

Số: 5074 / QLD-ĐK

V/v cập nhật thông tin d- ọc lý thuốc  
nhóm statin

Hà Nội, ngày 05 tháng 04 năm 2013

Kính gửi:

- Sở Y tế các tỉnh, thành phố trực thuộc trung ương;
- Các bệnh viện, viện có giường bệnh trực thuộc Bộ y tế;
- Các công ty đăng ký, sản xuất thuốc lưu hành tại Việt Nam.

Ngày 04/12/2008, Cục Quản lý Dược đã có công văn số 12048/QLD-ĐK về việc cập nhật các thông tin liên quan đối với thuốc nhóm statin vào tờ hướng dẫn sử dụng và tờ tóm tắt đặc tính sản phẩm của thuốc trên cơ sở tổng hợp báo cáo từ tổ chức Y tế Thế giới (WHO) và cơ quan quản lý dược của các nước.

Từ tháng 06/2011 đến tháng 03/2012, Cơ quan Quản lý Dược phẩm và Thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) đã liên tiếp đưa ra các thông báo về độ an toàn kèm theo yêu cầu thay đổi thông tin trên tờ hướng dẫn sử dụng của các thuốc điều trị rối loạn lipid máu nhóm statin. Các điểm thay đổi chính trên tờ hướng dẫn sử dụng các thuốc này liên quan đến giới hạn liều dùng, tác dụng không mong muốn, tương tác thuốc, cảnh báo và thận trọng khi sử dụng đối với tất cả các thuốc nhóm statin, đặc biệt là việc bổ sung chống chỉ định phối hợp thuốc và giới hạn liều khi dùng đồng thời với các thuốc có khả năng tăng nguy cơ mắc bệnh cơ và/hoặc hội chứng tiêu cơ vân của lovastatin và simvastatin.

Tại Việt Nam, nhóm thuốc statin hiện đang lưu hành dưới dạng chế phẩm đơn thành phần (atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin) và chế phẩm phối hợp (phối hợp simvastatin với ezetimib hoặc atorvastatin với amlodipin).

Căn cứ kết luận của Hội đồng xét duyệt thuốc – Bộ Y tế đối với thuốc nhóm statin; nhằm đảm bảo mục tiêu sử dụng thuốc hợp lý, an toàn và hiệu quả, Cục Quản lý Dược thông báo như sau:

1. Sở Y tế các tỉnh, thành phố trực thuộc trung ương và các bệnh viện, viện có giường bệnh trực thuộc Bộ Y tế:

1.1. Thông báo cho các cơ sở khám, chữa bệnh, các đơn vị kinh doanh dược phẩm trên địa bàn biết thông tin dược lý cập nhật liên quan đến thuốc nhóm statin nêu tại công văn này (chi tiết trong các Phụ lục đính kèm);

1.2. Tăng cường thực hiện việc theo dõi tác dụng không mong muốn của thuốc trong quá trình sử dụng và lưu hành; gửi báo cáo ADR (nếu có) về Trung tâm Quốc gia về thông tin thuốc và theo dõi phản ứng có hại của thuốc (13-15 Lê Thánh Tông, Hà Nội) hoặc Trung tâm khu vực về thông tin thuốc và theo dõi phản ứng có hại của thuốc TP. Hồ Chí Minh (201B Nguyễn Chí Thanh, Quận 5, TP. Hồ Chí Minh).

## 2. Các công ty đăng ký, sản xuất:

### 2.1. Đối với thuốc nhóm statin đã được cấp phép lưu hành trên thị trường:

2.1.1. Trong vòng 03 tháng kể từ ngày ký công văn này, yêu cầu công ty đăng ký, nhà sản xuất thực hiện việc: Tiếp tục cập nhật thông tin liên quan đến tác dụng không mong muốn, tương tác thuốc, cảnh báo và thận trọng khi sử dụng, giới hạn liều dùng khi phối hợp thuốc, chống chỉ định phối hợp thuốc theo các nội dung hướng dẫn tương ứng tại các **Phụ lục 1, Phụ lục 2, Phụ lục 3** và **Phụ lục 4** kèm theo công văn này vào nhãn, tờ hướng dẫn sử dụng thuốc cùng các thông tin đã công bố trong chuyên luận statin - tài liệu Dược thư Quốc gia Việt Nam (Tái bản trọn bộ 600 chuyên luận, NXB Y học – 2012, trang 240-243).

2.1.2. Hình thức cập nhật thông tin: Theo hướng dẫn của phụ lục II –Thông tư số 22/2009/TT-BYT ngày 24/11/2009 của Bộ Y tế quy định việc đăng ký thuốc.

