https://trungtamthuoc.com/

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Rx

BIVOEZ 40/10

Viên nén

ĐỂ XA TẦM TAY TRẺ EM
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG
THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN THUỐC

THÀNH PHẦN: Cho 1 viên
- Thành phần hoạt chất: Simvastatin 40 mg, ezetimibe 10 mg.
- Thành phần tá dược: Lactose monohydrat, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, hypromellose 6cPs, anhydrous citric acid, butylated hydroxytoluen, propyl gallate, sodium lauryl sulfate, magnesium stearate.

DẠNG BÀO CHẾ: Viên nén (viên nén dài, màu trắng đến trắng ngà, hai mặt trơn).

CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ:

Điều trị bằng thuốc điều hòa lipid máu chỉ là một phần của việc can thiệp nhiều yếu tố nguy cơ ở những người tăng đáng kể nguy cơ mắc bệnh xơ vữa động mạch do tăng cholesterol máu.

Điều trị bằng thuốc được chỉ định như một biện pháp bổ sung cho chế độ ăn kiêng khi sự đáp ứng với chế độ ăn kiêng ít chất béo bão hòa và cholesterol và các biện pháp không dùng thuốc khác chưa đầy đủ.

Tăng lipid máu nguyên phát
Thuốc này được chỉ định để làm giảm hiện tượng tăng cholesterol toàn phần (C-toàn phần), cholesterol lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL-C), apolipoprotein B (Apo B), triglycerid (TG) và cholesterol lipoprotein tỷ trọng không cao (không HDL-C), và để làm tăng cholesterol lipoprotein tỷ trọng cao (HDL-C) ở các bệnh nhân tăng lipid máu nguyên phát (dị hợp tử mang tính chất gia đình và không mang tính chất gia đình) hoặc tăng lipid máu hỗn hợp.

Tăng cholesterol máu đồng hợp tử mang tính chất gia đình (HoFH)
Thuốc này được chỉ định để giảm sự tăng cao của cholesterol toàn phần và LDL-C ở bệnh nhân HoFH như một chất hỗ trợ cho các phương pháp điều trị giảm lipid khác (như gạn lọc LDL) hoặc nếu chưa có những phương pháp điều trị này.

Hạn chế sử dụng
Thuốc này không làm tăng thêm lợi ích đối với tỷ lệ bệnh tim mạch và tỷ lệ tử vong như đã được chứng minh cho simvastatin đã được thiết lập.

Thuốc này chưa được nghiên cứu ở các tình trạng rối loạn lipid máu loại I, III, IV và V theo phân loại Fredrickson.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG:
Liều khuyến cáo
Liều lượng thông thường từ 10/10 mg / ngày đến 40/10 mg / ngày.
Liều khởi đầu thông thường là 10/10 mg / ngày hoặc 20/10 mg / ngày. Uống một lần vào buổi tối, cùng hoặc không cùng thức ăn.

Các bệnh nhân cần giảm LDL-C nhiều hơn (> 55%) có thể bắt đầu với liều 40/10 mg / ngày trong trường hợp không có suy thận từ trung bình đến nặng (độ lọc cầu thận ước tính < 60 mL / phút / 1,73 m^2). Sau khi bắt đầu dùng thuốc hoặc chuẩn liều có thể phân tích nồng độ lipid sau 2 hoặc nhiều tuần và điều chỉnh liều lượng, nếu cần.

Hạn chế dùng liều 80/10 mg
Do tăng nguy cơ mắc bệnh cơ, bao gồm tiêu cơ vân, đặc biệt là trong năm đầu tiên điều trị, cần hạn chế sử dụng liều 80/10 mg cho các bệnh nhân đã và đang dùng liều 80/10 mg dài hạn (> 12 tháng) mà không có bằng chứng về độc tính trên cơ.

Các bệnh nhân hiện đang dung nạp với thuốc liều 80/10 mg mà cần bắt đầu dùng một thuốc có tương tác bị chống chỉ định hoặc có liên quan đến việc giới hạn liều của simvastatin cần được chuyển sang một statin thay thế khác hoặc phác đồ điều trị có statin nhưng ít khả năng xảy ra tương tác giữa thuốc – thuốc hơn.

Do tăng nguy cơ mắc bệnh cơ, bao gồm tiêu cơ vân, liên quan đến thuốc này liều 80/10 mg, các bệnh nhân không thể đạt được mục tiêu LDL-C khi sử dụng thuốc liều 40/10 mg thì không nên tăng liều đến 80/10 mg, và nên áp dụng các phương pháp điều trị giảm LDL-C thay thế khác để làm giảm LDL-C nhiều hơn.

Dùng kết hợp với các loại thuốc khác
- Các bệnh nhân đang dùng verapamil, diltiazem hoặc dronedarone: Liều dùng thuốc này không được vượt quá 10/10 mg / ngày.
- Các bệnh nhân đang dùng amiodarone, amlodipine hoặc ranolazine: Liều dùng thuốc này không được vượt quá 20/10 mg / ngày.
- Các bệnh nhân dùng thuốc gắn kết acid mật: Phải dùng thuốc cách xa ít nhất 2 giờ trước hoặc 4 giờ sau khi dùng thuốc gắn kết acid mật.

https://trungtamthuoc.com/

Bệnh nhân tăng cholesterol máu đồng hợp tử mang tính chất gia đình
Liều khuyến cáo là 40/10 mg / ngày vào buổi tối. Thuốc này nên được sử dụng như một chất hỗ trợ cho các phương pháp điều trị hạ lipid khác (như gạn tách LDL) ở những bệnh nhân này hoặc nếu chưa có các phương pháp điều trị này.

Nồng độ tiếp xúc với simvastatin tăng gần gấp đôi khi sử dụng kết hợp với lomitapide; do đó, cần giảm liều lượng thuốc này khoảng 50% nếu bắt đầu dùng lomitapide. Liều lượng thuốc này không được vượt quá 20/10 mg / ngày (hoặc 40/10 mg / ngày đối với các bệnh nhân đã dùng simvastatin 80 mg / ngày dài hạn trước đây, ví dụ trên 12 tháng, không có bằng chứng về độc tính trên cơ) khi đang dùng lomitapide

Các bệnh nhân suy thận / bệnh thận mạn tính
Không cần chỉnh liều ở các bệnh nhân suy thận nhẹ (độ lọc cầu thận ước tính ≥ 60 mL / phút / 1,73 m^2). Ở các bệnh nhân bị bệnh thận mạn tính và độ lọc cầu thận ước tính < 60 mL / phút / 1,73 m^2, liều dùng thuốc này là 20/10 mg / ngày vào buổi tối. Liều cao hơn nên được sử dụng một cách thận trọng và theo dõi chặt chẽ.

Người cao tuổi
Không cần chỉnh liều ở bệnh nhân cao tuổi.

Ghi chú: Tùy theo liều lượng cần dùng có thể chọn dùng loại viên có hàm lượng Simvastatin/ezetimibe từ 10/10 mg, 20/10 mg, 40/10 mg hoặc 80/10 mg thích hợp.

Cách dùng:
Thuốc dùng qua đường uống, cùng hoặc không cùng thức ăn. Không nên bẻ nát viên thuốc. Có thể dùng liều duy nhất vào buổi tối.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:
- Quá mẫn cảm với simvastatin, ezetimibe hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Kết hợp với các chất ức chế CYP3A4 mạnh (như itraconazole, ketoconazole, posaconazole, voriconazole, các thuốc ức chế protease HIV, boceprevir, telaprevir, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, nefazodone và các thuốc chứa cobicistat.
- Dùng kết hợp với gemfibrozil, ciclosporin, hoặc danazol.
- Bệnh gan tiến triển hoặc tăng transaminase huyết thanh dai dẳng không rõ nguyên nhân.
- Phụ nữ có thai hoặc chuẩn bị mang thai: Cholesterol và triglycerid trong huyết thanh tăng trong thai kỳ bình thường, và cholesterol hoặc các dẫn chất cholesterol là rất cần thiết cho sự phát triển của thai nhi. Do các chất ức chế enzym khử HMG-CoA (statin), như simvastatin, làm giảm sự sinh tổng hợp cholesterol và có thể cả sự sinh tổng hợp các chất sinh học có hoạt tính khác có nguồn gốc từ cholesterol, nên thuốc này có thể có hại cho thai nhi khi dùng cho phụ nữ có thai. Xơ vữa động mạch là một bệnh mạn tính và việc ngưng sử dụng thuốc hạ lipid máu trong thai kỳ sẽ ảnh hưởng không nhiều đến kết quả của việc điều trị tăng cholesterol máu nguyên phát dài hạn. Chưa có đầy đủ các nghiên cứu có đối chứng về việc sử dụng thuốc này trong thai kỳ; tuy nhiên, đã thấy có vài báo cáo về dị tật bẩm sinh sau khi tiếp xúc với statin trong tử cung. Trong các nghiên cứu về sinh sản của động vật là chuột và thỏ, không thấy bằng chứng là simvastatin có khả năng gây quái thai. Chỉ nên sử dụng thuốc này cho phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ khi các bệnh nhân này không có khả năng thụ thai cao. Nếu bệnh nhân có thai khi đang dùng thuốc này, thì nên ngưng dùng thuốc này ngay lập tức và thông báo cho bệnh nhân về nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi.
- Phụ nữ cho con bú: Chưa rõ simvastatin có bài tiết vào sữa mẹ hay không; tuy nhiên, một vài thuốc khác trong nhóm thuốc này đi vào sữa mẹ. Do statin có khả năng gây tác dụng phụ nghiêm trọng ở trẻ con bú mẹ, phụ nữ cần điều trị bằng thuốc này không nên cho con bú.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG:

Thận trọng và Cảnh báo đối với các thuốc thuộc nhóm statin
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 thiểu 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.

