40mg chống chỉ định ở một số bệnh nhân này.

Điều trị đồng thời:

Rosuvastatin là một chất nền của chất vận chuyển protein khác nhau (ví dụ như OATP1B1 và BCRP). Các nguy cơ bệnh lý cơ (bao gồm cả tiêu cơ vân) tăng lên khi dùng đồng thời ULTROX với các thuốc nào đó mà có thể làm tăng nồng độ rosuvastatin trong huyết tương do tương tác với các chất vận chuyển protein (ví dụ như cyclosporin và các chất ức chế protease nhất định trong đó có sự kết hợp của ritonavir với atazanavir, lopinavir, và/hoặc tipranavir; (xem Phần Thận trọng và Tương tác thuốc). Bất cứ khi nào có thể, thay thế thuốc khác nên được xem xét, và, nếu cần thiết, xem xét ngưng điều trị ULTROX tạm thời. Trong tình trạng mà dùng đồng thời các thuốc này với ULTROX là không thể tránh khỏi, lợi ích và nguy cơ của việc điều trị đồng thời và điều chỉnh liều ULTROX nên xem xét cẩn thận (xem phần Tương tác thuốc).

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

- **Chống chỉ định dùng simvastatin phối hợp với các thuốc ức chế CYP 3A4 mạnh như:**

- Itraconazol
- Ketoconazol
- Erythromycin
- Clarithromycin
- Telithromycin
- Thuốc ức chế protease của HIV
- Boceprevir
- Telaprevir
- Nefazodon
- Posaconazol
- Gemfibrozil
- Cyclosporin
- Danazol

- Chống chỉ định phối hợp các thuốc Verapamil, Diltiazem, Dronedaron với chế phẩm có hàm lượng simvastatin ≥ 20 mg.

ULTROX chống chỉ định:

- Ở những bệnh nhân quá mẫn với rosuvastatin hoặc bất kỳ tá dược nào của thuốc.
- Ở những bệnh nhân có bệnh gan phát triển bao gồm cả, tăng transaminase huyết thanh dai dẳng không giải thích được và bất kỳ tăng transaminase huyết tương vượt quá 3 lần giới hạn trên của ULN mức bình thường.
- Ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin <30 ml/phút).
- Ở những bệnh nhân có bệnh lý về cơ.

- Phụ nữ trong thời gian mang thai và cho con bú và ở phụ nữ có thể mang thai mà không sử dụng các biện pháp tránh thai thích hợp.

Liều 40mg chống chỉ định ở những bệnh nhân có các yếu tố dẫn đến bệnh lý về cơ/tiêu cơ vân. Những yếu tố này bao gồm:

- Suy thận vừa (độ thanh thải creatinin <60 ml/phút)
- Suy giáp
- Tiền sử gia đình hoặc cá nhân có các rối loạn cơ bắp di truyền
- Tiền sử trước đây có độc tính trên cơ bắp với thuốc ức chế HMG-CoA reductase hoặc fibrat
- Lạm dụng rượu
- Tình trạng tăng nồng độ trong huyết tương có thể xảy ra
- Bệnh nhân Châu Á
- Sử dụng đồng thời với các fibrat. (xem Phần Thận trọng, Tương tác và Dược động học)

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:Ảnh hưởng trên thận

Protein niệu, được phát hiện bằng cách kiểm tra que thử và chủ yếu có nguồn gốc từ ống thận, đã được quan sát ở các bệnh nhân điều trị với rosuvastatin liều cao, đặc biệt ở liều 40mg, trong một số trường hợp chỉ nhất thời hoặc liên tục. Protein niệu không phải là dấu hiệu để tiên đoán bệnh thận tiến triển hoặc cấp tính. Tỷ lệ báo cáo về các biến cố trên thận trầm trọng sau khi sử dụng thuốc cao hơn ở liều 40mg. Cần đánh giá chức năng thận trong quá trình theo dõi bệnh nhân điều trị với liều 40mg.

Tác dụng trên cơ xương

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.

Tác dụng trên cơ xương như gây đau cơ, bệnh cơ và rất hiếm trong trường hợp tiêu cơ vân đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị rosuvastatin ở tất cả các liều và đặc biệt với liều > 20mg.

Trường hợp tiêu cơ vân rất hiếm đã được báo cáo khi sử dụng các ezetimib kết hợp với các thuốc ức chế men khử HMG-CoA. Sự tương tác được lực có thể xảy ra và nên thận trọng khi sử dụng kết hợp.

