

## TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

<sup>Rx</sup> **Lovastatin SaVi 10**

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc



### THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

(Cho 1 viên nén Lovastatin SaVi 10)

Thành phần dược chất:

Lovastatin ..... 10 mg

Thành phần tá dược:

Cellulose, microcrystalline M101; lactose monohydrate; starch, pregelatinised; red iron oxide; butylated hydroxyanisole; magnesium stearate.

### DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén.

### MÔ TẢ SẢN PHẨM

Viên nén tròn, màu đỏ, hai mặt khum tròn, cạnh và thành viên lành lặn.

### CHỈ ĐỊNH

- Phối hợp với chế độ ăn kiêng để làm giảm cholesterol toàn phần và LDL-C (*Low-Density Lipoprotein Cholesterol*) trong điều trị tăng cholesterol huyết nguyên phát khi thay đổi chế độ ăn hoặc khi áp dụng các biện pháp không dùng thuốc khác không đủ hiệu quả.
- Làm giảm nồng độ cholesterol huyết ở bệnh nhân có tăng cholesterol kết hợp tăng triglyceride huyết.
- Phối hợp với chế độ ăn kiêng để ngăn ngừa tiến triển xơ vữa động mạch vành ở bệnh nhân có tăng cholesterol huyết.
- Chưa đủ kinh nghiệm điều trị tăng lipid huyết loại I, III, IV và V theo phân loại Fredrickson.

### LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Trước khi bắt đầu điều trị với lovastatin, bệnh nhân nên đổi sang chế độ ăn giảm cholesterol thường quy và tiếp tục chế độ ăn này trong suốt thời gian điều trị với lovastatin.

#### Tăng cholesterol huyết

Liều khởi đầu thông thường: 20 mg x 1 lần/ngày (dùng trong bữa ăn tối). Dùng thuốc 1 lần/ngày trong bữa ăn tối được chứng minh có hiệu quả tốt hơn dùng trong bữa ăn sáng (có thể vì cholesterol chủ yếu được tổng hợp vào ban đêm). Bệnh nhân có tăng cholesterol huyết nhẹ đến trung bình có thể khởi đầu với 10 mg lovastatin. Có thể chỉnh liều nếu cần thiết sau ít nhất 4 tuần điều trị. Liều tối đa mỗi ngày là 80 mg, có thể chia làm một hoặc hai lần dùng (trong bữa ăn sáng và ăn tối). Chia nhỏ liều (ví dụ: Hai lần/ngày) cho thấy hiệu quả tăng nhẹ so với dùng đơn liều hàng ngày.

Nên giảm liều lovastatin nếu nồng độ LDL-C < 75 mg/dL (1,94 mmol/lít) hoặc cholesterol toàn phần giảm dưới 140 mg/dL (3,6 mmol/lít).

#### Xơ vữa động mạch vành

Trong các nghiên cứu về xơ vữa động mạch vành, liều dùng lovastatin: 20 - 80 mg/ngày (dùng 1 lần hoặc chia làm nhiều lần uống) được dùng riêng lẻ hoặc đồng thời với các thuốc khác. Trong hai nghiên cứu dùng lovastatin riêng lẻ, giảm liều nếu nồng độ cholesterol toàn phần trong huyết tương dưới 110 mg/dL (2,85 mmol/lít) hoặc LDL-C giảm dưới 80 mg/dL (2,1 mmol/lít).

#### Dùng đồng thời với các thuốc khác

Lovastatin có hiệu quả khi dùng đơn trị hoặc khi kết hợp với nhựa gắn acid mật.

Ở bệnh nhân đang dùng danazol, verapamil, diltiazem, các fibrate (ngoại trừ gemfibrozil) hoặc niacin ở liều hạ lipid huyết ( $\geq 1$  g/ngày), liều lovastatin khởi đầu không nên vượt quá 20 mg/ngày. Tránh sử dụng đồng thời lovastatin với ciclosporin hoặc gemfibrozil.

Ở bệnh nhân dùng amiodarone đồng thời với lovastatin, liều lovastatin không nên vượt quá 40 mg/ngày.

#### Bệnh nhân suy thận

Lovastatin chỉ được thải trừ một lượng nhỏ qua thận, không cần hiệu chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận trung bình. Ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinine < 30 ml/phút), thận trọng khi dùng liều cao hơn 20 mg/ngày.

#### Trẻ em

Chưa thể đưa ra liều dùng khuyến cáo do tính an toàn và hiệu quả của lovastatin trên trẻ em chưa được chứng minh đầy đủ.

#### Người cao tuổi

Trong các nghiên cứu có đối chứng ở bệnh nhân trên 60 tuổi, hiệu quả của lovastatin ở bệnh nhân cao tuổi tương tự người trẻ tuổi hơn. Không quan sát thấy sự tăng tác dụng không mong muốn trên lâm sàng hoặc cận lâm sàng ở bệnh nhân cao tuổi.

#### Cách dùng

Dùng đường uống.

#### Nếu quên dùng thuốc



Nếu quên dùng thuốc, nên sử dụng ngay khi nhớ ra, các liều tiếp theo uống như bình thường. Không uống gấp đôi liều trong cùng ngày để bù liều đã quên.

### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với lovastatin hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Bệnh gan hoạt động không rõ nguyên nhân hoặc tăng transaminase huyết thanh kéo dài.
- Phụ nữ có thai và cho con bú.
- Dùng đồng thời với các chất ức chế mạnh CYP3A4 (ví dụ: Itraconazole, ketoconazole, posaconazole, thuốc ức chế protease của HIV, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, boceprevir, telaprevir, nefazodone).

### CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

#### Bệnh cơ/Tiêu cơ vân

Như các chất ức chế HMG-CoA reductase khác, lovastatin có thể gây bệnh cơ với biểu hiện đau cơ, ấn đau hoặc yếu cơ kèm theo CK (*creatinine kinase*) tăng trên 10 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN: *Upper Limit of Normal*). Trong một số trường hợp, bệnh cơ có biểu hiện tiêu cơ vân, có hoặc không kèm theo suy thận cấp do myoglobin niệu và hiếm khi gây tử vong. Nguy cơ xảy ra bệnh cơ tăng lên khi hoạt tính ức chế HMG-CoA trong huyết tương tăng cao.

*Nguy cơ bệnh cơ/tiêu cơ vân tăng lên khi dùng đồng thời lovastatin và các chất sau:*

#### Chất ức chế mạnh CYP3A4

Itraconazole, ketoconazole, posaconazole, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, thuốc ức chế protease của HIV, boceprevir, telaprevir hoặc nefazodone (đặc biệt khi dùng liều cao lovastatin).

*Các thuốc hạ lipid huyết có thể gây bệnh cơ khi dùng đơn trị*

Gemfibrozil, các fibrate khác hoặc niacin ở liều hạ lipid huyết ( $\geq 1$  g/ngày), đặc biệt khi phối hợp với liều cao lovastatin.

#### Các thuốc khác

Ciclosporin hoặc danazol, đặc biệt khi phối hợp với liều cao lovastatin.

#### Amiodarone hoặc verapamil

Nguy cơ bệnh cơ/tiêu cơ vân tăng lên khi sử dụng amiodarone hoặc verapamil với liều cao chất ức chế HMG-CoA reductase.

#### Fusidic acid

Một số trường hợp tiêu cơ vân (bao gồm tử vong) đã được báo cáo ở các bệnh nhân dùng đồng thời fusidic acid và chất ức chế HMG-CoA reductase.

Giống như các chất ức chế HMG-CoA reductase khác, nguy cơ bệnh cơ/tiêu cơ vân của lovastatin phụ thuộc

liều dùng. Nghiên cứu lâm sàng EXCEL cho thấy trong 4.933 bệnh nhân dùng lovastatin 20 - 40 mg/ngày trong 48 tuần chỉ xảy ra 1 trường hợp bệnh cơ và trong số 1.649 bệnh nhân dùng liều 80 mg/ngày có 4 trường hợp bị bệnh cơ (các bệnh nhân được theo dõi cẩn thận và loại bỏ tương tác thuốc).

#### Xét nghiệm creatine kinase

Không nên xét nghiệm creatine kinase (CK) sau khi tập thể dục. Cần xác định sự hiện diện của các nguyên nhân khác gây tăng CK để diễn giải kết quả xét nghiệm. Nếu giá trị CK ban đầu tăng đáng kể ( $> 5$  ULN), xét nghiệm nên được lặp lại sau 5 đến 7 ngày để xác nhận kết quả.

#### Trước khi điều trị

Tất cả bệnh nhân bắt đầu điều trị hoặc tăng liều lovastatin nên được thông tin về nguy cơ bệnh cơ và báo cáo ngay khi có các triệu chứng đau cơ, ấn đau hoặc yếu cơ.

Thận trọng ở các bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ dẫn đến tiêu cơ vân.

Cần nhắc xét nghiệm nồng độ CK trước khi điều trị ở các đối tượng sau:

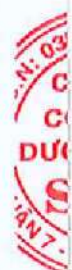
- Suy thận.
- Nhược giáp.
- Tiền sử bản thân hoặc tiền sử gia đình mắc bệnh cơ di truyền.
- Tiền sử bị bệnh cơ do sử dụng statin hoặc fibrate trước đó.
- Tiền sử bệnh gan và/hoặc uống nhiều rượu.
- Người cao tuổi ( $> 70$  tuổi) có yếu tố nguy cơ tiêu cơ vân và/hoặc tương tác thuốc.
- Một số đối tượng bệnh nhân đặc biệt.

Trong các trường hợp này, cần cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ của điều trị và khuyến cáo theo dõi trên lâm sàng. Đối với bệnh nhân từng có bệnh cơ khi dùng statin hoặc fibrate, cần thận trọng khi bắt đầu sử dụng các thuốc trong nhóm này. Nếu nồng độ CK trước khi điều trị tăng đáng kể ( $> 5$  ULN), không nên bắt đầu điều trị với lovastatin.

#### Trong quá trình điều trị

Nên xét nghiệm nồng độ CK nếu bệnh nhân có đau cơ, yếu cơ hoặc chuột rút. Nếu nồng độ CK tăng đáng kể ( $> 5$  ULN) mà không cần gắng sức, nên ngưng dùng lovastatin. Nếu triệu chứng trên cơ xảy ra nghiêm trọng và gây khó chịu hàng ngày, việc ngưng điều trị với lovastatin có thể được xem xét ở nồng độ CK  $< 5$  ULN. Nếu nghi ngờ có bệnh cơ do nguyên nhân khác, nên ngưng lovastatin.

Sau khi triệu chứng thuyên giảm và giá trị CK về mức bình thường, điều trị lại với cùng statin hoặc một



statin khác (tùy trường hợp) ở liều thấp nhất và theo dõi chặt chẽ.

Nên tạm ngưng dùng lovastatin vài ngày trước phẫu thuật lớn, khi đang mắc bệnh cấp tính nghiêm trọng hoặc cần phải phẫu thuật gấp.

