



MẪU NHÃN ĐĂNG KÝ

221/153

CÔNG TY CP DƯỢC PHẨM SÁVI (SaViPharm J.S.C)
Lô Z.01-02-03a KCN/KCX Tân Thuận, Q. 7, Tp.HCM
ĐT: (08) 37700142 - 143 - 144 Fax: (08) 37700145

Stazemid 20/10
(chai 100 viên)

Mẫu hộp

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
 Lần đầu: 23/3/2016

Stazemid 20/10

THÀNH PHẦN : Mỗi viên chứa :
 Simvastatin 20 mg
 Ezetimibe 10 mg
 Tá dược vừa đủ 1 viên

CHỈ ĐỊNH - CHỐNG CHỈ ĐỊNH -
LIỀU LƯỢNG - CÁCH DÙNG -
THẬN TRỌNG - TÁC DỤNG PHỤ :
 Xin đọc trong tờ hướng dẫn sử dụng.

BẢO QUẢN : Nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C. Tránh ánh sáng.
 Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
 Để xa tầm tay của trẻ em

TIÊU CHUẨN : TCCS

SDK / Reg. No.:

Sản xuất tại:
 CÔNG TY CP DƯỢC PHẨM SÁVI
 SaViPharm J.S.C)
 Lô Z.01-02-03a KCN/KCX Tân Thuận,
 Q.7, Tp.Hồ Chí Minh

Rx Thuốc bán theo đơn

Stazemid 20/10

TRÁCH NHIỆM THUẬN YÊN

Rx Thuốc bán theo đơn

Stazemid 20/10

Simvastatin 20 mg
 Ezetimibe 10 mg

Chai 100 viên nén tròn bao phim

TRÁCH NHIỆM THUẬN YÊN

Rx Prescription only medicine

Stazemid 20/10

Simvastatin 20 mg
 Ezetimibe 10 mg

Bottle of 100 film-coated tablets

TRÁCH NHIỆM THUẬN YÊN

Stazemid 20/10

COMPOSITION : Each tablet contains :
 Simvastatin 20 mg
 Ezetimibe 10 mg
 Excipients q.s. for 1 tablet

INDICATIONS - CONTRAINDICATIONS -
DOSAGE - ADMINISTRATION -
PRECAUTIONS - SIDE EFFECTS :
 See enclosed leaflet.

STORAGE : Keep in a dry place, do not store above 30°C. Protect from light.
 Read carefully the leaflet before use
 Keep out of reach of children

SPECIFICATION : Manufacturer's

Manufactured by:
 SÁVI PHARMACEUTICAL J.S.Co.
 SaViPharm J.S.C)
 Lot No: Z.01-02-03a, Tân Thuận IZ/EPZ,
 Dist. 7, Hồ Chí Minh City

Số lô SX / Batch No. :
 Ngày SX / Mfg. Date :
 Hạn dùng / Exp. Date :

Mẫu hộp nhãn chai

Rx Thuốc bán theo đơn

Stazemid 20/10

Simvastatin 20 mg
 Ezetimibe 10 mg

Chai 100 viên nén tròn bao phim

TRÁCH NHIỆM THUẬN YÊN

Thành phần : Mỗi viên chứa :
 Simvastatin 20 mg
 Ezetimibe 10 mg
 Tá dược vừa đủ 1 viên

Chỉ định - Chống chỉ định -
Liều lượng - Cách dùng -
Thận trọng - Tác dụng phụ :
 Xin đọc tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

BẢO QUẢN : Nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C. Tránh ánh sáng.
 Để xa tầm tay của trẻ em - Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Sản xuất tại :
 CTY CP DƯỢC PHẨM SÁVI
 (SaViPharm J.S.C)
 Lô Z.01-02-03a KCN/KCX Tân Thuận,
 Q.7, Tp.Hồ Chí Minh

Tiêu chuẩn : TCCS

SDK :
 Số lô SX, Ngày SX,
 Hạn dùng :
 Xem dưới đáy chai.

TP. Hồ Chí Minh, ngày 25 tháng 12 năm 2013
KT. Tổng Giám Đốc
Phó Tổng Giám Đốc (KH-CN)



