



MẪU NHÃN ĐĂNG KÝ

220/153

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

Stazemid 10/10
(chai 100 viên)

Mẫu hộp

Rx Thuốc bán theo đơn

Stazemid 10/10

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 23/3/2016

Rx Thuốc bán theo đơn

Stazemid 10/10

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

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

BẢO QUẢN : Nơi khô, nhiệt độ
không quá 30°C. Tránh ánh sáng.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Để xa tầm tay của trẻ em

TIÊU CHUẨN : TCCS

SDK - Reg No.

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

Rx Prescription
only medicine

Stazemid 10/10

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

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

STORAGE : Keep in a dry place,
do not store above 30°C.
Protect from light.

Read carefully the leaflet before use
Keep out of reach of children

SPECIFICATION : Manufacturer's

Manufactured by:
SAVI PHARMACEUTICAL J.S.Co.
(*SaViPharm* J.S.C)
Lot No. Z.01-02-03a, Tân Thuận IZ/EPZ,
Dist. 7, Ho Chi Minh City

Rx Prescription
only medicine

Stazemid 10/10

Simvastatin 10 mg
Ezetimibe 10 mg

Bottle of 100
film-coated
caplets

Mẫu hộp nhãn chai

Rx Thuốc bán theo đơn

Stazemid 10/10

Simvastatin 10 mg
Ezetimibe 10 mg

Chai 100
viên nén dài bao phim

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

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

BẢO QUẢN : Nơi khô,
nhiệt độ không quá 30°C.
Tránh ánh sáng.

Để xa tầm tay của trẻ em - Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

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

Tiêu chuẩn : TCCS

SDK :

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

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

TP. Hồ Chí Minh, ngày 27 tháng 12 năm 2013
KT. Tổng Giám Đốc
Phó Tổng Giám Đốc (KH-CN)



ĐS. NGUYỄN HỮU MINH



MẪU NHÃN ĐĂNG KÝ

Stazemid 10/10

(hộp 3 vỉ)

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

Mẫu hộp

Sản xuất tại
 CTY CP DƯỢC PHẨM SA VI / Savipharma J.S.C
 Lô Z.01-02-03a KCN/KCX Tân Thuận, Q.7, TP.HCM

Stazemid 10/10

Rx Thuốc bán theo đơn

Stazemid 10/10

Simvastatin 10 mg
Ezetimibe 10 mg

Hộp 3 vỉ x 10 viên nén dài bao phim

TRÁCH MIỆM THỌN YẾN

Stazemid 10/10

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

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

BẢO QUẢN : Nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C. Tránh ánh sáng.

TIÊU CHUẨN : TCCS

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG
ĐỂ XA TẮM TAY CỦA TRẺ EM

Stazemid 10/10

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

Stazemid 10/10

Rx Prescription only medicine

Stazemid 10/10

Simvastatin 10 mg
Ezetimibe 10 mg

Box of 3 blisters x 10 film-coated caplets

SOCIAL RESPONSIBILITIES

Manufactured by
 SA VI PHARMACEUTICAL J.S.Co. / Savipharma J.S.C
 Lot No. Z.01-02-03a, Tân Thuận District,
 Dist. 7, Ho Chi Minh City

Stazemid 10/10

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

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

STORAGE : Keep in a dry place, do not store above 30°C. Protect from light.

SPECIFICATION : Manufacturer's
READ CAREFULLY THE LEAFLET BEFORE USE
KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN

Stazemid 10/10

Mẫu vỉ

Sản xuất tại
 CTY CP DƯỢC PHẨM SA VI / Savipharma J.S.C
 Lô Z.01-02-03a KCN/KCX Tân Thuận, Q.7, TP.HCM

Stazemid 10/10

Rx

Stazemid 10/10

Simvastatin 10 mg
Ezetimibe 10 mg

Box of 3 blisters x 10 film-coated caplets

SOCIAL RESPONSIBILITIES

Stazemid 10/10

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

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

STORAGE : Keep in a dry place, do not store above 30°C. Protect from light.

