



TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

DALASTIN

1. TÊN THUỐC:

Viên nén DALASTIN

2. CÁC DẤU HIỆU LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO KHI DÙNG THUỐC:

- *Đề xa tầm tay trẻ em.*
- *Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng thuốc trước khi dùng.*
- *Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.*

3. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:

Thành phần hoạt chất:

Ezetimib.....10mg

Simvastatin.....40mg

Thành phần tá dược:

Tá dược vừa đủ 1 viên nén (Lactose monohydrat, Microcrystallin cellulos, Acid citric khan, Natri croscarmellos, Povidon K30, Butylated hydroxyanisol, Propyl gallat, Magnesi stearat)

4. DẠNG BÀO CHẾ:

Viên nén

Mô tả sản phẩm:

Viên nén tròn, màu trắng, thành và cạnh viên lảnh lặn.

5. CHỈ ĐỊNH:

Phòng ngừa các biến cố tim mạch

Dalastin được chỉ định để giảm nguy cơ biến cố tim mạch ở bệnh nhân mắc bệnh tim mạch vành (CHD) và có tiền sử hội chứng mạch vành cấp tính (ACS), trước đây đã được điều trị bằng statin hay chưa.

Tăng cholesterol máu

Dalastin được chỉ định là liệu pháp hỗ trợ cho chế độ ăn kiêng ở những bệnh nhân tăng cholesterol máu nguyên phát (dị hợp tử có tính gia đình và không có tính chất gia đình) hoặc tăng lipid máu hỗn hợp khi sử dụng sản phẩm kết hợp là phù hợp:

- bệnh nhân không được kiểm soát thích hợp chỉ bằng statin
- bệnh nhân đã được điều trị bằng statin và ezetimibe

Tăng cholesterol máu đồng hợp tử gia đình (HoFH)

Dalastin được chỉ định là liệu pháp bổ trợ cho chế độ ăn kiêng ở bệnh nhân mắc HoFH. Bệnh nhân cũng có thể được điều trị bổ sung (ví dụ như lọc lipoprotein mật độ thấp [LDL]).

6. LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG:

Liều lượng

Tăng cholesterol máu

Bệnh nhân nên áp dụng chế độ ăn kiêng giảm lipid thích hợp và nên tiếp tục chế độ ăn kiêng này trong quá trình điều trị bằng Dalastin.

Đường dùng là đường uống. Khoảng liều của Dalastin là 10/10 mg/ngày đến 10/80 mg/ngày vào buổi tối. Liều điển hình là 10/20 mg/ngày hoặc 10/40 mg/ngày dùng một lần vào buổi tối. Liều 10/80 mg chỉ được khuyến cáo ở những bệnh nhân tăng cholesterol máu nặng và có nguy cơ cao bị biến chứng tim mạch, những người không đạt được mục tiêu điều trị khi dùng liều thấp hơn và khi lợi ích dự kiến sẽ vượt trội hơn những nguy cơ tiềm ẩn (xem phần Thận trọng và Dược lý). Nên xem xét mức độ cholesterol lipoprotein mật độ thấp (LDL-C) của bệnh nhân, tình trạng nguy cơ mắc bệnh tim mạch vành và phản ứng với liệu pháp giảm cholesterol hiện tại khi bắt đầu điều trị hoặc điều chỉnh liều.

Liều Dalastin nên được cá nhân hóa dựa trên hiệu quả đã biết của các cường độ liều khác nhau của Dalastin (xem phần Dược lý, Bảng 2) và đáp ứng với liệu pháp giảm cholesterol hiện tại. Việc điều chỉnh liều lượng, nếu cần thiết, nên được thực hiện trong khoảng thời gian không ít hơn 4 tuần. Dalastin có thể được dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn. Viên thuốc không được chia nhỏ.

Bệnh nhân mắc bệnh tim mạch vành và tiền sử biến cố ACS

Trong nghiên cứu giảm nguy cơ biến cố tim mạch (IMPROVE-IT), liều khởi đầu là 10/40 mg mỗi ngày một lần vào buổi tối. Liều 10/80 mg chỉ được khuyến nghị khi lợi ích dự kiến sẽ lớn hơn những rủi ro tiềm ẩn.

Tăng cholesterol máu gia đình đồng hợp tử

Liều khởi đầu được khuyến cáo cho bệnh nhân tăng cholesterol máu gia đình đồng hợp tử là Dalastin 10/40 mg/ngày vào buổi tối. Liều 10/80 mg chỉ được khuyến nghị khi lợi ích dự kiến sẽ lớn hơn những rủi ro tiềm ẩn (xem phần trên; phần chống chỉ định và thận trọng). Dalastin có thể được sử dụng như một biện pháp hỗ trợ cho các phương pháp điều trị hạ lipid máu khác (ví dụ như lọc LDL) ở những bệnh nhân này hoặc nếu các phương pháp điều trị đó không có sẵn.

Ở những bệnh nhân dùng lomitapide đồng thời với Dalastin, liều DALASTIN không được vượt quá 10/40 mg/ngày (xem phần chống chỉ định, thận trọng và tương tác thuốc).

Phối hợp với các thuốc khác

Nên dùng Dalastin ≥ 2 giờ trước hoặc ≥ 4 giờ sau khi dùng thuốc cô lập axit mật.

Ở những bệnh nhân dùng amiodarone, amlodipine, verapamil, diltiazem hoặc các sản phẩm có chứa elbasvir hoặc grazoprevir đồng thời với Dalastin, liều Dalastin không được vượt quá 10/20 mg/ngày (xem phần Thận trọng và tương tác thuốc).

Ở những bệnh nhân dùng liều niacin hạ lipid (> 1 g/ngày) đồng thời với Dalastin, liều Dalastin không được vượt quá 10/20 mg/ngày (xem phần Thận trọng và tương tác thuốc).

Người già

Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân cao tuổi (xem phần dược động học).

Dân số trẻ em

Việc bắt đầu điều trị phải được thực hiện dưới sự giám sát của bác sĩ chuyên khoa.

Thanh thiếu niên ≥ 10 tuổi (tình trạng dậy thì: bé trai Tanner Giai đoạn II trở lên và bé gái sau khi có kinh ít nhất một năm): Kinh nghiệm lâm sàng ở bệnh nhi và thanh thiếu niên (10-17 tuổi) còn hạn chế. Liều khởi đầu thông thường được khuyến cáo là 10/10 mg mỗi ngày một lần vào buổi tối. Khoảng liều khuyến cáo là 10/10 đến tối đa 10/40 mg/ngày (xem phần Thận trọng và Dược lực học).

Trẻ em < 10 tuổi: Dalastin không được khuyến cáo sử dụng cho trẻ em dưới 10 tuổi do không đủ dữ liệu về độ an toàn và hiệu quả (xem phần Dược động học). Kinh nghiệm ở trẻ trước tuổi dậy thì còn hạn chế.

Suy gan

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ (điểm Child-Pugh từ 5 đến 6). Điều trị bằng Dalastin không được khuyến cáo ở những bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan vừa (điểm Child-Pugh 7 đến 9) hoặc nặng (điểm Child-Pugh > 9). (xem phần Thận trọng và Dược động học).

Suy thận

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ (tốc độ lọc cầu thận ước tính ≥ 60 mL/phút/1,73 m²). Ở những bệnh nhân mắc bệnh thận mãn tính và mức lọc cầu thận ước tính < 60 mL/phút/1,73 m², liều khuyến cáo của Dalastin là 10/20 mg mỗi ngày một lần vào buổi tối (xem phần Thận trọng, Dược lực và Dược động). Liều cao hơn nên được thực hiện thận trọng.