DR. NGUYEN HUU MINH

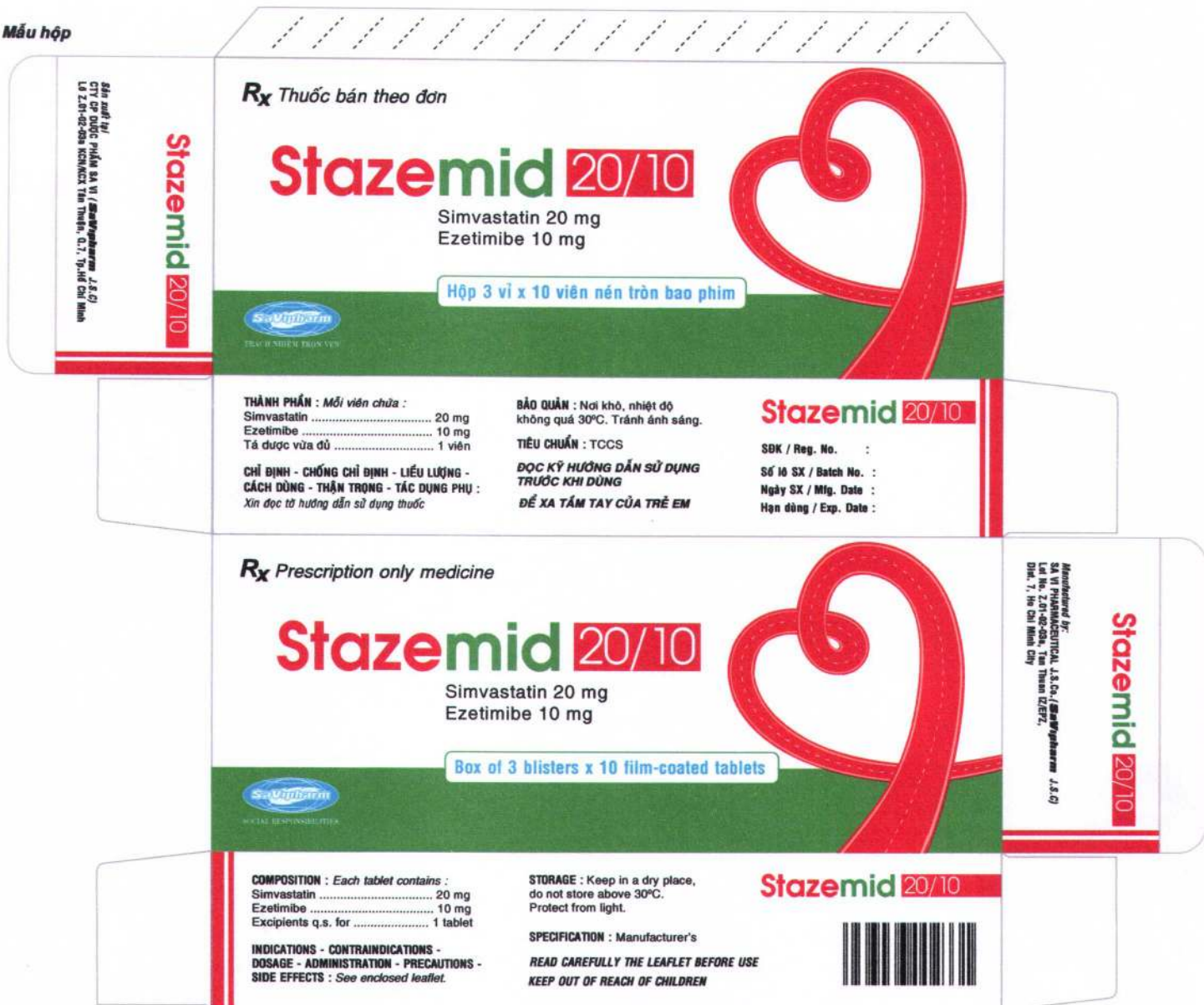


MẪU NHÃN ĐĂNG KÝ

CÔNG TY CP DƯỢC PHẨM SAVA (SAVIPHARM J.S.C)
Lô Z.01-02-03a KCN/KCX Tân Thuận, Q. 7, Tp.HCM
ĐT: (08) 37700142 - 143 - 144 Fax: (08) 37700145

Stazemid 20/10
(hộp 3 vỉ)

Mẫu hộp



Mẫu vỉ



TP. Hồ Chí Minh, ngày 25 tháng 12 năm 2013
KT. Tổng Giám Đốc
Phó Tổng Giám Đốc (KH-CN)



DR. NGUYEN HUU MINH

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx-Thuốc bán theo đơn

Viên nén bao phim Stazemid 20/10

THÀNH PHẦN

- Simvastatin 20,0 mg
- Ezetimib 10,0 mg
- Tá dược vừa đủ..... 1 viên

(Lactose monohydrat, tinh bột biến tính, butyl hydroxyanisol, acid citric monohydrat, acid ascorbic, polysorbat 80, cellulose vi tinh thể 102, magnesi stearat, silic dioxyd keo, hypromelose 606, polyethylen glycol 6000, titan dioxyd, talc, ponceau 4R lake)

DẠNG BÀO CHẾ: Viên nén bao phim

DƯỢC LỰC HỌC

Cơ chế tác dụng

Viên kết hợp simvastatin/ezetimib (gọi tắt là viên kết hợp S/E)

Cholesterol trong huyết tương có nguồn gốc từ sự hấp thu đường ruột và tổng hợp nội sinh. Viên kết hợp “S/E” chứa ezetimib và simvastatin, là hai hợp chất hạ lipid máu có cơ chế bổ sung tác động lẫn nhau. Viên kết hợp “S/E” làm giảm cholesterol toàn phần, cholesterol lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL-C), apolipo protein B (Apo B), triglycerid (TG) và cholesterol phi lipoprotein tỷ trọng cao (non-HDL-C) và làm tăng cholesterol lipoprotein tỷ trọng cao (HDL-C) thông qua sự ức chế kép quá trình hấp thu và tổng hợp cholesterol.

Ezetimib

Ezetimib làm giảm cholesterol trong máu bằng cách ức chế sự hấp thu cholesterol của ruột non. Phân tử đích mục tiêu của ezetimib đã được chứng minh là do chất vận chuyển sterol, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), đã tham gia vào sự hấp thu đường ruột của cholesterol và phytosterol. Trong một nghiên cứu lâm sàng 2 tuần trên 18 bệnh nhân tăng cholesterol máu, ezetimib đã ức chế hấp thu cholesterol của ruột đến 54% so với giả dược. Ezetimib không có ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng đến nồng độ huyết tương của các vitamin tan trong chất béo A, D và E và không làm suy giảm tuyến thượng thận sản xuất hormon steroid.

Ezetimib khu trú tại biểu mô nhung mao của ruột non và ức chế sự hấp thu cholesterol, dẫn đến sự sụt giảm trong cung cấp các chất cholesterol từ ruột cho gan. Điều này làm giảm tích trữ cholesterol ở gan và tăng thanh thải cholesterol trong máu, cơ chế riêng biệt này bổ sung tác dụng cho các statin.

Simvastatin

Simvastatin là một tiền chất và bị thủy phân sau khi uống để cho dạng có hoạt tính β -hydroxy acid là acid simvastatin. Simvastatin là chất ức chế cạnh tranh với men 3-hydroxy-3-methyl glutaryl-coenzym A (HMG-CoA) là men xúc tác chuyển HMG-CoA thành mevalonat, một tiền chất trong quá trình tổng hợp cholesterol. Ngoài ra, simvastatin làm giảm lipoprotein tỷ trọng rất thấp (VLDL) và TG và làm tăng cholesterol lipoprotein tỷ trọng cao (HDL-C).

