

BFAVITS 10/40

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Bfavits 10/40: Viên nén dài, bao phim màu trắng, một mặt có khắc vạch ngang ở giữa, một mặt trơn, cạnh và thành viên lảnh lảnh.

4. Chỉ định:

Thuốc được chỉ định để làm giảm nguy cơ các biến cố tim mạch (tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim không tử vong, đột quỵ không tử vong, nhập viện do đau thắt ngực không ổn định, hoặc cần tái thông mạch máu) ở những bệnh nhân mắc bệnh động mạch vành (CHD).

Tăng cholesterol máu nguyên phát (Rối loạn lipid máu)

Thuốc được chỉ định như điều trị bổ sung cùng chế độ ăn kiêng để giảm hiện tượng tăng cholesterol toàn phần (C-toàn phần), cholesterol lipoprotein tỉ trọng thấp (LDL-C), apolipoprotein B (Apo B), triglyceride (TG), và cholesterol lipoprotein tỉ trọng không cao (non-HDL-C), và để tăng cholesterol lipoprotein tỉ trọng cao (HDL-C) ở bệnh nhân có tăng cholesterol máu nguyên phát (dị hợp tử có tính chất gia đình và không có tính chất gia đình) hoặc rối loạn lipid máu hỗn hợp.

Tăng cholesterol máu đồng hợp tử gia đình (HoFH)

Thuốc được chỉ định để giảm sự tăng cao của cholesterol toàn phần và LDL-C trên bệnh nhân người lớn có HoFH. Thuốc nên sử dụng bổ trợ cho các phương pháp điều trị giảm lipid máu khác (như lọc bỏ LDL) ở những bệnh nhân này hoặc nếu những điều trị này không có sẵn.

5. Cách dùng, liều dùng:

Cách dùng

- Chỉ dùng cho người lớn.
- Bệnh nhân nên có chế độ ăn kiêng cholesterol trước khi bắt đầu dùng thuốc và nên tiếp tục ăn kiêng trong thời gian điều trị với thuốc. Liều dùng nên cụ thể hóa cho từng bệnh nhân dựa trên nồng độ LDL-C ban đầu, mục đích điều trị và đáp ứng của bệnh nhân. Nên uống thuốc một lần duy nhất vào buổi tối, cùng hoặc không cùng thức ăn.

Liều dùng

- Khuyến cáo bắt đầu điều trị với liều thấp nhất mà thuốc có tác dụng.
- Đối với bệnh nhân bị tăng lipid máu nguyên phát và tăng lipid máu hỗn hợp, liều ezetimibe/simvastatin mở rộng từ 10/10 mg/ngày đến 10/80 mg/ngày, uống một lần duy nhất vào buổi tối. Không phải tất cả các liều đều có sẵn. Có thể điều chỉnh liều theo nhu cầu và đáp ứng của từng người, nếu cần thiết. Khi cần điều chỉnh liều lượng, cần tuân thủ khoảng cách ít nhất 4 tuần, tăng tối đa là 10/80 mg/ngày và uống một lần duy nhất vào buổi tối. Ezetimibe/simvastatin liều 10/80 mg chỉ khuyến cáo sử dụng cho những bệnh nhân tăng cholesterol máu nặng, có nguy cơ cao biến chứng tim mạch, những người không đạt được mục tiêu điều trị với liều thấp hơn và khi lợi ích mong đợi vượt trội nguy cơ. Phải theo dõi các phản ứng có hại của thuốc, đặc biệt các phản ứng có hại đối với hệ cơ.
- **Bệnh nhân bệnh động mạch vành:** Trong nghiên cứu giảm nguy cơ các biến cố tim mạch (IMPROVE-IT), với liều khởi đầu là 10/40 mg ngày một lần vào buổi tối. Chỉ khuyến cáo dùng liều ezetimibe/simvastatin 10/80 mg khi lợi ích mong đợi vượt trội nguy cơ.

- *Bệnh nhân suy thận/Bệnh thận mạn tính*: Không cần chỉnh liều ở những bệnh nhân suy thận nhẹ (GFR ước tính $\geq 60\text{mL/phút/1,73m}^2$). Ở những bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính và tỷ lệ lọc cầu thận ước tính $< 60\text{mL/phút/1,73m}^2$, liều là 10/20 mg ngày một lần vào buổi tối. Nên theo dõi chặt chẽ những bệnh nhân này nếu dùng liều cao hơn.
- **Bệnh nhân tăng cholesterol máu đồng hợp tử gia đình**: Liều đề nghị cho những bệnh nhân tăng cholesterol máu đồng hợp tử gia đình là 10/40 mg/ngày vào buổi tối. Chỉ khuyến cáo dùng liều 10/80 mg khi lợi ích mong đợi vượt trội nguy cơ. Thuốc nên sử dụng bổ trợ cho các phương pháp điều trị giảm lipid máu khác (như lọc bỏ LDL) ở những bệnh nhân này hoặc nếu những điều trị này không có sẵn.
Ở những bệnh nhân dùng lomitapide đồng thời với thuốc, liều không được vượt quá 10/40 mg/ngày.
- *Bệnh nhân suy thận*: Không cần chỉnh liều ở những bệnh nhân suy thận mức độ vừa phải. Nếu cần phải dùng thuốc cho những bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin $\leq 30\text{mL/phút}$), nên theo dõi chặt chẽ nếu dùng liều cao hơn 10/10 mg/ngày.
- Nghiên cứu Bảo Vệ Thận và Tim (The Study of Heart and Renal Protection - SHARP) là một nghiên cứu đa trung tâm, mù đôi, đối chứng giả dược, chia nhóm ngẫu nhiên tiến hành trên 9438 bệnh nhân bị suy thận mạn, một phần ba số bệnh nhân đang chạy thận nhân tạo vào khởi điểm nghiên cứu. Trong năm thứ nhất, bệnh nhân được chia ngẫu nhiên theo tỉ lệ 4:4:1, lần lượt sử dụng thuốc kết hợp ezetimibe/simvastatin với hàm lượng 10/20, giả dược, hoặc simvastatin 20 mg mỗi ngày. Nhánh sử dụng simvastatin theo dõi trong 1 năm là nhằm so sánh thuốc kết hợp với simvastatin đơn độc về độ an toàn và hiệu quả trên lipid. Vào thời điểm 1 năm sau, nhánh simvastatin được tái phân bố ngẫu nhiên theo tỉ lệ 1:1 vào nhóm sử dụng thuốc kết hợp ezetimibe/simvastatin với hàm lượng 10/20 hoặc giả dược. Tổng cộng 4650 bệnh nhân được chia vào nhóm sử dụng thuốc kết hợp ezetimibe/simvastatin với hàm lượng 10/20 và 4620 vào nhóm giả dược, thời gian theo dõi trung vị là 4,9 năm. Nhóm bệnh nhân không chạy thận nhân tạo, eGFR trung bình là $26,5\text{ mL/phút/1,73m}^2$. Không có tiêu chuẩn lipid đầu vào. Mức LDL-C trung bình lúc khởi điểm là 108 mg/dL. Sau 1 năm đánh giá, LDL-C giảm 26% so với giả dược ở nhóm sử dụng simvastatin 20 mg đơn trị liệu, và 38% ở nhóm thuốc kết hợp ezetimibe/simvastatin với hàm lượng 10/20. Vào thời điểm giữa giai đoạn nghiên cứu (2,5 năm) mức giảm LDL-C trung bình so với giả dược ở nhánh sử dụng thuốc kết hợp ezetimibe/simvastatin là 32%. Tất cả các thông số lipid đo được bao gồm cả những bệnh nhân không còn sử dụng thuốc nghiên cứu.
- Phân tích tiêu chí gộp kết cuộc chính (Biến cố mạch máu quan trọng MVE, bao gồm nhồi máu cơ tim không từ vong hoặc tử vong do tim mạch, đột quỵ, hoặc thủ thuật tái thông mạch máu bất kỳ) cho thấy thuốc làm giảm có ý nghĩa nguy cơ biến cố mạch máu quan trọng (749 ca biến cố

trong nhóm giả được so với 639 trong nhóm thuốc) với nguy cơ tương đối giảm 16% ($p=0,001$).

Sử dụng cho bệnh nhân cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân cao tuổi.

