

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC



1. Tên thuốc: LOVASTATIN DWP 40mg

2. Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc:

“Đề xa tâm tay trẻ em”.

“Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng”.

“Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc”.

“Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc”.

3. Thành phần công thức thuốc:

- Thành phần hoạt chất: Lovastatin 40 mg
- Thành phần tá dược: Lactose monohydrat, microcrystalline cellulose, pregelatinized starch, natri croscarmellose, butylated hydroxytoluen, acid citric, poloxamer 188, magnesi stearat.

4. Dạng bào chế: Viên nén.

Mô tả: Viên nén hình tròn, màu trắng, thành và cạnh viên lành lặn.

5. Chỉ định:

Điều trị bằng lovastatin nên là một phần của sự can thiệp nhiều yếu tố nguy cơ ở người mắc chứng rối loạn lipid máu có nguy cơ mắc bệnh mạch máu xơ vữa động mạch. Lovastatin nên được sử dụng cùng với chế độ ăn hạn chế chất béo bão hòa và cholesterol như là một phần của chiến lược điều trị nhằm giảm cholesterol toàn phần và LDL-C xuống mức mục tiêu khi sự đáp ứng với chế độ ăn kiêng và các liệu pháp không dùng thuốc khác là không đủ để giảm nguy cơ.

Dự phòng tiên phát bệnh tim mạch vành:

Người không có bệnh tim mạch có triệu chứng, cholesterol toàn phần và LDL-C ở mức trung bình hoặc tăng vừa và HDL-C dưới trung bình, lovastatin được chỉ định để giảm nguy cơ:

- Nhồi máu cơ tim
- Đau thắt ngực không ổn định
- Can thiệp bằng thủ thuật tái thông mạch vành

Bệnh tim mạch vành:

Lovastatin được chỉ định để làm chậm sự tiến triển của xơ vữa động mạch vành ở bệnh nhân mắc bệnh tim mạch vành, như là một phần của chiến lược điều trị để giảm cholesterol toàn phần và LDL-C xuống mức mục tiêu.

Tăng cholesterol máu:

Điều trị bằng các thuốc làm thay đổi lipid máu nên là một phần của sự can thiệp nhiều yếu tố nguy cơ ở người tăng nguy cơ mắc bệnh mạch máu xơ vữa động mạch do tăng cholesterol máu. Lovastatin được chỉ định như là một liệu pháp bổ sung cho chế độ ăn kiêng để giảm nồng độ cholesterol toàn phần và LDL-C ở bệnh nhân bị tăng cholesterol máu nguyên phát (tuýp IIa (LDL tăng; cholesterol tăng) và tuýp IIb (LDL và VLDL tăng;

cholesterol tăng; triglycerid tăng)), khi đáp ứng với chế độ ăn kiêng hạn chế chất béo bão hòa và cholesterol và các liệu pháp không dùng thuốc khác là không đủ.

Bệnh nhân vị thành niên mắc chứng tăng cholesterol máu gia đình dị hợp tử (heFH):

Lovastatin được chỉ định là một liệu pháp bổ sung cho chế độ ăn kiêng để giảm cholesterol toàn phần, LDL-C và apolipoprotein B, ở nam vị thành niên và nữ bắt đầu có kinh nguyệt ít nhất một năm, từ 10 đến 17 tuổi, mắc chứng tăng cholesterol máu gia đình dị hợp tử, sau khi thực hiện đầy đủ liệu pháp ăn kiêng nhưng LDL-C vẫn lớn hơn 189 mg/dL hoặc LDL-C vẫn lớn hơn 160 mg/dL và có tiền sử gia đình mắc bệnh tim mạch sớm hoặc có hai hoặc nhiều yếu tố nguy cơ bệnh tim mạch khác xuất hiện ở bệnh nhân vị thành niên.

Khuyến cáo chung:

Trước khi bắt đầu điều trị bằng lovastatin, cần loại trừ các nguyên nhân thứ phát gây tăng cholesterol máu (ví dụ, đái tháo đường kiểm soát kém, suy giáp, hội chứng thận hư, rối loạn protein máu, bệnh gan tắc nghẽn, điều trị bằng thuốc khác, nghiện rượu) và tiến hành xét nghiệm lipid máu để đánh giá cholesterol toàn phần, HDL-C và TG. Đối với bệnh nhân có TG dưới 400 mg/dL (dưới 4,5 mmol/L), LDL-C có thể được ước tính bằng công thức sau:

$$\text{LDL-C} = \text{cholesterol toàn phần} - [0,2 \times (\text{TG}) + \text{HDL-C}]$$

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

Trẻ em được điều trị bằng lovastatin ở tuổi vị thành niên nên được đánh giá lại khi đến tuổi trưởng thành và thực hiện những thay đổi thích hợp trong chế độ giảm cholesterol để đạt được mục tiêu về LDL-C ở người trưởng thành.

6. Cách dùng, liều dùng:

Cách dùng: Dùng đường uống.

Liều dùng:

Bệnh nhân nên được áp dụng chế độ ăn kiêng giảm cholesterol tiêu chuẩn trước khi sử dụng lovastatin và nên tiếp tục chế độ ăn kiêng này trong khi điều trị bằng lovastatin.

Người lớn:

Liều khởi đầu khuyến cáo là 20 mg mỗi ngày một lần trong bữa ăn tối. Phạm vi liều khuyến cáo của lovastatin là 10 đến 80 mg/ngày với liều đơn hoặc chia thành hai lần; liều khuyến cáo tối đa là 80 mg/ngày. Liều dùng nên được cá nhân hóa theo mục tiêu điều trị được đề nghị. Bệnh nhân cần giảm LDL-C từ 20% trở lên để đạt mục tiêu điều trị nên được bắt đầu với liều lovastatin 20 mg/ngày. Liều khởi đầu 10 mg lovastatin có thể được xem xét cho bệnh nhân cần mức giảm ít hơn. Điều chỉnh liều nên được thực hiện trong khoảng thời gian 4 tuần trở lên.

Nồng độ cholesterol nên được theo dõi định kỳ và nên xem xét giảm liều lovastatin nếu nồng độ cholesterol giảm đáng kể dưới mức mục tiêu.

Liều dùng ở bệnh nhân dùng Danazol, Diltiazem, Dronedaron hoặc Verapamil:

Bệnh nhân sử dụng danazol, diltiazem, dronedaron hoặc verapamil đồng thời với lovastatin, điều trị nên bắt đầu với liều 10 mg lovastatin và không nên vượt quá 20 mg/ngày.

Liều dùng ở bệnh nhân dùng Amiodaron:

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 di hợp tử:

Phạm vi liều khuyến cáo của lovastatin là 10 đến 40 mg/ngày; không dùng quá 40 mg/ngày. Các liều nên được cá nhân hóa theo mục tiêu điều trị được đề nghị.

Bệnh nhân cần giảm LDL-C từ 20% trở lên để đạt mục tiêu điều trị nên được bắt đầu với liều lovastatin 20 mg/ngày. Liều khởi đầu 10mg lovastatin có thể được xem xét cho bệnh nhân cần mức giảm ít hơn. Điều chỉnh liều nên được thực hiện trong khoảng thời gian 4 tuần trở lên.

