

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx

- Tên thuốc: FLUVASTATIN CAP DWP 20mg**
- Các dấu hiệu cần lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc**
"Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc"
"Đề xa tâm tay trẻ em"
"Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng"
- Thành phần công thức thuốc:** Mỗi viên nang cứng chứa:
Thành phần được chứa: Fluvastatin natri tương ứng với fluvastatin 20mg
Thành phần tá dược: Natri bicarbonat, Microcrystallin cellulose, Magnesi stearat, Vô nang cứng.
- Dạng bào chế:** Viên nang cứng.
- Mô tả:** Viên nang cứng số 2, màu đỏ – vàng, nang láng lặn, bột thuốc bên trong màu trắng đến vàng nhạt.
- Chỉ định:**

Rối loạn lipid máu

Phòng ngừa thứ phát các biến cố tim mạch chính ở người lớn bị bệnh mạch vành sau can thiệp mạch vành qua da khi không đáp ứng đầy đủ với chế độ ăn uống và các phương pháp điều trị không dùng thuốc khác (ví dụ: tập thể dục, giảm cân).

Phòng ngừa các biến cố thứ phát trong bệnh mạch vành

Phòng ngừa thứ phát các biến cố tim mạch chính ở người lớn bị bệnh mạch vành sau can thiệp mạch vành qua da

Cách dùng, liều dùng

Cách dùng: Thuốc dùng đường uống.

Liều dùng:

Người lớn

Rối loạn lipid máu

Trước khi bắt đầu điều trị với fluvastatin, bệnh nhân nên có một chế độ ăn giảm cholesterol chuẩn, và tiếp tục chế độ ăn này trong quá trình điều trị.

Liều khởi đầu và duy trì tùy thuộc vào mức LDL-C ban đầu và mục tiêu điều trị.

Liều dùng khuyến cáo là 20 đến 80 mg/ngày. Đối với bệnh nhân yếu cầu với mục tiêu mức giảm LDL-C so với ban đầu < 25%, liều khởi đầu 20 mg có thể được sử dụng vào buổi tối. Đối với bệnh nhân yếu cầu với mục tiêu mức giảm LDL-C so với ban đầu ≥ 25%, liều khởi đầu khuyến cáo là 40 mg vào buổi tối. Liều có thể tăng lên đến 80 mg mỗi ngày, dùng một liều duy nhất (một viên nén giải phóng kéo dài 80 mg fluvastatin) vào bất kỳ thời điểm nào trong ngày hoặc một viên 40 mg hai lần mỗi ngày (một viên vào buổi sáng và một viên vào buổi tối).

Với mỗi mức liều, hiệu quả hạ lipid máu tối đa đạt được trong vòng 4 tuần. Nên chỉnh liều sau 4 tuần hoặc trên 4 tuần.

Phòng ngừa thứ phát trong bệnh mạch vành

Ở những bệnh nhân bệnh mạch vành sau khi can thiệp mạch vành qua da, liều hàng ngày thích hợp là 80 mg. Fluvastatin hiệu quả trong đơn trị liệu. Khi sử dụng fluvastatin kết hợp với cholestyramin hoặc các thuốc resin khác, fluvastatin nên được dùng ít nhất 4 giờ sau khi dùng các thuốc này để tránh sự tương tác đáng kể do có thể gắn với các resin. Trong trường hợp cần thiết dùng đồng thời với fibrat hoặc niacin, nên cân nhắc cần thận lợi ích và nguy cơ.

Trẻ em

Trẻ em và thanh thiếu niên bị tăng cholesterol máu di hợp tử có tính chất gia đình

Trước khi bắt đầu điều trị với fluvastatin cho trẻ em và thanh thiếu niên từ 9 tuổi trở lên bị tăng cholesterol máu di hợp tử có tính chất gia đình, bệnh nhân nên có một chế độ ăn giảm cholesterol chuẩn, và tiếp tục chế độ ăn này trong quá trình điều trị.

Liều khởi đầu khuyến cáo là 20 mg. Nên chỉnh liều trong khoảng thời gian 6 tuần. Liều lượng phụ thuộc vào mức LDL-C ban đầu và mục tiêu điều trị cần thực hiện. Liều tối đa hàng ngày là 80 mg (40 mg hai lần mỗi ngày hoặc là một viên thuốc giải phóng kéo dài 80 mg mỗi ngày).

Việc sử dụng fluvastatin kết hợp với acid nicotinic, cholestyramin, hoặc fibrat ở trẻ em và thanh thiếu niên chưa được nghiên cứu.

Fluvastatin chỉ được nghiên cứu ở trẻ em từ 9 tuổi trở lên tăng cholesterol máu di hợp tử có tính chất gia đình.

Suy thận

Fluvastatin được thải trừ qua gan, dưới 6% liều được thải trừ qua nước tiểu. Dược động học của fluvastatin không thay đổi ở bệnh nhân suy thận mức độ nhẹ đến nặng.