- **Suy gan:** Không cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân suy gan nhẹ (điểm Child-Pugh 5 hoặc 6). Không nên dùng thuốc cho những bệnh nhân suy gan vừa (điểm Child-Pugh 7 đến 9) hoặc suy gan nặng (điểm Child-Pugh >9).
- **Kết hợp với các thuốc khác:** Nên dùng thuốc trước ≥ 2 giờ hoặc sau ≥ 4 giờ sau khi dùng thuốc hấp thụ acid mật.
- Sử dụng kết hợp thuốc ở những bệnh nhân đang dùng verapamil, diltiazem hoặc dronedaron, liều không được quá 10/10 mg/ngày.
- Ở những bệnh nhân dùng amiodarone, amlodipine, ranolazin, hoặc sản phẩm có chứa elbasvir hoặc grazoprevir đồng thời với thuốc, liều không được vượt quá 10/20 mg/ngày.
- Chưa nghiên cứu tính an toàn và hiệu quả sử dụng kết hợp thuốc với các fibrates. Do đó tránh dùng thuốc kết hợp với các fibrates.

6. Chống chỉ định:

- Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kỳ tá dược nào của thuốc.
- Bệnh gan hoạt động hoặc tăng transaminase huyết tương kéo dài không rõ nguyên nhân.
- Thời kỳ mang thai và cho con bú.
- Dùng kết hợp với các thuốc ức chế mạnh CYP3A4 (như itraconazole, ketoconazole, posaconazole, voriconazole, thuốc ức chế HIV protease, boceprevir, telaprevir, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, nefazodone, và các thuốc có chứa cobicistat).
- Dùng kết hợp với gemfibrozil, cyclosporine, hoặc danazol.
- Bệnh cơ thứ phát do dùng các thuốc hạ lipid khác.
- Ở bệnh nhân tăng cholesterol máu đồng hợp tử gia đình HoFH, không dùng liều $>10/40$ mg khi kết hợp với lomitapid.
- Trẻ em.
- 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.
- 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.
- 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.
- Tránh dùng lượng lớn nước bưởi ép (Grapefruit juice) (>1 lít ngày).
- 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 ≥ 20 mg).

7. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

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, 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 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 lý cơ/Tiêu cơ vân

Cũng như các thuốc ức chế men khử HMG-CoA khác, simvastatin đôi khi gây bệnh lý cơ biểu hiện bởi đau cơ, căng cơ hoặc yếu cơ với creatine kinase (CK) vượt quá 10 lần giới hạn trên của mức bình thường. Đôi khi bệnh lý cơ thể hiện dưới dạng tiêu cơ vân có hoặc không có suy thận cấp thứ phát do myoglobin niệu, và hiếm khi gây tử vong. Nguy cơ bệnh lý cơ tăng lên khi tăng nồng độ chất ức chế men khử HMG-CoA trong huyết tương. Các yếu tố tiên đoán bệnh lý cơ bao gồm người cao tuổi (≥ 65 tuổi), nữ giới, thiếu năng tuyến giáp không được kiểm soát và suy thận. Cũng như các thuốc ức chế men khử HMG-CoA khác, nguy cơ bệnh lý cơ/tiêu cơ vân liên quan đến liều simvastatin. Trong một dữ liệu nghiên cứu lâm sàng trên 41.413 bệnh nhân đã được điều trị với simvastatin, 24.747 (khoảng 60%) bệnh nhân tham gia nghiên cứu với thời gian theo dõi trung bình ít nhất 4 năm, tỉ lệ bệnh lý cơ khoảng 0,03%, 0,08% và 0,61% tương ứng với liều 20, 40 và 80 mg/ngày. Trong những nghiên cứu này, bệnh nhân đã được theo dõi chặt chẽ để loại bỏ một vài tương tác thuốc.

Trong một thử nghiệm lâm sàng ở những bệnh nhân có tiền sử nhồi máu cơ tim đã điều trị với simvastatin 80 mg/ngày (thời gian theo dõi trung bình 6,7 năm), tỉ lệ bệnh lý cơ khoảng 1,0% so với 0,02% ở những bệnh nhân dùng liều 20 mg/ngày. Khoảng 1/2 trường hợp bệnh lý cơ xuất hiện ở năm điều trị đầu tiên. Tỉ lệ bệnh lý cơ ở mỗi năm tiếp theo khoảng 0,1%.

Nguyên nhân bệnh lý cơ cao hơn ở những bệnh nhân dùng simvastatin 80 mg so với các trị liệu cơ bản statin khác với hiệu quả giảm LDL-C tương tự. Do đó, chỉ dùng ezetimibe/simvastatin 10/80 mg cho những bệnh nhân có nguy cơ cao biến chứng tim mạch mà không đạt được mục tiêu điều trị với liều thấp hơn và khi lợi ích mong đợi vượt trội nguy cơ. Ở những bệnh nhân dùng ezetimibe/simvastatin 10/80 mg mà cần một thuốc có khả năng gây tương tác thì nên dùng liều thấp hơn hoặc thay bằng trị liệu statin-ezetimibe ít có khả năng tương tác thuốc-thuốc.

Cần thận trọng khi dùng cho những bệnh nhân có nguy cơ bị tiêu cơ vân. Trước khi điều trị với thuốc, 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 fibrate trước đó, uống nhiều rượu, bệnh nhân cao tuổi (≥ 65 tuổi), và bệnh nhân nữ. 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 tăng lên đáng kể (>5 lần giới hạn trên của mức bình thường), không nên bắt đầu điều trị bằng statin.

Ở những bệnh nhân bắt đầu dùng thuốc hoặc bắt đầu tăng liều, nên thông báo cho bệnh nhân nguy cơ bệnh lý cơ và khuyên bệnh nhân thông báo ngay bất kỳ đau cơ, mỏi cơ hoặc yếu cơ không xác định được nguyên nhân. Khi có các biểu hiện này, bệnh nhân cần làm xét nghiệm CK để có các biện pháp can thiệp phù hợp. Nên ngừng dùng thuốc ngay tức thì nếu chẩn đoán hoặc nghi ngờ bệnh lý cơ. Sự xuất hiện các triệu chứng trên và nồng độ CK >10 lần giới hạn trên của mức bình thường chỉ định bệnh lý cơ. Trong đa phần các trường hợp, khi bệnh nhân ngừng ngay simvastatin, các triệu chứng cơ và tăng CK trở về bình thường. Kiểm tra định kỳ CK có thể cần thiết ở những bệnh nhân bắt đầu điều trị với thuốc hoặc bắt đầu tăng liều. Khuyến cáo kiểm tra định kỳ cho những bệnh nhân dùng ezetimibe/simvastatin liều 10/80 mg. Không có gì đảm bảo rằng kiểm tra định kỳ này sẽ ngăn ngừa bệnh lý cơ.

Nhiều bệnh nhân xuất hiện tiêu cơ vân khi điều trị bằng simvastatin có tiền sử y khoa phức tạp, bao gồm suy thận, thường là hậu quả của tiểu đường kéo dài. Những bệnh nhân này cần được theo dõi chặt chẽ khi dùng thuốc. Điều trị với thuốc nên được ngừng tạm thời vài ngày trước khi phẫu thuật lớn có chuẩn bị và khi tiến hành phẫu thuật hoặc thăm khám y khoa lớn.

Trong Nghiên Cứu Quốc Tế Về Hiệu Quả VYTORIN Trong Giảm Biến Cố (the IMPROVED Reduction of Outcomes: VYTORIN Efficacy International Trial - The IMPROVE-IT), 18.144 bệnh nhân đã có bệnh mạch vành được chia ngẫu nhiên hoặc vào nhóm điều trị với thuốc kết hợp ezetimibe/simvastatin với hàm lượng 10/40 mg mỗi ngày ($n=9067$) hoặc vào nhóm điều trị simvastatin 40 mg mỗi ngày ($n=9077$). Qua suốt giai đoạn theo dõi trung vị 6 năm, tỉ lệ mới mắc bệnh cơ là 0,2% đối với thuốc kết hợp ezetimibe/simvastatin và 0,1% đối với simvastatin, trong đó bệnh cơ được xác định là yếu cơ hoặc đau cơ không giải thích được kèm với tăng nồng độ CK huyết thanh ≥ 10 lần so với giới hạn trên bình thường hoặc có hai lần quan sát liên tiếp nồng độ CK huyết thanh ≥ 5 lần và <10 lần so với giới hạn trên bình thường. Tỉ lệ mới mắc ly giải cơ là 0,1% đối với thuốc kết hợp ezetimibe/simvastatin và 0,2% đối với simvastatin, trong đó ly giải cơ được xác định là yếu cơ hoặc đau cơ không giải thích được kèm với tăng nồng độ CK huyết thanh ≥ 10 lần so với giới hạn trên bình thường với bằng chứng tổn thương thận đi kèm; ≥ 5 lần giới hạn trên bình thường và <10 lần giới hạn trên bình thường trong 2 lần liên tiếp với bằng chứng tổn thương thận đi kèm hoặc men CK ≥ 10.000 IU/L mà không kèm theo bằng chứng tổn thương thận.