Như với các thuốc ức chế HMG-CoA reductase khác, tỷ lệ báo cáo tiêu cơ vân liên quan tới rosuvastatin cao hơn sau khi sử dụng thuốc ở liều 40mg.

Cần nhắc theo dõi creatin kinase (CK) trong trường hợp:

Creatin Kinase (CK) không nên được đo sau luyện tập thể thao nặng hoặc khi có sự hiện diện của nguyên nhân nào đó làm tăng CK hợp lý vì có thể làm sai lệch kết quả. Nếu nồng độ CK tăng lên đáng kể so với ban đầu (> 5 x ULN), thì nên thực hiện xét nghiệm để xác định lại trong vòng 5-7 ngày. Nếu các xét nghiệm lặp lại khẳng định CK trước khi điều trị lớn hơn 5 x ULN, không nên bắt đầu điều trị với rosuvastatin.

+ Trước khi điều trị, xét nghiệm CK nên được tiến hành trong những trường hợp:

ULTROX, như với các thuốc ức chế HMG-CoA reductase khác, phải được kê đơn một cách thận trọng ở các bệnh nhân có các yếu tố tiền đề dẫn đến bệnh cơ/tiêu cơ vân.

Những yếu tố này bao gồm:

- Suy giảm chức năng thận
- Nhược giáp
- Tiền sử gia đình hoặc bản thân mắc bệnh cơ di truyền
- Tiền sử bị bệnh cơ sử dụng statin hoặc fibrat trước đó
- Tiền sử bị 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.

Bệnh nhân phải báo cáo đau cơ, yếu cơ hay bị chuột rút (cứng cơ) không thể giải thích được ngay lập tức, đặc biệt nếu kết hợp với tình trạng mệt mỏi hoặc sốt. Cần đo mức CK ở những bệnh nhân này. Điều trị nên ngưng nếu nồng độ CK tăng lên rõ rệt (> 5 x ULN) hoặc nếu có các triệu chứng cơ bắp nghiêm trọng và gây khó chịu hàng ngày (ngay cả khi mức CK đang \leq 5 x ULN). Nếu các triệu chứng giảm và mức độ CK trở lại bình thường, lúc đó nên xem xét sử dụng lặp lại ULTROX hoặc thay thế thuốc ức chế HMG-CoA reductase ở liều thấp nhất và nên theo dõi chặt chẽ. Giám sát thường xuyên mức CK ở những bệnh nhân không có triệu chứng là không bảo đảm phát hiện bệnh cơ. Đã có báo cáo rất ít về bệnh cơ hoại tử miễn dịch qua trung gian (IMNM) trong hoặc sau khi điều trị với statin, bao gồm rosuvastatin. IMNM có đặc tính trên lâm sàng như yếu cơ và creatin kinase huyết thanh cao, các đặc tính này vẫn tồn tại mặc dù đã ngừng điều trị statin.

Trong các thử nghiệm lâm sàng chưa có bằng chứng ảnh hưởng trên cơ xương tăng ở số ít bệnh nhân dùng rosuvastatin và điều trị đồng thời với các thuốc khác. Tuy nhiên, sự gia tăng tỷ lệ viêm cơ và bệnh cơ đã được nhìn thấy ở những bệnh nhân dùng HMG-CoA reductase khác cùng với dẫn xuất của acid fibrin kể cả gemfibrozil, cyclosporin, acid nicotinic, thuốc kháng nấm nhóm azole, các chất ức chế protease và kháng sinh nhóm macrolid.

Gemfibrozil làm tăng nguy cơ bệnh cơ khi dùng đồng thời với một số thuốc HMG-CoA reductase. Do đó, sự kết hợp của ULTROX và gemfibrozil không khuyến cáo. Lợi ích của việc thay đổi hơn nữa về nồng độ lipid do dùng phối hợp ULTROX với fibrat hoặc niacin cần được cân nhắc một cách cẩn thận đối với các rủi ro tiềm ẩn do sự kết hợp như vậy. Liều 40 mg chống chỉ định khi sử dụng đồng thời với fibrat.

Kết hợp rosuvastatin với acid fusidic không được khuyến cáo. Đã có báo cáo tiêu cơ vân (bao gồm cả một số trường hợp tử vong) ở những bệnh nhân điều trị kết hợp này.

