

TÓM TẮT CÁC THAY ĐỔI TRONG TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC
CRESTOR® 5 mg, 10 mg, 20 mg
 Viên nén bao phim



TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG HIỆN HÀNH Doc ID-001327660-V9.0 (Phân loại bỏ được gạch ngang)	TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG ĐỀ NGHỊ Doc ID-001327660 V10.0 (Phân thêm vào/ thay đổi được in đậm)	CHÚ THÍCH
<p>Rx Thuốc bán theo đơn</p> <p style="text-align: center;">CRESTOR® 5 mg, 10 mg, 20 mg Viên nén bao phim</p> <p>THÀNH PHẦN</p> <p>Mỗi viên chứa 5 mg, 10 mg, 20 mg rosuvastatin dưới dạng rosuvastatin calci.</p> <p>Tá dược: xem phần Tá dược.</p>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 10px;"> <p style="text-align: center;">BỘ Y TẾ</p> <p style="text-align: center;">CỤC QUẢN LÝ THUỐC</p> <p style="text-align: center;">ĐÃ PHÊ DUYỆT</p> <p>TĐ/BS ngày 25 tháng 3 năm 2019 (theo công văn 2409/QLĐ-ĐK)</p> </div> <p>Rx Thuốc bán theo đơn</p> <p style="text-align: center;">CRESTOR® 5 mg, 10 mg, 20 mg rosuvastatin calci Viên nén bao phim</p> <p>ĐỂ XA TÂM TAY TRẺ EM. ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG. THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN THUỐC.</p> <p>THÀNH PHẦN VÀ HÀM LƯỢNG</p> <p>Thành phần hoạt chất: Mỗi viên chứa 5 mg, 10 mg, 20 mg rosuvastatin dưới dạng rosuvastatin calci.</p> <p>Thành phần tá dược:</p> <p>Thành phần nhân viên thuốc</p> <p>Lactose monohydrat, cellulose vi tinh thể, calci phosphat, crospovidon, magnesi stearat.</p> <p>Thành phần bao viên</p> <p>Lactose monohydrat, hypromellose, glycerol triacetat, titan dioxyd (E171), sắt oxyd vàng/đỏ (E172).</p>	<p>Thông tư nhân thuốc số 01/2018/TT-BYT, ngày 18/01/2018</p> <p>Chuyển lên từ trang cuối (phần "Tá dược")</p>
<p>DẠNG BẢO CHẾ</p> <p>.....</p>	<p>DẠNG BẢO CHẾ</p> <p>.....</p>	
<p>CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ</p> <p>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</p>	<p>CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ</p> <p>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</p>	



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 gạn tách LDL máu) hoặc khi các liệu pháp này không thích hợp.

Bệnh nhi từ 40 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 40 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 ≥ 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 týp I và týp V theo phân loại của Fredrickson.

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.

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 týp I và týp V theo phân loại của Fredrickson.

Cập nhật theo tờ thông tin sản phẩm hiện hành CRESTOR phê duyệt tại Mỹ.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH SỬ DỤNG	LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG	
<p>.....</p> <p>Trẻ em</p> <p><i>Tăng cholesterol máu gia đình kiểu dị hợp tử trên bệnh nhi (từ 10 đến 17 tuổi):</i></p> <p>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 <i>Chỉ định điều trị và Đặc tính Dược lý học</i>). Điều chỉnh liều chỉ nên thực hiện sau khoảng thời gian ≥ 4 tuần.</p> <p><i>Tăng cholesterol máu gia đình kiểu đồng hợp tử: Kinh nghiệm sử dụng chỉ giới hạn trên một nhóm nhỏ trẻ em (≥ 8 tuổi).</i></p> <p>.....</p> <p>Bệnh nhân suy thận</p> <p>Không cần điều chỉnh liều ở các bệnh nhân suy thận từ nhẹ đến vừa.</p> <p>Chống chỉ định dùng CRESTOR cho bệnh nhân suy thận nặng (Xem <i>Chống Chỉ Định</i> và <i>Đặc tính Dược Động Học</i>).</p> <p>.....</p> <p><i>Phối hợp với atazanavir hoặc lopinavir và ritonavir hoặc atazanavir và ritonavir</i></p> <p>.....</p>	<p>.....</p> <p>Trẻ em</p> <p><i>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.</i></p> <p>.....</p> <p><i>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.</i></p> <p>.....</p> <p>Bệnh nhân suy thận</p> <p>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 <i>Chống chỉ định</i> và <i>Đặc tính dược động</i>).</p> <p>.....</p> <p><i>Phối hợp atazanavir và ritonavir, lopinavir và ritonavir, hoặc simeprevir</i></p> <p>.....</p> 	<p>Cập nhật liều dùng cho trẻ em thông nhất với tờ thông tin sản phẩm hiện hành CRESTOR phê duyệt tại Mỹ.</p> <p>Cập nhật theo công văn của Cục QLD số 17404/QLD-ĐK</p> <p>Tóm tắt đặc tính sản phẩm tại Châu Âu (nội dung Bệnh nhân suy thận)</p> <p>Cập nhật theo tờ thông tin sản phẩm hiện hành CRESTOR phê duyệt tại Mỹ.</p>
<p>CHÔNG CHỈ ĐỊNH</p> <p>.....</p>	<p>CHÔNG CHỈ ĐỊNH</p> <p>.....</p>	
<p>LƯU Ý VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG</p> <p>.....</p> <p><i>Trong khi điều trị</i></p> <p>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 vọp bẻ không giải thích được,</p>	<p>LƯU Ý ĐẶC BIỆT VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG</p> <p>.....</p> <p><i>Trong khi điều trị</i></p> <p>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 vọp bẻ không giải thích được, đặc biệt nếu có kèm mệt mỏi, sốt, nước tiểu sẫm màu, buồn nôn</p>	