Phương pháp điều trị

Dalastin được dùng bằng đường uống. Dalastin có thể được dùng một liều duy nhất vào buổi tối.

7. CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Quá mẫn cảm với (các) hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào được liệt kê trong phần 3.

Mang thai và cho con bú (xem phần 9).

Bệnh gan đang hoạt động hoặc tăng transaminase huyết thanh dai dẳng không giải thích được.

Sử dụng đồng thời các chất ức chế CYP3A4 mạnh (các tác nhân làm tăng AUC khoảng 5 lần hoặc cao hơn) (ví dụ itraconazole, ketoconazole, posaconazole, voriconazole, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, thuốc ức chế protease HIV (ví dụ nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodone và các loại thuốc chứa cobicistat) (xem phần Thận trọng và Tương tác).

Dùng đồng thời gemfibrozil, ciclosporin hoặc danazol (xem phần Thận trọng và Tương tác).

Ở những bệnh nhân mắc HoFH, dùng đồng thời lomitapide với liều $> 10/40$ mg Dalastin (xem phần Liều lượng, Thận trọng và Tương tác).

8. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

Bệnh cơ/Tiêu cơ vân

Theo kinh nghiệm hậu mãi với ezetimibe, các trường hợp bệnh cơ và tiêu cơ vân đã được báo cáo. Hầu hết bệnh nhân bị tiêu cơ vân đều dùng statin đồng thời với ezetimibe. Tuy nhiên, rất hiếm khi xảy ra tiêu cơ vân khi dùng đơn trị liệu bằng ezetimibe và rất hiếm khi dùng phối hợp ezetimibe với các thuốc khác được biết là có liên quan đến việc tăng nguy cơ tiêu cơ vân.

Dalastin chứa simvastatin. Simvastatin, giống như các chất ức chế HMG-CoA reductase khác, đôi khi gây bệnh cơ biểu hiện là đau cơ, đau hoặc yếu cơ với creatine kinase (CK) trên 10 X giới hạn trên của mức bình thường (ULN). Bệnh cơ đôi khi biểu hiện ở dạng tiêu cơ vân có hoặc không có suy thận

cấp thứ phát do myoglobin niệu và rất hiếm trường hợp tử vong đã xảy ra. Nguy cơ bệnh cơ tăng lên do nồng độ cao của hoạt tính ức chế HMG-CoA reductase trong huyết tương (tức là nồng độ simvastatin và axit simvastatin trong huyết tương tăng cao), điều này một phần có thể là do tương tác giữa các thuốc gây cản trở con đường chuyển hóa và/hoặc chất vận chuyển simvastatin. (xem phần Tương tác thuốc).

Giống như các thuốc ức chế HMG-CoA reductase khác, nguy cơ bệnh cơ/tiêu cơ vẫn liên quan đến liều dùng simvastatin. Trong cơ sở dữ liệu thử nghiệm lâm sàng trong đó có 41.413 bệnh nhân được điều trị bằng simvastatin, 24.747 (khoảng 60%) trong số đó đã tham gia vào các nghiên cứu với thời gian theo dõi trung bình ít nhất 4 năm, tỷ lệ mắc bệnh cơ là khoảng 0,03%, 0,08% và 0,61% ở liều tương ứng là 20, 40 và 80 mg/ngày. Trong những thử nghiệm này, bệnh nhân được theo dõi cẩn thận và loại trừ một số sản phẩm thuốc tương tác.

Trong một thử nghiệm lâm sàng trong đó bệnh nhân có tiền sử nhồi máu cơ tim được điều trị bằng simvastatin 80 mg/ngày (thời gian theo dõi trung bình là 6,7 năm), tỷ lệ mắc bệnh cơ là khoảng 1,0% so với 0,02% ở bệnh nhân dùng liều 20 mg/ngày. Khoảng một nửa số trường hợp bệnh cơ này xảy ra trong năm đầu điều trị. Tỷ lệ mắc bệnh cơ trong mỗi năm điều trị tiếp theo là khoảng 0,1%. (Xem phần Tác dụng không mong muốn và Dược lực).

Nguy cơ bệnh cơ cao hơn ở những bệnh nhân dùng Dalastin 10/80 mg so với các liệu pháp dựa trên statin khác có hiệu quả hạ LDL-C tương tự. Do đó, chỉ nên sử dụng liều Dalastin 10/80 mg ở những bệnh nhân tăng cholesterol máu nặng và có nguy cơ cao bị biến chứng tim mạch, những người không đạt được mục tiêu điều trị khi dùng liều thấp hơn và khi lợi ích dự kiến sẽ lớn hơn nguy cơ tiềm ẩn. Ở những bệnh nhân dùng Dalastin 10/80 mg mà cần có tác nhân tương tác, nên sử dụng liều Dalastin thấp hơn hoặc chế độ điều trị dựa trên statin thay thế ít có khả năng tương tác thuốc-thuốc hơn (xem bên dưới Các biện pháp giảm nguy cơ bệnh cơ gây ra bởi sự tương tác của sản phẩm thuốc và các phần Liều lượng, Chống chỉ định và Tương tác).

Trong Nghiên cứu cải thiện giảm kết quả: Thử nghiệm quốc tế về hiệu quả của Vytorin (IMPROVE-IT), 18.144 bệnh nhân mắc bệnh tim mạch vành và có tiền sử biến cố ACS được chọn ngẫu nhiên để nhận Dalastin 10/40 mg mỗi ngày (n = 9067) hoặc simvastatin 40 mg mỗi ngày (n = 9077). Trong thời gian theo dõi trung bình 6,0 năm, tỷ lệ mắc bệnh cơ là 0,2% đối với Dalastin và 0,1% đối với simvastatin, trong đó bệnh cơ được xác định là yếu cơ hoặc đau cơ không rõ nguyên nhân với nồng độ CK huyết thanh ≥ 10 lần ULN hoặc hai lần quan sát liên tiếp CK ≥ 5 và < 10 lần ULN. Tỷ lệ tiêu cơ vân là 0,1% đối với Dalastin và 0,2% đối với simvastatin, trong đó tiêu cơ vân được xác định là yếu cơ không rõ nguyên nhân hoặc đau với nồng độ CK huyết thanh ≥ 10 lần ULN với bằng chứng tổn thương thận, ≥ 5 lần ULN và < 10 lần ULN trên hai lần liên tiếp có bằng chứng tổn thương thận hoặc CK ≥ 10.000 IU/L mà không có bằng chứng tổn thương thận. (Xem phần Tác dụng không mong muốn).

Trong một thử nghiệm lâm sàng trong đó hơn 9000 bệnh nhân mắc bệnh thận mãn tính được chọn ngẫu nhiên để dùng Dalastin 10/20 mg mỗi ngày (n = 4650) hoặc giả dược (n = 4620) (thời gian theo



đôi trung bình 4,9 năm), tỷ lệ mắc bệnh cơ là 0,2 % đối với DALASTIN và 0,1% đối với giả được (xem phần tác dụng không mong muốn).

Trong một thử nghiệm lâm sàng trong đó 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), tỷ lệ mắc bệnh cơ là khoảng 0,05% ở những bệnh nhân không phải người Trung Quốc (n = 7367) so với 0,24% đối với bệnh nhân Trung Quốc (n = 5468). Mặc dù đối tượng người châu Á duy nhất được đánh giá trong thử nghiệm lâm sàng này là người Trung Quốc, nhưng nên thận trọng khi kê đơn Dalastin cho bệnh nhân châu Á và nên sử dụng liều thấp nhất cần thiết.