Trong một nghiên cứu lâm sàng trên hơn 9000 bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính đã ngẫu nhiên được dùng thuốc kết hợp ezetimibe/simvastatin với hàm lượng 10/20 mg/ngày (n=4650) hoặc placebo (n=4620) (thời gian theo dõi trung bình 4,9 năm), tỉ lệ bệnh lý cơ/tiêu cơ vân là 0,2% đối với thuốc kết hợp ezetimibe/simvastatin và 0,1% đối với placebo.

Trong một nghiên cứu lâm sàng, trong đó các bệnh nhân có nguy cơ cao mắc bệnh tim mạch được điều trị bằng simvastatin 40 mg/ngày (thời gian theo dõi trung bình 3,9 năm), tỉ lệ mắc bệnh cơ xấp xỉ 0,05% đối với những bệnh nhân không phải là người Trung Quốc (n=7367), so với 0,24% đối với các bệnh nhân người Trung Quốc (n=5468). Mặc dù dân số châu Á duy nhất được đánh giá trong thử nghiệm lâm sàng này là Trung Quốc, vẫn cần thận trọng khi kê toa thuốc kết hợp ezetimibe/simvastatin cho bệnh nhân châu Á và nên kê liều thấp nhất cần thiết.

Tương tác thuốc

• Do thuốc chứa simvastatin, nguy cơ bệnh lý cơ/chứng tiêu cơ vân tăng lên khi dùng thuốc cùng lúc với các thuốc sau:

Các thuốc chống chỉ định

- Thuốc ức chế mạnh CYP3A4: Chống chỉ định sử dụng kết hợp với các thuốc được cho là có tác dụng ức chế mạnh CYP3A4 tại liều điều trị (như itraconazole, ketoconazole, posaconazole, voriconazole, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, thuốc ức chế HIV protease, boceprevir, telaprevir, nefazodone, hoặc các thuốc có chứa cobicistat). Nếu cần thiết phải điều trị với các thuốc ức chế mạnh CYP3A4 thì nên ngừng điều trị với VYTORIN trong thời gian dùng các thuốc trên.
- Gemfibrozil, cyclosporine hoặc danazol: Chống chỉ định dùng những thuốc này cùng với Bfavis.

Các thuốc khác

• Acid Fusidic: Nguy cơ bệnh cơ/tiêu cơ vân có thể tăng lên ở các bệnh nhân được điều trị đồng thời bởi acid fusidic và simvastatin. Không được điều trị đồng thời simvastatin với acid fusidic. Đối với các bệnh nhân bắt buộc phải điều trị bởi acid fusidic, thì nên tạm dừng sử dụng thuốc. Trong trường hợp đặc biệt, nếu phải điều trị kéo dài bởi acid fusidic, ví dụ để điều trị các bệnh nhiễm trùng nặng, việc sử dụng đồng thời thuốc với acid fusidic cần được xem xét trên cơ sở từng trường hợp cụ thể dưới sự giám sát y tế chặt chẽ.

• Amiodarone: Trong một thử nghiệm lâm sàng, có 6% người bệnh bị bệnh cơ khi phối hợp amiodarone với liều 80 mg simvastatin mỗi ngày. Liều không được vượt quá 10/20 mg/ngày ở những bệnh nhân điều trị kết hợp với amiodarone. Nên cân nhắc sử dụng một chế độ không statin hoặc chế độ nền statin cho bệnh nhân, đối với những người đòi hỏi liều simvastatin lớn hơn 20 mg mỗi ngày để đạt mục tiêu lipid của họ.

• Thuốc chẹn kênh canxi:

+ Verapamil hoặc diltiazem: Những bệnh nhân đang điều trị diltiazem kết hợp với simvastatin 80 mg có nguy cơ cao bệnh lý cơ. Liều không nên quá 10/10 mg mỗi ngày ở những bệnh nhân điều trị kết hợp với verapamil hoặc diltiazem.

+ Amlodipine: Trong một nghiên cứu lâm sàng, những bệnh nhân đang điều trị amlodipine kết hợp với simvastatin 80 mg có nguy cơ cao bệnh lý cơ. Liều không nên quá 10/20 mg mỗi ngày ở những bệnh nhân điều trị kết hợp với amlodipine.

+ Lomitapide: Liều không được vượt quá 10/40 mg/ngày khi dùng đồng thời với lomitapide cho các bệnh nhân tăng cholesterol máu đồng hợp tử gia đình.

+ Dronedaron: Liều không được vượt quá 10/10 mg/ngày cho các bệnh nhân dùng đồng thời với dronedaron.

+ Ranolazin: Liều không được vượt quá 10/20 mg/ngày cho các bệnh nhân dùng đồng thời với ranolazin.

· Các thuốc ức chế trung bình CYP3A4: Bệnh nhân dùng các thuốc khác được cho là có tác dụng ức chế trung bình CYP3A4 kết hợp với Bfavits, đặc biệt khi dùng thuốc liều cao, có thể tăng nguy cơ bệnh lý cơ. Nếu phải điều trị đồng thời với các thuốc ức chế trung bình CYP3A4, cần điều chỉnh liều của Bfavits.

· Các chất ức chế protein kháng ung thư vú (BCRP): Phối hợp với các thuốc ức chế BCRP (như elbasvir và grazoprevir) có thể làm tăng nồng độ simvastatin trong huyết tương và tăng nguy cơ bệnh cơ; do đó, có thể cần phải điều chỉnh liều Bfavits. Chưa tiến hành nghiên cứu về việc dùng đồng thời elbasvir và grazoprevir với simvastatin; tuy nhiên, liều không nên quá 10/20 mg mỗi ngày ở bệnh nhân dùng đồng thời với các thuốc có chứa elbasvir hoặc grazoprevir.

· Các fibrate: Chưa nghiên cứu tính an toàn và hiệu quả sử dụng kết hợp Bfavits với các fibrate. Do đó tránh dùng thuốc kết hợp với các fibrate. Chống chỉ định dùng đồng thời với gemfibrozil.

· Niacin ($\geq 1\text{g/ngày}$): Đã gặp bệnh lý cơ/tiêu cơ vân khi dùng simvastatin kết hợp với niacin ($\geq 1\text{g/ngày}$) để điều chỉnh lipid. Trong một nghiên cứu lâm sàng (thời gian theo dõi trung bình 3,9 năm), với sự tham gia của các bệnh nhân có nguy cơ cao mắc bệnh tim mạch và có mức độ LDL-C được kiểm soát tốt khi dùng simvastatin 40 mg/ngày, có hoặc không dùng kết hợp với ezetimibe 10 mg, không có lợi ích tăng thêm trên tim mạch khi bổ sung liều niacin ($\geq 1\text{g/ngày}$) để điều chỉnh lipid. Vì vậy, cần cẩn thận cân nhắc lợi ích và nguy cơ của việc sử dụng kết hợp simvastatin với niacin. Ngoài ra, trong nghiên cứu này, tỉ lệ mắc bệnh cơ xấp xỉ 0,24% ở các bệnh nhân người Trung Quốc dùng liều simvastatin 40 mg hoặc ezetimibe/simvastatin 10/40 mg so với 1,24% ở các bệnh nhân Trung Quốc dùng simvastatin 40 mg hoặc ezetimibe/simvastatin 10/40 mg dùng chung với niacin giải phóng kéo dài/laropiprant 2 g/40 mg. Mặc dù dân số châu Á duy nhất được đánh giá trong nghiên cứu lâm sàng này là Trung Quốc, vì tỉ lệ mắc bệnh cơ ở người Trung Quốc cao hơn ở những bệnh nhân không phải người Trung Quốc, dùng Bfavits kết hợp với niacin ($\geq 1\text{g/ngày}$) để điều chỉnh lipid không được khuyến cáo cho các bệnh nhân châu Á.

· Thuốc chống đông: Nên theo dõi thích hợp Tỉ lệ Bình Thường hóa Quốc tế (INR) khi bổ sung Bfavits với warfarin, coumarin chống đông khác, hoặc fluindione.

Các men gan

Trong những thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát dùng kết hợp simvastatin và ezetimibe, đã thấy tăng transaminase liên tục (≥ 3 lần giới hạn trên của mức bình thường).