Dược lực học

Nghiên cứu lâm sàng đã chứng minh rằng mức độ tăng cholesterol (C) toàn phần, LDL-C và Apo B (thành phần protein chính của LDL) thúc đẩy xơ vữa động mạch ở người. Ngoài ra, nồng độ HDL-C giảm có liên quan đến sự phát triển của xơ vữa động mạch. Các nghiên cứu dịch tễ học đã chứng minh rằng tỷ lệ mắc bệnh tim mạch và tử vong biến đổi trực tiếp theo mức độ của cholesterol toàn phần và LDL-C và tỉ lệ nghịch với mức độ HDL-C. Giống như LDL, lipoprotein giàu chất béo trung tính chứa nhiều cholesterol, bao gồm lipoprotein tỷ trọng rất thấp (VLDL), lipoprotein tỷ trọng trung bình (IDL) và phần còn lại, cũng có thể thúc đẩy xơ vữa động mạch. Tác dụng độc lập về tăng HDL-C hoặc giảm TG đối với nguy cơ mắc bệnh mạch vành, bệnh tim mạch và tử vong chưa được xác định.

NAS



DUYỆC ĐỘNG HỌC

Kết quả của một nghiên cứu tương đương sinh học ở người khỏe mạnh đã chứng minh rằng liều kết hợp cố định (simvastatin /ezetimib) từ 10 mg/10 mg đến 80 mg/10 mg của viên kết hợp có tương đương sinh học khi dùng chung với cùng liều tương ứng của các viên riêng lẻ chứa ezetimib và simvastatin.

Hấp thu

Ezetimib

Sau khi uống, ezetimib được hấp thu và liên hợp nhiều với glucuronid để cho một hợp chất phenolic có hoạt tính dược lý (ezetimib-glucuronid).

Simvastatin

Dưới 5% liều uống được ghi nhận vào hệ tuần hoàn dưới dạng chất chuyển hóa β -hydroxyacid, phù hợp với đặc tính chuyển hoá qua gan lần đầu mạnh của simvastatin.

Ảnh hưởng của thực phẩm trên hấp thu đường uống

Ezetimib

Dùng thuốc đồng thời với thực phẩm (các bữa ăn chứa nhiều chất béo hoặc không có chất béo) không thấy có ảnh hưởng trên mức độ hấp thu của ezetimib khi dùng liều 10 mg. Giá trị C_{max} của ezetimib đã tăng 38% khi mức tiêu thụ các bữa ăn có nhiều chất béo.

Simvastatin

Liên quan đến tình trạng uống thuốc khi đói, hồ sơ về nồng độ trong huyết tương ở cả dạng có hoạt tính và toàn phần của simvastatin không bị ảnh hưởng bởi thức ăn.

Phân bố

Ezetimib

Ezetimib và ezetimib-glucuronid được gắn kết nhiều (> 90%) với protein huyết tương của người.

Simvastatin

Cả hai chất simvastatin và dẫn chất chuyển hóa acid β -hydroxy gắn kết nhiều (khoảng 95%) với protein huyết tương của người. Khi cho chuột cống dùng simvastatin đánh dấu phóng xạ, dẫn chất phóng xạ của simvastatin đã vượt qua được hàng rào máu não.

Chuyển hóa và bài tiết

Ezetimib

Ezetimib chủ yếu được chuyển hóa ở ruột non và gan qua liên hợp glucuronid và tiếp theo là thải trừ qua mật và thận. Trao đổi chất oxy hóa tối thiểu đã quan sát thấy trong tất cả các loài được đánh giá. Ở người, ezetimib nhanh chóng chuyển hóa thành ezetimib-glucuronid.

Ezetimib và ezetimib-glucuronid là hợp chất chủ yếu có nguồn gốc từ thuốc được phát hiện trong huyết tương, chiếm khoảng 10-20% và 80-90% tổng số thuốc trong huyết tương, tương ứng. Cả hai chất ezetimib và ezetimib-glucuronid được loại bỏ khỏi huyết tương với chu kỳ bán rã khoảng 22 giờ cho cả ezetimib và ezetimib-glucuronid. Hồ sơ thể hiện nhiều đỉnh nồng độ huyết tương-thời gian cho thấy ở ruột có sự tái hấp thu.

Sau khi cho các đối tượng người lớn uống ^{14}C -ezetimib (20 mg) lượng ezetimib toàn phần (ezetimib + ezetimib-glucuronid) chiếm khoảng 93% tổng hoạt độ phóng xạ trong huyết tương. Sau 48 giờ, không phát hiện mức độ phóng xạ trong huyết tương. Khoảng 78% và 11% mức phóng xạ đã uống được tìm thấy trong phân và nước tiểu, tương ứng, trong khoảng thời gian 10 ngày thu thập. Ezetimib là thành phần chính có trong phân và chiếm 69% liều dùng được, trong khi ezetimib-glucuronid là thành phần chủ yếu trong nước tiểu và chiếm 9% liều dùng.

Simvastatin

Simvastatin là một lacton nên dễ bị thủy phân trong cơ thể để cho β -hydroxyacid, một chất ức chế mạnh tương ứng của men khử HMG-CoA. Sự ức chế men khử HMG-CoA là cơ sở cho một xét nghiệm trong nghiên cứu dược động học các chất chuyển hóa β -hydroxyacid (ức chế có

hoạt tính) và tiếp sau thủy phân cơ bản, hoạt tính ức chế của chất chuyển hoá phối cộng và gia tăng ức chế tiềm ẩn (tổng số chất ức chế) trong huyết tương sau khi uống simvastatin. Các chất chuyển hóa có hoạt tính chủ yếu của simvastatin hiện diện trong huyết tương người là β -hydroxyacid của simvastatin và của các dẫn chất 6'-hydroxy, 6'-hydroxy methyl và 6'-exomethylen.