Bệnh cơ / tiêu cơ vân
Kinh nghiệm sau tiếp thị ezetimibe, các trường hợp bệnh cơ và tiêu cơ vân đã được báo cáo. Hầu hết các bệnh nhân bị tiêu cơ vân đều dùng statin cùng lúc với ezetimibe. Tuy nhiên, hiếm khi có báo cáo về tiêu cơ vân khi dùng ezetimibe đơn trị liệu và rất hiếm khi dùng thêm ezetimibe cho các thuốc khác có liên quan đến tăng nguy cơ bị tiêu cơ.

Thuốc này có chứa simvastatin. Simvastatin, cũng như các chất ức chế enzym khử HMG-CoA khác, đôi khi có gây bệnh cơ với các biểu hiện như đau cơ, mềm hoặc yếu cơ với creatine kinase (CK) trên 10 lần giới hạn trên của mức bình thường. Bệnh cơ đôi khi xảy ra dưới hình thức tiêu cơ vân có hoặc không có suy thận cấp do myoglobin niệu, và rất hiếm khi xảy ra tử vong. Nguy cơ bệnh cơ tăng lên do mức độ hoạt động ức chế enzym khử HMG-CoA ở huyết tương tăng.

Cũng như các chất ức chế enzym khử HMG-CoA khác, nguy cơ bệnh cơ/tiêu cơ vân có liên quan đến liều dùng của simvastatin. Trong một cơ sở dữ liệu thử nghiệm lâm sàng, trong đó 41.413 bệnh nhân được điều trị bằng simvastatin. Có 24.747 người (khoảng 60%) trong số người đã tham gia thử nghiệm với thời gian theo dõi trung bình ít nhất 4 năm, tỷ lệ bị bệnh cơ lần lượt là 0,03%, 0,08% và 0,61% khi dùng liều 20, 40 và 80 mg/ngày. Trong các thử nghiệm này, bệnh nhân được theo dõi cẩn thận và các thuốc có tương tác đều được loại trừ.

https://trungtamthuoc.com/

Trong một thử nghiệm lâm sàng, trong đó bệnh nhân có tiền sử nhồi máu cơ tim được điều trị với simvastatin 80 mg/ngày (theo dõi trung bình 6,7 năm), tỷ lệ bệnh cơ là khoảng 1,0% so với 0,02% ở bệnh nhân 20 mg / ngày. Gần một nửa các ca bệnh cơ này xảy ra trong năm điều trị đầu tiên. Tỷ lệ mắc bệnh cơ sau mỗi năm điều trị tiếp tục là khoảng 0,1%.

Nguy cơ bệnh cơ và đau cơ cao hơn ở bệnh nhân dùng liều 80/10 mg so với các liệu pháp khác dựa trên cơ sở dùng statin có cùng hiệu quả làm giảm LDL-C. Do đó, liều dùng thuốc này 80/10 mg chỉ nên được sử dụng ở những bệnh nhân bị tăng cholesterol máu nặng và có nguy cơ bị biến chứng tim mạch cao mà chưa đạt được mục tiêu điều trị với liều thấp hơn và khi lợi ích điều trị vượt trội hơn các nguy cơ tiềm ẩn. Ở những bệnh nhân dùng thuốc này liều 80/10 mg cần dùng thuốc có tương tác, nên dùng thuốc này liều thấp hơn hoặc dùng phác đồ statin thay thế khác có ít tiềm năng tương tác thuốc hơn.

Trong một nghiên cứu trên 18.144 bệnh nhân bị bệnh mạch vành và có tiền sử bị hội chứng mạch vành cấp được chọn ngẫu nhiên dùng thuốc này 40/10 mg mỗi ngày (n = 9067) hoặc simvastatin 40 mg mỗi ngày (n = 9077). Trong thời gian theo dõi trung bình là 6 năm, tỷ lệ mắc bệnh cơ là 0,2% đối với thuốc này và 0,1% đối với simvastatin, trong đó bệnh cơ được xác định là yếu cơ không giải thích hoặc đau với CK huyết thanh> 10 lần so với mức trên của giới hạn bình thường hoặc hai lần liên tục quan sát thấy CK ≥ 5 và <10 lần giới hạn trên của mức bình thường. Tỷ lệ tiêu cơ vân là 0,1% đối với thuốc này và 0,2% đối với simvastatin, trong đó tiêu cơ vận được xác định là yếu cơ không giải thích hoặc đau với CK huyết thanh> 10 lần giới hạn trên của mức bình thường có bằng chứng tổn thương thận, > 5 lần giới hạn trên của mức bình thường và <10 lần giới hạn trên của mức bình thường trên hai các lần liên tiếp có bằng chứng tổn thương thận hoặc CK ≥ 10.000 IU / L mà không có bằng chứng tổn thương thận.

Trong một thử nghiệm lâm sàng, trong đó hơn 9000 bệnh nhân bị bệnh thận mãn tính được chọn ngẫu nhiên dùng thuốc này 20/10 mg mỗi ngày (n = 4650) hoặc giả dược (n = 4620) (theo dõi trung bình 4,9 năm), tỷ lệ mắc bệnh cơ là 0,2% đối với thuốc này và 0,1% đối với giả dược.

Trong một thử nghiệm lâm sàng, trong đó những bệnh nhân có nguy cơ cao về bệnh tim mạch được điều trị bằng simvastatin 40 mg / ngày (theo dõi trung bình 3,9 năm), tỷ lệ mắc bệnh cơ là khoảng 0,05% đối với người không phải là người Trung Quốc (n = 7367) so với 0,24% đối với bệnh nhân Trung Quốc (n = 5468). Trong khi người châu Á duy nhất được đánh giá trong thử nghiệm lâm sàng này là người Trung Quốc, nên phải thận trọng khi dùng thuốc này cho bệnh nhân Châu Á và cần phải dùng liều thấp nhất có thể.

Giảm chức năng của các protein vận chuyển

Suy giảm chức năng của các protein vận chuyển OATP ở gan có thể làm tăng sự tiếp xúc toàn thân với acid simvastatin và làm tăng nguy cơ bệnh cơ và tiêu cơ vân. Giảm chức năng có thể xảy ra do ức chế bởi các thuốc có tương tác (như ciclosporin) hoặc ở những bệnh nhân mang kiểu gen SLCO1B1 c.521T> C.

Các bệnh nhân mang allen gen SLCO1B1 (c.521T> C) mã hóa cho một protein kém hoạt tính OATP1B1 làm tăng sự tiếp xúc toàn thân với acid simvastatin và tăng nguy cơ bệnh cơ. Nói chung, nguy cơ bị bệnh cơ liên quan đến simvastatin liều cao (80 mg) là khoảng 1%, không có xét nghiệm về di truyền. Dựa trên kết quả của thử nghiệm, những người mang allen đồng hợp tử C (còn gọi là CC) được điều trị bằng liều 80 mg có nguy cơ mắc bệnh cơ 15% trong vòng một năm, trong khi những người mang allen dị hợp tử C (CT) có nguy cơ là 1,5%. Nguy cơ tương ứng là 0,3% ở những bệnh nhân có kiểu gen phổ biến nhất (TT). Khi có thể, cần xem xét cho làm phân loại sự hiện diện của allen C như là một phần của sự đánh giá nguy cơ và lợi ích trước khi kê đơn 80 mg simvastatin cho từng bệnh nhân và tránh dùng liều cao cho những người được phát hiện mang kiểu gen CC. Tuy nhiên, không phát hiện kiểu gen này khi phân loại cũng không thể loại trừ bệnh cơ vẫn có thể xảy ra.

Đo creatine Kinase

Không nên đo creatine Kinase (CK) sau khi tập thể dục gắng sức hoặc khi có sự hiện diện của bất kỳ nguyên nhân nào khác có thể làm tăng CK vì điều này làm cho việc giải thích kết quả trở nên khó khăn. Nếu nồng độ CK tăng đáng kể so với mức cơ bản (> 5 lần giới hạn trên của mức bình thường), nên đo lại trong vòng 5 đến 7 ngày sau đó để xác nhận kết quả).

Trước khi điều trị

Tất cả bệnh nhân khi bắt đầu điều trị bằng thuốc này, hoặc khi tăng liều, cần được cảnh báo về nguy cơ bệnh cơ và khuyên họ phải báo cáo ngay lập tức nếu bị cơn đau cơ, mềm hoặc yếu cơ không rõ nguyên nhân.

Cần thận trọng khi sử dụng ở bệnh nhân có sẵn các yếu tố nguy cơ về tiêu cơ vân. Để thiết lập một số trị cơ bản tham chiếu, cần đo mức CK trước khi bắt đầu điều trị trong những trường hợp sau:

- Người cao tuổi (tuổi ≥ 65 tuổi).
- Giới tính nữ.
- Suy thận.
- Nhược giáp không kiểm soát.
- Có tiền sử bản thân hoặc gia đình về rối loạn cơ di truyền.
- Có tiền sử rối loạn cơ khi dùng statin hoặc fibrate.
- Lạm dụng rượu.

