

ĐỂ XA TẮM TAY TRẺ EM. ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG. THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN THUỐC.**THÀNH PHẦN VÀ HÀM LƯỢNG**

Thành phần hoạt chất: Mỗi viên chứa 5 mg, 10 mg, 20 mg rosuvastatin dưới dạng rosuvastatin calci.

Thành phần tá dược:

Thành phần nhân viên thuốc

Lactose monohydrat, cellulose vi tinh thể, calci phosphat, crospovidon, magnesi stearat.

Thành phần bao viên

Lactose monohydrat, hypromellose, glycerol triacetat, titan dioxyd (E171), sắt oxyd vàng/đỏ (E172).

DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén bao phim.

Hình tròn, màu vàng (5 mg); hình tròn, màu hồng (10 mg và 20 mg).

CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ

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): là 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).

Rối loạn beta lipoprotein máu nguyên phát (tăng lipoprotein máu típ III): CRESTOR được chỉ định như là một liệu pháp bổ trợ cho chế độ ăn kiêng trong điều trị bệnh nhân có rối loạn beta lipoprotein máu nguyên phát (tăng lipoprotein máu típ III).

CRESTOR được chỉ định như liệu pháp điều trị bổ trợ cho chế độ ăn kiêng ở những bệnh nhân người lớn có tăng triglycerid.

Bệnh nhi từ 7 đến 17 tuổi và người lớn bị tăng cholesterol máu gia đình kiểu đồng hợp tử: dùng hỗ trợ cho chế độ ăn kiêng và các biện pháp điều trị giảm lipid khác (như gạn tách LDL máu) hoặc khi các liệu pháp này không thích hợp.

Bệnh nhi từ 8 đến 17 tuổi bị tăng cholesterol máu gia đình kiểu dị hợp tử (HeFH): Hỗ trợ chế độ ăn kiêng nhằm làm giảm lượng cholesterol toàn phần, LDL-cholesterol và ApoB trên trẻ em và thanh thiếu niên 8 đến 17 tuổi bị tăng cholesterol máu gia đình kiểu dị hợp tử nếu những yếu tố sau vẫn còn tồn tại sau khi điều trị bằng chế độ ăn kiêng: LDL-C >190 mg/dL hay >160 mg/dL và có tiền sử gia đình mắc bệnh tim mạch sớm hoặc có 2 hay nhiều hơn yếu tố nguy cơ về bệnh tim mạch.

CRESTOR được chỉ định như liệu pháp điều trị bổ trợ cho chế độ ăn kiêng nhằm làm chậm tiến triển của bệnh xơ vữa động mạch ở bệnh nhân người lớn như là một phần của chiến lược điều trị nhằm giảm cholesterol toàn phần và LDL-C để đạt các mức mục tiêu.

Phòng ngừa bệnh tim mạch nguyên phát:

Ở những cá thể không có bằng chứng lâm sàng về bệnh mạch vành nhưng có nguy cơ bệnh tim mạch như là ≥ 50 tuổi ở nam giới, ≥ 60 tuổi ở nữ giới, hsCRP ≥ 2 mg/L và có thêm ít nhất 1 yếu tố nguy cơ bệnh tim mạch như là tăng huyết áp, HDL-C thấp, hút thuốc hoặc có tiền sử gia đình về bệnh mạch vành sớm, CRESTOR được chỉ định:

- Giảm nguy cơ đột quỵ
- Giảm nguy cơ nhồi máu cơ tim
- Giảm nguy cơ thủ thuật tái tưới máu mạch vành.

Giới hạn điều trị: CRESTOR chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân rối loạn lipid máu típ I và típ V theo phân loại của Fredrickson.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Trước khi bắt đầu điều trị, bệnh nhân phải theo chế độ ăn kiêng chuẩn giảm cholesterol và tiếp tục duy trì chế độ này trong suốt thời gian điều trị. Sử dụng các Hướng Dẫn Đồng Thuận hiện nay về điều trị rối loạn lipid để điều chỉnh liều CRESTOR cho từng bệnh nhân theo mục tiêu điều trị và đáp ứng của bệnh nhân.

CRESTOR có thể dùng bất cứ lúc nào trong ngày, trong hoặc xa bữa ăn.

Điều trị tăng cholesterol máu:

Liều khởi đầu khuyến cáo là 5 mg hoặc 10 mg, uống ngày 1 lần cho cả bệnh nhân chưa từng dùng thuốc nhóm statin và bệnh nhân chuyển từ dùng thuốc ức chế HMG-CoA reductase khác sang dùng CRESTOR. Việc chọn lựa liều khởi đầu nên lưu ý đến mức cholesterol của từng bệnh nhân, nguy cơ tim mạch sau này cũng như khả năng xảy ra các tác dụng không mong muốn. Hiệu chỉnh liều đến 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 chuẩn liều lần cuối đến 40 mg chỉ nên được xem xét cho các bệnh nhân tăng cholesterol máu nặng có nguy cơ cao về bệnh tim mạch (đặc biệt là các bệnh nhân tăng cholesterol máu gia đình), mà không đạt được mục tiêu điều trị ở liều 20 mg và các bệnh nhân này cần phải được theo dõi thường xuyên. Cần có sự theo dõi chặt chẽ của bác sỹ chuyên khoa khi bắt đầu dùng liều 40 mg.

Dự phòng biến cố tim mạch:

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

Trẻ em

Tăng cholesterol máu gia đình kiểu dị hợp tử: khoảng liều khuyến cáo là 5-10 mg/ngày đường uống trên bệnh nhân 8 đến < 10 tuổi, liều 5-20 mg/ngày trên bệnh nhân từ 10 đến 17 tuổi.

Tăng cholesterol máu gia đình kiểu đồng hợp tử: liều khuyến cáo là 20 mg/ngày đường uống trên bệnh nhi từ 7 đến 17 tuổi.

Người cao tuổi

Nên bắt đầu với liều 5 mg 1 lần 1 ngày ở người hơn 70 tuổi. Không cần điều chỉnh liều do tuổi tác.

Bệnh nhân suy thận

Không cần điều chỉnh liều ở các bệnh nhân suy thận từ nhẹ đến trung bình. Liều khởi đầu khuyến cáo cho bệnh nhân suy thận trung bình (độ thanh thải creatinin <60 ml/min) là 5mg. Liều 40mg được chống chỉ định ở bệnh nhân suy thận trung bình. Chống chỉ định dùng CRESTOR cho bệnh nhân suy thận nặng (Xem *Chống chỉ định* và *Đặc tính dược động*).

Bệnh nhân suy gan

Mức độ tiếp xúc với rosuvastatin tính theo nồng độ và thời gian 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 (xem *Đặc Tính Dược Động*). Ở những bệnh nhân này nên xem xét đến việc đánh giá chức năng thận (xem *Lưu ý đặc biệt* và *thận trọng khi sử dụng*). Chưa có kinh nghiệm trên các bệnh nhân có điểm số Child-Pugh trên 9. Chống chỉ định dùng CRESTOR cho các bệnh nhân mắc bệnh gan tiến triển (xem *Chống chỉ định*).

Bệnh nhân Châu Á

Ở bệnh nhân Châu Á, cần nhắc khởi đầu với CRESTOR 5 mg/lần/ngày do gia tăng nồng độ rosuvastatin huyết tương. Lưu ý đến việc tăng mức độ tiếp xúc với thuốc ở bệnh nhân Châu Á khi không kiểm soát đủ với liều trên 20 mg/ngày (Xem *Lưu ý đặc biệt* và *thận trọng khi sử dụng* và *Đặc tính dược động*).

