

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

LOVASTATIN MCN 20

Viên nén

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Đề xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

THÀNH PHẦN

- **Thành phần dược chất:** Lovastatin 20 mg.
- **Thành phần tá dược:** Cellulose vi tinh thể 102, lactose monohydrat, tinh bột ngô, natri starch glycolat, butylated hydroxyanisol, magnesi stearat.

DẠNG BẢO CHẾ, MÔ TẢ SẢN PHẨM

Viên nén.

Viên nén hình tròn, màu trắng, hai mặt lõm, một mặt có khắc vạch ngang, cạnh và thành viên lành lặn. Viên có thể được bẻ ở vạch ngang để chia liều.

CHỈ ĐỊNH

Điều trị bằng lovastatin nên là một phần của việc can thiệp vào nhiều yếu tố nguy cơ ở người rối loạn lipid máu có nguy cơ bị xơ vữa động mạch. Sử dụng lovastatin cùng với chế độ ăn hạn chế chất béo bão hòa và cholesterol nhằm làm giảm cholesterol toàn phần và LDL-C đến mục tiêu điều trị khi bệnh nhân không đáp ứng đầy đủ chế độ ăn kiêng và các biện pháp không dùng thuốc khác.

Dự phòng tiên phát bệnh mạch vành

Ở những bệnh nhân tăng cholesterol toàn phần và LDL-C mức độ nhẹ đến vừa và HDL-C dưới mức trung bình mà chưa có triệu chứng bệnh tim mạch, lovastatin được chỉ định để làm giảm nguy cơ:

- Nhồi máu cơ tim.
- Đau thắt ngực không ổn định.
- Phải làm thủ thuật tái thông mạch vành.

Bệnh mạch vành

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

Tăng cholesterol máu

Điều trị bằng các thuốc làm thay đổi nồng độ lipid là một phần của việc can thiệp nhiều yếu tố nguy cơ ở những người có khả năng bị bệnh xơ vữa động mạch do tăng cholesterol máu. Lovastatin được chỉ định bổ trợ cho chế độ ăn kiêng để giảm cholesterol toàn phần và LDL-C ở những bệnh nhân

Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

tăng cholesterol máu nguyên phát (loại IIa và IIb), khi không đáp ứng đầy đủ với chế độ ăn hạn chế chất béo bão hòa và cholesterol và các biện pháp không dùng thuốc khác.

Bệnh nhân vị thành niên tăng cholesterol máu có tính chất gia đình dị hợp tử

Lovastatin được chỉ định bổ trợ cho chế độ ăn kiêng để giảm cholesterol toàn phần, LDL-C và apolipoprotein B ở bé trai vị thành niên và bé gái bắt đầu có kinh nguyệt ít nhất một năm, từ 10 – 17 tuổi, mắc chứng tăng cholesterol huyết có tính chất gia đình dị hợp tử, nếu sau liệu pháp ăn kiêng cho kết quả sau:

1. LDL-C vẫn > 189 mg/dL hoặc
2. LDL-C vẫn > 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.

LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Liều dùng

Trước khi bắt đầu điều trị với lovastatin, nên loại trừ các nguyên nhân thứ phát gây tăng cholesterol máu (ví dụ như kiểm soát kém đái tháo đường, suy giáp, hội chứng thận hư, rối loạn protein máu, bệnh gan tắc nghẽn, đang điều trị với thuốc khác, nghiện rượu) và thực hiện xét nghiệm lipid để đo nồng độ cholesterol toàn phần, HDL-C và triglycerid (TG). Ở bệnh nhân tăng triglycerid, 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.

Bệnh nhân nên thực hiện chế độ ăn ít cholesterol trước khi dùng lovastatin và nên tiếp tục chế độ ăn này trong suốt quá trình điều trị với lovastatin.

Người lớn

Liều khởi đầu khuyến cáo là 20 mg x 1 lần/ngày vào bữa tối. Khoảng liều khuyến cáo của lovastatin là 10 - 80 mg/ngày, dùng 1 lần hoặc chia thành 2 lần. Liều tối đa khuyến cáo là 80 mg/ngày. Liều dùng nên được điều chỉnh tùy theo mục tiêu điều trị. Bệnh nhân cần giảm LDL-C từ 20% trở lên nên bắt đầu dùng lovastatin 20 mg/ngày để đạt mục tiêu. Liều khởi đầu 10 mg (1/2 viên LOVASTATIN MCN 20) nên được xem xét cho bệnh nhân cần giảm LDL-C ít hơn. Điều chỉnh liều có thể thực hiện mỗi 4 tuần hoặc hơn.

Cần theo dõi định kỳ nồng độ cholesterol và cân nhắc giảm liều lovastatin nếu nồng độ cholesterol giảm xuống dưới mức mục tiêu một cách đáng kể.

Bệnh nhân đang dùng danazol, diltiazem, dronedaron hoặc verapamil

Ở bệnh nhân dùng đồng thời lovastatin với danazol, diltiazem, dronedaron hoặc verapamil, nên bắt đầu với 10 mg lovastatin (1/2 viên LOVASTATIN MCN 20) và không dùng quá 20 mg/ngày.

Bệnh nhân đang dùng amiodaron

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

Thiếu niên (10 - 17 tuổi) tăng cholesterol máu gia đình dạng dị hợp tử

Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

Khoảng liều khuyến cáo của lovastatin là 10 - 40 mg/ngày, liều tối đa là 40 mg/ngày. Liều dùng nên được điều chỉnh tùy theo mục tiêu điều trị. Bệnh nhân cần giảm LDL-C từ 20% trở lên nên bắt đầu dùng lovastatin 20 mg/ngày để đạt mục tiêu. Liều khởi đầu 10 mg (1/2 viên LOVASTATIN MCN 20) nên được xem xét cho bệnh nhân cần giảm LDL-C ít hơn. Điều chỉnh liều có thể thực hiện mỗi 4 tuần hoặc hơn.