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 ($> 5 \times \text{ULN}$) hoặc các triệu chứng về cơ trầm trọng và gây khó chịu hằng ngày (ngay cả khi nồng độ CK $\leq 5 \times \text{ULN}$). 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.

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 ($> 5 \times \text{ULN}$) hoặc các triệu chứng về cơ trầm trọng và gây khó chịu hằng ngày (ngay cả khi nồng độ CK $\leq 5 \times \text{ULN}$). 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 ngưng dùng statin.**

Cập nhật theo Tóm tắt đặc tính sản phẩm tại Châu Âu

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*)

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*)

Cập nhật theo Tóm tắt đặc tính sản phẩm tại Châu Âu

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 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 (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

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.

Cập nhật theo tờ thông tin sản phẩm hiện hành CRESTOR phê duyệt tại Mỹ.

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

<p>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 <i>Tác dụng ngoại ý</i>) 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 <i>Đặc tính dược động học, Các nhóm bệnh nhân đặc biệt</i>). 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. Liệu sử dụng CRESTOR lớn hơn 20 mg chưa được nghiên cứu ở các bệnh nhi.</p> <p>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 (≥ 8 tuổi).</p>	<p>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, nhãn mờ 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.</p> <p>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 nhãn mờ 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.</p> <p>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.</p>	<p>Cập nhật theo tờ thông tin sản phẩm hiện hành CRESTOR phê duyệt tại Mỹ.</p>
<p>TƯƠNG TÁC THUỐC</p> <p><u>Cyclosporin</u></p> <p>Trong quá trình điều trị đồng thời Crestor với cyclosporin, giá trị AUC của rosuvastatin trung bình cao hơn 7 lần so với ở người tình nguyện khỏe mạnh. Crestor được chống chỉ định ở những bệnh nhân đang dùng cyclosporin. Dùng đồng thời không ảnh hưởng đến nồng độ trong huyết tương của cyclosporin.</p> <p><u>Gemfibrozil</u></p> <p>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.</p> <p><u>Thuốc ức chế protease</u></p> <p>Dùng đồng thời rosuvastatin với một số thuốc ức chế 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 protease lopinavir /ritonavir và atazanavir / ritonavir làm tăng nồng độ và thời gian tiếp xúc của rosuvastatin (AUC) gấp 3 lần. 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 /</p>	<p>TƯƠNG TÁC CỦA THUỐC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC LOẠI TƯƠNG TÁC KHÁC</p> <p><u>Ảnh hưởng của các thuốc lên rosuvastatin khi sử dụng đồng thời</u></p> <p><u>Thuốc ức chế protein vận chuyển:</u> 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 <i>Liều dùng và cách dùng, Lưu ý đặc biệt và thận trọng khi sử dụng</i>, và Bảng 1 - <i>Tương tác của thuốc với các thuốc khác và các loại tương tác khác</i>).</p> <p><u>Ciclosporin:</u> 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 <i>Chống chỉ định</i>). Dùng đồng thời không ảnh hưởng đến nồng độ trong huyết tương của ciclosporin.</p> <p><u>Thuốc ức chế protease:</u> 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 Cmax. Có thể xem xét sử dụng đồng thời Crestor với một số phối hợp thuốc ức chế protease sau khi cần thận điều chỉnh liều Crestor dựa trên mức gia tăng dự kiến về</p>	<p>Thống nhất với Tóm tắt đặc tính sản phẩm tại Châu Âu</p> <p>Tài liệu nội bộ của công ty (CDS) tháng 7/2014</p> <p>Tài liệu nội bộ của công ty (CDS) tháng 10/2013</p>

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, nên 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 (≥ 1 g/ngày); nên thận trọng khi kê đơn với CRESTOR (xem *Lưu Ý và Thận Trọng Khi Sử Dụng*).

