

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc



TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Viên nén

EGENUS 10

Viên nén

EGENUS 20

Đề xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén **EGENUS 10** chứa:

Thành phần dược chất:

Lovastatin 10 mg

Thành phần tá dược:

Lactose monohydrat, microcrystalline cellulose, povidon K30, natri starch glycolat, talc, magnesi stearat.

Mỗi viên nén **EGENUS 20** chứa:

Thành phần dược chất:

Lovastatin 20 mg

Thành phần tá dược:

Lactose monohydrat, microcrystalline cellulose, povidon K30, natri starch glycolat, talc, magnesi stearat.

2. DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén

Mô tả:

EGENUS 10: Viên nén hình tròn, màu trắng đến trắng ngà, hai mặt nhẵn, cạnh và thành viên lảnh lặn.

EGENUS 20: Viên nén hình tròn, màu trắng đến trắng ngà, một mặt nhẵn, một mặt có rãnh, cạnh và thành viên lảnh lặn.

3. CHỈ ĐỊNH

- Lovastatin được chỉ định phòng ngừa các yếu tố nguy cơ ở những người bị rối loạn lipid máu, có nguy cơ mắc bệnh mạch máu do xơ vữa động mạch. Lovastatin nên được sử dụng kết hợp với chế độ ăn hạn chế chất béo bão hòa và cholesterol, như một phần của phác đồ điều trị để giảm lượng cholesterol toàn phần và LDL-Cholesterol (LDL-C) xuống mức mục tiêu khi khả năng đáp ứng với chế độ ăn kiêng và các biện pháp không dùng thuốc khác không đủ để giảm nguy cơ.

- Phòng ngừa tiên phát biến cố mạch vành;

Ở những người không có triệu chứng của bệnh tim mạch, cholesterol toàn phần và LDL-C từ mức bình thường đến mức trung bình và HDL-C dưới mức trung bình, lovastatin được chỉ định để giảm nguy cơ:

- Nhồi máu cơ tim
- Đau thắt ngực không ổn định
- Giảm nguy cơ phải làm các thủ thuật tái thông mạch vành.

- Bệnh tim mạch vành:

Lovastatin được chỉ định làm chậm sự tiến triển của xơ vữa động mạch vành ở bệnh nhân có bệnh mạch vành như một phần của phác đồ điều trị nhằm giảm cholesterol toàn phần và LDL-C xuống mức mục tiêu.

- Tăng cholesterol máu:

Việc điều trị bằng thuốc làm thay đổi lipid trong máu là một phần của phác đồ điều trị cho người có nguy cơ mắc bệnh mạch máu do lượng cholesterol tăng lên. Lovastatin được chỉ định như một chất bổ trợ cho chế độ ăn kiêng để giảm cholesterol toàn phần và LDL-C ở những bệnh nhân bị tăng cholesterol nguyên phát (Loại IIa và IIb) khi điều trị bằng chế độ ăn hạn chế chất béo bão hòa, cholesterol và các biện pháp không dùng thuốc khác đơn độc là không đủ.

- Bệnh nhân vị thành niên bị tăng cholesterol máu gia đình dạng dị hợp tử:

Lovastatin được chỉ định sử dụng như một chất bổ trợ cho chế độ ăn uống để giảm cholesterol toàn phần, LDL-C và apolipoprotein B ở nam vị thành niên và nữ vị thành niên (ít nhất 1 năm sau có kinh nguyệt), trong độ tuổi từ 10 đến 17 tuổi, bị tăng cholesterol máu gia đình dạng dị hợp tử nếu sau khi hoàn thành thử nghiệm với liệu pháp ăn kiêng cho thấy những phát hiện sau:

1. LDL-C >189 mg/dL hoặc
2. LDL-C >160 mg/dL và:
 - + Có tiền sử gia đình mắc bệnh tim mạch sớm hoặc
 - + Hai hoặc nhiều yếu tố nguy cơ rối loạn tim mạch khác có ở bệnh nhân vị thành niên.

4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Cách dùng:

Khuyến nghị chung

Trước khi bắt đầu điều trị bằng lovastatin, nên loại trừ các nguyên nhân thứ phát gây tăng cholesterol trong máu (Ví dụ: Đái tháo đường được kiểm soát kém, suy giáp, hội chứng thận hư, rối loạn protein, bệnh gan tắc nghẽn, điều trị bằng thuốc khác, nghiện rượu) và thực hiện xét nghiệm đo Cholesterol toàn phần và LDL-cholesterol, triglycerid. Đối với bệnh nhân có triglycerid dưới 400 mg/dL (<4,5 mmol/L) LDL-cholesterol được ước tính bằng công thức sau: $LDL-C = \text{Cholesterol toàn phần} - [0,2 \times (\text{triglycerid}) + HDL-C]$

Đối với mức triglyceride > 400 mg/dL (>4,5 mmol/L), phương trình này kém chính xác hơn và nồng độ LDL-C nên được xác định bằng phương pháp siêu ly tâm. Ở những bệnh nhân tăng triglycerid, LDL-C có thể thấp hoặc bình thường mặc dù cholesterol toàn phần tăng. Trong trường hợp như vậy, lovastatin không được chỉ định.