Sử dụng trong điều trị phối hợp thuốc

Phối hợp với gemfibrozil

Khởi đầu với CRESTOR 5 mg/lần/ngày. Liều dùng CRESTOR không nên vượt quá 10 mg/lần/ngày (xem *Lưu ý đặc biệt* và *thận trọng khi sử dụng* và *Tương tác của thuốc với các thuốc khác* và *các loại tương tác khác*).

Phối hợp atazanavir và ritonavir, lopinavir và ritonavir, hoặc simeprevir

Khởi đầu với CRESTOR 5 mg/lần/ngày. Liều dùng CRESTOR không nên vượt quá 10 mg/lần/ngày (xem *Lưu ý đặc biệt* và *thận trọng khi sử dụng* và *Tương tác của thuốc với các thuốc khác* và *các loại tương tác khác*).

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định dùng CRESTOR:

- bệnh nhân quá mẫn với rosuvastatin hoặc bất kỳ tá dược nào của thuốc.
- bệnh nhân mắc bệnh gan tiến triển kể cả tăng transaminase huyết thanh kéo dài và không rõ nguyên nhân, và khi nồng độ transaminase huyết thanh tăng hơn 3 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN).
- bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút).
- bệnh nhân có bệnh lý về cơ.
- bệnh nhân đang dùng cyclosporin.
- phụ nữ có thai và cho con bú, phụ nữ có thể có thai mà không dùng các biện pháp tránh thai thích hợp.

Chống chỉ định dùng liều 40 mg ở bệnh nhân có 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)
- suy giáp
- tiền sử gia đình hoặc bản thân có bệnh lý cơ có tính di truyền.
- tiền sử tổn thương cơ trước đây gây ra bởi thuốc ức HMG-CoA reductase khác hoặc fibrat.
- nghiện rượu
- các tình trạng làm tăng nồng độ thuốc trong máu.
- bệnh nhân là người Châu Á.
- dùng kết hợp fibrat.

LƯU Ý ĐẶC BIỆT VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG

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 CRESTOR 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 (xem *Tác dụng không mong muốn*). Cần đánh giá chức năng thận trong thời gian theo dõi các bệnh nhân đã được điều trị với liều 40 mg.

Ảnh hưởng trên cơ xương

Các tác động trên cơ xương như gây ra đau cơ và bệnh cơ và một số hiếm trường hợp tiêu cơ vân đã được ghi nhận ở những bệnh nhân được điều trị bằng CRESTOR ở tất cả các liều và đặc biệt ở liều > 20 mg.

Đo nồng độ creatin kinase (CK)

Không nên đo nồng độ creatin kinase (CK) sau khi vận động gắng sức hoặc khi 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 một 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 CRESTOR.

Trước khi điều trị

Giống như các chất ức chế HMG-CoA reductase, CRESTOR có nguy cơ gây ra các phản ứng có hại đối với hệ cơ như teo cơ, viêm cơ, đau thần kinh khi dùng CRESTOR ở bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ có thể dẫn đến tổn thương cơ, bệnh lý về cơ/tiêu cơ vân; xét nghiệm CK nên được tiến hành trong những trường hợp:

- suy giảm chức năng thận
- nhược giáp
- tiền sử bản thân hoặc tiền sử gia đình mắc bệnh cơ di truyền
- tiền sử bị bệnh cơ do sử dụng statin hoặc fibrat trước đó
- tiền sử bệnh gan và/hoặc uống nhiều rượu
- bệnh nhân cao tuổi (> 70 tuổi) có những yếu tố nguy cơ bị tiêu cơ vân
- các tình trạng có thể gây ra tăng nồng độ thuốc trong huyết tương (xem *Đặc tính dược động*)
- dùng đồng thời với các fibrat
- 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 khi điều trị

Cần theo dõi chặt chẽ các phản ứng có hại trong quá trình dùng thuốc. Nên yêu cầu bệnh nhân báo cáo ngay cho bác sĩ các hiện tượng đau cơ, cứng cơ, yếu cơ hoặc vộp bẻ không giải thích được, đặc biệt nếu có kèm mệt mỏi, sốt, nước tiểu sẫm màu, buồn nôn hoặc nôn trong quá trình sử dụng thuốc. Khi có các biểu hiện này, bệnh nhân cần làm xét nghiệm CK để có các biện pháp can thiệp phù hợp. Nên ngưng dùng CRESTOR nếu nồng độ CK tăng cao đáng kể (> 5xULN) hoặc các triệu chứng về cơ trầm trọng và gây khó chịu hằng ngày (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 CRESTOR hoặc dùng một chất ức chế HMG-CoA reductase khác ở liều thấp nhất và theo dõi chặt chẽ. Có rất hiếm các báo cáo về bệnh cơ hoại tử qua trung gian miễn dịch (IMNM) trong hoặc sau quá trình điều trị với nhóm statins, kể cả rosuvastatin. Đặc điểm lâm sàng của IMNM là yếu các cơ đầu gần (proximal muscle) và tăng creatin kinase huyết thanh, những triệu chứng này vẫn tiếp diễn mặc dù đã ngừng dùng statin.

Việc theo dõi định kỳ nồng độ CK ở các bệnh nhân không có triệu chứng không đảm bảo phát hiện bệnh cơ.

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

Trong các thử nghiệm lâm sàng, không ghi nhận thấy sự gia tăng ảnh hưởng trên cơ xương ở một số ít bệnh nhân dùng CRESTOR đồng thời với các thuốc khác. Tuy nhiên, tỷ lệ mắc bệnh viêm cơ và bệnh cơ gia tăng đã được thấy ở bệnh nhân dùng các chất ức chế HMG-CoA reductase khác đồng thời với các dẫn xuất của acid fibric 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 vài chất ức chế HMG-CoA reductase. Do vậy, sự phối hợp giữa CRESTOR và gemfibrozil không được khuyến cáo. Việc sử dụng kết hợp CRESTOR với fibrat hoặc niacin để đạt được sự thay đổi hơn nữa nồng độ lipid nên được cân nhắc kỹ giữa lợi ích và nguy cơ có thể xảy ra do những kết hợp này (xem *Tương tác của thuốc với các thuốc khác và các loại tương tác khác và Tác dụng không mong muốn*).

Không nên dùng CRESTOR 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 cơ giật không kiểm soát được).

Ảnh hưởng trên gan

Giống như các chất ức chế HMG-CoA reductase khác, cần thận trọng khi dùng CRESTOR 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 CRESTOR. Nên ngưng hoặc giảm liều CRESTOR nếu nồng độ transaminase huyết thanh gấp 3 lần giới hạn trên của mức bình thường.

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

Chủng tộc

Các nghiên cứu dược động học cho thấy có sự gia tăng mức độ tiếp xúc với thuốc tính theo nồng độ và thời gian ở bệnh nhân Châu Á so với người da trắng (xem *Liều dùng và cách dùng và Đặc tính dược động*).

Tác động trên hệ nội tiết

Tăng HbA1c và nồng độ glucose huyết lúc đói đã được ghi nhận khi dùng các chất ức chế HMG-CoA reductase, bao gồm cả CRESTOR. Dựa trên dữ liệu nghiên cứu lâm sàng của CRESTOR, trong một số trường hợp sự gia tăng này có thể vượt ngưỡng để xác định bệnh đái tháo đường (xem *Tác dụng không mong muốn*).

Các chất ức chế protease

Việc sử dụng đồng thời các thuốc hạ lipid máu nhóm statin với các thuốc ức chế protease 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. Tình trạng tổn thương thận là hậu quả của tiêu cơ vân, có thể dẫn đến suy thận và gây tử vong. Không khuyến cáo dùng chung với một vài chất ức chế protease trừ khi có sự điều chỉnh liều Crestor (xem *Tương tác của thuốc với các thuốc khác và các loại tương tác khác*).