Trong các tình huống như vậy, nguy cơ điều trị nên được xem xét so với lợi ích có thể, và cần giám sát trên lâm sàng. Nếu bệnh nhân trước đây đã bị rối loạn cơ do dùng fibrat hoặc statin, nên bắt đầu điều trị cẩn thận với bất cứ sản phẩm nào có chứa statin (như thuốc này). Nếu nồng độ CK tăng đáng kể so với mức cơ bản (> 5 lần giới hạn trên của mức bình thường), thì không nên bắt đầu điều trị.

Trong khi điều trị

Nếu đau cơ, yếu cơ hoặc chuột rút xảy ra trong khi bệnh nhân đang điều trị bằng thuốc này, nên đo mức CK của họ. Nếu mức này tăng lên đáng kể (> 5 lần giới hạn trên của mức bình thường) mà không có tập thể dục gắng sức, thì phải ngưng điều trị.

https://trungtamthuoc.com/

Nếu các triệu chứng cơ nghiêm trọng và gây khó chịu hàng ngày, ngay cả khi nồng độ CK < 5 lần giới hạn trên của mức bình thường, cũng nên xem xét ngưng thuốc. Nếu nghi ngờ bệnh cơ do bất kỳ lý do nào khác, cũng nên ngưng điều trị.

Có rất ít báo cáo về bệnh hoại tử cơ qua trung gian miễn dịch trong hoặc sau khi điều trị với một số statin. Bệnh này có các đặc tính lâm sàng gồm yếu cơ gần kéo dài và tăng creatin kinase huyết thanh kéo dài mặc dù đã ngừng điều trị bằng statin.

Nếu các triệu chứng đã khỏi và mức CK trở lại bình thường, việc tái sử dụng thuốc này hoặc dùng một sản phẩm chứa statin khác có thể được xem xét với liều dùng thấp nhất và có sự giám sát chặt chẽ.

Người ta thấy ở các bệnh nhân dùng liều 80 mg simvastatin có tỷ lệ bệnh cơ cao hơn. Cần phải đo CK định kỳ vì có thể hữu ích để phát hiện các trường hợp bệnh cơ cận lâm sàng. Tuy nhiên, không có gì đảm bảo rằng việc theo dõi này sẽ ngăn ngừa được bệnh cơ.

Phải tạm ngưng dùng thuốc này vài ngày trước khi phẫu thuật lớn và các trường hợp cần can thiệp y khoa khác.

Các biện pháp để giảm nguy cơ mắc bệnh cơ do tương tác thuốc

Nguy cơ bệnh cơ và tiêu cơ vân gia tăng lên đáng kể do dùng thuốc này cùng với các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh (như itraconazole, ketoconazole, posaconazole, voriconazole, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, chất ức chế protease HIV (như nelfinavi) boceprevir, telaprevir, nefazodone, các thuốc chứa cobicistat), cũng như ciclosporin, danazol và gemfibrozil. Chống chỉ định dùng kết hợp với những thuốc này.

Do thành phần simvastatin trong thuốc này, nguy cơ về bệnh cơ và tiêu cơ vân cũng tăng khi dùng cùng một fibrate khác, niacin liều hạ lipid (≥ 1g / ngày) hoặc dùng cùng lúc với amiodarone, amlodipine, verapamil hoặc diltiazem. Nguy cơ bệnh cơ, bao gồm tiêu cơ vân có thể tăng lên khi sử dụng thuốc này cùng với acid fusidic. Đối với bệnh nhân tăng cholesterol máu đồng hợp tử mang tính chất gia đình, nguy cơ này có thể tăng khi dùng đồng thời với lomitapide.

Do đó, đối với các thuốc ức chế CYP3A4, việc sử dụng thuốc này cùng lúc với itraconazole, ketoconazole, posaconazole, voriconazole, các chất ức chế protease HIV (ví dụ nelfinavir), boceprevir, telaprevir, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, nefazodone và các thuốc chứa cobicistat đều là chống chỉ định. Nếu điều trị bằng các chất ức chế mạnh CYP3A4 (các thuốc làm tăng AUC khoảng 5 lần hoặc cao hơn) là không thể tránh được, phải tạm ngưng dùng thuốc này (và xem xét dùng một statin thay thế) trong quá trình điều trị. Hơn nữa, cần thận trọng khi kết hợp thuốc này với một thuốc ức chế CYP3A4 khác yếu hơn: fluconazole, verapamil, diltiazem. Nên tránh uống đồng thời thuốc này với nước ép bưởi.

Không được kết hợp simvastatin với acid fusidic dùng toàn thân hoặc mới ngưng dùng acid fusidic trong 7 ngày. Ở những bệnh nhân cần sử dụng acid fusidic toàn thân, nên ngưng dùng statin trong suốt thời gian điều trị bằng acid fusidic. Đã có báo cáo về tiêu cơ vân (bao gồm một số trường hợp tử vong) ở các bệnh nhân dùng acid fusidic kết hợp các statin. Cần khuyến cáo bệnh nhân tìm đến bác sĩ ngay nếu họ có bất kỳ triệu chứng nào về yếu cơ, đau cơ hoặc mềm cơ.

Liệu pháp statin có thể được tái sử dụng 7 ngày sau khi dùng liều acid fusidic cuối cùng. Trong những trường hợp đặc biệt, cần dùng acid fusidic kéo dài, ví dụ như điều trị các bệnh nhiễm trùng nặng, nhu cầu dùng đồng thời thuốc này với acid fusidic phải được xem xét cho từng trường hợp cụ thể và sự giám sát chặt chẽ.

Nên tránh dùng kết hợp thuốc này liều cao hơn 20/10 mg mỗi ngày với niacin liều hạ lipid (≥ 1g / ngày) trừ khi lợi ích lâm sàng vượt trội hơn so với nguy cơ tăng cao về bệnh cơ.

Hiếm có trường hợp bệnh cơ và / tiêu cơ vân là có liên quan đến việc sử dụng cùng lúc các chất ức chế enzym khử HMG-CoA và niacin liều hạ lipid (≥ 1g / ngày), một trong 2 chất này đều có thể gây bệnh cơ khi được dùng riêng lẻ.

Trong một thử nghiệm lâm sàng (theo dõi trung 3,9 năm) liên quan đến bệnh nhân có nguy cơ cao về bệnh tim mạch và có mức LDL- C được kiểm soát tốt bằng simvastatin 40 mg/ngày có hoặc không có ezetimibe 10 mg, lợi ích trên tim mạch không tăng khi dùng thêm niacin (acid nicotinic) liều hạ lipid (≥1g / ngày). Vì vậy, các bác sĩ dự tính dùng kết hợp simvastatin và niacin liều hạ lipid (≥ 1g / ngày) hoặc các thuốc có chứa niacin nên cân nhắc cẩn thận các lợi ích và nguy cơ tiềm ẩn và nên theo dõi cẩn thận các bệnh nhân về bất kỳ dấu hiệu và triệu chứng nào về đau cơ, mềm cơ hoặc yếu cơ, đặc biệt là trong những tháng đầu điều trị và khi tăng liều thuốc.

Ngoài ra, trong thử nghiệm này, tỷ lệ mắc bệnh cơ là khoảng 0,24% đối với bệnh nhân người Trung Quốc dùng simvastatin 40 mg hoặc simvastatin / ezetimibe 40/10 mg so với 1,24% đối với bệnh nhân Trung Quốc dùng simvastatin 40 mg hoặc simvastatin / ezetimibe 40/10 mg kết hợp với acid nicotinic phóng thích chậm /laropiprant 2000 mg/40 mg. Mặc dù chỉ có một đối tượng người Châu Á được đánh giá trong thử nghiệm lâm sàng này là người Trung Quốc, vì tỷ lệ bệnh cơ cao hơn ở các bệnh nhân Trung Quốc so với bệnh nhân không phải người Trung Quốc, không khuyến cáo dùng thuốc này với niacin liều hạ lipid (≥1g / ngày) cho người Châu Á.

Acipimox có cấu trúc liên quan đến niacin. Mặc dù acipimox chưa được nghiên cứu, nguy cơ về độc tính trên cơ có thể tương tự như niacin.

Cần tránh dùng kết hợp thuốc này liều cao hơn 20/10 mg mỗi ngày với amiodarone, amlodipine, verapamil hoặc diltiazem. Ở những bệnh nhân tăng cholesterol huyết đồng hợp tử mang tính chất gia đình, cần tránh dùng kết hợp thuốc này liều cao hơn 40/10 mg mỗi ngày với lomitapide.

Bệnh nhân dùng các thuốc khác có hoạt chất ức chế CYP3A4 trung bình ở liều điều trị cùng với thuốc này, đặc biệt là liều cao, có thể có nguy cơ mắc bệnh cơ. Khi dùng thuốc này kết hợp với thuốc ức chế CYP3A4 trung bình (các thuốc làm tăng AUC khoảng 2-5 lần), có thể cần điều chỉnh liều. Đối với một số thuốc ức chế CYP3A4 trung bình như: diltiazem, nên dùng liều tối đa thuốc này là 20/10 mg.

