

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 20/3/2019

Rx
Thuốc bán theo đơn

SimvEP 10 mg viên nén bao phim
simvastatin

3 vỉ x 10 viên nén bao phim

10 mg

Nhà sản xuất:

EXTRACTUMPHARMA Co. Ltd.
6413 Kunfehértó, IV Korzet 6,
HUNGARY

SDK: VN-
Số lô SX:
NSX:
HD:

SimvEP 10 mg viên nén bao phim
simvastatin

Hoạt chất: Trong mỗi viên nén bao film có 10 mg simvastatin.

Xuất xứ: Hungary

Tiêu chuẩn: Nhà sản xuất

Rx
Thuốc bán theo đơn

SimvEP 10 mg viên nén bao phim
simvastatin

3 vỉ x 10 viên nén bao phim

10 mg

Nhà sản xuất:

EXTRACTUMPHARMA Co. Ltd.
6413 Kunfehértó, IV Korzet 6,
HUNGARY

Nhập khẩu bởi:

Không dùng thuốc này cho trẻ em! Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng!

Chỉ định, chống chỉ định, cách dùng & các thông tin khác: xin đọc tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo

Bảo quản nơi khô mát, tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30°C

Đề xa tầm tay trẻ em

EXTRACTUMPHARMA

SimvEP
Viên nén bao phim 10 mg
simvastatin
Hungary

EXTRACTUMPHARMA

SimvEP
Viên nén bao phim 10 mg
simvastatin
Hungary

HD:

EXTRACTUMPHARMA

SimvEP
Viên nén bao phim 10 mg
simvastatin
Hungary

EXTRACTUMPHARMA

SimvEP
Viên nén bao phim 10 mg
simvastatin
Hungary

EXTRACTUMPHARMA

SimvEP
Viên nén bao phim 10 mg
simvastatin
Hungary

EXTRACTUMPHARMA

SimvEP
Viên nén bao phim 10 mg
simvastatin
Hungary

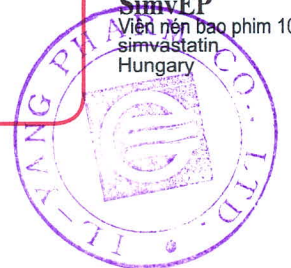
EXTRACTUMPHARMA

SimvEP
Viên nén bao phim 10 mg
simvastatin
Hungary

EXTRACTUMPHARMA

SimvEP
Viên nén bao phim 10 mg
simvastatin
Hungary

Số lô SX:



Rx Thuốc kê đơn

SimvEP

Viên nén bao film 10 mg

Simvastatin

*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng
trước khi dùng. Để thuốc xa
tầm tay trẻ em*

*Thuốc chỉ dùng theo đơn
thuốc*

THÀNH PHẦN

Hoạt chất: Trong mỗi viên nén bao phim có 10 mg simvastatin.

Tá dược:

Phần lõi: butylhydroxyanisole, magnesium stearate, anhydrous citric acid, ascorbic acid, crospovidone, microcrystalline cellulose, pregelatinized maize starch, anhydrous lactose.

Vỏ bao phim: Opadry White (bao gồm: triacetine, titan dioxid (E171), hypromellose).

DẠNG BÀO CHẾ CỦA THUỐC

Viên nén bao phim.

Mô tả sản phẩm: Viên nén bao phim màu trắng và tròn, ở một bên mặt có vạch khắc

Chỉ định điều trị:

Ngăn ngừa bệnh mạch vành:

Trong bệnh mạch vành có tăng cholesterol-huyết, khi không có đáp ứng thỏa đáng với chế độ ăn kiêng :

-Làm giảm tỉ lệ tử vong và tỉ lệ bệnh tim mạch ở bệnh nhân có biểu

hiện của bệnh tim mạch có xơ vữa động mạch

-Làm giảm nguy cơ đột quỵ và cơn thiếu máu cục bộ

-Làm giảm nguy cơ tai biến trong các phẫu thuật ở cơ tim (bắc cầu mạch vành, tạo hình mạch vành xuyên long mạch và xuyên da)

-Phòng ngừa sự tiến triển của xơ vữa động mạch, làm giảm nguy cơ bị thương tổn và tắc nghẽn mới.