Trong IMPROVE-IT, 18.144 bệnh nhân đã có bệnh mạch vành được chia ngẫu nhiên hoặc vào nhóm điều trị với thuốc kết hợp ezetimibe/simvastatin với hàm lượng 10/40 mg mỗi ngày ($n=9067$) hoặc vào nhóm điều trị simvastatin 40 mg mỗi ngày ($n=9077$). Suốt thời gian theo dõi trung vị 6 năm, tỉ lệ mới mắc tăng transaminase liên tiếp (≥ 3 lần giới hạn trên bình thường) là 2,5% đối với thuốc kết hợp ezetimibe/simvastatin và 2,3% đối với simvastatin.

Trong một nghiên cứu lâm sàng có đối chứng trên hơn 9000 bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính được ngẫu nhiên dùng thuốc kết hợp ezetimibe/simvastatin với hàm lượng 10/20 mg/ngày ($n=4650$) hoặc dùng placebo ($n=4620$) (thời gian theo dõi trung bình 4,9 năm), tỉ lệ tăng cao liên tục của transaminase (≥ 3 lần giới hạn trên của mức bình thường) là 0,7% đối với thuốc kết hợp ezetimibe/simvastatin và 0,6% đối với placebo.

Nên 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. Những bệnh nhân tăng liều ezetimibe/simvastatin đến 10/80 mg cần làm thêm xét nghiệm này trước khi tăng liều, 3 tháng sau khi tăng đến liều 10/80 mg, và định kỳ sau đó (như mỗi 6 tháng) trong năm điều trị đầu tiên. Nên thận trọng đặc biệt ở những bệnh nhân có tăng nồng độ transaminase huyết thanh, và ở những bệnh nhân này, nên xét nghiệm lặp lại ngay và sau đó tiến hành xét nghiệm thường xuyên hơn. Nên ngừng thuốc nếu thấy nồng độ transaminase tăng tiến triển, nhất là khi tăng đến 3 lần giới hạn trên của mức bình thường và kéo dài. Lưu ý rằng ALT có thể bắt nguồn từ cơ, do đó tăng ALT cùng với CK có thể chỉ điểm bệnh lý cơ.

Đã có một số báo cáo hiếm hoi về suy gan gây tử vong và không tử vong ở những bệnh nhân uống statin, bao gồm simvastatin. Nếu có tổn thương gan nghiêm trọng với các dấu hiệu lâm sàng và/hoặc tăng bilirubin máu hoặc vàng da xảy ra trong quá trình điều trị với Bfavits, phải ngừng ngay quá trình điều trị. Nếu không tìm thấy nguyên nhân nào khác, không được điều trị tiếp với Bfavits.

Nên dùng thuốc thận trọng ở những bệnh nhân uống rượu nhiều và/hoặc có tiền sử bệnh gan. Chống chỉ định dùng khi có bệnh gan thể hoạt động hoặc tăng nồng độ transaminase kéo dài không rõ nguyên nhân.

Suy gan: Do chưa biết tác dụng của tăng nồng độ ezetimibe ở những bệnh nhân suy gan trung bình hoặc nặng, không nên dùng thuốc cho những bệnh nhân này.

Bệnh đái tháo đường: Một số bằng chứng cho thấy statin là nhóm thuốc làm tăng glucose huyết và ở một số bệnh nhân, có nguy cơ cao về bệnh đái tháo đường trong tương lai, có thể gây ra một mức độ tăng đường huyết mà điều trị đái tháo đường chính thức là thích hợp. Tuy nhiên sự giảm nguy cơ tim mạch với statin trội hơn nguy cơ này và do đó không phải là lý do để ngừng điều trị bằng statin. Những bệnh nhân có nguy cơ (đường huyết lúc đói 5,6-6,9 mmol/L, chỉ số khối cơ thể (BMI) $> 30\text{kg/m}^2$, tăng triglycerid, tăng huyết áp) nên được theo dõi cả về lâm sàng và sinh hóa theo hướng dẫn quốc gia.

Chức năng nội tiết: Tăng HbA_{1c} và nồng độ glucose huyết thanh lúc đói đã được báo cáo với các thuốc ức chế men khử HMG-CoA, bao gồm simvastatin.

Sử dụng ở bệnh nhi: Không dùng cho bệnh nhi.

Sử dụng ở người cao tuổi: Do tuổi cao (≥ 65 tuổi) là yếu tố tiên đoán bệnh lý cơ, nên thận trọng khi kê đơn cho bệnh nhân cao tuổi. Trong một thử nghiệm lâm sàng ở những bệnh nhân dùng simvastatin 80 mg/ngày, những bệnh nhân ≥ 65 tuổi thấy nguy cơ bệnh lý cơ tăng cao hơn so với những bệnh nhân < 65 tuổi.

Lactose: Sản phẩm thuốc này chứa lactose. Bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp của không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp-lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng sản phẩm thuốc này.

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

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai

Xơ vữa động mạch là một quá trình mạn tính, và ngừng điều trị các thuốc hạ lipid thông thường trong khi mang thai ít ảnh hưởng đến nguy cơ lâu dài liên quan đến tăng cholesterol máu nguyên phát.

Thuốc chống chỉ định dùng khi mang thai.

Simvastatin:

Chưa nghiên cứu tính an toàn của simvastatin trên phụ nữ có thai. Chưa tiến hành các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát khi dùng simvastatin trên phụ nữ có thai. Hiếm có báo cáo bất thường bẩm sinh sau khi bào thai tiếp xúc với các chất ức chế men khử HMG-CoA. Tuy nhiên, một phân tích trên khoảng 200 người có thai dùng simvastatin hoặc thuốc khác giống chất ức chế men khử HMG-CoA trong 3 tháng đầu thai kỳ, tỉ lệ dị tật bẩm sinh là tương tự với nhóm dân số nói chung. Con số này của phụ nữ có thai là có ý nghĩa thống kê để loại trừ tăng dị tật bẩm sinh $> 2,5$ lần so với tỉ lệ chung.

Mặc dù không có bằng chứng rằng tỉ lệ dị tật bẩm sinh ở con của những bệnh nhân dùng simvastatin hoặc thuốc giống chất ức chế men khử HMG-CoA có khác biệt so với con của nhóm dân số nói chung, điều trị bằng simvastatin cho người mẹ có thể gây giảm nồng độ mevalonate là tiền chất của sinh tổng hợp cholesterol. Do đó, không dùng VYTORIN cho phụ nữ có thai, cố gắng có thai hoặc nghi ngờ có thai. Phải ngừng VYTORIN trong khi có thai hoặc cho đến khi xác định là không có thai (xem *Chống chỉ định*).

Ezetimibe:

Không có dữ liệu lâm sàng ở phụ nữ có thai dùng ezetimibe.

Khi dùng ezetimibe cùng với simvastatin, không thấy tác động gây quái thai trong những nghiên cứu phát triển phôi-bào thai ở chuột mang thai. Ở thỏ mang thai, thấy có một tỉ lệ nhỏ về bất thường bộ xương.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú

Nghiên cứu trên chuột cho thấy ezetimibe được tiết vào sữa. Chưa biết liệu các hoạt chất của Bfavits có được bài tiết vào sữa mẹ hay không; do đó phụ nữ đang cho con bú không được dùng Bfavits.

9. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc

Chưa tiến hành nghiên cứu về ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, nên cân nhắc khả năng bị chóng mặt có thể gặp phải sau khi dùng thuốc. Đáp ứng của mỗi người bệnh với thuốc có thể khác nhau

10. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Cần thông báo với bác sĩ hoặc dược sĩ của bạn các thuốc khác đang sử dụng hoặc sử dụng gần đây, kể cả các thuốc không kê đơn.

Không xảy ra tương tác dược động học có ý nghĩa lâm sàng khi dùng ezetimibe cùng với simvastatin. Chưa tiến hành những nghiên cứu tương tác thuốc chuyên biệt về dược động học với thuốc.

Thuốc tương đương sinh học với việc sử dụng ezetimibe và simvastatin cùng lúc.