Do đó, không cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân suy thận. Tuy nhiên, do kinh nghiệm hạn chế với liều > 40mg/ngày trong trường hợp suy thận nặng (CrCl < 0,5 ml/giây hoặc < 30 ml/phút), cần thận trọng khi dùng thuốc trong trường hợp này.

Suy gan

Fluvastatin chống chỉ định ở những bệnh nhân có bệnh gan hoạt động, hoặc transaminase huyết thanh tăng cao không rõ nguyên nhân.

Người cao tuổi

Không cần chỉnh liều cho người cao tuổi.

Tăng nguy cơ tổn thương cơ khi sử dụng statin đồng thời với các thuốc sau:

- Gemfibrozil
- Các thuốc hạ cholesterol máu nhóm fibrat khác
- Niacin liều cao (> 1 g/ngày)
- Colchicin.

7. Chống chỉ định

Quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Bệnh nhân có bệnh gan hoạt động, hoặc transaminase huyết thanh tăng cao không rõ nguyên nhân.

Phụ nữ có thai và cho con bú.

Tăng nguy cơ tổn thương cơ khi sử dụng statin đồng thời với các thuốc sau:

- Gemfibrozil
- Các thuốc hạ cholesterol máu nhóm fibrat khác
- Niacin liều cao (> 1 g/ngày)
- Colchicin

8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Tăng nguy cơ tổn thương cơ khi sử dụng statin đồng thời với các thuốc sau:

- Gemfibrozil
- Các thuốc hạ cholesterol máu nhóm fibrat khác
- Niacin liều cao (> 1 g/ngày)
- Colchicin

Chức năng gan

Khuyến cáo làm xét nghiệm enzym gan trước khi bắt đầu điều trị bằng statin và trong trường hợp chỉ định làm sàng yếu cầu xét nghiệm sau đó.

Trong các trường hợp hậu mại, khi các ca suy gan gây tử vong và không gây tử vong đã được báo cáo với một số statin bao gồm fluvastatin. Mặc dù mối quan hệ nhân quả với điều trị fluvastatin chưa được xác định, bệnh nhân nên được báo cáo bất kỳ dấu hiệu và triệu chứng tiềm tàng của suy gan (ví dụ: buồn nôn, nôn, chán ăn, vàng da, chức năng não bị suy yếu, dễ bầm tím hoặc chảy máu) và xem xét ngưng điều trị.

Cũng như các thuốc hạ lipid khác, nên kiểm tra chức năng gan trước khi bắt đầu điều trị và sau 12 tuần kể từ khi bắt đầu điều trị hoặc tăng liều và kiểm tra lại định kỳ ở tất cả các bệnh nhân. Nếu tăng AST hoặc ALT vượt quá 3 lần giới hạn trên của mức bình thường và dai dẳng, nên ngưng điều trị. Trong những trường hợp rất hiếm gặp, có thể thấy viêm gan liên quan đến thuốc được giải quyết sau khi ngưng điều trị.

Cần thận trọng khi dùng fluvastatin cho bệnh nhân có tiền sử bệnh gan hoặc uống rượu nhiều.

Cơ xương

Bệnh cơ hiếm khi được báo cáo với fluvastatin. Viêm cơ và tiêu cơ vân đã được báo cáo rất hiếm gặp. Ở những bệnh nhân đau cơ hoặc yếu cơ không rõ nguyên nhân, và/hoặc tăng creatin kinase (CK), bệnh cơ, viêm cơ hoặc tiêu cơ vân, cần phải được xem xét. Do đó khuyến bệnh nhân báo cáo ngay khi đau cơ hoặc yếu cơ không rõ nguyên nhân, đặc biệt là nếu kèm theo tình trạng mệt mỏi hoặc sốt.

Đã có những báo cáo rất hiếm gặp về bệnh cơ hoại tử do trung gian miễn dịch (IMNM) trong hoặc sau khi điều trị bằng một số statin. IMNM được đặc trưng làm sàng bởi yếu cơ dai dẳng và tăng creatin kinase huyết thanh, mà vẫn tồn tại khi ngưng điều trị statin.

Tương tác với acid fusicidic

Fluvastatin không được dùng chung với thuốc chứa acid fusicidic toàn thân hoặc trong vòng 7 ngày sau khi ngưng điều trị acid fusicidic. Ở những bệnh nhân cần thiết phải sử dụng acid fusicidic toàn thân, nên ngưng điều trị statin trong suốt thời gian điều trị bằng acid fusicidic. Đã có báo cáo về tiêu cơ vân (trong đó một số trường hợp tử vong) ở bệnh nhân dùng acid

fusicidic và statin đồng thời. Bệnh nhân nên được tư vấn để tìm đến chăm sóc y tế ngay lập tức nếu họ gặp bất kỳ triệu chứng nào về yếu cơ, đau cơ.

Liệu pháp statin có thể được sử dụng sau 7 ngày kể từ liều cuối cùng của acid fusicidic.