Không dung nạp lactose

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

Sử dụng trên bệnh nhi

Ở trẻ em và thanh thiếu niên từ 8 đến 17 tuổi bị tăng cholesterol máu gia đình kiểu dị hợp tử, tính an toàn và hiệu quả của CRESTOR được thiết lập từ một thử nghiệm đối chứng và một thử nghiệm nhân mở không đối chứng khi dùng như liệu pháp điều trị hỗ trợ chế độ ăn kiêng nhằm làm giảm lượng cholesterol toàn phần, LDL-C và ApoB khi bệnh nhân không đáp ứng đầy đủ với chế độ ăn kiêng, LDL-C >190 mg/dL hay khi LDL-C >160 mg/dL và có tiền sử gia đình mắc bệnh tim mạch sớm hoặc có 2 hay nhiều hơn yếu tố nguy cơ về bệnh tim mạch. Chưa thiết lập hiệu quả dài hạn của rosuvastatin khi bắt đầu điều trị từ tuổi thiếu niên để làm giảm tỉ lệ bệnh và tỉ lệ tử vong lúc trưởng thành.

Tính an toàn và hiệu quả của CRESTOR trên các bệnh nhân từ 10 đến 17 tuổi bị tăng cholesterol máu gia đình kiểu dị hợp tử được đánh giá trong thử nghiệm lâm sàng có đối chứng kéo dài 12 tuần, tiếp theo là giai đoạn nhân mở 40 tuần. Bệnh nhân được điều trị bằng CRESTOR 5 mg, 10 mg và 20 mg mỗi ngày có dữ liệu về các tác dụng ngoại ý nói chung tương tự như nhóm dùng giả dược. Không tìm thấy ảnh hưởng nào của CRESTOR trên sự tăng trưởng, thể trọng, chỉ số khối cơ thể hoặc sự hoàn thiện hệ sinh ở các bệnh nhi (từ 10 đến 17 tuổi).

CRESTOR chưa được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng liên quan đến các bệnh nhân chưa dậy thì hoặc các bệnh nhân nhỏ hơn 10 tuổi bị tăng cholesterol máu gia đình kiểu dị hợp tử. Tuy nhiên, tính an toàn và hiệu quả của CRESTOR trên trẻ em và thanh thiếu niên từ 8 đến 17 tuổi bị tăng cholesterol máu gia đình kiểu dị hợp tử đã được đánh giá trong một thử nghiệm lâm sàng không đối chứng, nhân mở kéo dài 2 năm. Mặc dù có sự giới hạn của thiết kế nghiên cứu không đối chứng, tính an toàn và hiệu quả của CRESTOR trong việc giảm LDL-C nói chung tương tự như tính an toàn và hiệu quả được quan sát trên bệnh nhân người lớn.

Một nghiên cứu chéo, ngẫu nhiên, có đối chứng giả dược kéo dài 6 tuần được thực hiện trên trẻ em và thanh thiếu niên từ 7 – 15 tuổi bị tăng cholesterol máu gia đình kiểu đồng hợp tử điều trị với CRESTOR 20 mg/ngày, tiếp theo là giai đoạn nhân mở 12 tuần. Nhìn chung, dữ liệu an toàn trong nghiên cứu này tương tự với dữ liệu an toàn đã được đánh giá trước đây trên bệnh nhân người lớn.

Mặc dù không phải tất cả các phản ứng ngoại ý quan sát được ở nhóm bệnh nhân trưởng thành đều được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng ở trẻ em và thanh thiếu niên nhưng các lưu ý và thận trọng cần nhắc ở trẻ em và thanh thiếu niên nên tương tự như ở người lớn. Các bệnh nhân thiếu niên nữ nên được sử dụng biện pháp tránh thai thích hợp trong thời gian điều trị bằng CRESTOR.

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

Ảnh hưởng của các thuốc lên rosuvastatin khi sử dụng đồng thời

Thuốc ức chế protein vận chuyển: Rosuvastatin là chất nền của một số protein vận chuyển nhất định, bao gồm OATP1B1 protein vận chuyển vào tế bào gan và BCRP protein vận chuyển ra khỏi tế bào. Sử dụng đồng thời Crestor với các thuốc ức chế protein vận chuyển này có thể làm tăng nồng độ rosuvastatin trong huyết tương và tăng nguy cơ bệnh lý cơ (xem *Liều dùng và cách dùng, Lưu ý đặc biệt và thận trọng khi sử dụng, và Bảng 1 - Tương tác của thuốc với các thuốc khác và các loại tương tác khác*).

Ciclosporin: Trong quá trình điều trị đồng thời Crestor với ciclosporin, giá trị AUC của rosuvastatin trung bình cao hơn 7 lần so với ở người tình nguyện khỏe mạnh (xem Bảng 1). Crestor được chống chỉ định ở những bệnh nhân đang dùng ciclosporin (xem *Chống chỉ định*). Dùng đồng thời không ảnh hưởng đến nồng độ trong huyết tương của ciclosporin.

Thuốc ức chế protease: mặc dù vẫn chưa biết cơ chế chính xác về tương tác thuốc, dùng đồng thời thuốc ức chế protease có thể làm tăng mạnh nồng độ và thời gian tiếp xúc của rosuvastatin (xem Bảng 1). Ví dụ, trong một nghiên cứu dược động học, dùng đồng thời rosuvastatin 10 mg với một thuốc kết hợp của 2 hoạt chất ức chế protease (300 mg atazanavir / 100 mg ritonavir) trên người tình nguyện khỏe mạnh làm tăng khoảng 3 lần AUC của rosuvastatin và khoảng 7 lần nồng độ đỉnh C_{max}. Có thể xem xét sử dụng đồng thời Crestor với một số phối hợp thuốc ức chế protease sau khi cẩn thận điều chỉnh liều Crestor dựa trên mức gia tăng dự kiến về nồng độ và thời gian tiếp xúc của rosuvastatin (xem *Liều dùng và cách dùng, Lưu ý đặc biệt và thận trọng khi sử dụng, và Bảng 1 - Tương tác của thuốc với các thuốc khác và các loại tương tác khác*).

Gemfibrozil và các thuốc hạ lipid máu khác: Sử dụng đồng thời Crestor và gemfibrozil làm tăng 2 lần C_{max} and AUC của rosuvastatin (xem *Lưu ý đặc biệt và thận trọng khi sử dụng*).

Dựa trên dữ liệu từ các nghiên cứu tương tác thuốc cụ thể, không dự kiến có tương tác liên quan về dược động học với fenofibrat, tuy nhiên, có thể xảy ra tương tác về dược lực học. Gemfibrozil, fenofibrat, các fibrat khác và niacin (acid nicotinic) ở các liều dùng hạ lipid máu ≥ 1g/ngày làm tăng nguy cơ bệnh lý cơ khi dùng đồng thời với thuốc ức chế HMG-CoA reductase, vì các thuốc này có khả năng gây ra bệnh lý cơ khi dùng riêng lẻ. Chống chỉ định dùng đồng thời liều 40 mg với fibrat (xem *Chống chỉ định và Lưu ý đặc biệt và thận trọng khi sử dụng*). Ở các bệnh nhân này, nên khởi đầu điều trị với liều 5 mg.