Các thuốc chống chỉ định:

Chống chỉ định dùng kết hợp với các thuốc sau đây:

+ Thuốc ức chế mạnh CYP3A4

Các nghiên cứu tiền lâm sàng đã chứng minh ezetimibe không bị chuyển hóa bởi các men cytochrome P450. Không ghi nhận tương tác dược động học có ý nghĩa lâm sàng khi dùng ezetimibe với các thuốc được biết rõ sẽ bị chuyển hóa bởi cytochrome P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 và 3A4, hoặc N-acetyltransferase. Simvastatin được chuyển hóa bởi CYP3A4 nhưng không có hoạt tính ức chế CYP3A4; do đó, theo dự đoán, thuốc này không tác động đến nồng độ trong huyết tương của những thuốc khác được chuyển hóa bởi CYP3A4. Các thuốc ức chế mạnh CYP3A4 tăng nguy cơ bệnh lý cơ do làm giảm đào thải thành phần simvastatin trong thuốc: Chống chỉ định dùng kết hợp với các thuốc được cho là ức chế mạnh CYP3A4 (như itraconazole, ketoconazole, posaconazole, voriconazole, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, ức chế HIV protease, boceprevir, telaprevir, nefazodone, các thuốc có chứa cobicistat).

+ Gemfibrozil, Cyclosporine, hoặc Danazol.

· Gemfibrozil: Trong một nghiên cứu dược động học, sử dụng kết hợp gemfibrozil gây tăng tổng nồng độ ezetimibe khoảng 1,7 lần và không có ý nghĩa lâm sàng. Dữ liệu lâm sàng không có sẵn.

· Cyclosporine: Trong một nghiên cứu ở 8 bệnh nhân sau ghép thận có tăng creatinin > 50mL/phút khi dùng liều cyclosporine ổn định, liều ezetimibe 10 mg duy nhất gây tăng 3,4 lần (2,3 đến 7,9 lần) AUC trung bình của tổng ezetimibe so với nhóm đối chứng khỏe mạnh từ một nghiên cứu khác (n=17). Trong một nghiên cứu khác, một bệnh nhân ghép thận bị suy thận nặng (thanh thải creatinin 13,2mL/phút/1,73m²) đã được dùng nhiều thuốc, kể cả cyclosporine, đã tăng nồng độ ezetimibe hơn 12 lần so với nhóm đối chứng. Trong một nghiên cứu hai giai đoạn trên 12 người khỏe mạnh, dùng liều hàng ngày 20 mg ezetimibe trong 8 ngày với liều duy nhất 100 mg cyclosporine vào ngày thứ 7

đã gây tăng AUC của cyclosporine trung bình 15% (giảm từ 10% đến tăng 51%) so với khi dùng một mình liều duy nhất 100 mg.

Tương tác với các thuốc khác:

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.

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.

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

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 ≥ 20 mg).

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 phản tương ứng trong mục Liều dùng, Chống chỉ định, Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng:

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.

Các fibrate: Sử dụng kết hợp với fenofibrate hoặc gemfibrozil làm tăng tổng nồng độ ezetimibe khoảng 1,5 lần nhưng không có ý nghĩa lâm sàng. Tính an toàn và hiệu quả của ezetimibe kết hợp với các fenofibrate chưa được thiết lập. Các fibrate có thể gây tăng thải trừ cholesterol vào mật, gây sỏi mật. Trong một nghiên cứu tiền lâm sàng ở chó, ezetimibe gây tăng cholesterol trong túi mật. Mặc dù mối liên quan của phát hiện tiền lâm sàng này trên người chưa rõ, không nên dùng kết hợp với các fibrate cho đến khi tiến hành nghiên cứu trên bệnh nhân.

Acid fusidic: Nguy cơ bệnh lý cơ/tiêu cơ vân có thể tăng lên khi dùng đồng thời acid fusidic với thuốc.

Amiodarone: Nguy cơ bệnh cơ/Tiêu cơ vân gia tăng khi dùng đồng thời amiodarone với thuốc. Ở những bệnh nhân dùng amlodipine đồng thời với thuốc, liều không được vượt quá 10/20 mg/ngày. Đối với những bệnh nhân phải dùng liều trên 20 mg/ngày mới có hiệu quả điều trị, bác sĩ có thể lựa chọn thuốc statin khác hoặc chế độ điều trị nền với statin.

Cholestyramine: Dùng đồng thời với cholestyramine làm giảm AUC trung bình của ezetimibe toàn phần (ezetimibe + ezetimibe glucuronide) khoảng 55%. Mức độ giảm thêm LDL-C nhờ bổ sung thuốc vào liệu pháp cholestyramine có thể kém hơn do khả năng tương tác này.

Thuốc chẹn kênh calci: Nguy cơ bệnh lý cơ/tiêu cơ vân tăng lên khi kết hợp verapamil, diltiazem, hoặc amlodipine.

Lomitapide: Nguy cơ bệnh lý cơ/tiêu cơ vân tăng lên khi kết hợp với lomitapide.

Thuốc ức chế trung bình CYP3A4: Bệnh nhân dùng các thuốc khác được cho là ức chế trung bình CYP3A4 kết hợp với thuốc, đặc biệt với Bfavis liều cao, có thể gây tăng nguy cơ bệnh lý cơ.
Dronedaron: Liều Bfavis không được vượt quá 10/10 mg/ngày cho các bệnh nhân dùng đồng thời với dronedaron.

Ranolazin: Liều Bfavis không được vượt quá 10/20 mg/ngày cho các bệnh nhân dùng đồng thời với ranolazin.

Các chất ức chế Protein vận chuyển OATP1B1: Acid simvastatin là một chất nền của protein vận chuyển OATP1B1. Dùng đồng thời các thuốc ức chế protein vận chuyển OATP1B1 có thể làm tăng nồng độ acid simvastatin trong huyết tương và tăng nguy cơ mắc bệnh cơ.

Các chất ức chế protein kháng ung thư vú (BCRP): Simvastatin là một chất nền của hệ thống vận chuyển ra BCRP. Dùng đồng thời với các thuốc ức chế BCRP (như elbasvir và grazoprevir) có thể làm tăng nồng độ simvastatin trong huyết tương và tăng nguy cơ bệnh cơ. Có thể cần điều chỉnh liều Bfavis khi dùng đồng thời với chất ức chế BCRP.

Niacin: Trong một nghiên cứu trên 15 người khỏe mạnh, dùng cùng lúc với thuốc (10/20 mg/ngày x 7 ngày) gây tăng nhẹ AUC trung bình của niacin (22%) và acid nicotinuric (19%) được sử dụng dưới dạng viên phóng thích chậm NIASPAN (1000 mg trong 2 ngày và 2000 mg trong 5 ngày sau bữa ăn sáng ít mỡ). Trong một nghiên cứu tương tự, dùng đồng thời NIASPAN gây tăng nhẹ AUC trung bình của ezetimibe (9%), ezetimibe toàn phần (26%), simvastatin (20%) và acid simvastatin (35%).

Đã có báo cáo bệnh lý cơ/tiêu cơ vân khi dùng simvastatin kết hợp với niacin (≥ 1 g/ngày) để điều chỉnh lipid.

Colchicine: Đã có báo cáo bệnh lý cơ và tiêu cơ vân khi dùng kết hợp colchicine với thuốc ở những bệnh nhân suy thận. Nên theo dõi lâm sàng thận trọng ở những bệnh nhân dùng kết hợp.

Các dạng tương tác khác: Nước bưởi chứa 1 hoặc nhiều thành phần ức chế CYP3A4 và có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của những thuốc bị chuyển hóa bởi CYP3A4. Ảnh hưởng của việc uống nước bưởi (một ly 250 mL mỗi ngày) là rất nhỏ (tăng 13% hoạt tính của dạng ức chế men khử HMG-CoA hoạt tính trong huyết tương, đo theo diện tích dưới đường cong thời gian-nồng độ) và không có ý nghĩa lâm sàng. Tuy nhiên, số lượng rất lớn (hơn 1 lít mỗi ngày) gây tăng đáng kể nồng độ trong huyết tương các chất ức chế men khử HMG-CoA trong thời gian dùng simvastatin, do đó tránh uống nhiều nước bưởi khi đang dùng thuốc.

Thuốc chống đông: Trong hai nghiên cứu lâm sàng, một ở người tình nguyện khỏe mạnh và một ở các bệnh nhân tăng cholesterol máu, simvastatin liều 20-40 mg/ngày gây tăng vừa phải tác động của các thuốc chống đông loại coumarin: thời gian prothrombin, được báo cáo qua Tỉ số Bình thường hóa Quốc tế (International Normalized Ratio - INR) từ 1,7 lúc ban đầu đã tăng đến 1,8 ở người tình nguyện và từ 2,6 tăng đến 3,4 ở bệnh nhân nghiên cứu. Ở bệnh nhân dùng các thuốc chống đông loại coumarin, nên kiểm tra thời gian prothrombin trước khi bắt đầu dùng thuốc và kiểm tra đều đặn

trong giai đoạn điều trị ban đầu để bảo đảm không xảy ra sự thay đổi đáng kể thời gian prothrombin. Một khi đã ghi nhận thời gian prothrombin ổn định, có thể giám sát thời gian prothrombin theo khoảng thời gian thường được khuyến cáo đối với bệnh nhân đang dùng thuốc chống đông loại coumarin. Nếu thay đổi liều hoặc ngừng dùng thuốc, nên lặp lại qui trình này. Điều trị với simvastatin thường không liên quan đến tình trạng chảy máu hoặc thay đổi thời gian prothrombin ở bệnh nhân không dùng thuốc chống đông.