Kết hợp điều trị hạ lipid:

Lovastatin có hiệu quả khi được sử dụng đơn lẻ hoặc phối hợp với các chất gắn kết với acid mật.

Bệnh nhân suy thận:

Ở bệnh nhân bị suy thận nặng (độ thanh thải creatinin dưới 30 ml/phút), việc tăng liều trên 20 mg/ngày cần được cân nhắc cẩn thận và nếu thấy cần thiết, hãy thực hiện một cách thận trọng.

7. Chống chỉ định:

Quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Bệnh gan tiến triển hoặc sự tăng cao kéo dài không giải thích được của transaminase huyết thanh.

Dùng đồng thời với các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh (ví dụ itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, thuốc ức chế protease HIV, boceprevir, telaprevir, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, nefazodone và các sản phẩm có chứa cobicistat).

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

8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

- 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 thông báo khi có các biểu hiện về cơ như đau cơ, cứng cơ, yếu cơ ... Khi có các biểu hiện này, bệnh nhân cần làm xét nghiệm CK để có các biện pháp can thiệp phù hợp.

CẢNH BÁO

Bệnh cơ/Tiêu cơ vân:

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

Nguy cơ bệnh cơ/tiêu cơ vân liên quan đến liều dùng: Trong một nghiên cứu lâm sàng (EXCEL), trong đó bệnh nhân được theo dõi cẩn thận và loại trừ một số thuốc tương tác, có một trường hợp mắc bệnh cơ trong số 4933 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên dùng lovastatin 20 đến 40 mg mỗi ngày trong 48 tuần và 4 trong số 1649 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên dùng liều 80 mg mỗi ngày.

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

Nhiều bệnh nhân tiến triển tiêu cơ vân khi điều trị bằng lovastatin đã có tiền sử bệnh lý phức tạp, bao gồm suy thận (thường là hậu quả của bệnh đái tháo đường lâu dài). Bệnh nhân như vậy cần theo dõi chặt chẽ hơn. Nên ngừng lovastatin nếu nồng độ CPK tăng cao rõ rệt hoặc có chẩn đoán hoặc nghi ngờ bệnh cơ. Tạm thời ngừng lovastatin ở bất kỳ bệnh nhân nào gặp phải tình trạng cấp tính hoặc nghiêm trọng có xu hướng phát triển suy thận thứ phát sau tiêu cơ vân, ví dụ, nhiễm trùng huyết; huyết áp thấp; ca phẫu thuật lớn; chấn thương; rối loạn chuyển hóa, nội tiết hoặc điện giải nặng; hoặc động kinh không kiểm soát được.

Nguy cơ bệnh cơ / tiêu cơ vân tăng lên khi sử dụng đồng thời lovastatin với:

Các chất ức chế mạnh CYP3A4: Lovastatin, giống như một số chất ức chế HMG-CoA reductase khác, là chất nền 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 bệnh cơ. Chúng bao gồm itraconazole, ketoconazole, posaconazole, voriconazole, kháng sinh macrolide erythromycin và clarithromycin, kháng sinh ketolide telithromycin, thuốc ức chế protease HIV, boceprevir, telaprevir, thuốc chống trầm cảm nefazodone, các sản phẩm chứa orlistat. Kết hợp các thuốc này với lovastatin là chống

chỉ định. Nếu điều trị ngắn hạn bằng thuốc ức chế CYP3A4 mạnh là không thể tránh khỏi, tạm thời ngừng điều trị bằng lovastatin.

Gemfibrozil: Tránh sử dụng kết hợp lovastatin với gemfibrozil.

Các thuốc hạ lipid khác (fibrat khác hoặc niacin ≥ 1 g/ngày): Nên thận trọng khi kê đơn các fibrat khác hoặc niacin ở liều hạ lipid (≥ 1 g/ngày) với lovastatin, vì các thuốc này có thể gây ra bệnh cơ khi dùng đơn độc. Lợi ích của việc thay đổi nhiều hơn nồng độ lipid khi sử dụng kết hợp lovastatin với các fibrat khác hoặc niacin nên được cân nhắc cẩn thận trước các rủi ro tiềm ẩn của các phối hợp này.

Cyclosporin: Tránh sử dụng kết hợp lovastatin với cyclosporin.

Danazol, diltiazem, dronedaron hoặc verapamil với liều cao hơn lovastatin: Liều lovastatin không được vượt quá 20 mg mỗi ngày ở bệnh nhân dùng đồng thời với danazol, diltiazem, dronedaron hoặc verapamil. Lợi ích của việc sử dụng lovastatin ở bệnh nhân dùng danazol, diltiazem, dronedaron hoặc verapamil nên được cân nhắc cẩn thận trước các rủi ro của những phối hợp này.

Amiodaron: Liều lovastatin không nên vượt quá 40 mg mỗi ngày ở bệnh nhân dùng đồng thời với amiodaron. Tránh sử dụng kết hợp lovastatin với liều cao hơn 40 mg mỗi ngày với amiodaron trừ khi lợi ích lâm sàng có khả năng cao hơn nguy cơ mắc bệnh cơ. Nguy cơ bệnh cơ/tiêu cơ vân tăng lên khi sử dụng amiodaron đồng thời với liều cao hơn của thuốc có liên quan chặt chẽ với nhóm thuốc ức chế HMG-CoA reductase.

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

Ranolazin: Nguy cơ bệnh cơ, bao gồm cả tiêu cơ vân, có thể tăng lên khi dùng đồng thời với ranolazin. Điều chỉnh liều của lovastatin có thể được xem xét khi phối hợp với ranolazin.

Khuyến cáo khi kê đơn về các tác nhân tương tác được tóm tắt trong bảng sau:

Tác nhân tương tác	Khuyến nghị kê đơn
Thuốc ức chế CYP3A4 mạnh, ví dụ: Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, Thuốc ức chế protease HIV, Boceprevir, Telaprevir, Nefazodone, Sản phẩm có chứa Cobicistat.	Chống chỉ định với lovastatin
Gemfibrozil, Cyclosporine	Tránh dùng lovastatin
Danazol, Diltiazem, Dronedaron, Verapamil.	Không vượt quá 20 mg lovastatin mỗi ngày
Amiodarone	Không vượt quá 40 mg lovastatin mỗi ngày
Nước ép bưởi chùm	Tránh nước ép bưởi chùm

Bệnh cơ hoại tử qua trung gian miễn dịch

Đã có những báo cáo hiếm gặp về bệnh cơ hoại tử qua trung gian miễn dịch (IMNM), một bệnh cơ tự miễn, liên quan đến việc sử dụng statin. IMNM được đặc trưng bởi: yếu ở phần đầu cơ và tăng creatine kinase huyết thanh, tình trạng này vẫn tồn tại mặc dù đã ngừng điều



tri bằng statin; kháng thể kháng HMG CoA reductase dương tính; sinh thiết cơ cho thấy bệnh cơ hoại tử; và cải thiện bằng thuốc ức chế miễn dịch. Có thể cần thêm xét nghiệm thần kinh cơ và huyết thanh học. Có thể cần phải điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch. Xem xét cẩn thận nguy cơ IMNM trước khi bắt đầu dùng statin khác. Nếu bắt đầu điều trị bằng statin khác, hãy theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng của IMNM.

