



Rx KARDAK 5

(Viên nén simvastatin 5 mg)

Rx KARDAK 10

(Viên nén simvastatin 10 mg)

Rx KARDAK 20

(Viên nén simvastatin 20 mg)

Rx KARDAK 40

(Viên nén simvastatin 40 mg)

Rx KARDAK 80

(Viên nén simvastatin 80 mg)

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

KARDAK 5

Mỗi viên nén bao phim có chứa:

Thành phần hoạt chất: Simvastatin 5 mg.

Thành phần tá dược: Ascorbic acid, lactose monohydrat, microcrystallin cellulose, starch pregelatinised, citric acid monohydrat, butyl hydroxyl anisole, magnesi stearat, opadry vàng 20A52229.

KARDAK 10

Mỗi viên nén bao phim có chứa:

Thành phần hoạt chất: Simvastatin 10 mg.

Thành phần tá dược: Ascorbic acid, lactose monohydrat, microcrystallin cellulose, starch pregelatinised, citric acid monohydrat, butyl hydroxyl anisole, magnesi stearat, opadry hồng 20A54239.

KARDAK 20

Mỗi viên nén bao phim có chứa:

Thành phần hoạt chất: Simvastatin 20 mg.

Thành phần tá dược: Ascorbic acid, lactose monohydrat, microcrystallin cellulose, starch pregelatinised, citric acid monohydrat, butyl hydroxy anisole, magnesi stearat, opadry hồng 20A54239.

KARDAK 40

Mỗi viên nén bao phim có chứa:

Thành phần hoạt chất: Simvastatin 40 mg.

Thành phần tá dược: Ascorbic acid, lactose monohydrat, microcrystallin cellulose, starch pregelatinised, citric acid monohydrat, butyl hydroxyl anisole, magnesi stearat, opadry hồng 20A54211.

KARDAK 80

Mỗi viên nén bao phim có chứa:

Thành phần hoạt chất: Simvastatin 80 mg.

Thành phần tá dược: Ascorbic acid, lactose monohydrat, microcrystallin cellulose, starch pregelatinised, citric acid monohydrat, butyl hydroxyl anisole, magnesi stearat, opadry hồng 20A54211.

2. DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim.

3. MÔ TẢ SẢN PHẨM

KARDAK 5

Viên nén bao phim hình tròn, màu vàng, hai mặt lồi, có khắc chữ chữ 'A' ở một mặt và số '15' ở mặt kia

KARDAK 10

Viên nén bao phim hình tròn, màu hồng nhạt, hai mặt lồi, có khắc chữ 'A' ở một mặt và số '01' ở mặt kia.

KARDAK 20

Viên nén bao phim hình tròn, màu hồng nhạt, hai mặt lồi, có khắc chữ 'A' ở một mặt và số '02' ở mặt kia.

KARDAK 40

Viên nén bao phim hình tròn, màu hồng, hai mặt lồi, có khắc chữ 'A' ở một mặt và số '03' ở mặt kia.

KARDAK 80

Viên nén bao phim hình viên nhộng, màu hồng, hai mặt lồi, có khắc chữ 'A' ở một mặt và số '04' ở mặt kia.

4. CHỈ ĐỊNH

Điều trị bệnh tăng cholesterol máu:

- Điều trị bệnh tăng cholesterol máu nguyên phát hay rối loạn lipid máu hỗn hợp để hỗ trợ cho chế độ ăn kiêng khi việc ăn kiêng và các trị liệu không dùng thuốc khác (ví dụ tập thể dục, giảm cân) không có đáp ứng tốt.

- Điều trị bệnh tăng cholesterol máu đồng hợp tử gia đình để hỗ trợ cho chế độ ăn kiêng khi việc ăn kiêng và các trị liệu hạ lipid máu khác không có đáp ứng tốt.

Dự phòng bệnh tim mạch:

Dùng simvastatin để hỗ trợ cho các liệu pháp bảo vệ tim mạch khác để giảm tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong do bệnh tim mạch cho các bệnh nhân bị bệnh tim mạch do xơ vữa động mạch hay đái tháo đường, với nồng độ cholesterol máu có thể bình thường hoặc tăng.

5. LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Liều dùng:

Người lớn:

Khoảng liều của simvastatin là 5 đến 80 mg 1 ngày, uống 1 lần vào buổi tối. Bắt đầu điều trị với liều thấp nhất mà thuốc có tác dụng, sau đó nếu cần thiết, có thể điều chỉnh liều theo nhu cầu và đáp ứng của từng người bằng cách tăng liều từng đợt cách nhau không dưới 04 tuần cho đến khi đạt được đáp ứng mong muốn và phải theo dõi các phản ứng có hại của thuốc, đặc biệt là các phản ứng có hại đối với hệ cơ. Liều 80 mg chỉ dùng cho các bệnh nhân bị tăng cholesterol máu nặng và có nguy cơ cao biến chứng tim mạch.

Điều trị bệnh tăng cholesterol máu:

Bệnh nhân phải dùng chế độ ăn kiêng ít cholesterol tiêu chuẩn và tiếp tục ăn kiêng trong khi điều trị bằng simvastatin. Liều bắt đầu thông thường là 10 - 20 mg/ngày, uống một lần vào buổi tối. Bệnh nhân cần giảm nhiều LDL - C (hơn 45%) có thể bắt đầu bằng liều 20 - 40 mg/ngày uống 1 lần vào buổi tối. Điều chỉnh liều, nếu cần phải cách ít nhất mỗi 4 tuần.

Điều trị bệnh tăng cholesterol máu đồng hợp tử gia đình:

Liều khuyến dùng là 40 mg/ngày, uống một lần vào buổi tối hay 80 mg/ngày, chia làm 3 lần: 2 lần mỗi lần 20 mg vào buổi sáng và trưa và một lần 40 mg vào buổi tối để hỗ trợ cho chế độ ăn kiêng khi việc ăn kiêng và các trị liệu hạ lipid máu khác không có đáp ứng tốt.