Vì vậy:

1. Chống chỉ định dùng lovastatin đồng thời với các thuốc ức chế mạnh CYP3A4 (như itraconazole, ketoconazole, posaconazole, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, chất ức chế protease của HIV, boceprevir, telaprevir hoặc nefazodone). Nếu bắt buộc phải sử dụng các thuốc này, cần ngưng dùng lovastatin trong thời gian điều trị. Không nên dùng đồng thời lovastatin với các thuốc khác có khả năng ức chế mạnh CYP3A4 ở liều điều trị trừ khi lợi ích của việc phối hợp vượt trội so với nguy cơ.

2. Liều lovastatin ở bệnh nhân đang dùng đồng thời với danazol, diltiazem, verapamil, các fibrat (ngoại trừ gemfibrozil) hoặc niacin ở liều hạ lipid huyết ( $\geq 1$  g/ngày) không nên vượt quá 20 mg/ngày. Nên tránh phối hợp lovastatin với gemfibrozil hoặc ciclosporin trừ khi lợi ích làm giảm lipid huyết vượt trội so với nguy cơ. Nên cân nhắc cẩn thận giữa lợi ích và nguy cơ của việc dùng lovastatin ở bệnh nhân đang dùng các fibrat khác, niacin, ciclosporin hoặc danazol. Phối hợp fibrat hoặc niacin với lovastatin thường làm tăng hiệu quả giảm LDL-C, triglyceride và tăng HDL-C (*High-Density Lipoprotein Cholesterol*). Trong các thử nghiệm lâm sàng ngắn hạn có sử dụng phối hợp fibrat hoặc niacin với liều thấp lovastatin, không quan sát thấy trường hợp xảy ra bệnh cơ.

3. Khi dùng đồng thời với amiodarone, liều lovastatin không nên vượt quá 40 mg/ngày. Nên tránh phối hợp lovastatin liều cao hơn 40 mg/ngày với amiodarone vì lợi ích lâm sàng không vượt trội so với nguy cơ xảy ra bệnh cơ.

4. Fusidic acid: Không nên dùng lovastatin với fusidic acid (đường toàn thân) hoặc dùng trong vòng 7 ngày sau khi ngưng dùng fusidic acid. Nếu bắt buộc sử dụng fusidic acid đường toàn thân, nên ngưng statin trong thời gian điều trị. Tiêu cơ vân (bao gồm cả trường hợp từ vong) đã được báo cáo trên bệnh nhân dùng phối hợp fusidic acid và các statin. Bệnh nhân liên hệ bác sĩ ngay lập tức nếu phát hiện triệu chứng yếu cơ hoặc đau nhức cơ. Có thể tiếp tục điều trị bằng statin sau 7 ngày từ khi dùng liều cuối fusidic acid. Trong một số trường hợp phải điều trị dài ngày với fusidic acid đường toàn thân (như điều trị nhiễm trùng nghiêm trọng), nên cân nhắc kỹ việc phối hợp lovastatin với fusidic acid và cần giám sát chặt chẽ.

5. Tất cả bệnh nhân bắt đầu điều trị hoặc tăng liều lovastatin cần được thông tin về nguy cơ xảy ra bệnh cơ và báo cáo ngay lập tức nếu xảy ra triệu chứng đau nhức cơ, yếu cơ không rõ nguyên nhân. Nếu chẩn đoán hoặc nghi ngờ bệnh cơ, nên ngưng dùng lovastatin ngay. Các triệu chứng lâm sàng và/hoặc nồng độ CK lớn hơn 10 lần ULN là dấu hiệu xảy ra bệnh cơ. Trong hầu hết trường hợp, triệu chứng trên cơ và sự tăng CK biến mất ngay sau khi ngưng dùng lovastatin. Ở các bệnh nhân khi khởi đầu điều trị hoặc tăng liều lovastatin, nên cân nhắc xét nghiệm CK thường xuyên, tuy nhiên không chắc chắn rằng xét nghiệm thường xuyên có thể ngăn ngừa được bệnh cơ.

6. Tiêu cơ vân xảy ra khi sử dụng lovastatin ở nhiều bệnh nhân có tiền sử bệnh phức tạp, bao gồm suy thận (thường là hậu quả của đái tháo đường lâu năm). Các bệnh nhân này cần được theo dõi kỹ hơn.

Một vài trường hợp rất hiếm gặp xảy ra bệnh cơ hoại tử qua trung gian miễn dịch (*IMNM: Immune-mediated Necrotizing Myopathy*) trong hoặc sau khi dùng lovastatin. Triệu chứng lâm sàng của IMNM bao gồm: Yếu cơ đùi – cánh tay và tăng creatine kinase huyết thanh (có thể kéo dài sau khi ngưng dùng statin).

#### Đái tháo đường

Có bằng chứng cho thấy statin là một nhóm thuốc làm tăng đường huyết. Ở một số bệnh nhân có nguy cơ cao mắc đái tháo đường, statin có thể gây ra tăng đường huyết ở mức độ cần phải điều trị. Tuy nhiên, nguy cơ này được bù đắp bằng tác động giảm nguy cơ trên mạch máu của statin, do đó không cần ngưng dùng statin ở bệnh nhân đái tháo đường. Theo hướng dẫn điều trị của các quốc gia, đối với bệnh nhân có nguy cơ (đường huyết đói từ 5,6 – 6,9 mmol/lít, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> (*BMI: Body Mass Index*), tăng triglyceride huyết, tăng huyết áp), cần theo dõi trên lâm sàng và các giá trị xét nghiệm liên quan.