Rối loạn chức năng gan:

Transaminase huyết thanh tăng dai dẳng (đến hơn 3 lần giới hạn trên của mức bình thường) xảy ra ở 1,9% bệnh nhân trưởng thành đã dùng lovastatin trong ít nhất một năm trong các thử nghiệm lâm sàng ban đầu. Khi gián đoạn hoặc ngừng sử dụng thuốc ở những bệnh nhân này, nồng độ transaminase thường giảm từ từ xuống mức trước điều trị. Sự gia tăng thường xuất hiện 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 kéo dài trên 48 tuần là 0,1% đối với giả dược, 0,1% đối với liều 20 mg/ngày, 0,9% đối với liều 40 mg/ngày và 1,5% đối với liều 80 mg/ngày ở bệnh nhân dùng lovastatin. Tuy nhiên, trong kinh nghiệm sau tiếp thị với lovastatin, bệnh gan có triệu chứng đã được báo cáo hiếm gặp ở tất cả các liều.

Trong nghiên cứu AFCAPS/TexCAPS, số lượng người tham gia có mức tăng liên tiếp alanin aminotransferase (ALT) hoặc aspartat aminotransferase (AST) (lớn hơn 3 lần so với giới hạn trên của mức bình thường), thời gian theo dõi trung bình trên 5,1 năm, không có sự khác biệt đáng kể giữa nhóm lovastatin và giả dược (18 [0,6%] so với 11 [0,3%]). Liều khởi đầu của lovastatin là 20 mg/ngày; 50% số người tham gia điều trị bằng lovastatin được điều chỉnh liều đến 40 mg/ngày vào tuần 18. Trong số 18 người tham gia dùng lovastatin với mức tăng liên tiếp của ALT hoặc AST, 11 (0,7%) người dùng liều 20 mg/ngày, 7 (0,4%) người được điều chỉnh liều tới 40 mg/ngày. Transaminase tăng cao dẫn đến việc ngừng trị liệu xảy ra ở 6 (0,2%) người trong nhóm lovastatin (n = 3.304) và 4 (0,1%) người trong nhóm giả dược (n = 3.301).

Nên xét nghiệm enzym gan trước khi bắt đầu điều trị bằng lovastatin và lặp lại theo chỉ định lâm sàng.

Đã có những báo cáo hiếm gặp sau tiếp thị về suy gan gây tử vong và không gây tử vong ở bệnh nhân dùng statin, bao gồm cả lovastatin. Nếu tổn thương gan nghiêm trọng với các triệu chứng lâm sàng và/hoặc tăng bilirubin máu hoặc vàng da xảy ra trong khi điều trị bằng lovastatin, cần dừng điều trị kịp thời. Nếu không tìm thấy nguyên nhân thay thế, không bắt đầu lại lovastatin.

Thận trọng khi sử dụng thuốc ở bệnh nhân sử dụng một lượng lớn rượu và/ hoặc có tiền sử bệnh gan. Bệnh gan tiến triển hoặc tăng transaminase không giải thích được là chống chỉ định của lovastatin.

Tăng transaminase huyết thanh mức độ trung bình (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 ngừng điều trị.



THÂN TRỌNG

Chung

Lovastatin có thể làm tăng nồng độ creatine phosphokinase và transaminase. Điều này nên được xem xét trong chẩn đoán phân biệt đau ngực ở bệnh nhân đang điều trị bằng lovastatin.

Tăng cholesterol máu gia đình đồng hợp tử

Lovastatin kém hiệu quả hơn ở những bệnh nhân tăng cholesterol máu gia đình đồng hợp tử hiếm gặp, có thể do những bệnh nhân này không có thụ thể LDL chức năng. Lovastatin dường như có nhiều khả năng làm tăng transaminase huyết thanh ở những bệnh nhân đồng hợp tử này.

Thông tin cho bệnh nhân

Bệnh nhân nên được tư vấn về các thuốc không nên dùng đồng thời với lovastatin và báo cáo kịp thời tình trạng đau, nhức hoặc yếu cơ không rõ nguyên nhân, đặc biệt nếu kèm theo tình trạng khó chịu hoặc sốt hoặc nếu các dấu hiệu và triệu chứng về cơ vẫn tồn tại sau khi ngừng dùng lovastatin. Bệnh nhân cũng nên thông báo cho các bác sĩ khác đang kê đơn loại thuốc mới về việc họ đang dùng lovastatin.

Nên kiểm tra enzym gan trước khi bắt đầu điều trị và nếu có dấu hiệu hoặc triệu chứng tổn thương gan. Tất cả bệnh nhân được điều trị bằng lovastatin nên báo cáo kịp thời bất kỳ triệu chứng nào có thể cho thấy tổn thương gan, bao gồm mệt mỏi, chán ăn, khó chịu ở vùng bụng trên bên phải, nước tiểu sẫm màu hoặc vàng da.

Sử dụng cho trẻ em:

An toàn và hiệu quả ở bệnh nhân từ 10 đến 17 tuổi với heFH đã được đánh giá trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng trong thời gian 48 tuần ở trẻ vị thành niên nam và trong thời gian 24 tuần ở những trẻ nữ sau khi bắt đầu có kinh nguyệt ít nhất 1 năm. Bệnh nhân được điều trị bằng lovastatin có các tác dụng không mong muốn tương tự như bệnh nhân được điều trị bằng giả dược. Liều lớn hơn 40 mg chưa được nghiên cứu trong nhóm này. Trong các nghiên cứu có đối chứng này, không phát hiện được các tác động có thể đối với sự tăng trưởng hoặc trưởng thành sinh dục ở trẻ vị thành niên nam hoặc về chiều dài chu kỳ kinh nguyệt ở trẻ nữ. Nữ giới vị thành niên nên được tư vấn về các phương pháp tránh thai thích hợp trong khi điều trị bằng lovastatin. Lovastatin chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân trước tuổi dậy thì hoặc bệnh nhân dưới 10 tuổi.

Người cao tuổi:

Một nghiên cứu dược động học với lovastatin cho thấy nồng độ trung bình của hoạt động ức chế HMG-CoA reductase trong huyết tương 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 điều chỉnh liều dựa trên sự khác biệt dược động học liên quan đến tuổi này là không cần thiết. Trong hai nghiên cứu lâm sàng lớn được thực hiện với lovastatin (EXCEL và AFCAPS/TextCAPS), 21% (3094/14850) bệnh nhân lớn hơn hoặc bằng 65 tuổi. Hiệu quả hạ lipid máu của lovastatin ít nhất là tốt ở bệnh nhân cao tuổi so với bệnh nhân trẻ tuổi và không có sự khác biệt chung về an toàn trong khoảng liều 20 đến 80



mg/ngày. Bởi vì tuổi cao (≥ 65 tuổi) là yếu tố ảnh hưởng đến bệnh cơ, bao gồm tiêu cơ vân, lovastatin nên được chỉ định thận trọng ở người cao tuổi.