Tăng cholesterol- huyết, tăng lipid-huyết:

-Trong trường hợp tăng cholesterol-huyết nguyên phát-để làm giảm lượng cholesterol toàn phần, lượng LDL-cholesterol và lượng tryglycerid cao, làm tăng lượng HDL-cholesterol, bên cạnh việc tuân thủ chế độ ăn kiêng.

-Điều trị tăng cholesterol-huyết có yếu tố gia đình và do di hợp tử, hoặc tăng lipid- huyết phối hợp khi không đáp ứng đầu đủ với chế độ ăn kiêng và với các dược phẩm khác

Liều dùng và cách dùng:

Đối với các thuốc nhóm statin (trong đó có SimvEP) nên bắt đầu điều trị với liều thấp nhất mà thuốc có tác dụng, sau đó nếu cần thiết, có thể điều chỉnh liều theo nhu cầu và đáp ứng của từng người bằng cách tăng liều từng đợt cách nhau không dưới 4 tuần và phải theo dõi các phản ứng có hại của thuốc, đặc biệt là các phản ứng có hại đối với hệ cơ.

Khi dùng SimvEP phối hợp với Aminodarone, Amlodipin, Ranolazin không nên dùng liều quá 20 mg/ngày (2 viên/ngày).

Không dùng quá 10 mg simvastatin/ngày khi sử dụng phối hợp với Verapamil, Diltiazem, Dronedaron

Bệnh nhân phải theo một số chế độ ăn kiêng quy ước để làm giảm cholesterol trước khi bắt đầu điều trị bằng SimvEP và phải tiếp tục theo chế độ ăn kiêng đó trong khi dùng SimvEP.

Chưa có nghiên cứu dùng thuốc cho trẻ em dưới 10 tuổi: khuyến cáo không dùng thuốc cho trẻ dưới 10 tuổi.

Liều khởi đầu thông thường là một liều duy nhất 10 mg hoặc 20 mg (2 viên)/ngày vào chiều tối. Nếu cần phải điều chỉnh liều lượng thì những lần điều chỉnh phải cách nhau 4 tuần lễ. Liều tối đa trong ngày là 80 mg (8 viên/1 ngày), uống một lần vào chiều tối.

Tăng cholesterol- huyết:

Liều khởi đầu thông thường là 10 mg/ngày uống một lần vào chiều tối. Nếu bệnh nhân cần giảm sâu LDL-C (trên 45%) liều khởi đầu là 40 mg (2 viên) /ngày uống một lần vào buổi tối. Nếu cần phải điều chỉnh liều lượng thì những lần điều chỉnh phải cách nhau 4 tuần lễ. Liều thuốc sau khi đã điều chỉnh được uống một lần vào chiều tối.

Liều 80 mg/ ngày (4 viên /ngày) duy nhất vào buổi tối được đề nghị ở những bệnh nhân tăng cholesterol máu nặng và có nguy cơ cao bị biến chứng tim mạch đã không đạt được mục tiêu điều trị với liều thấp hơn và khi lợi ích dự kiến sẽ lớn hơn những rủi ro tiềm ẩn

Tăng cholesterol máu gia đình kiểu đồng hợp tử:

Liều khởi đầu 40 mg/ngày (4 viên/ngày) duy nhất vào buổi tối

Phòng ngừa biến chứng tim mạch:

Liều thông thường là 20 mg (2 viên) hoặc 40 mg (4 viên)/ngày, liều duy nhất vào buổi tối ở những bệnh nhân có nguy cơ cao mắc bệnh mạch vành. Điều trị bằng thuốc có thể được bắt đầu đồng thời với chế độ ăn uống và tập thể dục

Với trẻ em từ 10 đến 17 tuổi: Liều khởi đầu thông thường là 10 mg/ngày uống một lần vào chiều tối., liều dùng tối đa 40 mg /ngày (4 viên/ngày)

Điều trị phối hợp

Simvastatin có hiệu quả khi dùng một mình hay phối hợp với những thuốc giữ axit mật .Simvastatin nên dùng trước hơn 2 giờ hoặc sau hơn 4 giờ so với thời điểm dùng thuốc giữ axit mật

Nếu bệnh nhân được điều trị ức chế miễn dịch (cyclosporine, fibrates, niacin) cùng lúc với dùng simvastatin, thì liều tối đa được khuyến cáo là 10 mg/ngày.