Sau một liều uống simvastatin có gắn ^{14}C cho đối tượng nam, có 13% liều dùng được bài tiết vào nước tiểu và 60% vào phân. Nồng độ huyết tương của tổng số phóng xạ (simvastatin + chất chuyển hóa gắn ^{14}C) đạt đỉnh sau 4 giờ và giảm nhanh xuống còn khoảng 10% mức đỉnh sau 12 giờ.

Dược động học ở nhóm bệnh nhân đặc biệt

Người lớn tuổi

Ezetimib

Trong một nghiên cứu nhiều liều với liều uống 10 mg ezetimib mỗi ngày một lần trong 10 ngày, nồng độ huyết tương của tổng ezetimib cao khoảng 2 lần ở người lớn tuổi (≥ 65 tuổi) khỏe mạnh so với người trẻ tuổi.

Simvastatin

Trong 1 nghiên cứu trên 16 bệnh nhân lớn tuổi có độ tuổi giữa 70 và 78, được nhận liều simvastatin 40 mg /ngày, mức độ huyết tương trung bình của hoạt tính ức chế men HMG-CoA tăng khoảng 45% so với 18 bệnh nhân từ 18-30 tuổi.

Trẻ em

An toàn và hiệu quả của simvastatin đối với trẻ em chưa được thiết lập

Giới tính

Ezetimib

Trong nghiên cứu đa liều với ezetimib 10 mg mỗi ngày một lần trong 10 ngày, nồng độ trong huyết tương của ezetimib tổng có giá trị cao hơn một chút ($< 20\%$) ở phụ nữ so với nam giới.

Chủng tộc

Ezetimib

Dựa trên một phân tích tổng hợp các nghiên cứu dược động học đa liều, không thấy có sự khác biệt về dược động học giữa các đối tượng da đen và da trắng. Nghiên cứu trên các đối tượng châu Á cho thấy dược động học của ezetimib cũng tương tự như thấy ở những người da trắng.

Suy gan

Ezetimib

Sau một liều 10 mg ezetimib duy nhất, nồng độ trung bình (dựa trên diện tích dưới đường cong, AUC) của tổng ezetimib tăng xấp xỉ gấp 1,7 lần ở những bệnh nhân suy gan nhẹ (chỉ số Child-Pugh 5 đến 6) so với người khỏe mạnh. Các giá trị AUC trung bình của tổng ezetimib đã gia tăng khoảng 3-4 lần và 5-6 lần, tương ứng, ở những bệnh nhân suy gan mức độ vừa (chỉ số Child-Pugh 7 đến 9) hoặc suy gan nặng (chỉ số Child-Pugh 10 đến 15). Một nghiên cứu đa liều (10 mg hàng ngày) trong 14 ngày ở những bệnh nhân bị suy gan vừa, các giá trị AUC trung bình của tổng ezetimib đã tăng khoảng 4 lần so với các đối tượng khỏe mạnh.

Suy thận

Ezetimib

Sau khi một liều 10 mg ezetimib duy nhất cho bệnh nhân bị bệnh suy thận nặng ($n = 8$, độ thanh thải creatinin trung bình ≤ 30 ml/phút/1,73 m²), giá trị trung bình AUC của ezetimib tổng và ezetimib tăng khoảng 1,5 lần so với người khỏe mạnh ($n = 9$).

Simvastatin

Các nghiên cứu dược động học với một statin khác có đường thải trừ chính tương tự như của simvastatin đã cho rằng với mức độ liều cao hơn có thể dễ đạt phơi nhiễm toàn thân ở những bệnh nhân suy thận nặng (tính theo độ thanh thải creatinin).

CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ

Điều trị với thuốc làm thay đổi lipid máu chỉ nên được coi là một phần của sự can thiệp vào nhiều yếu tố nguy cơ ở người có nguy cơ tăng đáng kể bệnh xơ vữa mạch máu động mạch do tăng cholesterol máu. Điều trị bằng thuốc được chỉ định như *thuốc hỗ trợ* cho chế độ ăn uống với một chế độ ăn uống hạn chế chất béo bão hòa và cholesterol cùng các biện pháp khác khi sử dụng một mình là không đủ đáp ứng.

Viên nén bao phim **Stazemid 20/10** là viên nén bao phim kết hợp liều cố định gồm 20 mg simvastatin + 10 mg ezetimib.

- Điều trị tăng mỡ máu nguyên phát

Stazemid 20/10 được chỉ định để giảm cholesterol toàn phần, cholesterol lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL-C), apolipoprotein B (Apo B), triglycerid (TG) và cholesterol phi lipoprotein tỷ trọng cao (non-HDL-C) và làm tăng cholesterol lipoprotein tỷ trọng cao (HDL-C) ở bệnh nhân tăng lipid máu nguyên phát hoặc hỗn hợp (dị hợp tử có tính chất gia đình hoặc không).

- Điều trị tăng cholesterol máu gia đình đồng hợp tử (HoFH)

Viên kết hợp "S/E" được chỉ định để giảm mức tăng cao cholesterol toàn phần và LDL-C ở bệnh nhân tăng cholesterol máu gia đình đồng hợp tử, để hỗ trợ các phương pháp điều trị giảm lipid máu khác (ví dụ gạn tách LDL) hoặc không có sẵn phương tiện để xử lý điều này.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Thuốc này chỉ dùng theo sự kê đơn của bác sĩ

Cách dùng:

Dùng đường uống. Uống vào buổi tối có hoặc không có thức ăn. Nuốt trọn viên, không nhai, hay nghiền nát. Liều phải do thầy thuốc điều chỉnh cho phù hợp từng trường hợp, vì hiệu quả và dung nạp thay đổi tùy từng người bệnh.

Liều lượng:

- Chuẩn liều khuyến cáo

Khoảng liều của viên kết hợp "S/E" là từ 10/10mg/ngày đến 80/10 mg/ngày.

Liều khởi đầu thông thường được đề nghị là kết hợp "S/E" 20/10mg/ngày. Viên kết hợp liều cố định "S/E" nên được dùng mỗi ngày một lần vào buổi tối, có hoặc không có thức ăn.