Dự phòng bệnh tim mạch:

Liều thường dùng là 20 đến 40 mg/ngày, uống một lần vào buổi tối cho các bệnh nhân có nguy cơ cao bị bệnh mạch vành tim, có hay không có tăng lipid máu. Dùng thuốc đồng thời với việc tập thể dục và ăn kiêng.

Các trị liệu đồng thời:

Simvastatin có hiệu quả khi dùng đơn độc hoặc dùng cùng với các dẫn chất acid mật. Dùng simvastatin cách thời điểm dùng dẫn chất acid mật trước 2 giờ hoặc sau 4 giờ.

Không dùng quá 10 mg simvastatin/ngày khi sử dụng phối hợp với verapamil, diltiazem, dronedaron. Chống chỉ định phối hợp các thuốc này với chế phẩm có hàm lượng simvastatin ≥ 20 mg

Không dùng quá 20 mg simvastatin/ngày khi sử dụng phối hợp với amiodaron, amlodipin, ranolazin.

Bệnh nhân suy thận:

Không cần thay đổi liều lượng đối với bệnh nhân bị suy thận vừa và nhẹ. Tuy nhiên, ở bệnh nhân bị suy thận nặng (creatinin < 30 ml/phút), cần đặc biệt thận trọng với các liều trên 10 mg/ngày.

Người cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều cho người cao tuổi.

Trẻ em (dưới 18 tuổi): Độ an toàn và hiệu quả của thuốc dùng cho trẻ em chưa được chứng minh. Không dùng simvastatin cho trẻ em.

Cách dùng:

- Thuốc được dùng đường uống. Uống simvastatin vào buổi tối. Có thể dùng thuốc cùng hoặc không cùng thức ăn.

6. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với simvastatin hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Bệnh nhân bị bệnh gan cấp tính hoặc có sự gia tăng transaminase trong huyết thanh dai dẳng không rõ lý do. Bệnh nhân bị bệnh porphyria, bệnh về cơ.
- Phụ nữ có thai và cho con bú: thuốc có thể có hại cho thai nhi và trẻ nhỏ.
- Phối hợp với ức chế CYP3A4 mạnh (những thuốc làm tăng AUC lên hơn 5 lần) như itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, ức chế HIV protease (như nelfinavir) boceprevir, telaprevir, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, nefazodon, các thuốc chứa cobicistat.
- Phối hợp với gemfibrozil, cyclosporin, danazol.
- Ở bệnh nhân tăng cholesterol máu có tính gia đình đồng hợp tử, chống chỉ định phối hợp simvastatin liều > 40 mg với lomitapid.

7. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

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 các bệnh nhân có yếu tố nguy cơ như bệnh nhân trên 65 tuổi, bệnh nhân bị thiếu năng tuyến giáp không được kiểm soát, bệnh nhân bị bệnh thận. Cần theo dõi chặt chẽ các phản ứng có hại trong quá trình dùng thuốc.

Bệnh cơ/Tiêu cơ vân

Cũng như các thuốc ức chế HMG-CoA reductase khác, simvastatin đôi khi gây bệnh cơ biểu hiện bởi đau cơ, căng cơ hoặc yếu cơ với creatin kinase (CK) vượt quá 10 lần giới hạn trên của mức bình thường (LSN).

Đôi khi bệnh cơ thể hiện dưới dạng tiêu cơ vân có hoặc không có suy thận cấp thứ phát do myoglobin niệu, nhưng hiếm khi gây tử vong. Nguy cơ bệnh cơ tăng lên khi tăng nồng độ chất ức chế HMG-CoA reductase trong huyết tương (ví dụ, nồng độ simvastatin và acid simvastatin cao), điều này có thể một phần do tương tác với các thuốc gây cản trở quá trình chuyển hóa simvastatin và/hoặc con đường vận chuyển simvastatin.

Giống như các thuốc ức chế HMG-CoA reductase khác, nguy cơ bệnh cơ/tiêu cơ vân phụ thuộc vào liều dùng. Trong một dữ liệu nghiên cứu lâm sàng trên 41,413 bệnh nhân đã được điều trị với simvastatin, 24,747 (khoảng 60%) bệnh nhân tham gia nghiên cứu với thời gian theo dõi trung bình ít nhất là 4 năm, tỷ lệ bệnh cơ khoảng 0,03%, 0,08% và 0,61% tương ứng với liều dùng 20, 40, 80 mg/ngày. Trong những nghiên cứu này, các bệnh nhân đã được theo dõi cẩn thận và một số loại thuốc có thể gây tác dụng phụ không được phép sử dụng.

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

Nguy cơ bệnh cơ cao hơn ở những bệnh nhân dùng simvastatin 80 mg so với các liệu pháp statin khác với hiệu quả hạ cholesterol máu tương tự. Do đó, liều 80 mg simvastatin chỉ nên được sử dụng cho những bệnh nhân bị tăng cholesterol máu nghiêm trọng và có nguy cơ cao bị biến chứng tim mạch mà chưa đạt được hiệu quả điều trị với các liều thấp hơn và khi lợi ích mong đợi lớn hơn nguy cơ tiềm ẩn. Ở những bệnh nhân đang dùng simvastatin liều 80 mg mà cần dùng một tác nhân khác có tương tác, khuyến cáo dùng liều simvastatin thấp hơn hoặc phác đồ điều trị bằng statin thay thế khác với ít khả năng tương tác thuốc hơn.

Trong một thử nghiệm lâm sàng ở những bệnh nhân nguy cơ cao bị bệnh tim mạch được điều trị bằng simvastatin 40 mg/ngày (thời gian theo dõi trung bình là 3,9 năm), tỷ lệ bệnh cơ khoảng 0,05% đối với bệnh nhân không phải người Trung Quốc (n = 7367) so với 0,24% bệnh nhân người Trung Quốc (n = 5468). Do nhóm bệnh nhân châu Á được đánh giá trong thử nghiệm lâm sàng là người Trung Quốc, cần thận trọng khi kê đơn simvastatin cho bệnh nhân châu Á và nên sử dụng liều cần thiết thấp nhất.

