

Rx

## CRESTOR®

5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg  
Viên nén bao phim

### THÀNH PHẦN

Mỗi viên chứa 5 mg, 10 mg, 20 mg hoặc 40 mg rosuvastatin dưới dạng rosuvastatin canxi. *Tá dược*: xem phần *Tá dược*.

### DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén bao phim.

Hình tròn, màu vàng (5 mg); hình tròn, màu hồng (10 mg và 20 mg); hình bầu dục, màu hồng (40 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 týp 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 týp 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.

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 ly trích LDL máu) hoặc khi các liệu pháp này không thích hợp.

Bệnh nhi từ 10 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 những bệnh nhân thanh thiếu niên 10 đến 17 tuổi bị tăng cholesterol máu gia đình kiểu dị hợp tử (đối với nữ đã có kinh nguyệt ít nhất 1 năm) 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  $\geq 50$  tuổi ở nam giới,  $\geq 60$  tuổi ở nữ giới, hsCRP  $\geq 2$ 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 týp I và týp V theo phân loại của Fredrickson.

### LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH SỬ DỤNG

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.

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. Khuyến cáo bắt đầu với liều thấp nhất mà thuốc có tác dụng, sau đó nếu cần thiết, có thể điều chỉnh liều theo nhu cầu và đáp ứng của từng người bằng cách tăng liều từng đợt cách nhau không dưới 4 tuần và phải theo dõi các phản ứng có hại của thuốc, đặc biệt là các phản ứng có hại đối với hệ cơ (xem *Đặc Tính Dược Lực Học*). Vì tần suất tác dụng không mong muốn tăng khi dùng liều 40 mg so với các liều thấp hơn (xem phần *Tác dụng không mong muốn*), 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 (xem *Lưu Ý và Thân Trọng Khi Sử Dụng*). Cần có sự theo dõi chặt chẽ của bác sỹ chuyên khoa khi bắt đầu dùng liều 40 mg.

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

#### Trẻ em

Tăng cholesterol máu gia đình kiểu dị hợp tử trên bệnh nhi (từ 10 đến 17 tuổi):

Liều thường sử dụng của CRESTOR là 5-20 mg/ngày, liều khuyến cáo tối đa là 20 mg/ngày (liều lớn hơn 20 mg chưa được nghiên cứu trên nhóm bệnh nhân này). Liều sử dụng nên được dùng theo từng cá nhân dựa trên mục tiêu điều trị được khuyến cáo (xem phần *Chỉ định điều trị* và *Đặc tính dược lực học*). Điều chỉnh liều chỉ nên thực hiện sau khoảng thời gian  $\geq 4$  tuần.

Tăng cholesterol máu gia đình kiểu đồng hợp tử: Kinh nghiệm sử dụng chỉ giới hạn trên một nhóm nhỏ trẻ em ( $\geq 8$  tuổi).

#### Người cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều.

#### Bệnh nhân suy thận

Không cần điều chỉnh liều ở các bệnh nhân suy thận từ nhẹ đến vừa.

Chống chỉ định dùng Crestor cho bệnh nhân suy thận nặng (Xem *Chống Chỉ Định* và *Đặc tính Dược Động Học*).

#### 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  $\leq 7$ . 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 Học*). Ở những bệnh nhân này nên xem xét đến việc đánh giá chức năng thận (xem *Lưu Ý và Thân 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 phát triển (xem *Chống Chỉ Định*).

### Chủng tộc

Tăng mức độ tiếp xúc với thuốc tính theo nồng độ và thời gian đã được ghi nhận ở bệnh nhân Châu Á (Xem Lưu Ý và Thận Trọng Khi Sử Dụng và Đặc Tính Dược Động Học). Do đó nên cân nhắc liều khởi điểm 5 mg đối với người Châu Á.

### Sử dụng trong điều trị phối hợp thuốc

Liều dùng CRESTOR khi sử dụng phối hợp với atazanavir, ritonavir/atazanavir, lopinavir/ritonavir không vượt quá 10 mg/lần/ngày (xem Lưu ý và thận trọng khi sử dụng và Tương tác thuốc).