ULTROX không nên sử dụng ở bất kỳ bệnh nhân có khuynh hướng bệnh cơ với tình trạng nghiêm trọng cấp tính hoặc nguyên nhân dẫn tới sự phát triển suy thận thứ cấp do tiêu cơ vân (ví dụ như nhiễm trùng huyết, hạ huyết áp, đại phẫu, chấn thương, chuyển hóa nặng, rối loạn nội tiết và điện giải; hoặc cơ giết không kiểm soát được).

Ảnh hưởng trên gan

Như với các thuốc ức chế HMG-CoA reductase khác, ULTROX nên được sử dụng thận trọng ở bệnh nhân uống quá nhiều rượu và / hoặc có tiền sử bệnh gan.

Khuyến cáo làm các xét nghiệm enzym gan trước khi bắt đầu điều trị bằng statin và trong các trường hợp chỉ định lâm sàng yêu cầu xét nghiệm sau đó.

ULTROX nên ngưng hoặc giảm liều nếu mức độ transaminase huyết thanh lớn hơn 3 lần giới hạn trên của mức bình thường. Báo cáo tỷ lệ các biến cố trên gan nghiêm trọng (chủ yếu gồm: tăng transaminase gan) cao hơn ở liều 40mg sau khi sử dụng thuốc.

Ở những bệnh nhân tăng cholesterol máu thứ cấp do suy giáp hoặc hội chứng thận hư, những bệnh tiềm ẩn này cần được xử lý trước khi bắt đầu điều trị với ULTROX.

Chứng tộc

Nghiên cứu được động học cho thấy sự gia tăng mức tiếp xúc với thuốc ở các đối tượng châu Á so với Người da trắng (xem Phần Liều dùng, Mục Chống chỉ định và Mục Dược động học).

Thuốc ức chế protease

Tăng mức tiếp xúc toàn thân với rosuvastatin đã được quan sát thấy ở các đối tượng dùng rosuvastatin đồng thời với các thuốc ức chế protease khác nhau kết hợp với ritonavir.

Cần xem xét cả lợi ích của hạ lipid bằng cách sử dụng ULTROX ở bệnh nhân HIV dùng thuốc ức chế protease và tiềm năng tăng nồng độ rosuvastatin huyết tương khi khởi đầu và chuẩn liều ULTROX ở những bệnh nhân được điều trị bằng các chất ức chế protease. Việc sử dụng đồng thời với các thuốc ức chế protease nhất định không được khuyến cáo trừ khi liều ULTROX được điều chỉnh.

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

ULTROX có chứa tá dược màu vàng Sunset (E110). Có thể gây phản ứng dị ứng.

ULTROX chứa ít hơn 0,01mg natri mỗi liều. Tuy nhiên, số lượng natri này thường không gây ra bất kỳ vấn đề.

Bệnh phổi mô kẽ

Các trường hợp đặc biệt của bệnh phổi mô kẽ đã được báo cáo ở một số statin, đặc biệt điều trị lâu dài (xem Phần Tác dụng không mong muốn). Các tính năng biểu hiện có thể bao gồm khó thở, ho khan và suy giảm sức khỏe tổng quát (mệt mỏi, sụt cân và cảm sốt). Nếu nghi ngờ bệnh nhân đã phát triển bệnh phổi mô kẽ, điều trị thuốc statin nên ngưng.

Đái tháo đường

Một số bằng chứng cho thấy rằng statin như glucose máu tăng và ở một số bệnh nhân, có nguy cơ cao mắc bệnh tiểu đường sau này, có thể gây ra tăng đường huyết, vì vậy bệnh tiểu đường chính thức cần chăm sóc thích hợp. Rủi ro này, tuy nhiên, là nặng hơn bởi việc giảm nguy cơ tim mạch với statin và do đó không phải là lý do để ngừng điều trị statin. Bệnh nhân có nguy cơ (glucose lúc đói 5,6-6,9 mmol/lít, BMI > 30 kg/m², tăng triglycerid, tăng huyết áp) nên được theo dõi cả về mặt lâm sàng và sinh hóa theo hướng dẫn quốc gia.

Trong nghiên cứu JUPITER, tần số của bệnh đái tháo đường tổng thể được báo cáo là 2,8% ở nhóm dùng rosuvastatin và 2,3% ở nhóm giả dược, hầu hết ở những bệnh nhân có glucose lúc đói: 5,6-6,9 mmol/lít.