Hướng dẫn điều trị cholesterol của chương trình giáo dục Cholesterol quốc gia (NCEP) được tóm tắt dưới đây

Hướng dẫn điều trị của NCEP: Các mục tiêu LDL-C và các tiêu chí cho việc điều trị bằng các thay đổi lối sống và điều trị bằng thuốc được phân thành các loại rủi ro khác nhau			
Loại rủi ro	Mục tiêu LDL (mg/dL)	Mức LDL cần bắt đầu thay đổi lối sống để điều trị (mg/dL)	Mức LDL cần xem xét điều trị bằng thuốc (mg / dL)
CHD * hoặc CHD tương đương rủi ro (Rủi ro 10 năm > 20%)	<100	≥100	≥130 (100-129: tùy chọn thuốc) **
Từ 2 yếu tố rủi ro (Rủi ro 10 năm ≤20%)	<130	≥130	Nguy cơ 10 năm 10-20%: ≥130 Nguy cơ 10 năm <10%: ≥160
0-1 yếu tố rủi ro ***	<160	≥160	≥190 (160-189: tùy chọn thuốc giảm LDL)

* CHD (coronary heart disease): bệnh tim mạch vành

** Một số nhà chức trách khuyến nghị sử dụng các loại thuốc giảm LDL trong danh mục này nếu mức LDL-C <100 mg / dL không thể đạt được bằng cách thay đổi lối sống điều trị. Những người khác thích sử dụng các loại thuốc chủ yếu làm thay đổi chất béo trung tính và HDL-C, ví dụ, acid nicotinic hoặc fibrat. Đánh giá lâm sàng cũng có thể yêu cầu trì hoãn điều trị bằng thuốc trong loại rủi ro này.

*** Hầu hết những người có 0-1 yếu tố nguy cơ đều có nguy cơ trong 10 năm <10%; do đó, đánh giá rủi ro 10 năm ở những người có 0-1 yếu tố nguy cơ là không cần thiết.

Phân loại bệnh tăng lipid máu			
Loại	Lipoprotein tăng cao	Tăng lipid	
		Chính	Phụ
I	Chylomicrons	TG	↑→C
IIa	LDL	C	--
IIb	LDL, VLDL	C	TG
III (hiếm)	IDL	C/TG	--
IV	VLDL	TG	↑→C
V (hiếm)	Chylomicrons, VLDL	TG	↑→C

IDL (Lipoprotein mật độ trung bình)

Sau khi đạt được mục tiêu LDL-C, nếu TG vẫn còn ≥ 200 mg / dL, non-HDL-C (Cholesterol toàn phần trừ HDL-C) sẽ trở thành mục tiêu điều trị phụ. Các mục tiêu không phải HDL-C được đặt cao hơn 30 mg / dL so với mục tiêu LDL-C cho từng loại rủi ro.

Tại thời điểm nhập viện vì biến cố mạch vành cấp, có thể cân nhắc bắt đầu điều trị bằng thuốc khi xuất viện nếu LDL-C ≥ 130 mg / dL (xem Hướng dẫn NCEP ở trên).

Vì mục tiêu của điều trị là làm giảm LDL-C, NCEP khuyến cáo rằng mức LDL-C được sử dụng để bắt đầu và đánh giá đáp ứng điều trị. Chỉ khi mức LDL-C không có sẵn, mới nên sử dụng Cholesterol toàn phần để theo dõi liệu pháp.

Mặc dù lovastatin có thể hữu ích để giảm nồng độ LDL-C tăng cao ở những bệnh nhân có kết hợp tăng cholesterol và tăng triglycerid máu trong đó tăng cholesterol máu là bất thường chính (tăng lipid máu loại IIb), nhưng nó vẫn chưa được nghiên cứu trong các điều kiện mà bất thường chính là tăng chylomicrons, VLDL hoặc IDL (tức là, tăng lipid máu loại I, III, IV, hoặc V).