Simvastatin là cơ chất của chất vận chuyển đi ra protein chống ung thư vú (BCRP). Việc sử dụng đồng thời các thuốc là chất 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 cần chỉnh liều simvastatin tùy theo liều kê đơn. Chưa có nghiên cứu về dùng kết hợp elbasvir và grazoprevir với

https://trungtamthuoc.com/

simvastatin; tuy nhiên, liều dùng thuốc này không được vượt quá 20/10 mg mỗi ngày ở các bệnh nhân dùng cùng lúc với các thuốc chứa elbasvir hoặc grazoprevir.

Tính an toàn và hiệu quả của thuốc này khi dùng chung với các fibrate chưa được nghiên cứu. Có sự tăng nguy cơ bệnh cơ khi sử dụng simvastatin cùng lúc với các fibrate (đặc biệt là gemfibrozil). Vì vậy, việc dùng thuốc này với gemfibrozil là chống chỉ định và không khuyến cáo dùng chung với các fibrate khác.

Enzym gan

Trong các thử nghiệm có đối chứng ở các bệnh nhân dùng ezetimibe với simvastatin, mức độ tăng transaminase liên tục (≥ 3 lần giới hạn trên của mức bình thường) đã được quan sát thấy (xem phần 4.8).

Trong một thử nghiệm trên 18.144 bệnh nhân bị bệnh mạch vành và có tiền sử hội chứng mạch vành cấp được chọn ngẫu nhiên để dùng thuốc này 40/10 mg mỗi ngày (n = 9067) hoặc simvastatin 40 mg mỗi ngày (n = 9077). Trong thời gian theo dõi trung bình là 6 năm, tỷ lệ bị tăng transaminase liên tục (≥ 3 lần giới hạn trên của mức bình thường) là 2,5% đối với thuốc này và 2,3% đối với simvastatin.

Trong một nghiên cứu lâm sàng có đối chứng, trong đó hơn 9000 bệnh nhân bệnh bị suy thận mãn tính được chọn ngẫu nhiên cho dùng thuốc này 20/10 mg mỗi ngày (n = 4650), hoặc giả dược (n = 4620) (thời gian theo dõi trung bình 4,9 năm), tỷ lệ tăng transaminase liên tiếp (> 3 lần giới hạn trên của mức bình thường) là 0,7% đối với thuốc này và 0,6% đối với giả dược.

Người ta khuyến cáo rằng phải làm các xét nghiệm chức năng gan trước khi bắt đầu điều trị bằng thuốc này và trong trường hợp chỉ định lâm sàng yêu cầu xét nghiệm sau đó. Bệnh nhân được điều chỉnh liều lên 80/10mg cần được kiểm tra thêm trước khi chuẩn liều, 3 tháng sau khi chuẩn liều 80/10 mg, và định kỳ sau đó (ví dụ, nửa năm một lần) cho năm điều trị đầu tiên. Cần chú ý đặc biệt đến những bệnh nhân có nồng độ transaminase huyết thanh tăng cao, và cần nhanh chóng đo lại ở những bệnh nhân này và sau đó được thực hiện thường xuyên hơn. Nếu nồng độ transaminase có bằng chứng tiến triển, đặc biệt nếu tăng lên đến 3 lần giới hạn trên của mức bình thường và dai dẳng, thì phải ngưng dùng thuốc. Lưu ý rằng ALT có thể phát ra từ cơ, do đó sự tăng ALT với CK có thể cho thấy chứng đau cơ.

Có những báo cáo hiếm hoi sau tiếp thị về suy gan gây tử vong và không gây tử vong ở bệnh nhân dùng statin, bao gồm simvastatin. Nếu tổn thương gan nghiêm trọng có triệu chứng lâm sàng và / hoặc tăng bilirubin máu hoặc vàng da xảy ra trong quá trình điều trị bằng thuốc này phải nhanh chóng tạm ngưng dùng thuốc. Nếu không tìm ra nguyên nhân khác thì không nên dùng lại thuốc này.

Nên thận trọng khi sử dụng thuốc này cho các bệnh nhân uống nhiều rượu.

Suy gan

Không khuyến cáo dùng thuốc này cho các bệnh nhân suy gan mức độ nặng và vừa do chưa biết rõ sự ảnh hưởng khi tăng tiếp xúc với ezetimibe.

Đái tháo đường

Một số bằng chứng cho thấy các statin có thể làm tăng glucose máu và ở một số bệnh nhân, có nguy cơ cao mắc bệnh đái tháo đường trong tương lai, có thể gây ra mức tăng đường huyết cần được điều trị thích hợp. Tuy nhiên, nguy cơ này được đánh giá cao hơn do làm giảm nguy cơ mạch máu của các statin và do đó không nên là lý do phải ngưng điều trị bằng statin. Những bệnh nhân có nguy cơ cao (glucose khi đói từ 5,6 đến 6,9 mmol / L, BMI> 30 kg/m^2, tăng triglycerid, tăng huyết áp) cần được theo dõi cả về lâm sàng và sinh hóa theo các hướng dẫn chuẩn.

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của ezetimibe dùng cùng lúc với simvastatin ở các bệnh nhân từ 10 đến 17 tuổi bị tăng cholesterol máu dị hợp tử mang tính chất gia đình đã được đánh giá trong một thử nghiệm lâm sàng có đối chứng ở thanh thiếu niên (mức độ Tanner II hoặc cao hơn) và ở các bé gái ít nhất một năm sau khi có kinh lần đầu.

Trong nghiên cứu có đối chứng có giới hạn này, nhìn chung không thấy có ảnh hưởng nào đối với sự phát triển hoặc trưởng thành về giới tính của thanh thiếu niên nam nữ, hoặc bất kỳ ảnh hưởng nào đến chu kỳ kinh nguyệt ở bé gái. Tuy nhiên, những tác động của ezetimibe trong thời gian điều trị > 33 tuần đối với sự phát triển và sự trưởng thành về giới tính thì chưa được nghiên cứu.

Tính an toàn và hiệu quả của ezetimibe khi dùng cùng lúc với simvastatin với liều trên 40 mg/ ngày ở các bệnh nhân từ 10 – 17 tuổi chưa được nghiên cứu.

Ezetimibe chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân dưới 10 tuổi hoặc ở các bé gái trước tuổi có kinh.

Hiệu quả lâu dài của liệu pháp dùng ezetimibe ở bệnh nhân dưới 17 tuổi để giảm tỷ lệ bệnh tật và tử vong chưa được nghiên cứu.

Các fibrate

Tính an toàn và hiệu quả của ezetimibe khi dùng kết hợp với các fibrate chưa được thiết lập.

Thuốc chống đông máu

Cần theo dõi tỷ số INR thích hợp, nếu dùng thuốc này với warfarin, chất chống đông máu coumarin, hoặc fluindione.

Bệnh phổi kẽ

Các trường hợp bệnh phổi kẽ đã được báo cáo với một số statin, bao gồm simvastatin, đặc biệt khi dùng dài hạn. Các đặc điểm có thể bao gồm khó thở, ho khan và suy giảm tổng trạng (mệt mỏi, sụt cân và sốt). Nếu nghi ngờ bệnh nhân bị bệnh phổi kẽ, cần phải ngưng dùng thuốc.

Lactose

Do sản phẩm này có chứa tá dược lactose monohydrat, không nên dùng cho những bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu lactase, hoặc kém hấp thu glucose-galactose.

https://trungtamthuoc.com/

TRƯỜNG HỢP CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:

Phụ nữ có thai

Xơ vữa động mạch là một quá trình mãn tính và việc ngưng dùng thuốc giảm lipid trong thời gian mang thai sẽ không ảnh hưởng nhiều đến nguy cơ lâu dài về tăng cholesterol máu nguyên phát.

Thuốc này là chống chỉ định trong thai kỳ. Chưa có dữ liệu lâm sàng về việc sử dụng thuốc này trong thai kỳ. Các nghiên cứu trên động vật về liệu pháp kết hợp này đã cho thấy có độc tính về sinh sản.

Simvastatin

Tính an toàn của simvastatin ở phụ nữ có thai chưa được thiết lập. Chưa có thử nghiệm lâm sàng có đối chứng về dùng simvastatin được tiến hành ở phụ nữ mang thai. Đã có một vài báo cáo hiếm hoi về dị tật bẩm sinh sau khi tiếp xúc với chất ức chế enzym khử HMG-CoA. Tuy nhiên, trong phân tích khoảng 200 trường hợp có thai tiếp xúc trong suốt 3 tháng đầu với simvastatin hoặc chất khác có liên quan mật thiết với chất ức chế enzym khử HMG-CoA, tỷ lệ dị tật bẩm sinh cũng tương đương với tỷ lệ chung của dân số. Số lượng thai kỳ này về mặt thống kê là đủ để loại trừ sự gia tăng dị tật bẩm sinh gấp 2,5 lần trở lên so với tỷ lệ gốc.

