

Rx

SIMVASTATIN 40

Đề 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:

Thành phần hoạt chất: Simvastatin40mg
Tà dượcvừa đủ 1 viên

Thành phần tá dược: Lactose, BHA, Acid ascorbic, Acid citric, Microcrystallin cellulose, Croscarmellose natri, Bột Talc, Magnesi stearat, HPMC 606, HPMC 615, PEG 6000, Titan dioxide, Erythrosine lake, Tartrazine lake.

DẠNG BẢO CHẾ:

Viên nén bao phim. Viên nén dài, một mặt có vạch ngang chia liều, bao phim màu hồng.

CHỈ ĐỊNH:

- Tăng cholesterol máu**
 - Hỗ trợ chế độ dinh dưỡng trong điều trị tăng cholesterol máu nguyên phát hoặc rối loạn lipid máu hỗn hợp, khi chế độ ăn kiêng và các biện pháp điều trị không dùng thuốc khác (tập thể dục, giảm cân) vẫn chưa đáp ứng đủ.
 - Hỗ trợ chế độ dinh dưỡng và các phương pháp điều trị hạ lipid khác (thảm tách LDL) trong điều trị tăng cholesterol huyết có tính chất gia đình đồng hợp tử (HoFH) hoặc nếu các phương pháp điều trị như trên không thích hợp.
- Phòng ngừa biến cố tim mạch**
 - Giảm tỷ lệ tử vong và tỉ lệ bệnh tim mạch ở bệnh nhân xơ vữa động mạch hoặc đái tháo đường với mức cholesterol bình thường hoặc tăng, hỗ trợ điều chỉnh các yếu tố nguy cơ và các liệu pháp bảo vệ tim mạch khác.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG:

Uống 5 - 80 mg x 1 lần/ ngày uống vào buổi tối. Nếu cần điều chỉnh liều, thực hiện không ít hơn 4 tuần, liều tối đa 80 mg, dùng 1 ngày/ lần. Liều tối đa 80 mg chỉ được dùng ở bệnh nhân tăng cholesterol máu trầm trọng và có nguy cơ biến chứng tim mạch cao.

Lựa chọn dạng bào chế và hàm lượng thích hợp với liều chỉ định nếu hướng dẫn liều dùng không phù hợp với hàm lượng và dạng bào chế của thuốc Simvastatin 40.

- Tăng cholesterol máu**
 - Khởi đầu 10 - 20 mg x 1 lần/ ngày uống vào buổi tối.
 - Bệnh nhân cần giảm > 45% LDL-C: Khởi đầu 20 - 40 mg x 1 lần/ ngày, uống vào buổi tối.
- Tăng cholesterol huyết có tính chất gia đình đồng hợp tử**
 - Bổ trợ cho các phương pháp điều trị hạ lipid khác: Khởi đầu 40 mg/ ngày vào buổi tối.
 - Dùng lomitapid đồng thời với simvastatin: Liều simvastatin ≤ 40 mg/ ngày.
- Phòng ngừa biến cố tim mạch**
 - Ở bệnh nhân có nguy cơ bệnh mạch vành cao (CHD, có hoặc không tăng lipid máu): 20 - 40 mg x 1 lần/ ngày vào buổi tối. Kết hợp chế độ ăn kiêng và tập thể dục.
- Điều trị đồng thời với các thuốc khác**
 - Kết hợp với chất gắn kết axit mật: Uống simvastatin trong vòng 2 - 4 giờ sau khi sử dụng thuốc gắn với axit mật.
 - Dùng đồng thời với fibrat, ngoại trừ gemfibrozil hoặc fenofibrat: Liều simvastatin ≤ 10mg/ ngày
 - Dùng đồng thời với amiodaron, amlodiplin, verapamil, diltiazem, elbasvir hoặc grazoprevir: Liều simvastatin ≤ 20mg/ ngày.
- Bệnh nhân suy thận**
 - Suy thận vừa phải: Không cần điều chỉnh liều.
 - Suy thận nặng (độ thanh thải creatinine < 30 ml/ phút): Thận trọng với liều > 10 mg/ ngày.
- Người cao tuổi:** Không cần điều chỉnh liều.
- Trẻ em**
 - Đối với trẻ em và thanh thiếu niên (bé trai giai đoạn Tanner II trở lên và ở các bé gái đã ít nhất một năm sau lần hành kinh đầu tiên, 10 - 17 tuổi) tăng cholesterol huyết có tính chất gia đình dị hợp tử: Khởi đầu 10mg x 1 lần/ ngày vào buổi tối, kết hợp chế độ ăn giảm cholesterol. Điều chỉnh liều từ 10 - 40 mg/ ngày, tùy theo cá nhân và mục tiêu điều trị. Liều tối đa 40 mg/ ngày.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