#### Ảnh hưởng trên gan

Trong các nghiên cứu lâm sàng giai đoạn sớm, tăng transaminase đáng kể ( $> 3$  ULN) xuất hiện ở một số bệnh nhân. Tăng transaminase thường xảy ra 3 – 12 tháng sau khi bắt đầu điều trị với lovastatin nhưng không kèm theo vàng da hoặc các triệu chứng khác. Không có trường hợp quá mẫn nào xảy ra. Trong số các bệnh nhân có tăng transaminase, sinh thiết gan ở một bệnh nhân cho thấy có viêm gan khu trú nhẹ. Ngoài ra, một số bệnh nhân đã từng xét nghiệm chức năng gan bất thường trong điều trị trước đây với lovastatin và/hoặc đã dùng lượng đáng kể rượu. Sau khi ngưng điều trị với statin ở các bệnh nhân này, kể

0392  
ÔNG  
Ở P  
ĐC  
A  
P. I

cả các bệnh nhân được sinh thiết gan, nồng độ transaminase dần trở về mức bình thường.

Trong nghiên cứu EXCEL kéo dài 48 tuần, bao gồm 8.245 bệnh nhân, tần suất tăng transaminase huyết thanh đáng kể ( $> 3$  ULN) là 0,1% ở nhóm dùng placebo, 0,1% ở nhóm dùng lovastatin 20 mg/ngày, 0,9% ở nhóm dùng 40 mg/ngày và 1,5% ở nhóm dùng 80 mg/ngày.

Khuyến cáo làm xét nghiệm enzyme gan trước khi bắt đầu điều trị bằng lovastatin và trong trường hợp chỉ định lâm sàng yêu cầu xét nghiệm sau đó.

Khi transaminase huyết thanh tăng  $> 3$  ULN, cần cân nhắc giữa nguy cơ và lợi ích của việc tiếp tục dùng lovastatin. Xét nghiệm transaminase nên được thực hiện định kỳ sau đó. Nếu giá trị transaminase tiếp tục tăng cao, cần ngưng sử dụng lovastatin.

Như các thuốc hạ lipid khác, tăng transaminase trung bình ( $< 3$  ULN) đã được báo cáo khi điều trị với lovastatin. Những thay đổi này xảy ra ngay sau khi bắt đầu điều trị với lovastatin, thường thoáng qua và không kèm triệu chứng. Không cần ngưng lovastatin trong trường hợp này.

Thận trọng khi dùng lovastatin ở các bệnh nhân đã uống một lượng đáng kể rượu và/hoặc có tiền sử bệnh gan. Chống chỉ định dùng lovastatin ở bệnh nhân có bệnh gan hoạt động hoặc tăng transaminase huyết thanh kéo dài không rõ nguyên nhân.

#### Nhân khoa

Ngay cả khi không dùng thuốc, tình trạng đục thủy tinh thể vẫn có thể xảy ra do tuổi tác. Dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng dài hạn không cho thấy bất kỳ tác dụng không mong muốn nào của lovastatin trên thủy tinh thể người.

#### Bệnh phổi mô kẽ

Đối với một số statin (đặc biệt khi điều trị dài hạn), đã có báo cáo xảy ra bệnh phổi mô kẽ. Các triệu chứng bao gồm: Khó thở, ho khan và tổng trạng suy yếu (mệt mỏi, sụt cân và sốt). Nếu nghi ngờ bệnh nhân có bệnh phổi mô kẽ, nên ngưng điều trị với statin.

#### Trẻ em và thanh thiếu niên

Trong các nghiên cứu có đối chứng, không có ảnh hưởng rõ rệt nào lên sự phát triển và trưởng thành sinh dục ở nam giới cũng như chu kỳ kinh nguyệt ở nữ giới. Nữ giới cần được tư vấn về các biện pháp tránh thai phù hợp trong quá trình điều trị với lovastatin. Chưa đủ dữ liệu nghiên cứu trên trẻ em chưa dậy thì, bệnh nhân nữ chưa có kinh nguyệt và bệnh nhân dưới 10 tuổi.

#### Người cao tuổi

Một nghiên cứu có đối chứng ở bệnh nhân trên 60 tuổi cho thấy hiệu quả của thuốc ở bệnh nhân cao tuổi

tương tự như ở người trẻ và không có sự tăng lên về các bất thường lâm sàng và các xét nghiệm.

#### Tăng cholesterol huyết gia đình đồng hợp tử

Ở các bệnh nhân có tăng cholesterol huyết gia đình đồng hợp tử hiếm gặp, hiệu quả của lovastatin giảm có thể vì các bệnh nhân này thiếu thụ thể LDL-C. Các bệnh nhân này xảy ra tăng transaminase thường xuyên hơn khi dùng lovastatin.

#### Tăng triglyceride huyết

Lovastatin có tác dụng hạ triglyceride huyết trung bình, do đó không được chỉ định trong trường hợp tăng glyceride huyết là nguyên nhân chủ yếu cần điều trị (ví dụ: Tăng lipid huyết loại I, IV và V).

#### Các dẫn xuất coumarin

Lovastatin có nguy cơ làm tăng tác dụng của các dẫn xuất coumarin.

#### Lactose

Thuốc có chứa lactose monohydrate. Những bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase hoặc kém hấp thu glucose – galactose không nên dùng Lovastatin SaVi 10.

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

##### Phụ nữ có thai

Chống chỉ định dùng lovastatin trong thai kỳ. Độ an toàn trên phụ nữ mang thai chưa được thiết lập. Chưa có các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng thực hiện trên phụ nữ có thai. Đã có các báo cáo hiếm gặp về tình trạng dị tật bẩm sinh ở trẻ sau khi từ cung người mẹ tiếp xúc với các chất ức chế HMG-CoA reductase. Trong một phân tích trên khoảng 200 phụ nữ vô tình sử dụng lovastatin hoặc một chất ức chế HMG-CoA reductase tương tự trong ba tháng đầu thai kỳ, nguy cơ dị tật bẩm sinh không tăng lên so với tổng dân số. Theo thống kê, số trường hợp xảy ra bất thường bẩm sinh tăng từ 2,5 lần trở lên so với tần suất dự kiến của tổng dân số.