Liệu pháp giảm lipid máu đồng thời

Lovastatin có hiệu quả khi dùng một mình hoặc khi dùng đồng thời với nhựa gắn acid mật.

Bệnh nhân suy thận

Ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin $Cl_{cr} < 30$ mL/phút), liều trên 20 mg/ngày nên được cân nhắc và sử dụng một cách thận trọng nếu thực sự cần thiết.

Cách dùng

Dùng đường uống. Lovastatin nên được dùng trong bữa ăn.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Bệnh gan hoạt động hoặc transaminase huyết thanh tăng dai dẳng không giải thích được.
- Dùng đồng thời với các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh (như itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, thuốc ức chế protease của HIV, boceprevir, telaprevir, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, nefazodon và các sản phẩm có chứa cobicistat).
- Phụ nữ có thai và cho con bú.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Cảnh báo

Bệnh cơ/ Tiêu cơ vân

Cần 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.

Lovastatin, cũng như các thuốc ức chế HMG-CoA reductase khác, đôi khi gây ra bệnh cơ với biểu hiện như đau cơ, nhức hoặc yếu cơ với creatin kinase (CK) cao hơn 10 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN). Bệnh cơ thỉnh thoảng dưới dạng tiêu cơ vân kèm hoặc không kèm theo suy thận cấp thứ phát do myoglobin niệu và hiếm khi xảy ra trường hợp tử vong. Nguy cơ bệnh cơ tăng khi

Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

nồng độ hoạt lực ức chế HMG-CoA reductase trong huyết tương cao. Nguy cơ bệnh cơ/ tiêu cơ vân có liên quan đến liều dùng.

Tất cả bệnh nhân bắt đầu điều trị bằng lovastatin hoặc tăng liều lovastatin cần được thông báo về nguy cơ bệnh cơ và yêu cầu báo cáo ngay khi bị đau, nhức hoặc yếu cơ không rõ nguyên nhân, đặc biệt nếu kèm theo khó chịu hoặc sốt hoặc các dấu hiệu và triệu chứng trên cơ vẫn tồn tại sau khi ngừng sử dụng lovastatin. Nên ngừng điều trị bằng lovastatin ngay lập tức nếu chẩn đoán hoặc nghi ngờ bị bệnh cơ.

Trong hầu hết các trường hợp, các triệu chứng trên cơ và tăng CK sẽ hồi phục khi ngừng điều trị. Có thể cân nhắc thực hiện xét nghiệm CK định kỳ ở bệnh nhân bắt đầu điều trị với lovastatin hoặc bệnh nhân đang được tăng liều, tuy nhiên không thể đảm bảo việc theo dõi này sẽ ngăn ngừa được bệnh cơ.

Nhiều bệnh nhân bị tiêu cơ vân khi điều trị bằng lovastatin có tiền sử bệnh phức tạp, bao gồm suy thận do hậu quả của bệnh đái tháo đường kéo dài. Những bệnh nhân này cần được theo dõi chặt chẽ. Nên ngừng điều trị bằng lovastatin nếu nồng độ CK tăng rõ rệt hoặc nghi ngờ hoặc chẩn đoán bị bệnh cơ. Nên tạm ngưng điều trị lovastatin cho bệnh nhân nào gặp phải tình trạng cấp hay nghiêm trọng có nguy cơ dẫn đến suy thận thứ phát do tiêu cơ vân, như nhiễm trùng huyết; hạ huyết áp; đại phẫu; chấn thương; rối loạn chuyển hóa, nội tiết, điện giải nghiêm trọng; hoặc động kinh không kiểm soát.

Tránh dùng nước ép bưởi chùm trong thời gian điều trị.

Nguy cơ bệnh cơ/ tiêu cơ vân tăng khi sử dụng đồng thời lovastatin với các thuốc sau:

Thuốc ức chế mạnh CYP3A4: Giống như các thuốc ức chế HMG-CoA reductase khác, lovastatin là cơ chất của CYP3A4. Các thuốc ức chế con đường chuyển hóa này có thể làm tăng nồng độ lovastatin trong huyết tương và làm tăng nguy cơ bệnh cơ. Các thuốc đó bao gồm itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, các kháng sinh nhóm macrolid: erythromycin và clarithromycin, kháng sinh nhóm ketolid: telithromycin, thuốc ức chế protease của HIV, boceprevir, telaprevir, thuốc chống trầm cảm nefazodon hoặc các sản phẩm có chứa cobicistat. Chống chỉ định kết hợp các thuốc này với lovastatin. Nếu việc điều trị ngắn hạn với các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh là không thể tránh khỏi thì nên hoãn điều trị với lovastatin.

Gemfibrozil: Nên tránh kết hợp lovastatin với gemfibrozil.

Các thuốc làm giảm lipid máu khác (các fibrat khác hoặc niacin ≥ 1 g/ngày): Thận trọng khi kê đơn các fibrat khác hoặc niacin ở liều có tác dụng làm giảm lipid (≥ 1 g/ngày) với lovastatin, vì các thuốc này có thể gây bệnh cơ khi dùng một mình. Cần cân nhắc cẩn thận lợi ích của sự thay đổi nồng độ lipid khi kết hợp lovastatin với các fibrat hoặc niacin trước nguy cơ tiềm ẩn.

Cyclosporin: Nên tránh sử dụng lovastatin với cyclosporin.

Danazol, diltiazem, dronedaron hoặc verapamil với liều cao lovastatin: Không sử dụng liều lovastatin quá 20 mg/ngày ở bệnh nhân đang điều trị với danazol, diltiazem, dronedaron hoặc verapamil. Cần cân nhắc cẩn thận lợi ích của việc dùng đồng thời lovastatin với danazol, diltiazem, dronedaron hoặc verapamil trước nguy cơ của những phối hợp này.

Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

Amiodaron: Không sử dụng liều lovastatin quá 40 mg/ngày ở bệnh nhân đang điều trị với amiodaron. Nên tránh kết hợp lovastatin với liều cao hơn 40 mg/ngày với amiodaron trừ khi lợi ích lâm sàng vượt trội hơn nguy cơ bệnh cơ. Nguy cơ bệnh cơ/ tiêu cơ vân tăng khi sử dụng amiodaron đồng thời với liều cao của thuốc trong nhóm ức chế HMG-CoA reductase.

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

Ranolazin: Nguy cơ bệnh cơ, bao gồm tiêu cơ vân, có thể tăng khi dùng đồng thời với ranolazin. Việc điều chỉnh liều lovastatin có thể được cân nhắc khi dùng đồng thời với ranolazin.

Khuyến cáo kê đơn đối với các thuốc tương tác được tóm tắt như sau:

Thuốc ức chế mạnh CYP3A4 (itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, thuốc ức chế protease của HIV, boceprevir, telaprevir, nefazodon hoặc các sản phẩm có chứa cobicistat): chống chỉ định với lovastatin.

Gemfibrozil, cyclosporin: tránh kết hợp với lovastatin.

Danazol, diltiazem, dronedaron, verapamil: liều lovastatin \leq 20 mg/ ngày.

Amidaron: liều lovastatin \leq 40 mg/ ngày.

Bệnh cơ hoại tử qua trung gian miễn dịch

Có một số báo cáo hiếm về bệnh cơ hoại tử qua trung gian miễn dịch (IMNM), một loại bệnh cơ tự miễn, có liên quan đến việc sử dụng statin. IMNM được đặc trưng bởi: yếu cơ đùi – cánh tay và tăng creatin kinase huyết thanh, ngay cả khi ngừng sử dụng statin; dương tính với kháng thể kháng HMG CoA reductase; sinh thiết cơ cho thấy bệnh cơ hoại tử; và được cải thiện bằng thuốc ức chế miễn dịch. Đánh giá thêm thần kinh cơ và huyết thanh học có thể cần thiết. 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. Theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng của IMNM nếu bắt đầu điều trị bằng statin khác.

Rối loạn chức năng gan

Sự tăng dai dẳng (đến hơn 3 lần giới hạn trên của mức bình thường) của các transaminase huyết thanh xảy ra ở 1,9% bệnh nhân trưởng thành dùng lovastatin ít nhất 1 năm trong các thử nghiệm lâm sàng sớm. Khi dùng thuốc không liên tục hoặc ngừng sử dụng thuốc ở những bệnh nhân này, nồng độ transaminase thường giảm chậm về mức trước khi điều trị. Sự gia tăng thường xuất hiện từ 3 - 12 tháng sau khi bắt đầu điều trị bằng lovastatin và không liên quan đến vàng da hay các dấu hiệu hoặc triệu chứng lâm sàng khác. Chưa có bằng chứng về quá mẫn. Theo kinh nghiệm sau khi lovastatin được lưu hành, bệnh gan có triệu chứng hiếm khi được báo cáo ở tất cả các liều.

Khuyến cáo kiểm tra các enzym gan trước khi khởi trị bằng lovastatin và khi có chỉ định lâm sàng.

Có một vài báo cáo hiếm gặp về tình trạng suy gan nguy kịch và không nguy kịch ở bệnh nhân dùng statin, bao gồm lovastatin. Nếu tổn thương gan nghiêm trọng với các triệu chứng lâm sàng và/ hoặc tăng bilirubin máu cao hoặc vàng da xuất hiện trong quá trình điều trị bằng lovastatin, ngừng điều trị ngay lập tức. Nếu không tìm được nguyên nhân khác thì không sử dụng lại lovastatin.

Thận trọng khi dùng thuốc ở bệnh nhân uống nhiều rượu và/ hoặc có tiền sử bệnh gan. Chống chỉ định trong trường hợp bệnh gan đang hoạt động hoặc tăng transaminase không giải thích được.

Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

Tăng transaminase huyết thanh ở mức độ vừa phải (ít hơn 3 lần ULN) đã được báo cáo sau khi điều trị với lovastatin. Những thay đổi này xuất hiện ngay sau khi bắt đầu điều trị với lovastatin, thường là tạm thời, không kèm theo bất kỳ triệu chứng nào và không cần phải ngừng điều trị.

Thận trọng

Thận trọng chung

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

Tăng cholesterol máu có tính chất gia đình đồng hợp tử

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

Thông tin cho bệnh nhân

Bệnh nhân nên được tư vấn về các chất không nên dùng đồng thời với lovastatin và cần 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 các dấu hiệu và triệu chứng trên cơ vẫn tồn tại sau khi ngừng dùng lovastatin. Bệnh nhân nên thông báo cho các bác sĩ khác đang kê đơn thuốc mới rằng đang dùng lovastatin.

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

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, do đó có thể làm giảm khả năng sản xuất steroid của tuyến thượng thận và/ hoặc tuyến sinh dục. Kết quả từ các thử nghiệm lâm sàng của các thuốc trong nhóm này cho kết quả không nhất quán về ảnh hưởng của thuốc đối với nồng độ steroid nền và dự trữ. Tuy nhiên, các nghiên cứu lâm sàng đã cho thấy lovastatin không làm giảm nồng độ cortisol nền trong huyết tương hoặc dự trữ tuyến thượng thận và không làm giảm nồng độ testosterone nền trong huyết tương. Một chất ức chế HMG-CoA reductase khác làm giảm đáp ứng testosterone trong huyết tương với HCG. Trong cùng một nghiên cứu trên bệnh nhân nam, đáp ứng testosterone trung bình với HCG giảm nhẹ nhưng không đáng kể sau khi điều trị bằng lovastatin 40 mg/ngày trong 16 tuần. Tác dụng của thuốc ức chế HMG-CoA reductase đối với khả năng sinh sản của nam giới chưa được nghiên cứu đầy đủ. Tác dụng 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 hạ cholesterol khác cho bệnh nhân đang dùng các thuốc như spironolacton, cimetidin vì có thể làm giảm nồng độ hoặc hoạt tính của các hormon steroid nội sinh.