Cảnh báo tá dược: Thuốc có chứa lactose monohydrate. Bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase hoặc rối loạn chuyển hóa glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

9. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Mang thai

Tính an toàn ở phụ nữ có thai chưa được thiết lập.

Lovastatin đã được chứng minh là gây dị tật xương ở con của chuột nhắt và chuột cống mang thai được dùng liều 80 mg/kg/ngày trong thời kỳ mang thai (số lượng bào thai chuột nhắt bị ảnh hưởng/tổng số: 8/307 so với 4/289 ở nhóm đối chứng; số lượng bào thai chuột cống bị ảnh hưởng/tổng số: 6/324 so với 2/308 ở nhóm đối chứng). Chuột cống cái được dùng liều 80 mg/kg/ngày trước khi giao phối thì trong thời kỳ mang thai cũng có bào thai bị dị tật về xương (thai nhi bị ảnh hưởng/tổng số: 1/152 so với 0/171 ở nhóm đối chứng). Liều 80 mg/kg/ngày ở chuột cao gấp 7 lần liều dùng cho người dựa trên diện tích bề mặt cơ thể, dẫn đến mức phơi nhiễm cao gấp 5 lần ở người dựa trên AUC. Ở chuột mang thai được dùng liều 2; 20 hoặc 200 mg/kg/ngày và tiếp tục điều trị trong thời kỳ cho con bú, đã quan sát thấy các tác dụng sau: tỷ lệ tử vong sơ sinh (lần lượt là 4,1%, 3,5% và 46% so với 0,6% ở nhóm đối chứng), giảm trọng lượng cơ thể của chuột con trong suốt thời kỳ cho con bú (lần lượt lên tới 5%, 8% và 38%, dưới mức kiểm soát ở nhóm đối chứng), thừa xương sườn ở chuột con chết (bào thai bị ảnh hưởng/tổng số lần lượt là: 0/7, 1/17 và 11/79, so với 0/5 ở nhóm đối chứng), chậm hóa xương ở chuột con chết (bào thai bị ảnh hưởng/tổng số lần lượt là: 0/7, 0/17 và 1/79, so với 0/5 ở nhóm đối chứng) và sự chậm phát triển của chuột con (chậm xuất hiện phản ứng thính giác giật mình ở liều 200 mg/kg/ngày và phản xạ đứng dậy sau rơi tự do ở liều 20 và 200 mg/kg/ngày).

Liều trực tiếp cho chuột sơ sinh bằng cách tiêm dưới da 10 mg/kg/ngày lovastatin dạng hydroxyacid dẫn đến chậm học tập tránh né thụ động ở chuột cái (trung bình 8,3 thử nghiệm, so với 7,3 và 6,4 ở nhóm chứng không được điều trị và nhóm chứng điều trị bằng dung môi pha thuốc; không có ảnh hưởng khi lưu giữ sau 1 tuần) với mức phơi nhiễm gấp 4 lần mức phơi nhiễm toàn thân ở người dùng liều 80 mg/ngày dựa trên AUC. Không thấy tác dụng ở chuột đực. Không có bằng chứng về dị tật được quan sát thấy khi thỏ mang thai được cho dùng liều 5 mg/kg/ngày (tương đương với liều 80 mg/ngày ở người dựa trên diện tích bề mặt cơ thể) hoặc liều gây độc cho thỏ mẹ là 15 mg/kg/ngày (gấp 3 lần liều ở người là 80 mg/ngày dựa trên diện tích bề mặt cơ thể).

Đã có các báo cáo lâm sàng hiếm gặp về dị tật bẩm sinh sau khi phơi nhiễm với thuốc ức chế HMG-CoA reductase trong tử cung. Tuy nhiên, trong một phân tích theo dõi tiến cứu của hơn 200 trường hợp mang thai đã phơi nhiễm với lovastatin hoặc một chất khác có liên quan chặt chẽ đến ức chế HMG-CoA reductase trong ba tháng đầu, tỷ lệ mắc các dị tật bẩm sinh tương đương với tỷ lệ gặp ở dân số nói chung. Số lần mang thai này đủ để loại trừ mức tăng tỷ lệ dị tật bẩm sinh gấp 3 lần hoặc lớn hơn so với tỷ lệ nền.



Điều trị cho bà mẹ bằng lovastatin có thể làm giảm nồng độ mevalonate của thai nhi, đây là tiền chất của quá trình sinh tổng hợp cholesterol. Xơ vữa động mạch là bệnh mạn tính và việc ngừng sử dụng thuốc hạ lipid máu trong thời kỳ mang thai thông thường sẽ ít ảnh hưởng đến nguy cơ lâu dài liên quan đến tăng cholesterol máu nguyên phát. Vì những lý do này, không nên sử dụng lovastatin cho phụ nữ đang mang thai hoặc có thể mang thai. Chỉ nên dùng lovastatin cho phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ khi những bệnh nhân đó rất khó có khả năng thụ thai và đã được thông báo về những nguy cơ tiềm ẩn. Nên ngừng điều trị ngay khi phát hiện có thai.

Thời kỳ cho con bú

Không biết liệu lovastatin có được bài tiết qua sữa mẹ hay không. Do một lượng nhỏ thuốc khác cùng nhóm này được bài tiết vào sữa mẹ và do có khả năng gây ra các phản ứng bất lợi nghiêm trọng ở trẻ bú mẹ, phụ nữ dùng lovastatin không nên cho con bú.

10. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:

Chưa có báo cáo về ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, cần phải tính đến các tác dụng không mong muốn có thể gặp phải khi sử dụng thuốc như chóng mặt, nhìn mờ, có thể ảnh hưởng đến khả năng tập trung và phản xạ nhanh khi lái xe và vận hành máy móc.

11. Tương tác, tương kỵ của thuốc:

Tương tác chống chỉ định trong thực hành lâm sàng (theo Quyết định 5948/QĐ-BYT ngày 30/12/2021)

- Thuốc ức chế mạnh CYP3A4 (clarithromycin, erythromycin, các thuốc ức chế protease điều trị HIV, boceprevir, itraconazol, posaconazol, voriconazol): Các thuốc ức chế mạnh CYP3A4 làm giảm chuyển hóa của dẫn chất statin, làm tăng nồng độ của dẫn chất statin trong huyết thanh, tăng nguy cơ bệnh cơ hoặc tiêu cơ vân cấp. Chống chỉ định phối hợp.

+ Chỉ bắt đầu sử dụng lovastatin sau khi ngừng itraconazol ít nhất 2 tuần hoặc

+ Cân nhắc thay đổi sang các thuốc nhóm khác có cùng chỉ định và ít có nguy cơ tương tác hơn: Trong trường hợp bắt buộc sử dụng dẫn chất statin, thay lovastatin bằng các dẫn chất statin khác (lưu ý về giới hạn về liều của các dẫn chất statin này khi phối hợp với các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh); Trong trường hợp bắt buộc sử dụng thuốc kháng nấm azol, thay itraconazol bằng fluconazol (nhưng tránh dùng liều cao, có tác dụng ức chế mạnh CYP3A4); Trong trường hợp bắt buộc sử dụng kháng sinh macrolid, thay erythromycin, clarithromycin bằng azithromycin.