Tuy không có bằng chứng cho thấy có sự khác biệt giữa tỷ lệ trẻ dị tật bẩm sinh có mẹ dùng lovastatin (hoặc một chất ức chế HMG-CoA reductase tương tự) so với dân số chung, dùng lovastatin ở người mẹ làm giảm nồng độ mevalonic acid (tiền chất trong quá trình tổng hợp cholesterol) trong thai nhi. Do xơ vữa động mạch là bệnh lý mạn tính, việc ngưng các thuốc hạ lipid huyết trong thai kỳ không ảnh hưởng nhiều đến nguy cơ tăng cholesterol huyết lâu dài. Vì vậy không nên dùng lovastatin ở phụ nữ có thai, sắp có thai hoặc nghi ngờ có thai. Cần ngưng điều trị ngay lập tức đến khi kết thúc thai kỳ hoặc chắc chắn không có thai. Chỉ nên dùng lovastatin ở bệnh nhân trong độ tuổi mang thai

3520  
TY  
HÂN  
PHÃ  
VI  
CỔ CH

khi đang sử dụng các biện pháp tránh thai hiệu quả.

#### **Phụ nữ cho con bú**

Chưa rõ lovastatin có được bài tiết vào sữa mẹ hay không, tuy nhiên vì nhiều thuốc được bài tiết vào sữa mẹ và gây nguy cơ xảy ra các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng, phụ nữ đang điều trị với lovastatin không nên cho con bú.

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

Thuốc không ảnh hưởng hoặc ảnh hưởng không đáng kể lên khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc. Tuy nhiên cần lưu ý rằng sau khi ra thị trường, các trường hợp hiếm gặp xảy ra hoa mắt, chóng mặt đã được báo cáo.

#### **TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC**

##### **Tương tác của thuốc**

##### **Tương tác với các thuốc hạ lipid có thể gây bệnh cơ khi dùng đơn trị**

Nguy cơ bệnh cơ (bao gồm tiêu cơ vân) tăng lên khi dùng chung với các thuốc sau:

- Gemfibrozil
- Các thuốc hạ cholesterol nhóm fibrate khác
- Niacin (nicotinic acid) ( $\geq 1\text{g/ngày}$ )
- Colchicin

##### **Tránh sử dụng đồng thời lovastatin với gemfibrozil.**

##### **Tương tác liên quan đến Cytochrome P450 3A4**

Lovastatin không có tác động ức chế cytochrome P450 3A4. Vì vậy, lovastatin không làm tăng nồng độ trong huyết tương của các thuốc chuyển hóa qua CYP3A4. Tuy nhiên, lovastatin là cơ chất của CYP3A4. Các chất ức chế mạnh CYP3A4 có thể làm tăng nguy cơ bệnh cơ hoặc tiêu cơ vân bằng cách tăng hoạt tính ức chế HMG-CoA reductase trong huyết tương. Các chất ức chế này bao gồm: Itraconazole, ketoconazole, posaconazole, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, chất ức chế protease của HIV, boceprevir, telaprevir và nefazodone.

Do đó chống chỉ định phối hợp lovastatin và các chất ức chế mạnh CYP3A4. Nếu bắt buộc phải điều trị với itraconazole, ketoconazole, posaconazole, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, chất ức chế protease của HIV, boceprevir, telaprevir và nefazodone, nên ngưng lovastatin trong thời gian điều trị.

##### **Ciclosporin**

Dùng lovastatin đồng thời với ciclosporin (đặc biệt khi dùng liều cao lovastatin) làm tăng nguy cơ bệnh cơ/tiêu cơ vân. Vì vậy, nên tránh sử dụng đồng thời ciclosporin và lovastatin. Ciclosporin làm tăng AUC của lovastatin dạng acid có thể do ức chế CYP3A4.

##### **Danazol, diltiazem và verapamil**

Dùng đồng thời danazol, diltiazem và verapamil với lovastatin liều cao làm tăng nguy cơ bệnh cơ và tiêu cơ vân. Khi dùng đồng thời với danazol, diltiazem và verapamil, liều lovastatin không nên vượt quá 20 mg/ngày.

##### **Amiodarone**

Dùng đồng thời amiodarone với chất ức chế HMG-CoA reductase liều cao làm tăng nguy cơ bệnh cơ và tiêu cơ vân. Vì vậy, liều lovastatin ở bệnh nhân đang dùng đồng thời với amiodarone không được vượt quá 40 mg hàng ngày, trừ khi lợi ích vượt trội so với nguy cơ bệnh cơ và tiêu cơ vân.

##### **Fusidic acid**

Nguy cơ bệnh cơ bao gồm tiêu cơ vân có thể xảy ra khi dùng đồng thời fusidic acid đường toàn thân và các statin. Chưa rõ về cơ chế được động học hoặc dược lực học của tương tác này. Các trường hợp tiêu cơ vân (bao gồm tử vong) đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng phối hợp này.

Nếu bắt buộc phải điều trị bằng fusidic acid đường toàn thân, nên ngưng lovastatin trong thời gian điều trị.

##### **Nước ép bưởi chùm**

Nước ép bưởi chùm chứa một hoặc nhiều hợp chất có khả năng ức chế CYP3A4, vì vậy có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của các thuốc chuyển hóa qua CYP3A4. Lượng dùng thông thường (250 ml mỗi ngày) ít ảnh hưởng và không có ý nghĩa lâm sàng (tăng 34% hoạt tính ức chế HMG-CoA huyết tương, đo bằng diện tích dưới đường cong nồng độ - thời gian). Tuy nhiên, lượng lớn nước ép bưởi chùm (lớn hơn 1 lít/ngày) trong khi dùng lovastatin làm tăng đáng kể hoạt tính ức chế HMG-CoA reductase trong huyết tương. Vì vậy, không nên dùng một lượng lớn nước ép bưởi chùm ( $> 1\text{ lít/ngày}$ ) khi đang dùng lovastatin.