Suy giảm chức năng của protein vận chuyển

Việc suy giảm chức năng của các protein vận chuyển OATP gan có thể làm tăng tiếp xúc của acid simvastatin và làm tăng nguy cơ bệnh cơ và tiêu cơ vân. Sự suy giảm chức năng này xảy ra có thể là do kết quả của sự ức chế bởi các thuốc tương tác (như cyclosporin) hoặc ở những bệnh nhân mang kiểu gen SLCO1B1 c.521T > C.

Bệnh nhân mang gen SLCO1B1 alen c.521T>C mã hóa cho một protein OATP1B1 ít hoạt tính có sự gia tăng mức tiếp xúc toàn thân của acid simvastatin và tăng nguy cơ bệnh cơ. Nhìn chung, nguy cơ mắc bệnh cơ liên quan đến liều cao simvastatin (80mg) là khoảng 1%, mà không cần xét nghiệm di truyền. Dựa vào các kết quả của thử nghiệm SEARCH, bệnh nhân mang alen C đồng hợp tử (CC) được điều trị với liều 80 mg có 15% nguy cơ mắc bệnh cơ trong vòng một năm, trong khi nguy cơ này là 1,5% ở bệnh nhân mang alen C dị hợp tử. Nguy cơ tương ứng ở những bệnh nhân có kiểu gen phổ biến nhất (TT) là 0,3%. Khi có thể, việc xác định kiểu gen khi có sự hiện diện của alen C nên được coi là một phần của việc đánh giá lợi ích – nguy cơ trước khi kê liều simvastatin 80 mg cho bệnh nhân và tránh dùng liều

cao ở bệnh nhân mang kiểu gen CC. Tuy nhiên, sự vắng mặt của kiểu gen này không loại trừ khả năng xảy ra bệnh cơ.

Đo creatin kinase

Không nên đo creatin kinase (CK) sau khi tập thể dục cường độ mạnh hoặc nếu có bất kỳ nguyên nhân gây tăng CK nào vì gây khó khăn trong việc xác định kết quả. Nếu nồng độ CK tăng lên đáng kể so với mức bình thường ($> 5 \times \text{ULN}$) thì cần đo lại trong vòng 5-7 ngày sau đó.

Tất cả các bệnh nhân bắt đầu điều trị với simvastatin hoặc bắt đầu tăng liều simvastatin nên được thông báo về nguy cơ bệnh cơ và phải báo cáo ngay lập tức nếu có bất kỳ hiện tượng đau cơ hoặc yếu cơ không rõ nguyên nhân.

Cần thận trọng ở những bệnh nhân có các yếu tố sẵn có của tiêu cơ vân.

Cần nhắc theo dõi creatin phosphokinase trong trường hợp:

- Trước khi điều trị: xét nghiệm creatin phosphokinase cho các trường hợp: suy giảm chức năng thận, nhược giáp, tiền sử bản thân hoặc tiền sử gia đình mắc bệnh cơ di truyền, tiền sử bị bệnh cơ do sử dụng statin hoặc fibrat trước đó, tiền sử bệnh gan và/hoặc uống nhiều rượu, bệnh nhân cao tuổi (> 70 tuổi) có những yếu tố nguy cơ bị tiêu cơ vân, khả năng xảy ra tương tác thuốc và một số đối tượng bệnh nhân đặc biệt. Trong những trường hợp này nên cân nhắc lợi ích/nguy cơ và theo dõi bệnh nhân trên lâm sàng khi điều trị bằng statin. Nếu kết quả xét nghiệm creatin phosphokinase > 5 lần giới hạn trên của mức bình thường, không nên bắt đầu điều trị bằng statin.
- Trong quá trình điều trị bằng statin, bệnh nhân cần phải thông báo khi có các biểu hiện về cơ như đau cơ, cứng cơ, yếu cơ... Khi có các biểu hiện này, bệnh nhân cần làm xét nghiệm creatin phosphokinase để có các biện pháp can thiệp phù hợp.

Đã có những báo cáo rất hiếm gặp về bệnh cơ hoại tử do trung gian miễn dịch (IMNM) trong hoặc sau khi điều trị bằng một số statin. IMNM được đặc trưng lâm sàng bởi yếu cơ liên tục và tăng creatin kinase huyết thanh, ngay cả ngưng điều trị statin.

Nếu các triệu chứng này được giải quyết và nồng độ CK trở lại mức bình thường thì việc tái sử dụng statin đó hoặc dùng một statin thay thế có thể được xem xét ở liều thấp nhất và có sự theo dõi chặt chẽ.

Tỷ lệ bệnh cơ cao hơn đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân được chuẩn liều simvastatin 80 mg. Khuyến cáo đo CK định kỳ vì kết quả xét nghiệm có thể có ích để xác định các trường hợp cận lâm sàng của bệnh cơ. Tuy nhiên, không đảm bảo rằng việc theo dõi như vậy sẽ ngăn ngừa được bệnh cơ.

Nên tạm ngưng điều trị với simvastatin một vài ngày trước khi đại phẫu.

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

Nguy cơ mắc bệnh cơ và tiêu cơ vân tăng lên đáng kể khi sử dụng đồng thời simvastatin với các chất ức chế CYP3A4 mạnh (như itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, thuốc ức chế HIV protease (như nelfinavir),

boceprevir, telaprevir, nefazodon, và các thuốc có chứa cobicistat), cũng như với gemfibrozil, ciclosporin và danazol. Chống chỉ định sử dụng các thuốc này.

Nguy cơ bệnh cơ và tiêu cơ vân cũng tăng lên do sử dụng đồng thời amiodaron, amlodipin, verapamil hoặc diltiazem với liều simvastatin nhất định. Đối với bệnh nhân tăng cholesterol máu đồng hợp tử gia đình (HoFH), nguy cơ này có thể tăng lên khi sử dụng đồng thời lomitapid và simvastatin.