- Dị ứng với bất cứ thành phần nào của thuốc.
- Đang mắc bệnh gan hoặc tăng transaminase huyết thanh kéo dài không rõ nguyên nhân.
- Phụ nữ mang thai và cho con bú.
- Sử dụng đồng thời các chất ức chế CYP3A4 mạnh như itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, chất ức chế protease (nelfinavir), boceprevir, telaprevir, erythromycin,

clarithromycin, telithromycin, nefazodon và cobicistat.

- Dùng đồng thời gemfibrozil, ciclosporin hoặc danazol.
- Bệnh nhân HoFH, dùng đồng thời Lomitapid với liều simvastatin > 40 mg.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

- Simvastatin có thể là nguyên nhân của bệnh cơ/ tiêu cơ vân với các biểu hiện như đau cơ, chóng mặt, đau nhức yếu cơ kèm theo creatin kinase (CK) tăng hơn 10 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN). Nguy cơ bệnh cơ/ tiêu cơ vân có liên quan đến liều dùng. Nên dùng liều thấp nhất cho bệnh nhân châu Á.
- Chức năng của các protein vận chuyển OATP ở gan giảm làm tăng sự hiện diện của axit simvastatin, tăng nguy cơ mắc các bệnh về cơ và tiêu cơ vân. Nguyên nhân có thể do sự ức chế bởi tương tác thuốc (ciclosporin) hoặc ở bệnh nhân mang gen SLCO1B1 ít hoạt tính làm gia tăng sự hiện diện của axit simvastatin và tăng nguy cơ bệnh cơ. Nên đánh giá nguy cơ và lợi ích trước khi sử dụng simvastatin 80 mg ở bệnh nhân mang gen này.
- Không nên đo creatin kinase (CK) sau khi tập thể dục hoặc bất kì nguyên nhân nào khác làm gia tăng CK vì có thể gây ảnh hưởng đến kết quả đánh giá. Nếu nồng độ CK tăng hơn 5 lần ULN, đánh giá lại sau 5 - 7 ngày để xác nhận kết quả.
- Trước khi điều trị, bệnh nhân cần được thông báo về nguy cơ bệnh cơ và báo ngay khi có cơn đau cơ hoặc yếu cơ không rõ nguyên nhân. Đo mức CK trước khi bắt đầu điều trị trong những trường hợp: Người cao tuổi (> 65 tuổi), nữ giới, suy thận, nhũn giáp không được kiểm soát, tiền sử cá nhân hoặc di truyền về rối loạn cơ, tiền sử bệnh cơ liên quan statin hoặc fibrat, lạm dụng rượu. Xem xét nguy cơ điều trị - lợi ích có thể và giám sát lâm sàng. Nếu nồng độ CK tăng hơn 5 lần ULN, không nên bắt đầu điều trị.
- Trong điều trị, nếu đau cơ, yếu hoặc chuột rút cần đánh giá CK. Ngưng điều trị nếu CK tăng lên đáng kể khi không có vận động mạnh, đau cơ nghiêm trọng, gây khó chịu và nghi ngờ bệnh cơ do bất kỳ nguyên nhân khác. Có rất ít báo cáo về chứng bệnh cơ hoại tử qua trung gian miễn dịch (IMNM) trong hoặc sau khi điều trị với một số statin. Tỷ lệ bệnh cơ cao hơn ở liều 80 mg. Định kỳ đánh giá mức CK để xác định các trường hợp cần làm sáng về bệnh cơ.
- Nên tạm thời ngưng dùng simvastatin vài ngày trước thực hiện ca phẫu thuật lớn.