Ezetimib: Sử dụng đồng thời Crestor 10 mg và ezetimib 10 mg làm tăng gấp 1,2 giá trị AUC

Gemfibrozil và các thuốc hạ lipid máu khác: Sử dụng đồng thời Crestor và gemfibrozil làm tăng 2 lần C_{max} and AUC của rosuvastatin. Cần lưu ý đặc biệt về thận trọng khi sử dụng. Dựa trên dữ liệu từ các nghiên cứu tương tác thuốc cụ thể, không dự kiến có tương tác liên quan về dược động học với fenofibrat, tuy nhiên, có thể xảy ra tương tác về dược lực học. Gemfibrozil, fenofibrat, các fibrat khác và niacin (acid nicotinic) ở các liều dùng hạ lipid máu $\geq 1g/ngày$ làm tăng nguy cơ bệnh lý cơ khi dùng đồng thời với thuốc ức chế HMG-CoA reductase, vì các thuốc này có khả năng gây ra bệnh lý cơ khi dùng riêng lẻ. Chống chỉ định dùng đồng thời liều 40 mg với fibrat (xem **Chống chỉ định và Lưu ý đặc biệt và thận trọng khi sử dụng**). Ở các bệnh nhân này, nên khởi đầu điều trị với liều 5 mg.

Ezetimib: Sử dụng đồng thời Crestor 10 mg và ezetimib 10 mg làm tăng gấp 1,2 giá trị AUC của rosuvastatin ở bệnh nhân tăng cholesterol máu. (Bảng 1). Không thể loại trừ tương tác dược lực, về mặt tác dụng ngoại ý, giữa Crestor và ezetimibe.

Thuốc kháng acid: Dùng đồng thời Crestor 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 đã được giảm nhẹ khi các thuốc kháng acid được dùng sau khi uống Crestor khoảng 2 giờ. Sự liên quan lâm sàng của tương tác này chưa được nghiên cứu.

Erythromycin: Sử dụng đồng thời Crestor 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.

Thuốc chuyển hóa qua enzym Cytochrom P450: Kết quả từ các nghiên cứu *in vitro* và *in vivo* cho thấy rosuvastatin không phải là một chất ức chế hay chất cảm ứng enzym cytochrom P450. Ngoài ra, rosuvastatin là một cơ chất yếu cho các isoenzym này. Do đó, dự kiến không có tương tác thuốc do chuyển hóa trung gian qua cytochrom P450. Cũng không ghi nhận có 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).

Tương tác thuốc cần phải điều chỉnh liều rosuvastatin (xin xem thêm Bảng 1)

Khi cần thiết phải dùng đồng thời Crestor với các thuốc khác mà đã biết là các thuốc này làm tăng nồng độ và thời gian tiếp xúc rosuvastatin, cần phải chỉnh liều Crestor. Khởi đầu với liều 5 mg Crestor một lần mỗi ngày, nếu nồng độ và thời gian tiếp xúc (AUC) được dự kiến tăng khoảng 2 lần hoặc cao hơn. Nên điều chỉnh mức liều tối đa mỗi ngày của Crestor để nồng độ và thời gian tiếp xúc dự kiến của Crestor không quá mức của liều 40 mg mỗi ngày khi không có tương tác thuốc, ví dụ: liều 20 mg Crestor với gemfibrozil (tăng gấp 1,9 lần), và liều 10 mg Crestor với phối hợp ritonavir/atazanavir (tăng gấp 3,1 lần).

Bảng 1, Ảnh hưởng của thuốc sử dụng đồng thời lên nồng độ và thời gian tiếp xúc rosuvastatin (AUC; theo thứ tự giảm dần cường độ) từ các nghiên cứu lâm sàng đã công bố.		
Chế độ liều của thuốc tương tác	Chế độ liều của rosuvastatin	Thay đổi về AUC* của rosuvastatin
Ciclosporin 75 mg BID đến 200 mg BID, 6 tháng	10 mg OD, 10 ngày	7,1 lần↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 ngày	10 mg, liều duy nhất	3,1 lần↑
Simeprevir 150 mg OD, 7 ngày	10 mg, liều duy nhất	2,8 lần ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 ngày	20 mg OD, 7 ngày	2,1 lần ↑
Clopidogrel 300 mg liều nạp, sau đó là 75 mg vào 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	Chưa có dữ liệu	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	↔
Aleglitazar 0,3 mg, 7 ngày	40 mg, 7 ngày	↔
Silymarin 140 mg TID, 5 ngày	10 mg, liều duy nhất	↔
Fenofibrat 67 mg TID, 7 ngày	10 mg, 7 ngày	↔
Rifampin 450 mg OD, 7 ngày	20 mg, liều duy nhất	↔
Ketoconazol 200 mg BID, 7 ngày	80 mg, liều duy nhất	↔
Fluconazol 200 mg OD, 11 ngày	80 mg, liều duy nhất	↔
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 cung cấp dưới dạng thay đổi x lần, là đại diện cho một tỷ lệ đơn giản giữa thuốc sử dụng đồng thời và rosuvastatin đơn lẻ. Số liệu cung cấp là % thay đổi đại diện % khác biệt so với rosuvastatin đơn lẻ. Ký hiệu tăng là "↑", ký hiệu không có sự thay đổi là "↔", kí hiệu giảm "↓". ** Một số nghiên cứu tương tác thuốc đã được thực hiện ở liều Crestor khác nhau, bảng tổng hợp cho thấy tỷ lệ có ý nghĩa nhất. OD = 1 lần mỗi ngày; BID = 2 lần mỗi ngày; TID = 3 lần mỗi ngày; QID = 4 lần mỗi ngày.		

Ảnh hưởng của rosuvastatin lên các thuốc phối hợp khác

Thuốc đối kháng vitamin K: Cũng như các thuốc ức chế HMG-CoA reductase khác, khởi đầu điều trị hoặc điều chỉnh tăng liều Crestor ở những bệnh nhân điều trị đồng thời với thuốc đối kháng vitamin K (ví dụ như warfarin hoặc thuốc chống đông coumarin) có thể dẫn đến sự gia tăng INR (chỉ số bình thường hóa quốc tế). Ngưng thuốc hoặc điều chỉnh giảm liều có thể dẫn đến giảm INR. Trong tình huống như vậy, cần có biện pháp thích hợp theo dõi chỉ số xét nghiệm INR.

Liều pháp thay thế hormon /thuốc tránh thai dạng uống (HRT): Sử dụng đồng thời Crestor và thuốc tránh thai dạng uống dẫn đến sự gia tăng ethinyl estradiol và norgestrel AUC 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 được tổng hợp ở các đối tượng dùng đồng thời Crestor và HRT và do đó không thể được loại trừ 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 được dung nạp tốt.

Các thuốc khác:

Digoxin: Dựa trên dữ liệu từ các nghiên cứu tương tác thuốc chuyên biệt, dự kiến không có tương tác lâm sàng liên quan với digoxin.

Fusidic acid: các nghiên cứu tương tác với rosuvastatin và acid fusidic chưa được thực hiện. Cũng như các statin khác, các biến cố liên quan đến bệnh cơ, bao gồm tiêu cơ vân, đã được báo cáo trong quá trình lưu hành thuốc khi dùng đồng thời rosuvastatin với acid fusidic. Do đó, không khuyến cáo kết hợp rosuvastatin và acid fusidic. Nếu có thể, khuyến khích tạm ngưng điều trị rosuvastatin. Nếu không thể tránh khỏi, bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ.

Dân số trẻ em: các tương tác thuốc chỉ thực hiện trên người trưởng thành. Chưa được biết mức độ tương tác thuốc ở trẻ em.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Crestor chống chỉ định trên phụ nữ có thai và cho con bú.

Phụ nữ có thể mang thai nên sử dụng các biện pháp ngừa thai thích hợp.

Vì cholesterol và các sản phẩm sinh tổng hợp cholesterol khác là cần thiết cho sự phát triển bào thai, nên nguy cơ tiềm tàng do ức chế HMG-CoA reductase sẽ chiếm ưu thế hơn lợi ích của việc điều trị bằng Crestor 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 Crestor thì nên ngưng thuốc ngay lập tức.

Ở chuột, rosuvastatin bài tiết qua sữa. Không có dữ liệu tương ứng về sự bài tiết qua sữa ở người (xem **Chống chỉ định**).