Fenofibrat

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

Colchicin

Các trường hợp tổn thương cơ, kể cả tiêu cơ vân, đã được ghi nhận khi dùng các chất ức chế HMG-CoA reductase, bao gồm rosuvastatin, đồng thời với colchicin, nên thận trọng khi sử dụng CRESTOR với colchicin (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.

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 ≥ 1 g/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 10 mg Crestor và 10 mg ezetimibe dẫn đến gia tăng gấp 1,2 giá trị AUC của rosuvastatin ở bệnh nhân tăng cholesterol máu. 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).

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 "↔", ký hiệu giảm "↓".
** Một số nghiên cứu tương tác thuốc đã được thực hiện ở liều Crestor khác nhau, bằng 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 dược động học 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.

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 dược động học 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.

<p>PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ</p> <p>Crestor chống chỉ định trên phụ nữ có thai và cho con bú.</p> <p>Phụ nữ có thể mang thai nên sử dụng các biện pháp ngừa thai thích hợp.</p> <p>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 (xem <i>Dữ Liệu An Toàn Tiền Lâm Sàng</i>). Nếu bệnh nhân có thai trong khi điều trị bằng Crestor thì nên ngưng thuốc ngay lập tức.</p> <p>Ở chuột, rosuvastatin bài tiết qua sữa. Không có dữ liệu tương ứng về sự bài tiết qua sữa ở người (xem <i>Chống chỉ Định</i>).</p>	<p>SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ</p> <p>Crestor chống chỉ định trên phụ nữ có thai và cho con bú.</p> <p>Phụ nữ có thể mang thai nên sử dụng các biện pháp ngừa thai thích hợp.</p> <p>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.</p> <p>Ở chuột, rosuvastatin bài tiết qua sữa. Không có dữ liệu tương ứng về sự bài tiết qua sữa ở người (xem <i>Chống chỉ định</i>).</p>													
<p>ẢNH HƯỞNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY</p> <p>.....</p>	<p>ẢNH HƯỞNG TRÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC</p> <p>.....</p>													
<p>TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN</p> <p>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.</p> <p>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).</p> <p>Rối loạn hệ miễn dịch <i>Hiếm gặp</i>: các phản ứng quá mẫn kể cả phù mạch.</p> <p>Rối loạn hệ nội tiết: <i>Thường gặp</i>: đái tháo đường (†).</p> <p>Rối loạn tâm thần: <i>Tần số không rõ</i>: trầm cảm.</p> <p>Rối loạn hệ thần kinh <i>Thường gặp</i>: nhức đầu, chóng mặt. <i>Rất hiếm gặp</i>: bệnh đa dây thần kinh, giảm trí nhớ. <i>Không rõ tần số</i>: bệnh lý thần kinh ngoại biên, rối loạn giấc ngủ (bao gồm mất ngủ, ác mộng), suy giảm nhận thức.</p> <p>Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất: <i>Tần số không rõ</i>: ho, khó thở</p>	<p>TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN</p> <p>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.</p> <p>Danh mục các phản ứng ngoại ý trình bày dưới dạng bảng</p> <p>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.</p> <p>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).</p> <p>Bảng 2. Biến cố ngoại ý dựa trên dữ liệu từ các nghiên cứu lâm sàng và kinh nghiệm lưu hành thuốc.</p> <table border="1" data-bbox="952 1228 1982 1396"> <thead> <tr> <th>Hệ cơ quan</th> <th>Thường gặp</th> <th>ít gặp</th> <th>Hiếm gặp</th> <th>Rất hiếm gặp</th> <th>Chưa biết</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Rối loạn hệ máu và bạch</td> <td></td> <td></td> <td>Giảm tiểu cầu</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Hệ cơ quan	Thường gặp	ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp	Chưa biết	Rối loạn hệ máu và bạch			Giảm tiểu cầu			<p>Thống nhất với Tóm tắt đặc tính sản phẩm tại Châu Âu</p> <p>Tài liệu nội bộ của công ty (CDS) tháng 7/2014</p> <p>Tài liệu nội bộ của công ty (CDS) tháng 10/2013</p> <p>Trình bày danh mục các phản ứng ngoại ý</p>
Hệ cơ quan	Thường gặp	ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp	Chưa biết									
Rối loạn hệ máu và bạch			Giảm tiểu cầu											

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

Rối loạn da và mô dưới da *ít gặp*: ngứa, phát ban và mề đay. *Tần số không rõ*: hội chứng Steven-Johnsons.