Độc tính trên hệ thần kinh trung ương

Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

Nghiên cứu trên chó khỏe mạnh cho thấy lovastatin gây thoái hóa thần kinh thị giác phụ thuộc vào liều bắt đầu từ 60 mg/kg/ngày, ở liều này 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 lực ức chế enzym). Thoái hóa tiền đình ốc tai như Wallerian và thoái hóa tế bào hạch võng mạc cũng được ghi nhận ở những con chó được điều trị trong 14 tuần với liều 180 mg/kg/ngày, nồng độ thuốc trung bình trong huyết tương tương tự như nồng độ thuốc 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 khoảng quanh mạch, lắng đọng fibrin quanh mạch máu và hoại tử các mạch máu nhỏ, được thấy ở chó điều trị bằng lovastatin với liều 180 mg/kg/ngày, nồng độ thuốc trong huyết tương cao hơn khoảng 30 lần so với nồng độ 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 ghi nhận với các thuốc khác thuộc nhóm này.

Đã có trường hợp đục thủy tinh thể 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.

Gây ung thư, đột biến, suy giảm khả năng sinh sản

Trong một nghiên cứu gây ung thư kéo dài 21 tháng ở chuột, có sự gia tăng có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ ung thư biểu mô tế bào gan và ung thư biểu mô tuyến ở cả chuột đực và cái khi dùng liều 500 mg/kg/ngày. Liều này tạo ra mức phơi nhiễm thuốc trong huyết tương gấp 3 - 4 lần so với người sử dụng liều khuyến cáo tối đa lovastatin (mức phơi nhiễm được đo là tổng hoạt tính ức chế HMG-CoA reductase trong huyết tương chiết xuất). Không ghi nhận sự gia tăng khối u ở liều 20 và 100 mg/kg/ngày, các liều này tạo ra mức phơi nhiễm thuốc tương đương gấp 0,3 đến 2 lần so với người dùng liều 80 mg/ngày. Có sự gia tăng có ý nghĩa về mật độ khối u ở tuyến phổi ở chuột cái khi phơi nhiễm với thuốc ở liều gấp khoảng 4 lần lượng thuốc phơi nhiễm ở người. (Dù chuột đực dùng liều tính theo mg/kg cao gấp 300 lần liều của người, nồng độ hoạt tính ức chế toàn phần trong huyết tương chỉ cao hơn 4 lần so với người dùng liều 80 mg lovastatin).

Tỷ lệ u nhú ở niêm mạc không phải tuyến của dạ dày chuột tăng lên bắt đầu ở mức phơi nhiễm gấp 1 đến 2 lần so với người. Niêm mạc tuyến không bị ảnh hưởng. Dạ dày người chỉ có niêm mạc tuyến.

Trong một nghiên cứu về khả năng gây ung thư kéo dài 24 tháng ở chuột cống, ghi nhận mối liên hệ phụ thuộc liều dương tính đối với khả năng gây ung thư tế bào gan ở chuột đực khi phơi nhiễm với thuốc ở liều gấp 2 đến 7 lần so với mức phơi nhiễm ở người dùng liều 80 mg/ngày (liều dùng ở chuột là 5, 30 và 180 mg/kg/ngày).

Tỷ lệ mắc khối u tuyến giáp tăng ở chuột đường như là phản ứng đã được ghi nhận với các chất ức chế enzym HMG-CoA reductase khác.

Một thuốc có cấu trúc hóa học tương tự trong cùng nhóm này đã được dùng cho chuột trong 72 tuần ở liều 25, 100 và 400 mg/kg thể trọng, dẫn đến nồng độ thuốc trung bình trong huyết thanh cao hơn khoảng 3, 15 và 33 lần so với nồng độ thuốc trung bình trong huyết thanh của người sau liều uống 40 mg (dưới dạng hoạt động ức chế tổng thể). Tỷ lệ ung thư gan tăng đáng kể ở chuột cái dùng liều cao và chuột đực dùng liều trung bình và cao, với tỷ lệ mắc tối đa là 90% ở chuột đực. Tỷ lệ ung thư biểu mô tuyến tăng đáng kể ở chuột cái liều trung bình và cao. Điều trị bằng thuốc cũng làm tăng

Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

đáng kể tỷ lệ u tuyến phổi ở chuột đực và cái liều trung bình và cao. Tỷ lệ u tuyến Harderian (tuyến ở mắt loài gặm nhấm) cao hơn đáng kể ở chuột liều cao so với chuột đối chứng.

Không có bằng chứng về khả năng gây đột biến gen được quan sát thấy trong thử nghiệm đột biến vi khuẩn sử dụng các chủng *Salmonella typhimurium* đột biến, có hoặc không có hoạt hóa chuyển hóa gan của chuột cống hoặc chuột nhắt. Ngoài ra, không có bằng chứng nào về tổn thương vật chất di truyền được ghi nhận trong xét nghiệm: thử nghiệm kiểm giả DNA *in vitro* trên tế bào gan chuột hoặc chuột nhắt, nghiên cứu đột biến tế bào động vật có vú V-79, nghiên cứu bất thường nhiễm sắc thể *in vitro* ở tế bào CHO hoặc xét nghiệm bất thường nhiễm sắc thể *in vivo* ở tủy xương chuột.