Giảm chức năng của protein vận chuyển

Suy giảm chức năng của các protein vận chuyển OATP ở gan có thể làm tăng nồng độ toàn thân của axit simvastatin và làm tăng nguy cơ bệnh cơ và tiêu cơ vân. Chức năng bị suy giảm có thể xảy ra do sự ức chế do tương tác thuốc (ví dụ ciclosporin) hoặc ở những bệnh nhân mang kiểu gen SLCO1B1 c.521T>C.

Những bệnh nhân mang alen gen SLCO1B1 (c.521T>C) mã hóa protein OATP1B1 kém hoạt động hơn có mức phơi nhiễm toàn thân với axit simvastatin tăng lên và tăng nguy cơ mắc bệnh cơ. Nhìn chung, nguy cơ mắc bệnh cơ liên quan đến simvastatin liều cao (80 mg) là khoảng 1% nếu không xét nghiệm di truyền. Dựa trên kết quả của thử nghiệm SEARCH, người mang alen C đồng hợp tử (còn gọi là CC) được điều trị bằng 80 mg có 15% nguy cơ mắc bệnh cơ trong vòng một năm, trong khi nguy cơ ở người mang alen C dị hợp tử (CT) là 1,5%. Nguy cơ tương ứng là 0,3% ở những bệnh nhân có kiểu gen (TT) phổ biến nhất (xem phần Dược động học). Nếu có thể, việc xác định kiểu gen cho sự hiện diện của alen C nên được coi là một phần của đánh giá lợi ích-rủi ro trước khi kê đơn simvastatin 80 mg cho từng bệnh nhân và tránh dùng liều cao ở những người được phát hiện mang kiểu gen CC. Tuy nhiên, sự vắng mặt của gen này khi xác định kiểu gen không loại trừ rằng bệnh cơ vẫn có thể xảy ra.

Đo Creatine Kinase

Không nên đo Creatine Kinase (CK) sau khi tập luyện vất vả hoặc khi có bất kỳ nguyên nhân thay thế hợp lý nào làm tăng CK vì điều này gây khó khăn cho việc giải thích giá trị. Nếu nồng độ CK tăng đáng kể lúc ban đầu (>5 X ULN), nên đo lại nồng độ trong vòng 5 đến 7 ngày sau đó để xác nhận kết quả.

Trước khi điều trị

Tất cả các bệnh nhân bắt đầu điều trị bằng Dalastin hoặc đang tăng liều Dalastin nên được thông báo về nguy cơ mắc bệnh cơ và yêu cầu báo cáo kịp thời bất kỳ cơn đau, nhức hoặc yếu cơ không rõ nguyên nhân.

Cần thận trọng ở những bệnh nhân có các yếu tố dẫn đến tiêu cơ vân. Để thiết lập giá trị cơ bản tham chiếu, nên đo nồng độ CK trước khi bắt đầu điều trị trong các tình huống sau:

- Người cao tuổi (tuổi ≥ 65 tuổi)
- Giới tính nữ
- Suy thận

- Suy giáp không kiểm soát được
- Tiền sử cá nhân hoặc gia đình mắc chứng rối loạn cơ di truyền
- Tiền sử nhiễm độc cơ do sử dụng statin hoặc fibrate trước đây
- Lạm dụng rượu.

Trong những tình huống như vậy, nguy cơ điều trị cần được xem xét trong mối tương quan với lợi ích có thể có và nên theo dõi lâm sàng. Nếu bệnh nhân trước đây đã từng bị rối loạn cơ khi dùng fibrate hoặc statin, việc điều trị bằng bất kỳ sản phẩm nào có chứa statin (chẳng hạn như Dalastin) chỉ nên được bắt đầu một cách thận trọng. Nếu nồng độ CK tăng đáng kể lúc ban đầu ($>5 \times \text{ULN}$), không nên bắt đầu điều trị.

Trong khi đang điều trị

Nếu đau cơ, yếu cơ hoặc chuột rút xảy ra trong khi bệnh nhân đang điều trị bằng Dalastin, thì nên đo nồng độ CK của họ. Nếu các mức này được phát hiện, trong trường hợp không tập luyện gắng sức, tăng đáng kể ($>5 \times \text{ULN}$), thì nên ngừng điều trị. Nếu các triệu chứng về cơ trầm trọng và gây khó chịu hàng ngày, ngay cả khi nồng độ CK $<5 \times \text{ULN}$, có thể cân nhắc ngừng điều trị. Nếu nghi ngờ bệnh cơ vì bất kỳ lý do nào khác, nên ngừng điều trị.

Đã có những báo cáo rất hiếm gặp về bệnh cơ hoại tử qua trung gian miễn dịch (IMNM) trong hoặc sau khi điều trị bằng một số statin. IMNM có đặc điểm lâm sàng là yếu cơ phần chi dai dẳng và tăng creatine kinase huyết thanh, tình trạng này vẫn tồn tại mặc dù đã ngừng điều trị bằng statin (xem phần Tác dụng không mong muốn).

Nếu các triệu chứng thuyên giảm và nồng độ CK trở lại bình thường thì có thể xem xét sử dụng lại Dalastin hoặc sử dụng sản phẩm khác có chứa statin ở liều thấp nhất và theo dõi chặt chẽ.

Tỷ lệ bệnh cơ cao hơn đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân điều chỉnh liều simvastatin 80 mg (xem phần Dược lực học). Nên đo CK định kỳ vì chúng có thể hữu ích để xác định các trường hợp bệnh cơ cận lâm sàng. Tuy nhiên, không có gì đảm bảo rằng việc theo dõi như vậy sẽ ngăn ngừa được bệnh cơ.

Nên tạm dừng điều trị bằng Dalastin vài ngày trước cuộc phẫu thuật lớn theo chương trình và khi bất kỳ tình trạng bệnh lý hoặc phẫu thuật nghiêm trọng nào xuất hiện.

Các biện pháp giảm nguy cơ mắc bệnh cơ do tương tác thuốc (xem thêm phần Tương tác)

Nguy cơ bệnh cơ và tiêu cơ vân tăng lên đáng kể khi sử dụng đồng thời Dalastin với các chất ức chế mạnh CYP3A4 (như itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, chất ức chế HIV protease (ví dụ nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodone, và các sản phẩm thuốc có chứa cobicistat), cũng như ciclosporin, danazol và gemfibrozil. Chống chỉ định sử dụng các sản phẩm thuốc này (xem phần Chống chỉ định).

Do thành phần simvastatin của Dalastin, nguy cơ mắc bệnh cơ và tiêu cơ vân cũng tăng lên khi sử dụng đồng thời các fibrat khác, liều hạ lipid ($>1 \text{ g/ngày}$) của niacin hoặc do sử dụng đồng thời amiodarone, amlodipine, verapamil hoặc diltiazem với liều Dalastin nhất định (xem phần Liều lượng và Tương tác thuốc). Nguy cơ bệnh cơ bao gồm tiêu cơ vân có thể tăng lên khi dùng đồng thời axit

fusidic với Dalastin. Đối với bệnh nhân mắc HoFH, nguy cơ này có thể tăng lên khi sử dụng đồng thời Iomitapide với DALASTIN (xem phần Tương tác thuốc).