Mặc dù không có bằng chứng cho thấy có sự khác biệt về tỉ lệ dị tật bẩm sinh ở con cháu của các bệnh nhân dùng simvastatin hoặc chất khác có liên quan mật thiết với chất ức chế enzym khử HMG-CoA so với dân số nói chung, việc điều trị bằng simvastatin ở người mẹ có thể làm giảm mức độ mevalonat của bào thai, chất này là tiền chất cho sự sinh tổng hợp cholesterol. Vì lý do này, không được sử dụng thuốc này cho phụ nữ đang mang thai, muốn mang thai hoặc nghi ngờ đang mang thai. Cần ngưng sử dụng thuốc này trong thời gian mang thai hoặc cho đến khi xác định được người mẹ không mang thai.

Ezetimibe

Chưa có dữ liệu lâm sàng về việc sử dụng ezetimibe cho phụ nữ trong thời kỳ mang thai.

Cho con bú

Chống chỉ định thuốc này cho phụ nữ trong thời kỳ cho con bú. Các nghiên cứu trên chuột cho thấy ezetimibe được bài tiết vào sữa mẹ. Chưa biết rõ thuốc này có bài tiết qua sữa mẹ hay không.

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

Chưa có tài liệu nghiên cứu về ảnh hưởng của thuốc trên khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc. Tuy nhiên cần phải thận trọng khi sử dụng vì thuốc có thể gây chóng mặt.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC:

Các tương tác dược lực học

Tương tác với các thuốc hạ lipid máu có thể gây bệnh cơ khi dùng đơn độc

Nguy cơ bệnh cơ, bao gồm tiêu cơ vân, tăng khi dùng simvastatin phối hợp với các fibrate. Ngoài ra, có sự tương tác dược động học giữa simvastatin với gemfibrozil đưa đến làm tăng nồng độ simvastatin trong huyết tương. Các trường hợp hiếm gặp của bệnh cơ /tiêu cơ vân có liên quan đến simvastatin cùng với niacin liều làm hạ lipid (≥ 1g / ngày).

Các fibrate có thể làm tăng sự bài tiết cholesterol vào mật, dẫn đến bệnh sỏi mật. Trong một nghiên cứu tiền lâm sàng ở chó, ezetimibe làm tăng cholesterol trong mật túi mật. Mặc dù sự liên quan của việc khám phá tiền lâm sàng này đến con người còn chưa rõ, không khuyến cáo sử dụng thuốc này cùng lúc với các fibrate.

Các tương tác dược động học

Các tương tác và khuyến cáo kê đơn được tóm tắt trong bảng dưới đây:

Các tương tác liên quan đến tăng nguy cơ bệnh cơ/tiêu cơ vân	
Các chất tương tác	**Khuyến cáo kê đơn**
Các chất ức chế CYP3A4 mạnh, như Itraconazole, ketoconazole, posaconazole, voriconazole Erythromycin, clarithromycin, telithromycin Các chất ức chế HIV protease (như nelfinavir) Boceprevir, telaprevir Nefazodone Cobicistat Ciclosporin Danazol Gemfibrozil	**Chống chỉ định thuốc này.**
Các fibrate khác Acid fusidic	Không khuyến cáo kết hợp thuốc này.
Niacin (acid nicotinic) (≥ 1 g/ngày)	Đối với người Châu Á, không khuyến cáo kết hợp thuốc này.
Amiodarone Amlodipine Verapamil Diltiazem	Không dùng thuốc này quá 20/10 mg mỗi ngày.

https://trungtamthuoc.com/

Niacin (≥ 1 g/ngày) Elbasvir Grazoprevir	
Lomitapide	Đối với bệnh nhân tăng cholesterol máu mang tính chất gia đình đồng hợp tử, không dùng thuốc này quá 40/10 mg mỗi ngày.
Daptomycin	Cần xem xét tạm ngưng thuốc này ở bệnh nhân dùng daptomycin trừ khi lợi ích của việc dùng kết hợp cao hơn nguy cơ.
Ticagrelor	Liều lượng lớn hơn 40/10 mg thuốc này hàng ngày không được khuyến khích.
Nước ép bưởi	Tránh dùng nước ép bưởi khi đang dùng thuốc này.

Ảnh hưởng của các thuốc khác trên thuốc này

Niacin: Trong nghiên cứu trên 15 người trưởng thành khỏe mạnh, dùng đồng thời thuốc này (20/10 mg mỗi ngày trong 7 ngày) làm tăng nhẹ AUC trung bình của niacin (22%) và acid nicotinuric (19%) khi dùng viên nang phóng thích chậm (1000 mg trong 2 ngày và 2000 mg trong 5 ngày sau bữa ăn sáng ít chất béo). Trong cùng một nghiên cứu, dùng viên nang phóng thích chậm cùng tăng AUCs trung bình của ezetimibe (9%), ezetimibe toàn phần (26%), simvastatin (20%) và simvastatin acid (35%).
Các nghiên cứu tương tác thuốc với liều simvastatin cao hơn chưa được nghiên cứu.

Ezetimibe
Thuốc kháng acid: Dùng đồng thời với thuốc kháng acid làm giảm tỷ lệ hấp thu ezetimibe nhưng không có ảnh hưởng đến sinh khả dụng của ezetimibe. Sự giảm tỷ lệ hấp thụ này không có ý nghĩa lâm sàng.

Cholestyramine: Việc dùng cùng lúc với cholestyramine làm giảm diện tích trung bình dưới đường cong (AUC) của ezetimibe toàn phần (ezetimibe + ezetimibe glucuronid) khoảng 55%. Việc gia tăng làm giảm LDL-C là do sự gắn thuốc này vào cholestyramine có thể bị giảm đi do sự tương tác này.

Ciclosporin: Trong một nghiên cứu gồm 8 bệnh nhân sau khi ghép thận có độ thanh thải creatinin >50 ml / phút đối với liều ciclosporine ổn định, một liều đơn 10 mg ezetimibe làm tăng AUC trung bình 3,4 lần (từ 2,3 đến 7,9 lần) trên tổng số ezetimibe toàn phần so với nhóm người đối chứng khỏe mạnh, chỉ dùng ezetimibe một mình, từ một nghiên cứu khác (n = 17). Trong một nghiên cứu khác, một bệnh nhân ghép thận bị suy thận nặng đang dùng ciclosporin và nhiều loại thuốc khác đã chứng minh có sự tiếp xúc với ezetimibe toàn phần gấp 12 lần nhiều hơn so với chỉ dùng ezetimibe một mình. Trong một nghiên cứu chéo kéo dài hai giai đoạn ở 12 đối tượng khỏe mạnh, dùng ezetimibe 20 mg mỗi ngày trong 8 ngày với liều đơn 100 mg của ciclosporin trong ngày 7 đã làm gia tăng AUC của ciclosporin trung bình là 15% (khoảng từ 10% giảm đến 51 % tăng) so với dùng liều đơn 100 mg ciclosporin một mình. Nghiên cứu có đối chứng về tác dụng của ezetimibe dùng kết hợp trên sự tiếp xúc với ciclosporin ở bệnh nhân ghép thận chưa được tiến hành. Chống chỉ định dùng thuốc này kết hợp với ciclosporin.

Các fibrate: Dùng kết hợp fenofibrate hoặc gemfibrozil lần lượt làm tăng nồng độ ezetimibe toàn phần khoảng 1,5 và 1,7 lần. Mặc dù những gia tăng này không có ý nghĩa lâm sàng, chống chỉ định dùng kết hợp thuốc này với gemfibrozil và với các fibrate khác.

Simvastatin
Simvastatin là cơ chất của cytochrome P450 3A4. Các chất ức chế mạnh cytochrome P450 3A4 làm tăng nguy cơ bệnh cơ và tiêu cơ vân bằng cách tăng nồng độ tác dụng của chất ức chế enzym khử HMG-CoA trong huyết tương trong khi điều trị bằng simvastatin. Các chất ức chế này bao gồm itraconazole, ketoconazole, posaconazole, voriconazole, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, chất ức chế protease HIV (như nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodone và các thuốc chứa cobicistat. Sử dụng cùng lúc itraconazole làm tăng hơn gấp 10 lần sự tiếp xúc với acid simvastatin (chất chuyển hóa beta-hydroxyacid có hoạt tính). Telithromycin làm tăng 11 lần sự tiếp xúc với acid simvastatin.

Chống chỉ định dùng kết hợp với itraconazole, ketoconazole, posaconazole, voriconazole, thuốc ức chế protease HIV (như nelfinavir), boceprevir, telaprevir, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, nefazodone và các thuốc có chứa cobicistat, cũng như gemfibrozil, ciclosporin và danazol. Nếu việc điều trị bằng các chất ức chế CYP3A4 mạnh (các thuốc làm tăng AUC khoảng 5 lần hoặc cao hơn) là không thể tránh được, phải tạm ngưng điều trị bằng thuốc này (và xem xét dùng một statin thay thế khác) trong quá trình điều trị. Cần thận trọng khi kết hợp thuốc này với một số chất ức chế CYP3A4 khác ít mạnh hơn: fluconazole, verapamil, hoặc diltiazem.