Trong những trường hợp đặc biệt, khi cần dùng acid fusicidic toàn thân, ví dụ, để điều trị nhiễm trùng nặng, cần phải xem xét đồng thời dùng fluvastatin và acid fusicidic trong trường hợp cụ thể và dưới sự giám sát chặt chẽ của y tế.

Đo creatin kinase

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, fibrat giải, 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. Hiện không có bằng chứng yêu cầu giám sát thường xuyên tổng CK máu hoặc enzym cơ khác ở bệnh nhân không có triệu chứng do statin. Nếu cần đo CK, không nên đo sau khi tập thể dục nhiều hoặc khi có bất kỳ nguyên nhân khác làm tăng CK vì điều này sẽ gây khó khăn khi diễn giải kết quả.

Trước khi điều trị

Cũng như các statin khác, nên kể đơn fluvastatin thận trọng ở những bệnh nhân có yếu tố nguy cơ của tiêu cơ vân và biến chứng của nó. Nên đo nồng độ creatin kinase trước khi bắt đầu điều trị fluvastatin trong các trường hợp sau:

- Suy thận
- Suy giáp
- Tiền sử bệnh nhân hoặc gia đình có rối loạn cơ di truyền
- Tiền sử độc tính cơ với statin hoặc fibrat
- Lam dụng rượu
- Nhiễm khuẩn huyết
- Huyết áp thấp
- Tập luyện cơ quá mức
- Ca phẫu thuật lớn

- Rối loạn chuyển hóa, rối loạn nội tiết hoặc điện giải nặng

- Ở người cao tuổi (tuổi > 70 tuổi), cần phải xem xét sự cần thiết của việc đo CK, tùy vào sự có mặt các yếu tố ảnh hưởng khác đến tiêu cơ vân

Trong các trường hợp này, cần nhắc nguy cơ lợi ích khi điều trị và khuyến cáo theo dõi lâm sàng. Nếu nồng độ CK tăng đáng kể tại thời điểm ban đầu (> 5 x ULN (giới hạn trên mức bình thường)), thì phải đo lại trong vòng 5 đến 7 ngày sau đó để xác nhận kết quả. Nếu nồng độ CK vẫn tăng đáng kể (> 5 x ULN) thì không nên bắt đầu điều trị.

Trong khi điều trị

Nếu các triệu chứng cơ như đau cơ, yếu cơ hoặc chuột rít xảy ra ở bệnh nhân dùng fluvastatin, nên đo nồng độ CK. Nếu ngưng điều trị nếu mức CK tăng lên đáng kể (> 5 x ULN).

Nếu các triệu chứng cơ nghiêm trọng và gây khó chịu hàng ngày, ngay cả khi mức CK tăng ≤ 5 x ULN, thì xem xét ngưng điều trị.

Nếu các triệu chứng được giải quyết và mức CK trở lại bình thường, sau đó có thể xem xét sử dụng lại fluvastatin hoặc statin khác ở liều thấp nhất và cân theo dõi chặt chẽ.

Nguy cơ bệnh cơ đã được báo cáo là tăng ở những bệnh nhân dùng đồng thời các thuốc ức chế miễn dịch (trong đó có ciclosporin), fibrat, acid nicotinic hoặc erythromycin cùng với các chất ức chế HMG-CoA reductase khác. Các trường hợp bệnh cơ đã được báo cáo hậu mại khi dùng đồng thời fluvastatin với ciclosporin và fluvastatin với colchicin.

Bệnh phổi

Các trường hợp hiếm gặp của bệnh phổi kể đã được báo cáo với một số statin, đặc biệt là điều trị dài hạn. Các triệu chứng điển hình có thể là khó thở, ho khan và suy giảm sức khỏe (mệt mỏi, sụt cân và sốt). Nếu nghi ngờ bệnh nhân đã phát triển bệnh phổi kẽ, nên ngưng điều trị bằng statin.

Bất thụ đường

Một số bằng chứng cho thấy rằng statin là nhóm thuốc làm tăng lượng đường trong máu và ở một số bệnh nhân, có nguy cơ cao mắc bệnh tiểu đường, có thể tăng đường huyết cần chăm sóc như bệnh tiểu đường. Tuy nhiên, nguy cơ này không vượt trội so với sự giảm nguy cơ mạch máu khi dùng statin và do đó không phải là một lý do để ngưng điều trị statin. Bệnh nhân có nguy cơ bệnh tiểu đường (glucose máu khi đói từ 5,6 đến 6,9 mmol/L, BMI > 30kg/m², triglycerid tăng, tăng huyết áp) cần được theo dõi cả về lâm sàng và hóa sinh theo hướng dẫn điều trị quốc gia.