Do đó, liên quan đến các chất ức chế CYP3A4, việc sử dụng Dalastin đồng thời với itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, chất ức chế HIV protease (ví dụ nelfinavir), boceprevir, telaprevir, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, nefazodone và các thuốc có chứa cobicistat bị chống chỉ định (xem phần Chống chỉ định và Tương tác thuốc). Nếu không thể tránh khỏi việc điều trị bằng các chất ức chế CYP3A4 mạnh (các thuốc làm tăng AUC khoảng 5 lần hoặc cao hơn), thì phải tạm dừng điều trị bằng Dalastin (và cân nhắc sử dụng statin thay thế) trong quá trình điều trị. Hơn nữa, cần thận trọng khi kết hợp DALASTIN với một số thuốc ức chế CYP3A4 kém mạnh hơn: fluconazole, verapamil, diltiazem (xem phần Liều lượng và Tương tác thuốc). Nên tránh uống đồng thời nước ép bưởi và Dalastin.

Không được dùng simvastatin cùng với các công thức toàn thân của axit fusidic hoặc trong vòng 7 ngày sau khi ngừng điều trị bằng axit fusidic. Ở những bệnh nhân mà việc sử dụng axit fusidic toàn thân được coi là cần thiết, nên ngừng điều trị bằng statin trong suốt thời gian điều trị bằng axit fusidic. Đã có báo cáo về tiêu cơ vân (bao gồm một số trường hợp tử vong) ở những bệnh nhân dùng kết hợp axit fusidic và statin (xem phần Tương tác thuốc). Bệnh nhân nên được khuyến nghị tìm tư vấn y tế ngay lập tức nếu họ gặp bất kỳ triệu chứng yếu cơ, đau hoặc đau.

Liệu pháp statin có thể được sử dụng lại bảy ngày sau liều axit fusidic cuối cùng. Trong những trường hợp đặc biệt, khi cần kéo dài thời gian sử dụng axit fusidic toàn thân, ví dụ: Để điều trị nhiễm trùng nặng, chỉ nên xem xét nhu cầu sử dụng đồng thời Dalastin và axit fusidic trong từng trường hợp cụ thể dưới sự giám sát y tế chặt chẽ.

Nên tránh sử dụng kết hợp Dalastin với liều cao hơn 10/20 mg mỗi ngày với liều hạ lipid (> 1 g/ngày) của niacin trừ khi lợi ích lâm sàng có thể vượt trội hơn nguy cơ mắc bệnh cơ (xem phần Liều lượng và Tương tác)

Các trường hợp hiếm gặp về bệnh cơ/tiêu cơ vân có liên quan đến việc sử dụng đồng thời các thuốc ức chế HMG-CoA reductase và các liệu pháp điều chỉnh lipid (> 1 g/ngày) của niacin (axit nicotinic), cả hai chất này đều có thể gây ra bệnh cơ khi dùng đơn độc.

Trong một thử nghiệm lâm sàng (thời gian theo dõi trung bình 3,9 năm) trên những bệnh nhân có nguy cơ cao mắc bệnh tim mạch và có nồng độ LDL-C được kiểm soát tốt khi dùng simvastatin 40 mg/ngày có hoặc không có ezetimibe 10 mg, không có lợi ích gia tăng nào trên kết cục tim mạch, với việc bổ sung liệu pháp điều chỉnh lipid (> 1 g/ngày) niacin (axit nicotinic). Do đó, các bác sĩ dự định điều trị kết hợp với simvastatin và liệu pháp điều chỉnh lipid (> 1 g/ngày) của niacin (axit nicotinic) hoặc các sản phẩm có chứa niacin nên cân nhắc cẩn thận lợi ích và rủi ro tiềm ẩn và nên theo dõi cẩn thận bệnh nhân về bất kỳ dấu hiệu và triệu chứng nào của bệnh cơ, đau, nhức hoặc yếu, đặc biệt trong những tháng đầu điều trị và khi tăng liều của một trong hai loại thuốc.

Ngoài ra, trong thử nghiệm này, tỷ lệ mắc bệnh cơ là khoảng 0,24% ở bệnh nhân Trung Quốc dùng simvastatin 40 mg hoặc ezetimibe/simvastatin 10/40 mg so với 1,24% ở bệnh nhân Trung Quốc dùng simvastatin 40 mg hoặc ezetimibe/simvastatin 10/40 mg đồng thời. -dùng với axit nicotinic giải

phóng biến đổi/loropirant 2000 mg/40 mg. Mặc dù dân số châu Á duy nhất được đánh giá trong thử nghiệm lâm sàng này là người Trung Quốc, vì tỷ lệ mắc bệnh cơ ở người Trung Quốc cao hơn so với bệnh nhân không phải người Trung Quốc, nên sử dụng đồng thời Dalastin với liều điều chỉnh lipid (> 1 g/ngày) niacin (nicotinic). acid) không được khuyến cáo ở bệnh nhân châu Á.

Acipimox có cấu trúc liên quan đến niacin. Mặc dù acipimox chưa được nghiên cứu nhưng nguy cơ tác dụng độc hại liên quan đến cơ có thể tương tự như niacin.

Nên tránh sử dụng kết hợp Dalastin với liều cao hơn 10/20 mg mỗi ngày với amiodarone, amlodipin, verapamil hoặc diltiazem. Ở những bệnh nhân mắc HoFH, phải tránh sử dụng kết hợp Dalastin với liều cao hơn 10/40 mg mỗi ngày với lomitapide (xem phần Liều lượng, Chống chỉ định và Tương tác thuốc).

Bệnh nhân dùng các loại thuốc khác có tác dụng ức chế vừa phải CYP3A4 ở liều điều trị đồng thời với Dalastin, đặc biệt là liều Dalastin cao hơn, có thể tăng nguy cơ mắc bệnh cơ. Khi dùng đồng thời Dalastin với một chất ức chế vừa phải CYP3A4 (các thuốc làm tăng AUC khoảng 2-5 lần), có thể cần phải điều chỉnh liều. Đối với một số chất ức chế CYP3A4 vừa phải, ví dụ: diltiazem, nên dùng liều tối đa 10/20 mg Dalastin (xem phần Liều lượng).

Simvastatin là chất nền của chất vận chuyển dòng protein kháng ung thư vú (BCRP). Sử dụng đồng thời các sản phẩm ức chế BCRP (ví dụ elbasvir và grazoprevir) có thể dẫn đến tăng nồng độ simvastatin trong huyết tương và tăng nguy cơ mắc bệnh cơ; do đó nên cân nhắc điều chỉnh liều simvastatin tùy theo liều lượng quy định. Việc sử dụng đồng thời elbasvir và grazoprevir với simvastatin chưa được nghiên cứu; tuy nhiên, liều Dalastin không được vượt quá 10/20 mg mỗi ngày ở những bệnh nhân dùng thuốc đồng thời với các sản phẩm có chứa elbasvir hoặc grazoprevir (xem phần Tương tác thuốc).

Tính an toàn và hiệu quả của Dalastin dùng chung với fibrate chưa được nghiên cứu. Nguy cơ bệnh cơ tăng lên khi dùng simvastatin đồng thời với fibrate (đặc biệt là gemfibrozil). Do đó, chống chỉ định sử dụng đồng thời Dalastin với gemfibrozil (xem phần Chống chỉ định) và không khuyến cáo sử dụng đồng thời với các fibrate khác (xem phần Tương tác thuốc).