SPECIFICATION : Manufacturer's
READ CAREFULLY THE LEAFLET BEFORE USE
KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN

Stazemid 10/10

TP. Hồ Chí Minh, ngày 27 tháng 12 năm 2013
KT. Tổng Giám Đốc
Phó Tổng Giám Đốc (KH-CN)



DS. NGUYỄN HỮU MINH

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx

Thuốc bán theo đơn

Viên nén bao phim Stazemid 10/10

THÀNH PHẦN

- Simvastatin..... 10,0 mg
- Ezetimib 10,0 mg
- Tá dược vừa đủ 1 viên
(Lactose monohydrat, pregelatinized starch, butyl hydroxyanisole, acid citric monohydrate, acid ascorbic, polysorbate 80, microcrystalline cellulose 102, magnesi stearat, colloidal silicon dioxide, hypromellose 606, polyethylene glycol 6000, titan dioxide, talc, tartrazine lake)

DẠNG BẢO CHẾ: Viên nén bao phim

ĐƯỢC LỰC HỌC

Cơ chế tác dụng

Viên kết hợp ezetimib + simvastatin

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

Ezetimib

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

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

Simvastatin

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

Được lực học

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

ĐƯỢC ĐỘNG HỌC

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

Hấp thu

Ezetimib

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

Simvastatin

Các β -hydroxyacid trong hệ tuần hoàn lớn sau một liều uống simvastatin đã được tìm thấy dưới 5% liều dùng, phù hợp với sự chuyển hoá lần đầu mạnh ở gan.

Ảnh hưởng của thực phẩm trên hấp thu đường uống

Ezetimib

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

Simvastatin

Liên quan đến tình trạng uống thuốc khi đói, hồ sơ về nồng độ trong huyết tương ở cả dạng có hoạt tính và toàn phần của thuốc ức chế men khử HMG-CoA không bị ảnh hưởng khi simvastatin được uống ngay khi ăn ít chất béo

Phân bố

Ezetimib

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

Simvastatin

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



Chuyển hóa và bài tiết

Ezetimib

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

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

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

Simvastatin

Simvastatin là một lactone nên dễ bị thủy phân trong cơ thể để cho β -hydroxy acid, một chất ức chế mạnh tương ứng của men khử HMG-CoA. Sự ức chế men khử HMG-CoA là cơ sở cho một xét nghiệm trong nghiên cứu được động học các chất chuyển hóa β -hydroxy acid (ức chế có hoạt tính) và tiếp sau thủy phân cơ bản, hoạt tính ức chế của chất chuyển hoá phối cộng và gia tăng ức chế tiềm ẩn (tổng số chất ức chế) trong huyết tương sau khi uống simvastatin. Các chất chuyển hóa có hoạt tính chủ yếu của simvastatin hiện diện trong huyết tương người là β -hydroxyacid của simvastatin và của các dẫn chất 6'-hydroxy, 6'-hydroxymethyl và 6'-exomethylen.

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

Được động học ở nhóm bệnh nhân đặc biệt

Bệnh nhân lão khoa

Ezetimib

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

Simvastatin

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

Bệnh nhân nhi khoa

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

Giới tính

Ezetimib

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

Chủng tộc

Ezetimib

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

Suy gan

Ezetimib

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

Suy thận

Ezetimib

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

Simvastatin

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

CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ

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

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

Điều trị tăng mỡ máu nguyên phát

Stazemid 10/10 được chỉ định để giảm cholesterol toàn phần, cholesterol lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL-C), apolipoprotein B (Apo B), triglycerid (TG) và cholesterol phi lipoprotein tỷ trọng cao (không HDL-C) và làm tăng

cholesterol lipoprotein tỷ trọng cao (HDL-C) ở bệnh nhân tăng lipid máu nguyên phát hoặc hỗn hợp (dị hợp tử có tính chất gia đình hoặc không).