Do đó, liên quan đến các chất ức chế CYP3A4, chống chỉ định sử dụng simvastatin đồng thời với itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, các thuốc ức chế HIV protease (như nelfinavir), boceprevir, telaprevir, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, nefazodon và các sản phẩm thuốc có chứa cobicistat. Nếu điều trị bằng các chất ức chế CYP3A4 mạnh (các thuốc làm tăng AUC khoảng từ 5 lần trở lên) là không thể tránh khỏi, phải tạm ngừng dùng simvastatin (và xem xét sử dụng một statin thay thế) trong quá trình điều trị. Ngoài ra, cần thận trọng khi kết hợp simvastatin với một số thuốc ức chế CYP3A4 yếu hơn: fluconazol, verapamil, diltiazem. Nên tránh sử dụng đồng thời simvastatin và nước ép bưởi chùm.

Chống chỉ định sử dụng simvastatin với gemfibrozil. Do tăng nguy cơ bệnh cơ và tiêu cơ vân, liều simvastatin không nên vượt quá 10 mg/ngày ở những bệnh nhân dùng simvastatin với các fibrat khác, trừ fenofibrat. Nên thận trọng khi dùng fenofibrat với simvastatin, vì một trong hai thuốc này có thể gây bệnh cơ khi dùng riêng biệt.

Simvastatin không được sử dụng đồng thời hoặc trong vòng 7 ngày sau khi ngừng điều trị với acid fusidic. Ở những bệnh nhân bắt buộc phải điều trị bằng acid fusidic toàn thân, nên ngừng điều trị với statin trong suốt thời gian điều trị với acid fusidic. Đã có báo cáo về tiêu cơ vân (bao gồm cả một số trường hợp tử vong) ở những bệnh nhân sử dụng phối hợp cả hai thuốc này. Bệnh nhân cần tư vấn y tế ngay lập tức nếu gặp bất kỳ triệu chứng yếu cơ, đau hoặc căng cơ. Liệu pháp statin có thể được sử dụng lại sau 7 ngày dùng liều cuối cùng acid fusidic. Trong trường hợp đặc biệt, khi cần dùng acid fusidic đường dùng toàn thân kéo dài, như điều trị nhiễm khuẩn nặng, việc sử dụng đồng thời simvastatin và acid fusidic nên được xem xét trên từng trường hợp cụ thể và dưới sự giám sát y tế chặt chẽ.

Tránh sử dụng phối hợp simvastatin ở liều cao hơn 20 mg/ngày với amiodaron, amlodipin, verapamil hoặc diltiazem. Ở những bệnh nhân tăng cholesterol máu đồng hợp tử gia đình, tránh sử dụng đồng thời simvastatin liều cao hơn 40 mg/ngày với lomitapid.

Bệnh nhân đang sử dụng các loại thuốc khác có tác dụng ức chế vừa CYP3A4 đồng thời với simvastatin, đặc biệt ở liều simvastatin cao hơn, có thể làm tăng nguy cơ bệnh cơ. Khi dùng đồng thời simvastatin với thuốc ức chế vừa CYP3A4 (tác nhân làm tăng AUC khoảng 2-5 lần), có thể cần điều chỉnh liều simvastatin. Đối với một số thuốc ức chế CYP3A4 vừa như diltiazem, khuyến cáo dùng liều tối đa simvastatin là 20 mg.

Simvastatin là chất nền của chất vận chuyển protein chống ung thư vú (BCRP). Sử dụng đồng thời các thuốc ức chế BCRP (như elbasvir và grazoprevir) có thể làm tăng nồng độ simvastatin trong huyết tương và tăng nguy cơ bệnh cơ, do đó, nên cần điều chỉnh liều simvastatin. Chưa có dữ liệu về việc sử dụng đồng thời elbasvir và grazoprevir với

simvastatin, tuy nhiên, liều dùng của simvastatin không được vượt quá 20 mg/ngày ở những bệnh nhân dùng đồng thời với các thuốc có chứa elbasvir và grazoprevir.

Các trường hợp hiếm gặp của bệnh cơ/tiêu cơ vân có liên quan đến việc sử dụng đồng thời các thuốc ức chế HMG-CoA reductase và niacin (acid nicotinic) với liều điều chỉnh lipid (≥ 1 g/ngày), một trong hai thuốc này có thể gây bệnh cơ khi sử dụng đơn độc.

Trong một thử nghiệm lâm sàng (thời gian theo dõi trung bình là 3,9 năm) bao gồm những bệnh nhân có nguy cơ cao bị bệnh tim mạch và nồng độ cholesterol được kiểm soát tốt khi dùng simvastatin 40 mg/ngày có hoặc không có ezetimibe 10 mg, không có lợi ích tăng thêm đối với tác dụng trên tim mạch khi dùng bổ sung niacin ở liều điều chỉnh lipid (≥ 1 g/ngày). Vì vậy, các bác sĩ khi kê đơn cần đánh giá cẩn thận tỷ lệ lợi ích/nguy cơ của việc kết hợp simvastatin với niacin (acid nicotinic) ở liều điều chỉnh lipid (≥ 1 g/ngày) hoặc với các sản phẩm có chứa niacin (acid nicotinic). Ngoài ra, các triệu chứng của đau cơ, căng cơ và yếu cơ cũng cần được theo dõi chặt chẽ, đặc biệt là trong tháng đầu tiên của việc điều trị và khi tăng liều dùng của một trong hai thuốc này.

Ngoài ra, trong thử nghiệm này, tỷ lệ bệnh cơ khoảng 0,24% đối với bệnh nhân người Trung Quốc điều trị với simvastatin 40 mg hoặc ezetimibe/simvastatin 10/40 mg so với 1,24% đối với bệnh nhân người Trung Quốc khi dùng 40 mg hoặc ezetimibe/simvastatin 10 mg/40 mg kết hợp với niacin phóng thích kéo dài/laropiprant 2000 mg/40 mg. Trong khi nhóm bệnh nhân châu Á duy nhất được đánh giá trong thử nghiệm lâm sàng là người Trung Quốc, do tỷ lệ bệnh cơ ở bệnh nhân người Trung Quốc cao hơn ở bệnh nhân không phải người Trung Quốc, không khuyến cáo dùng kết hợp niacin ở liều điều chỉnh lipid (≥ 1 g/ngày) trên bệnh nhân châu Á.