Trẻ em

Trẻ em và thanh thiếu niên bị bệnh tăng cholesterol máu di hợp tử có tính chất gia đình

Ở những bệnh nhân dưới 18 tuổi, hiệu quả và an toàn chưa được nghiên cứu trong thời gian điều trị dài hạn hai năm. Không có dữ liệu ảnh hưởng đến sự trưởng thành về thể chất, trí tuệ và sinh sản trong thời gian điều trị kéo dài. Hiệu quả điều trị fluvastatin lâu dài ở trẻ em để giảm tần suất bệnh và từ vựng ở đối tượng này chưa được xác định.

Fluvastatin chỉ được dùng ở trẻ em từ 9 tuổi trở lên với bệnh tăng cholesterol máu di hợp tử có tính chất gia đình. Với trẻ em chưa đến tuổi đầy đủ, do kinh nghiệm rất hạn chế trong nhóm này, những nguy cơ và lợi ích tiềm tàng cần được đánh giá cẩn thận trước khi bắt đầu điều trị.

Tăng cholesterol máu đồng hợp tử có tính chất gia đình

Không có dữ liệu cho việc sử dụng fluvastatin ở những bệnh nhân có tình trạng rất hiếm gặp tăng cholesterol máu đồng hợp tử có tính chất gia đình

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

* Thời kỳ mang thai

Không có dữ liệu về việc sử dụng fluvastatin trong khi mang thai.

Do chất ức chế HMG-CoA reductase làm giảm tổng hợp cholesterol và có thể bao gồm cả các chất sinh học khác có nguồn gốc từ cholesterol, chúng có thể gây hại cho thai nhi khi dùng cho phụ nữ mang thai. Do đó, chống chỉ định dùng fluvastatin với phụ nữ có thai.

* Thời kỳ cho con bú:

Dựa trên dữ liệu tiền lâm sàng, fluvastatin dự định được bài tiết vào sữa mẹ. Không có dữ liệu tin về hiệu quả của fluvastatin ở trẻ sơ sinh. Fluvastatin chống chỉ định ở phụ nữ cho con bú.

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

Thuốc không ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

11. Tương tác, tương kỵ của thuốc

* Tương tác của thuốc

Tương tác thuốc nhóm statin: Tăng nguy cơ tổn thương cơ khi sử dụng statin đồng thời với các thuốc sau:

- Gemfibrozil
- Các thuốc hạ cholesterol máu nhóm fibrat khác
- Niacin liều cao (> 1 g/ngày)
- Colchicin

Fibrat và niacin

Dùng đồng thời fluvastatin với bezafibrat, gemfibrozil, ciprofibrat hoặc niacin (acid nicotinic) không ảnh hưởng lâm sàng liên quan đến sinh khả dụng của fluvastatin hoặc các thuốc hạ lipid khác. Do tăng nguy cơ bệnh cơ và/hoặc tiêu cơ vân đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân dùng đồng thời ức chế HMG-CoA reductase cùng với các thuốc này, khi dùng đồng thời lợi ích và nguy cơ nên được cân nhắc cẩn thận và cần thận trọng khi sử dụng đồng thời.

Colchicin

Độc tính trên cơ, bao gồm đau cơ, yếu cơ và tiêu cơ vân, đã được báo cáo trong trường hợp riêng biệt dùng đồng thời với colchicin. Lợi ích và nguy cơ điều trị đồng thời nên được cân nhắc cẩn thận và cần thận trọng khi sử dụng đồng thời.

Ciclosporin

Các nghiên cứu ở bệnh nhân ghép thận cho thấy sinh khả dụng của fluvastatin (lên đến 40 mg/ngày) tăng không

có ý nghĩa lâm sàng ở bệnh nhân dùng các thuốc ổn định của ciclosporin. Kết quả từ một nghiên cứu khác, dùng viên 80mg giải phóng kéo dài cho bệnh nhân ghép thận đang dùng thuốc ổn định của ciclosporin, cho thấy phơi nhiễm fluvastatin (AUC) và nồng độ tối đa (C_{max}) tăng gấp 2 lần so với dữ liệu của đối tượng khỏe mạnh. Mặc dù sự gia tăng nồng độ fluvastatin không có ý nghĩa lâm sàng, nhưng cần thận trọng khi sử dụng đồng thời. Khi dùng đồng thời với ciclosporin, nên sử dụng fluvastatin với liều ban đầu và liều duy trì thấp nhất có hiệu quả. Fluvastatin (40 mg và 80 mg) không ảnh hưởng đến sinh khả dụng của ciclosporin khi dùng đồng thời.

Warfarin và các dẫn xuất coumarin khác
 Ở những người tình nguyện khỏe mạnh, việc sử dụng fluvastatin và warfarin (liều duy nhất) không ảnh hưởng bất lợi đến nồng độ warfarin và thời gian prothrombin so với dùng đơn độc warfarin.

Tuy nhiên, tỷ lệ bị chảy máu và/hoặc thời gian prothrombin tăng đã được báo cáo rất hiếm gặp ở những bệnh nhân dùng đồng thời fluvastatin với warfarin hoặc các dẫn xuất coumarin khác. Khuyến cáo theo dõi thời gian prothrombin khi bắt đầu, thay đổi liều và ngưng điều trị fluvastatin khi dùng đồng thời warfarin hoặc các dẫn xuất coumarin khác.