Hạn chế sử dụng

Chưa thấy có gia tăng lợi ích của viên kết hợp ezetimib + simvastatin trên tỷ lệ mắc bệnh tim mạch và tử vong và từ đó thiết lập an toàn và hiệu quả cho simvastatin. Viên kết hợp ezetimib + simvastatin chưa được nghiên cứu trên chứng loạn tăng lipid huyết theo phân loại Fredrickson Loại I, III, IV và V.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Thuốc này chỉ dùng theo sự kê đơn của bác sĩ

Cách dùng

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

Liều lượng

- Khuyến cáo liều định chuẩn

Phạm vi liều lượng viên kết hợp ezetimib + simvastatin từ 10/10mg/ngày đến 10/80 mg/ngày. Liều khởi đầu thông thường được đề nghị là 10/10 mg/ngày hoặc 10/20 mg/ngày. Viên kết hợp ezetimib + simvastatin nên được dùng mỗi ngày một lần vào buổi tối, có hoặc không có thức ăn.

Khởi đầu điều trị với liều kết hợp ezetimib + simvastatin 10/10mg/ngày có thể được xem xét cho bệnh nhân cần giảm ít/nhẹ LDL-C. Bệnh nhân cần giảm LDL-C nhiều hơn (> 55%) có thể được khởi đầu với liều kết hợp ezetimib + simvastatin 10/40 mg/ ngày. Sau khi bắt đầu hoặc chuẩn liều viên kết hợp ezetimib + simvastatin, nồng độ lipid có thể được xem xét sau hơn 2 tuần và điều chỉnh liều lượng, nếu cần thiết.

- Bệnh nhân suy gan

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

- Bệnh nhân suy thận

Không cần thiết phải điều chỉnh liều lượng ở bệnh nhân suy thận nhẹ hoặc trung bình.

Tuy nhiên, đối với bệnh nhân suy thận nặng, viên kết hợp ezetimib + simvastatin không nên sử dụng trừ khi bệnh nhân đã dung nạp điều trị với simvastatin ở liều 5 mg hoặc cao hơn. Cần thận trọng khi dùng viên kết hợp ezetimib + simvastatin cho những bệnh nhân này và khi dùng cần được theo dõi lâm sàng chặt chẽ.

- Bệnh nhân lão khoa

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

- Dùng chung với thuốc khác

Thuốc hấp thụ acid mật

Nên sử dụng viên kết hợp ezetimib + simvastatin hoặc ≥ 2 giờ trước hoặc ≥ 4 giờ sau khi dùng thuốc hấp thụ acid mật.

Cyclosporin hoặc Danazol

Cần thận trọng khi bắt đầu sử dụng viên kết hợp ezetimib + simvastatin trong các phác đồ có cyclosporin. Ở bệnh nhân

dùng cyclosporin hoặc danazol. Viên kết hợp ezetimib + simvastatin không nên dùng trừ phi bệnh nhân đã dung nạp điều trị với simvastatin ở liều 5mg hoặc cao hơn. Liều viên kết hợp ezetimib + simvastatin không được vượt quá 10/10 mg/ngày.

Verapamil, Diltiazem, Dronedaron

Ở bệnh nhân dùng Verapamil, Diltiazem, Dronedaron đồng thời với viên kết hợp ezetimib + simvastatin, liều viên kết hợp không được vượt quá 10/10 mg/ngày.

Chống chỉ định phối hợp các thuốc này với hàm lượng simvastatin ≥ 20 mg/ngày.

Amiodaron, Amlodipin, Ranolazin

Ở bệnh nhân dùng Amiodaron, Amlodipin, Ranolazin đồng thời với viên kết hợp ezetimib + simvastatin, liều kết hợp ezetimib + simvastatin không được vượt quá 10/20 mg/ngày.

Điều trị đồng thời với thuốc hạ lipid máu khác

Sự an toàn và hiệu quả của viên kết hợp ezetimib + simvastatin khi dùng chung với các fibrates chưa được thiết lập. Vì vậy, nên tránh sự kết hợp viên kết hợp ezetimib + simvastatin với fibrates.