ẢNH HƯỞNG TRÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Các nghiên cứu để xác định ảnh hưởng của CRESTOR trên khả năng lái xe và vận hành máy chưa được thực hiện. Tuy nhiên, dựa trên những đặc tính dược lực thì CRESTOR không thể ảnh hưởng trên các khả năng này. Khi lái xe hoặc vận hành máy nên lưu ý rằng chóng mặt có thể xảy ra trong thời gian điều trị.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Các biến cố không mong muốn được ghi nhận khi dùng CRESTOR thường nhẹ và thoáng qua. Trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng, có dưới 4% bệnh nhân điều trị bằng CRESTOR rút khỏi nghiên cứu do biến cố không mong muốn.

Danh mục các phản ứng ngoại ý trình bày dưới dạng bảng

Dựa trên dữ liệu từ các nghiên cứu lâm sàng, và kinh nghiệm lưu hành thuốc, bảng dưới đây trình bày các phản ứng ngoại ý của rosuvastatin. Các phản ứng ngoại ý liệt kê dưới đây được phân loại theo tần suất và hệ cơ quan.

Tần suất của các biến cố ngoại ý như sau: thường gặp (>1/100, <1/10), ít gặp (>1/1000, <1/100), hiếm gặp (>1/10.000, <1/1000), rất hiếm gặp (<1/10.000), chưa biết (không thể dự đoán từ các dữ liệu sẵn có).

Bảng 2. Biến cố ngoại ý dựa trên dữ liệu từ các nghiên cứu lâm sàng và kinh nghiệm lưu hành thuốc.

Hệ cơ quan	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp	Chưa biết
Rối loạn hệ máu và bạch huyết			Giảm tiểu cầu		
Rối loạn hệ miễn dịch			Các phản ứng quá mẫn kể cả phù mạch.		
Rối loạn hệ nội tiết	Đái tháo đường ¹				
Rối loạn tâm thần					Trầm cảm

Hệ cơ quan	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp	Chưa biết
Rối loạn hệ thần kinh	Nhức đầu, chóng mặt			Bệnh đa dây thần kinh, giảm trí nhớ	Bệnh lý thần kinh ngoại biên, rối loạn giấc ngủ (bao gồm mất ngủ, ác mộng)
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất					Ho, khó thở
Rối loạn hệ tiêu hoá	Táo bón, buồn nôn, đau bụng		Viêm tụy		Tiêu chảy.
Rối loạn hệ gan mật			Tăng men gan transaminase.	Vàng da Viêm gan	
Rối loạn da và mô dưới da		Ngứa, phát ban và mề đay			Hội chứng Steven-Johnsons.
Rối loạn hệ cơ xương, mô liên kết và xương	Đau cơ		Bệnh cơ (bao gồm viêm cơ), tiêu cơ vân	Đau khớp	Căng cơ, thỉnh thoảng có biến chứng đứt gân, bệnh lý hoại tử cơ qua trung gian miễn dịch.
Rối loạn thận và hệ tiết niệu				Tiểu ra máu	
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú				Nữ hoá tuyến vú	
Các rối loạn tổng quát và tại chỗ	Suy nhược				Phù
¹ Tần suất phụ thuộc vào việc có hay không có các yếu tố nguy cơ (đường huyết lúc đói $\geq 5,6$ mmol/L, BMI >30 kg/m ² , tăng triglycerid, tiền sử tăng huyết áp).					

Cũng như các thuốc ức chế HMG-CoA reductase khác, tỷ lệ phản ứng ngoại ý có khuynh hướng phụ thuộc liều dùng.

Tác động 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 Crestor. 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 CRESTOR 10 mg và 20 mg và khoảng 3% bệnh nhân khi điều trị với liều 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. Tiểu ra máu được ghi nhận ở bệnh nhân điều trị với CRESTOR và các dữ liệu nghiên cứu lâm sàng cho thấy tần xuất xảy ra thấp.

Tác động trên hệ cơ-xương: Tác động trên hệ cơ-xương như đau cơ, bệnh cơ (kể cả viêm cơ) và một số hiếm trường hợp tiêu cơ vân đã được ghi nhận ở những bệnh nhân được điều trị bằng CRESTOR 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), việc điều trị nên ngưng tạm thời (xem *Lưu ý đặc biệt và thận trọng khi sử dụng*).

Tác động trên gan: Cũng giống như các chất ức chế HMG-CoA reductase khác, tăng transaminase 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 biến cố ngoại ý sau đây cũng đã được ghi nhận ở một vài thuốc nhóm statin:

Rối loạn tinh dục

Trường hợp ngoại lệ về viêm phổi mô kẽ, đặc biệt là điều trị dài hạn (xem *Lưu ý đặc biệt và thận trọng khi sử dụng*)

Tỷ lệ báo cáo bệnh tiêu cơ vân, biến cố nghiêm trọng ở thận và gan (chủ yếu là tăng men gan), xảy ra cao hơn khi dùng liều 40 mg

Dân số trẻ em: tăng Creatin kinase > 10 x giới hạn trên và triệu chứng ở cơ sau tập thể dục hoặc tăng hoạt động thể chất đã được ghi nhận thường xuyên hơn trong một thử nghiệm lâm sàng 52 tuần với đối tượng trẻ em và trẻ vị thành niên so với người trưởng thành (xem *Lưu ý đặc biệt và thận trọng khi sử dụng*). Ở khía cạnh khác, độ an toàn của rosuvastatin ở trẻ em và trẻ vị thành niên là tương tự so với người lớn.

Báo cáo các phản ứng ngoại ý

Báo cáo các phản ứng ngoại ý sau khi cấp phép lưu hành thuốc là rất quan trọng. Điều này cho phép theo dõi lợi ích và nguy cơ của thuốc. Yêu cầu các cán bộ y tế báo cáo bất kỳ các biến cố ngoại ý.

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.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC

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 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, do vậy làm tăng hấp thu và dị hóa LDL và ức chế sự tổng hợp VLDL ở gan, vì vậy làm giảm các thành phần VLDL và LDL.

Tác động dược lực

CRESTOR làm giảm sự tăng nồng độ LDL-cholesterol, cholesterol toàn phần và triglyceride và làm tăng HDL-cholesterol. Thuốc cũng làm giảm ApoB, non HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG và làm tăng ApoA-I (xem bảng 1 và 2). CRESTOR cũng làm giảm các tỷ lệ LDL-C/HDL-C, C toàn phần/HDL-C, non HDL-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	NonHDL-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

Bảng 4: Đáp ứng theo liều ở bệnh nhân bị tăng triglycerid (Týp IIb hoặc týp IV) (%) thay đổi bình quân so với ban đầu)

Liều	N	TG	LDL-C	C-Toàn phần	HDL-C	NonHDL-C	VLDL-C	VLDL-TG
Giả dược	26	1	5	1	-3	2	2	6
5	25	-21	-28	-24	3	-29	-25	-24
10	23	-37	-45	-40	8	-49	-48	-39
20	27	-37	-31	-34	22	-43	-49	-40
40	25	-43	-43	-40	17	-51	-56	-48

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.

Hiệu quả lâm sàng

Hiệu quả lâm sàng

CRESTOR 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, CRESTOR 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 CRESTOR 10 mg đã đạt được các mục tiêu điều trị của EAS về nồng độ LDL-C (<3 mmol/l). Trong 1 nghiên cứu lớn, 435 bệnh nhân tăng cholesterol máu di truyền gia đình kiểu dị hợp tử đã được cho dùng CRESTOR từ 20-80 mg theo thiết kế điều chỉnh tăng liều. Người ta thấy là tất cả các liều CRESTOR đều có tác động có lợi trên các thông số lipid và đạt được các mục tiêu điều trị. Sau khi chỉnh đến liều hằng 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 tăng cholesterol máu di truyền kiểu đồng hợp tử được đánh giá về đáp ứng điều trị với liều CRESTOR 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, CRESTOR chứng tỏ có hiệu quả phụ trợ trong việc làm giảm triglyceride khi được sử dụng phối hợp với fenofibrat và làm tăng nồng độ HDL-C khi sử dụng phối hợp với niacin (xem Lưu Ý và Thân Trọng Khi Sử Dụng).