Rifampicin
 Sử dụng fluvastatin trên những người tình nguyện khỏe mạnh đã được điều trị bằng rifampicin (rifampin) trước đó làm giảm sinh khả dụng của fluvastatin khoảng 50%. Mặc dù hiện nay không có bằng chứng lâm sàng về ảnh hưởng hạ lipid máu fluvastatin trên bệnh nhân điều trị rifampicin dài hạn (ví dụ như điều trị lao), nhưng cần chỉnh liều fluvastatin phù hợp để đảm bảo mức hạ lipid máu.

Thuốc điều trị đái tháo đường đường uống
 Đối với bệnh nhân dùng sulfonilure đường uống (glibenclamid (glyburid), tolbutamid) để điều trị đái tháo đường không phụ thuộc insulin (NIDDM), việc bổ sung fluvastatin không làm thay đổi có ý nghĩa lâm sàng trong kiểm soát đường huyết.

Ở những bệnh nhân NIDDM được điều trị bằng glibenclamid ($n = 32$), dùng fluvastatin (40 mg x 2 lần/ngày trong 14 ngày) làm tăng C_{max} trung bình, AUC và $t_{1/2}$ của glibenclamid tương ứng khoảng 50%, 69% và 121%. Glibenclamid (5 đến 20 mg mỗi ngày) tăng C_{max} trung bình và AUC của fluvastatin lần lượt là 44% và 51%. Trong nghiên cứu này, không có sự thay đổi nào về mức glucose, insulin và C-peptid. Tuy nhiên, bệnh nhân điều trị đồng thời glibenclamid (glyburid) với fluvastatin cần tiếp tục theo dõi phù hợp khi liều fluvastatin tăng lên 80 mg mỗi ngày.

Thuốc gán acid mật
 Nên sử dụng fluvastatin ít nhất 4 giờ sau khi dùng resin (ví dụ cholestyramin) để tránh tương tác đáng kể do thuốc gán ứ resin.

Fluconazol
 Sử dụng fluvastatin cho những người tình nguyện khỏe mạnh được điều trị bằng fluconazol (chất ức chế CYP 2C9) trước đó, làm tăng phơi nhiễm và nồng độ đỉnh của fluvastatin khoảng 84% và 44%.

Mặc dù không có bằng chứng lâm sàng về an toàn của fluvastatin bị thay đổi ở những bệnh nhân điều trị bằng fluconazol trong vòng 4 ngày gần đây, nên thận trọng khi dùng fluvastatin đồng thời với fluconazol.

Chất dẫn kháng thể histamine H₂ và thuốc ức chế bơm proton
 Dùng đồng thời fluvastatin với cimetidin, ranitidin, hoặc omeprazol làm tăng sinh khả dụng của fluvastatin, tuy nhiên không liên quan đến lâm sàng.

Phenytol
 Thay đổi chứng trên được đồng học phenytol khi dùng đồng thời với fluvastatin là tương đối nhỏ và không có ý nghĩa lâm sàng. Do đó, chỉ cần theo dõi thường xuyên nồng độ phenytol huyết tương khi dùng đồng thời với fluvastatin.

Thuốc tim mạch
 Tương tác được đồng học không có ý nghĩa lâm sàng khi fluvastatin được dùng đồng thời với propranolol, digoxin, losartan, diltiazem hoặc amlodipin. Dựa trên dữ liệu được đồng học, không cần phải theo dõi hoặc điều chỉnh liều lượng các thuốc tim mạch khi dùng đồng thời với fluvastatin.

Itraconazol và erythromycin
 Dùng đồng thời fluvastatin với các thuốc ức chế cytochrom P450 (CYP) 3A4 mạnh như itraconazol và erythromycin, có tác dụng rất tối thiểu đến sinh khả dụng của fluvastatin. Do sự liên quan của enzyme này là rất ít trong quá trình chuyển hóa fluvastatin, nên các thuốc ức chế CYP3A4 khác (ví dụ ketonazol, ciclosporin) có thể không ảnh hưởng đến sinh khả dụng của fluvastatin.

Acid fusicidic
 Nguy cơ của bệnh cơ bao gồm tiêu cơ vân có thể được tăng lên khi dùng đồng thời acid fusicidic toàn thân với statin. Cơ chế của sự tương tác này (cho dù là được thực học hay được đồng học, hay cả hai) vẫn chưa được biết. Đã có báo cáo về tiêu cơ vân (bao gồm một số trường hợp tử vong) ở bệnh nhân dùng đồng thời acid fusicidic và fluvastatin.

Nếu điều trị bằng acid fusicidic toàn thân là cần thiết, nên ngưng điều trị fluvastatin trong suốt thời gian điều trị bằng acid fusicidic.