Dân số bệnh nhi

Việc đánh giá sự phát triển tuyến tính (chiều cao), trọng lượng, chỉ số BMI (chỉ số khối cơ thể), và đặc tính của sự trưởng thành tình dục thứ cấp bởi mức Tanner ở bệnh nhi từ 6-17 tuổi dùng rosuvastatin bị giới hạn trong một khoảng thời gian hai năm. Sau hai năm nghiên cứu điều trị, không có ảnh hưởng đến sự tăng trưởng, cân nặng, BMI hoặc trưởng thành tình dục đã được phát hiện (xem Phần Dược lực học).

Trong một thử nghiệm lâm sàng ở trẻ em và thanh thiếu niên dùng rosuvastatin trong 52 tuần, CK tăng cao > 10 x ULN và triệu chứng cơ bắp sau tập thể dục hoặc tăng hoạt động thể chất đã được quan sát thường xuyên hơn so với quan sát trong các thử nghiệm lâm sàng ở người lớn (xem Phần Tác dụng phụ).

PHỤ NỮ MANG THAI VÀ CHO CON BÚ:

ULTROX chống chỉ định trong thời kỳ mang thai và cho con bú.

Phụ nữ có khả năng mang thai nên sử dụng biện pháp tránh thai thích hợp.

Do cholesterol và các thuốc sinh tổng hợp cholesterol khác rất cần thiết cho sự phát triển của thai nhi, các nguy cơ tiềm ẩn do thuốc ức chế HMG-CoA reductase chiếm ưu thế hơn lợi ích của việc điều trị bằng rosuvastatin trong thời gian mang thai. Các

ngiên cứu trên động vật cho thấy có những bằng chứng giới hạn về độc tính trên sinh sản. Nếu bệnh nhân có thai trong khi sử dụng thuốc này, nên ngưng thuốc ngay lập tức.

Rosuvastatin bài tiết trong sữa của chuột. Chưa có dữ liệu liên quan đến bài tiết vào sữa người.

TÁC ĐỘNG 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 sử dụng máy móc chưa được tiến hành.

Tuy nhiên, dựa trên đặc tính dược lực, rosuvastatin không ảnh hưởng đến khả năng này. Khi lái xe hay vận hành máy móc, cần lưu ý chống mệt có thể xảy ra trong khi điều trị.

TƯƠNG TÁC THUỐC:

Tăng nguy cơ tổn thương cơ khi sử dụng statin đồng thời với các thuốc sau:

- Gemfibrozil
- Các thuốc hạ cholesterol máu nhóm fibrat khác
- Niacin liều cao (> 1 g/ngày)
- Colchicin

Tránh sử dụng đồng thời và giới hạn liều dùng khi sử dụng đồng thời rosuvastatin với một số thuốc hoặc đồ uống có khả năng làm tăng nguy cơ mắc các bệnh cơ và/hoặc tiêu cơ vân.

- Tránh dùng lượng lớn nước bưởi ép (Grapefruit juice) (>1 lít ngày)
- Không dùng quá 10 mg simvastatin/ngày khi sử dụng phối hợp với:

- Verapamil
- Diltiazem
- Dronedaron

Không dùng quá 20mg simvastatin/ngày khi sử dụng phối hợp với:

- Amiodaron
- Amlodipin
- Ranolazin

Giới hạn liều rosuvastatin tối đa 10 mg một lần/ngày khi dùng đồng thời rosuvastatin với các chất ức chế protease có tương tác:

- Atazanavir
- Atazanavir + Ritonavir
- Lopinavir + Ritonavir

Rosuvastatin tương tác với các chất ức chế protease của HIV có tương tác:

- + Atazanavir;
- + Atazanavir + Ritonavir
- + Lopinavir + Ritonavir

Tương tác thuốc giữa các statin với các thuốc ức chế protease của HIV và viêm gan siêu vi C (HCV): 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.

Ảnh hưởng của các thuốc điều trị phối hợp với rosuvastatin:

Các chất ức chế vận chuyển protein: Rosuvastatin là một chất nền cho các chất vận chuyển protein nhất định bao gồm cả hấp thu chất vận chuyển OATP1B1 ở gan và bơm ra ngoài chất vận chuyển BCRP ở gan. Dùng đồng thời rosuvastatin với các thuốc ức chế các vận chuyển protein có thể dẫn đến nồng độ rosuvastatin trong huyết tương tăng lên và tăng nguy cơ về bệnh cơ (xem Phần Liều dùng, Thận trọng và Tương tác thuốc Bảng 1).