Rối loạn hệ cơ xương, mô liên kết và xương

Thường gặp: đau cơ. *Hiếm gặp*: bệnh cơ, tiêu cơ vân. *Rất hiếm gặp*: đau khớp. *Tần số không rõ*: tổn thương gân, bệnh lý hoại tử cơ qua trung gian miễn dịch.

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

(*) Theo ghi nhận trong nghiên cứu JUPITER (báo cáo tần số tổng quát là 2,8% ở nhóm dùng rosuvastatin và 2,3% ở nhóm giả dược) chủ yếu xảy ra ở bệnh nhân đã sẵn có nguy cơ cao tiến triển bệnh đái tháo đường (xem phần Lưu ý và thận trọng khi sử dụng).

Giống như các chất ức chế HMG-CoA reductase khác, tần suất xảy ra tác dụng không mong muốn liên quan đến thuốc có khuynh 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 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.

huyết					
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
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	Đau cơ		Bệnh cơ (bao gồm viêm cơ), tiêu cơ vân	Đau khớp	Cứng cơ, thỉnh thoảng có biến chứng

dưới dạng bảng theo qui định của Thông tư 01.

Trong nghiên cứu JUPITER, 17.802 bệnh nhân được điều trị bằng rosuvastatin 20 mg (n=8904) hoặc giả dược (n=8904) 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%. Mức 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 này cao hơn so với nhóm giả dược được trình bày ở Bảng 1.

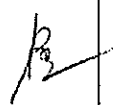
Bảng 1: Các phản ứng ngoại ý* được ghi nhận ≥2% bệnh nhân dùng CRESTOR và > nhóm giả dược trong nghiên cứu JUPITER (tính theo % số bệnh nhân)

Phản ứng ngoại ý	CRESTOR 20 mg N=8904	Giả dược N=8904
Đau cơ	7,6	6,6
Đau khớp	3,8	3,2
Táo bón	3,3	3,0
Đái tháo đường	2,8	2,3
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).

xương					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 ≥ 5,6 mmol/L, BMI > 30 kg/m², 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).

<p>Tuy nhiên, sự tăng creatin 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.</p> <p>Kinh nghiệm trong quá trình lưu hành thuốc:</p> <p>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:</p> <p><i>Rối loạn huyết học: tần xuất chưa biết: giảm tiểu cầu</i></p> <p><i>Rối loạn hệ gan mật: Rất hiếm gặp: vàng da, viêm gan; hiếm gặp: tăng men gan.</i></p> <p><i>Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú: Tần xuất chưa biết: nữ hoá tuyến vú</i></p>	<p>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.</p> <p>Các biến cố ngoại ý sau đây cũng đã được ghi nhận ở một vài thuốc nhóm statin:</p> <p>Rối loạn tinh dục</p> <p>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)</p> <p>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</p> <p>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.</p> <p>Báo cáo các phản ứng ngoại ý</p> <p>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.</p>	
<p>QUÁ LIỀU</p> <p>.....</p>	<p>QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ</p> <p>.....</p>	
<p>ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC</p> <p>.....</p> <p><i>Bệnh nhi tăng cholesterol máu gia đình kiểu dị hợp tử</i></p> <p>.....</p> <p>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, nhãn mờ, 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.</p>	<p>ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC</p> <p>.....</p> <p><i>Bệnh nhi tăng cholesterol máu gia đình kiểu dị hợp tử</i></p> <p>.....</p> <p>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, nhãn mờ, 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.</p> <p>Rosuvastatin cũng được nghiên cứu trong một thử nghiệm có điều chỉnh liều theo mục tiêu, không đối chứng, nhãn mờ 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</p>	<p>Cập nhật theo tờ thông tin</p>