Khởi đầu điều trị với liều kết hợp "S/E" 10/10mg/ngày có thể được xem xét cho bệnh nhân cần giảm ít/nhẹ LDL-C. Bệnh nhân cần giảm LDL-C nhiều hơn (> 55%) có thể được khởi đầu với liều kết hợp "S/E" 40/10 mg/ngày.

Sau khi bắt đầu điều trị hoặc đã chuẩn liều với viên kết hợp "S/E", nồng độ lipid có thể được phân tích sau hơn 2 tuần và điều chỉnh liều lượng, nếu cần.

- Bệnh nhân tăng cholesterol máu gia đình đồng hợp tử (HoFH)

Liều lượng khuyến cáo cho các bệnh nhân tăng cholesterol máu gia đình đồng hợp tử của viên kết hợp "S/E" là 40/10 mg/ngày hoặc 80/10 mg/ngày, do vậy viên Stazemid 20/10 không thích hợp cho sử dụng trong trường hợp này.

- Bệnh nhân suy gan

Không cần thiết phải điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ.

- Bệnh nhân suy thận

Không cần thiết phải điều chỉnh liều lượng ở bệnh nhân suy thận nhẹ hoặc trung bình. Tuy nhiên, đối với bệnh nhân suy thận nặng, viên kết hợp "S/E" không nên sử dụng, trừ khi bệnh nhân đã dung nạp điều trị với simvastatin ở liều 5 mg hoặc cao hơn. Cần thận trọng khi dùng viên kết hợp "S/E" cho những bệnh nhân này và khi dùng cần được theo dõi lâm sàng chặt chẽ.

- Bệnh nhân lớn tuổi

Không cần thiết phải điều chỉnh liều ở bệnh nhân lớn tuổi.

- Trẻ em

An toàn và hiệu quả của simvastatin đối với trẻ em chưa được thiết lập.

Handwritten signature

- Dùng chung với thuốc khác

Thuốc hấp thụ acid mật

Nên sử dụng viên kết hợp "S/E" hoặc ≥ 2 giờ trước hoặc ≥ 4 giờ sau khi dùng thuốc hấp thụ acid mật.

Cyclosporin hoặc danazol

Cần thận trọng khi bắt đầu sử dụng viên kết hợp "S/E" trong các phác đồ có cyclosporin. Ở bệnh nhân dùng cyclosporin hoặc danazol, viên kết hợp "S/E" không nên dùng, trừ phi bệnh nhân đã dung nạp điều trị với simvastatin ở liều 5mg hoặc cao hơn.

Liều viên kết hợp "S/E" không được vượt quá 10/10 mg/ngày. Lưu ý: dạng phối hợp liều "S/E" 20/10 không thích hợp.

Verapamil, diltiazem, dronedaron

Ở bệnh nhân dùng verapamil, diltiazem, dronedaron đồng thời với viên kết hợp "S/E", liều viên kết hợp này không được vượt quá 10/10 mg/ngày.

Lưu ý: dạng phối hợp liều "S/E" 20/10 không thích hợp.

Amiodaron, amlodipin, ranolazin

Ở bệnh nhân dùng amiodaron, amlodipin, ranolazin đồng thời với viên kết hợp "S/E", liều viên kết hợp không được vượt quá 20/10 mg/ngày.

Điều trị đồng thời với thuốc hạ lipid máu khác

Sự an toàn và hiệu quả của viên kết hợp simvastatin/ezetimib khi dùng chung với các *fibrat* chưa được thiết lập. Vì vậy, nên tránh sự kết hợp viên kết hợp "S/E" với *fibrat*.

Đã thấy gia tăng nguy cơ bệnh cơ khi simvastatin được sử dụng đồng thời với *fibrat* (đặc biệt là *gemfibrozil*). Điều trị kết hợp với *gemfibrozil* nên tránh vì có sự gia tăng phơi nhiễm simvastatin khi sử dụng đồng thời.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn cảm với bất kỳ thành phần của thuốc này.
- Bệnh gan tiến triển hoặc tăng men gan cao dai dẳng không giải thích được.
- Chống chỉ định cho phụ nữ đang mang thai hoặc có thể có thai.
- Chống chỉ định trường hợp cho con bú.
- Chống chỉ định dùng phối hợp với các thuốc ức chế men CYP 3A4 mạnh như: itraconazol, ketoconazol, clarithromycin, erythromycin, telithromycin, thuốc ức chế protease của HIV, boceprevir, telaprevir, nefazodon, posaconazol, gemfibrozil, cyclosporin, danazol.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG

- Cần cân nhắc khi dùng thuốc thuộc nhóm statin đối 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 các 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.
- Cần sử dụng thuốc thận trọng ở người bệnh uống nhiều rượu và/hoặc có tiền sử bệnh gan. Vì vậy cần tiến hành các 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.
- Bệnh nhân cần tiến hành các 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.
- Tránh dùng đồng thời với các thuốc sau: *gemfibrozil*; các thuốc hạ cholesterol máu, nhóm *fibrat* khác; niacin liều cao ($>1g/ngày$); colchicin ... do tăng nguy cơ tổn thương cơ.
- Thận trọng khi dùng các thuốc hạ lipid máu nhóm statin với các thuốc điều trị HIV và viêm gan siêu vi C (HCV) vì 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.
- 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

MD

sử bị bệnh cơ do sử dụng statin hoặc fibrate 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.

- Bệnh cơ / tiêu cơ vân

Trong các thử nghiệm lâm sàng, không thấy có bệnh cơ hoặc tiêu cơ vân liên quan tới ezetimib so với nhóm đối chứng có liên quan (giả dược hoặc statin một mình). Tuy nhiên, bệnh cơ và tiêu cơ vân được biết đến như một phản ứng bất lợi của statin và thuốc hạ lipid khác. Trong các thử nghiệm lâm sàng, tỷ lệ creatin kinase (CK) > 10 × ULN (giới hạn trên của mức bình thường) là 0,2% của viên kết hợp "S/E" so với 0,6% của giả dược; 0,0% của ezetimib và 0,3% của tất cả các liều simvastatin.