Cyclosporin: Trong thời gian điều trị đồng thời rosuvastatin với cyclosporin, giá trị AUC của rosuvastatin trung bình cao hơn 7 lần so với giá trị AUC của rosuvastatin quan sát thấy ở những người tình nguyện viên khỏe mạnh (xem Bảng 1). ULTROX chống chỉ định ở những bệnh nhân dùng đồng thời cyclosporin (xem mục Chống chỉ định). Dùng đồng thời không ảnh hưởng đến nồng độ cyclosporin huyết tương.

Các chất ức chế protease: Mặc dù cơ chế chính xác của tương tác là chưa rõ, sử dụng đồng thời chất ức chế protease sẽ tăng mạnh mức tiếp xúc của rosuvastatin (xem Bảng 1). Ví dụ, trong một nghiên cứu dược động học, dùng chung với rosuvastatin 10mg và một thuốc kết hợp của hai chất ức chế protease (atazanavir 300mg/ritonavir 100mg) ở các tình nguyện viên khỏe mạnh liên quan tăng khoảng gấp ba lần AUC của rosuvastatin và tăng khoảng gấp bảy lần Cmax của rosuvastatin. Việc sử dụng đồng thời ULTROX và một số kết hợp thuốc ức chế protease có thể được xem xét sau khi xem xét cẩn thận điều chỉnh liều ULTROX dựa trên sự gia tăng dự kiến mức tiếp xúc của rosuvastatin.

Gemfibrozil và các thuốc hạ lipid khác: Dùng đồng thời rosuvastatin và gemfibrozil dẫn đến gia tăng gấp 2 lần nồng độ Cmax và AUC của rosuvastatin (xem phần Thận trọng).

Dựa trên dữ liệu từ các nghiên cứu tương tác cụ thể không có tương tác có liên quan với dược động học của fenofibrat được dự kiến, tuy nhiên một sự tương tác dược lực có thể xảy ra. Gemfibrozil, fenofibrat, fibrat khác và hạ lipid máu Niacin (acid nicotinic) liều (> hoặc bằng 1g/ngày) làm tăng nguy cơ bệnh lý cơ khi dùng đồng thời với các chất ức chế HMGCoA reductase, có lẽ bởi vì chúng có thể gây bệnh cơ khi dùng một mình. Liều 40mg chống chỉ định khi sử dụng đồng thời với fibrat (xem Phần Chống chỉ định và Thận trọng). Những bệnh nhân cũng nên bắt đầu dùng với liều 5mg.

Ezetimib: Dùng đồng thời rosuvastatin 10mg với ezetimib 10mg dẫn đến tăng gấp 1,2 AUC của rosuvastatin ở các đối tượng tăng cholesterol máu (Bảng 1). Một tương tác dược động học, về tác dụng phụ, giữa ULTROX và ezetimib không thể bị loại trừ (xem phần Thận trọng).

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

Enzym cytochrom P450: Kết quả từ nghiên cứu *in vitro* và *in vivo* cho thấy rằng rosuvastatin không phải là một chất ức chế cũng không phải là chất cảm ứng của isoenzym cytochrom P450. Bên cạnh đó, rosuvastatin là một cơ chất kém cho các isoenzym này.

Do đó, tương tác thuốc do chất chuyển hóa trung gian cytochrom P450 không được dự kiến. Không có tương tác lâm sàng liên quan đã được quan sát thấy giữa rosuvastatin và hoặc fluconazol (chất ức chế CYP2C9 và CYP3A4) hoặc ketoconazol (chất ức chế CYP2A6 và CYP3A4).

Tương tác cần điều chỉnh liều rosuvastatin (xem bảng 1): Khi cần thiết phải dùng đồng thời ULTROX với các thuốc khác được biết có tăng mức tiếp xúc của rosuvastatin, liều ULTROX nên được điều chỉnh. Bắt đầu với liều ULTROX 5mg mỗi ngày một lần nếu mức tiếp xúc (AUC) dự kiến tăng khoảng gấp 2 lần hoặc cao hơn. Liều ULTROX tối đa hàng ngày cần được điều chỉnh để mức tiếp xúc dự kiến của rosuvastatin sẽ không có khả năng vượt qua liều ULTROX 40mg dùng hàng ngày mà không có tương tác thuốc, ví dụ như liều ULTROX 20mg với gemfibrozil (tăng gấp 1,9 lần), và liều ULTROX 10mg kết hợp ritonavir/atazanavir (tăng gấp 3,1 lần).