<p>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.</p> <p>ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG</p> 	<p>sản phẩm hiện hành CRESTOR phê duyệt tại Mỹ.</p>
<p>Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng</p> <p>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 sinh 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.</p>		<p>Thông tư 01 không yêu cầu phân Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng</p>
<p>TÁ DƯỢC</p> <p>Thành phần nhân viên thuốc Lactose monohydrat, cellulose vi tinh thể, calci phosphat, croscopidon, magnesi-stearat.</p> <p>Thành phần bao viên Lactose monohydrat, hypromellose, glycerol triacetat, titan dioxyd (E171), sắt oxyd vàng/đỏ (E172).</p>		<p>Chuyển lên phần "Thành phần và hàm lượng".</p>
<p>TƯƠNG Kỵ Chưa biết.</p>		
<p>HẠN DÙNG 2 năm kể từ ngày sản xuất</p>	<p>HẠN DÙNG 24 tháng kể từ ngày sản xuất</p>	

LƯU Ý ĐẶC BIỆT KHI BẢO QUẢN Không bảo quản trên 30°C. Bảo quản trong bao bì gốc.	ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN Không bảo quản trên 30°C. Bảo quản trong bao bì gốc.	
ĐẠNG 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.	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.	
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 ĐƠN CỦA BÁC SỸ. THÔNG BÁO CHO BÁC SỸ NHỮNG TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN GẶP PHẢI KHI DÙNG THUỐC. ĐỂ XA TÂM TAY TRẺ EM.	TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: TCCS	Thông tư nhân thuốc số 01/2018/TT- BHYT, ngày 18/01/2018
NHÀ SẢN XUẤT NHÀ ĐÓNG GÓI	CƠ SỞ SẢN XUẤT CƠ SỞ ĐÓNG GÓI	
Ngày hiệu đính toa thuốc: 05/09/2016. Doc ID-001327660 V9.0 Crestor is a trade mark of the AstraZeneca group of companies. © AstraZeneca 2016	NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT LẠI NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC: dd/mm/yyyy Doc ID-001327660 V10.0 Crestor is a trade mark of the AstraZeneca group of companies. © AstraZeneca 2018	Thay đổi về hành chính

Ghi chú:

- Trình bày lại tờ Hướng dẫn sử dụng thuốc theo qui định của Thông tư số 01/2018/TT-BYT, ngày 18/01/2018.

PRODUCT: CRESTOR 10mg
 CARTON
 SCALE: 80%



ne type.
 generic.
 The Commission



Tamper Evident Security Label Position

Tamper Evident Security Label may not be applied to all packs

Varnish-Free

Re

AstraZeneca	Perigord Job No.:	346399	Artworker initials:	NMB	Printable Colours: Non Print: 	Perigordpremedia
	Market:	VN				
	Version No.:	02				
	Date & Time:	06 July 2018	12:16			
	Ops Component Code:	P047304				
	Drawing Ref:	A743V2				
	Pack Line barcode type:	Pharmacode Laethus				
Pack Line barcode data:	4753					
Description:	Crestor Carton					

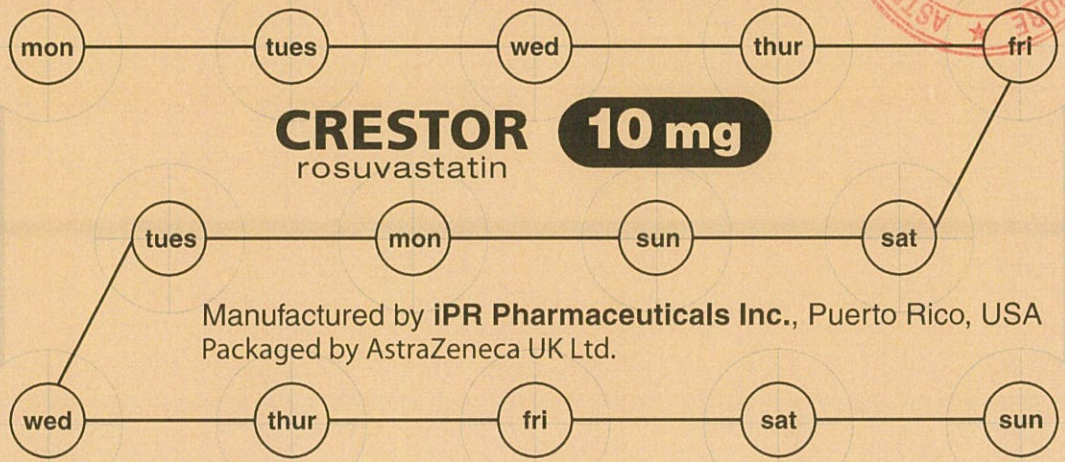
Font information
 Font family: Helvetica
 Body text size: 6.5 pt
 Smallest text size: 6.5 pt (including component code)
 Condensed Fonts Used: Y