Simvastatin cũng như statin khác, đôi khi gây ra biểu hiện bệnh cơ như đau cơ, đau hoặc yếu cơ kèm theo mức creatin kinase CK trên 10 × ULN. Bệnh cơ đôi khi có hình thức tiêu cơ vân kèm theo hoặc không suy thận cấp tính thứ phát dẫn đến myoglobin niệu và hiếm xảy ra tử vong. Nguy cơ bệnh cơ tăng theo nồng độ cao trong huyết tương của statin. Yếu tố ảnh hưởng đến bệnh cơ bao gồm tuổi cao (≥ 65 tuổi), suy giáp không kiểm soát được và suy thận.

Tương tự như các statin khác, nguy cơ bệnh cơ/tiêu cơ vân liên quan đến liều. Trong một cơ sở dữ liệu thử nghiệm lâm sàng trên 41.050 bệnh nhân được điều trị bằng simvastatin có 24.747 người (xấp xỉ khoảng 60%) được điều trị trong ít nhất 4 năm, tỷ lệ mắc bệnh cơ xấp xỉ 0,02%, 0,08% và 0,53% ở các mức liều 20, 40 và 80 mg/ngày, tương ứng. Trong các thử nghiệm này, bệnh nhân được theo dõi cẩn thận và đã loại trừ một số sản phẩm thuốc có tương tác.

Theo kinh nghiệm sau tiếp thị của ezetimib, các trường hợp bị bệnh cơ và tiêu cơ vân đã được báo cáo. Hầu hết các bệnh nhân bị tiêu cơ vân đang dùng statin trước khi bắt đầu với ezetimib. Tuy nhiên, tiêu cơ vân cũng đã được báo cáo rất hiếm gặp với ezetimib đơn trị liệu và rất hiếm gặp khi bổ sung ezetimib cho các thuốc được biết đến có liên quan tới tăng nguy cơ tiêu cơ vân, chẳng hạn như *fibrat*.

Tất cả bệnh nhân bắt đầu điều trị viên kết hợp "S/E" hoặc đang tăng liều viên kết hợp "S/E" phải được thông báo về nguy cơ bệnh cơ và được yêu cầu báo cáo ngay khi bị đau cơ bất kỳ không rõ nguyên nhân, đau hoặc yếu cơ. Điều trị với viên kết hợp "S/E" nên ngưng ngay lập tức nếu chẩn đoán có bệnh cơ hoặc nghi ngờ. Trong hầu hết các trường hợp, triệu chứng đau cơ bấp và tăng CK tự giải quyết ngay khi ngưng điều trị simvastatin. Định kỳ xác định CK có thể được xem xét ở những bệnh nhân bắt đầu điều trị với simvastatin hoặc cần tăng liều lượng, nhưng không có sự bảo đảm rằng giám sát như vậy sẽ ngăn chặn được bệnh cơ.

Nhiều người trong số các bệnh nhân có tiền sử bệnh tiêu cơ vân phát triển khi điều trị với simvastatin đã gây phức tạp cho hồ sơ y tế cá nhân, bao gồm cả suy thận, thường do hậu quả của bệnh tiểu đường lâu dài. Những bệnh nhân này khi dùng viên kết hợp "S/E" phải được theo dõi chặt chẽ. Điều trị với viên kết hợp "S/E" nên tạm thời dừng lại một vài ngày trước khi đại phẫu và khi có bất kỳ thay đổi đột xuất về điều kiện y tế hoặc phẫu thuật.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Chung

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

Viên kết hợp simvastatin/ezetimib

- Tương tác với các chất ức chế men isoenzyme CYP3A4

Handwritten signature

Nguy cơ bệnh cơ gia tăng khi không giảm hoặc loại bỏ thành phần simvastatin của viên kết hợp "S/E". Do đó nếu viên kết hợp "S/E" được sử dụng cùng với một chất ức chế men CYP3A4, nồng độ cao của chất ức chế men khử HMG-CoA có thể làm tăng nguy cơ bệnh cơ và tiêu cơ vân, đặc biệt với các liều cao hơn của viên kết hợp "S/E".

Các chất ức chế mạnh men isoenzym CYP3A4 như : Itraconazol, ketoconazol và các azol kháng nấm khác, Kháng sinh macrolid erythromycin, clarithromycin và kháng sinh ketolid telithromycin, Thuốc ức chế protease của HIV, viêm gan C (boceprevir, telaprevir), Thuốc chống trầm cảm nefazodon, nước ép bưởi với số lượng lớn (> 1 lít mỗi ngày)

Nên tránh sử dụng đồng thời với các thuốc đã được biết đến có tác dụng ức chế mạnh men isoenzym CYP3A4 kể trên, trừ khi lợi ích của điều trị kết hợp lớn hơn so với gia tăng nguy cơ. Nếu điều trị với itraconazol, ketoconazol, erythromycin, clarithromycin hoặc telithromycin là không thể tránh khỏi, nên ngưng điều trị với viên kết hợp "S/E" trong quá trình điều trị với kháng sinh.

- *Thuốc hạ lipid máu có thể gây bệnh cơ khi dùng đơn trị liệu*

Gia tăng nguy cơ mắc bệnh cơ do *gemfibrozil* và với mức độ thấp hơn do các *fibrat* khác và niacin (acid nicotinic) (≥ 1 g/ngày).

- *Amiodaron hoặc verapamil*

Gia tăng nguy cơ bệnh cơ/tiêu cơ vân khi dùng đồng thời amiodaron hoặc verapamil với liều cao hơn của viên kết hợp "S/E".

- *Cholestyramin*

Cholestyramin dùng đồng thời làm giảm trung bình khoảng 55% diện tích dưới đường cong (AUC) của ezetimib. Giảm mức tăng LDL-C từ ezetimib do cholestyramin có thể gây ra bởi tương tác này.