### 2.2. Đối với thuốc nhóm statin đang chờ xét duyệt:

Cục Quản lý Dược chỉ xem xét cấp số đăng ký lưu hành sau khi công ty đã nộp tài liệu sửa đổi/bổ sung các nội dung liên quan đến tác dụng không mong muốn, tương tác thuốc, cảnh báo và thận trọng khi sử dụng, giới hạn liều dùng khi phối hợp thuốc, chống chỉ định phối hợp thuốc đối với hoạt chất nhóm statin theo hướng dẫn tương ứng nêu tại các **Phụ lục 1, Phụ lục 2, Phụ lục 3** và **Phụ lục 4** kèm theo công văn này cùng các thông tin đã công bố trong chuyên luận statin - tài liệu Dược thư Quốc gia Việt Nam (Tái bản trọn bộ 600 chuyên luận, NXB Y học – 2012, trang 240-243) vào các phần liên quan của hồ sơ và được thẩm định đạt yêu cầu.

Cục Quản lý Dược thông báo để các đơn vị biết và thực hiện ./.

#### **Nơi nhận:**

- Nh- trên;
- BT. Nguyễn Thị Kim Tiến (để b/c);
- Các Thứ tr- ờng (để b/c);
- Cục tr- ờng (để b/c);
- Cục QLKCB, Thanh tra BYT (để phối hợp);
- Tổng công ty D- ợc VN;
- Cục Quân Y – Bộ QP; Cục Y tế – Bộ CA; Cục Y tế GTVT- Bộ GTVT;
- Bảo hiểm XHVN;
- TT DI & ADR Quốc gia; TT DI & ADR KV (BV Chợ Rẫy);
- Thành viên HĐ XDT; Chuyên gia thẩm định hồ sơ PC, DL lâm sàng;
- Cục QLD: Phòng QLKDD; Phòng QLTTQC thuốc; TC D- ợc & MP; Văn phòng Cục (để đăng tải Website);
- L- u VT, ĐKT (2b).

**KT. CỤC TRƯỞNG  
PHÓ CỤC TRƯỞNG**

**(Đã ký)**

**Nguyễn Văn Thanh**

## Phụ lục 1

### Các nội dung thay đổi/bổ sung chung đối với thuốc nhóm statin

(Đính kèm theo công văn số 5074/QLD-ĐK, ngày 5/4/2013 của Cục Quản lý Dược)

Các nội dung thay đổi/bổ sung	Thuốc áp dụng	Ghi chú
<b>Tác dụng không mong muốn</b>		
Bổ sung một số tác dụng không mong muốn sau: <ul style="list-style-type: none"><li>Suy giảm nhận thức (như mất trí nhớ, lú lẫn...)</li><li>Tăng đường huyết</li><li>Tăng HbA1c</li></ul>	Tất cả các statin, kể cả trong chế phẩm phối hợp (xem thêm ghi chú với pravastatin)	- Pravastatin: không phải bổ sung tác dụng không mong muốn về tăng đường huyết và tăng HbA1c.
<b>Tương tác thuốc</b>		
Ngoài các tương tác đã có, bổ sung và sửa đổi thông tin sau (nếu có các thông tin tương ứng) trong phần Tương tác thuốc, Liều dùng, Chống chỉ định, Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng: Tăng nguy cơ tổn thương cơ khi sử dụng statin đồng thời với các thuốc sau: <ul style="list-style-type: none"><li>Gemfibrozil</li><li>Các thuốc hạ cholesterol máu nhóm fibrat khác</li><li>Niacin liều cao (&gt; 1 g/ngày)</li><li>Colchicin</li></ul>	Tất cả các statin, kể cả trong chế phẩm phối hợp (xem thêm ghi chú với pitavastatin, lovastatin và simvastatin)	- Pitavastatin: không phải bổ sung thông tin tương tác với colchicin. - Lovastatin: bổ sung và sửa đổi thêm thông tin theo phụ lục 3. - Simvastatin: bổ sung và sửa đổi thêm thông tin theo phụ lục 4.
Ngoài các tương tác đã có, bổ sung thông tin về tương tác thuốc giữa các statin với các thuốc ức chế protease của HIV và viêm gan siêu vi C (HCV) và bổ sung vào các phần tương ứng trong mục Liều dùng, Chống chỉ định,	Tất cả các statin trừ fluvastatin, kể cả trong chế phẩm phối hợp có thành phần là statin (xem thêm ghi chú với fluvastatin, lovastatin và	- xem thêm phụ lục 2 về các tương tác cần chống chỉ định phối hợp hoặc giới hạn liều khi phối hợp. - Fluvastatin: không phải bổ sung các loại tương tác