##### **Đẫn xuất coumarin**

Khi dùng đồng thời lovastatin và các dẫn xuất coumarin, thời gian prothombin có thể tăng lên ở một số bệnh nhân. Ở các bệnh nhân đang dùng thuốc chống đông, cần xét nghiệm thời gian prothombin trước khi bắt đầu điều trị với lovastatin và định kỳ sau đó để tránh thời gian prothombin bị thay đổi đáng kể. Sau khi các giá trị đã ổn định, có thể xét nghiệm thời gian prothombin định kỳ theo khuyến cáo dành cho bệnh nhân đang dùng dẫn xuất coumarin. Biện pháp tương tự cũng được áp dụng cho các bệnh nhân khi thay đổi liều dùng lovastatin. Thay đổi thời gian prothombin hoặc thời gian chảy máu ở các bệnh nhân không đang dùng thuốc chống đông không liên quan đến lovastatin.

##### **Thuốc điều trị HIV và viêm gan siêu vi C (HCV)**

Việc sử dụng đồng thời các thuốc hạ lipid máu nhóm



statin với các thuốc điều trị HIV và HCV có thể làm tăng nguy cơ gây tổn thương cơ, nghiêm trọng nhất là tiêu cơ vân, thậm chí dẫn đến suy thận và có thể gây tử vong.

#### Tương kỵ của thuốc

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

#### TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC (ADR)

Nên ngừng thuốc và đến gặp bác sĩ ngay nếu xảy ra các tác dụng không mong muốn sau:

- Đau nhức cơ, ấn đau hoặc yếu cơ không rõ nguyên nhân, đặc biệt nếu đồng thời cảm thấy khó chịu hoặc sốt. Đây có thể là dấu hiệu sớm của tiêu cơ vân nghiêm trọng. Tác dụng không mong muốn này không phải luôn thuyên giảm sau khi ngưng thuốc và có thể đe dọa tính mạng hoặc dẫn đến các bệnh về thận. Các tác dụng không mong muốn này thường hiếm gặp (ảnh hưởng lên đến 1/1.000 người) và đã được báo cáo trên các thuốc khác cùng nhóm (ức chế HMG-CoA reductase).
- Phù mạch (rất hiếm gặp, ảnh hưởng đến ít hơn 1/10.000 người): Triệu chứng bao gồm sưng mắt, lưỡi hoặc họng, có thể dẫn đến khó thở nghiêm trọng.
- Các bệnh với tình trạng bong tróc da và sưng tấy nghiêm trọng, phỏng rộp da, miệng, mắt, bộ phận sinh dục và sốt (hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc); phát ban đỏ, đặc biệt ở lòng bàn tay hoặc lòng bàn chân hoặc phỏng rộp da (hồng ban đa dạng). Các tác dụng không mong muốn này thường hiếm gặp (ảnh hưởng lên đến 1/1.000 người).
- Viêm gan (hiếm gặp, ảnh hưởng lên đến 1/1.000 người): Triệu chứng bao gồm vàng da và mắt, ngứa, nước tiểu sậm màu hoặc phân nhạt màu, cảm thấy mệt mỏi hoặc yếu, chán ăn.
- Viêm tụy, thường kèm theo đau bụng nghiêm trọng (hiếm gặp, ảnh hưởng lên đến 1/1.000 người).

#### Tóm tắt các ADR

Tần suất các tác dụng không mong muốn được định nghĩa như sau: Rất thường gặp ( $ADR \geq 1/10$ ), thường gặp ( $1/100 \leq ADR < 1/10$ ), ít gặp ( $1/1.000 \leq ADR < 1/100$ ), hiếm gặp ( $1/10.000 \leq ADR < 1/1.000$ ), rất hiếm gặp ( $ADR < 1/10.000$ ) hoặc chưa rõ tần suất (không thể ước tính từ các dữ liệu sẵn có).

#### Rối loạn hệ miễn dịch

**Rất hiếm gặp:** Phản ứng quá mẫn, kèm theo một hoặc nhiều triệu chứng: Sốc phản vệ, phù mạch, hội chứng giống lupus ban đỏ, đau đa cơ dạng thấp, viêm da cơ, viêm mạch, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, tăng bạch cầu ái toan, thiếu máu tán huyết, dương tính với kháng thể kháng nhân (ANA: Antinuclear Antibodies), tăng

tốc độ lắng máu (ESR), viêm khớp, đau khớp, mày đay, suy nhược, nhạy cảm ánh sáng, sốt, đỏ bừng, ớn lạnh, khó thở và khó chịu nói chung.

#### Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng

**Hiếm gặp:** Chán ăn.

Tăng đường huyết, tăng HbA<sub>1c</sub>.

#### Rối loạn tâm thần

**Ít gặp:** Mất ngủ, rối loạn giấc ngủ.

**Hiếm gặp:** Rối loạn tâm thần (bao gồm lo lắng).

**Chưa rõ tần suất:** Trầm cảm, ác mộng.

Suy giảm nhận thức (như mất trí nhớ, lú lẫn ...)