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

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn cảm với bất kỳ thành phần của thuốc này.
- Bệnh gan tiến triển hoặc tăng men gan cao dai dẳng không giải thích được.
- Chống chỉ định cho phụ nữ đang mang thai hoặc có thể có thai.
- Chống chỉ định trường hợp cho con bú.
- Chống chỉ định dùng phối hợp với các thuốc ức chế CYP 3A4 mạnh hay thức ăn làm tăng nguy cơ bệnh cơ/tiêu cơ vân (xem Tương tác thuốc)

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG

- Tương tự như thuốc nhóm statin, trước khi bắt đầu điều trị với viên kết hợp ezetimib + simvastatin, cần phải loại trừ các nguyên nhân gây tăng cholesterol máu (thí dụ đái tháo đường kém kiểm soát, thiếu năng giáp, hội chứng thận hư, rối loạn protein máu, bệnh gan tắc mật, do dùng một số thuốc khác, nghiện rượu) và cần định lượng cholesterol toàn phần, cholesterol LDL, cholesterol HDL và triglycerid. Phải tiến hành định lượng lipid định kỳ, với khoảng cách không dưới 4 tuần, và điều chỉnh liều lượng theo đáp ứng của người bệnh với thuốc. Mục tiêu điều trị là giảm cholesterol LDL vì vậy phải sử dụng nồng độ cholesterol LDL để bắt đầu điều trị và đánh giá đáp ứng điều trị. Chỉ khi không xét nghiệm được cholesterol LDL, mới sử dụng cholesterol toàn phần để theo dõi điều trị.
- Trong các thử nghiệm lâm sàng, một số ít người bệnh trưởng thành uống statin thấy tăng rõ rệt transaminase huyết thanh (> 3 lần giới hạn bình thường). Khi ngừng thuốc ở những người bệnh này, nồng độ transaminase thường hạ từ từ trở về mức trước điều trị. Một vài người trong số người bệnh này trước khi điều trị với statin đã có những kết quả xét nghiệm chức năng gan bất thường và/hoặc uống nhiều rượu. Vì vậy bệnh nhân cần tiến hành

các xét nghiệm enzym gan trước khi bắt đầu điều trị bằng statin (kể cả chế phẩm phối hợp có chứa statin như viên kết hợp ezetimib + simvastatin) và trong trường hợp chỉ định lâm sàng yêu cầu xét nghiệm sau đó. Cần sử dụng thuốc thận trọng ở người bệnh uống nhiều rượu và/hoặc có tiền sử bệnh gan.

- Liệu pháp statin (có trong viên kết hợp ezetimib + simvastatin) phải tạm ngừng hoặc thời hạn ở bất cứ người bệnh nào có biểu hiện bị bệnh cơ cấp và nặng hoặc có yếu tố nguy cơ dễ bị suy thận cấp do tiêu cơ vân, thí dụ như nhiễm khuẩn cấp nặng, hạ huyết áp, phẫu thuật và chấn thương lớn, bất thường về chuyển hóa, nội tiết, điện giải hoặc cơ giật không kiểm soát được. Chỉ dùng chế phẩm có chứa statin cho phụ nữ ở độ tuổi sinh đẻ khi họ chắc chắn không mang thai và chỉ trong trường hợp tăng cholesterol máu rất cao mà không đáp ứng với các thuốc khác.

- Dùng đồng thời statin (kể cả chế phẩm phối hợp chứa statin) với các thuốc sau: *gemfibrozil*, các thuốc hạ cholesterol máu nhóm *fibrat* khác, *niacin* liều cao (> 1g/ngày), *colchicin* làm tăng nguy cơ tổn thương cơ.