Product: CRESTOR 10 mg,
BLISTER



LOT 1234



CRESTOR 10 mg
rosuvastatin

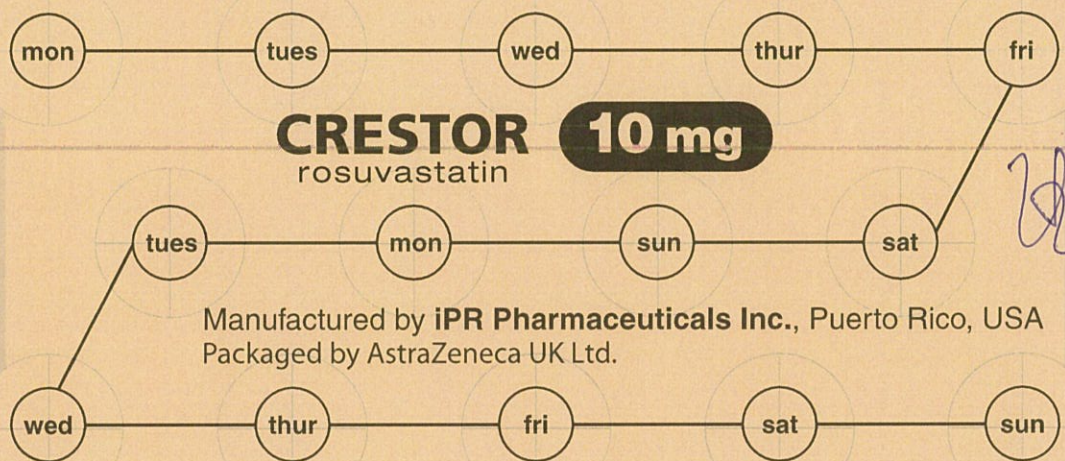
Manufactured by **IPR Pharmaceuticals Inc.**, Puerto Rico, USA
Packaged by AstraZeneca UK Ltd.

AstraZeneca

MADE: DDMMYY EXP: DDMMYY



LOT 1234



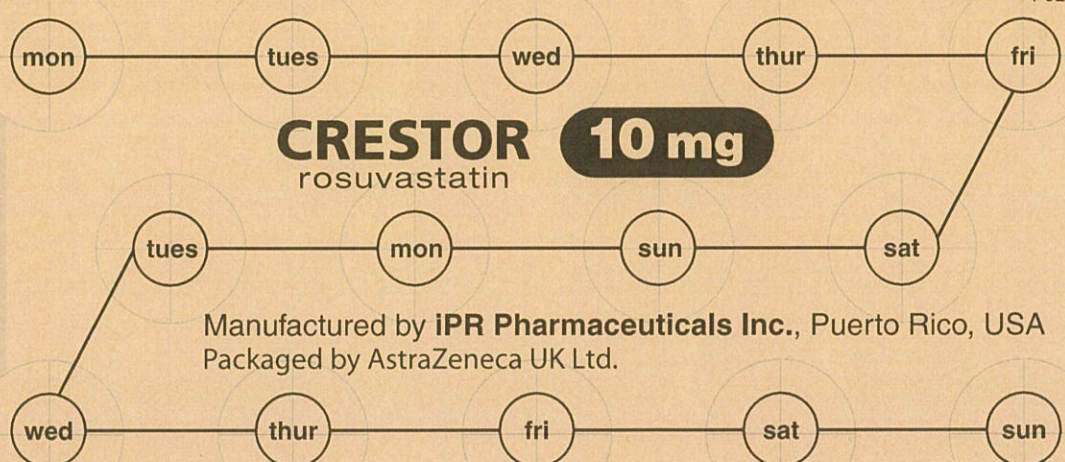
CRESTOR 10 mg
rosuvastatin

Manufactured by **IPR Pharmaceuticals Inc.**, Puerto Rico, USA
Packaged by AstraZeneca UK Ltd.

AstraZeneca

MADE: DDMMYY EXP: DDMMYY

LOT 1234



CRESTOR 10 mg
rosuvastatin

Manufactured by **IPR Pharmaceuticals Inc.**, Puerto Rico, USA
Packaged by AstraZeneca UK Ltd.

AstraZeneca

MADE: DDMMYY EXP: DDMMYY