Tình trạng teo tinh hoàn liên quan đến thuốc, giảm sinh tinh trùng, thoái hóa tinh bào và hình thành tế bào khổng lồ đã được quan sát ở chó bắt đầu từ liều 20 mg/kg/ngày. Những phát hiện tương tự đã được ghi nhận với một loại thuốc khác trong nhóm này. Không có ảnh hưởng liên quan đến thuốc đối với khả năng sinh sản trong các nghiên cứu trên chuột cống sử dụng lovastatin. Tuy nhiên, trong các nghiên cứu với một loại thuốc tương tự trong nhóm này, khả năng sinh sản giảm ở chuột đực được điều trị trong 34 tuần ở liều 25 mg/kg thể trọng, mặc dù tác dụng này không được ghi nhận trong nghiên cứu về khả năng sinh sản sau đó khi cùng liều này được dùng trong 11 tuần (bao gồm toàn bộ chu kỳ sinh tinh trùng và quá trình trưởng thành của mào tinh hoàn). Ở những con chuột đực được điều trị bằng chất ức chế reductase này ở mức 180 mg/kg/ngày, tình trạng thoái hóa ống sinh tinh (hoại tử và mất biểu mô sinh tinh) đã được quan sát thấy. Tuy nhiên, không phát hiện biến đổi vi thể nào ở tinh hoàn trong cả hai nghiên cứu. Ý nghĩa lâm sàng của những phát hiện này vẫn chưa rõ ràng.

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả ở bệnh nhân từ 10 - 17 tuổi tăng cholesterol có tính chất gia đình dị hợp tử đã được đánh giá trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng trong 48 tuần ở các bé trai vị thành niên và các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng trong 24 tuần ở các bé gái đã có kinh nguyệt ít nhất 1 năm. Nhìn chung, bệnh nhân điều trị bằng lovastatin có tác dụng không mong muốn tương tự như bệnh nhân điều trị bằng giả dược. Liều > 40 mg chưa được nghiên cứu ở đối tượng này. Trong những nghiên cứu có đối chứng này, không phát hiện tác động nào đối với sự phát triển hoặc trưởng thành sinh dục ở nam thanh thiếu niên hoặc đến độ dài chu kỳ kinh nguyệt ở nữ. Bệnh nhân nữ vị thành niên nên được tư vấn về các biện 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 chất ức chế HMG-CoA reductase có hoạt tính trong huyết tương ở bệnh nhân cao tuổi từ 70 - 78 cao hơn khoảng 45% so với bệnh nhân từ 18 - 30 tuổi; tuy nhiên, kinh nghiệm nghiên cứu lâm sàng ở người cao tuổi cho thấy không cần phải điều chỉnh liều dựa trên sự khác biệt về dược động học liên quan đến tuổi tác. Hiệu quả hạ lipid của lovastatin tốt ở bệnh nhân cao tuổi so với bệnh nhân trẻ tuổi và không có sự khác biệt tổng thể về độ an toàn trong khoảng liều 20 - 80 mg/ngày. Vì tuổi cao (> 65 tuổi) là yếu tố nguy cơ gây bệnh cơ, bao gồm tiêu cơ vân, nên thận trọng khi kê đơn lovastatin ở người cao tuổi.

Tá dược

Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

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

Sản phẩm này chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) mỗi viên, nghĩa là về cơ bản là 'không chứa natri'.

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

Phụ nữ mang thai

Chống chỉ định dùng lovastatin trong thai kỳ.

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

Lovastatin gây dị tật xương ở chuột con khi nghiên cứu trên chuột nhắt và chuột cống với liều 80 mg/kg/ngày trong thời kỳ mang thai. Chuột cống cái được dùng liều 80 mg/kg/ngày trước khi giao phối cũng có bào thai bị dị tật về xương. Liều 80 mg/kg/ngày ở chuột nhắt gấp 7 lần liều dùng ở người tính theo diện tích bề mặt cơ thể và liều này ở chuột cống gây ra mức phơi nhiễm cao gấp 5 lần ở người dựa trên AUC. Ở chuột cống mang thai được cho dùng liều 2, 20 hoặc 200 mg/kg/ngày và điều trị trong thời kỳ cho con bú, ghi nhận các tác dụng sau: tỷ lệ tử vong sơ sinh, giảm trọng lượng cơ thể của chuột con trong suốt thời kỳ cho con bú, thừa xương sườn ở chuột con bị chết, quá trình cốt hóa muộn ở chuột con bị chết và sự chậm phát triển ở chuột con. Tiêm dưới da 10 mg/kg/ngày lovastatin dạng hydroxyacid mở ở chuột sơ sinh dẫn đến chậm học tập ở chuột cái tại nồng độ gấp 4 lần nồng độ 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 ở thỏ mang thai được cho dùng liều 5 mg/kg/ngày (liều tương đương với liều của người là 80 mg/ngày dựa trên diện tích bề mặt cơ thể) hoặc liều gây độc cho thỏ mẹ là 15 mg/kg/ngày (3 lần liều dùng cho người là 80 mg/ngày dựa trên diện tích bề mặt cơ thể).

Đã ghi nhận các báo cáo lâm sàng hiếm về dị tật bẩm sinh sau khi phơi nhiễm với các thuốc ức chế HMG-CoA reductase từ trong bào thai. Tuy nhiên, một phân tích trên hơn 200 trường hợp mang thai phơi nhiễm với lovastatin hoặc thuốc ức chế HMG-CoA reductase khác trong 3 tháng đầu thai kỳ, tỷ lệ dị tật bẩm sinh tương đương với tỷ lệ trong dân số chung. Những trường hợp mang thai này đủ để loại trừ sự tăng gấp 3 lần hoặc hơn về dị tật bẩm sinh so với tỷ lệ nền.