Trường hợp liều khuyến cáo CRESTOR là 40 mg, liều dùng CRESTOR khi sử dụng phối hợp với cyclosporine không nên vượt quá 5 mg/lần/ngày (xem Lưu ý và thận trọng khi sử dụng và Tương tác thuốc).

Trường hợp liều khuyến cáo CRESTOR là 20 mg, liều dùng CRESTOR khi sử dụng phối hợp với gemfibrozil không nên vượt quá 10 mg/lần/ngày (xem Lưu ý và thận trọng khi sử dụng và Tương tác thuốc).

### 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 phát 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 creatinine < 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.

### LƯU Ý 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 thính 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 Creatine Kinase (CK)

Không nên đo nồng độ creatine 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 men HMG-CoA reductase, Crestor có nguy cơ gây ra các phản ứng có hại đối với hệ cơ như teo cơ, viêm cơ, cần thận trọng 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 fibrate 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 Học)
- dùng đồng thời với các fibrate
- 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 hàng 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 men HMG-CoA reductase khác ở liều thấp nhất và theo dõi chặt chẽ.

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 fibrate 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 men HMG-CoA reductase khác đồng thời với các dẫn xuất của axit fibric kể cả gemfibrozil, cyclosporin, axit nicotinic, thuốc kháng nấm nhóm azole, các chất ức chế men protease và kháng sinh nhóm macrolide. Gemfibrozil làm tăng nguy cơ bệnh cơ khi dùng đồng thời với vài chất ức chế men HMG-CoA reductase. Do vậy, sự phối hợp giữa Crestor và gemfibrozil không được khuyến cáo. Việc sử dụng kết hợp Crestor với fibrate 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 Thuốc 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 giết không kiểm soát được).

#### Ảnh hưởng trên gan

Giống như các chất ức chế men 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 Lượng và Cách Sử Dụng và Đặc Tính Dược Động Học*).

#### 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 (xem *Tác dụng ngoại ý*)

#### 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 các chất ức chế protease (xem phần *Tương tác thuốc*)

#### Sử dụng trên bệnh nhi

Tính an toàn và hiệu quả của CRESTOR trên các bệnh nhân từ 10 đến 17 tuổi bị tăng cholesterol máu gia đình kiểu di 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 (xem phần *Tác dụng ngoại ý*). 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. 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 dục (xem phần *Tác dụng ngoại ý*) ở các bệnh nhi (từ 10 đến 17 tuổi). Các bệnh nhân thiếu niên nữ nên được sử dụng biện pháp tránh thai thích hợp trong thời gian điều trị bằng CRESTOR (xem phần *Đặc tính dược động học, Các nhóm bệnh nhân đặc biệt*). 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. Liều sử dụng CRESTOR lớn hơn 20 mg chưa được nghiên cứu ở các bệnh nhi.

Nghiên cứu về các bệnh nhi và thanh thiếu niên bị tăng cholesterol máu gia đình kiểu đồng hợp tử chỉ giới hạn trên 8 bệnh nhân ( $\geq 8$  tuổi).

### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

#### Cyclosporine

Cyclosporine làm tăng nồng độ và thời gian tiếp xúc với rosuvastatin (diện tích dưới đường cong AUC) gấp 7 lần. Vì thế, trường hợp liều khuyến cáo hàng ngày là 40 mg CRESTOR mà bệnh nhân đang dùng cyclosporine thì liều dùng CRESTOR không nên vượt quá 5 mg, 1 lần/ngày (xem *Liều Lượng và Cách Sử Dụng, Lưu Ý và Thận Trọng Khi Sử Dụng*)

Khi sử dụng đồng thời cyclosporine và CRESTOR, cần có sự theo dõi chặt chẽ của bác sĩ chuyên khoa.

#### Gemfibrozil

Gemfibrozil làm tăng đáng kể nồng độ và thời gian tiếp xúc của rosuvastatin. Do nguy cơ tăng bệnh lý cơ/tiêu cơ vân đã được ghi nhận, nên tránh phối hợp CRESTOR với gemfibrozil. Nếu phải sử dụng cùng lúc thì liều dùng CRESTOR không nên vượt quá 10 mg, 1 lần/ngày.