- Atazanavir/ritonavir: ức chế CYP3A4 mạnh làm giảm chuyển hóa của lovastatin, tăng nồng độ của lovastatin trong huyết thanh, tăng nguy cơ bệnh cơ hoặc tiêu cơ vân cấp.

- Ciclosporin: ức chế CYP3A4 làm giảm chuyển hóa của lovastatin; ciclosporin cũng ức chế cả OATP1B1 làm giảm vận chuyển lovastatin vào gan; tăng nồng độ lovastatin trong huyết thanh, tăng nguy cơ bệnh cơ hoặc tiêu cơ vân cấp.

- Danazol: ức chế CYP3A4 làm giảm chuyển hóa của lovastatin, tăng nồng độ lovastatin trong huyết thanh, tăng nguy cơ bệnh cơ hoặc tiêu cơ vân cấp.

- Darunavir/ritonavir: ức chế CYP3A4 mạnh làm giảm chuyển hóa của lovastatin, tăng nồng độ của lovastatin trong huyết thanh, tăng nguy cơ bệnh cơ hoặc tiêu cơ vân cấp.



- Gemfibrozil: ức chế OATP1B1 làm giảm vận chuyển lovastatin vào gan, tăng nồng độ lovastatin trong huyết thanh, tăng nguy cơ bệnh cơ hoặc tiêu cơ vân cấp. Chống chỉ định phối hợp. Trong trường hợp bắt buộc sử dụng dẫn chất fibrat, thay thế gemfibrozil bằng fenofibrate nhưng cần thận trọng khi phối hợp.

- Indinavir: ức chế CYP3A4 mạnh làm giảm chuyển hóa của lovastatin, tăng nồng độ của lovastatin trong huyết thanh, tăng nguy cơ bệnh cơ hoặc tiêu cơ vân cấp.

- Lopinavir/ritonavir: ức chế CYP3A4 mạnh làm giảm chuyển hóa của lovastatin, tăng nồng độ của lovastatin trong huyết thanh, tăng nguy cơ bệnh cơ hoặc tiêu cơ vân cấp. Chống chỉ định phối hợp. Trong trường hợp bắt buộc sử dụng dẫn chất statin, thay lovastatin bằng các dẫn chất statin khác.

- Saquinavir: ức chế CYP3A4 mạnh làm giảm chuyển hóa của lovastatin, tăng nồng độ của lovastatin trong huyết thanh, tăng nguy cơ bệnh cơ hoặc tiêu cơ vân cấp. Chống chỉ định phối hợp. Trong trường hợp bắt buộc sử dụng dẫn chất statin, thay lovastatin bằng các dẫn chất statin khác.

- Mifepriston: ức chế CYP3A4 làm giảm chuyển hóa của lovastatin, làm tăng nồng độ lovastatin trong huyết thanh, tăng nguy cơ bệnh cơ hoặc tiêu cơ vân cấp. Chống chỉ định phối hợp. Chỉ bắt đầu sử dụng lovastatin sau khi ngừng mifepriston ít nhất 2 tuần hoặc trong trường hợp bắt buộc sử dụng dẫn chất statin, thay lovastatin bằng pravastatin, rosuvastatin, fluvastatin hoặc pitavastatin.

Tương tác CYP3A4

Lovastatin được chuyển hóa bởi CYP3A4 nhưng không có hoạt tính ức chế CYP3A4; do đó, nó sẽ không ảnh hưởng đến nồng độ trong huyết tương của các thuốc khác được chuyển hóa bởi CYP3A4. Các chất ức chế mạnh CYP3A4 (ví dụ, itraconazole, ketoconazole, posaconazole, voriconazole, clarithromycin, telithromycin, thuốc ức chế protease HIV, boceprevir, telaprevir, nefazodone, erythromycin, và sản phẩm chứa cobicistat) và nước ép bưởi chùm làm tăng nguy cơ bệnh cơ do giảm thải trừ lovastatin.

Tương tác với các thuốc hạ lipid máu có thể gây ra bệnh cơ khi dùng đơn độc

Nguy cơ mắc bệnh cơ cũng tăng lên do các thuốc hạ lipid không phải là chất ức chế CYP3A4 mạnh nhưng có thể gây ra bệnh cơ khi dùng đơn độc.

Gemfibrozil

Các fibrat khác

Niacin (axit nicotinic) (≥ 1 g/ngày)

Tương tác thuốc khác

Cyclosporin: Nguy cơ bệnh cơ/tiêu cơ vân tăng lên khi dùng đồng thời với cyclosporine.

Danazol, Diltiazem, Dronedarone hoặc Verapamil: Nguy cơ bệnh cơ/tiêu cơ vân tăng lên khi dùng đồng thời danazol, diltiazem, dronedarone hoặc verapamil, đặc biệt với lovastatin liều cao hơn.

Amiodaron: Nguy cơ bệnh cơ/tiêu cơ vân tăng lên khi sử dụng amiodaron đồng thời với một thuốc có liên quan chặt chẽ với nhóm thuốc ức chế HMG-CoA reductase.

Thuốc chống đông máu coumarin: Trong một thử nghiệm lâm sàng nhỏ trong đó lovastatin được dùng cho bệnh nhân được điều trị bằng warfarin, không phát hiện thấy ảnh hưởng nào



đến thời gian prothrombin. Tuy nhiên, một chất ức chế HMG-CoA reductase khác đã được phát hiện là làm tăng thời gian prothrombin chưa đến 2 giây ở những người tình nguyện khỏe mạnh dùng liều thấp warfarin. Ngoài ra, chảy máu và/hoặc tăng thời gian prothrombin đã được báo cáo ở một số bệnh nhân dùng thuốc chống đông máu coumarin đồng thời với lovastatin. Khuyến cáo xác định thời gian prothrombin trước khi bắt đầu dùng lovastatin và thường xuyên trong thời gian đầu điều trị lovastatin ở những bệnh nhân đang dùng thuốc chống đông máu để đảm bảo không có sự thay đổi đáng kể nào về thời gian prothrombin. Khi thời gian prothrombin ổn định đã được ghi nhận, có thể theo dõi thời gian prothrombin theo các khoảng thời gian thường được khuyến nghị cho bệnh nhân dùng thuốc chống đông máu coumarin. Nếu thay đổi liều lovastatin, nên lặp lại quy trình tương tự. Điều trị bằng lovastatin không liên quan đến chảy máu hoặc thay đổi thời gian prothrombin ở bệnh nhân không dùng thuốc chống đông máu.

Colchicine: Các trường hợp bệnh cơ, bao gồm tiêu cơ vân, đã được báo cáo khi dùng lovastatin cùng với colchicine.