- Sử dụng các thuốc hạ lipid máu nhóm statin (kể cả chế phẩm phối hợp chứa statin) với các thuốc điều trị HIV và viêm gan siêu vi C (HCV) vì có thể làm tăng nguy cơ gây tổn thương cơ, nghiêm trọng nhất là tiêu cơ vân, thận hư dẫn đến suy thận và có thể gây tử vong.

- Simvastatin sử dụng cùng với một chất ức chế men CYP 3A4 có thể làm tăng nguy cơ bệnh cơ/tiêu cơ vân. Không được dùng simvastatin phối hợp với các thuốc ức chế CYP 3A4 mạnh. (xem Tương tác thuốc).

- Tránh dùng lượng lớn nước bưởi ép (Grapefruit juice) (> 1 lít/ngày) khi sử dụng chế phẩm có chứa simvastatin (xem Tương tác thuốc).

- Cần hạn chế liều dùng của simvastatin khi sử dụng phối hợp với một số thuốc như verapamil, diltiazem, dronedaron; amiodaron, amlodipin, ranolazin (xem Liều dùng, Tương tác thuốc).

- Cần nhắc theo dõi creatin kinase (CK) trong trường hợp:

+ Trước khi điều trị: Xét nghiệm CK nên được tiến hành trong các trường hợp: suy giảm chức năng thận, nhợt nhạt, tiền sử bản thân hoặc tiền sử gia đình mắc bệnh cơ di truyền, tiền sử bị bệnh cơ do sử dụng statin hoặc fibrat trước đó, tiền sử bệnh gan và/hoặc uống nhiều rượu, bệnh nhân cao tuổi (> 70 tuổi) có những yếu tố nguy cơ bị tiêu cơ vân, khả năng xảy ra tương tác thuốc và một số đối tượng bệnh nhân đặc biệt. Trong những trường hợp này nên cân nhắc lợi ích/nguy cơ và theo dõi bệnh nhân trên lâm sàng khi điều trị bằng statin. Nếu kết quả xét nghiệm CK > 5 lần giới hạn trên của mức bình thường, không nên bắt đầu điều trị bằng statin (có trong viên kết hợp ezetimib + simvastatin).

+ Trong quá trình điều trị: Bệnh nhân cần thông báo khi có các biểu hiện về cơ như đau cơ, cứng cơ, yếu cơ... Khi có các biểu hiện này, bệnh nhân cần làm xét nghiệm CK để có các biện pháp can thiệp phù hợp.

- Các trường hợp sử dụng ezetimib, với các bệnh nhân bị bệnh cơ và tiêu cơ vân đã được báo cáo, hầu hết các bệnh nhân này đang dùng statin trước khi bắt đầu với ezetimib. Tuy nhiên, tiêu cơ vân cũng đã được báo cáo rất hiếm gặp với ezetimib đơn trị liệu và rất hiếm gặp khi bổ sung ezetimib cho các thuốc được biết đến có liên quan tới tăng nguy cơ tiêu cơ vân, chẳng hạn như fibrat.

TƯƠNG TÁC THUỐC

- Tăng nguy cơ tổn thương cơ khi sử dụng statin (có trong viên kết hợp ezetimib + simvastatin) đồng thời với các thuốc sau: *gemfibrozil*, các thuốc hạ cholesterol máu nhóm *fibrat* khác, *niacin* liều cao (> 1 g/ngày), *colchicin*.

- Viên kết hợp ezetimib + simvastatin được sử dụng cùng với một chất ức chế men CYP 3A4 có thể làm tăng nguy cơ bệnh cơ và tiêu cơ vân, đặc biệt với các liều viên kết hợp chứa simvastatin liều cao hơn. Chống chỉ định dùng simvastatin phối hợp với các thuốc ức chế CYP 3A4 mạnh như: itraconazol, ketoconazol, erythromycin, clarithromycin, telithromycin; thuốc ức chế protease của HIV; boceprevir, telaprevir, nefazodon, posaconazol, *gemfibrozil*, cyclosporin, danazol. Sử dụng đồng thời thuốc thuộc nhóm statin và thuốc điều trị viêm gan siêu vi C (HCV) cũng có thể tăng nguy cơ gây tổn thương cơ, nghiêm trọng nhất là tiêu cơ vân, thận hư dẫn đến suy thận và có thể gây tử vong.