- Dùng simvastatin có thể làm tăng liên tục (đến > 3 lần ULN) transaminase huyết tương. Cần xét nghiệm chức năng gan trước và trong khi điều trị hay điều chỉnh liều đến 80 mg với simvastatin. Nếu nồng độ transaminase tăng lên đến 3 lần ULN, ngưng sử dụng simvastatin. ALT có từ cơ, do đó ALT tăng kèm CK có thể cho thấy bệnh lý về cơ. Nếu tổn thương gan nghiêm trọng kèm các triệu chứng lâm sàng và/ hoặc tăng bilirubin máu hoặc có vàng da, ngưng điều trị ngay. Thận trọng khi dùng cho bệnh nhân có sử dụng cồn.
- Tăng transaminase trung bình, nhỏ hơn 3 lần ULN xuất hiện ngay sau khi bắt đầu điều trị bằng simvastatin, thường ngắn, không kèm theo bất kỳ triệu chứng và không cần điều trị.
- Các statin có thể gây tăng đường huyết. Bệnh nhân có nguy cơ (glucose 5.9 - 6.9 mmol/ L, BMI > 30 kg/ m², tăng triglycerid, cao huyết áp) nên được theo dõi chặt chẽ.
- Bệnh phổi mô kẽ đã được báo cáo khi dùng simvastatin, đặc biệt khi điều trị dài hạn. Các đặc điểm có thể bao gồm khó thở, ho khan và suy giảm sức khỏe (mệt mỏi, giảm cân và sốt). Ngưng dùng statin nếu nghi ngờ bệnh nhân đã phát triển bệnh phổi mô kẽ.
- Không thấy ảnh hưởng đối với sự phát triển hoặc giới tính ở trẻ vị thành niên ở bé trai giai đoạn Tanner II trở lên và ở các bé gái đã ít nhất một năm sau lần hành kinh đầu tiên. Simvastatin không được nghiên cứu ở bệnh nhân dưới 10 tuổi, cũng như trẻ em trước tuổi dậy thì và bé gái trước tuổi có kinh. Liều > 40 mg chưa được nghiên cứu.
- Thuốc có chứa lactose, không nên dùng thuốc này cho bệnh nhân mắc các rối loạn di truyền hiếm gặp về dung nạp galactose, thiếu hụt enzym lactase lapp hoặc rối loạn hấp thu glucose - galactose.

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

- Thời kỳ mang thai:**
 - Chống chỉ định trong thời kỳ mang thai.
 - Các báo cáo hiếm gặp về dị tật bẩm sinh sau khi tiếp xúc với chất ức chế HMG - CoA reductase đã được ghi nhận. Simvastatin có thể làm giảm mức mevalonat của bào thai, là tiền chất trong sinh tổng hợp cholesterol. Xơ vữa động mạch là quá trình mạn tính, nên thông thường nếu ngưng thuốc làm hạ lipid máu trong thai kỳ cũng ít có ảnh hưởng tới nguy cơ lâu dài do tăng cholesterol máu nguyên phát. Vì vậy, không được dùng simvastatin khi mang thai, khi muốn có thai hoặc nghi có thai.
- Thời kỳ cho con bú:** Chưa rõ simvastatin và các chất chuyển hóa có bài tiết qua sữa hay không. Vì có nhiều thuốc được bài tiết qua sữa mẹ và có thể gây những phản ứng có hại nghiêm trọng, nên người mẹ không được cho con bú khi đang dùng simvastatin.
- Khả năng sinh sản:** Không có dữ liệu về tác động của simvastatin đối với khả năng sinh sản ở con người. Simvastatin không có ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của chuột.