Phân loại NCEP về mức cholesterol ở bệnh nhi có tiền sử gia đình bị tăng cholesterol máu hoặc bệnh tim mạch sớm được tóm tắt dưới đây:

Phân loại	Cholesterol toàn phần (mg / dL)	LDL-C (mg / dL)
Có thể chấp nhận được	<170	<110
Chạm ngưỡng	170-199	110-129
Cao	≥ 200	≥ 130

Trẻ em được điều trị bằng lovastatin ở tuổi thiếu niên nên được đánh giá lại ở tuổi trưởng thành và thực hiện những thay đổi thích hợp đối với chế độ hạ cholesterol của chúng để đạt được mục tiêu LDL-C của người lớn.

Liều dùng:

Bệnh nhân nên được áp dụng chế độ ăn kiêng giảm cholesterol tiêu chuẩn trước khi dùng lovastatin và nên tiếp tục chế độ ăn này trong thời gian điều trị với lovastatin. Lovastatin nên được dùng trong bữa ăn.

Bệnh nhân người lớn

Liều khởi đầu thông thường được đề nghị là 20 mg, mỗi ngày một lần vào bữa ăn tối. Khoảng liều khuyến cáo là 10 đến 80 mg / ngày chia một lần hoặc chia hai lần; liều khuyến cáo tối đa là 80 mg / ngày. Liều dùng nên được cá nhân hóa theo mục tiêu khuyến cáo của liệu pháp. Bệnh nhân cần giảm LDL-C từ 20% trở lên để đạt được mục nên bắt đầu dùng lovastatin 20 mg / ngày. Liều khởi đầu 10 mg có thể được cân nhắc cho những bệnh nhân cần giảm ít hơn. Điều chỉnh nên được thực hiện trong khoảng thời gian từ 4 tuần trở lên.

Mức cholesterol nên được theo dõi định kỳ và nên cân nhắc việc giảm liều lượng của lovastatin nếu mức cholesterol giảm đáng kể dưới mức mục tiêu.

Liều dùng ở bệnh nhân dùng danazol, diltiazem, dronedaron hoặc verapamil

Ở những bệnh nhân dùng danazol, diltiazem, dronedaron hoặc verapamil đồng thời với lovastatin, điều trị nên bắt đầu với 10 mg lovastatin và không được vượt quá 20 mg / ngày.

Liều dùng ở bệnh nhân dùng Amiodaron

Ở những bệnh nhân dùng amiodaron đồng thời với lovastatin, liều không được vượt quá 40 mg / ngày.

Bệnh nhân vị thành niên (10 đến 17 tuổi) bị tăng cholesterol máu gia đình dị hợp tử

Khoảng liều khuyến cáo là 10 đến 40 mg / ngày; liều khuyến cáo tối đa là 40 mg / ngày. Liều dùng nên được cá nhân hóa theo mục tiêu được khuyến nghị của liệu. Bệnh nhân cần giảm LDL-C từ 20% trở lên để đạt được mục tiêu nên bắt đầu dùng lovastatin 20 mg / ngày. Liều khởi đầu 10 mg có thể được cân nhắc cho những bệnh nhân cần giảm ít hơn. Điều chỉnh nên được thực hiện trong khoảng thời gian từ 4 tuần trở lên.

Liệu pháp hạ lipid đồng thời

Lovastatin có hiệu quả một mình hoặc khi sử dụng đồng thời với các thuốc nhóm resin.

Liều dùng ở bệnh nhân suy thận

Ở những bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin <30 mL / phút), việc tăng liều trên 20 mg / ngày nên được cân nhắc cẩn thận và nếu thấy cần thiết, nên thực hiện thận trọng.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Mẫn cảm với lovastatin hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Bệnh gan đang hoạt động hoặc tăng transaminase huyết thanh dai dẳng không rõ nguyên nhân
- Dùng đồng thời với các chất ức chế CYP3A4 mạnh (ví dụ: itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, chất ức chế HIV protease, boceprevir, telaprevir, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, nefazodon và các sản phẩm chứa cobicistat)
- Phụ nữ mang thai và phụ nữ cho con bú:

Xơ vữa động mạch là một quá trình mãn tính và việc ngừng dùng thuốc hạ lipid máu trong thời kỳ mang thai sẽ ít ảnh hưởng đến kết quả của liệu pháp điều trị tăng cholesterol máu nguyên phát lâu dài. Hơn nữa, cholesterol và các sản phẩm khác của con đường sinh tổng hợp cholesterol là những thành phần cần thiết cho sự phát triển của thai nhi, bao gồm tổng hợp steroid và màng tế bào. Do khả năng của các chất ức chế HMG-CoA reductase như lovastatin làm giảm tổng hợp cholesterol và có thể là các sản phẩm khác của con đường sinh tổng hợp cholesterol, nên chống chỉ định lovastatin trong thời kỳ mang thai và cho con bú. Chỉ nên dùng lovastatin cho phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ khi những bệnh nhân này có khả năng thụ thai cao. Nếu bệnh nhân có thai trong khi dùng thuốc này, nên ngừng sử dụng lovastatin ngay lập tức và bệnh nhân phải được cảnh báo về nguy cơ có thể xảy ra cho thai nhi.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