Bảng 1 Ảnh hưởng của các thuốc điều trị phối hợp với mức tiếp xúc của rosuvastatin (AUC; theo thứ tự giảm độ lớn) từ các thử nghiệm lâm sàng được công bố

Liều dùng của thuốc tương tác	Liều dùng của rosuvastatin	Thay đổi AUC [*] của rosuvastatin
Cyclosporin 75mg/lần, ngày 2 lần đến 200mg/lần, ngày 2 lần, dùng trong 6 tháng	10 mg, ngày 1 lần, dùng trong 10 ngày	Tăng gấp 7,1 lần
Atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg; Ngày 1 lần, trong 8 ngày	10 mg, liều duy nhất	Tăng gấp 3,1 lần
Lopinavir 400mg/ritonavir 100mg, ngày 2 lần, trong 17 ngày	20 mg, ngày 1 lần, dùng trong 7 ngày	Tăng gấp 2,1 lần
Clopidogrel 300mg, tiếp theo là 75mg, ở 24 giờ	20 mg, liều duy nhất	Tăng 2 lần
Gemfibrozil 600mg, ngày 2 lần, trong 7 ngày	80 mg, liều duy nhất	Tăng 1,9 lần
Eltrombopag 75mg, ngày 1 lần, trong 10 ngày	10 mg, liều duy nhất	Tăng 1,6 lần
Darunavir 600mg / ritonavir 100mg, ngày 2 lần, trong 7 ngày	10 mg, ngày 1 lần, dùng trong 7 ngày	Tăng 1,5 lần
Tipranavir 500mg/ritonavir 200mg, ngày 2 lần, trong 11 ngày	10 mg, liều duy nhất	Tăng 1,4 lần
Dronedaron 400mg, ngày 2 lần	Không có sẵn	Tăng 1,4 lần
Itraconazol 200 mg, ngày 2 lần, trong 5 ngày	10mg, liều duy nhất	**1,4 lần
Ezetimibe 10mg, ngày 2 lần, trong 14 ngày	10mg, ngày 1 lần, trong 14 ngày	** 1,2 lần
Fosamprenavir 700mg /ritonavir 100mg ngày 2 lần, trong 8 ngày	10mg, liều duy nhất	Không thay đổi
Aleglitazar 0,3mg, trong 7 ngày	40mg, 7 ngày	Không thay đổi
Silymarin 140mg, ngày 3 lần, trong 5 ngày	10mg, liều duy nhất	Không thay đổi
Fenofibrate 67mg, ngày 3 lần, trong 7 ngày	10mg, 7 ngày	Không thay đổi
Rifampin 450mg ngày 1 lần, 7 ngày	20mg, liều duy nhất	Không thay đổi
Ketoconazol 200mg, ngày 2 lần, 7 ngày	80mg, liều duy nhất	Không thay đổi
Fluconazol 200mg, ngày 1 lần, 11 ngày	80 mg, liều duy nhất	Không thay đổi

Handwritten signature and number 9

Erythromycin 500mg, ngày 4 lần, 7ngày	80 mg, liều duy nhất	Giảm 28%
Baicalin 50mg, ngày 3 lần, 14 ngày	20 mg, liều duy nhất	Giảm 47%

* Số liệu đưa ra thay đổi gấp x lần đại diện cho một tỷ lệ đơn giản giữa dùng đồng thời và dùng rosuvastatin một mình. Số liệu đưa ra là % thay đổi đại diện % sự khác biệt so với rosuvastatin dùng một mình.

** Một số nghiên cứu sự tương tác đã được thực hiện ở các liều rosuvastatin khác nhau, bảng cho thấy tỷ lệ đáng kể nhất

Ảnh hưởng của rosuvastatin trên các thuốc dùng phối hợp:

Thuốc đối kháng vitamin K: Như với các thuốc ức chế HMG-CoA reductase khác, khởi đầu điều trị hoặc chuẩn liều ULTROX tăng ở những bệnh nhân điều trị đồng thời với chất đối kháng vitamin K (như warfarin hoặc một thuốc chống đông coumarin khác) có thể dẫn đến sự gia tăng Tỷ lệ Bình thường hóa Quốc tế (INR). Ngừng hoặc chuẩn liều giảm ULTROX có thể dẫn đến giảm INR. Trong tình huống như vậy, giám sát thích hợp INR là cần thiết.