- Tránh dùng chung simvastatin (kể cả viên kết hợp ezetimib + simvastatin) với lượng lớn nước bưởi ép (grapefruit juice) (> 1 lít/ngày) vì có thể làm tăng đáng kể nồng độ trong huyết tương các chất ức chế men khử HMG-CoA, từ đó có thể làm tăng nguy cơ bệnh cơ/tiêu cơ vân.

- Simvastatin (kể cả viên kết hợp ezetimib + simvastatin) khi sử dụng phối hợp với: verapamil, diltiazem, dronedaron làm tăng nguy cơ bệnh cơ/tiêu cơ vân; không sử dụng quá 10 mg simvastatin khi sử dụng đồng thời với các thuốc này (chống chỉ định phối hợp các thuốc này với chế phẩm có hàm lượng simvastatin \geq 20 mg/ngày)

- Không dùng quá 20 mg simvastatin/ngày khi sử dụng phối hợp với: amiodaron, amlodipin, ranolazin do tăng nguy cơ bệnh cơ/tiêu cơ vân. Do đó, cần chú ý liều của simvastatin có trong phối hợp ezetimib + simvastatin.

- Các nhựa gắn acid mật, dùng đồng thời có thể làm giảm khả dụng sinh học của cả statin và ezetimib, vì vậy cần sử dụng thuốc cách xa các nhựa gắn acid mật.

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

- Warfarin và coumarin: Statin (có trong viên kết hợp ezetimib + simvastatin) có thể làm tăng tác dụng của *warfarin*, *coumarin*. Phải xác định thời gian prothrombin trước khi bắt đầu dùng statin và theo dõi thường xuyên trong giai đoạn đầu điều trị để bảo đảm không có thay đổi nhiều về thời gian prothrombin.

Điều trị simvastatin không liên quan tới những thay đổi trong thời gian prothrombin ở những bệnh nhân không dùng thuốc chống đông máu. Dùng đồng thời với ezetimib (liều 10mg mỗi ngày một lần) không thấy có ảnh hưởng đáng kể đến sinh khả dụng của warfarin và thời gian prothrombin trong một nghiên cứu trên 12 đối tượng nam trưởng thành khỏe mạnh.

TRƯỜNG HỢP CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Trường hợp có thai

Chống chỉ định cho người mang thai.

Cholesterol và triglyceride tăng khi mang thai bình thường;

cholesterol hoặc các dẫn xuất cholesterol rất cần thiết cho sự phát triển của thai nhi. Vì các chất ức chế HMG-CoA reductase (statin), chẳng hạn như simvastatin, gây ra sự giảm tổng hợp cholesterol và có thể cả sự tổng hợp các hoạt chất sinh học khác có nguồn gốc từ cholesterol, nên viên kết hợp ezetimib + simvastatin có thể gây hại thai nhi khi sử dụng cho phụ nữ mang thai.

Xơ vữa động mạch là một quá trình mãn tính nên ngưng thuốc hạ lipid máu trong khi mang thai có thể ít có tác động tới kết quả điều trị lâu dài của tăng cholesterol máu nguyên phát.

Chưa có nghiên cứu đầy đủ và có kiểm soát khi sử dụng viên kết hợp ezetimib + simvastatin trong kỳ mang thai, tuy nhiên đã có báo cáo hiếm gặp về dị tật bẩm sinh được quan sát thấy sau khi phơi nhiễm statin trong tử cung. Trong các nghiên cứu về sinh sản ở chuột cống và thỏ, simvastatin không cho bằng chứng gây quái thai. Viên kết hợp ezetimib + simvastatin có thể nên dùng cho phụ nữ ở độ tuổi sinh đẻ chỉ khi những bệnh nhân này dường như rất khó thụ thai. Nếu bệnh nhân có thai trong khi dùng thuốc này, nên ngưng viên kết hợp ezetimib + simvastatin ngay lập tức và bệnh nhân cần được thông báo về những mối nguy hiểm tiềm ẩn cho thai nhi.