#### Ức chế men Protease

Dùng đồng thời rosuvastatin với một số thuốc ức chế men protease phối hợp với ritonavir sẽ có tác động khác nhau lên nồng độ và thời gian tiếp xúc của rosuvastatin. Phối hợp thuốc ức chế men protease lopinavir / ritonavir và atazanavir / ritonavir làm tăng nồng độ và thời gian tiếp xúc của rosuvastatin (AUC) gấp 3 lần. Trường hợp liều khuyến cáo hàng ngày là 40 mg CRESTOR, khi sử dụng cùng với các kết hợp thuốc này, liều CRESTOR không nên vượt quá 10 mg, 1 lần/ngày. Sự kết hợp của tipranavir / ritonavir hoặc fosamprenavir / ritonavir làm thay đổi ít hay không thay đổi nồng độ và thời gian tiếp xúc của rosuvastatin. Cần thận trọng khi dùng đồng thời rosuvastatin với các thuốc ức chế protease được dùng phối hợp với ritonavir (xem *Liều lượng và Cách Sử Dụng, Lưu ý và Thận Trọng Khi Sử Dụng*).

#### Thuốc chống đông Coumarin

CRESTOR làm tăng đáng kể chỉ số INR ở bệnh nhân dùng thuốc chống đông coumarin. Vì thế, cần thận trọng khi dùng đồng thời thuốc chống đông coumarin đồng thời với CRESTOR. Ở bệnh nhân dùng đồng thời thuốc chống đông coumarin và CRESTOR, nên xác định INR trước khi bắt đầu dùng CRESTOR và định kỳ kiểm tra trong giai đoạn sớm của quá trình điều trị để đảm bảo chỉ số INR không bị thay đổi đáng kể (xem *Lưu Ý và Thận Trọng Khi Sử Dụng*).

#### Niacin

Nguy cơ tác động lên hệ cơ xương có thể gia tăng khi sử dụng CRESTOR phối hợp với niacin ở liều thay đổi lipid ( $\geq 1$  g/ngày); nên thận trọng khi kê đơn với CRESTOR (xem *Lưu Ý và Thận Trọng Khi Sử Dụng*).

#### Fenofibrate

Khi sử dụng đồng thời CRESTOR với fenofibrate, không có ghi nhận sự gia tăng AUC của rosuvastatin hay fenofibrate có ý nghĩa lâm sàng. Vì đã biết trong quá trình điều trị với chất ức chế men HMG-CoA reductase, nguy cơ bệnh lý cơ gia tăng khi dùng đồng thời với fenofibrate, nên thận trọng khi kê đơn fenofibrate với CRESTOR (xem *Lưu Ý và Thận Trọng Khi Sử Dụng*).

Các nhựa gắn acid mật có thể làm giảm rõ rệt khả dụng sinh học của statin khi uống cùng. Vì vậy thời gian dùng 2 thuốc này phải cách xa nhau. Mặc dù không tiến hành các nghiên cứu về tương tác thuốc trong lâm sàng, nhưng không thấy có biểu hiện tương tác có hại có ý nghĩa lâm sàng khi dùng statin cùng với các chất ức chế enzym chuyển angiotensin,

các thuốc chẹn beta, chẹn kênh calci, thuốc lợi tiểu và thuốc chống viêm không steroid.

### 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 men 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 (xem *Dữ Liệu An Toàn Tiền Lâm Sàng*). 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 *Chỉ Định*).

### ẢNH HƯỞNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY

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.

Tần suất của các biến cố không mong muốn 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).

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

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

**Rối loạn hệ tiêu hoá** *Thường gặp*: táo bón, buồn nôn, đau bụng. *Hiếm gặp*: viêm tụy.

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

**Rối loạn hệ cơ xương, mô liên kết và xương**

*Thường gặp*: đau cơ. *Hiếm gặp*: bệnh cơ, tiêu cơ vân.

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

Giống như các chất ức chế men HMG-CoA reductase khác, tần suất xảy ra tác dụng không mong muốn liên quan đến thuốc có khuyh hướng phụ thuộc liều sử dụng.

**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 bằng Crestor 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.

**Tác động trên hệ cơ-xương**: Tác động trên hệ cơ-xương như đau cơ, bệnh cơ và một số hiếm trường hợp tiêu cơ vân đã được ghi nhận ở những bệnh nhân được điều trị bằng 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 và Thận Trọng Khi Sử Dụng*).