Dùng đồng thời với ezetimibe (10 mg một lần/ngày) không ảnh hưởng đáng kể đến sinh khả dụng của warfarin và thời gian prothrombin trong một nghiên cứu ở 12 người lớn khỏe mạnh. Đã có báo cáo sau khi giới thiệu thuốc ra thị trường về tăng tỉ số bình thường hóa quốc tế ở bệnh nhân bổ sung ezetimibe vào trị liệu warfarin hoặc fluindione. Đa phần những bệnh nhân này cũng dùng các thuốc khác.

Chưa có nghiên cứu về tác động của thuốc lên thời gian prothrombin.

Thuốc kháng acid: Khi dùng cùng thuốc kháng acid tỉ lệ hấp thu của ezetimibe giảm nhưng không ảnh hưởng đến sinh khả dụng của ezetimibe. Việc giảm tỉ lệ hấp thu này được xem không có ý nghĩa trên lâm sàng.

11. Tác dụng không mong muốn của thuốc:

- Suy giảm nhận thức (như mất trí nhớ, lú lẫn...)
- Tăng đường huyết
- Tăng HbA1c
- Đã đánh giá tính an toàn của thuốc kết hợp ezetimibe và simvastatin ở khoảng 12.000 bệnh nhân trong các thử nghiệm lâm sàng. Nhìn chung thuốc kết hợp ezetimibe và simvastatin được dung nạp tốt.
- Các biểu hiện ngoại ý phổ biến ($\geq 1/100$, $< 1/10$) hoặc không phổ biến ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) liên quan đến thuốc đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng thuốc kết hợp ezetimibe và simvastatin (n=2404) và với tỉ lệ cao hơn placebo (n=1340).
- *Xét nghiệm:*

Phổ biến: tăng ALT và/hoặc AST, tăng CK máu.

Không phổ biến: tăng bilirubin máu, tăng acid uric máu, tăng gamma-glutamyltransferase, tăng thời gian prothrombin/tỉ số bình thường hóa quốc tế, có protein trong nước tiểu, giảm cân.

Rối loạn hệ thần kinh:

Không phổ biến: chóng mặt, đau đầu.

Rối loạn đường tiêu hóa:

Không phổ biến: đau bụng, khó chịu ở bụng, đau bụng trên, chướng khó tiêu, đầy hơi, buồn nôn, nôn.

Rối loạn da và mô dưới da:

Không phổ biến: phát ban, ngứa.

Rối loạn cơ xương khớp:

Không phổ biến: đau khớp, cơ cứng, yếu cơ, khó chịu cơ vân, đau cổ, đau tứ chi.

Rối loạn toàn thân và tại chỗ:

Không phổ biến: suy nhược, mệt mỏi, phù ngoại biên.

Rối loạn tâm thần:

Không phổ biến: rối loạn giấc ngủ.

Các biểu hiện ngoại ý phổ biến ($\geq 1/100$, $< 1/10$) hoặc không phổ biến ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) liên quan đến thuốc đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng thuốc kết hợp ezetimibe và simvastatin (n=9595) và với tỉ lệ cao hơn khi dùng các statin đơn trị liệu (n=8883).

Xét nghiệm:

Phổ biến: tăng ALT và/hoặc AST.

Không phổ biến: tăng bilirubin máu, tăng CK máu, tăng gamma-glutamyltransferase.

Rối loạn hệ thần kinh:

Không phổ biến: đau đầu, dị cảm.

Rối loạn đường tiêu hóa:

Không phổ biến: chướng bụng, tiêu chảy, khô miệng, chứng khó tiêu, đầy hơi, bệnh trào ngược dạ dày-thực quản, nôn.

Rối loạn da và mô dưới da:

Không phổ biến: ngứa, phát ban, mề đay.

Rối loạn cơ xương khớp:

Phổ biến: đau cơ.

Không phổ biến: đau khớp, đau lưng, cơ cứng, yếu cơ, đau cơ vân, đau tứ chi, bệnh cơ/tiêu cơ vân. Đã có báo cáo nhưng rất hiếm gặp của bệnh cơ hoại tử do trung gian miễn dịch (IMNM), một bệnh cơ tự miễn dịch, liên quan đến việc sử dụng statin. IMNM được biểu hiện bởi: sự yếu cơ và tăng creatine kinase huyết thanh, tình trạng này vẫn tiếp tục tồn tại sau khi ngừng dùng statin, sinh thiết cơ cho thấy cơ hoại tử mà không kèm theo viêm đáng kể, tình trạng này sẽ được cải thiện nếu dùng các thuốc ức chế miễn dịch.

Rối loạn toàn thân và tại chỗ:

Không phổ biến: suy nhược, đau ngực, mệt mỏi, phù ngoại biên.

Rối loạn tâm thần:

Không phổ biến: mất ngủ.

Bệnh nhân bệnh động mạch vành:

Trong nghiên cứu IMPROVE-IT, với 18.144 bệnh nhân được điều trị bởi hoặc thuốc kết hợp ezetimibe và simvastatin với hàm lượng 10/40 mg (n=9.067, trong đó có 6% được chỉnh liều ezetimibe/simvastatin lên đến 10/80 mg) hoặc simvastatin 40 mg (n=9.077, trong đó có 27% được chỉnh liều simvastatin lên đến 80 mg), hồ sơ an toàn là tương tự trong suốt thời gian theo

đôi trung vị 6 năm. Tỷ lệ ngưng thuốc do tác dụng phụ là 10,6% ở nhóm điều trị với thuốc kết hợp ezetimibe và simvastatin và 10,1% ở nhóm điều trị với simvastatin. Tỷ lệ mới mắc bệnh cơ là 0,2% đối với thuốc kết hợp ezetimibe và simvastatin và 0,1% đối với simvastatin, trong đó bệnh cơ được xác định là yếu cơ hoặc đau cơ không giải thích được kèm với tăng nồng độ CK huyết thanh ≥ 10 lần so với giới hạn trên bình thường hoặc có hai lần quan sát liên tiếp nồng độ CK huyết thanh ≥ 5 lần và < 10 lần so với giới hạn trên bình thường. Tỷ lệ mới mắc ly giải cơ là 0,1% đối với thuốc kết hợp ezetimibe và simvastatin và 0,2% đối với simvastatin, trong đó ly giải cơ được xác định là yếu cơ hoặc đau cơ không giải thích được kèm với tăng nồng độ CK huyết thanh ≥ 10 lần so với giới hạn trên bình thường với bằng chứng tổn thương thận đi kèm, ≥ 5 lần so với giới hạn trên bình thường và < 10 lần so với giới hạn trên bình thường xảy ra 2 lần liên tiếp với bằng chứng tổn thương thận đi kèm hoặc men CK ≥ 10.000 IU/L không kèm theo bằng chứng suy thận. Tỷ lệ mới mắc tăng transaminase liên tiếp (≥ 3 lần giới hạn trên bình thường) là 2,5% đối với thuốc kết hợp ezetimibe và simvastatin và 2,3% đối với simvastatin. Tác dụng phụ liên quan sỏi túi mật được báo cáo lần lượt là 3,1% so với 3,5% ở các bệnh nhân sử dụng thuốc kết hợp ezetimibe và simvastatin và nhóm simvastatin. Tỷ lệ phải nhập viện cắt bỏ túi mật là 1,5% ở cả hai nhóm điều trị. Ung thư (xác định là bất cứ bệnh lý ác tính mới) được chẩn đoán trong suốt giai đoạn nghiên cứu lần lượt là 9,4% và 9,5%.