- *Cyclosporine hoặc danazol*

Nguy cơ gia tăng bệnh cơ / tiêu cơ vân khi dùng đồng thời *cyclosporin* hoặc *danazol*, đặc biệt là với các liều cao hơn của viên kết hợp simvastatin/ezetimib. Cần thận trọng khi sử dụng viên kết hợp "S/E" đồng thời với cyclosporin do tăng nồng độ của cả ezetimib và cyclosporin. Cần theo dõi nồng độ cyclosporin ở những bệnh nhân nhận dùng viên kết hợp "S/E" và cyclosporin. Mức độ gia tăng phơi nhiễm ezetimib có thể lớn hơn ở những bệnh nhân suy thận nặng. Ở những bệnh nhân được điều trị với cyclosporin, tác động tiềm ẩn do tăng phơi nhiễm với ezetimib khi dùng chung nên được cân nhắc cẩn thận về lợi ích của sự thay đổi nồng độ lipid từ ezetimib.

- *Digoxin*

Trong một nghiên cứu, dùng đồng thời digoxin với simvastatin dẫn đến mức tăng cao nhẹ nồng độ digoxin huyết tương. Bệnh nhân đang dùng digoxin cần được theo dõi một cách thích hợp khi bắt đầu dùng viên kết hợp simvastatin/ezetimib.

- *Các fibrat*

Hiệu quả và an toàn của việc dùng đồng thời viên kết hợp "S/E" với các fibrat chưa được nghiên cứu. Các fibrat có thể làm tăng bài tiết cholesterol vào mật, dẫn đến sỏi mật. Trong một nghiên cứu tiền lâm sàng ở chó, ezetimib làm tăng cholesterol trong túi mật. Sử dụng đồng thời viên kết hợp "S/E" với các fibrat không được khuyến cáo cho đến khi việc sử dụng cho những bệnh nhân này được nghiên cứu đầy đủ.

- *Các chất chống đông coumarin*

Các liều simvastatin 20-40 mg/ngày tiềm ẩn một tương tác nhẹ với thuốc chống đông máu *coumarin* : thời gian prothrombin, được trình bày như tỷ lệ thời gian prothrombin chuẩn hóa quốc tế (INR), đã tăng tính theo đường cơ sở từ 1,7 - 1,8 và 2,6 - 3,4 lần trong nghiên cứu ở người tình nguyện bình thường và một nghiên cứu ở bệnh nhân tăng cholesterol máu, tương ứng.

Với statin khác, chảy máu rõ ràng trên lâm sàng và/hoặc tăng thời gian prothrombin đã được báo cáo từ một vài bệnh nhân dùng đồng thời thuốc chống đông máu coumarin. Ở những bệnh nhân này, thời gian prothrombin cần được xác định trước khi bắt đầu dùng viên kết hợp "S/E"

N/A

và phải thường xuyên thực hiện xét nghiệm đầy đủ trong quá trình điều trị để sớm đảm bảo rằng không có thay đổi đáng kể thời gian prothrombin xảy ra.

Ngay sau khi thời gian prothrombin đã ổn định được ghi nhận, có thể khuyến cáo bệnh nhân nên tiếp tục theo dõi với một quãng thời gian thích hợp khi dùng thuốc chống đông máu coumarin. Nếu cần thay đổi liều viên kết hợp "S/E" hoặc ngưng thuốc, vẫn phải áp dụng lặp đi lặp lại thủ tục trên. Điều trị simvastatin không liên quan đến chảy máu hoặc đến những thay đổi trong thời gian prothrombin ở những bệnh nhân không dùng thuốc chống đông máu.

Dùng đồng thời với ezetimib (liều 10mg mỗi ngày một lần) không thấy có ảnh hưởng đáng kể đến sinh khả dụng của warfarin và thời gian prothrombin trong một nghiên cứu trên 12 đối tượng nam trưởng thành khỏe mạnh. Đã có báo cáo sau tiếp thị về sự tăng chỉ số INR ở những bệnh nhân dùng ezetimib và dùng đồng thời warfarin. Hầu hết những bệnh nhân này cũng đang sử dụng thêm các loại thuốc khác. Ảnh hưởng của viên kết hợp "S/E" vào thời gian prothrombin chưa được nghiên cứu.

TRƯỜNG HỢP CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Trường hợp có thai

Chống chỉ định cho người mang thai.

Chưa có nghiên cứu đầy đủ và có kiểm soát khi sử dụng viên kết hợp "S/E" trong kỳ mang thai nên không sử dụng cho phụ nữ mang thai vì có thể gây độc hại cho thai nhi.

Nếu bệnh nhân có thai trong khi dùng thuốc này, nên ngưng thuốc ngay lập tức và bệnh nhân cần được thông báo về những mối nguy hiểm tiềm ẩn cho thai nhi.

Trường hợp cho con bú

Chống chỉ định cho người đang cho con bú. Người ta không biết liệu simvastatin có được bài tiết vào sữa mẹ hay không, tuy nhiên, đã có một lượng nhỏ thuốc khác thuộc nhóm thuốc này đi vào sữa mẹ. Vì các statin tiềm ẩn các phản ứng bất lợi nghiêm trọng cho trẻ bú, phụ nữ cần phải điều trị với viên kết hợp liều cố định simvastatin/ezetimib không nên cho con bú.

TÁC ĐỘNG CỦA THUỐC KHI LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Do xảy ra các tác dụng không mong muốn như nhức đầu, chóng mặt khi dùng thuốc, bệnh nhân phải rất thận trọng khi lái xe và vận hành máy móc.

Thông báo cho Bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN (ADR)

Chung

Đã có báo cáo một số tác dụng không mong muốn sau:

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

Các kinh nghiệm trong thử nghiệm lâm sàng

Viên kết hợp simvastatin/ezetimib

Vì các nghiên cứu lâm sàng được tiến hành trong điều kiện rất khác nhau, tỷ lệ phản ứng bất lợi quan sát được trong các nghiên cứu lâm sàng của một loại thuốc có thể không trực tiếp so được với tỷ lệ trong các nghiên cứu lâm sàng của thuốc khác và có thể không phản ánh tỷ lệ quan sát thấy trong thực tế.