Rosuvastatin chưa được chứng minh là có thể ngăn chặn các biến chứng có liên quan đến sự bất thường về lipid như bệnh mạch vành vì các nghiên cứu về giảm tỷ lệ tử vong và giảm tỷ lệ bệnh lý khi dùng CRESTOR đang được thực hiện.

Đánh giá tác dụng trên độ dày lớp nội trung mạc: nghiên cứu đánh giá rosuvastatin 40 mg (METEOR), hiệu quả điều trị của CRESTOR trên xơ vữa động mạch cảnh được đánh giá bằng siêu âm 2 chiều (B-mode) ở những bệnh nhân bị tăng LDL-C, có nguy cơ bệnh động mạch vành thấp (thang điểm nguy cơ Framingham < 10% trong 10 năm) và xơ vữa động mạch dưới lâm sàng có dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh (cIMT). Trong nghiên cứu lâm sàng mù đôi, đối chứng với giả dược, 984 bệnh nhân được điều trị ngẫu nhiên (trong đó có 876 người đã được phân tích), bằng CRESTOR 40 mg hoặc giả dược 1 lần/ngày với tỉ lệ là 5:2. Siêu âm thành động mạch cảnh được sử dụng để xác định tỉ lệ thay đổi trung bình lớp nội trung mạc dày nhất hàng năm ở 12 điểm đo trên mỗi bệnh nhân so với ban đầu trong 2 năm. Sự khác biệt về tỉ lệ thay đổi lớp nội trung mạc dày nhất của tất cả 12 vị trí động mạch cảnh giữa bệnh nhân điều trị bằng CRESTOR và bệnh nhân dùng giả dược là -0,0145 mm/năm (95% CI -0,0196, -0,0093; p <0,0001).

Tỉ lệ thay đổi hàng năm so với trước khi điều trị của nhóm dùng giả dược là +0,0131 mm/năm (p< 0,0001). Tỷ lệ thay đổi hàng năm so với trước khi điều trị ở nhóm CRESTOR là -0,0014 mm/năm (p = 0,32).

Ở từng bệnh nhân trong nhóm dùng CRESTOR, 52,1% bệnh nhân chứng tỏ không có sự tiến triển bệnh (được định nghĩa là tỉ lệ thay đổi có giá trị âm hàng năm), so với 37,7% bệnh nhân ở nhóm dùng giả dược.

Rối loạn beta lipoprotein máu nguyên phát (tăng lipoprotein máu típ III)

Trong nghiên cứu chéo, mù đôi, đa trung tâm, ngẫu nhiên, có 32 bệnh nhân (27 người có đột biến E2/ E2 và 4 người có đột biến apo E [Arg145Cys] bị rối loạn beta lipoprotein máu nguyên phát (tăng lipoprotein máu típ III) tham gia được khởi đầu bằng chế độ ăn kiêng trong 6 tuần theo Điều trị thay đổi lối sống (TLC) của NCEP. Sau giai đoạn 6 tuần ăn kiêng, bệnh nhân được ngẫu nhiên điều trị phối hợp với chế độ ăn kiêng trong 6 tuần bằng liệu pháp rosuvastatin 10 mg tiếp theo là rosuvastatin 20 mg, hoặc rosuvastatin 20 mg tiếp theo là rosuvastatin 10 mg. CRESTOR làm giảm cholesterol không phải HDL (thông số nghiên cứu chính) và nồng độ lipoprotein còn lại trong tuần hoàn. Kết quả được trình bày trong bảng bên dưới.

Bảng 5: Các tác động thay đổi lipid máu của rosuvastatin 10 mg và 20 mg trong bệnh rối loạn beta lipoprotein máu nguyên phát (tăng lipoprotein máu típ III) sau 6 tuần điều trị được thể hiện bằng trung vị phần trăm thay đổi (95% CI) so với giá trị ban đầu (N=32)

	Giá trị trung vị ban đầu (mg/dL)	Trung vị phần trăm thay đổi so với giá trị ban đầu (95% CI) CRESTOR 10 mg	Trung vị phần trăm thay đổi so với giá trị ban đầu (95% CI) CRESTOR 20 mg
Cholesterol toàn phần	342,5	-43,3 (-46,9; -37,5)	-47,6 (-51,6; -42,8)
Triglycerides	503,5	-40,1 (-44,9; -33,6)	-43,0 (-52,5; -33,1)
Non-HDL-C	294,5	-48,2 (-56,7; -45,6)	-56,4 (-61,4; -48,5)
VLDL-C+IDL-C	209,5	-46,8 (-53,7; -39,4)	-56,2 (-67,7; -43,7)
LDL-C	112,5	-54,4 (-59,1; -47,3)	-57,3 (-59,4; -52,1)
HDL-C	35,5	10,2 (1,9; 12,3)	11,2 (8,3; 20,5)
RLP-C	82,0	-56,4 (-67,1; -49,0)	-64,9 (-74,0; -56,6)
Apo-E	16,0	-42,9 (-46,3; -33,3)	-42,5 (-47,1; -35,6)

Bệnh nhi tăng cholesterol máu gia đình kiểu dị hợp tử

Trong 1 nghiên cứu 12 tuần, đối chứng với giả dược, đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, 176 bệnh nhi và thiếu niên (97 nam và 79 nữ) bị tăng cholesterol máu gia đình kiểu dị hợp tử được điều trị ngẫu nhiên bằng rosuvastatin 5 mg, 10 mg, 20 mg hoặc giả dược hằng ngày. Các bệnh nhân có độ tuổi từ 10 đến 17 tuổi (tuổi trung vị là 14 tuổi) với khoảng 30% bệnh nhân từ 10 đến 13 tuổi và khoảng 17%, 18%, 40%, 25% bệnh nhân dây thì tương ứng theo phân loại Tanner độ II, III, IV và V. Các bệnh nhi nữ phải có kinh nguyệt ít nhất 1 năm. Mức LDL-C trung bình tại thời điểm ban đầu là 233 mg/dL (trong khoảng 129 đến 399 mg/dL). Tiếp theo sau nghiên cứu mù đôi 12 tuần là 1 pha điều chỉnh liều nhân mở 40 tuần, trong đó các bệnh nhân được dùng rosuvastatin hằng ngày với liều 5 mg, 10 mg, 20 mg. Rosuvastatin làm giảm đáng kể LDL-C (thông số nghiên cứu chính), cholesterol toàn phần và nồng độ apoB ở mỗi mức liều khi so với nhóm giả dược. Kết quả được trình bày ở bảng 5 bên dưới.