Bệnh nhân mắc bệnh thận mạn:

Trong một nghiên cứu về bảo vệ tim và thận (SHARP) (xem Nghiên cứu lâm sàng, phòng ngừa biến cố mạch nguy hiểm ở bệnh thận mạn (CKD)), tiến hành trên 9000 bệnh nhân dùng thuốc kết hợp ezetimibe và simvastatin với hàm lượng 10/20 mg mỗi ngày ($n=4650$) hoặc placebo ($n=4620$), dữ liệu an toàn là tương tự trong suốt giai đoạn theo dõi trung bình 4,9 năm. Trong thử nghiệm này, chỉ những tác dụng bất lợi nghiêm trọng hoặc tác dụng bất lợi gây ngừng thuốc mới được ghi lại. Tỷ lệ ngừng thuốc do tác dụng bất lợi là tương đương (10,4% ở những bệnh nhân dùng thuốc kết hợp ezetimibe và simvastatin và 9,8% ở những bệnh nhân dùng placebo). Tỷ lệ bệnh lý cơ/tiêu cơ vân là 0,2% ở những bệnh nhân dùng VYTORIN và 0,1% ở những bệnh nhân dùng placebo. Tăng liên tục transaminase (> 3 lần giới hạn trên của mức bình thường) xuất hiện ở 0,7% bệnh nhân dùng thuốc kết hợp ezetimibe và simvastatin so với 0,6% bệnh nhân dùng placebo. Trong thử nghiệm này, không thấy tăng đáng kể có ý nghĩa thống kê tỷ lệ xác định trước các sự kiện bất lợi, bao gồm ung thư (9,4% đối với thuốc kết hợp ezetimibe và simvastatin, 9,5% đối với placebo), viêm gan, cắt bỏ túi mật hoặc biến chứng sỏi mật hoặc viêm tụy.

Kinh nghiệm sau khi giới thiệu thuốc ra thị trường

Những phản ứng bất lợi bổ sung dưới đây đã được báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường hoặc trong các thử nghiệm lâm sàng hoặc sau khi đưa ra thị trường mỗi thành phần riêng biệt. Các phản ứng bất lợi được báo cáo với thuốc là tương tự với phản ứng bất lợi được báo cáo trước đây với ezetimibe và/hoặc simvastatin.

Xét nghiệm: bất thường xét nghiệm chức năng gan.

Rối loạn hệ máu và bạch huyết: giảm tiểu cầu, thiếu máu.

Rối loạn hệ thần kinh: bệnh thần kinh ngoại biên.

Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất: ho, bệnh phổi kẽ.

Rối loạn đường tiêu hóa: táo bón, viêm tụy, viêm dạ dày.

Rối loạn da và mô dưới da: rụng tóc; các phản ứng quá mẫn, bao gồm phát ban, mày đay, phản ứng phản vệ, phù mạch; ban đỏ đa hình.

Rối loạn cơ xương khớp: co cơ, bệnh lý cơ/tiêu cơ vân.

Rối loạn chuyển hóa và nuôi dưỡng: giảm ngon miệng.

Rối loạn mạch: cơn nóng bừng, tăng huyết áp.

Rối loạn toàn thân và tại chỗ: đau.

Rối loạn gan-mật: viêm gan/vàng da, suy gan gây tử vong và không gây tử vong, sỏi mật, viêm túi mật.

Rối loạn hệ sinh sản và ngực: rối loạn chức năng cương dương.

Rối loạn tâm thần: trầm cảm.

Hiếm có báo cáo hội chứng quá mẫn rõ ràng bao gồm một vài biểu hiện sau: phù mạch, hội chứng giống lupus, đau cơ dạng thấp, viêm da cơ, viêm mạch, giảm tiểu cầu, tăng bạch cầu ưa eosin, tăng ESR, viêm khớp và đau khớp, mày đay, nhạy cảm ánh sáng, sốt, cơn đỏ bừng, khó thở và mệt mỏi.

Đã có một số báo cáo hiếm hoi sau khi đưa thuốc ra thị trường về suy giảm nhận thức (ví dụ: mất trí nhớ, hay quên, suy giảm trí nhớ, lú lẫn) liên quan đến việc sử dụng statin. Những vấn đề nhận thức đã được báo cáo cho tất cả các statin. Các báo cáo thường không nghiêm trọng, và có khả năng hồi phục khi ngừng sử dụng statin, với thời gian khởi phát triệu chứng thay đổi (từ 1 ngày đến nhiều năm) và khả năng phục hồi triệu chứng khác nhau (trung bình 3 tuần).

Các trị số xét nghiệm

Trong những thử nghiệm lâm sàng dùng phác đồ kết hợp, có kiểm chứng, tỉ lệ tăng các transaminase huyết thanh có ý nghĩa lâm sàng (ALT và/hoặc AST ≥ 3 lần giới hạn trên của mức bình thường, thử liên tiếp) là 1,7% ở bệnh nhân dùng thuốc kết hợp ezetimibe và simvastatin. Tình trạng tăng transaminase thường không có triệu chứng, không kèm theo ứ mật và trở về trị số ban đầu sau khi ngưng hoặc tiếp tục điều trị.

Tăng CK có ý nghĩa lâm sàng (≥ 10 lần giới hạn trên của mức bình thường) xảy ra ở 0,2% bệnh nhân dùng thuốc.

Tăng HbA_{1c} và lượng đường trong huyết thanh lúc đói đã được báo cáo với các statin, bao gồm cả simvastatin..

12. Quá liều và cách xử trí

Không có khuyến cáo về trị liệu đặc hiệu trong trường hợp sử dụng quá liều VYTORIN. Khi dùng thuốc quá liều, nên điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Trong các nghiên cứu về độc tính cấp của dạng thuốc uống ở hai loại chuột, ezetimibe (1000 mg/kg) dùng chung với simvastatin (1000 mg/kg) đều được dung nạp tốt. Không có dấu hiệu độc tính trên lâm sàng được tìm thấy ở các động vật này. LD₅₀ của dạng uống đối với hai loại chuột này được ước tính là ezetimibe ≥ 1000 mg/kg và simvastatin ≥ 1000 mg/kg.

Ezetimibe

Trong các nghiên cứu lâm sàng, ezetimibe liều 50 mg/ngày dùng đến 14 ngày ở 15 đối tượng khỏe mạnh hoặc liều 40 mg/ngày dùng đến 56 ngày ở 18 bệnh nhân tăng cholesterol máu nguyên phát, nói chung, đều được dung nạp tốt.

Chỉ có vài báo cáo về trường hợp dùng thuốc quá liều và phần lớn đều không kèm theo tác dụng bất lợi. Các tác dụng bất lợi được báo cáo khi dùng thuốc quá liều đều không nghiêm trọng.

Simvastatin

Chỉ có vài báo cáo về trường hợp dùng thuốc quá liều, liều tối đa được dùng là 3,6 g. Tất cả bệnh nhân đều bình phục không để lại di chứng.

13. Đặc tính dược lực học:

Mã ATC: C10BA02

Bfavits (ezetimibe/simvastatin) là một thuốc giảm lipid máu có tác dụng ức chế chọn lọc sự hấp thu cholesterol và các sterol thực vật liên quan tại ruột và ức chế sự tổng hợp cholesterol nội sinh

Ezetimibe:

Mã ATC: C10BA02

Ezetimibe ức chế hấp thu cholesterol từ ruột. Ezetimibe có tác dụng khi dùng đường uống và có cơ chế tác dụng khác với những thuốc giảm cholesterol của các nhóm khác (như các statin, các thuốc ức chế tiết acid mật [resin], các dẫn xuất acid fibric, và các stanol có nguồn gốc thực vật). Phân tử đích của ezetimibe là phân tử vận chuyển sterol, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), chịu trách nhiệm hấp thu cholesterol và phytosterol từ ruột.

Ezetimibe khu trú tại bờ bàn chải thành ruột non và ức chế hấp thu cholesterol, dẫn đến giảm vận chuyển cholesterol từ ruột vào gan; các statin làm giảm tổng hợp cholesterol ở gan và hai cơ chế riêng biệt này bổ sung cho nhau cùng làm giảm cholesterol.

Trong một nghiên cứu lâm sàng kéo dài 2 tuần trên 18 bệnh nhân tăng cholesterol máu, ezetimibe ức chế hấp thu cholesterol ở ruột khoảng 54% so với placebo.

Một loạt nghiên cứu tiền lâm sàng đã được tiến hành để xác định sự ức chế hấp thu cholesterol chọn lọc của ezetimibe. Ezetimibe ức chế hấp thu [14C]-cholesterol mà không ảnh hưởng tới hấp thu triglycerid, các acid béo, acid mật, progesteron, ethinyl estradiol, hoặc các vitamin A và D tan trong mỡ.