<p>Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng:</p> <p>Việc sử dụng đồng thời các thuốc hạ lipid máu nhóm statin với các thuốc điều trị HIV và viêm gan siêu vi C (HCV) có thể làm tăng nguy cơ gây tổn thương cơ, nghiêm trọng nhất là tiêu cơ vân, thận hư dẫn đến suy thận và có thể gây tử vong (phụ lục 2)</p>	<p>simvastatin)</p>	<p>này.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lovastatin: Bổ sung thêm các thông tin theo phụ lục 3.</li> <li>- Simvastatin: Bổ sung thêm các thông tin theo phụ lục 4.</li> </ul>
<p>Với lovastatin và simvastatin, bổ sung thông tin về chống chỉ định mới, tránh sử dụng đồng thời và giới hạn liều dùng khi sử dụng đồng thời với một số thuốc hoặc đồ uống có khả năng làm tăng nguy cơ mắc các bệnh cơ và/hoặc tiêu cơ vân.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lovastatin: Bổ sung thêm thông tin theo phụ lục 3</li> <li>- Simvastatin: Bổ sung thêm thông tin theo phụ lục 4</li> </ul>	
<p><b>Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng</b></p>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bổ khuyến cáo theo dõi định kỳ chức năng gan và thay bằng khuyến cáo làm xét nghiệm enzym gan trước khi bắt đầu điều trị bằng statin và trong trường hợp chỉ định lâm sàng yêu cầu xét nghiệm sau đó.</li> <li>- Cân nhắc theo dõi creatin kinase (CK) trong trường hợp: <ul style="list-style-type: none"> <li>+ 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</li> </ul> </li> </ul>	<p>Tất cả các statin, kể cả trong chế phẩm phối hợp.</p>	

<p>cao tuổi (&gt; 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 &gt; 5 lần giới hạn trên của mức bình thường, không nên bắt đầu điều trị bằng statin.</p> <p>+ 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.</p>		
---	--	--

## Phụ lục 2

### Khuyến cáo về tương tác thuốc giữa các statin với các chất ức chế protease của HIV và HCV

Statin	Các chất ức chế protease có tương tác	Khuyến cáo kê đơn
Atorvastatin	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tipranavir + Ritonavir</li><li>• Telaprevir</li></ul>	Tránh sử dụng atorvastatin
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Lopinavir + Ritonavir</li></ul>	Sử dụng thận trọng và nếu cần thiết nên dùng liều atorvastatin thấp nhất
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Darunavir + Ritonavir</li><li>• Fosamprenavir</li><li>• Fosamprenavir + Ritonavir</li><li>• Saquinavir + Ritonavir</li></ul>	Không quá 20 mg atorvastatin/ngày
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Nelfinavir</li></ul>	Không quá 40 mg atorvastatin/ngày
Pitavastatin	<ul style="list-style-type: none"><li>• Atazanavir</li><li>• Atazanavir + Ritonavir</li><li>• Darunavir + Ritonavir</li><li>• Lopinavir + Ritonavir</li></ul>	Không hạn chế về liều dùng
Pravastatin	<ul style="list-style-type: none"><li>• Darunavir + Ritonavir</li><li>• Lopinavir + Ritonavir</li></ul>	Không hạn chế về liều dùng
Rosuvastatin	<ul style="list-style-type: none"><li>• Atazanavir</li><li>• Atazanavir + Ritonavir</li><li>• Lopinavir + Ritonavir</li></ul>	Giới hạn liều rosuvastatin tối đa 10 mg một lần/ngày
Lovastatin		Xem chi tiết ở phụ lục 3
Simvastatin		Xem chi tiết ở phụ lục 4

### **Phụ lục 3**

#### **Một số khuyến cáo khác liên quan đến tương tác thuốc của hoạt chất lovastatin**

1. Chống chỉ định dùng lovastatin phối hợp với các thuốc ức chế CYP 3A4 mạnh như:
  - Itraconazol
  - Ketoconazol
  - Posaconazol
  - Erythromycin
  - Clarithromycin
  - Telithromycin
  - Các thuốc ức chế protease của HIV
  - Boceprevir
  - Telaprevir
  - Nefazodon
2. Tránh sử dụng đồng thời lovastatin với:
  - Cyclosporin
  - Gemfibrozil
3. Tránh dùng lượng lớn nước ép bưởi (Grapefruit juice) (>1 lít/ngày)
4. Không dùng quá 20 mg lovastatin/ ngày khi sử dụng đồng thời với:
  - Danazol
  - Diltiazem
  - Verapamil
5. Không dùng quá 40 mg lovastatin/ ngày khi sử dụng với:
  - Amiodaron

## Phụ lục 4

### Một số khuyến cáo khác liên quan đến tương tác thuốc của hoạt chất simvastatin

1. Chống chỉ định dùng simvastatin phối hợp với các thuốc ức chế CYP 3A4 mạnh như:
  - Itraconazol
  - Ketoconazol
  - Erythromycin
  - Clarithromycin
  - Telithromycin
  - Thuốc ức chế protease của HIV
  - Boceprevir
  - Telaprevir
  - Nefazodon
  - Posaconazol
  - Gemfibrozil
  - Cyclosporin
  - Danazol
  
2. Tránh dùng lượng lớn nước bưởi ép (Grapefruit juice) (>1 lít ngày)
  
3. Không dùng quá 10 mg simvastatin/ngày khi sử dụng phối hợp với:
  - Verapamil
  - Diltiazem
  - Dronedaron(Chống chỉ định phối hợp các thuốc này với chế phẩm có hàm lượng simvastatin  $\geq 20$  mg)
  
4. Không dùng quá 20mg simvastatin/ngày khi sử dụng phối hợp với:
  - Amiodaron
  - Amlodipin
  - Ranolazin