Ranolazine: Nguy cơ bệnh cơ, bao gồm tiêu cơ vân, có thể tăng lên khi dùng đồng thời ranolazine.

Propranolol: Ở những người tình nguyện bình thường, không có tương tác dược động học hoặc dược lực học có ý nghĩa lâm sàng khi dùng đồng thời lovastatin và propranolol đơn liều.

Digoxin: Ở những bệnh nhân tăng cholesterol máu, sử dụng đồng thời lovastatin và digoxin không ảnh hưởng đến nồng độ digoxin trong huyết tương.

Thuốc hạ đường huyết đường uống: Trong các nghiên cứu dược động học của lovastatin ở bệnh nhân đái tháo đường không phụ thuộc insulin có tăng cholesterol máu, không có tương tác thuốc với glipizide hoặc với chlorpropamide.

Chức năng nội tiết

Tăng HbA1c và nồng độ glucose huyết thanh lúc đói đã được báo cáo khi dùng thuốc ức chế HMG-CoA reductase, bao gồm lovastatin.

Các chất ức chế HMG-CoA reductase cản trở quá trình tổng hợp cholesterol và do đó về mặt lý thuyết có thể làm giảm khả năng sản xuất steroid của tuyến thượng thận và/hoặc tuyến sinh dục. Kết quả của các thử nghiệm lâm sàng với các thuốc thuộc nhóm này không nhất quán về tác dụng của thuốc đối với nồng độ steroid cơ sở và dự trữ. Tuy nhiên, các nghiên cứu lâm sàng đã chỉ ra rằng lovastatin không làm giảm nồng độ cortisol cơ sở trong huyết tương hoặc làm giảm dự trữ ở tuyến thượng thận và không làm giảm nồng độ testosterone cơ sở trong huyết tương. Một chất ức chế HMG-CoA reductase khác đã được chứng minh là làm giảm phản ứng testosterone trong huyết tương với HCG. Trong cùng một nghiên cứu, phản ứng testosterone trung bình 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. Tác dụng của thuốc ức chế HMG-CoA reductase đối với khả năng sinh sản của nam giới chưa được nghiên cứu ở số lượng đầy đủ bệnh nhân nam. Tác dụng, nếu có, trên trục tuyến yên-tuyến sinh dục ở phụ nữ tiền mãn kinh vẫn chưa được biết rõ. Những bệnh nhân điều trị bằng lovastatin có bằng chứng lâm sàng về rối loạn chức năng nội tiết nên được đánh giá một



cách thích hợp. Cũng cần thận trọng nếu dùng thuốc ức chế HMG-CoA reductase hoặc thuốc khác dùng để hạ mức cholesterol cho bệnh nhân đang dùng các thuốc khác (ví dụ: spironolacton, cimetidine) có thể làm giảm nồng độ hoặc hoạt tính của các hormone steroid nội sinh.

Độc tính trên hệ thần kinh trung ương

Lovastatin gây thoái hóa thần kinh thị giác (thoái hóa Waller của sợi retinogenulate) ở chó bình thường trên lâm sàng, phụ thuộc vào liều, bắt đầu từ 60 mg/kg/ngày, liều 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 enzyme). Thoái hóa tiền đình ốc tai kiểu Waller và sự phân hủy sắc tố tế bào hạch võng mạc cũng được thấy ở những con chó được điều trị trong 14 tuần với liều 180 mg/kg/ngày, một liều tạo ra nồng độ thuốc trung bình trong huyết tương (Cmax) tương tự như nồng độ thuốc được thấy ở liều 60 mg/kg/ngày.

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

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

Bệnh đục thủy tinh thể đã được quan sát thấy ở chó được điều trị trong 11 và 28 tuần với liều 180 mg/kg/ngày và trong 1 năm với liều 60 mg/kg/ngày.

12. Tác dụng không mong muốn của thuốc (ADR):

Nghiên cứu lâm sàng giai đoạn III

Trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng ở giai đoạn III bao gồm 613 bệnh nhân được điều trị bằng lovastatin, dữ liệu về ADR tương tự như dữ liệu được trình bày dưới đây trong nghiên cứu EXCEL trên 8.245 bệnh nhân.

Đã ghi nhận sự gia tăng dai dẳng của transaminase huyết thanh. Khoảng 11% bệnh nhân có nồng độ CK tăng ít nhất gấp đôi giá trị bình thường trong một hoặc nhiều lần. Giá trị tương ứng của chất kiểm soát cholestyramine là 9%. Điều này là do phần CK không thuộc tim. CK tăng cao đôi khi đã được báo cáo.

Nghiên cứu đánh giá lâm sàng mở rộng về Lovastatin (EXCEL)

Lovastatin được so sánh với giả dược ở 8.245 bệnh nhân bị tăng cholesterol máu (Cholesterol toàn phần từ 240 đến 300 mg / dL [6,2 đến 7,8 mmol / L]) trong nghiên cứu EXCEL 48 tuần ngẫu nhiên, mù đôi, song song. Các ADR về mặt lâm sàng được báo cáo là có thể, gần như chắc chắn hoặc chắc chắn liên quan đến thuốc ở ≥1% trong bất kỳ nhóm điều trị nào được trình bày trong bảng dưới đây. Không có biến cố nào có tỷ lệ mắc bệnh ở nhóm dùng thuốc và giả dược khác nhau về mặt thống kê.

	Placebo (N =1663)	Lovastatin 20 mg q.p.m.	Lovastatin 40 mg q.p.m.	Lovastatin 20 mg b.i.d.	Lovastatin 40 mg b.i.d.
--	----------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------



	%	(N = 1642) %	(N = 1645) %	(N = 1646) %	(N = 1649) %
Toàn thân					
Suy nhược	1,4	1,7	1,4	1,5	1,2
Tiêu hóa					
Đau bụng	1,6	2,0	2,0	2,2	2,5
Táo bón	1,9	2,0	3,2	3,2	3,5
Tiêu chảy	2,3	2,6	2,4	2,2	2,6
Khó tiêu	1,9	1,3	1,3	1,0	1,6
Đầy hơi	4,2	3,7	4,3	3,9	4,5
Buồn nôn	2,5	1,9	2,5	2,2	2,2
Cơ xương khớp					
Chuột rút cơ	0,5	0,6	0,8	1,1	1,0
Đau cơ	1,7	2,6	1,8	2,2	3,0
Hệ thần kinh / Tâm thần					
Chóng mặt	0,7	0,7	1,2	0,5	0,5
Đau đầu	2,7	2,6	2,8	2,1	3,2
Dạ					
Phát ban	0,7	0,8	1,0	1,2	1,3
Giác quan					
Mờ mắt	0,8	1,1	0,9	0,9	1,2

Các ADR lâm sàng khác được báo cáo là có thể, gần như chắc chắn hoặc chắc chắn liên quan đến thuốc ở 0,5 đến 1,0% bệnh nhân trong bất kỳ nhóm điều trị bằng thuốc nào được liệt kê sau đây. Trong tất cả các trường hợp này, tỷ lệ mắc bệnh ở nhóm dùng thuốc và giả được không khác nhau về mặt thống kê. **Toàn thân:** đau ngực; **Tiêu hóa:** trào ngược acid, khô miệng, nôn; **Cơ xương khớp:** đau chân, đau vai, đau khớp; **Hệ thần kinh/Tâm thần:** mất ngủ, dị cảm; **Dạ:** rụng tóc, ngứa; **Các giác quan:** kích ứng mắt.