Suy chức năng thận:

Vì simvastatin không được thải nhiều qua thận, nên nói chung không cần phải giảm liều khi bệnh nhân bị suy thận vừa.

Ở bệnh nhân bị suy thận nặng (độ thanh thải creatinin dưới 30 ml/phút) thì phải xem xét cẩn thận khi dùng liều trong ngày nhiều hơn 10 mg

Chống chỉ định:

- Quá mẫn với simvastatin hay với bất kỳ tá dược nào
- Đang có bệnh gan tiến triển hay có nồng độ transaminase trong huyết thanh tăng kéo dài mà không giải thích được nguyên nhân
- Có thai và cho con bú
- Trẻ em dưới 10 tuổi
- 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

Thận trọng khi dùng thuốc

Ảnh hưởng đối với cơ

Simvastatin và các thuốc ức chế men HMG-CoA reductase khác đôi khi gây bệnh cơ, biểu hiện qua đau cơ hay yếu cơ có hay không kèm theo tăng cao creatine phosphokinase (CPK) (nhiều hơn 10 lần giới hạn trên của giá trị bình thường). Hiếm khi xảy ra chứng tiêu cơ vân, có hay không kèm theo suy thận cấp thứ phát sau myoglobin-niệu.

Bệnh cơ do tương tác giữa các thuốc

Có sự gia tăng tỷ lệ và độ nặng của bệnh cơ khi dùng cùng lúc các thuốc ức chế men HMG-CoA reductase với các dược phẩm mà khi dùng một mình có thể gây bệnh cơ, như gemfibrozil và các thuốc fibrate khác, và niacin (axít

nicotinic) ở liều giảm lipid ($\geq 1\text{g/ngày}$), colchicin. Simvastatin và các thuốc khác ức chế men HMG-CoA reductase được chuyển hóa bởi hệ thống cytochrom P450. Một vài loại thuốc ở liều điều trị có thể làm tăng đáng kể nồng độ trong huyết tương của thuốc ức chế men HMG-CoA reductase và do đó làm tăng nguy cơ bị bệnh cơ. Các thuốc này bao gồm cyclosporin, itraconazole, ketoconazole, erythromycin, clarithromycin, các thuốc ức chế men protease của HIV

Làm giảm nguy cơ bệnh cơ

- Các biện pháp tổng quát

Các bệnh nhân khi bắt đầu dùng simvastatin phải được nhắc nhở về nguy cơ bị bệnh cơ và phải nhanh chóng báo cáo khi cơ bị đau, nhạy cảm đau, hay bị yếu mà không giải thích được nguyên nhân. Một sự tăng cao CPK ở một bệnh nhân có các triệu chứng không giải thích được ở cơ chứng tỏ có bệnh cơ. Phải ngưng simvastatin nếu có hay nghi ngờ có bệnh cơ. Trong đa số trường hợp, các triệu chứng ở cơ và sự gia tăng CPK sẽ hết khi nhanh chóng ngưng thuốc.

Ở bệnh nhân trước đó có suy thận, thường là hậu quả của bệnh đái tháo đường kéo dài thì phải thận trọng khi tăng liều. Phải ngưng simvastatin vài ngày trước khi được phẫu thuật lớn chọn lọc và khi có xảy ra một bệnh nghiêm trọng và cấp tính về nội khoa hay ngoại khoa

- Các biện pháp để làm giảm nguy cơ bị bệnh cơ do các tương tác dược lý

Khi điều trị phối hợp có dùng simvastatin hay bất kỳ thuốc nào có tương tác thì phải cân nhắc lợi hại

Phải theo dõi cẩn thận các dấu hiệu và triệu chứng của đau cơ, nhạy cảm đau hay yếu cơ, đặc biệt trong những tháng đầu điều trị và trong thời gian có tăng liều của các thuốc.

Không nên phối hợp simvastatin với các thuốc fibrate hay axit nicotinic.

Việc phối hợp simvastatin với các thuốc fibrate khác hay axit nicotinic phải được theo dõi

rất cẩn thận.