Thuốc tránh thai uống/ Liều pháp thay thế hormon (HRT): Sử dụng đồng thời rosuvastatin và thuốc tránh thai dạng uống dẫn đến tăng AUC của ethinyl estradiol là 26% và norgestrel là 34%. Các mức nồng độ huyết tương tăng này nên xem xét khi lựa chọn liều thuốc ngừa thai. Chưa có dữ liệu dược động học có sẵn ở các đối tượng dùng đồng thời ULTROX và HRT và do đó tác động tương tự không thể được loại trừ. Tuy nhiên, sự kết hợp đã được sử dụng rộng rãi ở phụ nữ trong các thử nghiệm lâm sàng và được dung nạp tốt.

Các thuốc khác:

Digoxin: Dựa trên dữ liệu từ các nghiên cứu tương tác cụ thể không có liên quan tương tác trên lâm sàng với digoxin được dự kiến.

Acid Fusidic: Các nghiên cứu tương tác rosuvastatin với acid fusidic chưa được tiến hành. Như với statin khác, biến cố liên quan đến bệnh cơ, bao gồm cả tiêu cơ vân, đã được báo cáo sau khi dùng rosuvastatin với acid fusidic đồng thời.

Do đó, rosuvastatin kết hợp và acid fusidic không được khuyến cáo. Nếu có thể, nên tạm thời trì hoãn điều trị rosuvastatin. Nếu không thể tránh khỏi, bệnh nhân nên được theo dõi chặt chẽ.

Dân số trẻ em: các nghiên cứu tương tác chỉ được thực hiện ở người lớn. Mức độ tương tác ở trẻ em chưa được biết.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:

- Suy giảm nhận thức (như mất trí nhớ, lú lẫn...)
- Tăng đường huyết.
- Tăng HbA1c

Các phản ứng phụ với rosuvastatin thường nhẹ và thoáng qua. Trong thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát, ít hơn 4% bệnh nhân điều trị rosuvastatin đã bị rút khỏi nghiên cứu do tác dụng phụ.

Dựa trên dữ liệu từ các nghiên cứu lâm sàng và kinh nghiệm rộng rãi sau dùng thuốc, sau đây Bảng trình bày các phản ứng bất lợi của rosuvastatin. Phản ứng bất lợi liệt kê dưới đây được phân loại theo tần số và phân loại hệ thống cơ quan (SOC).

Các tần số phản ứng phụ được xếp hạng theo quy ước sau: Phổ biến ($\geq 1 / 100$ đến $<1/10$); Không phổ biến ($\geq 1 / 1000$ đến $<1/100$); Hiếm ($\geq 1 / 10.000$ đến $<1/1000$); Rất hiếm ($<1 / 10.000$); Chưa biết đến (không thể được ước lượng từ dữ liệu có sẵn).

Bảng 2. Phản ứng bất lợi dựa trên dữ liệu từ các nghiên cứu lâm sàng và kinh nghiệm sau khi dùng thuốc

Phân loại theo hệ thống cơ quan	Phổ biến	Không phổ biến	Hiếm	Rất hiếm	Chưa biết đến
Máu và rối loạn hệ mạch bạch huyết			Giảm tiểu cầu		
Rối loạn hệ thống miễn dịch			Phản ứng quá mẫn bao gồm phù mạch		
Rối loạn nội tiết	Bệnh tiểu đường ¹				
Rối loạn tâm thần					Phiền muộn
Rối loạn hệ thần kinh	Đau đầu Hoa mắt			Đa dây thần kinh, Mất trí nhớ	Bệnh lý thần kinh ngoại biên. Rối loạn giấc ngủ (bao gồm cả chứng mất ngủ và ác mộng)
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất					Ho, Chứng khó thở
Rối loạn tiêu hóa	Táo bón, Buồn nôn, Bụng đau		Viêm tụy		Tiêu chảy
Rối loạn Gan Mật			Tăng transaminase gan	Bệnh vàng da, Viêm gan siêu vi	
Rối loạn Cơ xương và mô liên kết	Chứng nhức gân		Bệnh cơ (bao gồm cả viêm cơ), Tiêu cơ vân	Đau khớp	Rối loạn gân, đôi khi biến chứng bệnh hoại tử cơ do giãn đoạn

					miễn dịch qua trung gian
Rối loạn thận và tiết niệu				đái ra máu	
Rối loạn hệ thống sinh sản và tiết sữa				Tình trạng vú nở lớn ở nam do mất cân bằng hormon.	
Rối loạn chung Và đường đung	Chứng suy nhược				Phù
1 Tần suất sẽ phụ thuộc vào sự có mặt hay vắng mặt của các yếu tố nguy cơ (glucose máu lúc đói $\geq 5,6$ mmol / L, chỉ số BMI > 30 kg / m ² , tăng triglycerid, tiền sử tăng huyết áp).					