Nước ép bưởi chùm
 Do tương tác của fluvastatin với các chất CYP3A4 khác là hạn chế, nên fluvastatin dự kiến sẽ không tương tác với nước ép bưởi chùm.

*** 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.

12. Tác dụng không mong muốn của thuốc
 Tác dụng không mong muốn của thuốc nhóm statin:

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

Các phản ứng bất lợi của thuốc thường gặp nhất là các triệu chứng tiêu hóa nhẹ, mất ngủ và đau đầu. Phản ứng bất lợi của thuốc (bảng 1) được liệt kê theo hệ cơ quan MedDRA. Trong từng hệ cơ quan, các phản ứng bất lợi của thuốc được xếp theo tần suất giảm dần. Trong mỗi nhóm tần suất, phản ứng bất lợi của thuốc được trình bày theo thứ tự giảm mức độ nghiêm trọng. Ngoài ra, các mức tần suất sau được cung cấp cho mỗi phản ứng có hại của thuốc: rất phổ biến ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$ đến $<1/10$); ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $<1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10000$ đến $<1/1000$); rất hiếm gặp ($<1/10000$); không biết (không thể ước tính được từ dữ liệu có sẵn).

Bảng 1: Phản ứng bất lợi của thuốc

Hệ cơ quan	Tần số	Phản ứng bất lợi
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Rất hiếm gặp	Giảm tiểu cầu
Rối loạn hệ miễn dịch	Hiếm gặp	Phản ứng quá mẫn (phát ban, mề đay)
	Rất hiếm gặp	Phản ứng phản vệ
Rối loạn tâm thần	Thường gặp	Mất ngủ
Rối loạn hệ thần kinh	Thường gặp	Đau đầu
	Rất hiếm gặp	Đị cảm, khó chịu, giảm cảm giác cứng được biết liên quan đến rối loạn tăng lipid máu tiềm tàng
Rối loạn mạch máu	Rất hiếm gặp	Viêm mạch
	Rất hiếm gặp	Buồn nôn, đau bụng, khó tiêu
Rối loạn tiêu hóa	Rất hiếm gặp	Viêm tụy
	Không biết	Bệnh tiêu chảy
Rối loạn gan mật	Rất hiếm gặp	Viêm gan
	Rất hiếm gặp	Phù mạch, phù mắt và các phản ứng da khác (như eczema, viêm da, rộp da)
Rối loạn cơ, xương và mô liên kết	Hiếm gặp	Đau cơ, yếu cơ
	Rất hiếm gặp	Tiêu cơ vân, triệu chứng giống lupus, viêm cơ
Sinh sản	Không biết	Bệnh cơ hoại tử qua trung gian miễn dịch
	Không biết*	Rối loạn cương dương
Xét nghiệm	Thường gặp	Creatin phosphokinase máu, transaminase máu tăng lên

* Dựa trên kinh nghiệm hậu mại với fluvastatin thông qua các báo cáo tự phát và qua tài liệu. Bởi vì các phản ứng bất lợi

được báo cáo tự nguyện từ các đối tượng và không có phạm vi cụ thể, nên không thể ước tính tần suất do đó được phân loại là không biết.

- Các biến cố bất lợi sau đây đã được báo cáo với một số statin:
 - Rối loạn giấc ngủ, bao gồm mất ngủ và ác mộng
 - Mất trí nhớ
 - Rối loạn chức năng sinh sản
 - Phiền muộn

- Các trường hợp đặc biệt của bệnh phổi tắc, đặc biệt là điều trị dài hạn.
 - Đái tháo đường: Tần suất sẽ phụ thuộc vào sự có mặt của các yếu tố nguy cơ (đường huyết đói $\geq 5,6$ mmol/L, BMI ≥ 30 kg/m², tăng triglycerid, tiền sử tăng huyết áp).
 - Viêm gan, có thể gặp biến chứng đứt gan.

Trẻ em và thanh thiếu niên tăng cholesterol máu di hợp từ có tính chất gia đình
 Dữ liệu an toàn của fluvastatin ở trẻ em và thanh thiếu niên bị tăng cholesterol máu di hợp từ có tính chất gia đình được đánh giá trên 114 bệnh nhân từ 11 đến 17 tuổi trong hai thử nghiệm lâm sàng không lâm sàng, không có chứng ở người lớn. Trong cả hai thử nghiệm lâm sàng, không có ảnh hưởng được quan sát thấy trên sự tăng trưởng và sinh sản.