Simvastatin:

ATC: C10A A01

Sau khi uống, simvastatin, là một lactone không hoạt tính, bị thủy phân trong gan thành β -hydroxyacid dạng hoạt động tương ứng, có tác động mạnh đến sự ức chế men khử HMG-CoA (men 3 hydroxy-3 methylglutaryl CoA reductase). Men này xúc tác chuyển đổi HMG-CoA thành mevalonate, là bước đầu và là bước giới hạn tốc độ trong quá trình sinh tổng hợp cholesterol.

Simvastatin được chứng minh là làm giảm nồng độ LDL-C cả ở mức bình thường và khi tăng cao. LDL-C được hình thành từ protein trọng lượng phân tử rất thấp (VLDL) và được dị hóa chủ yếu bởi thụ thể LDL ái lực cao. Cơ chế giảm LDL của simvastatin có thể do giảm nồng độ cholesterol VLDL (VLDL-C) và kích 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 với simvastatin. Hơn nữa, simvastatin làm tăng vừa phải HDL-C và giảm TG huyết tương. Kết quả của các thay đổi này là làm giảm tỉ lệ cholesterol toàn phần/HDL-C và tỉ lệ LDL-C/HDL-C.

14. Đặc tính dược động học:

Ezetimibe

Hấp thu

Sau khi uống, ezetimibe được hấp thu nhanh và liên hợp mạnh thành chất có tác dụng dược học phenolic glucuronide (ezetimibe-glucuronide). Nồng độ huyết tương tối đa trung bình (C_{max}) xuất hiện khoảng 1 đến 2 giờ đối với ezetimibe-glucuronide và 4 đến 12 giờ đối với ezetimibe. Không xác định được sinh khả dụng tuyệt đối của ezetimibe do hoạt chất này không tan trong dung môi để tiêm.

Dùng cùng thức ăn (bữa ăn nhiều chất béo hoặc không chất béo) không ảnh hưởng tới sinh khả dụng đường uống của ezetimibe.

Phân bố

Ezetimibe và ezetimibe-glucuronide liên kết với protein huyết tương người tương ứng 99,7% và 88 đến 92%.

Chuyển hóa

Ezetimibe được chuyển hóa cơ bản ở ruột non và gan nhờ liên hợp với glucuronide (phản ứng giai đoạn II) và sau đó bài tiết qua mật. Đã thấy chuyển hóa oxy hóa tối thiểu (phản ứng giai đoạn I) ở tất cả các loài nghiên cứu. Ezetimibe và ezetimibe-glucuronide là thành phần chuyển hóa chính của thuốc xác định được trong huyết tương, chiếm tương ứng khoảng 10 đến 20% và 80 đến 90% tổng số thuốc trong huyết tương. Ezetimibe và ezetimibe-glucuronid được đào thải khỏi huyết tương chậm với dấu hiệu tái sử dụng đáng kể ở ruột gan. Nửa đời thải trừ của ezetimibe và ezetimibe-glucoroinine khoảng 22 giờ.

Thải trừ

Ở người, sau khi uống ^{14}C -ezetimibe (20 mg), ezetimibe toàn phần chiếm khoảng 93% tổng hoạt chất đánh dấu phóng xạ trong huyết tương. Đã tìm thấy tương ứng 78% và 11% hoạt chất đánh dấu

phóng xạ trong phân và nước tiểu thu được trong 10 ngày. Sau 48 giờ, không thấy hoạt chất đánh dấu phóng xạ trong huyết tương.

Nhóm đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân cao tuổi

Nồng độ huyết tương của ezetimibe toàn phần ở người cao tuổi (≥ 65 tuổi) cao hơn khoảng 2 lần so với người trẻ tuổi (18 đến 45 tuổi). Giảm LDL-C và dữ liệu an toàn ở người cao tuổi là tương đương người trẻ tuổi dùng ezetimibe.

Suy gan

Sau một liều duy nhất 10 mg ezetimibe, diện tích dưới đường cong (AUC) trung bình của ezetimibe toàn phần tăng khoảng 1,7 lần ở bệnh nhân suy gan nhẹ (điểm Child-Pugh 5 hoặc 6) so với người khỏe mạnh. Trong một nghiên cứu đa liều, kéo dài 14 ngày (10 mg mỗi ngày) ở những bệnh nhân suy gan vừa (điểm Child-Pugh từ 7 đến 9), AUC trung bình của tổng lượng ezetimibe tăng khoảng 4 lần vào ngày 1 và ngày 14 so với người khỏe mạnh. Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ. Không nên dùng ezetimibe cho những bệnh nhân suy gan vừa đến nặng (điểm Child-Pugh >9), do chưa biết ảnh hưởng của tăng nồng độ ezetimibe toàn thân ở những bệnh nhân này.

Suy thận

Sau một liều duy nhất 10 mg ezetimibe ở những bệnh nhân suy gan nặng ($n=8$; trung bình $\text{CrCl} \leq 30\text{mL/phút/1,73m}^2$), AUC trung bình của ezetimibe toàn phần tăng khoảng 1,5 lần so với người khỏe mạnh ($n=9$).

Một bệnh nhân trong nghiên cứu này (sau ghép thận và dùng nhiều thuốc, kể cả cyclosporin) có nồng độ toàn thân của ezetimibe toàn phần cao gấp 12 lần.

Simvastatin

Hấp thu:

Sự hiện diện của β -hydroxyacid trong vòng tuần hoàn sau khi uống simvastatin được tìm thấy dưới 5% liều dùng, phù hợp với chuyển hóa bước đầu mạnh tại gan. Các chất chuyển hóa chính của simvastatin trong huyết tương người là β -hydroxyacid và bốn chất chuyển hóa có hoạt tính bổ sung. Khi đói, cả chất ức chế hoạt tính và tổng chất ức chế trong huyết tương không bị ảnh hưởng nếu dùng simvastatin ngay trước bữa ăn.

Phân bố:

Cả simvastatin và β -hydroxyacid đều liên kết với protein huyết thanh người (95%).

Dược động học khi dùng liều đơn và đa liều simvastatin không thấy tích lũy thuốc sau uống đa liều. Trong những nghiên cứu dược động học ở trên, nồng độ huyết thanh tối đa của các chất ức chế xuất hiện 1,3 giờ đến 2,4 giờ sau khi dùng.

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 men HMG-CoA reductase. Sự thủy phân diễn ra chủ yếu ở gan; tỉ lệ thủy phân ở huyết tương người rất chậm.

Ở người, simvastatin được hấp thu tốt và chuyển hóa bước đầu mạnh ở gan. Sự chuyển hóa ở gan phụ thuộc lưu lượng máu trong gan. Gan là nơi phản ứng chính của thuốc, sau đó các chất tương đương được bài tiết vào mật. Kết quả là sự hiện diện của thuốc hoạt tính trong tuần hoàn máu thấp. Nửa đời thải trừ của chất chuyển hóa β -hydroxyacid sau khi tiêm tĩnh mạch trung bình là 1,9 giờ.

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. Sau một liều tiêm tĩnh mạch chất chuyển hóa β -hydroxyacid, chỉ có trung bình 0,3% liều tiêm tĩnh mạch được bài tiết vào nước tiểu dưới dạng các chất ức chế.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt:

Trong một nghiên cứu ở những bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinine < 30mL/phút), nồng độ huyết tương của toàn bộ các chất ức chế sau liều duy nhất của chất ức chế liên quan đến men khử HMG-CoA cao hơn khoảng 2 lần so với người tình nguyện khỏe mạnh.

Giới tính: Nồng độ huyết tương của ezetimibe toàn phần ở nữ giới cao hơn một chút (< 20%) so với nam giới. Mức giảm LDL-C và dữ liệu an toàn là tương đương giữa nam giới và nữ giới điều trị bằng ezetimibe.

Chủng tộc: Dựa trên dữ liệu hậu phân tích nghiên cứu dược động học với ezetimibe, không có sự khác biệt dược động học giữa người da đen và da trắng.

15. Qui cách đóng gói

Hộp 03 vỉ x vỉ 10 viên nén bao phim (Alu-Alu), kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng.

Hộp 10 vỉ x vỉ 10 viên nén bao phim (Alu-Alu), kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng.

16. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:

Bảo quản: Nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ẩm và ánh sáng.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: Tiêu chuẩn cơ sở.

17. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc

Cơ sở sản xuất: CÔNG TY CP DƯỢC PHẨM TRUNG ƯƠNG I - PHARBACO

Trụ sở: 160 Tôn Đức Thắng - Hàng Bột - Đống Đa - Hà Nội

Sản xuất tại: Thạch Lỗi - Thanh Xuân - Sóc Sơn - Hà Nội