Ticagrelor: Dùng ticagrelor kết hợp với simvastatin làm tăng C_{max} của simvastatin lên 81% và AUC lên 56% và tăng C_{max} của simvastatin acid lên 64% và AUC lên 52% với một số cá nhân tăng từ 2 đến 3 lần. Sử dụng kết hợp ticagrelor với liều simvastatin vượt quá 40 mg mỗi ngày có thể gây tác dụng phụ của simvastatin và nên cân nhắc giữa lợi ích tiềm năng. Simvastatin không có ảnh hưởng trên nồng độ ticagrelor trong huyết tương. Không khuyến cáo sử dụng kết hợp ticagrelor với liều simvastatin lớn hơn 40 mg

Fluconazole: Đã có báo cáo về các trường hợp hiếm gặp về tiêu cơ vân liên quan đến việc dùng cùng lúc simvastatin và fluconazole.

Ciclosporin: Nguy cơ bị bệnh cơ / tiêu cơ vân tăng lên do dùng ciclosporin cùng với thuốc này; do đó, chống chỉ định sử dụng kết hợp với ciclosporin. Mặc dù cơ chế chưa được hiểu rõ, ciclosporin đã được chứng minh là làm gia tăng AUC của

https://trungtamthuoc.com/

các chất ức chế enzym chuyển HMG-CoA. Sự gia tăng AUC của acid simvastatin có thể là do sự ức chế CYP3A4 và / hoặc OATP1B1.

Danazol: Nguy cơ bệnh cơ và tiêu cơ vân tăng lên do dùng danazol cùng lúc với thuốc này; do đó, chống chỉ định sử dụng kết hợp với danazol.

Gemfibrozil: Gemfibrozil làm tăng AUC của acid simvastatin gấp 1,9 lần, có thể do ức chế quá trình glucuronid hóa và / hoặc OATP1B1. Chống chỉ định dùng kết hợp với gemfibrozil.

Acid fusidic: Nguy cơ mắc bệnh cơ, bao gồm tiêu cơ vân có thể tăng khi sử dụng cùng với acid fusidic toàn thân với các statin. Cơ chế của sự tương tác này (là tương tác dược lực học hay dược động học, hoặc cả hai) vẫn còn chưa rõ. Đã có báo cáo về tiêu cơ vân (bao gồm một số trường hợp tử vong) ở bệnh nhân dùng sự kết hợp này. Dùng cùng lúc sự kết hợp này có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của cả hai thuốc. Nếu cần thiết phải sử dụng acid fusidic, thì phải tạm ngưng dùng thuốc này trong suốt thời gian điều trị bằng acid fusidic.

Amiodarone: Nguy cơ mắc bệnh cơ và tiêu cơ vân tăng khi dùng đồng thời amiodarone với simvastatin. Trong một thử nghiệm lâm sàng, bệnh cơ được báo cáo ở 6% bệnh nhân dùng simvastatin 80 mg và amiodarone. Do đó, liều dùng thuốc này không được vượt quá 20/10 mg mỗi ngày ở những bệnh nhân dùng cùng lúc với amiodarone.

Các chất ức chế kênh calci

- *Verapamil*: Nguy cơ mắc bệnh cơ và tiêu cơ vân tăng do dùng cùng lúc verapamil với simvastatin 40 mg hoặc 80 mg. Trong một nghiên cứu về dược động học, dùng simvastatin cùng với verapamil đã làm tăng mức tiếp xúc với acid simvastatin 2,3 lần, có thể là do sự ức chế CYP3A4 một phần. Do đó, liều dùng thuốc này không được vượt quá 20/10 mg mỗi ngày ở các bệnh nhân dùng cùng lúc với verapamil.

- *Diltiazem*: Nguy cơ mắc bệnh cơ và tiêu cơ vân tăng khi dùng diltiazem với simvastatin 80 mg. Trong một nghiên cứu về dược động học, dùng diltiazem cùng lúc với simvastatin làm tăng mức tiếp xúc với simvastatin acid 2,7 lần, có thể do ức chế CYP3A4. Do đó, liều dùng thuốc này không được vượt quá 20/10 mg mỗi ngày ở bệnh nhân dùng cùng lúc với diltiazem.

- *Amlodipine*: Các bệnh nhân dùng cùng lúc amlodipine với simvastatin tăng nguy cơ mắc bệnh cơ. Trong một nghiên cứu về dược động học, dùng cùng lúc với amlodipine làm tăng mức tiếp xúc với acid simvastatin 1,6 lần. Do đó, liều dùng thuốc này không được vượt quá 20/10 mg mỗi ngày ở các bệnh nhân dùng cùng lúc với amlodipine.

Lomitapide: Nguy cơ mắc bệnh cơ và tiêu cơ vân có thể tăng lên khi sử dụng lomitapide cùng với simvastatin. Do đó, ở các bệnh nhân bị tăng cholesterol máu mang tính chất gia đình đồng hợp tử, liều dùng thuốc này không được vượt quá 40/10 mg mỗi ngày ở bệnh nhân dùng cùng với lomitapide.

Các chất ức chế CYP3A4 trung bình: Các bệnh nhân dùng các thuốc khác có tác dụng ức chế CYP3A4 trung bình cùng lúc với thuốc này, đặc biệt là liều thuốc này hơi cao, có thể làm tăng nguy cơ bệnh cơ.

Các chất ức chế của protein vận chuyển OATP1B1: Acid simvastatin là cơ chất của protein vận chuyển OATP1B1. Việc sử dụng cùng lúc các thuốc là chất ức chế vận chuyển protein OATP1B1 có thể làm tăng nồng độ simvastatin trong huyết tương và tăng nguy cơ bệnh cơ.

Các chất ức chế protein kháng ung thư vú (BCRP): Việc sử dụng đồng thời các thuốc là chất ức chế BCRP, bao gồm các sản phẩm có chứa elbasvir hoặc grazoprevir, có thể làm tăng nồng độ simvastatin trong huyết tương và tăng nguy cơ bệnh cơ.

Nước ép bưởi: Nước ép bưởi ức chế cytochrome P450 3A4. Uống cùng một lượng lớn (trên 1 lít / ngày) nước ép bưởi và simvastatin làm tăng mức tiếp xúc với acid simvastatin gấp 7 lần. Dùng 240 ml nước bưởi vào buổi sáng và dùng simvastatin vào buổi tối cũng làm tăng 1,9 lần. Nên tránh dùng nước ép bưởi trong quá trình điều trị bằng thuốc này.

Colchicine: Đã có báo cáo về bệnh cơ và tiêu cơ vân khi sử dụng đồng thời colchicine với simvastatin, ở các bệnh nhân suy thận. Cần phải theo dõi chặt chẽ trên lâm sàng đối với các bệnh nhân dùng kết hợp này.

Rifampicin: Vì rifampicin là thuốc gây cảm ứng CYP3A4 mạnh, nên các bệnh nhân đang điều trị dài hạn bằng rifampicin (như điều trị bệnh lao) có thể bị mất hiệu quả của simvastatin. Trong một nghiên cứu về dược động học ở những người tình nguyện bình thường, vùng dưới đường cong nồng độ trong huyết tương (AUC) của acid simvastatin giảm 93% khi dùng cùng lúc với rifampicin.

Niacin: Các trường hợp bị bệnh cơ/tiêu cơ vân đã được quan sát thấy với simvastatin với niacin liều hạ lipid (≥1g / ngày).

Daptomycin: Nguy cơ mắc bệnh cơ và / hoặc tiêu cơ vân có thể tăng lên khi dùng đồng thời các chất ức chế enzym khử HMG-CoA (như simvastatin và ezetimibe / simvastatin) và daptomycin.

Ảnh hưởng của thuốc này đối với dược động học của các thuốc khác

Ezetimibe

Trong các nghiên cứu tiền lâm sàng, đã cho thấy ezetimibe không gây cảm ứng enzym chuyển hóa thuốc cytochrome P450. Không có sự tương tác dược động học đáng kể giữa ezetimibe và thuốc được biết đến là được chuyển hóa bởi các cytochrome P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9, và 3A4, hoặc N-acetyltransferase.

Thuốc chống đông: Sử dụng cùng lúc ezetimibe (10 mg x 1 lần / ngày) không có ảnh hưởng đáng kể đến sinh khả dụng của warfarin và thời gian prothrombin trong một nghiên cứu của 12 người đàn ông trưởng thành khoẻ mạnh. Tuy nhiên, đã có báo cáo sau tiếp thị về tăng tỷ lệ INR ở những bệnh nhân dùng ezetimibe cộng với warfarin hoặc fluindione. Nếu dùng chung thuốc này với warfarin, một thuốc chống đông máu coumarin khác, hoặc fluindione, cần phải theo dõi INR thích hợp.

https://trungtamthuoc.com/

Simvastatin: Simvastatin không có tác dụng ức chế cytochrome P450 3A4. Do đó, simvastatin sẽ không có ảnh hưởng đến nồng độ trong huyết tương của các chất được chuyển hóa qua cytochrome P450 3A4.