Acipimox có cấu trúc liên quan đến niacin (acid nicotinic). Mặc dù acipimox không được nghiên cứu, nguy cơ gây độc hệ cơ của acipimox có thể tương tự như niacin (acid nicotinic).

Daptomycin

Các trường hợp bệnh cơ và/hoặc tiêu cơ vân đã được báo cáo khi sử dụng đồng thời các thuốc ức chế HMG-CoA reductase với daptomycin. Nên thận trọng khi kê các thuốc ức chế HMG-CoA reductase với daptomycin vì một trong hai thuốc này có thể gây bệnh cơ và/hoặc tiêu cơ vân khi sử dụng riêng lẻ. Nên cân nhắc tạm ngừng sử dụng simvastatin ở những bệnh nhân đang sử dụng daptomycin trừ khi lợi ích của việc sử dụng đồng thời hai thuốc này vượt trội hơn so với nguy cơ. Tham khảo thông tin kê đơn của daptomycin để có thêm thông tin về khả năng tương tác với các thuốc ức chế HMG-CoA reductase (như simvastatin) và có hướng dẫn thêm liên quan đến việc theo dõi.

Ảnh hưởng lên gan

Trong các nghiên cứu lâm sàng, transaminase huyết thanh tăng liên tục (đến $> 3 \times$ ULN) đã xảy ra ở một vài bệnh nhân người lớn sử dụng simvastatin. Khi ngưng hoặc sử dụng không liên tục simvastatin ở những bệnh nhân này, nồng độ transaminase thường giảm từ từ xuống mức trước khi điều trị.

Nên thực hiện xét nghiệm enzym gan trước khi bắt đầu điều trị và trong trường hợp chỉ định lâm sàng yêu cầu xét nghiệm sau đó.

Cần chú ý đặc biệt đến những bệnh nhân có tiền triển nồng độ transaminase huyết thanh tăng cao, và ở những bệnh nhân này, nên đo lại nồng độ transaminase huyết thanh ngay sau khi dùng thuốc và sau đó, đo định kỳ thường xuyên hơn. Nếu có tiền triển tăng nồng độ transaminase, đặc biệt khi tăng lên mức 3 x ULN và dai dẳng, nên ngừng sử dụng simvastatin. Tăng ALT với CK có thể là triệu chứng của bệnh cơ.

Hiếm có những báo cáo sau lưu hành 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 với các triệu chứng lâm sàng và/hoặc tăng bilirubin huyết hoặc vàng da xảy ra trong khi điều trị với simvastatin, cần ngưng điều trị ngay lập tức. Nếu không tìm thấy nguyên nhân gây bệnh, không được dùng lại simvastatin.

Simvastatin nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân uống nhiều rượu.

Như các thuốc hạ lipid khác, nồng độ transaminase huyết thanh vừa phải ($<3 \times \text{ULN}$) đã được báo cáo sau khi điều trị với simvastatin. Những thay đổi này xuất hiện ngay sau khi khởi đầu dùng simvastatin, thường thoáng qua, không kèm theo bất kỳ triệu chứng nào và không cần ngừng thuốc.

Đái tháo đường

Một số bằng chứng cho thấy rằng statin làm tăng glucose máu và ở một số bệnh nhân, có nguy cơ cao sẽ mắc bệnh đái tháo đường, statin có thể gây tăng nồng độ glucose huyết nên cần điều trị bằng thuốc đái tháo đường thích hợp. Tuy nhiên, nguy cơ này được hạ thấp do giảm nguy cơ mạch máu với statin và do đó không cần ngừng điều trị statin. Bệnh nhân có nguy cơ (nồng độ glucose lúc đói từ 5,6 đến 6,9 mmol/L, BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$, tăng triglycerid, tăng huyết áp) cần được theo dõi cả về mặt lâm sàng và hoá sinh.

Bệnh phổi kẽ

Các trường hợp bệnh phổi kẽ đã được báo cáo với một số statin, kể cả simvastatin, đặc biệt là khi điều trị lâu dài. Các triệu chứng có thể bao gồm khó thở, ho khan và suy giảm sức khỏe nói chung (mệt mỏi, sụt cân và sốt). Nếu nghi ngờ bệnh nhân có tiền triển bệnh phổi kẽ, nên ngưng điều trị với statin.

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của simvastatin ở bệnh nhân từ 10-17 tuổi bị tăng cholesterol máu dị hợp tử gia đình đã được đánh giá trong một nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát ở các bé trai trong giai đoạn dậy thì thứ II trở lên (theo Tanner) và ở những bé gái có kinh nguyệt ít nhất một năm. Tác dụng không mong muốn ở bệnh nhân được điều trị bằng simvastatin nhìn chung tương tự như bệnh nhân được điều trị bằng giả dược. Liều dùng trên 40 mg chưa được nghiên cứu ở nhóm bệnh nhân này. Trong nghiên cứu có kiểm soát này, không thấy ảnh hưởng đến sự tăng trưởng hoặc phát triển sinh dục ở bé trai và bé gái, hoặc ảnh hưởng đến chu kỳ kinh nguyệt ở bé gái. Bé gái ở tuổi vị thành niên cần được tư vấn về các biện pháp tránh thai thích hợp trong khi điều trị với simvastatin. Ở những bệnh nhân dưới 18 tuổi, hiệu

quả và độ an toàn chưa được nghiên cứu trong thời gian điều trị lớn hơn 48 tuần và ảnh hưởng lâu dài đến sự trưởng thành về thể chất, trí tuệ và tình dục chưa được biết rõ. Simvastatin chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân dưới 10 tuổi, cũng như ở trẻ em trong giai đoạn tiền dậy thì.

Tá dược

Sản phẩm này chứa lactose. Không sử dụng thuốc này cho bệnh nhân bị các vấn đề di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt lapp - lactase hay kém hấp thu glucose - galactose.

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

Phụ nữ có thai

Không dùng thuốc cho phụ nữ có thai.