Điều trị lovastatin cho phụ nữ có thai có thể làm giảm nồng độ mevalonat, tiền chất của quá trình sinh tổng hợp cholesterol của bào thai. Xơ vữa động mạch là một quá trình mạn tính và việc ngừng thuốc làm giảm lipid máu trong suốt thai kỳ ít ảnh hưởng đến nguy cơ lâu dài liên quan đến tăng cholesterol máu nguyên phát. Vì những lý do này, không nên dùng lovastatin cho phụ nữ đang mang thai hoặc có thể mang thai. Chỉ nên dùng lovastatin cho phụ nữ trong độ tuổi sinh sản 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 lập tức khi nhận thấy có thai

Phụ nữ cho con bú

Chưa biết lovastatin có được bài tiết qua sữa mẹ hay không. Vì lượng nhỏ của một thuốc trong nhóm này được bài tiết qua sữa mẹ và có khả năng gây ra các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng ở trẻ bú mẹ, trong thời gian dùng lovastatin không nên cho con bú.

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Chưa có bằng chứng về ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc. Tuy nhiên, thuốc có tác dụng không mong muốn như đau đầu, chóng mặt, nhìn mờ, suy giảm nhận thức (như mất trí nhớ, lú lẫn,...) vì vậy cần thận trọng khi sử dụng cho những bệnh nhân có ý định lái xe hoặc vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Tương tác thuốc

Tương tác CYP3A4

Lovastatin được chuyển hóa bởi CYP3A4 nhưng không có hoạt tính ức chế CYP3A4; do đó không ảnh hưởng đến nồng độ trong huyết tương của các thuốc khác được chuyển hóa bởi CYP3A4. Các thuốc ức chế mạnh CYP3A4 (như itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, clarithromycin, telithromycin, thuốc ức chế protease của HIV, boceprevir, telaprevir, nefazodon, erythromycin và các sản phẩm có chứa cobicistat) và nước ép bưởi chùm làm tăng nguy cơ bệnh cơ bằng cách giảm sự thải trừ của lovastatin.

Tương tác với thuốc hạ lipid máu có thể gây bệnh cơ khi dùng một mình

Nguy cơ bệnh cơ cũng tăng lên do các loại thuốc hạ lipid như gemfibrozil, các fibrat khác, niacin (acid nicotinic) ≥ 1 g/ ngày, các thuốc này không phải là chất ức chế CYP3A4 mạnh nhưng có thể gây ra bệnh cơ khi dùng một mình.

Tương tác thuốc khác

Cyclosporin: Tăng nguy cơ bệnh cơ/ tiêu cơ vân khi dùng đồng thời với cyclosporin.

Danazol, diltiazem, dronedaron hoặc verapamil: Tăng nguy cơ bệnh cơ/ tiêu cơ vân khi dùng đồng thời với danazol, diltiazem, dronedaron hoặc verapamil, đặc biệt với liều cao lovastatin.

Amiodaron: Tăng nguy cơ bệnh cơ/ tiêu cơ vân khi sử dụng amiodaron đồng thời với các 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 điều trị với warfarin, không thấy có ảnh hưởng đến thời gian prothrombin. Tuy nhiên, một thuốc ức chế HMG-CoA reductase khác đã được phát hiện làm tăng thời gian prothrombin ít hơn 2 giây ở người tình nguyện khỏe mạnh dùng warfarin liều thấp. Ngoài ra, chảy máu và/ hoặc tăng thời gian prothrombin đã được báo cáo ở một số bệnh nhân dùng thuốc chống đông coumarin đồng thời với lovastatin. Khuyến cáo những bệnh nhân đang dùng thuốc chống đông, nên xác định thời gian prothrombin trước khi bắt đầu dùng lovastatin và thường xuyên trong thời gian đầu điều trị để đảm bảo rằng không có sự thay đổi đáng kể thời gian prothrombin. Khi thời gian prothrombin đã ổn định, có thể theo dõi thời gian prothrombin tại các khoảng thời gian thường được khuyến cáo cho bệnh nhân dùng thuốc chống đông coumarin. Nếu thay đổi liều lovastatin, nên lặp lại quy trình tương tự. Điều trị với lovastatin không liên quan đến chảy máu hoặc thay đổi thời gian prothrombin ở những bệnh nhân không dùng thuốc chống đông.

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

Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

Ranolazin: Nguy cơ bệnh cơ, bao gồm tiêu cơ vân, có thể tăng khi dùng đồng thời với ranolazin.

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

Digoxin: Ở bệnh nhân tăng cholesterol máu, dùng 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 tăng cholesterol máu, không có tương tác thuốc giữa lovastatin với glipizid hoặc với chlorpropamid.

Tương kỵ

Do không có nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Nghiên cứu lâm sàng giai đoạn III

Dữ liệu về tác dụng không mong muốn được điều trị với lovastatin trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng giai đoạn III tương tự như dữ liệu được trình bày dưới đây trong nghiên cứu EXCEL.

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

Nghiên cứu đánh giá lâm sàng mở rộng của lovastatin (EXCEL)

Trong nghiên cứu EXCEL ngẫu nhiên, mù đôi, song song thực hiện trong 48 tuần, lovastatin được so sánh với giả dược trên bệnh nhân tăng cholesterol máu (cholesterol toàn phần 240 - 300 mg/dL [6,2 - 7,8 mmol/L]). Các tác dụng không mong muốn trên lâm sàng được báo cáo có thể hoặc chắc chắn liên quan đến thuốc ở $\geq 1\%$ ở bất kỳ nhóm điều trị nào được trình bày dưới đây. Tỷ lệ biến cố gặp phải ở nhóm dùng thuốc và giả dược khác nhau không có ý nghĩa thống kê.

- *Toàn thân*: suy nhược.
- *Tiêu hóa*: đau bụng, táo bón, tiêu chảy, khó tiêu, đầy hơi, buồn nôn.
- *Cơ xương*: chuột rút, đau cơ.
- *Hệ thần kinh/ tâm thần*: chóng mặt, đau đầu.
- *Da*: phát ban.
- *Giác quan đặc biệt*: nhìn mờ.