Nếu bắt buộc phải dùng các thuốc này với simvastatin, thì kinh nghiệm lâm sàng cho thấy nguy cơ bị bệnh cơ sẽ ít hơn đối với niacin so với các thuốc fibrate.

Tránh dùng lượng lớn nước bưởi ép (Grapefruit juice) (> 1 lít ngày)

Khi bệnh nhân có dùng đồng thời cyclosporine, các thuốc fibrate hay axit nicotinic thì liều simvastatin nói chung không được vượt quá 10 mg/ngày. Chống chỉ định dùng cùng lúc simvastatin với itraconazole, ketoconazole, erythromycin, clarithromycin, các thuốc ức chế men protease của HIV. Nếu không có cách nào khác mà phải dùng ngắn ngày itraconazole, ketoconazole, erythromycin, clarithromycin thì có thể ngưng simvastatin trong thời gian ngắn vì không có hậu quả xấu khi việc điều trị dài ngày để làm giảm cholesterol bị ngưng trong một thời gian ngắn.

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

Tránh dùng lượng lớn nước ép bưởi (>1 lít/ngày)

- *Ảnh hưởng đối với thị giác*

Trong các nghiên cứu lâm sàng không thấy tác hại của simvastatin khi dùng dài ngày

- *Trẻ em dưới 10 tuổi*

Không nên dùng simvastatin vì chưa có bằng chứng lâm sàng về tính an toàn và hiệu quả của thuốc

- *Người cao tuổi*

Tác dụng của simvastatin ở các bệnh nhân trên 65 tuổi cũng tương tự như ở các bệnh nhân người lớn khác và tỷ lệ các tác dụng phụ cũng không tăng

Cần cân nhắc khi dùng SimvEP với bệnh nhân có những yếu tố nguy cơ dẫn đến tổn thương cơ. Thuốc thuộc nhóm statin có nguy cơ gây ra các phản ứng có hại đối với hệ cơ như teo cơ, viêm cơ, đặc biệt đối với những bệnh nhân có yếu tố nguy cơ như bệnh nhân trên 65 tuổi, bệnh nhân bị bệnh thiếu năng tuyến giáp không được kiểm soát, bệnh nhân bị bệnh thận. Cần theo dõi chặt chẽ các phản ứng có hại trong quá trình dùng thuốc

Các tá dược

Trong mỗi viên nén bao phim có 61,45 mg lactose (viên loại 10 mg). Bệnh nhân mắc các bệnh hiếm do di truyền về không dung nạp được galactose, thiếu men Lapp lactase hay kém hấp thu glucose-galactose không được dùng thuốc này.

Sử dụng cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Chỉ định dùng simvastatin khi có thai.

Chỉ có thể dùng thuốc cho phụ nữ trong lứa tuổi sinh đẻ khi có áp dụng các

biện pháp tránh thai phù hợp.

Nếu bệnh nhân có thai trong khi dùng simvastatin thì phải ngưng điều trị và thông báo cho bệnh nhân những tác dụng phụ có thể có do thuốc gây ra trên thai nhi.

Có một vài báo cáo về các dị tật bẩm sinh khi có phơi nhiễm trong tử cung với các thuốc ức chế men HMG-CoA reductase.

Trong những trường hợp này, tỷ lệ dị tật bẩm sinh, xảy ra tự nhiên và thai chết hay tử sản không cao hơn tỷ lệ thường thấy.

Không có số liệu về sự thải trừ của simvastatin và các dẫn xuất của thuốc trong sữa mẹ, do đó không nên dùng simvastatin trong khi cho con bú.

Nếu việc dùng thuốc là không tránh khỏi thì phải ngưng cho con bú.

Tác động của thuốc khi lái xe và vận hành máy móc:

Ở liều được khuyến cáo, simvastatin không có ảnh hưởng hay ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

Tương tác với các thuốc khác, các dạng tương tác khác:

Các nghiên cứu về tương tác thuốc chỉ mới được tiến hành trên người lớn

Các tương tác dược lực học:

Các tương tác với những thuốc hạ lipid máu, loại có thể gây bệnh cơ khi dùng đơn thuần.