Thuốc chống đông đường uống: Trong 2 nghiên cứu lâm sàng, một trên các người tình nguyện bình thường và một ở bệnh nhân tăng cholesterol máu, dùng simvastatin 20-40 mg /ngày làm tăng tác dụng các thuốc chống đông máu coumarin một cách khiêm tốn; thời gian prothrombin, được báo cáo là INR, lần lượt tăng từ trị số ban đầu là 1,7 lên 1,8 và 2,6 lên 3,4 ở các người tình nguyện và bệnh nhân. Rất hiếm trường hợp tăng INR được báo cáo. Ở bệnh nhân dùng thuốc chống đông coumarin, thời gian prothrombin phải được xác định trước khi bắt đầu dùng thuốc này và xác định thường xuyên đầy đủ trong suốt giai đoạn đầu quá trình điều trị để đảm bảo rằng không có sự thay đổi đáng kể về thời gian prothrombin xảy ra. Một khi thời gian prothrombin đã được ghi chép, thời gian prothrombin có thể được theo dõi trong những khoảng thời gian thường được đề nghị cho bệnh nhân dùng chất chống đông coumarin. Nếu thay đổi liều hoặc ngưng thuốc này, cũng nên lặp lại thủ tục tương tự. Liệu pháp Simvastatin không liên quan đến việc xuất huyết hoặc thay đổi thời gian prothrombin ở các bệnh nhân không dùng thuốc chống đông.

Trẻ em
Các nghiên cứu về tương tác chỉ được mới thực hiện ở người lớn.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:

Các tác dụng phụ sắp xếp theo phân loại hệ cơ quan và tần suất được liệt kê trong bảng sau đây được quan sát thấy ở các bệnh nhân điều trị bằng thuốc này với một tỷ lệ lớn hơn so với giả dược.

Phân loại rối loạn theo hệ cơ quan	Thường gặp (≥ 1/100 - < 1/10)	Ít gặp (≥ 1/1000 - < 1/100)
Tâm thần		Rối loạn giấc ngủ.
Hệ thần kinh		Đau đầu, choáng váng.
Đường tiêu hóa		Đau bụng trên, khó chịu vùng bụng, ăn không tiêu, đầy hơi, buồn nôn, nôn mửa.
Da và mô dưới da		Phát ban, ngứa ngáy.
Cơ xương và mô liên kết		Đau khớp, co cơ, yếu cơ, khó chịu cơ xương, đau cổ, đau tứ chi.
Tổng quát		Suy nhược, mệt mỏi, khó ở, phù ngoại biên.
Đang nghiên cứu	Tăng ALT và/hoặc AST, tăng CK huyết.	Tăng bilirubin huyết, acid uric huyết, tăng γ glutamyltransferase, tăng tỷ số INR, protein niệu, sụt cân.

Các tác dụng phụ sắp xếp theo phân loại hệ cơ quan và tần suất được liệt kê trong bảng sau đây được quan sát thấy ở các bệnh nhân điều trị bằng thuốc này với một tỷ lệ lớn hơn so với dùng các statin một mình.

Phân loại rối loạn theo hệ cơ quan	Thường gặp (≥ 1/100 - < 1/10)	Ít gặp (≥ 1/1000 - < 1/100)
Tâm thần		Mất ngủ.
Hệ thần kinh		Đau đầu, dị cảm.
Đường tiêu hóa		Trướng bụng trên, tiêu chảy, khô miệng, ăn không tiêu, đầy hơi, trào ngược dạ dày thực quản, nôn mửa.
Da và mô dưới da		Phát ban, ngứa ngáy, nổi mày đay.
Cơ xương và mô liên kết	Đau cơ.	Đau khớp, đau lưng, co cơ, yếu cơ, đau cơ xương, đau tứ chi.
Tổng quát		Suy nhược, đau ngực, mệt mỏi, phù ngoại biên.
Đang nghiên cứu	Tăng ALT và/hoặc AST.	Tăng bilirubin huyết, tăng CK huyết, tăng γ glutamyltransferase.

THÔNG BÁO NGAY CHO BÁC SĨ HOẶC DƯỢC SĨ NHỮNG PHẢN ỨNG CÓ HẠI GẶP PHẢI KHI SỬ DỤNG THUỐC

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Đối với thuốc này
Trong trường hợp dùng thuốc quá liều, cần áp dụng các biện pháp điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Việc dùng cùng lúc ezetimibe (1000 mg/kg) và simvastatin (1000 mg/kg) thường được dung nạp tốt trong các nghiên cứu về độc tính cấp ở chuột và chuột cống. Không thấy dấu hiệu lâm sàng độc tính ở những con vật này. LD50 đường uống ước tính cho cả hai loài là ezetimibe ≥ 1000 mg/kg, simvastatin ≥ 1000 mg/kg.

https://trungtamthuoc.com/

Đối với ezetimibe

Trong các nghiên cứu lâm sàng, dùng ezetimibe, 50 mg / ngày cho 15 đối tượng khỏe mạnh trong 14 ngày, hoặc 40 mg / ngày cho 18 bệnh nhân tăng cholesterol máu nguyên phát trong 56 ngày, nói chung là dung nạp tốt. Một số trường hợp dùng thuốc quá liều đã được báo cáo, hầu hết không có liên quan với các tác dụng phụ. Báo cáo về các tác dụng phụ là không nghiêm trọng. Ở động vật, không thấy có độc tính sau khi dùng ezetimibe liều uống đơn 5000 mg/kg ở chuột cống và chuột và 3000 mg/kg ở chó.

Đối với simvastatin

Một vài trường hợp dùng thuốc quá liều đã được báo cáo; liều tối đa dùng là 3,6 g. Tất cả các bệnh nhân đều hồi phục và không để lại di chứng.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Mã ATC: C10B A02. Nhóm thuốc: Thuốc ức chế enzym khử HMG – CoA kết hợp với chất điều hòa lipid khác.

BIVOEZ 40/10 là thuốc hạ lipid máu có tác dụng ức chế chọn lọc sự hấp thu cholesterol ở ruột và các sterol thức vật liên quan và ức chế sự sinh tổng hợp cholesterol nội sinh.

Cơ chế tác dụng

Cholesterol huyết tương có nguồn gốc từ sự hấp thụ cholesterol ở ruột và sự tổng hợp cholesterol nội sinh. Sản phẩm chứa ezetimibe và simvastatin, là 2 hợp chất làm giảm lipid với các cơ chế tác dụng bổ sung cho nhau. Thuốc làm giảm nồng độ cholesterol toàn phần, LDL-cholesterol, apolipoprotein B (Apo B), các triglycerid (TG) và lipoprotein cholesterol tỷ trọng không cao (không HDL-C) và làm tăng lipoprotein cholesterol tỷ trọng cao (HDL-C) qua việc ức chế kép sự hấp thu và sự sinh tổng hợp cholesterol.

Ezetimibe

Ezetimibe ức chế sự hấp thu cholesterol ở ruột. Ezetimibe có hoạt tính qua đường uống và có cơ chế tác dụng khác với các nhóm thuốc khác làm giảm cholesterol (như statin, các resin acid mật, dẫn chất acid fibric, và stanol thực vật). Mục tiêu phân tử của ezetimibe là chất vận chuyển sterol, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), chịu trách nhiệm cho việc hấp thu cholesterol và các sterol thực vật ở ruột.

Ezetimibe khu trú ở bờ bàn chải của ruột non và ức chế sự hấp thu cholesterol, làm giảm sự vận chuyển cholesterol trong ruột đến gan; các statin làm giảm sự sinh tổng hợp cholesterol ở gan và các cơ chế khác biệt này tạo ra sự giảm cholesterol bổ sung cho nhau. Trong một nghiên cứu lâm sàng kéo dài 2 tuần trên 18 bệnh nhân tăng cholesterol máu, ezetimibe ức chế sự hấp thu cholesterol trong ruột là 54% so với giả dược.

Một loạt các nghiên cứu tiền lâm sàng đã được thực hiện để xác định tính chọn lọc của ezetimibe trong ức chế sự hấp thu cholesterol. Ezetimibe ức chế sự hấp thu cholesterol đánh dấu ^{14}C mà không ảnh hưởng đến sự hấp thu các triglycerid, acid béo, acid mật, progesteron, ethinyl estradiol, hoặc các vitamin A và D tan trong dầu.

Simvastatin

Simvastatin, một lacton không hoạt tính, sau khi uống bị thủy phân trong gan thành dạng β-hydroxyacid có hoạt tính tương ứng chất này có hoạt tính mạnh trong việc ức chế enzym khử HMG-CoA (3 hydroxy-3 methylglutaryl CoA reductase). Enzym này xúc tác chuyển đổi HMG-CoA thành mevalonat, một giai đoạn sớm và giới hạn tốc độ trong quá trình sinh tổng hợp cholesterol.

Simvastatin đã được chứng minh là làm giảm nồng độ của cả LDL-C bình thường và tăng cao. LDL được hình thành từ protein có tỷ trọng rất thấp (VLDL) và được giải hoá chủ yếu bởi các thụ thể LDL có ái lực cao. Cơ chế tác dụng làm hạ LDL của simvastatin có thể liên quan đến việc giảm nồng độ của cả VLDL-cholesterol (VLDL-C) và cảm ứng thụ thể LDL, dẫn đến giảm sản xuất và tăng sự giải hóa LDL-C. Apolipoprotein B cũng giảm đáng kể trong quá trình điều trị bằng simvastatin. Ngoài ra, simvastatin vừa làm tăng HDL-C và làm giảm triglycerid huyết tương. Do những thay đổi này, tỷ lệ cholesterol toàn phần cho đến HDL- C và LDL- đến HDL-C đều giảm.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Không có tương tác dược động học đáng kể trên lâm sàng khi dùng ezetimibe cùng lúc với simvastatin.