Các tác dụng không mong muốn khác được báo cáo ở 0,5 đến 1,0% bệnh nhân trong bất kỳ nhóm điều trị bằng thuốc nào được liệt kê dưới đây. Trong tất cả các trường hợp này, tỷ lệ mắc bệnh ở nhóm dùng thuốc và giả dược 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; da: rụng tóc, ngứa; các giác quan đặc biệt: kích ứng mắt.

Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

Trong nghiên cứu này, 4,6% bệnh nhân được điều trị đến 48 tuần đã phải ngừng điều trị do các tác dụng không mong muốn trên lâm sàng hoặc bất thường trong xét nghiệm có thể hoặc chắc chắn liên quan đến việc điều trị bằng lovastatin. Tỷ lệ của nhóm dùng giả dược là 2,5%.

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

Trong nghiên cứu AFCAPS/TexCAPS, người tham gia được điều trị với lovastatin từ 20 - 40 mg/ngày hoặc giả dược, tính an toàn và khả năng dung nạp của nhóm được điều trị bằng lovastatin tương đương với nhóm dùng giả dược trong thời gian theo dõi trung bình là 5,1 năm. Các tác dụng không mong muốn được báo cáo tương tự như các tác dụng được báo cáo trong EXCEL.

Điều trị đồng thời

Trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng, không ghi nhận phản ứng bất lợi đặc biệt nào khi điều trị đồng thời lovastatin với cholestyramin. Các phản ứng bất lợi xảy ra chỉ giới hạn trong những phản ứng đã được báo cáo trước đây với lovastatin hoặc cholestyramin. 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 rằng việc bổ sung gemfibrozil khi điều trị bằng lovastatin không làm 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 cyclosporin, gemfibrozil hoặc niacin (acid nicotinic). Nên tránh sử dụng kết hợp lovastatin với cyclosporin hoặc gemfibrozil. Cần thận trọng khi kê đơn các fibrat khác hoặc liệu có tác dụng hạ lipid của niacin (≥ 1 g/ngày) với lovastatin. Các tác dụng sau đây đã được báo cáo với các thuốc thuộc nhóm này. Không phải tất cả các tác dụng được liệt kê dưới đây đều liên quan đến liệu pháp lovastatin.

Xương: chuột rút, đau cơ, bệnh cơ, tiêu cơ vân, đau khớp. Một số báo cáo hiếm 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, giảm cử động cơ ngoài mắt, liệt mắt), run, hoa mắt, chóng mặt, dị cảm, bệnh thần kinh ngoại biên, liệt dây thần kinh ngoại biên, rối loạn tâm thần, lo lắng, mất ngủ, trầm cảm. Có các báo cáo hiếm về suy giảm nhận thức (ví dụ mất trí nhớ, hay quên, quên, suy giảm trí nhớ, lú lẫn) liên quan đến việc sử dụng statin. Những vấn đề về nhận thức này được báo cáo đối với tất cả các statin. Các báo cáo thường không nghiêm trọng và có thể hồi phục khi ngừng sử dụng statin, với thời gian khởi phát triệu chứng dao động từ 1 ngày đến nhiều năm và phục hồi sau trung bình 3 tuần.

Phản ứng quá mẫn: một hội chứng quá mẫn đã được báo cáo với một hoặc nhiều đặc điểm sau: sốt phản vệ, phù mạch, hội chứng giống lupus ban đỏ, đau đa cơ dạng thấp, viêm da cơ, viêm mạch, ban xuất huyết, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, thiếu máu tán huyết, kháng thể kháng nhân dương tính, tốc độ lắng hồng cầu tăng, tăng bạch cầu ái toan, viêm khớp, đau khớp, 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.

Tiêu hóa: viêm tụy, viêm gan, bao gồm viêm gan hoạt động mãn tính, vàng da tắc mật, thay đổi chất béo trong gan; và hiếm gặp xơ gan, hoại tử gan cấp, u gan; chán ăn, nôn, suy gan nguy kịch và không nguy kịch.

Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

Da: rụng tóc, ngứa. sự thay đổi da đa dạng (ví dụ u cục, biến màu, khô da/niêm mạc, thay đổi tóc/móng) đã được báo cáo.

Sinh sản: to vú, giảm ham muốn tình dục, rối loạn cương dương.

Mắt: tiến triển 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 các bé trai vị thành niên tăng cholesterol máu có tính chất gia đình dị hợp tử và một nghiên cứu có đối chứng kéo dài 24 tuần ở các bé gái tăng cholesterol máu có tính chất gia đình dị hợp tử đã có kinh nguyệt ít nhất 1 năm, tính an toàn và khả năng dung nạp của thuốc nhóm được điều trị bằng lovastatin (10 - 40 mg/ngày) tương tự với nhóm được điều trị bằng giả dược.

Tác dụng không mong muốn được báo cáo với nhóm statin

- Suy giảm nhận thức (như mất trí nhớ, lú lẫn,...)
- Tăng đường huyết
- Tăng HbA1c.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc Gia.

Địa chỉ: 13 - 15 Lê Thánh Tông - Hoàn Kiếm - Hà Nội.

Điện thoại: 024.3.9335.618.

Fax: 024.3.9335642.

Email: di.pvcenter@gmail.com.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Triệu chứng

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

Ở 5 tình nguyện viên khỏe mạnh dùng một liều 200 mg lovastatin không gặp phải tác dụng không mong muốn đáng kể trên lâm sàng. Một vài trường hợp quá liều 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 ghi nhận do quá liều là 5 - 6 g.

Cách xử trí

Chưa có khuyến cáo điều trị cụ thể khi dùng quá liều lovastatin. Hiện nay, khả năng thẩm tách của lovastatin và các chất chuyển hóa của lovastatin ở người chưa được biết rõ.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc chất ức chế HMG-CoA reductase.

Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

Mã ATC: C10AA02.