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

- Simvastatin không có hoặc ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Tuy nhiên, cần phải lưu ý vì có thể gây chóng mặt.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC:

- Nguy cơ bệnh cơ/ tiêu cơ vân tăng lên khi dùng đồng thời với fibrat (trừ fenofibrat), liều simvastatin không vượt quá 10mg/ ngày.
Tương tác dược động học với gemfibrozil làm tăng nồng độ simvastatin trong huyết tương.
Chất ức chế mạnh cytochrom P450 3A4 làm tăng nguy cơ bệnh cơ và tiêu cơ vân vì làm tăng nồng độ chất ức chế HMG - CoA trong huyết tương. Ngưng dùng simvastatin nếu điều trị bằng các chất ức chế CYP3A4 mạnh như itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, chất ức chế protease (nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon, nobicistat, ciclosporin, danazol, gemfibrozil. Thận trọng khi kết hợp với thuốc ức chế CYP3A4 yếu như fluconazol, verapamil, hoặc diltiazem.
- Dùng chung simvastatin với fluconazol, danazol, ciclosporin tăng nguy cơ bị bệnh cơ/ tiêu cơ vân. Do đó, tránh phối hợp các thuốc trên.
- Nguy cơ bệnh cơ, bao gồm tiêu cơ vân (một số trường hợp tử vong) có thể tăng lên khi dùng đồng thời axit fusidic với các statin. Cơ chế tương tác này vẫn chưa được biết. Nếu điều trị bằng axit fusidic là cần thiết, nên ngưng dùng simvastatin.
- Dùng đồng thời chất chẹn kênh calci (verapamil, diltiazem, amlodipin), amiodaron với simvastatin 40 - 80 mg tăng nguy cơ bệnh cơ và tiêu cơ vân. Có thể là do sự ức chế CYP3A4. Liều simvastatin không được vượt quá 20mg/ ngày.
- Nguy cơ bệnh cơ và tiêu cơ vân tăng lên khi dùng đồng thời lomitapid với simvastatin. Ở bệnh nhân HoFH sử dụng lomitapid, liều dùng simvastatin \leq 40mg/ ngày.
- Thuốc ức chế trung bình CYP3A4. Có thể làm tăng nguy cơ bệnh cơ.
- Simvastatin là chất nền của protein vận chuyển OATP1B1. Sử dụng đồng thời các chất ức chế protein vận chuyển OATP1B1, chất ức chế BCRP (elbasvir, grazoprevir) có thể làm tăng nồng độ simvastatin trong huyết tương và tăng nguy cơ bệnh cơ.
- Các trường hợp hiếm gặp của bệnh cơ/ tiêu cơ vân khi dùng chung simvastatin với niacin (axit nicotinic) (\geq 1 g/ ngày). Do acipimox có cấu trúc gần giống niacin, tuy chưa được nghiên cứu nhưng độc tính đến cơ có thể tương tự như niacin.
- Nước ép bưởi chùm ức chế CYP3A4. Dùng lượng 240 ml nước bưởi chùm vào buổi sáng và simvastatin vào buổi tối làm tăng 1,9 lần nồng độ axit simvastatin trong huyết tương. Tránh uống nước bưởi chùm khi điều trị bằng simvastatin.
Đã có báo cáo về chứng đau cơ và tiêu cơ vân với việc sử dụng đồng thời colchicin và simvastatin ở bệnh nhân suy thận. Nên theo dõi lâm sàng chặt chẽ khi dùng kết hợp này.
- Rifampicin gây cảm ứng CYP3A4 mạnh, khi dùng liệu pháp rifampicin kéo dài (ví dụ điều trị bệnh lao) có thể làm simvastatin hết hiệu quả. Nồng độ axit simvastatin giảm 93% khi dùng cùng với rifampicin.
- Simvastatin không có tác dụng ức chế CYP3A4. Do đó, simvastatin không ảnh hưởng đến nồng độ trong huyết tương của các chất được chuyển hóa theo cơ chế này.
- Simvastatin 20 - 40 mg/ ngày làm tăng hiệu quả thuốc chống đông máu coumarin. Ở bệnh nhân dùng coumarin, thời gian prothrombin phải được xác định trước khi bắt đầu, trong suốt quá trình, kể cả khi thay đổi liều hoặc ngưng dùng simvastatin để đảm bảo không có sự thay đổi đáng kể thời gian prothrombin.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:

- Tần suất xuất hiện: Rất phổ biến ($>$ 1/10), thường gặp (\geq 1/100, $<$ 1/10), ít gặp (\geq 1/1000, $<$ 1/100), hiếm gặp (\geq 1/ 10.000, $<$ 1/1000), rất hiếm ($<$ 1/ 10.000), chưa biết.
- **Rối loạn hệ thống máu và bạch huyết:**
 - + Hiếm gặp: Thiếu máu.
 - **Rối loạn tâm thần:**
 - + Rất hiếm: Mất ngủ.
 - + Chưa biết: Trầm cảm.
 - **Rối loạn hệ thần kinh:**
 - + Hiếm gặp: Nhức đầu, dị cảm, chóng mặt, bệnh thần kinh ngoại vi.
 - + Rất hiếm: Suy giảm trí nhớ.
 - **Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất:**
 - + Chưa biết: Bệnh phổi mủ kẽ.
 - **Rối loạn tiêu hóa:**
 - + Hiếm gặp: Táo bón, đau bụng, đầy hơi, khó tiêu, tiêu chảy, buồn nôn, nôn mửa, viêm tụy.
 - **Rối loạn gan - mật:**
 - + Hiếm gặp: Viêm gan/ vàng da.
 - + Rất hiếm: Suy gan tử vong và không tử vong.
 - **Rối loạn da và mô dưới da:**
 - + Hiếm gặp: Phát ban, ngứa, rụng tóc.
 - **Rối loạn cơ xương và mô liên kết:**
 - + Hiếm gặp: Bệnh cơ (bao gồm viêm cơ), tiêu cơ vân có hoặc không có suy thận cấp, đau cơ, chuột rút cơ.
 - **Rối loạn hệ thống sinh sản và vú:**
 - + Chưa biết: Rối loạn cương dương.

- Rối loạn chung và tại chỗ:

- + Hiếm gặp: Suy nhược.
Hội chứng biểu hiện quá mẫn cảm hiếm khi xảy ra, biểu hiện: phù mạch, hội chứng giống lupus, đau đa cơ dạng thấp, viêm cơ da, viêm mạch, giảm tiểu cầu, tăng bạch cầu ái toan, tăng tốc độ lắng máu, viêm khớp và đau khớp, mày đay, nhạy cảm với ánh sáng, sốt, đỏ bừng, khó thở và khó chịu.
- **Ảnh hưởng trên chẩn đoán:**
 - + Hiếm gặp: Tăng transaminase huyết thanh (alanin aminotransferase, aspartat aminotransferase, γ - glutamyl transpeptidase), tăng phosphatase kiềm, tăng nồng độ CK huyết thanh.
 - + Tăng HbA1c và nồng độ đường huyết lúc đói.
 - + Có rất ít các báo cáo về suy giảm nhận thức (ví dụ: mất trí nhớ, chóng mặt hay quên, suy giảm trí nhớ, nhầm lẫn) liên quan đến việc sử dụng statin, bao gồm cả simvastatin, thường không nghiêm trọng và có thể hồi phục khi ngưng dùng statin. Thời gian bắt đầu triệu chứng khác nhau (1 ngày đến nhiều năm) và thời gian hết các triệu chứng khác nhau (trung bình 3 tuần).
 - + Các phản ứng phụ khác đã được báo cáo với một số statin: Rối loạn giấc ngủ, rối loạn chức năng tình dục, đường huyết (phụ thuộc vào sự có mặt các yếu tố nguy cơ như đường huyết lúc đói \geq 5,6 mmol/ L, BMI $>$ 30 kg/ m², tăng triglycerid, tiền sử cao huyết áp).