#### Rối loạn hệ thần kinh

**Thường gặp:** Chóng mặt, nhức đầu, dị cảm, bệnh thần kinh ngoại biên.

#### Rối loạn về mắt

**Thường gặp:** Rối loạn thị giác.

#### Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất

**Chưa rõ tần suất:** Các trường hợp đặc biệt có bệnh phổi mô kẽ, đặc biệt là khi điều trị lâu dài.

#### Rối loạn tiêu hóa

**Thường gặp:** Đầy hơi, tiêu chảy, táo bón, buồn nôn, khó tiêu, đau bụng hoặc nôn.

**Ít gặp:** Khô miệng, rối loạn vị giác.

**Hiếm gặp:** Viêm tụy.

#### Rối loạn gan mật

**Hiếm gặp:** Vàng da ứ mật, viêm gan.

#### Rối loạn da và mô dưới da

**Thường gặp:** Phát ban.

**Ít gặp:** Ngứa.

**Hiếm gặp:** Hồng ban đa dạng, bao gồm hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc, rụng tóc.

#### Rối loạn cơ xương và mô liên kết

**Thường gặp:** Chuột rút cơ, đau cơ.

**Hiếm gặp:** Bệnh cơ, tiêu cơ vân.

**Chưa rõ tần suất:** Bệnh cơ hoại tử qua trung gian miễn dịch.

#### Rối loạn hệ sinh dục và tuyến vú

**Hiếm gặp:** Rối loạn chức năng tình dục.

#### Rối loạn toàn thân

**Ít gặp:** Mệt mỏi.

#### Xét nghiệm

Trong một số trường hợp hiếm gặp, có sự gia tăng transaminase huyết thanh đáng kể và liên tục. Đã có các báo cáo về thay đổi các thông số chức năng gan khác bao gồm tăng phosphatase kiềm và bilirubin. Tăng CK huyết thanh (không phải nguyên nhân tim) đã được báo cáo. Tác dụng không mong muốn này thường nhẹ và tạm thời, hiếm gặp các trường hợp có CK tăng đáng kể.

#### Tác dụng theo nhóm



**Đái tháo đường:** Tần suất phụ thuộc vào các yếu tố nguy cơ (đường huyết đói  $\geq 5,6$  mmol/lít, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, tăng triglyceride huyết, tăng huyết áp).

#### **Trẻ em và thanh thiếu niên**

Tính an toàn và hiệu quả của lovastatin (10 mg, 20 mg và 40 mg/ngày) đã được đánh giá trên 100 trẻ em từ 10 - 17 tuổi có tăng cholesterol huyết gia đình dị hợp tử qua các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng trong 48 tuần (đối với thiếu niên nam) và 24 tuần (đối với các thiếu niên nữ đã có kinh nguyệt ít nhất 1 năm). Liều dùng trên 40 mg chưa được nghiên cứu trên nhóm dân số này.

Các thử nghiệm lâm sàng cho thấy dữ liệu an toàn ở trẻ em và thanh thiếu niên tương tự so với người trưởng thành, ngoại trừ sự giảm có ý nghĩa thống kê nồng độ LH ở thiếu niên nữ dùng lovastatin. Lovastatin không ảnh hưởng đáng kể lên sự phát triển và trưởng thành sinh dục ở thiếu niên nam và chu kỳ kinh nguyệt ở thiếu niên nữ.

#### **Hướng dẫn cách xử trí ADR**

Các thay đổi nồng độ enzyme gan trong huyết thanh thường xảy ra ở những tháng đầu điều trị bằng statin. Người bệnh nào có nồng độ transaminase huyết thanh cao phải theo dõi xét nghiệm chức năng gan lần thứ hai để xác nhận kết quả và theo dõi điều trị cho tới khi các bất thường trở về bình thường. Nếu nồng độ transaminase huyết thanh AST hoặc ALT (GOT hoặc GPT) dai dẳng lên quá 3 lần giới hạn trên của bình thường thì phải ngừng điều trị bằng statin.

Phải khuyên người bệnh dùng statin báo cáo ngay bất kỳ biểu hiện nào như đau cơ không rõ lý do, nhạy cảm đau và yếu cơ, đặc biệt nếu kèm theo khó chịu hoặc sốt. Phải ngừng liệu pháp statin nếu nồng độ CPK tăng rõ rệt, cao hơn 10 lần giới hạn trên của bình thường và nếu chẩn đoán hoặc nghi ngờ là bệnh cơ.

**Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.**

#### **QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ**

Chưa có khuyến cáo điều trị quá liều lovastatin. Trong trường hợp quá liều, thực hiện các biện pháp điều trị cơ bản và theo dõi chức năng gan. Chưa rõ liệu lovastatin và các chất chuyển hóa có thể được thải ra ngoài qua thận phân.

Năm người tình nguyện khỏe mạnh đã dùng liều duy nhất lên đến 200 mg lovastatin và không quan sát thấy tác dụng không mong muốn có ý nghĩa lâm sàng nào. Đã có một số trường hợp vô ý dùng quá liều lovastatin nhưng không gặp các tác dụng không mong muốn đặc biệt và đều hồi phục hoàn toàn. Liều tối đa đường uống là 5 - 6 g.

#### **ĐƯỢC LỰC HỌC**

**Nhóm dược lý:** Nhóm ức chế HMG-CoA reductase.

**Mã ATC:** C10A A02.

#### **Cơ chế tác động**

Lovastatin là dạng lactone không hoạt động của hydroxy acid mở tương ứng, là chất có khả năng ức chế tổng hợp cholesterol nội sinh và làm giảm nồng độ cholesterol huyết tương.

Sau khi được hấp thu vào ống tiêu hóa, lovastatin được thủy phân nhanh chóng thành hydroxy acid dạng mở và ức chế cạnh tranh với enzyme 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase, enzyme này đóng vai trò làm chất xúc tác cho phản ứng chuyển HMG-CoA thành mevalonate. Vì vậy, lovastatin làm giảm nồng độ cholesterol toàn phần, LDL-C và VLDL-C (*Very Low-Density Lipoprotein Cholesterol*) trong huyết tương. Ngoài ra, lovastatin làm tăng vừa phải nồng độ HDL-C và giảm nồng độ triglyceride huyết tương.