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

Mặc dù không có bằng chứng rằng tỉ lệ dị tật bẩm sinh ở con của những bệnh nhân dùng simvastatin hoặc chất ức chế men khử HMG-CoA tương tự có khác biệt so với con của nhóm dân số nói chung, điều trị bằng simvastatin cho người mẹ có thể gây giảm nồng độ mevalonate là tiền chất của sinh tổng hợp cholesterol. Xơ vữa động mạch là một quá trình mãn tính, và ngừng điều trị các thuốc hạ lipid thông thường trong khi mang thai ít ảnh hưởng đến nguy cơ lâu dài liên quan đến tăng cholesterol máu nguyên phát. Vì những lý do này, không dùng simvastatin cho phụ nữ có thai, cố gắng có thai hoặc nghi ngờ có thai. Ngừng simvastatin trong khi có thai hoặc cho đến khi xác định là không có thai.

Phụ nữ cho con bú.

Chưa biết liệu simvastatin và các chất chuyển hoá của nó có được bài tiết vào sữa mẹ hay không. Vì nhiều sản phẩm thuốc được bài tiết trong sữa mẹ và do các phản ứng phụ nghiêm trọng, phụ nữ cho con bú không được dùng simvastatin.

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

Simvastatin ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, triệu chứng chóng mặt đã được báo cáo hiếm gặp sau khi thuốc được đưa ra thị trường. Vì vậy, cần cân nhắc khi lái xe và vận hành máy móc trong quá trình sử dụng thuốc.

10. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc

Tương tác dược lực học

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

Tăng nguy cơ tổn thương cơ khi dùng statin đồng thời với các thuốc: gemfibrozil, các thuốc hạ cholesterol máu nhóm fibrat khác, niacin liều cao (> 1g/ngày) và colchicin.

Có một sự tương tác dược động học với gemfibrozil dẫn đến tăng nồng độ simvastatin trong huyết tương. Khi simvastatin và fenofibrat được dùng đồng thời, không có bằng chứng cho thấy nguy cơ với bệnh cơ vượt quá tổng nguy cơ của từng dược chất.

Không có dữ liệu nghiên cứu đầy đủ cho các fibrat khác. Các trường hợp hiếm bệnh cơ, tiêu vân cơ đã được nhìn thấy khi kết hợp simvastatin với các liều niacin làm thay đổi lipid (≥ 1 g/ngày).

Tương tác dược động học

Các khuyến nghị về các thuốc có tương tác với simvastatin được liệt kê tóm tắt trong bảng sau.

Các tương tác thuốc liên quan đến tăng nguy cơ Bệnh cơ/ Tiêu vân cơ	
Thuốc tương tác	Khuyến nghị, chỉ định
Các chất ức chế mạnh CYP3A4: Itraconazol Ketoconazol Posaconazol Erythromycin Clarithromycin Telithromycin Các chất ức chế HIV protease (Ví dụ: nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodon Gemfibrozil Cyclosporin Danazol	Chống chỉ định với simvastatin
Các fibrat khác (trừ fenofibrat) Verapamil Diltiazem Dronedaron	Không dùng quá 10 mg simvastatin / ngày
Amiodaron Amlodipin Ranolazin	Không dùng quá 20 mg simvastatin / ngày
Fusidic acid	Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ. Tạm

	đình chỉ điều trị bằng simvastatin có thể được xem xét.
Nước bưởi	Tránh dùng khi đang sử dụng simvastatin

Ảnh hưởng của các sản phẩm thuốc khác lên simvastatin

Tương tác liên quan đến chất ức chế CYP3A4

Simvastatin là một chất nền của cytochrom P4503A4. Chất ức chế mạnh của cytochrom P4503A4 làm tăng nguy cơ bệnh cơ và tiêu cơ vân bằng cách tăng mức độ của hoạt động ức chế HMG-CoA reductase trong huyết tương khi trị liệu bằng simvastatin. Các chất ức chế này bao gồm itraconazol, ketoconazol, posaconazol, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, thuốc ức chế HIV-protease (VD: nelfinavir) và nefazodon. Dùng đồng thời với itraconazol dẫn đến một sự gia tăng hơn 10 lần tiếp xúc với acid simvastatin (chất chuyển hóa beta-hydroxyacid hoạt tính). Telithromycin làm tăng 11 lần tiếp xúc với acid simvastatin. Do đó, chống chỉ định kết hợp thuốc với itraconazol, ketoconazol, posaconazol, thuốc ức chế HIV-protease (VD: nelfinavir), erythromycin, clarithromycin, telithromycin và nefazodon. Nếu bắt buộc phải điều trị với itraconazol, ketoconazol, posaconazol, erythromycin, clarithromycin hoặc telithromycin, phải ngưng sử dụng simvastatin. Cần thận trọng khi kết hợp simvastatin với một số chất ức chế CYP3A4 khác ít mạnh hơn như: fluconazol, cyclosporin, verapamil và diltiazem.

Fluconazol

Đã có báo cáo về trường hợp hiếm của bệnh tiêu cơ vân khi sử dụng đồng thời simvastatin với fluconazol.

Cyclosporin

Nguy cơ của bệnh cơ / tiêu cơ vân tăng lên khi cyclosporin được sử dụng đồng thời với simvastatin. Do đó, chống chỉ định simvastatin cho những bệnh nhân đang dùng đồng thời cyclosporin.

Danazol

Nguy cơ bệnh cơ và tiêu cơ vân tăng lên khi dùng đồng thời danazol với liều cao simvastatin.

Gemfibrozil

Gemfibrozil làm tăng AUC của acid simvastatin 1,9 lần, có thể là do sự ức chế của quá trình glucuronid hóa.

Amiodaron

Nguy cơ bệnh cơ và tiêu cơ vân tăng lên khi dùng đồng thời amiodaron với liều cao simvastatin. Trong một thử nghiệm lâm sàng, bệnh cơ đã được báo cáo trong 6% bệnh nhân nhận simvastatin dùng liều 80 mg với amiodaron. Do đó, các liều simvastatin không vượt quá 20 mg hàng ngày ở những bệnh nhân đang dùng simvastatin đồng thời với amiodaron, trừ khi lợi ích lâm sàng có thể lớn hơn những nguy cơ bệnh cơ và tiêu cơ vân.