**Tác động trên gan**: Cũng giống như các chất ức chế men 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.

Trong nghiên cứu JUPITER, 17.802 bệnh nhân được điều trị bằng rosuvastatin 20 mg (n=8901) hoặc giả dược (n=8901) trong thời gian trung bình 2 năm. Tỷ lệ phần trăm bệnh nhân ngưng điều trị vì tác dụng ngoại ý (không xét đến quan hệ nhân quả với trị liệu) ở nhóm dùng rosuvastatin cao hơn so với nhóm giả dược, tương ứng là 6,6% so với 6,2%. Đau cơ là tác dụng ngoại ý thường gặp nhất dẫn đến việc ngưng điều trị.

Trong nghiên cứu JUPITER, tần suất bệnh đái tháo đường ở nhóm bệnh nhân dùng rosuvastatin là 2,8% cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân dùng giả dược 2,3%. Lượng HbA1c trung bình tăng cao hơn có ý nghĩa thống kê đến 0,1% ở nhóm điều trị bằng rosuvastatin so với nhóm giả dược. Số lượng bệnh nhân có HbA1c > 6,5% vào cuối đợt thử nghiệm ở nhóm dùng rosuvastatin cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm giả dược (xem phần *Lưu ý đặc biệt và thận trọng khi sử dụng và Đặc tính dược lực học*).

Các phản ứng ngoại ý ghi nhận được ≥2% ở các bệnh nhân và các tỷ lệ cao hơn so với nhóm giả dược được trình bày ở Bảng 1.

**Bảng 1: Các phản ứng ngoại ý\* được ghi nhận ≥2% bệnh nhân dùng CRESTOR và > nhóm giả dược trong nghiên cứu JUPITER (tính theo % số bệnh nhân)**

| Phản ứng ngoại ý | CRESTOR 20 mg<br>N=8901 | Giả dược<br>N=8901 |
|------------------|-------------------------|--------------------|
| Đau cơ           | 7,6                     | 6,6                |
| Đau khớp         | 3,8                     | 3,2                |
| Táo bón          | 3,3                     | 3,0                |
| Buồn nôn         | 2,4                     | 2,3                |

\*Các phản ứng ngoại ý cần xử trí khẩn theo định danh của MedDRA.

#### *Bệnh nhi từ 10 đến 17 tuổi:*

Trong nghiên cứu có đối chứng 12 tuần ở các bệnh nhi nam và bệnh nhi nữ đã có kinh nguyệt, dữ liệu về tính an toàn và khả năng dung nạp khi dùng CRESTOR 5 mg đến 20 mg mỗi ngày nhìn chung tương tự với nhóm giả dược (xem phần *Đặc tính dược lực học và phần Đặc tính dược động học, Các nhóm bệnh nhân đặc biệt*).

Tuy nhiên, sự tăng creatine phosphokinase (CK) huyết thanh > 10 x ULN được ghi nhận nhiều hơn ở nhóm bệnh nhi dùng rosuvastatin so với nhóm giả dược. 4 trường hợp trong 130

(3%) bệnh nhi điều trị bằng rosuvastatin (2 bệnh nhân dùng liều 10 mg, 2 bệnh nhân dùng liều 20 mg) bị tăng CK > 10 x ULN so với không có trường hợp nào trong số 46 bệnh nhi dùng giả dược.

**Kinh nghiệm trong quá trình lưu hành thuốc:**

Ngoài các phản ứng đề cập ở trên, các biến cố không mong muốn sau cũng được ghi nhận trong quá trình lưu hành thuốc Crestor:

*Rối loạn hệ gan-mật: Rất hiếm gặp:* vàng da, viêm gan; *hiếm gặp:* tăng men gan.

*Rối loạn cơ xương: Hiếm gặp:* đau khớp.

*Rối loạn hệ thần kinh: Rất hiếm gặp:* bệnh đa dây thần kinh, suy giảm nhận thức (như mất trí nhớ, lú lẫn...)