Hấp thu

Ezetimibe

Sau khi uống, ezetimibe được hấp thu nhanh chóng và liên kết thành dạng ezetimibe-glucuronid có hoạt tính dược lý. Nồng độ tối đa trong huyết tương (C_{max}) đạt được trong vòng 1 đến 2 giờ đối với ezetimibe-glucuronid và 4 đến 12 giờ đối với ezetimibe. Khả dụng sinh học tuyệt đối của ezetimibe không thể xác định được vì hợp chất hầu như không hòa tan trong môi trường có nước thích hợp để tiêm.

Khi dùng cùng lúc với thức ăn (các bữa ăn giàu chất béo hoặc ít béo) không có ảnh hưởng đến sinh khả dụng của ezetimibe khi dùng viên 10 mg.

Simvastatin

Sau khi uống một liều thuốc simvastatin, nồng độ của β-hydroxyacid có hoạt tính đến hệ tuần hoàn toàn thân được tìm thấy là dưới 5% liều dùng, nhất quán với sự chuyển hóa mạnh bước đầu qua gan. Các chất chuyển hóa chính của simvastatin có mặt trong huyết tương người là β-hydroxyacid và 4 chất chuyển hóa có hoạt tính khác.

Liên quan tình trạng đói, nồng độ trong huyết tương của cả 2 chất ức chế có hoạt tính và chất ức chế toàn phần không bị ảnh hưởng khi dùng simvastatin ngay trước bữa ăn.

Phân bố

Ezetimibe

Ezetimibe và ezetimibe-glucuronid gắn kết với protein huyết tương người lần lượt là 99,7% và 88 đến 92%.

https://trungtamthuoc.com/

Simvastatin
Cả 2 chất simvastatin và β-hydroxychid đều gắn với protein huyết tương người (95%).

Dược động học khi dùng simvastatin đơn liều và đa liều cho thấy không có sự tích lũy thuốc xảy ra sau khi dùng lặp lại nhiều lần. Trong tất cả các nghiên cứu dược động học nêu trên, nồng độ tối đa trong huyết tương của thuốc ức chế đạt được từ 1,3 đến 2,4 giờ sau khi dùng thuốc.

Chuyển hóa
Ezetimibe
Ezetimibe được chuyển hóa chủ yếu ở ruột non và gan qua sự kết hợp glucuronid (một phản ứng ở pha II) rồi bài tiết qua mật. Sự chuyển hóa oxy hoá tối thiểu (một phản ứng ở pha I) đã được quan sát thấy ở tất cả các loài vật được đánh giá. Ezetimibe và ezetimibe-glucuronid là các hợp chất chuyển hóa chính được phát hiện trong huyết tương, chiếm lần lượt khoảng 10 đến 20% và 80 đến 90% tổng số thuốc trong huyết tương. Cả ezetimibe và ezetimibe-glucuronid đều được thải trừ chậm khỏi huyết tương nhờ chu kỳ gan ruột. Thời gian bán thải của ezetimibe và ezetimibe-glucuronid là khoảng 22 giờ.

Simvastatin
Simvastatin là một lacton không hoạt tính được thủy phân dễ dàng *in vitro* thành β-hydroxyacid tương ứng, một chất ức chế mạnh enzym khử HMG-CoA. Sự thủy phân xảy ra chủ yếu ở gan; tốc độ thủy phân trong huyết tương người là rất chậm.

Ở người, simvastatin được hấp thu tốt và bị chuyển hóa mạnh bước đầu qua gan. Sự chuyển hóa ở gan phụ thuộc vào lưu lượng máu trong gan. Gan là vị trí tác dụng chính của nó, rồi bài tiết một lượng thuốc tương đương qua mật. Do đó, sự có mặt của thuốc có hoạt tính lưu thông toàn thân là thấp.

Sau khi tiêm tĩnh mạch chất chuyển hóa β-hydroxyacid, thời gian bán thải trung bình là 1,9 giờ.

Thải trừ
Ezetimibe
Ở người sau khi uống ^{14}C-ezetimibe (20 mg), có khoảng 93% tổng lượng phóng xạ đã được dùng hiện diện trong huyết tương. Khoảng 78% và 11% lượng phóng xạ đã được dùng lần lượt được tìm thấy trong phân và nước tiểu trong vòng 10 ngày. Sau 48 giờ, không còn chất phóng xạ được phát hiện trong huyết tương.

Simvastatin
Acid simvastatin được vận chuyển chủ động vào tế bào gan bởi chất vận chuyển OATP1B1.
Simvastatin là cơ chất của chất vận chuyển đi ra BCRP.
Sau khi uống một liều simvastatin phóng xạ ở người, 13% chất phóng xạ đã được bài tiết qua nước tiểu và 60% trong phân trong vòng 96 giờ. Số lượng thuốc tìm thấy trong phân đại diện cho lượng thuốc được hấp thụ tương ứng bài tiết trong mật cũng như phần thuốc không hấp thu. Sau khi tiêm tĩnh mạch chất chuyển hóa β-hydroxyacid, trung bình chỉ 0,3% liều tiêm tĩnh mạch được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng chất ức chế.

Các đối tượng đặc biệt
Trẻ em
Sự hấp thụ và chuyển hóa của ezetimibe là tương tự nhau giữa trẻ em và thanh thiếu niên (từ 10 đến 18 tuổi) và người lớn. Dựa trên ezetimibe toàn phần, không có sự khác biệt về mặt dược động học giữa thanh thiếu niên và người lớn. Dữ liệu về dược động học ở trẻ em <10 tuổi thì chưa có. Kinh nghiệm lâm sàng ở các đối tượng trẻ em và thanh thiếu niên bao gồm những bệnh nhân tăng cholesterol huyết có tính gia đình đồng hợp tử, dị hợp tử (HoFH, HeFH), hoặc tăng cholesterol huyết thực vật (sitosterolaemia).

Người cao tuổi
Nồng độ ezetimibe toàn phần trong huyết tương cao gấp 2 lần ở người cao tuổi (≥ 65 tuổi) so với người trẻ (18 đến 45 tuổi). Sự giảm LDL-C và tính an toàn là tương đương nhau giữa các đối tượng người cao tuổi và người trẻ tuổi được điều trị bằng ezetimibe.

Suy gan
Sau khi dùng liều duy nhất 10 mg ezetimibe, AUC trung bình của ezetimibe toàn phần đã tăng khoảng 1,7 lần ở những bệnh nhân suy gan nhẹ (điểm Child-Pugh 5 hoặc 6) so với những người khỏe mạnh. Trong một nghiên cứu đa liều kéo dài 14 ngày, (mỗi ngày dùng 10 mg) ở bệnh nhân suy gan trung bình (điểm Child-Pugh 7 đến 9), AUC trung bình của ezetimibe toàn phần đã tăng gấp 4 lần vào ngày 1 và ngày 14 so với cho những người khỏe mạnh. Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan nhẹ. Do những ảnh hưởng chưa rõ của việc tăng tiếp xúc với ezetimibe ở các bệnh nhân suy gan trung bình hoặc nặng (điểm Child-Pugh > 9), không khuyến cáo dùng ezetimibe ở những bệnh nhân này.

Suy thận
Ezetimibe
Sau khi dùng liều duy nhất 10 mg ezetimibe ở bệnh nhân bị suy thận nặng (n = 8, độ thanh thải trung bình CrCl ≤30 ml / phút), AUC trung bình của ezetimibe toàn phần đã tăng khoảng 1,5 lần so với người khỏe mạnh (n = 9).

Trong nghiên cứu này có thêm một bệnh nhân (sau khi ghép thận và dùng nhiều loại thuốc, bao gồm cả ciclosporin) đã tăng sự tiếp xúc với ezetimibe gấp 12 lần.

Simvastatin
Trong một nghiên cứu trên những bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin <30 ml / phút), nồng độ trong huyết tương sau khi uống một liều của thuốc ức chế enzym khử HMG-CoA là cao gấp đôi so với những người tình nguyện khỏe mạnh.

https://trungtamthuoc.com/

Giới tính
Nồng độ huyết tương của ezetimibe toàn phần là cao hơn một chút (khoảng 20%) ở phụ nữ so với nam giới. Sự giảm LDL-C và tính an toàn là tương đương nhau giữa nam giới và phụ nữ được điều trị với ezetimibe.

Tính đa hình SLCO1B1
Những người mang gen SLCO1B1 allen c.521T > C có hoạt tính OATP1B1 kém hơn. Tỷ lệ tiếp xúc trung bình (AUC) của chất chuyển hóa chính, acid simvastatin là 120% ở những người mang dị hợp tử (CT) của allen C và 221% ở những người mang đồng hợp tử (CC) so với những người có kiểu gen phổ biến nhất (TT). Allen C có tần suất là 18% ở người Châu Âu. Ở những bệnh nhân có tính đa hình SLCO1B1, có nguy cơ gia tăng sự tiếp xúc với simvastatin acid, điều này có thể làm tăng nguy cơ bị tiêu cơ vân.

QUI CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 3 vỉ x 10 viên.

BẢO QUẢN: Nhiệt độ không quá 30^{0}C, tránh ẩm.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN: TCCS

NHÀ SẢN XUẤT: CÔNG TY TNHH BRV Healthcare
Địa chỉ: Khu A, số 18, Đường số 09, Ấp 2, Xã Tân Thạnh Tây, Huyện Củ Chi, TP. HCM.