Thuốc chẹn kênh calci

- Verapamil

Nguy cơ bệnh cơ và tiêu cơ vân tăng lên khi dùng đồng thời verapamil với simvastatin liều 40 mg hoặc 80 mg. Trong một nghiên cứu dược động học, dùng đồng thời với verapamil dẫn đến một sự gia tăng 2,3 lần trong tiếp xúc của acid simvastatin. Do đó, các liều simvastatin không vượt quá 10 mg hàng ngày ở những bệnh nhân đang dùng thuốc đồng thời với verapamil, trừ khi lợi ích lâm sàng có thể lớn hơn những nguy cơ bệnh cơ và tiêu cơ vân.

- Diltiazem

Nguy cơ bệnh cơ và tiêu cơ vân tăng lên khi dùng đồng thời diltiazem với simvastatin liều 80 mg. Nguy cơ của bệnh cơ ở bệnh nhân dùng simvastatin liều 40 mg không tăng khi sử dụng đồng thời với diltiazem. Trong một nghiên cứu dược động học, dùng đồng thời với diltiazem gây ra một sự gia tăng 2,7 lần trong tiếp xúc của acid simvastatin. Do đó, các liều simvastatin không vượt quá 10 mg hàng ngày ở những bệnh nhân đang dùng thuốc đồng thời với diltiazem, trừ khi lợi ích lâm sàng có thể lớn hơn những nguy cơ bệnh cơ và tiêu cơ vân.

- Amlodipin

Những bệnh nhân đang điều trị đồng thời amlodipin với simvastatin liều 80 mg bị tăng nguy cơ bệnh cơ. Nguy cơ của bệnh cơ ở bệnh nhân dùng simvastatin liều 40 mg không tăng khi sử dụng đồng thời với amlodipin. Trong một nghiên cứu dược động học, dùng đồng thời với amlodipin gây ra một sự gia tăng 1,6 lần trong tiếp xúc của acid simvastatin. Do đó, các liều simvastatin không vượt quá 20 mg hàng ngày ở những bệnh nhân đang dùng thuốc đồng thời với amlodipin, trừ khi lợi ích lâm sàng có thể lớn hơn những nguy cơ bệnh cơ và tiêu cơ vân.

Niacin (nicotinic acid)

Trường hợp hiếm của bệnh cơ/ tiêu cơ vân đã nhìn thấy khi kết hợp với simvastatin với chất điều chỉnh lipid (≥ 1 g / ngày) niacin (acid nicotinic). Trong một nghiên cứu dược động học, kết hợp liều giải phóng kéo dài 2 g acid nicotinic với simvastatin 20 mg dẫn tới tăng nhẹ AUC của simvastatin/simvastatin acid và nồng độ simvastatin cao nhất trong huyết tương C_{max} .

Acid fusidic

Nguy cơ của bệnh cơ có thể tăng lên khi dùng đồng thời acid fusidic với statin, bao gồm simvastatin. Trường hợp cá biệt bệnh cơ tiêu vân đã được báo cáo với simvastatin. Tạm đình chỉ điều trị bằng simvastatin. Nếu việc trị liệu đồng thời acid fusidic và simvastatin được cho là cần thiết thì bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ.

Nước bưởi

Nước bưởi ức chế cytochrom P4503A4. Dùng trên 1 lít nước bưởi mỗi ngày với simvastatin làm tăng 7 lần tiếp xúc với acid simvastatin. Uống 240 ml nước bưởi vào buổi sáng và dùng simvastatin vào buổi tối cũng làm tăng tiếp xúc lên 1,9 lần. Do đó, không dùng nước bưởi khi đang điều trị bằng simvastatin.

Colchicin

Đã có báo cáo về bệnh cơ và bệnh tiêu cơ vân ở bệnh nhân suy thận khi dùng đồng thời colchicin và simvastatin. Những bệnh nhân này cần theo dõi lâm sàng chặt chẽ khi sử dụng thuốc đồng thời với colchicin.

Rifampicin

Bởi vì rifampicin là cảm ứng CYP3A4 mạnh, simvastatin có thể bị mất tác dụng trên bệnh nhân điều trị bằng rifampicin dài hạn (ví dụ điều trị bệnh lao). Trong một nghiên cứu dược động học ở người tình nguyện bình thường, AUC của acid simvastatin giảm 93% khi dùng đồng thời với rifampicin.

Ảnh hưởng của simvastatin lên các sản phẩm thuốc khác

Simvastatin không có tác dụng ức chế cytochrom P450 3A4. Do đó, simvastatin được cho là không ảnh hưởng đến nồng độ trong huyết tương của các chất chuyển hóa bởi cytochrom P450 3A4.

Thuốc chống đông đường uống

Simvastatin làm tăng nhẹ tác dụng của các thuốc chống đông máu nhóm coumarin, cần đo thời gian prothrombin trước khi bắt đầu dùng simvastatin và thường xuyên kiểm tra trong giai đoạn đầu điều trị để đảm bảo không có thay đổi đáng kể về thời gian prothrombin.

Tương kỵ của thuốc

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

11. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Các tác dụng không mong muốn được liệt kê dưới đây theo các hệ cơ quan và tần suất. Tần suất được xác định như sau: rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ và $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1000$ và $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10000$ và $< 1/1000$) và rất hiếm gặp ($< 1/10000$), chưa xác định (không thể dự đoán từ số liệu có sẵn)

Rối loạn máu và hệ bạch huyết

- Hiếm gặp: thiếu máu

Rối loạn tâm thần:

- Rất hiếm gặp: mất ngủ
- Chưa xác định: Trầm cảm

Rối loạn hệ thần kinh:

- Hiếm gặp: nhức đầu, dị cảm, chóng mặt, đau thần kinh ngoại vi,
- Rất hiếm gặp: trí nhớ suy giảm

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất

- Chưa xác định: bệnh phổi kẽ

Rối loạn tiêu hóa:

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

Rối loạn gan mật:

- Hiếm gặp: viêm gan / vàng da

- Rất hiếm gặp: gây tử vong và suy gan không gây tử vong

Rối loạn da và mô dưới da:

- Hiếm gặp: phát ban, ngứa, rụng tóc

Cơ xương khớp và mô liên kết rối loạn:

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

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

Rối loạn hệ sinh sản:

- Chưa xác định: rối loạn chức năng cương dương.