- Bệnh cơ / Tiêu cơ vân

Lovastatin, giống như các chất ức chế HMG-CoA reductase khác, đôi khi gây ra bệnh cơ biểu hiện như đau hoặc yếu cơ với creatine kinase (CK) trên 10 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN). Bệnh cơ đôi khi có dạng tiêu cơ vân có hoặc không kèm theo suy thận cấp thứ phát sau myoglobin niệu, và các trường hợp tử vong hiếm gặp đã xảy ra. Nguy cơ mắc bệnh cơ tăng lên do hoạt tính ức chế men khử HMG-CoA cao trong huyết tương.

- **Nguy cơ mắc bệnh cơ / tiêu cơ vân có liên quan đến liều lượng.** Trong một nghiên cứu lâm sàng (EXCEL), trong đó bệnh nhân được theo dõi cẩn thận và loại trừ một số loại thuốc tương

tác, có 1 trường hợp bệnh cơ trong số 4933 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên với lovastatin liều 20 đến 40 mg mỗi ngày trong 48 tuần, và 4 trong số 1649 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên với liều 80 mg hàng ngày.

Tất cả bệnh nhân bắt đầu điều trị với lovastatin, hoặc đang tăng liều lovastatin, nên được thông báo về nguy cơ mắc bệnh cơ và được yêu cầu báo cáo kịp thời bất kỳ cơn đau cơ, đau hoặc yếu cơ không rõ nguyên nhân, đặc biệt nếu kèm theo khó chịu hoặc sốt hoặc nếu các dấu hiệu và triệu chứng của cơ vẫn tồn tại sau khi ngừng lovastatin. Điều trị bằng lovastatin nên được ngừng ngay lập tức nếu chẩn đoán hoặc nghi ngờ bệnh liên quan đến cơ. Trong hầu hết các trường hợp, các triệu chứng về cơ và tăng CK được giải quyết khi ngừng điều trị kịp thời. Việc xác định CK định kỳ có thể được xem xét ở những bệnh nhân bắt đầu điều trị bằng lovastatin hoặc đang tăng liều, nhưng không có gì đảm bảo rằng việc theo dõi như vậy sẽ ngăn ngừa bệnh cơ.

Nhiều bệnh nhân bị tiêu cơ vân khi điều trị bằng lovastatin đã có tiền sử bệnh lý phức tạp, bao gồm cả suy thận thường là hậu quả của bệnh đái tháo đường lâu dài. Như vậy bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ hơn. Nên ngừng điều trị bằng lovastatin nếu xảy ra tình trạng CPK tăng cao rõ rệt hoặc có chẩn đoán hoặc nghi ngờ bệnh về cơ. Điều trị bằng lovastatin cũng nên tạm thời dừng lại ở bất kỳ bệnh nhân nào gặp tình trạng cấp tính hoặc nghiêm trọng có nguy cơ dẫn đến sự phát triển của suy thận thứ phát sau tiêu cơ vân, ví dụ như nhiễm trùng huyết; huyết áp thấp; ca phẫu thuật lớn; tổn thương; rối loạn chuyển hóa, nội tiết hoặc điện giải nghiêm trọng; hoặc chứng động kinh không kiểm soát được.

- *Nguy cơ mắc bệnh cơ / tiêu cơ vân tăng lên khi sử dụng đồng thời lovastatin với những thuốc sau:*

Các chất ức chế mạnh CYP3A4: Lovastatin, giống như một số chất ức chế HMG-CoA reductase khác, là cơ chất của cytochrom P450 3A4 (CYP3A4). Một số loại thuốc ức chế con đường chuyển hóa này có thể làm tăng nồng độ lovastatin trong huyết tương và có thể làm tăng nguy cơ mắc bệnh cơ. Chúng bao gồm itraconazol, ketoconazol và posaconazol, voriconazol, kháng sinh macrolid là erythromycin và clarithromycin, kháng sinh ketolid là telithromycin, chất ức chế protease HIV là boceprevir, telaprevir, thuốc chống trầm cảm là nefazodon hoặc các sản phẩm chứa cobicistat. Chống chỉ định kết hợp các loại thuốc này với lovastatin. Nếu điều trị ngắn hạn với chất ức chế CYP3A4 mạnh là không thể tránh khỏi, nên tạm ngừng điều trị với lovastatin trong suốt quá trình điều trị.