Vì chuyển đổi HMG-CoA thành mevalonate ở đầu chuỗi sinh tổng hợp cholesterol, lovastatin không làm tích tụ các steroid gây độc. Ngoài ra, HMG-CoA được chuyển đổi nhanh chóng thành acetyl-CoA, chất tham gia vào nhiều quá trình sinh tổng hợp của cơ thể.

Dùng lovastatin để điều trị các trường hợp tăng cholesterol huyết nguyên phát mà chế độ ăn kiêng không đủ đáp ứng, dùng lovastatin ở bệnh nhân tăng cholesterol gia đình dị hợp tử, tăng cholesterol không có tính chất gia đình và bệnh nhân có tăng lipid huyết hỗn hợp để giảm cholesterol toàn phần và LDL-C. Đáp ứng được quan sát trong vòng 2 tuần và đáp ứng tối đa trong 4 - 6 tuần điều trị. Hiệu quả vẫn được duy trì khi tiếp tục điều trị. Sau khi ngưng điều trị bằng lovastatin, cholesterol toàn phần trở về mức trước khi điều trị. Lovastatin có hiệu quả khi dùng riêng lẻ hoặc trong phối hợp với nhựa gắn acid mật.

Lovastatin đã được dùng trong điều trị tăng cholesterol huyết nguyên phát ở bệnh nhân đái tháo đường vị thành niên không biến chứng và kiểm soát tốt (tuýp 1) hoặc đái tháo đường ở người trưởng thành (tuýp 2). Mức giảm lipid huyết tương tự như ở bệnh nhân không mắc đái tháo đường và không ảnh hưởng tiêu cực đến chuyển hóa glucose.

#### **ĐƯỢC ĐỘNG HỌC**

Lovastatin là dẫn xuất lactone, được thủy phân nhanh chóng trong cơ thể thành beta hydroxy acid tương ứng. Lovastatin là chất ức chế hiệu quả của HMG-CoA reductase.

#### **Hấp thu**

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy lovastatin dùng đường uống phần lớn được vận chuyển đến gan, nồng

độ lovastatin ở gan cao hơn đáng kể các mô khác. Các nghiên cứu trên chó cho thấy sinh khả dụng của thuốc được hấp thu vào tuần hoàn chung bị giới hạn vì chuyển hóa lần đầu qua gan, sau đó các chất chuyển hóa được thải trừ qua mật. Trong một nghiên cứu đơn liều trên 4 bệnh nhân có tăng cholesterol huyết, sau khi uống lovastatin, ước tính có ít hơn 5% lovastatin ở dạng còn hoạt tính trong tuần hoàn chung.

Trong các nghiên cứu, chất ức chế HMG-CoA reductase dạng có hoạt tính và toàn phần đều đạt được nồng độ tối đa trong huyết tương trong vòng 2 – 4 giờ. Nồng độ các chất ức chế trong huyết tương là tuyến tính và phụ thuộc liều lên tới 120 mg lovastatin.

Khi dùng 1 lần hàng ngày, nồng độ trong huyết tương ở trạng thái ổn định của tổng các chất ức chế HMG-CoA reductase đạt được ở cuối ngày thứ 2 đến đầu ngày thứ 3 tính từ khi bắt đầu điều trị. Nồng độ toàn phần này cao hơn khoảng 1,5 lần so với sau khi dùng một liều duy nhất. Dùng lovastatin trên người tình nguyện khi đói cho thấy nồng độ dạng có hoạt tính và nồng độ toàn phần bằng 2/3 so với dùng sau bữa ăn tiêu chuẩn.

#### Phân bố

Cả lovastatin và chất chuyển hóa beta hydroxy acid đều gắn với protein huyết tương trên 95%. Các thử nghiệm trên động vật cho thấy lovastatin có thể qua hàng rào máu não và nhau thai.

#### Chuyển hóa

Chất chuyển hóa có hoạt tính chủ yếu của lovastatin trong huyết tương người bao gồm dạng beta hydroxy acid của lovastatin, dẫn xuất 6'-hydroxy, 6'-hydroxymethyl và 6'-exomethylene.

#### Thải trừ

Sau khi uống một liều lovastatin, 10% lượng thuốc được bài tiết qua nước tiểu và 83% qua phân. Lượng thuốc được thải trừ qua phân bao gồm thuốc đã được hấp thu từ ruột và bài tiết qua mật cũng như phần thuốc không được hấp thu.

Trong một nghiên cứu trên bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinine 10 – 30 ml/phút), sau khi dùng liều duy nhất lovastatin, nồng độ các chất ức chế trong huyết tương cao hơn 2/3 so với người khỏe mạnh.

#### QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vỉ x 10 viên.

#### ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Nơi khô, nhiệt độ không quá 30 °C. Tránh ánh sáng.

#### HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

#### TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

USP.

#### CƠ SỞ SẢN XUẤT



TRÁCH NHIỆM TRÊN VƯỜN

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM SAVI

(*SaviPharm J.S.C*)

Lô Z01-02-03a, Khu công nghiệp trong Khu chế xuất Tân Thuận, Phường Tân Thuận Đông, Quận 7, Thành phố Hồ Chí Minh.

Điện thoại: (028) 37700142-143-144

Fax: (028) 37700145

Tp Hồ Chí Minh, ngày 16 tháng 10 năm 2023

K.T. Tổng Giám Đốc  
Phó Tổng Giám Đốc (CL-KHCN)



Đ.S. Lê Thanh Bình