Daptomycin

Các trường hợp bệnh cơ và/hoặc tiêu cơ vân đã được báo cáo khi dùng đồng thời các thuốc ức chế HMG-CoA reductase (ví dụ simvastatin và ezetimibe/simvastatin). Cần thận trọng khi kê đơn thuốc ức chế HMG-CoA reductase với daptomycin, vì một trong hai thuốc này có thể gây ra bệnh cơ và/hoặc tiêu cơ vân khi dùng đơn độc. Nên cân nhắc tạm dừng dùng DALASTIN ở những bệnh nhân dùng daptomycin trừ khi lợi ích của việc dùng đồng thời vượt trội hơn nguy cơ. Tham khảo thông tin kê đơn của daptomycin để có thêm thông tin về khả năng tương tác này với các chất ức chế HMG-CoA reductase (ví dụ simvastatin và ezetimibe/simvastatin) và để được hướng dẫn thêm liên quan đến việc theo dõi. (Xem phần Tương tác thuốc).

Men gan

Trong các thử nghiệm dùng đồng thời có đối chứng ở bệnh nhân dùng ezetimibe với simvastatin, đã quan sát thấy mức tăng transaminase liên tiếp (> 3 X ULN) (xem phần Tác dụng không mong muốn).

Trong nghiên cứu IMPROVE-IT, 18.144 bệnh nhân mắc bệnh mạch vành và có tiền sử ACS được chọn ngẫu nhiên để dùng DALASTIN 10/40 mg mỗi ngày ($n = 9067$) hoặc simvastatin 40 mg mỗi ngày ($n = 9077$). Trong thời gian theo dõi trung bình 6,0 năm, tỷ lệ tăng transaminase liên tiếp ($\geq 3 \times \text{ULN}$) là 2,5% đối với DALASTIN và 2,3% đối với simvastatin (xem phần Tác dụng không mong muốn).

Trong một nghiên cứu lâm sàng có đối chứng trong đó hơn 9000 bệnh nhân mắc bệnh thận mãn tính được chọn ngẫu nhiên dùng DALASTIN 10/20 mg mỗi ngày ($n = 4650$) hoặc giả dược ($n = 4620$) (thời gian theo dõi trung bình là 4,9 năm), tỷ lệ mắc bệnh mức tăng transaminase liên tiếp ($> 3 \times \text{ULN}$) là 0,7% đối với DALASTIN và 0,6% đối với giả dược (xem phần Tác dụng không mong muốn).

Khuyến cáo nên thực hiện xét nghiệm chức năng gan trước khi bắt đầu điều trị bằng DALASTIN và sau đó khi có chỉ định lâm sàng. Bệnh nhân được chuẩn độ đến liều 10/80 mg nên được xét nghiệm bổ sung trước khi chuẩn độ, 3 tháng sau khi chuẩn độ đến liều 10/80 mg và định kỳ sau đó (ví dụ: nửa năm một lần) trong năm điều trị đầu tiên. Cần đặc biệt chú ý đến những bệnh nhân có nồng độ transaminase huyết thanh tăng cao và ở những bệnh nhân này, việc đo phải được lặp lại kịp thời và sau đó thực hiện thường xuyên hơn. Nếu nồng độ transaminase cho thấy bằng chứng tiến triển, đặc biệt nếu chúng tăng lên $3 \times \text{ULN}$ và tồn tại dai dẳng thì nên ngừng dùng thuốc. Lưu ý rằng ALT có thể bắt nguồn từ cơ, do đó ALT tăng cùng với CK có thể chỉ ra bệnh cơ (xem phần trên Bệnh lý cơ/Tiêu cơ vân).

Đã có những báo cáo hiếm gặp sau khi đưa thuốc ra thị trường về suy gan gây tử vong và không gây tử vong ở những bệnh nhân dùng statin, bao gồm cả simvastatin. Nếu tổn thương gan nghiêm trọng kèm theo các triệu chứng lâm sàng và/hoặc tăng bilirubin máu hoặc vàng da xảy ra trong quá trình điều trị bằng DALASTIN, hãy ngừng điều trị ngay lập tức. Nếu không tìm thấy nguyên nhân thay thế, ngừng khởi động lại DALASTIN.

Nên thận trọng khi sử dụng DALASTIN ở những bệnh nhân uống nhiều rượu.

Suy gan

Do chưa rõ tác dụng của việc tăng nồng độ ezetimibe ở bệnh nhân suy gan trung bình hoặc nặng nên không khuyến cáo sử dụng DALASTIN (xem phần Dược động học).

Đái tháo đường

Một số bằng chứng gợi ý rằng nhóm statin làm tăng lượng đường trong máu và ở một số bệnh nhân, có nguy cơ cao mắc bệnh tiểu đường trong tương lai, có thể tạo ra mức độ tăng đường huyết khi việc chăm sóc bệnh tiểu đường chính thức là phù hợp. Tuy nhiên, nguy cơ này lớn hơn do việc giảm nguy cơ mạch máu khi dùng statin và do đó không phải là lý do để ngừng điều trị bằng statin. Bệnh nhân có nguy cơ (đường huyết lúc đói 5,6 đến 6,9 mmol/L, BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$, tăng triglycerid, tăng huyết áp) nên được theo dõi cả lâm sàng và sinh hóa theo hướng dẫn quốc gia.

Dân số trẻ em

Hiệu quả và độ an toàn của ezetimibe dùng đồng thời với simvastatin ở bệnh nhân từ 10 đến 17 tuổi bị tăng cholesterol máu gia đình dị hợp tử đã được đánh giá trong một thử nghiệm lâm sàng có đối chứng ở các bé trai vị thành niên (Giai đoạn Tanner II trở lên) và ở các bé gái sau ít nhất một năm. - kinh nguyệt.

Trong nghiên cứu có kiểm soát hạn chế này, nhìn chung không có tác động nào có thể phát hiện được đối với sự tăng trưởng hoặc trưởng thành về mặt giới tính ở các bé trai hoặc bé gái vị thành niên, hoặc bất kỳ ảnh hưởng nào đến độ dài chu kỳ kinh nguyệt ở các bé gái. Tuy nhiên, tác dụng của ezetimibe trong thời gian điều trị > 33 tuần đối với sự tăng trưởng và trưởng thành giới tính chưa được nghiên cứu (xem phần Liều lượng và Tác dụng không mong muốn).

Tính an toàn và hiệu quả của ezetimibe dùng đồng thời với simvastatin liều trên 40 mg/ngày chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân từ 10 đến 17 tuổi.

Ezetimibe chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân dưới 10 tuổi hoặc ở trẻ gái chưa có kinh nguyệt (xem phần Liều lượng và Tác dụng không mong muốn).

Hiệu quả lâu dài của việc điều trị bằng ezetimibe ở bệnh nhân dưới 17 tuổi trong việc giảm tỷ lệ mắc bệnh và tử vong ở tuổi trưởng thành chưa được nghiên cứu.

Fibrate

Tính an toàn và hiệu quả của ezetimibe dùng cùng với fibrate chưa được thiết lập (xem phần trên và phần Chống chỉ định và Tương tác thuốc).

Thuốc chống đông máu

Nếu DALASTIN được thêm vào warfarin, một thuốc chống đông máu coumarin khác hoặc fluindione, thì Tỷ lệ chuẩn hóa quốc tế (INR) phải được theo dõi một cách thích hợp (xem phần Tương tác thuốc).

Bệnh phổi kẽ

Các trường hợp bệnh phổi kẽ đã được báo cáo khi sử dụng một số statin, bao gồm cả simvastatin, đặc biệt khi điều trị lâu dài (xem phần Tác dụng không mong muốn). Các đặc điểm biểu hiện có thể bao gồm khó thở, ho khan và sức khỏe tổng thể suy giảm (mệt mỏi, sụt cân và sốt). Nếu nghi ngờ bệnh nhân mắc bệnh phổi kẽ, nên ngừng điều trị bằng DALASTIN.