**QUÁ LIỀU**

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 HỌC**

**Cơ chế tác động**

Rosuvastatin là một chất ức chế chọn lọc và cạnh tranh men HMG-CoA reductase, là men xúc tác quá trình chuyển đổi 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A thành mevalonate, 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 2: 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 3: 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 | Non HDL-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**

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 fenofibrate 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 týp 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 4: 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; -42,6)  |
| 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 (1,4; 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 đây 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 5: 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-toán phần | TG <sup>a</sup>   | ApoB |
|-----------|----|-------|-------------------|-------------|-------------------|------|
| Giả dược  | 46 | -1%   | +7%               | 0%          | -7%               | -2%  |
| 5         | 42 | -38%  | +4% <sup>b</sup>  | -30%        | -13% <sup>b</sup> | -32% |
| 10        | 44 | -45   | +11% <sup>b</sup> | -34%        | -15% <sup>b</sup> | -38% |
| 20        | 44 | -50%  | +9% <sup>b</sup>  | -39%        | -16% <sup>b</sup> | -41% |

<sup>a</sup> % thay đổi trung vị

<sup>b</sup> 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.

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.

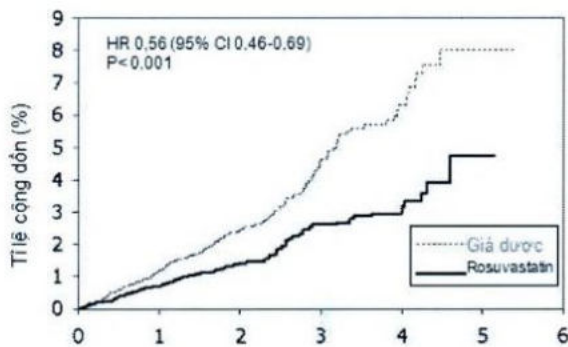
**Phòng ngừa bệnh tim mạch nguyên phát**

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 suất 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 tình 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**



Số lượng bệnh nhân theo dõi

|          |      |      |      |      |     |     |
|----------|------|------|------|------|-----|-----|
| RSV      | 8901 | 8412 | 3892 | 1352 | 543 | 156 |
| Giả dược | 8901 | 8353 | 3872 | 1333 | 534 | 173 |

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 Rosuva 20 mg (n=8901) n (tỉ lệ %) | Giả dược 20 mg (n=8901) n (tỉ lệ %) | Tỉ số nguy hại (95% CI) | Giá trị P |
|---|--|-------------------------------------|-------------------------|-----------|
| 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 HỌC**

**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 enzyme 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 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 men 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 hàng ngày.

**Các nhóm bệnh nhân đặc biệt**

**Tuổi tác và giới tính:** tác động của tuổi tác hoặc giới tính trên dược động học của rosuvastatin không liên quan về mặt lâm sàng trên người trưởng thành. 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<sub>max</sub> 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 creatinine 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  $\leq 7$ . 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  $> 9$ .

**Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng**

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

**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), oxyd sắt đỏ (E172).

**TƯƠNG KỊ** Chưa biết.

**HẠN DÙNG** 2 năm kể từ ngày sản xuất.

**LƯU Ý ĐẶC BIỆT KHI BẢO QUẢN** Không bảo quản trên 30°C. Bảo quản trong bao bì gốc.

**DẠNG 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.  
CRESTOR 40 mg, hộp 4 vỉ x 7 viên.

**HƯỚNG DẪN KHI DÙNG** Không có hướng dẫn đặc biệt.

**ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG. NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN, XIN HỎI Ý KIẾN CỦA BÁC SỸ. THUỐC CHỈ DÙNG THEO SỰ KÊ TOA CỦA BÁC SỸ. THÔNG BÁO CHO BÁC SỸ BIẾT NHỮNG TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN GẶP PHẢI KHI DÙNG THUỐC. ĐỂ XA TÂM TAY TRẺ EM.**

**NHÀ SẢN XUẤT**

**iPR Pharmaceuticals, Inc.**

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

**NHÀ ĐÓNG GÓI**

**AstraZeneca UK Limited**

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

Ngày hiệu đính toa thuốc: tháng 8-2014

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

© AstraZeneca 2013

GEL No. CV.000-159-438.7.0

AstraZeneca 



PHÓ CỤC TRƯỞNG

*Nguyễn Việt Hưng*