Trong nghiên cứu EXCEL, 4,6% bệnh nhân được điều trị đến 48 tuần đã phải ngừng điều trị do các ADR trên lâm sàng hoặc xét nghiệm, được người nghiên cứu đánh giá là có thể, gần như chắc chắn hoặc chắc chắn liên quan đến lovastatin. Với nhóm dùng giả được là 2,5%.

Nghiên cứu phòng chống xơ vữa động mạch vành của Không quân/Texas (AFCAPS/TexCAPS)

Trong AFCAPS/TexCAPS bao gồm 6.605 người tham gia được điều trị với lovastatin 20 đến 40 mg/ngày (n=3.304) hoặc giả được (n=3.301), hồ sơ về an toàn và khả năng dung nạp của nhóm được điều trị bằng lovastatin là tương đương với nhóm dùng giả được trong thời gian theo dõi trung bình là 5,1 năm. Các ADR được báo cáo trong AFCAPS/TexCAPS tương tự như các tác dụng được báo cáo trong EXCEL.

Điều trị đồng thời

Trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng trong đó lovastatin được dùng đồng thời với cholestyramine, không quan sát thấy ADR nào đặc biệt khi điều trị đồng thời. Các ADR xảy ra chỉ giới hạn ở những phản ứng được báo cáo trước đây với lovastatin hoặc cholestyramine. Các thuốc hạ lipid khác không được dùng đồng thời với lovastatin trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng. Dữ liệu sơ bộ cho thấy việc bổ sung gemfibrozil vào điều trị bằng lovastatin không liên quan đến việc giảm LDL-C nhiều hơn so với chỉ dùng lovastatin đơn thuần. Trong các nghiên cứu lâm sàng không có đối chứng, hầu hết bệnh nhân mắc bệnh cơ đều được điều trị đồng thời với cyclosporine, gemfibrozil hoặc niacin (acid nicotinic). Nên tránh sử dụng kết hợp lovastatin với cyclosporine hoặc gemfibrozil. Cần thận trọng khi kê đơn các fibrates khác hoặc niacin liều hạ lipid (> 1 g/ngày) với lovastatin.

Các ADR sau đây đã được báo cáo với các thuốc thuộc nhóm này. Không phải tất cả các ADR được liệt kê dưới đây đều có liên quan đến lovastatin.

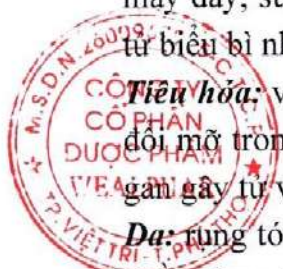
Xương: chuột rút, đau cơ, bệnh cơ, tiêu cơ vân, đau khớp.

Đã có một số báo cáo hiếm gặp về bệnh cơ hoại tử qua trung gian miễn dịch liên quan đến việc sử dụng statin.

Thần kinh: rối loạn chức năng của một số dây thần kinh sọ (bao gồm thay đổi vị giác, suy giảm vận động ngoại mắt, liệt mặt), run, hoa mắt, chóng mặt, dị cảm, bệnh thần kinh ngoại biên, liệt dây thần kinh ngoại biên, rối loạn tâm thần, lo âu, mất ngủ, trầm cảm.

Đã có những báo cáo hiếm gặp sau tiếp thị về tình trạng suy giảm nhận thức (ví dụ như mất trí nhớ, hay quên, chứng quên, suy giảm trí nhớ, lú lẫn) liên quan đến việc sử dụng statin. Những vấn đề về nhận thức này đã được báo cáo đối với tất cả các statin. Các báo cáo nói chung là không nghiêm trọng và có thể hồi phục khi ngừng sử dụng statin, với thời gian khởi phát triệu chứng thay đổi (1 ngày đến nhiều năm) và thời gian hết triệu chứng thay đổi (trung bình 3 tuần).

Phản ứng quá mẫn: Một hội chứng quá mẫn rõ ràng đã được báo cáo hiếm gặp bao gồm một hoặc nhiều đặc điểm sau: sốc phản vệ, phù mạch, hội chứng giống lupus ban đỏ, đau cơ dạng thấp, viêm da cơ, viêm mạch, ban xuất huyết, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, thiếu máu tán huyết, ANA dương tính, tăng ESR, tăng bạch cầu ái toan, viêm khớp, đau khớp, nổi



mày đay, suy nhược, nhạy cảm với ánh sáng, sốt, ớn lạnh, đỏ bừng, khó chịu, khó thở, hoại tử biểu bì nhiễm độc, hồng ban đa dạng, bao gồm hội chứng Stevens-Johnson.

Tiền hòa: viêm tụy, viêm gan, bao gồm viêm gan mạn tính tiến triển, vàng da ứ mật, thay đổi mỡ trong gan; và hiếm gặp: xơ gan, hoại tử gan bùng phát và u gan; chán ăn, nôn, suy gan gây tử vong và không gây tử vong.

Da: rụng tóc, ngứa. Một loạt các thay đổi về da (ví dụ như nốt sần, đổi màu, khô da / màng nhầy, thay đổi ở tóc / móng) đã được báo cáo.

Sinh sản: nữ hóa tuyến vú, mất ham muốn tình dục, rối loạn cương dương.

Mắt: tiến triển của đục thủy tinh thể (đục thủy tinh thể), liệt vận nhãn.

Các bất thường trong xét nghiệm: tăng transaminase, phosphatase kiềm, γ -glutamyl transpeptidase và bilirubin; bất thường về chức năng tuyến giáp.

Hô hấp: bệnh phổi kẽ

Bệnh nhân vị thành niên (từ 10 đến 17 tuổi)

Trong một nghiên cứu có đối chứng kéo dài 48 tuần ở nam giới vị thành niên mắc heFH (n=132) và một nghiên cứu có đối chứng kéo dài 24 tuần ở nữ giới đã có kinh ít nhất 1 năm với heFH (n=54), tính an toàn và khả năng dung nạp của thuốc ở nhóm được điều trị bằng lovastatin (10 đến 40 mg / ngày) nhìn chung tương tự như nhóm được điều trị bằng giả dược.

Chức năng nội tiết

- Tăng đường huyết
- Tăng HbA1c

13. Quá liều và cách xử trí:

Sau khi cho chuột uống lovastatin, liều gây chết trung bình quan sát được là $>15 \text{ g/m}^2$.

Năm tình nguyện viên khỏe mạnh đã uống tới 200 mg lovastatin dưới dạng một liều duy nhất mà không có tác dụng phụ đáng kể về mặt lâm sàng. Một số trường hợp vô tình dùng quá liều đã được báo cáo; không có bệnh nhân nào có triệu chứng cụ thể và tất cả bệnh nhân đều hồi phục không để lại di chứng. Liều tối đa được dùng là 5 đến 6 g.