Rối loạn chung và tại vị trí dùng thuốc:

- Hiếm gặp: suy nhược.

Tăng HbA1c và nồng độ đường huyết lúc đói đã được báo cáo với statin, bao gồm cả simvastatin.

Đã có báo cáo hậu tiếp thị hiếm về suy giảm nhận thức (mất trí nhớ, lú lẫn, hay quên, suy giảm trí nhớ,...) liên quan đến việc sử dụng statin, bao gồm simvastatin. Các triệu chứng nói chung không nghiêm trọng và có thể hồi phục khi ngưng dùng statin.

12. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Quá liều

Một vài trường hợp dùng quá liều simvastatin đã được báo cáo. Không có triệu chứng đặc hiệu nào của việc dùng quá liều và tất cả các bệnh nhân đều hồi phục mà không có di chứng. Liều tối đa đã dùng là 450 mg.

Cách xử trí khi dùng thuốc quá liều

Khi dùng quá liều, cần áp dụng các trị liệu hỗ trợ thông thường. Do simvastatin gắn protein huyết tương cao nên thẩm tách máu không giúp thải trừ đáng kể statin.

Tích cực theo dõi để có biện pháp xử trí kịp thời.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

- Nhóm dược lý: Simvastatin - thuốc trị rối loạn lipid máu.
- Mã ATC: C10AA01.
- Cơ chế tác dụng:

Sau khi uống, simvastatin ở dạng lacton không có hoạt tính được thủy phân ở gan thành dạng acid beta-hydroxy có hoạt tính tương ứng là dạng có hiệu lực ức chế HMG-CoA reductase (3 hydroxy - 3 methylglutaryl - CoA - reductase). Enzym này xúc tác sự chuyển hóa của HMG - CoA thành mevalonat, giai đoạn đầu và giới hạn tốc độ trong quá trình sinh tổng hợp cholesterol.

Simvastatin cho thấy làm giảm nồng độ LDL - Cholesterol ở cả mức bình thường và cao. LDL được tạo thành từ protein tỷ trọng rất thấp (VLDL) và được giáng hóa chủ yếu bởi thụ thể LDL ái lực cao. Cơ chế của tác dụng làm giảm LDL của simvastatin có thể có liên quan đến cả khả năng làm giảm nồng độ VLDL - cholesterol (VLDL - C) và sự cảm ứng thụ thể LDL, dẫn đến giảm sản xuất và tăng chuyển hóa LDL - Cholesterol. Apolipoprotein B cũng giảm đáng kể trong quá trình điều trị với simvastatin. Hơn nữa, simvastatin làm tăng vừa phải HDL - Cholesterol và giảm TG huyết tương. Kết quả là tỷ lệ cholesterol toàn phần/HDL - Cholesterol và LDL - Cholesterol/HDL-cholesterol giảm.

14. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Simvastatin ở dạng lacton không có hoạt tính dễ được thủy phân *in vivo* thành dạng acid beta - hydroxy có hoạt tính tương ứng, một chất ức chế HMG - CoA - reductase có hiệu lực. Sự thủy phân xảy ra chủ yếu ở gan; tốc độ thủy phân ở huyết tương người rất chậm.

Các đặc tính dược động học đã được đánh giá ở những người trưởng thành. Hiện chưa có các dữ liệu dược động học ở trẻ em và thanh thiếu niên.

Hấp thu

Ở người, simvastatin được hấp thu mạnh và trải qua sự đào thải lần đầu qua gan mạnh. Sự đào thải ở gan phụ thuộc vào lưu lượng máu qua gan. Gan là cơ quan chủ yếu chịu tác động của dạng có hoạt tính. Dạng acid beta - hydroxy có mặt trong hệ tuần hoàn sau khi uống một liều Simvastatin thấp hơn 5% liều dùng. Nồng độ huyết tương tối đa của các chất ức chế có hoạt tính đạt được sau khoảng 1 - 2 giờ sau khi uống simvastatin.

Việc uống thuốc cùng với thức ăn không ảnh hưởng đến sự hấp thu.

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

Phân phối

Tỷ lệ gắn với protein huyết tương của simvastatin và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó là > 95%.

Chuyển hoá

Simvastatin được chuyển hoá ở gan bởi CYP3A4. Các chất chuyển hóa chủ yếu của simvastatin có mặt trong huyết tương người là acid beta - hydroxy và 4 chất chuyển hóa có hoạt tính khác.

Thải trừ

Sau khi uống một liều simvastatin đánh dấu phóng xạ ở người, 13% dạng đánh dấu phóng xạ được đào thải qua nước tiểu và 60% được đào thải qua phân trong vòng 96 giờ. Simvastatin bài tiết chủ yếu theo phân qua mật ở dạng các chất chuyển hóa. Thời gian bán thải của chất chuyển hóa có hoạt tính acid beta - hydroxyl là 1,9 giờ.

Simvastatin được hấp thu tích cực vào trong các tế bào gan nhờ chất vận chuyển OATP1B1.

Simvastatin là một chất nền của chất vận chuyển ra BCRP.

15. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 10 vỉ x 10 viên nén bao phim.

16. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản không quá 30°C. Tránh ẩm.

17. HẠN DÙNG CỦA THUỐC

36 tháng kể từ ngày sản xuất. Không dùng thuốc quá hạn sử dụng.

18. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC: TCCS.

19. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Cơ sở sản xuất: Aurobindo Pharma Limited

Địa chỉ: Unit III, Sy. No. 313 & 314, Bachupally, Bachupally Mandál, Medchal - Malkajgiri District, Telangana State, India (Ấn Độ).