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

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, thậm chí dẫn đến suy thận và có thể gây tử vong

Các tương tác dược động học

- *Gemfibrozil và các thuốc fibrate khác, niacin (axít nicotinic) ở liều làm giảm lipid trong huyết tương (≥ 1 g/ngày):* Khi các thuốc này được dùng đồng thời với simvastatin thì có nguy cơ bị bệnh cơ và phải tránh dùng cùng lúc
- *Ciclosporin, ketoconazole, itraconazole, erythromycin, clarithromycin, các thuốc ức chế men protease của HIV, nefazodone* có thể làm tăng nguy cơ bị bệnh cơ do làm tăng nồng độ trong huyết tương khi điều trị với simvastatin
- *Các dẫn xuất coumarin:* simvastatin làm tăng vừa phải tác dụng của các thuốc chống đông coumarin, làm tăng thời gian prothrombin, được gọi là Tỷ số Chuẩn Hóa Quốc Tế (International Normalised Ratio - INR). Ở các bệnh nhân được điều trị với các dẫn xuất coumarin thì phải đo thời gian prothrombin trước khi bắt đầu điều trị simvastatin và thường xuyên khi bắt đầu điều trị để bảo đảm là thời gian prothrombin không có thay đổi nhiều. Nếu có thay đổi liều simvastatin thì phải lặp lại các tiến trình trên
- *Digoxin:* dùng cùng lúc simvastatin và digoxin sẽ làm tăng nhẹ nồng độ digoxin trong huyết tương
- *Amiodaron:* Có tăng nguy cơ bị bệnh cơ và tiêu cơ vân khi dùng đồng thời amiodarone với simvastatin liều cao (xem mục những lưu ý đặc biệt và cảnh báo khi sử dụng thuốc). Trong một thử nghiệm lâm sàng, có 6% bệnh nhân mắc bệnh cơ khi dùng simvastatin 80 mg và amiodarone. Do đó liều simvastatin không được vượt quá 20 mg trong ngày ở bệnh nhân có dùng đồng thời amiodarone, trừ phi lợi ích lâm sàng có vẻ vượt quá sự gia tăng nguy cơ bị bệnh cơ và tiêu cơ vân.

Dùng Simvastatin cùng với các thuốc ức chế CYP3A4 có thể làm tăng nồng độ simvastatin trong huyết tương dẫn đến tăng nguy cơ bị bệnh cơ và tiêu cơ. Khi dùng phối hợp với Amiodarone, không nên dùng quá 20 mg/ngày vì làm

tăng nguy cơ gây ra chứng tiêu cơ vân. Đối với những bệnh nhân cần phải dùng liều trên 20 mg/ngày mới có hiệu quả điều trị, bác sỹ có thể chọn một thuốc statin khác (như Pravastatin).

Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Tần suất của các tác dụng không mong muốn sau đây đã được báo cáo trong các nghiên cứu lâm sàng và / hoặc sau khi đã lưu thông trên thị trường, được phân loại dựa trên đánh giá tỷ lệ xuất hiện của chúng trong các thử nghiệm lâm sàng lớn, dài hạn, đối chứng với giả dược, bao gồm nghiên cứu của hội nghiên cứu về bảo vệ tim (HPS) và Simvastatin Scandinavia Survival Study (4S) với lần lượt là 20536 và 4444 bệnh nhân. Đối với HPS, chỉ có các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng được ghi nhận như đau cơ, tăng transaminase huyết thanh và CK. Đối với 4S, tất cả các tác dụng không mong muốn được liệt kê dưới đây được ghi lại. Nếu tỷ lệ xuất hiện tác dụng không mong muốn do simvastatin ít hơn hoặc tương tự như giả dược trong các thử nghiệm này, và các tác dụng này cũng tương tự như các tác dụng ghi nhận một cách nhất thời ở các báo cáo khác có liên quan, những tác dụng không mong muốn này được phân loại là “hiếm gặp”.