Tá được

Những bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt men lactase toàn phần hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

DALASTIN chứa ít hơn 1 mmol (23 mg) natri mỗi viên, nghĩa là về cơ bản không chứa natri.

9. SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai:

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

DALASTIN chống chỉ định dùng khi mang thai

Simvastatin

Chưa nghiên cứu tính an toàn của simvastatin trên phụ nữ mang 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 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, tỷ lệ dị tật bẩm sinh là tương tự với nhóm dân số nói chung. Con số này của phụ nữ mang thai có ý nghĩa thống kê để loại trừ tăng dị tật bẩm sinh > 2,5 lần so với tỷ lệ chung. Mặc dù không có bằng chứng rằng tỷ lệ dị tật bẩm sinh ở con của những bệnh nhân dùng simvastatin hoặc uống thuốc chống 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 mevalonat là tiền chất của sinh tổng hợp cholesterol. Do đó, không dùng DALASTIN cho phụ nữ có thai, cố gắng có thai hoặc nghi ngờ có thai. Phải ngừng DALASTIN trong khi có thai hoặc cho đến khi xác định là không có thai (*Xem Chống chỉ định*).

Ezetimib

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

Không dùng chung ezetimib 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 tỷ lệ nhỏ bất thường bộ xương.

Sử dụng ở bệnh nhân Nhi:

Không dùng DALASTIN 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 DALASTIN cho bệnh nhân cao tuổi. Trong một thử nghiệm lâm sàng ở những bệnh nhân dùng simvastatin 80mg/ngày, những bệnh nhân ≥ 65 tuổi thấy nguy cơ bệnh lý cơ tăng cao hơn so với những bệnh nhân ≤ 65 tuổi.

Phụ nữ cho con bú:

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

10. 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, đã có báo cáo một vài tác dụng của DALASTIN có thể ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Đáp ứng của mỗi người bệnh với DALASTIN có thể khác nhau. (*Xem Tác dụng không mong muốn*)

11. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC:

Không xảy ra tương tác dược động học có ý nghĩa lâm sàng khi dùng ezetimib cũng simvastatin. Chưa tiến hành những nghiên cứu tương tác thuốc chuyên biệt về dược động học với DALASTIN. DALASTIN tương đương sinh học với việc sử dụng ezetimib 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 ezetimib không bị chuyển hóa bởi các men cytochrom P450. Không ghi nhận tương tác dược động học có ý nghĩa lâm sàng khi dùng ezetimib với các thuốc được biết rõ sẽ bị chuyển hóa bởi cytochrom P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 và 3A4, hoặc N-acetyltransferas. 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 DALASTIN: Chống chỉ định dùng kết hợp với các thuốc được cho là ức chế mạnh CYP3A4 (như itraconazol, ketoconazol, posaconazol, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, ức chế HIV protease, boceprevir, telaprevir, nefazodon, các thuốc có chứa cobiciclat) (xem *Chống chỉ định và thận trọng, Bệnh lý cơ/ tiêu cơ vân*)

Gemfibrozil, Cyclosporin, hoặc Danazol (xem Chống chỉ định, Thận trọng, Bệnh lý cơ/ Tiêu cơ vân)

Gemfibrozil: Trong một nghiên cứu dược động học, sử dụng kết hợp gemfibrozil gây tăng nồng độ ezetimib khoảng 1,7 lần và không có ý nghĩa lâm sàng (xem *Chống chỉ định, Thận trọng, Bệnh lý cơ/ Tiêu cơ vân*)

Cyclosporin: Trong một nghiên cứu ở 8 bệnh nhân sau ghép thận có tăng creatinin > 50mL/phút khi dùng liều cyclosporin ổn định, liều ezetimib 10mg duy nhất gây tăng 3,4 lần (2,3 đến 7,9 lần) AUC trung bình của tổng ezetimib so với nhóm đối chứng khỏe mạnh từ một nghiên cứu khác (n=17). Trong một nghiên cứu hai giai đoạn trên 12 người khỏe mạnh, dùng liều hàng ngày 20mg ezetimib trong 8 ngày với liều duy nhất 100mg 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 100mg cyclosporin (xem *Chống chỉ định và Thận trọng, Bệnh lý cơ/ Tiêu cơ vân*)

Tương tác với các thuốc khác:

Các fibrat: Sử dụng kết hợp với fenofibrat hoặc gemfibrozil làm tăng tổng nồng độ ezetimib khoảng 1,5-1,7 lần nhưng không có ý nghĩa lâm sàng. Tính an toàn và hiệu quả của ezetimib kết hợp với các fenofibrat chưa được thiết lập. Các fibrat có thể gây tăng thải trừ cholesterol vào mật, gây sỏi mật. Trong một nghiên cứu tiền lâm sàng ở chó, ezetimib 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 DALASTIN kết hợp với fibrat cho đến khi tiến hành nghiên cứu trên bệnh nhân.

Axit fusidic: Nguy cơ bệnh lý cơ có thể tăng lên khi dùng đồng thời axit fusidic với DALASTIN (xem *Thận trọng, Bệnh lý cơ/ Tiêu cơ vân*)

Amiodaron: Nguy cơ bệnh cơ/ tiêu cơ vân gia tăng khi dùng đồng thời amiodaron với DALASTIN. Ở những bệnh nhân dùng amlodipin đồng thời với DALASTIN, liều DALASTIN không được vượt quá 10/20mg/ ngày. Đối với những bệnh nhân phải dùng liều trên 20mg/ngày mới có hiệu quả điều trị, bác sĩ có thể lựa chọn thuốc statin khác hoặc chế độ điều trị nên statin (xem *Liều lượng và cách dùng, Thận trọng, Bệnh lý cơ/ Tiêu cơ vân*)

Cholestyramin: Dùng đồng thời cholestyramin làm giảm AUC trung bình của ezetimib toàn phần (ezetimib + ezetimib glucuronid) khoảng 55%. Mức độ giảm thêm LDL-C nhờ bổ sung DALASTIN vào liệu pháp cholestyramin có thể kém hơn do khả năng tương tác này.

Thuốc chẹn kênh canxi: Nguy cơ bệnh lý cơ/ tiêu cơ vân tăng lên khi kết hợp verapamil, diltiazem, hoặc amlodipin (xem *Liều lượng và cách dùng, Thận trọng, Bệnh lý cơ/ Tiêu cơ vân*)

Lomitapid: Nguy cơ bệnh lý cơ/ tiêu cơ vân tăng lên khi kết hợp với lomitapid (xem *Liều lượng và cách dùng, Thận trọng, Bệnh lý cơ/ Tiêu cơ vân*)

Thuốc ức chế trung bình CYP3A4: Bệnh nhân dùng các thuốc khác được cho là ức chế trung bình CYP3A4 kết hợp với DALASTIN, đặc biệt DALASTIN liều cao, có thể tăng nguy cơ bệnh lý cơ.

Các chất ức chế Protein vận chuyển OATP1B1: acid simvastatin là một chất nền của protein vận chuyển OATP1B1 có thể làm tăng nồng độ acid simvastatin trong huyết tương và tăng nguy cơ mắc bệnh cơ (xem *Chống chỉ định, Thận trọng, bệnh lý cơ/ tiêu cơ vân*)

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

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

Colechicim: đã có báo cáo bệnh lý cơ và tiêu cơ vân khi dùng kết hợp colechicim với DALASTIN ở những bệnh nhân suy thận. Nên theo dõi lâm sàng thận trọng ở những bệnh nhân dùng kết hợp.