Gemfibrozil: Nên tránh sử dụng kết hợp lovastatin với gemfibrozil.

Thuốc hạ lipid khác (fibrat khác hoặc niacin ≥ 1 g / ngày): Thận trọng khi kê đơn fibrat khác hoặc niacin (≥ 1 g / ngày) với lovastatin, vì những thuốc này có thể gây bệnh cơ khi dùng đơn độc. Cần cân nhắc cẩn thận lợi ích của việc thay đổi nồng độ lipid khi sử dụng kết hợp lovastatin với các fibrat hoặc niacin khác so với các nguy cơ tiềm ẩn của những sự kết hợp này.

Cyclosporin: Nên tránh sử dụng lovastatin cùng với cyclosporin.

Danazol, diltiazem, dronedaron hoặc verapamil với liều cao hơn của lovastatin: Liều của lovastatin không được vượt quá 20 mg mỗi ngày ở những bệnh nhân dùng thuốc đồng thời với danazol, diltiazem, dronedaron hoặc verapamil. Lợi ích của việc sử dụng lovastatin ở những

bệnh nhân dùng danazol, diltiazem, dronedaron, hoặc verapamil nên được cân nhắc cẩn thận với rủi ro của những sự kết hợp này.

Amiodaron: Liều lovastatin không được vượt quá 40 mg mỗi ngày ở những bệnh nhân dùng thuốc đồng thời với amiodaron. Nên tránh sử dụng kết hợp lovastatin ở liều cao hơn 40 mg mỗi ngày với amiodaron trừ khi lợi ích lâm sàng có khả năng cao hơn nguy cơ tăng bệnh cơ. Nguy cơ bệnh cơ / tiêu cơ vẫn tăng lên khi amiodaron được sử dụng đồng thời với liều cao hơn một trong những thuốc thuộc nhóm chất ức chế HMG-CoA reductase.

Colchicin: Các trường hợp bệnh cơ, bao gồm tiêu cơ vân, đã được báo cáo khi dùng chung lovastatin với colchicin, và nên thận trọng khi kê đơn lovastatin với colchicin.

Ranolazin: Nguy cơ mắc bệnh cơ, bao gồm tiêu cơ vân, có thể tăng lên khi dùng đồng thời với ranolazin. Có thể cân nhắc điều chỉnh liều lượng của lovastatin khi dùng chung với ranolazin.

- Bệnh hoại tử cơ qua trung gian miễn dịch:

Đã có những báo cáo hiếm hoi về bệnh hoại tử cơ qua trung gian miễn dịch (IMNM), một bệnh cơ tự miễn, liên quan đến việc sử dụng statin. IMNM được đặc trưng bởi: yếu cơ gần và tăng creatine kinase huyết thanh, vẫn tồn tại mặc dù đã ngừng điều trị bằng statin; kháng thể kháng HMG CoA reductase dương tính; sinh thiết cơ cho thấy bệnh cơ hoại tử; và cải thiện với các tác nhân ức chế miễn dịch. Có thể cần thêm xét nghiệm thần kinh cơ và huyết thanh học. Có thể phải điều trị bằng các thuốc ức chế miễn dịch. Cân nhắc cẩn thận nguy cơ IMNM trước khi bắt đầu sử dụng một loại statin khác. Nếu bắt đầu điều trị bằng một loại statin khác, hãy theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng của IMNM.

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

- Trước khi điều trị, xét nghiệm CK nên được tiến hành trong những trường hợp: suy giảm chức năng thận, nhược giáp, tiền sử bản thân hoặc tiền sử gia đình mắc bệnh cơ di truyền, tiền sử bị bệnh cơ do sử dụng statin hoặc fibrat trước đó, tiền sử bệnh gan và/ hoặc uống nhiều rượu, bệnh nhân cao tuổi (> 70 tuổi) có những yếu tố nguy cơ bị tiêu cơ vân, khả năng xảy ra tương tác thuốc và một số đối tượng bệnh nhân đặc biệt. Trong những trường hợp này nên cân nhắc lợi ích/ nguy cơ và theo dõi bệnh nhân trên lâm sàng khi điều trị bằng statin. Nếu kết quả xét nghiệm CK > 5 lần giới hạn trên của mức bình thường, không nên bắt đầu điều trị bằng statin.
- Trong quá trình điều trị bằng statin, bệnh nhân cần có thông báo khi có các biểu hiện về cơ như đau cơ, cứng cơ, yếu cơ... Khi có các dấu hiệu này, bệnh nhân cần làm xét nghiệm CK để có các biện pháp can thiệp phù hợp.