Trong nghiên cứu HPS liên quan đến 20536 bệnh nhân được điều trị với 40 mg / ngày simvastatin (n = 10269) hoặc giả dược (n = 10267), hồ sơ an toàn được coi là tương đương giữa bệnh nhân được điều trị với simvastatin 40 mg và bệnh nhân được điều trị bằng giả dược trong 5 năm nghiên cứu. Tỷ lệ ngưng dùng thuốc do tác dụng không mong muốn là tương đương (4,8% ở bệnh nhân được điều trị bằng simvastatin 40 mg so với 5,1% ở bệnh nhân được điều trị bằng giả dược). Tỷ lệ mắc bệnh về cơ là <0,1% ở những bệnh nhân được điều trị bằng simvastatin 40 mg. Transaminase tăng (> 3 x ULN xác nhận bằng xét nghiệm lặp lại) xảy ra với tỉ lệ 0,21% (n = 21) bệnh nhân được điều trị bằng simvastatin 40 mg so với 0,09% (n = 9) bệnh nhân được điều trị bằng giả dược.

Tần suất của các tác dụng không mong muốn được phân loại như sau:

Rất phổ biến ($\geq 1/10$),

Phổ biến ($\geq 1/100$ đến $<1/10$),

Ít gặp ($\geq 1 / 1.000$ đến $<1/100$),

Hiếm gặp ($\geq 1 / 10.000$ đến $<1 / 1.000$),

Rất hiếm ($<1 / 10.000$),

Không rõ (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn)

Rối loạn máu và hệ thống bạch huyết:

Hiếm: thiếu máu

Rối loạn tâm thần:

Rất hiếm: mất ngủ

Không rõ: trầm cảm

Rối loạn hệ thần kinh:

Hiếm gặp: nhức đầu, dị cảm, chóng mặt, đau thần kinh ngoại biên

Rất hiếm: suy giảm trí nhớ

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất:

Không rõ: viêm phổi kẽ

Rối loạn tiêu hóa:

Hiếm gặp: táo bón, đau bụng, đầy hơi, khó tiêu, tiêu chảy, buồn nôn, nôn, viêm tụy

Gan mật:

Hiếm gặp: viêm gan / vàng da

Rất hiếm : suy gan gây tử vong hoặc không gây tử vong

Rối loạn da và mô dưới da:

Hiếm gặp: phát ban, ngứa, rụng tóc

Cơ xương khớp, rối loạn mô liên kết:

Hiếm gặp: bệnh cơ * (bao gồm viêm cơ), tiêu cơ vân có kèm hoặc không có suy thận cấp, đau cơ, chuột rút

* Trong một thử nghiệm lâm sàng, bệnh cơ thường xảy ra ở những bệnh nhân được điều trị với simvastatin 80 mg / ngày so với bệnh nhân được điều trị với 20 mg / ngày (tương ứng là 1,0% so với 0,02%).

Không rõ: bệnh về gân, có thể biến chứng gây đứt gân

Tần suất không xác định: Bệnh hoại tử cơ do trung gian miễn dịch (IMNM)

Sinh sản:

Không rõ: Rối loạn cương dương

Rối loạn khác:

Hiếm gặp: suy nhược

Một triệu chứng quá mẫn đã được báo cáo là hiếm gặp m bao gồm một số đặc điểm sau: phù mạch, hội chứng giống lupus, đau đa cơ do thấp khớp, viêm bì cơ, viêm mạch, giảm tiểu cầu, bệnh bạch cầu ưa eosin, tăng ESR, viêm khớp và đau khớp, nổi mề đay, nhạy cảm ánh sáng, sốt, đỏ bừng, khó thở và khó chịu.

Kết quả điều tra:

Hiếm: tăng transaminase huyết thanh (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, -glutamyl transpeptidase), tăng alkaline phosphatase; tăng nồng độ CK trong huyết thanh.

Tăng nồng độ glucose trong huyết thanh khi nhịn đói và tăng HbA1c đã được báo cáo với statin, bao gồm simvastatin.

Đã có một số báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường có tác dụng không mong muốn hiếm gặp là suy giảm nhận thức (ví dụ: mất trí nhớ, quên lãng suy giảm trí nhớ, lú lẫn) liên quan đến việc sử dụng statin, bao gồm simvastatin. Các báo cáo nói chung là không nghiêm trọng, và có thể hồi phục khi ngừng statin.