Trường hợp cho con bú

Chống chỉ định cho người đang cho con bú.

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

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

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

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

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN (ADR)

Các phản ứng phụ nghiêm trọng gồm:

- bệnh cơ và tiêu cơ vân và (xem Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng)
- men gan bất thường (xem Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng)

Viên kết hợp ezetimib + simvastatin

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

Trong cơ sở dữ liệu thử nghiệm lâm sàng có đối chứng giả dược của viên kết hợp ezetimib + simvastatin trên 1.420 bệnh nhân (độ tuổi 20-83 năm, 52 % là phụ nữ, 87% là người da trắng, 3% người da đen, 5 % người gốc Tây Ban Nha, 3% người châu Á) với thời gian điều trị trung bình 27 tuần, đã có khoảng 5% bệnh nhân nhận viên kết hợp

ezetimib + simvastatin và 2,2% bệnh nhân nhận giả dược phải ngưng thuốc, do các phản ứng bất lợi.

Các phản ứng phụ thường gặp nhất trong nhóm được điều trị viên kết hợp ezetimib + simvastatin dẫn đến ngưng điều trị và xảy ra với tỷ lệ lớn hơn so với giả dược là:

- Tăng ALT (0,9%)
- Đau cơ (0,6%)
- Tăng AST (0,4%)
- Đau lưng (0,4%)

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

Viên kết hợp ezetimib + simvastatin đã được thẩm định về an toàn ở hơn 10,189 bệnh nhân trong các thử nghiệm lâm sàng.

Ezetimib

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

Simvastatin

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

Rối loạn tim mạch: Rung nhĩ;

Tai và tiền đình: Chóng mặt;

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

Da và rối loạn mô dưới da: Chàm, phát ban;

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

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

Tác dụng toàn thân - rối loạn chung: Suy nhược, phù nề/sung;

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

- Các bất thường trong xét nghiệm

Đã ghi nhận có sự gia tăng liên tục đáng kể của men gan transaminase huyết thanh.

Đã có báo cáo mức tăng của men phosphatase kiềm và γ -glutamyl transpeptidase.

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

Hướng dẫn cách xử trí ADR

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

QUÁ LIỀU

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

Ezetimib

Trong các nghiên cứu lâm sàng, sử dụng ezetimib với liều 50 mg/ngày cho 15 người khỏe mạnh trong thời gian 14 ngày hoặc liều 40 mg/ngày cho 18 bệnh nhân tăng lipid

máu nguyên phát trong 56 ngày đều cho thấy có dung nạp tốt.

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

Simvastatin

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

Một vài trường hợp quá liều với simvastatin đã được báo cáo, liều tối đa thực hiện là 3,6 g.

Tất cả bệnh nhân hồi phục không có di chứng. Hiện nay khả năng thẩm tách của simvastatin và các chất chuyển hóa ở người không được biết đến.

ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vi – Vi 10 viên.

Hộp 1 chai – Chai 100 viên

BẢO QUẢN

Nơi khô, nhiệt độ không quá 30 °C. Tránh ánh sáng

TIÊU CHUẨN ÁP DỤNG

Tiêu chuẩn cơ sở.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.



TRÁCH NHIỆM TRON VLN

Đề xu tâm tay của trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến Bác sĩ.

Sản xuất tại:

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

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

Điện thoại : (84.8) 37700142-143-144

Fax : (84.8) 37700145

Tp. HCM, ngày 5 tháng 10 năm 2016

KT. TỔNG GIÁM ĐỐC

PHÓ TỔNG GIÁM ĐỐC (KH - CN)



ĐS. NGUYỄN HỮU MINH



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Lô Minh Hùng