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

- Tất cả bệnh nhân đều hồi phục không để lại di chứng. Không có điều trị đặc hiệu trong trường hợp dùng quá liều. Trong trường hợp này, cần áp dụng các biện pháp hỗ trợ và điều trị triệu chứng.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

- Nhóm dược lý: Nhóm chất ức chế HMG - CoA reductase.
Mã ATC: C10A A01
- Simvastatin là một lacton không có hoạt tính, bị thủy phân trong gan thành dạng beta-hydroxyacid, là chất ức chế mạnh HMG - CoA reductase. Đây là enzyme xúc tác chuyển hóa HMG - CoA thành cholesterol.
 - Simvastatin làm giảm nồng độ cholesterol tỷ trọng thấp (LDL - C) lúc bình thường và cả khi tăng cao. LDL được hình thành từ protein có tỷ trọng rất thấp (VLDL) và bị dị hóa chủ yếu bởi thụ thể LDL có ái lực cao. Simvastatin làm giảm nồng độ LDL - C, VLDL - C và cảm ứng thụ thể LDL, dẫn đến giảm sản xuất và tăng sự dị hóa LDL - C. Simvastatin cũng làm giảm Apolipoprotein B, tăng cholesterol tỷ trọng cao (HDL - C) và giảm triglycerid (TG) huyết tương. Do những thay đổi này nên tỷ lệ cholesterol toàn phần/ HDL - C và LDL - C/ HDL - C giảm.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

- * **Hấp thu**
 - Simvastatin được hấp thu nhanh và chuyển hóa lần đầu tại gan. Dưới 5% liều dùng đường uống được tìm thấy trong hệ thống tuần hoàn ở dạng beta-hydroxyacid. Nồng độ tối đa trong huyết tương của dạng có hoạt tính đạt được khoảng 1 - 2 giờ sau khi dùng thuốc. Thức ăn không ảnh hưởng đến sự hấp thu, không có sự tích tụ thuốc khi dùng nhiều lần.
- * **Phân bố**
 - Tỷ lệ liên kết protein của simvastatin và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó $>$ 95%.
- * **Chuyển hóa và thải trừ**
 - Simvastatin là chất nền của enzym CYP3A4. Chất chuyển hóa chủ yếu là beta - hydroxyd và 4 chất chuyển hóa có hoạt tính khác.
 - Sau khi uống, 13% được bài tiết qua nước tiểu và 60% trong phân trong vòng 96 giờ. Thời gian bán thải trung bình của chất chuyển hóa beta - hydroxyacid khoảng 1,9 giờ. Chỉ 0,3% được bài tiết qua nước tiểu sau khi dùng tiêm tĩnh mạch.
 - Axit Simvastatin được vận chuyển tích cực vào tế bào gan bởi chất vận chuyển OATP1B1.
 - Simvastatin là chất nền của chất vận chuyển BCRP.
 - Đa hình SLCO1B1: Gen SLCO1B1 c.521T > C quy định hoạt tính OATP1B1 thấp hơn. Sự có mặt của hoạt chất chính, axit simvastatin là 120% ở các nhóm mang dị hợp tử alen C (CT) và 221% ở những người mang đồng hợp tử alen C (CC) so với những người có kiểu gen phổ biến nhất (TT). CC chiếm 18% ở người Châu Âu. Ở những bệnh nhân có gen đa hình SLCO1B1, tăng sự có mặt của axit simvastatin, có thể làm tăng nguy cơ tiêu cơ vân.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Ví 10 viên - Hộp 03 ví.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC:

Điều kiện bảo quản: Nhiệt độ không quá 30 °C, tránh ánh sáng và ẩm.

Hạn dùng của thuốc: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.



MEBIPHAR

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM VÀ SINH HỌC Y TẾ
Lô III - 18 đường 13, KCN Tân Bình, Q. Tân Phú, Tp. HCM