Các tác dụng không mong muốn sau đây đã được báo cáo với một số statin:

Rối loạn giấc ngủ, bao gồm cả gặp ác mộng

_ Rối loạn chức năng tình dục.

_ Đái tháo đường: Tần suất sẽ phụ thuộc vào sự hiện diện hay không của các yếu tố nguy cơ (đường huyết lúc đói 5,6 mmol / L, BMI > 30 kg / m², triglycerid tăng, tiền sử tăng huyết áp).

Trẻ em

Trong một nghiên cứu kéo dài 48 tuần liên quan đến trẻ em và thanh thiếu niên từ 10-17 tuổi với bệnh dư cholesterol huyết gia đình dị hợp tử (n = 175), sự an toàn và dung nạp của nhóm được điều trị bằng Simvastatin nói chung tương tự như nhóm được điều trị bằng giả dược. Ảnh hưởng lâu dài về sự trưởng thành về thể chất, trí tuệ và tình dục chưa được biết rõ vì không có đủ dữ liệu.

Thông báo cho bác sỹ những tác dụng phụ gặp phải khi sử dụng thuốc

Quá liều và xử trí

Đã có báo cáo một ít trường hợp bị quá liều. Không có bệnh nhân nào có triệu chứng đặc hiệu, và tất cả các bệnh nhân đều hồi phục mà không có di chứng. Trong trường hợp quá liều, phải áp dụng các biện pháp trị liệu tổng quát và theo dõi chức năng gan.

Các đặc tính dược lực học:

Nhóm tác dụng dược lý trị liệu: thuốc làm giảm cholesterol và triglycerid

Nhóm ATC: C10A A01

Sau khi uống, simvastatin, một lacton không có hoạt tính, được thủy phân cho ra beta-hydroxyacid có hoạt tính. Chất chuyển hóa chính này của simvastatin ức chế enzym HMG-CoA reductase (3-hydroxy-3- methyl-glutaryl-coenzyme A). Enzym này xúc tác giai đoạn đầu của sự sinh tổng hợp cholesterol và giới hạn tốc độ của toàn phản ứng . Giảm nồng độ cholesterol toàn phần (TC) khởi kích sự gia tăng tổng hợp và bộc lộ thụ thể của LDL-C

Các statin ức chế tổng hợp apo B-100, làm giảm sự tổng hợp những lipoprotein giàu triglycerid, làm giảm triglycerid trong máu. Statin làm giảm sản xuất thromboxane A₂, nên có tác dụng chống tập kết tiểu cầu

Simvastatin đã được chứng minh là làm giảm cả nồng độ LDL-C bình thường và cao. LDL được hình thành từ protein tỉ trọng rất thấp (VLDL) và được dị hóa chủ yếu bởi thụ thể LDL ái lực cao. Cơ chế tác dụng hạ LDL của simvastatin có thể bao gồm cả việc giảm nồng độ VLDL-cholesterol (VLDL-C) và cảm ứng thụ thể LDL, dẫn đến giảm sản xuất và tăng dị hóa LDL-C. Apolipoprotein B cũng giảm đáng kể trong quá trình điều trị bằng simvastatin. Ngoài ra, simvastatin tăng vừa phải HDL-C và làm giảm triglycerid (TG) huyết tương. Kết quả của những thay đổi này là tỷ lệ giữa tổng HDL-C và LDL-C với HDL-C giảm.

Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên đa trung tâm kéo dài 5,5 năm, có đối chứng với giả dược ở các bệnh nhân bị bệnh mạch vành (nồng độ cholesterol toàn phần trong huyết thanh trong khoảng 5,5-8,0 mmol/l), liều simvastatin 20-40 mg/ngày làm giảm nguy cơ tử vong 30%, giảm nguy cơ tử vong do mạch vành 42%. Simvastatin cũng làm giảm được 37% nguy cơ tai biến trong các can thiệp tái tạo lại mạch máu ở mạch vành, ngoài ra trong bệnh đái tháo đường, thuốc làm giảm 55% nguy cơ bị biến chứng nặng ở mạch vành.