Xét nghiệm
 Bất thường sinh hóa chức năng gan liên quan tới các thuốc ức chế HMG-CoA reductase và các thuốc hạ lipid khác. Dựa trên phân tích gộp các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng xác định nồng độ AST hoặc ALT cao hơn 3 lần giới hạn trên bình thường xảy ra ở 0,2% ở nhóm bệnh nhân dùng fluvastatin 20 mg/ngày, 1,5% đến 1,8% ở nhóm bệnh nhân dùng fluvastatin 40 mg/ngày, 1,9% ở nhóm bệnh nhân dùng viên nén fluvastatin giải phóng kéo dài 80 mg/ngày và trong 2,7% đến 4,9% ở nhóm bệnh nhân dùng fluvastatin 40 mg x 2 lần/ngày. Phản ứng bệnh nhân phát hiện sinh hóa bất thường này không có triệu chứng. Nồng độ CK tăng trên 5 lần giới hạn trên của mức bình thường xuất hiện ở tỉ lệ nhỏ bệnh nhân (0,3-1,0%).

13. Quá liều và cách xử trí
- Quá liều: Cho đến nay, kinh nghiệm về quá liều còn hạn chế ở fluvastatin.

- Cách xử trí:
 Chưa có biện pháp điều trị đặc hiệu cho quá liều fluvastatin. Khi xảy ra quá liều, bệnh nhân nên được điều trị triệu chứng và biểu hiện hỗ trợ khi được yêu cầu. Xét nghiệm chức năng gan và theo dõi mức CK huyết thanh là cần thiết.

14. Đặc tính dược lực học:
 Nhóm dược lý: Thuốc ức chế HMG-CoA reductase.
 Mã ATC: C10AA04

Fluvastatin, thuốc hạ cholesterol máu tổng hợp, là chất ức chế cạnh tranh của HMG-CoA reductase, chịu trách nhiệm chuyển đổi HMG-CoA thành mevalonat, tiền chất của sterol, bao gồm cholesterol. Fluvastatin có tác dụng chính trong gan và có 2 dạng đồng phân erythro, trong đó có 1 đồng phân có tác dụng thực lý chính. Sự ức chế sinh tổng hợp cholesterol làm giảm cholesterol trong tế bào gan, cholesterol kích thích sự tổng hợp các thụ thể LDL và làm tăng sự hấp thụ LDL. Kết quả của cơ chế này là làm giảm nồng độ cholesterol trong huyết tương. Fluvastatin làm giảm tổng hợp cholesterol toàn phần, LDL-C, Apo B và triglycerid, và làm tăng HDL-C ở những bệnh nhân bị tăng cholesterol máu và rối loạn lipid máu hỗn hợp.

Trẻ em
Trẻ em và thanh thiếu niên tăng cholesterol di hợp từ có tính chất gia đình
 An toàn và hiệu quả của fluvastatin ở trẻ em và trẻ vị thành niên từ 9-16 tuổi với tăng cholesterol di hợp từ có tính chất gia đình đã được đánh giá trong 2 thử nghiệm lâm sàng không đối chứng với thời gian 2 năm. 114 bệnh nhân (66 bé trai và 48 bé gái) được điều trị bằng fluvastatin dùng fluvastatin 20 mg/ngày đến 40 mg x 2 lần/ngày hoặc viên nén giải phóng kéo dài 80 mg fluvastatin mỗi ngày sử dụng phác đồ liều chuẩn dựa trên đáp ứng LDL-C.

Nghiên cứu đầu tiên trên 29 bé trai đang trước tuổi dậy thì, 9-12 tuổi, có mức LDL-C $> 90\%$ và 1 người trong gia đình bị tăng cholesterol máu nguyên phát và tiền sử gia đình mắc bệnh tim mạch thiếu máu cục bộ sớm hoặc u vàng ở gan. LDL-C trung bình là 226 mg/dl tương đương với 5,8 mmol/l (khoảng: 137 - 354 mg/dl tương đương 3,6-9,2 mmol/l). Tất cả bệnh nhân được bắt đầu dùng fluvastatin 20 mg mỗi ngày, chính liều mỗi 6 tuần đến 40 mg mỗi ngày, sau đó 80 mg mỗi ngày (40 mg x 2 lần/ngày) để đạt được mục tiêu LDL-C 96,7 đến 123,7 mg/dl (2,5 mmol/l đến 3,2 mmol/l).

Nghiên cứu thứ hai trên 85 bệnh nhân nam và nữ, tuổi từ 10 đến 16, có LDL-C > 190 mg/dl (tương đương với 4,9 mmol/l) hoặc LDL-C > 160 mg/dl (tương đương với 4,1 mmol/l) và có một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ bệnh mạch vành, hoặc LDL-C > 160 mg/dl (tương đương với 4,1 mmol/l) và thiếu hụt thụ thể LDL. LDL-C trung bình là 225 mg/dl tương đương với 5,8 mmol/l (khoảng: 148 - 343 mg/dl tương đương 3,8-8,9 mmol/l). Tất cả các bệnh nhân được bắt đầu dùng viên nang fluvastatin 20 mg mỗi ngày, chính liều mỗi 6 tuần đến 40 mg mỗi ngày sau đó 80 mg fluvastatin dạng viên nén giải phóng kéo dài hàng ngày để đạt được mục tiêu LDL-C < 130 mg/dl (3,4 mmol/l). 70 bệnh nhân đã đầy thì ($n = 69$ đánh giá hiệu quả).