- Rối loạn chức năng gan:

Sự gia tăng dai dẳng (hơn 3 lần giới hạn trên của bình thường) transaminase huyết thanh xảy ra ở 1,9% bệnh nhân người lớn dùng lovastatin ít nhất một năm trong các thử nghiệm lâm sàng ban đầu. Khi thuốc bị gián đoạn hoặc ngừng ở những bệnh nhân này, nồng độ transaminase thường giảm từ từ xuống mức trước khi điều trị. Sự gia tăng thường xuất hiện từ 3 đến 12 tháng sau khi bắt đầu điều trị bằng lovastatin, và không liên quan đến vàng da hoặc các dấu hiệu hoặc triệu chứng lâm sàng khác. Không có bằng chứng về quá mẫn. Trong nghiên cứu EXCEL, tỷ lệ tăng transaminase huyết thanh dai dẳng trong 48 tuần là 0,1% ở nhóm giả dược, 0,1% ở 20 mg / ngày,

0,9% ở 40 mg / ngày và 1,5% ở 80 mg / ngày ở bệnh nhân dùng lovastatin. Tuy nhiên, theo kinh nghiệm sau khi tiếp thị với lovastatin, bệnh gan có triệu chứng hiếm khi được báo cáo ở tất cả các liều dùng.

Trong AFCAPS/TexCAPS, số người tham gia có mức tăng liên tiếp của alanin aminotransferase (ALT) hoặc aspartate aminotransferase (AST) (> 3 lần giới hạn trên của mức bình thường), trong khoảng thời gian trung bình là 5,1 năm theo dõi, khác nhau không đáng kể giữa nhóm lovastatin và nhóm giả dược (18 [0,6%] so với 11 [0,3%]). Liều khởi đầu của lovastatin là 20 mg / ngày; 50% những người tham gia được điều trị bằng lovastatin được điều chỉnh đến 40 mg / ngày ở tuần 18. Trong số 18 người tham gia dùng lovastatin có ALT hoặc AST tăng liên tiếp, 11 (0,7%) tăng cao xảy ra ở những người tham gia dùng liều 20 mg / ngày, trong khi 7 (0,4%) tăng cao xảy ra ở những người tham gia được dùng liều đến 40 mg / ngày. Transaminase tăng cao dẫn đến việc 6 (0,2%) người tham gia ngừng điều trị ở nhóm lovastatin (n = 3,304) và 4 (0,1%) ở nhóm giả dược (n = 3,301).

Khuyến cáo nên thực hiện các xét nghiệm men gan trước khi bắt đầu điều trị bằng lovastatin và trong trường hợp chỉ định lâm sàng yêu cầu xét nghiệm đó.

Đã có những báo cáo hiếm gặp sau khi đưa thuốc về suy gan gây tử vong và không tử vong ở những bệnh nhân dùng statin, kể cả lovastatin. Nếu tổn thương gan nghiêm trọng với các triệu chứng lâm sàng và / hoặc tăng bilirubin trong máu hoặc vàng da xảy ra trong khi điều trị với lovastatin, hãy lập tức ngừng điều trị. Nếu không tìm thấy căn nguyên thay thế, dùng lại lovastatin.

Thuốc nên được sử dụng thận trọng cho những bệnh nhân uống nhiều rượu và / hoặc có tiền sử bệnh gan. Bệnh gan đang hoạt động hoặc tăng transaminase không rõ nguyên nhân là những chống chỉ định sử dụng lovastatin.

Tăng transaminase huyết thanh vừa phải (ít hơn ba lần giới hạn trên của mức bình thường) đã được báo cáo sau khi điều trị bằng lovastatin. Những thay đổi này xuất hiện ngay sau khi bắt đầu điều trị bằng lovastatin, thường thoáng qua, không kèm theo bất kỳ triệu chứng nào và không cần phải gián đoạn điều trị.

Sử dụng cho trẻ em:

Tính an toàn và hiệu quả ở bệnh nhân 10 đến 17 tuổi bị tăng cholesterol máu gia đình dị hợp tử đã được đánh giá trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng kéo dài 48 tuần ở trẻ nam vị thành niên và các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng kéo dài 24 tuần ở trẻ gái đã có kinh nguyệt ít nhất 1 năm. Bệnh nhân được điều trị bằng lovastatin có tác dụng không mong muốn nói chung tương tự như bệnh nhân được điều trị bằng giả dược. Liều lớn hơn 40 mg chưa được nghiên cứu ở đối tượng này.

Lovastatin chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân trước tuổi dậy thì hoặc bệnh nhân dưới 10 tuổi.