Nghiên cứu tương tác thuốc với liều cao hơn simvastatin chưa được có báo cáo.

Các dạng tương tác khác:

Nước bưởi chứa 1 hoặc nhiều thành phần ức chế chuyển hóa bởi 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 (1 ly 250 ml mỗi ngày) là rất nhỏ (tăng 13% hoạt tính của dạng ức chế men khử HGM-CoA hoạt tính trong huyết tương, do 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 tránh uống nhiều nước bưởi khi đang dùng DALASTIN (xem *Thận trọng, Bệnh lý cơ/ Tiêu cơ vân*).

Thuốc chống đông: Trong 2 nghiên cứu lâm sàng, một ở người tình nguyện khỏe mạnh và một ở các bệnh nhân tăng cholesterol máu, simvastatin liều 20-40mg/ ngày gây tăng vừa phải tác động của các thuốc chống đông loại coumarin: thời gian prothrombin, chưa được báo cáo qua Tỉ số Bình thường hóa Quốc tế 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 DALASTIN và kiểm tra đều đặn trong giai đoạn điều trị ban đầu để đảm bảo 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 DALASTIN, nên lặp lại quy 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 ezetimib (10mg một lần/ ngày) không ảnh hưởng đáng kể đến sinh khả dụng của wafarin và thời gian prothrombin trong 1 nghiên cứu ở 12 người lớn khỏe mạnh. Đã có báo cáo sau khi giới thiệu thuốc ra thị trường về tăng tỷ số bình thường hóa quốc tế ở bệnh nhân bổ sung ezetimib vào trị liệu wafarin hoặc fluindion. Đa phần những bệnh nhân này cũng dùng các thuốc khác (*xem Thận trọng*)

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

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

12. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:

Đánh giá về sự an toàn của DALASTIN (hoặc kết hợp ezetimib và simvastatin tương đương DALASTIN) đã được khoảng 12.000 bệnh nhân trong các thử nghiệm lâm sàng. Nhìn chung DALASTIN 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 DALASTIN (n=2.404) và với tỷ lệ cao hơn placebo (n=1.340)

Xét nghiệm:

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

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

Rối loạn hệ thần kinh:

Không phổ biến: Chóng mặt, đau đầu

Rối loạn tiêu hóa:

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

Rối loạn mô da và mô dưới da:

Không phổ biến: Ngứa, phát ban

Rối loạn cơ xương khớp:

Không phổ biến: Đau khớp, cơ yếu, 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 nề ngoại biên

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 DALASTIN ($n=9.595$) và với tỷ lệ cao hơn khi dùng các statin đơn trị liệu placebo ($n=8.883$)

Các phản ứng phụ sau đây được quan sát thấy ở bệnh nhân điều trị với DALASTIN ($N = 9595$) và ở một tỉ lệ lớn hơn statins 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 tiêu hóa:

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

Rối loạn mô da và mô dưới da:

Không phổ biến: Ngứa, phát ban, nổi mề đay

Rối loạn cơ xương và mô liên kết:

Phổ biến: Đau cơ

Không phổ biến: Đau khớp, đau lưng, co cơ, yếu cơ, đau cơ xương khớp, 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 ngưng 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 (xem Thận trọng, bệnh cơ/ Tiêu cơ vân)

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 mắc bệnh thận mạn:

Trong một nghiên cứu về bảo vệ tim và thận (SHARP) (xem nghiên cứu lâm sàng, phòng ngừa biến cố tim mạch nguy hiểm ở bệnh thận mạn (CKD)), tiến hành trên 9.000 bệnh nhân dùng DALASTIN 10/20mg mỗi ngày ($n=4.650$) hoặc placebo ($n=4.620$), 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 ngưng thuốc mới được ghi lại. Tỷ lệ ngưng thuốc do tác dụng phụ bất lợi là tương đương (10,4% ở những bệnh nhân dùng DALASTIN 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 DALASTIN so với 0,6% bệnh nhân dùng placebo. Trong thử nghiệm, 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 DALASTIN, 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 DALASTIN 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 DALASTIN là tương tự với phản ứng bất lợi được báo cáo trước đây với ezetimibe và/ hoặc simvastatin.

Rối loạn hệ thống 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 tiêu hóa: táo bón, viêm tụy, viêm dạ dày

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

Rối loạn cơ xương khớp: cơ cứng, bệnh lý cơ/ tiêu cơ vân (xem Thận trọng)

Rối loạn chuyển hóa và nuôi dưỡng: giảm ngon miệng

Rối loạn mạch: cơn nóng bừng, tăng huyết áp

Các 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, bệnh 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 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, nổi mề 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, tỷ lệ tăng các transaminase huyết thanh có ý nghĩa lâm sàng (ALT và/ hoặc $AST \geq 3$ lần giới hạn trên mức bình thường, thử liên tiếp) là 1,7% ở bệnh nhân dùng DALASTIN. Tình trạng tăng transaminase thường không có triệu chứng, không kèm theo ứ mật và trở về trị số ban đầu sau khi ngừng hoặc tiếp tục điều trị (xem Thận trọng)

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

Tăng HbA1c và lượng đường huyết trong huyết thanh lúc đói đã được báo cáo với statin, bao gồm cả simvastatin.

13. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Quá liều:

DALASTIN

Không có khuyến cáo trị liệu đặc hiệu trong trường hợp sử dụng quá liều DALASTIN.

Trong các nghiên cứu độc tính cấp của dạng thuốc uống ở 2 loại chuột dùng đồng thời ezetimib (1000 mg/kg) và simvastatin (1000 mg/kg) đều được dung nạp tốt. Không thấy dấu hiệu độc tính trên lâm sàng ở những con vật này. Các dấu hiệu quá liều ước tính $_{50}$ cho cả hai loài là ezetimibe ≥ 1000 mg / kg / simvastatin ≥ 1000 mg / kg.

Ezetimib

Trong các nghiên cứu lâm sàng, dùng ezetimib, 50 mg/ngày cho 15 người khỏe mạnh trong 14 ngày, hoặc 40 mg/ngày cho 18 bệnh nhân tăng cholesterol máu nguyên phát trong 56 ngày, nói chung dung nạp tốt. Một số trường hợp dùng thuốc quá liều đã được báo cáo, hầu hết 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 một số trường hợp dùng thuốc quá liều; liều tối đa dùng là 3,6 g. Tất cả bệnh nhân đều hồi phục không để lại di chứng.

Cách xử trí:

Trong trường hợp dùng thuốc quá liều, cần áp dụng các biện pháp triệu chứng và hỗ trợ.

14. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Mã ATC: C10BA02

Dược lực học

DALASTIN

Cholesterol huyết tương có nguồn gốc từ sự hấp thụ từ ruột và tổng hợp nội sinh. DALASTIN chứa ezetimib và simvastatin, hai hợp chất giảm lipid với các cơ chế hoạt động bổ sung. DALASTIN làm giảm tổng cholesterol toàn phần, LDL C, apolipoprotein B (Apo B), triglycerides (TG) và cholesterol lipoprotein mật độ không cao (non-HDL-C) và tăng cholesterol lipoprotein mật độ cao (HDL-C) thông qua việc ức chế kép sự hấp thụ và tổng hợp cholesterol.

Ezetimib

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

Ezetimib khu trú tại bờ bàn chải của thành ruột non và ức chế sự hấp thụ cholesterol, dẫn đến làm giảm lượng cholesterol từ ruột vào gan, các statin làm giảm sự 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 ở 18 bệnh nhân tăng cholesterol máu, ezetimib ức chế sự hấp thu cholesterol trong ruột 54% so với giả dược.