Trong nghiên cứu đầu tiên (ở trẻ nam thiếu tháng), fluvastatin liều 20 đến 80 mg mỗi ngày làm giảm cholesterol toàn phần và LDL-C huyết tương tương ứng là 21% và 27%. LDL-C trung bình đạt được là 161 mg/dl tương đương với 4,2 mmol/l (khoảng: 74 - 336 mg/dl tương đương 1,9 - 8,7 mmol/l). Trong nghiên cứu thứ hai (ở trẻ gái và trai sau tuổi dậy thì), fluvastatin liều 20 đến 80 mg mỗi ngày làm giảm cholesterol toàn phần và LDL-C lần lượt là 22% và 28%. LDL-C trung bình đạt được là 159 mg/dl tương đương với 4,1 mmol/l (khoảng: 90-295 mg/dl tương đương 2,3-7,6 mmol/l).

Phản ứng bệnh nhân trong cả hai nghiên cứu (83% trong nghiên cứu đầu tiên và 89% trong nghiên cứu thứ hai), liều chuẩn tối đa hàng ngày là 80 mg. Tại điểm cuối của nghiên cứu, 26 đến 30% bệnh nhân trong cả hai nghiên cứu đã đạt được mục tiêu LDL-C mức tiêu < 130 mg/dl (3,4 mmol/l).

15. Đặc tính dược động học
Hấp thu
 Các thông số dược động học giữa viên nén fluvastatin 30mg và viên nang fluvastatin 30mg là tương đương. Fluvastatin được hấp thu nhanh chóng và hoàn toàn (98%) sau khi uống viên nang trên người tình nguyện lúc đói. Khi uống cùng bữa ăn, tỉ lệ hấp thu giảm.

Phân bố
 Fluvastatin có tác dụng chính ở gan, cũng là cơ quan chính chuyển hóa của nó. Sinh khả dụng tuyệt đối được đánh giá từ nồng độ trong máu là 24%. Thể tích phân bố (Vz/f) của thuốc là 330 lít. Hơn 98% thuốc liên kết với protein huyết tương, và sự gắn kết này không bị ảnh hưởng bởi nồng độ của fluvastatin, hoặc warfarin, acid salicylic hoặc glyburid.

Chuyển hóa
 Fluvastatin chủ yếu được chuyển hóa ở gan. Các thành phần chính lưu thông trong máu là fluvastatin và chất chuyển hóa acid N-desisopropyl-propionic không có hoạt tính. Các chất chuyển hóa dạng hydroxyl hóa có hoạt tính dược lý nhưng không lưu thông trong máu. Có nhiều cơ đường cytochrome P450 (CYP450) chuyển hóa fluvastatin và do đó chuyển hóa fluvastatin là gần như không thay đổi khi dùng đồng thời với các chất CYP450. Fluvastatin ức chế chuyển hóa các thuốc được chuyển hóa bởi CYP2C9. Mặc dù có tương tác cạnh tranh tiềm tàng giữa fluvastatin và cơ chất của CYP2C9, như diclofenac, phenytoin, tolbutamid và warfarin, nhưng dữ liệu lâm sàng không cho thấy có tương tác này.

Thải trừ
 Sau khi dùng 3 H-fluvastatin cho người tình nguyện khỏe mạnh, thải trừ chất phóng xạ khoảng 6% qua nước tiểu và 93% qua phân, và lượng fluvastatin ít hơn 2% tổng lượng chất phóng xạ được bài tiết. Đồ thanh thải huyết tương (CL/f) của fluvastatin ở người được tính là $1,8 \pm 0,8$ l/phút. Nồng độ trong huyết tương ổn định cho thấy không có bằng chứng về tích lũy fluvastatin sau khi dùng 80 mg mỗi ngày. Sau khi uống 40 mg fluvastatin, thời gian bán thải của fluvastatin là $2,3 \pm 0,9$ giờ.

Đặc điểm bệnh nhân
 Nồng độ fluvastatin trong huyết tương không thay đổi theo độ tuổi hoặc giới tính. Tuy nhiên, tăng đáp ứng điều trị đã được quan sát thấy ở phụ nữ và ở người cao tuổi.

Vì fluvastatin được thải trừ chủ yếu qua mật và được chuyển hóa bước 1 qua gan nên tồn tại khả năng tích lũy thuốc ở bệnh nhân suy gan.

Trẻ em và thanh thiếu niên bị tăng cholesterol di hợp từ có tính chất gia đình
 Không có dữ liệu dược động học ở trẻ em.

16. Quy cách đóng gói
 Hộp 6 vỉ x 10 viên. Kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng bên trong hộp.

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

18. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất:
 Tên cơ sở sản xuất: CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM WELPHAR
 Địa chỉ: Lò CNS, Khu công nghiệp Thụy Vân, Xã Thụy Vân, Thành phố Việt Trì, Tỉnh Phú Thọ.