Cơ chế tác dụng

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 HDL-C thấp đều có liên quan đến bệnh tim mạch vành. Tuy nhiên, đối với bệnh nhân có cholesterol toàn phần và LDL-C ở mức thấp hơn phạm vi này, vẫn có nguy cơ phát triển bệnh tim - mạch vành và được phân loại theo mức độ cholesterol cùng nhiều biến cố mạch vành xảy ra.

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

Lovastatin là chất ức chế đặc hiệu HMG-CoA reductase, enzym xúc tác quá trình chuyển HMG-CoA thành mevalonat. Sự chuyển hoá HMG-CoA thành mevalonat là bước đầu tiên trong quá trình sinh tổng hợp cholesterol.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Lovastatin là một lacton dễ bị thủy phân trong cơ thể tạo thành β -hydroxyacid tương ứng, một chất ức chế mạnh HMG-CoA reductase. Sự ức chế HMG-CoA reductase là cơ sở để định lượng các chất chuyển hóa β -hydroxyacid (chất ức chế có hoạt tính) trong các nghiên cứu dược động học và thủy phân base sau đó, các chất ức chế hoạt động và tiềm ẩn (toàn bộ các chất ức chế) trong huyết tương sau khi dùng lovastatin.

Sau khi uống 1 liều lovastatin gắn kết với ^{14}C ở người, 10% liều dùng được bài tiết qua nước tiểu và 83% bài tiết qua phân. Đường bài tiết thứ hai cho thấy lượng thuốc hấp thụ được bài tiết qua mật, cũng như bất kỳ thuốc không được hấp thu nào. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của chất phóng xạ (các chất chuyển hóa của lovastatin gắn ^{14}C) đạt được sau 2 giờ và giảm nhanh về 10% nồng độ đỉnh sau 24 giờ. Sự hấp thu lovastatin trung bình khoảng 30% liều uống, được ước tính tương ứng với liều tiêm tĩnh mạch đối chiếu, ở mỗi 4 loài động vật thử nghiệm. 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 đích tác dụng. Lovastatin được thải trừ lần đầu tại gan, nơi tác dụng chủ yếu của lovastatin, sau đó được bài tiết vào mật. Do phần lớn được thải trừ lần đầu tại gan, nồng độ lovastatin trong tuần hoàn chung thấp và dao động. Trong một nghiên cứu đơn liều trên 4 bệnh nhân tăng cholesterol máu, nồng độ lovastatin ở dạng có hoạt tính trong tuần hoàn chung ít hơn 5% liều uống. Sau khi dùng viên nén lovastatin, hệ số biến thiên, dựa trên sự biến đổi giữa các cá thể, khoảng 40% đối với diện tích dưới đường cong (AUC) của tổng hoạt lực ức chế trong tuần hoàn chung.

Lovastatin và chất chuyển hóa β -hydroxyacid của lovastatin đều gắn kết mạnh với protein huyết tương người (> 95%). Các nghiên cứu trên động vật cho thấy lovastatin có thể qua được hàng rào máu não và nhau thai.

Các chất chuyển hóa chính có hoạt tính của lovastatin trong huyết tương ở người là acid β -hydroxyacid, dẫn xuất 6'-hydroxy và hai chất chuyển hóa khác. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của

Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

tất cả các chất ức chế và chất ức chế có hoạt tính đều đạt được trong vòng 2 - 4 giờ sau khi dùng thuốc. Trong khi khoảng liều điều trị được khuyến cáo là 10 - 80 mg/ngày, tính tuyến tính của hoạt lực ức chế trong tuần hoàn chung đã được thiết lập bằng một nghiên cứu đơn liều sử dụng viên nén lovastatin từ 60 mg đến liều cao 120 mg. Với chế độ liều 1 lần/ngày, nồng độ trong huyết tương của toàn bộ các chất ức chế sau 1 khoảng cách liều đạt được trạng thái ổn định vào giữa ngày thứ 2 và thứ 3 của quá trình điều trị và gấp khoảng 1,5 lần nồng độ sau một liều đơn. Khi dùng lovastatin lúc đói, nồng độ của toàn bộ chất ức chế trong huyết tương bằng trung bình khoảng 2/3 nồng độ đạt được khi dùng lovastatin ngay sau bữa ăn tiêu chuẩn.

Trong một nghiên cứu trên những bệnh nhân suy thận nặng (Clcr từ 10 - 30 mL/phút), nồng độ của tất cả các chất ức chế trong huyết tương của những bệnh nhân này sau khi dùng một liều lovastatin cao hơn gấp 2 lần so với nồng độ ở nhóm tình nguyện khỏe mạnh.

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

Mặc dù chưa rõ cơ chế, cyclosporin cho thấy làm tăng AUC của thuốc ức chế HMG-CoA reductase. Sự gia tăng AUC của lovastatin và lovastatin dạng acid có thể là do sự ức chế CYP3A4.

Nguy cơ bệnh cơ tăng lên khi nồng độ các chất ức chế HMG-CoA reductase có hoạt tính trong huyết tương cao. Các chất ức chế mạnh CYP3A4 có thể làm tăng hoạt lực ức chế HMG-CoA reductase trong huyết tương và làm tăng nguy cơ bệnh cơ.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 03 vỉ x 10 viên nén. Vỉ bấm Al/Al.

Hộp 05 vỉ x 10 viên nén. Vỉ bấm Al/Al.

Hộp 10 vỉ x 10 viên nén. Vỉ bấm Al/Al.

BẢO QUẢN

Nơi khô, không quá 30°C, tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG

30 tháng (kể từ ngày sản xuất).

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tiêu chuẩn nhà sản xuất.



Cơ sở sản xuất:

CÔNG TY CỔ PHẦN MEDCEN

Lô F10, Đường số 6, KCN Hòa Bình, Nhị Thành, Thủ Thừa, Long An, Việt Nam.

Long An, ngày 22 tháng 05 năm 2025

Phó giám đốc



Nguyễn Thanh Nguyên