Các đặc tính dược động học:

Các đặc tính dược động học đã được đánh giá ở người lớn. Chưa có dữ liệu dược động học ở trẻ em và thanh thiếu niên

Hấp thu

Ở người, simvastatin được hấp thu tốt. Nồng độ tối đa trong huyết tương của các chất ức chế đạt được khoảng 1-2 giờ sau khi dùng simvastatin. Lượng thức ăn dùng đồng thời không ảnh hưởng đến sự hấp thu.

Dược động học của đơn liều và đa liều simvastatin cho thấy không có sự tích lũy thuốc xảy ra sau khi dùng đa liều.

Chuyển hóa:

Simvastatin là một lactone không hoạt tính, nhanh chóng được thủy phân *in vivo* thành β -hydroxyacid tương ứng, một chất ức chế mạnh enzym HMG-CoA reductase. Sự thủy phân diễn ra chủ yếu ở gan; tốc độ thủy phân ở huyết tương người rất chậm.

Ở người, simvastatin được hấp thu tốt và chuyển hóa đầu mạnh ở gan. Sự chuyển hóa ở gan phụ thuộc lưu lượng máu trong gan. Gan là nơi phản ứng chính của thuốc. Sự hiện diện của β -hydroxyacid trong vòng tuần hoàn sau khi uống simvastatin được tìm thấy dưới 5% liều dùng đường uống. Các chất chuyển hóa chính của simvastatin có trong huyết tương người là β -hydroxyacid và bốn chất chuyển hóa có hoạt tính bổ sung

Phân phối

Sự gắn kết protein của simvastatin và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó là > 95%.

Thải trừ

Ở người, sau khi uống một liều simvastatin đánh dấu phóng xạ, 13% hoạt chất đánh dấu phóng xạ được bài tiết vào nước tiểu và 60% vào phân trong vòng 96 giờ. Lượng tìm thấy trong phân thể hiện lượng thuốc được hấp thu và bài tiết thành các chất tương đương vào mật cũng như lượng thuốc không được hấp thu. Nửa đời thải trừ của chất chuyển hóa β -hydroxyacid sau khi tiêm tĩnh mạch trung bình là 1,9 giờ. Trung bình chỉ có 0,3% liều tiêm tĩnh mạch được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng chất ức chế.

Simvastatin được chủ động đưa vào tế bào gan nhờ chất vận chuyển OATP1B1 .

Trường hợp đặc biệt

Ở người mang gen SLCO1B1 c.521T> alen C có hoạt tính OATP1B1 thấp hơn. Nồng độ AUC của chất chuyển hóa có hoạt tính chính, simvastatin acid là 120% ở người mang gen dị hợp tử (CT) của alen C và 221% ở người mang gen đồng hợp tử (CC) tương đương so với ở bệnh nhân có kiểu gen phổ biến nhất (TT) . Ở những bệnh nhân có gen đa hình SLCO1B1 có nguy cơ gia tăng phơi nhiễm với simvastatin, có thể dẫn đến tăng nguy cơ tiêu cơ vân

Các dữ liệu an toàn tiền lâm sàng:

Giá trị LD50 của simvastatin ở chuột nhất là vào khoảng 3,8 g/kg cân nặng, ở chuột là khoảng 5 g/kg cân nặng.

Các liều tối đa ở chuột và thỏ không gây ra các dị tật ở thai và không có ảnh hưởng đến khả năng thụ thai, sinh sản và trên sự phát triển khi mới sinh

Quy cách đóng gói:

Trong mỗi vỉ thuốc (bằng nhựa trong PVC/PVDC//Al) có 10 viên nén bao phim. Trong mỗi hộp thuốc bằng giấy cứng có 3 vỉ thuốc.

Hạn dùng:

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Hạn dùng được in ngay trên hộp thuốc. Không được dùng thuốc sau ngày này.

Những lưu ý đặc biệt khi bảo quản:

Bảo quản nơi khô mát, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.

Để thuốc nơi an toàn, tránh xa tầm tay của trẻ em.

Tiêu chuẩn áp dụng:

Thuốc được bào chế theo tiêu chuẩn chất lượng của nhà sản xuất.

NHÀ SẢN XUẤT: ExtractumPharma Co. Ltd.

Địa chỉ nhà máy: 6413 Kunfehértó, IV. Korzet 6, Hungary



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Phạm Thị Vân Hương

CO.