Sử dụng cho người già;

Một nghiên cứu dược động học với lovastatin cho thấy mức độ trung bình trong huyết tương của hoạt động ức chế HMG-CoA reductase cao hơn khoảng 45% ở bệnh nhân cao tuổi từ 70 đến 78 tuổi so với bệnh nhân từ 18 đến 30 tuổi; tuy nhiên, kinh nghiệm nghiên cứu lâm sàng ở người cao tuổi chỉ ra rằng không cần điều chỉnh liều lượng dựa trên sự khác biệt về dược động học liên

quan đến tuổi tác này. Trong hai nghiên cứu lâm sàng lớn được thực hiện với lovastatin (EXCEL và AFCAPS / TexCAPS), 21% (3094/14850) bệnh nhân ≥ 65 tuổi. Hiệu quả hạ lipid của lovastatin ít nhất cũng tốt hơn ở bệnh nhân cao tuổi so với bệnh nhân trẻ hơn, và không có sự khác biệt tổng thể về độ an toàn trong khoảng liều lượng từ 20 đến 80 mg / ngày. Vì tuổi cao (≥ 65 tuổi) là yếu tố dễ mắc bệnh cơ, bao gồm tiêu cơ vân, nên thận trọng khi kê đơn lovastatin cho người cao tuổi.

Chức năng nội tiết

Tăng HbA1c và nồng độ đường huyết lúc đói đã được báo cáo khi dùng các chất ức chế HMG-CoA reductase, bao gồm cả lovastatin.

Các chất ức chế HMG-CoA reductase can thiệp vào quá trình tổng hợp cholesterol và như vậy về mặt lý thuyết có thể làm suy giảm sản xuất steroid tuyến thượng thận và / hoặc tuyến sinh dục. Kết quả thử nghiệm lâm sàng với các thuốc thuộc nhóm này không nhất quán về tác dụng của thuốc đối với mức steroid cơ bản và dự trữ. Tuy nhiên, các nghiên cứu lâm sàng đã chỉ ra rằng lovastatin không làm giảm nồng độ cortisol huyết tương cơ bản hoặc làm giảm sản xuất của tuyến thượng thận, và không làm giảm nồng độ testosterone cơ bản trong huyết tương. Một chất ức chế HMG-CoA reductase khác đã được chứng minh là làm giảm phản ứng của testosterone trong huyết tương với HCG. Trong cùng một nghiên cứu, phản ứng trung bình của testosterone với HCG giảm nhẹ nhưng không đáng kể sau khi điều trị bằng lovastatin 40 mg mỗi ngày trong 16 tuần ở 21 nam giới. Ảnh hưởng của chất ức chế HMG-CoA reductase đối với khả năng sinh sản của nam giới chưa được nghiên cứu ở một số lượng đầy đủ bệnh nhân nam. Các tác động, nếu có, trên trục tuyến yên-tuyến sinh dục ở phụ nữ tiền mãn kinh vẫn chưa được biết rõ. Những bệnh nhân được điều trị bằng lovastatin có bằng chứng lâm sàng về rối loạn chức năng nội tiết cần được đánh giá một cách thích hợp. Cũng nên thận trọng nếu sử dụng chất ức chế HMG-CoA reductase hoặc tác nhân khác được sử dụng để giảm mức cholesterol cho bệnh nhân cũng đang dùng các loại thuốc khác (ví dụ, spironolacton, cimetidin) có thể làm giảm nồng độ hoặc hoạt động của hormon steroid nội sinh.

Độc tính trên thần kinh trung ương

Lovastatin gây thoái hóa dây thần kinh thị giác (thoái hóa các sợi võng mạc Wallerian) ở chó (bình thường về mặt lâm sàng) phụ thuộc vào liều lượng bắt đầu từ 60 mg / kg / ngày, liều lượng tạo ra nồng độ thuốc trung bình trong huyết tương cao hơn khoảng 30 lần so với nồng độ thuốc trung bình ở người dùng liều khuyến cáo cao nhất (được đo bằng tổng hoạt tính ức chế enzym). Thoái hóa Wallerian và phân giải tế bào hạch võng mạc cũng được thấy ở những con chó được điều trị trong 14 tuần với liều lượng 180 mg / kg / ngày, liều tạo ra nồng độ thuốc trong huyết tương tối đa (C_{max}) tương tự như được thấy với liều 60 mg / kg / ngày.