Trong cơ sở dữ liệu thử nghiệm lâm sàng có đối chứng giả dược của viên kết hợp "S/E" trên 1.420 bệnh nhân (độ tuổi 20-83 năm, 52 % là phụ nữ, 87% là người da trắng, 3% người da đen, 5 % người gốc Tây Ban Nha, 3% người châu Á) với thời gian điều trị trung bình 27 tuần, đã có khoảng 5% bệnh nhân nhận viên kết hợp "S/E" và 2,2 % bệnh nhân nhận giả dược phải ngưng thuốc do các phản ứng bất lợi.

Các phản ứng bất lợi thường gặp nhất trong nhóm được điều trị viên kết hợp "S/E" dẫn đến ngưng điều trị và chiếm tỷ lệ lớn hơn so với giả dược được liệt kê dưới đây : tăng ALT (0,9%); đau cơ (0,6%); tăng AST (0,4%); đau lưng (0,4%).

Báo cáo nhiều nhất về phản ứng bất lợi (tỷ lệ $\geq 2\%$ và cao hơn so với giả dược) trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng là : nhức đầu (5,8%), ALT tăng (3,7%), đau cơ (3,6%), nhiễm trùng đường hô hấp trên (3,6%) và tiêu chảy (2,8%).

Viên kết hợp "S/E" đã được thẩm định về an toàn ở hơn 10.189 bệnh nhân trong các thử nghiệm lâm sàng.

Ezetimib

Các phản ứng bất lợi khác của ezetimib được báo cáo trong nhóm nghiên cứu có đối chứng, bất kể đánh giá quan hệ nhân quả gồm : rối loạn hệ cơ xương (đau khớp), nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng (viêm xoang), tác dụng toàn thân - rối loạn chung (mệt mỏi).

Simvastatin

Báo cáo các phản ứng bất lợi khác của simvastatin trong nghiên cứu lâm sàng có đối chứng giả dược, bất kể đánh giá quan hệ nhân quả:

Rối loạn tim mạch: Rung nhĩ;

Tai và tiền đình: Chóng mặt;

Rối loạn tiêu hóa: Đau bụng, táo bón, khó tiêu, đầy hơi, viêm dạ dày;

Rối loạn da và mô dưới da: Chàm, phát ban;

Rối loạn nội tiết: Tăng đường huyết, tăng HbA1c;

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng: Viêm phế quản, viêm xoang, nhiễm trùng tiết niệu;

Tác dụng loạn chung : Suy nhược, phù nề/sung;

Rối loạn tâm thần: Mất ngủ, suy giảm nhận thức (như mất trí nhớ, lú lẫn...).

Các bất thường trong xét nghiệm

Đã ghi nhận có sự gia tăng liên tục đáng kể của men gan transaminase huyết thanh. Đã có báo cáo mức tăng của men phosphatase kiềm và γ -glutamyl transpeptidase.

Khoảng 5% bệnh nhân dùng simvastatin có mức tăng cao CK gấp 3 hoặc nhiều lần giá trị trên mức bình thường ở một hoặc nhiều lần xét nghiệm.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Khi gặp các dấu hiệu của tác dụng không mong muốn về cơ, nên ngưng thuốc và tham vấn với bác sĩ điều trị ngay

QUÁ LIỀU

Không có điều trị đặc hiệu về quá liều được khuyến cáo với viên kết hợp "S/E". Trong trường hợp quá liều, nên sử dụng các biện pháp điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Ezetimib

Trong các nghiên cứu lâm sàng, sử dụng ezetimib với liều 50 mg/ngày cho 15 người khỏe mạnh trong thời gian 14 ngày hoặc liều 40 mg/ngày cho 18 bệnh nhân tăng lipid máu nguyên phát trong 56 ngày đều cho thấy có dung nạp tốt.

Một vài trường hợp quá liều đã được báo cáo, hầu hết không liên quan với tác dụng phụ xảy ra. Tác dụng phụ được báo cáo thường không nghiêm trọng.

Simvastatin

Gây chết đáng kể ở chuột nhất sau khi uống một liều duy nhất 9g/m². Không có bằng chứng gây chết được quan sát thấy ở chuột cống và chó nhận các liều từ 30 đến 100 g/m², tương ứng. Không có dấu hiệu chẩn đoán đặc hiệu được quan sát thấy ở loài gặm nhấm. Với liều này, dấu hiệu duy nhất được nhìn thấy ở chó là nôn và phân nhầy.

Một vài trường hợp quá liều với simvastatin đã được báo cáo, liều thực hiện tối đa là 3,6 g. Tất cả bệnh nhân đều hồi phục mà không có di chứng. Hiện nay khả năng thẩm tách của simvastatin và các chất chuyển hóa ở người không được biết đến.

ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vỉ x 10 viên.

Hộp 1 chai x 100 viên

BẢO QUẢN

Nơi khô, nhiệt độ không quá 30⁰C. Tránh ánh sáng

TIÊU CHUẨN ÁP DỤNG

Tiêu chuẩn cơ sở.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.



TRÁCH NHIỆM TRỌN VẸN

*Để xa tầm tay của trẻ em.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến Bác sĩ.*

Sản xuất tại:

CTY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM SAVI (**SaViPharm J.S.C**)

Lô Z.01-02-03a KCN trong KCX Tân Thuận, Q.7, TP.HCM

Điện thoại: (84.8) 37700142-143-144

Fax: (84.8) 37700145

Tp. HCM, ngày 06 tháng 10 năm 2015

KT. TỔNG GIÁM ĐỐC
PHÓ TỔNG GIÁM ĐỐC (KH - CN)



DS. NGUYỄN HỮU MINH



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Đỗ Minh Hùng

MA2