Cho đến khi có thêm kinh nghiệm lâm sàng, không có khuyến nghị điều trị cụ thể nào khi dùng quá liều lovastatin.

Hiện nay, khả năng thẩm tách của lovastatin và các chất chuyển hóa của nó ở người chưa được biết rõ.

14. Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: Thuốc ức chế HMG-CoA reductase, thuốc điều chỉnh rối loạn lipid huyết.

Mã ATC: C10AA02

Sự liên quan của cholesterol lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL-C) trong quá trình hình thành xơ vữa đã được chứng minh rõ ràng trong các nghiên cứu lâm sàng và bệnh lý, cũng như trong nhiều thí nghiệm trên động vật. Các nghiên cứu dịch tễ học và lâm sàng đã xác định rằng LDL-C cao và cholesterol lipoprotein tỷ trọng cao (HDL-C) thấp đều có liên quan đến bệnh tim mạch vành. Tuy nhiên, nguy cơ phát triển bệnh tim mạch vành là liên tục và được phân loại theo mức cholesterol và nhiều biến cố mạch vành xảy ra ở những bệnh nhân có cholesterol toàn phần và LDL-C ở mức thấp hơn giới hạn dưới của khoảng này.



Lovastatin đã được chứng minh là làm giảm nồng độ LDL-C tăng cao. LDL được hình thành từ lipoprotein tỷ trọng rất thấp (VLDL) và được dị hóa chủ yếu bởi thụ thể LDL có ái lực cao. Cơ chế tác dụng hạ LDL của lovastatin có thể bao gồm cả việc giảm nồng độ VLDL-C và cảm ứng thụ thể LDL, dẫn đến giảm sản xuất và/hoặc tăng quá trình dị hóa LDL-C. Apolipoprotein B cũng giảm trong quá trình điều trị bằng lovastatin.

Lovastatin là chất ức chế đặc hiệu HMG-CoA reductase, enzyme xúc tác quá trình chuyển HMG-CoA thành mevalonate. Việc chuyển đổi HMG-CoA thành mevalonate là bước đầu tiên trong quá trình sinh tổng hợp cholesterol.

15. Đặc tính dược động học:

Lovastatin là một lacton dễ dàng bị thủy phân *in vivo* thành β -hydroxyacid tương ứng, một chất ức chế mạnh HMG-CoA reductase. Sự ức chế HMG-CoA reductase là cơ sở cho các thử nghiệm trong nghiên cứu dược động học của các chất chuyển hóa β -hydroxyacid (chất ức chế có hoạt tính); các chất ức chế có hoạt tính và các chất ức chế tiềm tàng (tổng các chất ức chế) sau quá trình thủy phân, trong huyết tương khi dùng lovastatin.

Sau khi uống liều lovastatin đánh dấu ^{14}C ở người, 10% liều dùng được bài tiết qua nước tiểu và 83% qua phân. Lượng bài tiết qua phân đại diện cho lượng thuốc được bài tiết qua mật, cũng như phần thuốc không được hấp thu. Tổng nồng độ trong huyết tương của chất phóng xạ (lovastatin và chất chuyển hóa có ^{14}C) đạt đỉnh sau 2 giờ và giảm nhanh xuống còn khoảng 10% sau 24 giờ dùng thuốc. Sự hấp thu của lovastatin, ước tính với liều tiêm tĩnh mạch tham chiếu, ở mỗi loài trong số bốn loài động vật được thử nghiệm, đạt trung bình khoảng 30% liều uống. Trong các nghiên cứu trên động vật, sau khi uống, lovastatin có tính chọn lọc cao đối với gan, nơi thuốc đạt được nồng độ cao hơn đáng kể so với các mô không phải mục tiêu. Lovastatin trải qua chuyển hóa bước một ở gan, vị trí tác dụng chính của nó, sau đó được bài tiết vào mật. Do chuyển hóa bước một ở gan nhiều, lượng lovastatin vào hệ tuần hoàn chung thấp và thay đổi. Trong một nghiên cứu liều duy nhất ở 4 bệnh nhân tăng cholesterol máu, người ta ước tính rằng dưới 5% liều uống lovastatin đi vào hệ tuần hoàn chung dưới dạng chất ức chế hoạt động. Sau khi dùng viên lovastatin, hệ số biến thiên, dựa trên sự biến thiên giữa các đối tượng, là khoảng 40% đối với diện tích dưới đường cong (AUC) của tổng hoạt tính ức chế trong tuần hoàn chung.

Cả lovastatin và chất chuyển hóa β -hydroxyacid của nó đều gắn kết cao (>95%) với protein huyết tương người. Các nghiên cứu trên động vật đã chứng minh rằng lovastatin vượt qua hàng rào máu não và nhau thai.

Các chất chuyển hóa có hoạt tính chính có trong huyết tương người là β -hydroxyacid của lovastatin, dẫn xuất 6'-hydroxy của nó và hai chất chuyển hóa khác. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của cả chất ức chế có hoạt tính và tổng các chất ức chế đều đạt được trong vòng 2 đến 4 giờ sau khi dùng. Trong khi khoảng liều điều trị được khuyến cáo là 10 đến 80 mg / ngày, tính tuyến tính của hoạt động ức chế trong tuần hoàn chung được thiết lập bằng một nghiên cứu đơn liều, sử dụng liều lovastatin từ 60 đến 120 mg. Với chế độ dùng thuốc mỗi ngày một lần, nồng độ trong huyết tương của tổng các chất ức chế trong khoảng thời gian dùng thuốc đạt được trạng thái ổn định giữa ngày điều trị thứ hai và thứ ba và cao hơn khoảng 1,5 lần so với khi dùng một liều duy nhất. Khi dùng lovastatin khi đói, nồng độ



trong huyết tương của tổng chất ức chế trung bình bằng khoảng 2/3 nồng độ được tìm thấy khi dùng lovastatin ngay sau bữa ăn thử nghiệm tiêu chuẩn.

Trong một nghiên cứu trên bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin từ 10 đến 30 mL/phút), nồng độ trong huyết tương của tổng chất ức chế sau khi dùng một liều lovastatin cao hơn khoảng hai lần so với nồng độ ở người tình nguyện khỏe mạnh.

Trong một nghiên cứu bao gồm 16 bệnh nhân cao tuổi từ 70 đến 78 tuổi dùng lovastatin 80 mg/ngày, nồng độ trung bình trong huyết tương của hoạt tính ức chế HMG-CoA reductase tăng khoảng 45% so với 18 bệnh nhân từ 18 đến 30 tuổi.

16. Quy cách đóng gói:

Hộp 6 vỉ x 10 viên nén. Kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

17. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:

Bảo quản thuốc nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất. **Không được dùng thuốc đã quá hạn dùng.**

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS

18. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất:

Tên cơ sở sản xuất: CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM WEALPHAR

Địa chỉ: Lô CN5, Khu công nghiệp Thụy Vân, Xã Thụy Vân, Thành phố Việt Trì, Tỉnh Phú Thọ