Một loạt nghiên cứu tiền lâm sàng đã được thực hiện để xác định sự ức chế hấp thu cholesterol chọn lọc của ezetimib. Ezetimib ức chế hấp thu [14 C]-cholesterol mà không ảnh hưởng đến sự hấp thu của triglycerid, axit béo, axit mật, progesteron, ethinyl estradiol, hoặc các vitamin A và D tan trong mỡ.

Simvastatin

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

Simvastatin đã được chứng minh là làm giảm nồng độ LDL-C cả mức bình thường và khi tăng cao. LDL-C được hình thành từ protein có trọng lượng phân tử rất thấp (VLDL) và được dị hóa chủ yếu bởi các thụ thể LDL ái lực cao. Cơ chế giảm LDL của simvastatin có thể do giảm nồng độ VLDL-cholesterol (VLDL-C) và kích ứng thụ thể LDL, dẫn đến giảm sản xuất và tăng sự dị hóa LDL-C. Apolipoprotein B cũng giảm đáng kể trong quá trình điều trị với simvastatin. Hơn nữa, simvastatin làm tăng HDL-C và giảm TG huyết tương. Kết quả của các thay đổi này, làm tỷ lệ cholesterol toàn phần/ HDL-C và tỷ lệ LDL-C/ HDL-C.

15. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Hấp thu

Ezetimib

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

Dùng cùng với thức ăn (các bữa ăn giàu chất béo hoặc không chất béo) không có ảnh hưởng đến tính khả dụng sinh học của ezetimib khi dùng viên ezetimib 10 mg.

Simvastatin

Sự hiện diện của β -hydroxyacid trong vòng tuần hoàn sau khi uống simvastatin đã được tìm thấy dưới 5% liều dùng, phù hợp với chuyển hóa bước đầu mạnh tại gan. Các chất chuyển hóa chính của simvastatin có trong huyết tương của người là β -hydroxyacid và bốn chất chuyển hóa hoạt tính bổ sung.

Khi đói, các chất ức chế hoạt tính và tổng chức ức chế trong huyết tương không bị ảnh hưởng nếu dùng simvastatin ngay trước bữa ăn.

Phân phối

Ezetimib

Ezetimib và ezetimib-glucuronid liên kết với protein huyết tương ở người tương ứng là 99,7% và 88 đến 92%

Simvastatin

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

Được động học khi dùng liều đơn và đa liều simvastatin cho thấy không có sự tích lũy thuốc sau uống đa liều. Trong tất cả các nghiên cứu được động học trên, nồng độ huyết thanh tối đa của các chất ức chế xuất hiện 1,3 đến 2,4 giờ sau khi dùng thuốc.

Chuyển hóa

Ezetimib

Ezetimib được chuyển hóa chủ yếu ở ruột non và gan thông qua liên hợp glucuronid (phản ứng giai đoạn II) và sau đó bài tiết qua mật. Chuyển hóa oxy hoá tối thiểu (phản ứng giai đoạn I) ở tất cả các loài nghiên cứu. Ezetimib và ezetimib-glucuronid là thành phần chuyển hóa chính của thuốc được xác định trong huyết tương, chiếm tương ứng là khoảng 10 đến 20% và 80 đến 90% tổng số thuốc trong huyết tương. Cả ezetimib và ezetimib-glucuronit đều được đào tạo khỏi huyết tương chậm với dấu hiệu tái sử dụng đáng kể ở ruột gan. Thời gian bán hủy của ezetimib và ezetimib-glucuronit khoảng 22 giờ.

Simvastatin

Simvastatin là một lacton không hoạt tính, nhanh chóng được thủy phân dễ dàng ở cơ thể thành β -hydroxyacid tương ứng, một chất ức chế mạnh men HMG-CoA reductase. Sự thủy phân diễn ra chủ yếu ở gan, tỷ lệ thủy phân trong 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 bài tiết vào mật. Kết quả là sự hiện diện của thuốc hoạt tính trong tuần hoàn máu thấp.

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

Thải trừ

Ezetimib

Sau khi uống 14 C-ezetimib (20 mg) đối với người, tổng số ezetimib 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.

Simvastatin

Sau khi uống một liều simvastatin phóng xạ, ở người, 13% hoạt chất đánh dấu phóng xạ đã được bài tiết qua nước tiểu và 60% trong 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 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 qua nước tiểu dưới dạng chất ức chế.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt

Người cao tuổi

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

Suy gan

Sau khi dùng liều duy nhất 10 mg ezetimib, AUC trung bình cho tổng số ezetimib đã tăng khoảng 1,7 lần ở những bệnh nhân suy gan nhẹ (Child-Pugh score 5 hoặc 6) so với những người khỏe mạnh. Trong một nghiên cứu đa liều, kéo dài 14 ngày, mỗi ngày 10 mg ở bệnh nhân suy gan trung bình (Child-Pugh score 7 đến 9), AUC trung bình cho tổng số ezetimib đã tăng gấp 4 lần vào ngày 1 và ngày 14 so với cho những người khỏe mạnh. Không cần điều chỉnh liều lượng cho bệnh nhân suy gan nhẹ. Do chưa biết ảnh hưởng nồng độ ezetimib ngày càng tăng ở những bệnh nhân suy giảm gan trung bình (nặng) ở mức độ vừa phải hoặc nghiêm trọng, nên không nên dùng ezetimib ở những bệnh nhân này.

Suy thận

Ezetimib

Sau khi dùng liều duy nhất 10 mg ezetimib ở bệnh nhân bị bệnh thận nặng ($n = 8$, trung bình CrCl ≤ 30 ml/phút/ $1,73$ m²), AUC trung bình cho ezetimib toàn phần đã 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 ezetimib toàn phần cao gấp 12 lần.

Simvastatin

Trong một nghiên cứu về những bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/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 gấp đôi so với những người tình nguyện khỏe mạnh.

Giới tính

Nồng độ huyết tương đối với ezetimib toàn phần ở phụ nữ cao hơn một chút (khoảng 20%) so với nam giới. Giảm LDL-C và dữ liệu an toàn là tương đương giữa nam giới và phụ nữ được điều trị với ezetimib.

Chủng tộc

Dựa trên dữ liệu hậu phân tích nghiên cứu được động học với ezetimib, không có sự khác biệt được động học giữa người da đen và da trắng.

16. **QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:** Hộp 3 vỉ x 10 viên

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

Bảo quản: Nơi khô thoáng, tránh ánh sáng, nhiệt độ phòng ($< 30^{\circ}\text{C}$)

Hạn dùng: 36 tháng, kể từ ngày sản xuất.

Không sử dụng thuốc khi đã quá hạn dùng của thuốc in trên bao bì.

Tiêu chuẩn chất lượng: FCCS

18. **TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC:**

Cơ sở sản xuất:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC VÀ VẬT TƯ Y TẾ BÌNH THUẬN

192 Nguyễn Hội, phường Phú Trinh, TP. Phan Thiết, Tỉnh Bình Thuận

Số điện thoại: (0252) 3823144

E-mail: tchc@phapharco.com

Cơ sở đăng ký:

CÔNG TY CỔ PHẦN Villa-Villa

Tầng 12B, Tòa nhà Cienco 4, 180 Nguyễn Thị Minh Khai, Phường Võ
Thị Sáu, Quận 3, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam.

Tel: 093 1800 800

E-mail: vry@villa-villa.vn