Như với các thuốc ức chế HMG-CoA reductase khác, tỷ lệ mắc các phản ứng có hại của thuốc có xu hướng phụ thuộc liều.

Ảnh hưởng trên thận: Protein niệu, phát hiện bằng cách kiểm tra que thử và chủ yếu ở nguồn gốc ống thận, đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân được điều trị với rosuvastatin. Thay đổi protein niệu từ không đến có dấu vết ++ hoặc nhiều hơn đã được nhìn thấy ở < 1% bệnh nhân tại một số thời gian trong khi điều trị liều 10 và 20mg, và khoảng 3% số bệnh nhân được điều trị với liều 40mg. Tăng ít chuyển từ không có hay có dấu vết + đã được quan sát với liều 20mg. Trong hầu hết các trường hợp, protein niệu giảm hoặc biến mất một cách tự nhiên khi tiếp tục điều trị. Xem xét các dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng và kinh nghiệm sau khi dùng thuốc cho đến nay vẫn chưa xác định được quan hệ nhân quả giữa protein niệu và bệnh thận cấp hoặc tiến triển.

Đái ra máu đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân được điều trị với rosuvastatin và dữ liệu thử nghiệm lâm sàng cho thấy sự xuất hiện thấp.

Tác động đến cơ xương: Tác dụng trên xương ví dụ như đau cơ, bệnh cơ (bao gồm cả viêm cơ) và rất hiếm, tiêu cơ vân có và không có suy thận cấp tính đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng rosuvastatin với tất cả các liều và đặc biệt với liều > 20mg.

Tăng mức CK liên quan đến liều đã được quan sát thấy ở bệnh nhân dùng rosuvastatin; Đa số các trường hợp đều nhẹ, không có triệu chứng và thoáng qua. Nếu nồng độ CK tăng (> 5 x ULN), nên ngưng thuốc (xem phần Thận trọng).

Ảnh hưởng trên gan: Cũng như các thuốc ức chế HMG-CoA reductase khác, tăng liên quan đến liều transaminase đã được quan sát ở một số ít bệnh nhân dùng rosuvastatin; Đa số các trường hợp đều nhẹ, không có triệu chứng và thoáng qua.

Các tác dụng phụ sau đây đã được báo cáo ở một số thuốc statin:

Rối loạn chức năng tinh dục.

Ngoại trừ trường hợp của bệnh phổi mô kẽ, đặc biệt là với điều trị lâu dài (xem Phần Thận trọng).

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

Dẫn số trẻ em: Creatin kinase tăng > 10 x ULN và triệu chứng cơ bắp sau tập thể dục hoặc tăng hoạt động thể chất được quan sát thấy thường xuyên hơn trong 52 tuần thử lâm sàng ở trẻ em và thanh thiếu niên so với người lớn (xem mục Thận trọng).

Trong khía cạnh khác, tính an toàn của rosuvastatin tương tự ở trẻ em và thanh thiếu niên so với người lớn.

Thông báo cho bác sĩ biết các tác dụng không mong muốn gặp phải trong quá trình điều trị.

QUÁ LIỀU:

Không có điều trị cụ thể trong trường hợp quá liều. Trong trường hợp quá liều, bệnh nhân nên được điều trị triệu chứng và biện pháp hỗ trợ được thiết lập theo yêu cầu. Chức năng gan và mức CK cần được theo dõi.

Thăm phân máu đường như không có lợi.

Quy cách đóng gói: Hộp 2 vỉ x 14 viên Ultrox 5mg,
Hộp 2 vỉ x 14 viên Ultrox 10mg.

Điều kiện bảo quản: Dưới 30°C, trong bao bì gốc

Hạn sử dụng: 3 năm kể từ ngày sản xuất

Thuốc dùng theo đơn của bác sĩ

Để xa tầm tay của trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ

Sản xuất bởi:

NOBEL İLAÇ SANAYİİ VE TİCARET A.Ş.

Sancaklar 81100 DUZCE/ TÜRKİY (Thổ Nhĩ Kỳ)



TU.ÇUC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG

Phạm Thị Vân Hạnh *PHV*