Tổn thương mạch máu thần kinh trung ương, đặc trưng bởi xuất huyết quanh mạch và phù nề, thâm nhiễm tế bào đơn nhân ở các khoảng quanh mạch, lắng đọng fibrin quanh mạch và hoại tử các mạch nhỏ, được thấy ở chó được điều trị bằng lovastatin với liều 180 mg / kg / ngày, liều tạo ra nồng độ thuốc trong huyết tương tối đa (C_{max}) cao hơn khoảng 30 lần so với giá trị trung bình ở người dùng 80 mg / ngày.

316
TY
H
C
IE
DINH

Các tổn thương mạch máu thần kinh thị giác và thần kinh trung ương tương tự đã được quan sát thấy với các thuốc khác thuộc nhóm này.

Đục thủy tinh thể được thấy ở chó được điều trị trong 11 và 28 tuần ở mức 180 mg / kg / ngày và 1 năm ở liều 60 mg / kg / ngày.

Sinh ung thư, gây đột biến, suy giảm khả năng sinh sản

Trong một nghiên cứu về chất gây ung thư kéo dài 21 tháng ở chuột, đã có sự gia tăng có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ ung thư biểu mô tế bào gan và u tuyến ở cả nam và nữ ở mức 500 mg / kg / ngày. Liều này tạo ra tổng mức tiếp xúc với thuốc trong huyết tương gấp 3 đến 4 lần so với người được sử dụng liều cao nhất được khuyến cáo của lovastatin (tiếp xúc với thuốc được đo bằng tổng hoạt tính ức chế HMG-CoA reductase trong huyết tương). Không thấy sự gia tăng khối u ở liều 20 và 100 mg / kg / ngày, liều gây phơi nhiễm thuốc gấp 0,3 đến 2 lần so với người ở liều 80 mg / ngày. Sự gia tăng có ý nghĩa thống kê về u tuyến phổi đã được thấy ở chuột cái khi tiếp xúc với thuốc ở người khoảng 4 lần. (Mặc dù chuột được cho gấp 300 lần liều lượng của người tính trên mg / kg thể trọng).

Đã có sự gia tăng tỷ lệ u nhú ở niêm mạc không tuyến của dạ dày của chuột bắt đầu tiếp xúc từ 1 đến 2 lần so với ở người. Niêm mạc tuyến không bị ảnh hưởng. Dạ dày của con người chỉ chứa niêm mạc tuyến.

Trong một nghiên cứu về khả năng gây ung thư kéo dài 24 tháng ở chuột, có mối quan hệ về phản ứng liều dương đối với khả năng gây ung thư tế bào gan ở nam giới khi tiếp xúc với thuốc từ 2 đến 7 lần so với ở người khi tiếp xúc với liều 80 mg / ngày (liều ở chuột là 5, 30 và 180 mg / kg / ngày).

Tỷ lệ ung thư tuyến giáp gia tăng ở chuột dường như là một phản ứng đã được thấy với các chất ức chế HMG-CoA reductase khác.

Một loại thuốc tương tự về mặt hóa học trong nhóm này được sử dụng cho chuột trong 72 tuần ở 25, 100 và 400 mg / kg trọng lượng cơ thể, dẫn đến nồng độ thuốc trong huyết thanh trung bình cao hơn khoảng 3, 15 và 33 lần so với nồng độ thuốc trung bình trong huyết thanh người (dựa trên tổng hoạt tính ức chế) sau khi uống 40 mg. Ung thư biểu mô gan tăng đáng kể ở phụ nữ dùng liều cao và nam giới liều trung bình và cao, với tỷ lệ mắc tối đa là 90% ở nam giới. Tỷ lệ u tuyến của gan tăng lên đáng kể ở phụ nữ dùng liều trung bình và cao. Điều trị bằng thuốc cũng làm tăng đáng kể tỷ lệ mắc u tuyến phổi ở nam và nữ liều trung bình và cao. Dị tật tuyến Harderian (một tuyến ở mắt của loài gặm nhấm) ở chuột dùng liều cao cao hơn đáng kể so với đối chứng.

Không có bằng chứng về khả năng gây đột biến được quan sát thấy trong một thử nghiệm gây đột biến vi sinh vật bằng cách sử dụng các chủng đột biến của Salmonella typhimurium có hoặc không có hoạt hóa chuyển hóa gan chuột. Ngoài ra, không có bằng chứng về thiệt hại đối với vật liệu di truyền được ghi nhận trong xét nghiệm rửa giải kiểm tra ống nghiệm sử dụng tế bào gan chuột, nghiên cứu đột biến chuyển tiếp tế bào động vật có vú V-79, nghiên cứu quang sai nhiễm sắc thể trong ống nghiệm ở tế bào CHO hoặc nhiễm sắc thể in vivo xét nghiệm quang sai trong tủy xương chuột.