Bảng 6: Tác động thay đổi lipid của rosuvastatin ở những bệnh nhi từ 10 đến 17 tuổi bị tăng cholesterol máu gia đình kiểu dị hợp tử (bình phương nhỏ nhất của trung bình % thay đổi giữa giá trị ban đầu và giá trị ở tuần 12)

Liều (mg)	N	LDL-C	HDL-C	C-toàn phần	TG ^a	ApoB
Giả dược	46	-1%	+7%	0%	-7%	-2%
5	42	-38%	+4% ^b	-30%	-13% ^b	-32%
10	44	-45	+11% ^b	-34%	-15% ^b	-38%
20	44	-50%	+9% ^b	-39%	-16% ^b	-41%

^a % thay đổi trung vị

^b Sự khác biệt so với giả dược không có ý nghĩa về mặt thống kê

Ở tuần thứ 12 của giai đoạn điều trị mù đôi, tỉ lệ % bệnh nhân đạt được LDL-C mục tiêu < 110 mg/dL (2,8 mmol/l) là 0% ở nhóm giả dược, 12% ở nhóm dùng rosuvastatin 5 mg, 41% ở nhóm dùng rosuvastatin 10 mg, 41% ở nhóm dùng rosuvastatin 20 mg. Trong giai đoạn nghiên cứu 40 tuần, nhân mở, 71% bệnh nhân được điều chỉnh đến liều cao nhất 20 mg và 41% bệnh nhân đạt được LDL-C mục tiêu là 110 mg/dL.

Rosuvastatin cũng được nghiên cứu trong một thử nghiệm có điều chỉnh liều theo mục tiêu, không đối chứng, nhân mở kéo dài 2 năm bao gồm 175 trẻ em và thanh thiếu niên từ 8 đến 17 tuổi bị tăng cholesterol máu gia đình kiểu dị hợp tử (gồm 79 nam và 96 nữ). Tất cả bệnh nhân có khiếm khuyết di truyền gen LDL-receptor hay Apo B được ghi nhận. Khoảng 89% bệnh nhân da trắng, 7% bệnh nhân châu Á, 1% bệnh nhân da đen và < 1% bệnh nhân gốc Latin. Mức LDL-C trung bình tại thời điểm ban đầu là 236 mg/dL. Vào thời điểm ban đầu có 58 bệnh nhân (33%) chưa dậy thì. Liều khởi đầu rosuvastatin cho trẻ em và thanh thiếu niên là 5 mg/ngày. Trẻ em từ 8 đến nhỏ hơn 10 tuổi (n=41 tại thời điểm ban đầu) có thể được điều chỉnh đến liều cao nhất 10 mg/ngày, trẻ em và thanh thiếu niên từ 10 đến 17 tuổi được điều chỉnh đến liều cao nhất 20 mg/ngày.

So với thời điểm ban đầu, LDL-C nói chung giảm tương tự giữa các nhóm tuổi cũng như tương tự với những dữ liệu trước đây thu được từ thử nghiệm có đối chứng trên trẻ em và người lớn. Hiệu quả dài hạn của rosuvastatin khi bắt đầu điều trị từ tuổi thiếu niên để làm giảm tỉ lệ bệnh và tỉ lệ tử vong lúc trưởng thành chưa được thiết lập.

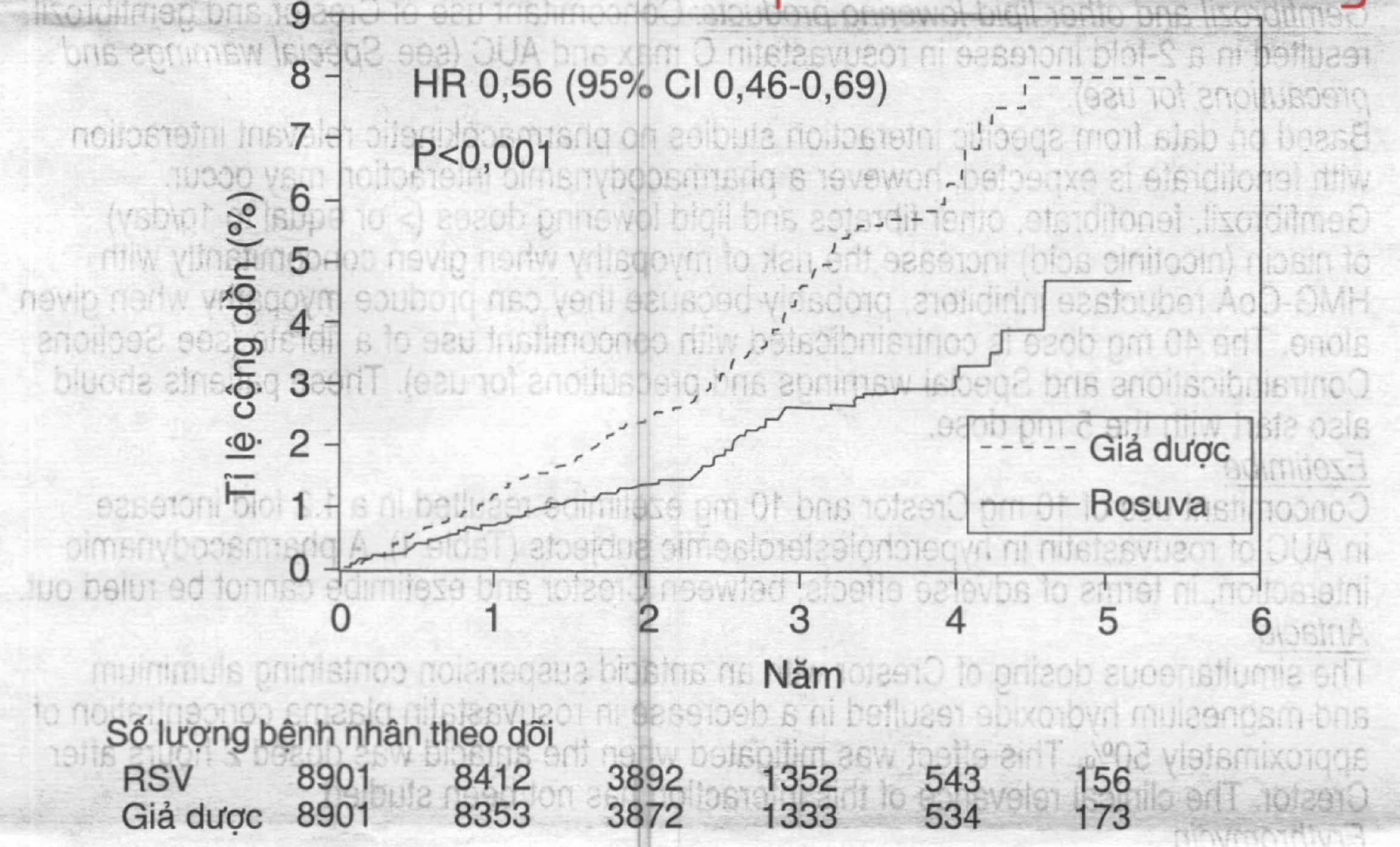
Phòng ngừa bệnh tim mạch nguyên phát

Thử nghiệm lâm sàng can thiệp đánh giá rosuvastatin trong phòng ngừa tiên phát (nghiên cứu JUPITER), hiệu quả của CRESTOR (rosuvastatin calcium) trên tần xuất các biến cố tim mạch lớn được đánh giá trên 17.802 nam (≥ 50 tuổi) và nữ (≥ 60 tuổi) là những người chưa có bằng chứng lâm sàng về bệnh tim mạch, nồng độ LDL-C < 130 mg/dL (3,3 mmol/l) và nồng độ hs-CRP ≥ 2 mg/l. Khi bắt đầu nghiên cứu, quần thể nghiên cứu có nguy cơ bệnh mạch vành ước lượng là 11,6% trong 10 năm dựa trên tiêu chuẩn thang điểm nguy cơ Framingham và bao gồm tỷ lệ cao các bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ khác như tăng huyết áp (58%), HDL-C thấp (23%), hút thuốc (16%) hoặc có tiền sử gia đình mắc bệnh mạch vành sớm (12%). Các đối tượng tham gia nghiên cứu có giá trị ban đầu LDL-C trung vị là 108 mg/dL và hsCRP là 4,3 mg/L. Các bệnh nhân tham gia được dùng ngẫu nhiên giả dược (n=8901) hoặc rosuvastatin 20 mg 1 lần/ngày (n=8901) và được theo dõi trong thời gian trung bình 2 năm. Nghiên cứu JUPITER phải ngưng sớm theo những quy tắc xác định trước về ngưng nghiên cứu của Ủy ban độc lập theo dõi tính an toàn dữ liệu (Data Safety Monitoring Broad) khi đánh giá hiệu quả trên bệnh nhân dùng rosuvastatin.

Thông số nghiên cứu chính là thông số gộp bao gồm thời gian cho đến khi xảy ra lần đầu bất kì các biến cố tim mạch chính sau: tử vong do bệnh tim mạch, nhồi máu cơ tim không tử vong, đột quỵ không tử vong, nằm viện do đau thắt ngực không ổn định hoặc thủ thuật tái tưới máu mạch vành.

Rosuvastatin làm giảm đáng kể nguy cơ các biến cố tim mạch chính (252 biến cố ở nhóm giả dược so với 142 biến cố ở nhóm dùng rosuvastatin) với sự giảm nguy cơ tương đối là 44% và giảm nguy cơ tuyệt đối là 1,2% (xem biểu đồ 1). Sự giảm này có ý nghĩa thống kê (p<0,001). Sự giảm nguy cơ ở thông số nghiên cứu chính đồng nhất với các phân nhóm sau: tuổi, giới tính, chủng tộc, tình trạng hút thuốc, tiền sử gia đình mắc bệnh mạch vành sớm, chỉ số khối cơ thể, LDL-C, HDL-C và nồng độ hsCRP.

Biểu đồ 1- Thời gian cho đến khi xảy ra lần đầu các biến cố tim mạch chính trong nghiên cứu JUPITER



Những thành phần cụ thể của thông số nghiên cứu chính được giới thiệu trong biểu đồ 2. Rosuvastatin làm giảm đáng kể nguy cơ nhồi máu cơ tim không tử vong, đột quỵ không tử vong và thủ thuật tái tưới máu mạch vành. Không có sự khác biệt đáng kể về mặt điều trị giữa nhóm dùng rosuvastatin hay giả dược về tử vong do nguy cơ tim mạch hay nhập viện vì đau thắt ngực không ổn định. Rosuvastatin làm giảm đáng kể nguy cơ nhồi máu cơ tim (6 biến cố tử vong và 62 biến cố không tử vong ở nhóm dùng giả dược so với 9 biến cố tử vong và 22 biến cố không tử vong ở nhóm dùng rosuvastatin) và nguy cơ đột quỵ (6 biến cố tử vong và 58 biến cố không tử vong ở nhóm dùng giả dược so với 3 biến cố tử vong và 30 biến cố không tử vong ở nhóm dùng rosuvastatin).

Trong 1 phân tích phân nhóm hậu kiểm (post-hoc) trên những người tham gia nghiên cứu JUPITER (n=1405, rosuvastatin =725, giả dược = 680) với hsCRP ≥2 mg/l và không có thêm yếu tố nguy cơ nào khác (hút thuốc, huyết áp ≥140/90 hoặc đang điều trị với thuốc trị tăng huyết áp, HDL-C thấp) không tính đến tuổi tác, sau khi điều chỉnh đối với nhóm có HDL-C cao, không thấy có ích lợi điều trị đáng kể khi điều trị bằng rosuvastatin.

Biểu đồ 2: Các biến cố tim mạch chính ở nhóm điều trị trong nghiên cứu JUPITER

Tiêu chí	Số lượng các biến cố		Tỉ số nguy hại (95% CI)	Giá trị P	Tỉ số nguy hại (—95%—)
	Rosuva 20 mg (n=8901) n (tỉ lệ *)	Giả dược 20 mg (n=8901) n (tỉ lệ *)			
Tiêu chí nghiên cứu chính	142 (7,6)	252 (13,6)	0,56 (0,46; 0,69)	<0,001	
Chết do bệnh tim mạch **	35 (1,9)	44 (2,4)	0,80 (0,51; 1,24)	0,315	
Đột quỵ không tử vong	30 (1,6)	58 (3,1)	0,52 (0,33; 0,80)	0,003	
Nhồi máu cơ tim không tử vong	22 (1,2)	62 (3,3)	0,35 (0,22; 0,58)	<0,001	
Nằm viện do đau thắt ngực không ổn định	16 (0,9)	27 (1,5)	0,59 (0,32; 1,10)	0,093	
Tái tưới máu mạch vành	71 (3,8)	131 (7,1)	0,54 (0,41; 0,72)	<0,001	

* Tỉ lệ biến cố / 1000-bệnh nhân năm
** Chết do bệnh tim mạch bao gồm tử vong do nhồi máu cơ tim, tử vong do đột quỵ và các nguyên nhân khác của tử vong do bệnh tim mạch.

Sau 1 năm, rosuvastatin làm tăng HDL-C và làm giảm LDL-C, hs CRP, cholesterol toàn phần và nồng độ triglyceride huyết thanh (p<0,001) ở tất cả các thông số khi so sánh với giả dược.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG

Hấp thu:

Nồng độ đỉnh trong huyết tương của rosuvastatin đạt được khoảng 5 giờ sau khi uống. Độ 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 hoá có sử dụng các tế bào gan của người xác định rằng rosuvastatin là một chất nền yếu cho sự chuyển hoá qua cytochrome P450. CYP2C9 là chất đồng enzym chính tham gia vào quá trình chuyển hoá, 2C19, 3A4 và 2D6 tham gia ở mức độ thấp hơn. Chất chuyển hoá chính được xác định là N-desmethyl và lactone. Chất chuyển hoá N-desmethyl có hoạt tính yếu hơn khoảng 50% so với rosuvastatin trong khi dạng lactone không có hoạt tính về mặt lâm sàng. Rosuvastatin chiếm hơn 90% hoạt tính ức chế HMG-CoA reductase trong tuần hoàn.

Đào thải:

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 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, sự vận chuyển rosuvastatin qua gan cần đến chất vận chuyển qua màng OATP-C. Chất vận chuyển này quan trọng trong việc đào thải rosuvastatin qua gan.

Tính tuyến tính:

Mức độ tiếp xúc của rosuvastatin tính theo nồng độ và thời gian tăng tỉ lệ với liều dùng. Không có sự thay đổi nào về các thông số dược động học sau nhiều liều dùng hằng 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. Dược động học của rosuvastatin trên trẻ em và thiếu niên bị tăng cholesterol máu gia đình kiểu dị hợp tử thì tương tự trên người tình nguyện trưởng thành.

Chủng tộc: Các nghiên cứu dược động học cho thấy AUC và C_{max} tăng khoảng gấp 2 lần ở người Châu Á sống ở Châu Á so với người da trắng sống ở phương Tây. Ảnh hưởng của các yếu tố di truyền và môi trường đối với sự thay đổi này chưa xác định được. 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 hoá 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 hoá 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.

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Không bảo quản trên 30°C. Bảo quản trong bao bì gốc.

QUI CÁCH ĐÓNG GÓI

CRESTOR 5 mg, hộp 2 vỉ x 14 viên.

CRESTOR 10 mg, hộp 2 vỉ x 14 viên.

CRESTOR 20 mg, hộp 2 vỉ x 14 viên.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: TCCS

CƠ SỞ SẢN XUẤT

IPR Pharmaceuticals, Inc.

Carr 188 Lote 17, San Isidro Industrial Park, Po Box 1624, Canovanas, PR 00729, Puerto Rico, Hoa Kỳ.

CƠ SỞ ĐÓNG GÓI

AstraZeneca UK Limited

Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, Anh.

NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT LẠI NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC:

05/03/2019.

Doc ID-001327660 V11.0

Crestor is a trade mark of the AstraZeneca group of companies.

© AstraZeneca 2018

