https://trungtamthuoc.com/

VĂN PHÒNG ĐẠI DIỆN TẠI THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

BESTATIN

Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

THÀNH PHẦN

Bestatin 10:

Thành phần hoạt chất: Mỗi viên nén chứa simvastatin 10 mg.

Thành phần tá dược: Lactose khan, cellulose vi tinh thể, natri starch glycolat, hydroxypropyl cellulose, natri lauryl sulfat, magnesi stearat, colloidal silicon dioxyd, butylated hydroxytoluen, titan dioxyd, talc, hypromellose E15, hypromellose E5, polyethylen glycol 6000, oxyd sắt vàng, oxyd sắt đỏ.

Bestatin 20:

Thành phần hoạt chất: Mỗi viên nén chứa simvastatin 20 mg.

Thành phần tá dược: Lactose khan, cellulose vi tinh thể, tinh bột ngô, natri starch glycolat, hydroxypropyl cellulose, magnesi stearat, butylated hydroxytoluen, titan dioxyd, talc, hypromellose E15, hypromellose E5, polyethylen glycol 6000, oxyd sắt vàng, oxyd sắt đỏ.

Bestatin 40:

Thành phần hoạt chất: Mỗi viên nén chứa simvastatin 40 mg.

Thành phần tá dược: Lactose khan, cellulose vi tinh thể, tinh bột ngô, natri starch glycolat, hydroxypropyl cellulose, magnesi stearat, butylated hydroxytoluen, opadry brown, hypromellose E15, titan dioxyd, propylen glycol, talc.

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim.

MÔ TẢ SẢN PHẨM

Bestatin 10: Viên nén bao phim màu hồng nhạt, hình oval, hai mặt lồi, có chữ "BERLIN" ở một mặt và vạch chia ở mặt còn lại.

Bestatin 20: Viên nén bao phim hình oval, hai mặt lồi, có chữ "BERLIN" ở một mặt và vạch chia ở mặt còn lại.

https://trungtamthuoc.com/

Bestatin 40: Viên nén bao phim hình oval, hai mặt lồi, có chữ "BERLIN" ở một mặt và vạch chia ở mặt còn lại.

CHỈ ĐỊNH

NGƯỜI BỆNH CÓ NGUY CƠ CAO BỆNH MẠCH VÀNH (CHD) HOẶC ĐANG CÓ BỆNH MẠCH VÀNH

Ở người có nguy cơ cao bệnh mạch vành (có hoặc không có tăng lipid máu), như người bệnh đái tháo đường, có tiền sử đột quỵ hoặc bệnh mạch não khác, bệnh mạch ngoại biên hoặc đang có bệnh mạch vành, thì chỉ định Bestatin để:

- Làm giảm nguy cơ tử vong chung do làm giảm tử vong do bệnh mạch vành;
- Làm giảm nguy cơ xảy ra các biến cố mạch máu lớn (bao gồm nhồi máu cơ tim không tử vong, tử vong do bệnh mạch vành, đột quỵ hoặc phải làm các thủ thuật tái cấp máu cơ tim);
- Làm giảm nguy cơ xảy ra các biến cố chính ở mạch vành (bao gồm nhồi máu cơ tim không tử vong hoặc tử vong do bệnh mạch vành);
- Làm giảm nguy cơ đột quỵ;
- Làm giảm nhu cầu phải làm các thủ thuật tái cấp máu mạch vành (bao gồm phẫu thuật bắc cầu động mạch vành và nong mạch vành qua da);
- Làm giảm nhu cầu phải làm các thủ thuật tái cấp máu ở mạch ngoại biên và ở các mạch khác không phải mạch vành;
- Làm giảm nguy cơ phải nằm viện do cơn đau thắt ngực. Ở người bệnh đái tháo đường, Simvastatin làm giảm nguy cơ các biến chứng của mạch máu lớn ngoại biên (bao gồm các thủ thuật tái cấp máu ở mạch ngoại biên, cắt cụt chi dưới hoặc loét chân).Với người bệnh tăng cholesterol máu mà có bệnh mạch vành tim, Simvastatin làm chậm lại sự tiến triển của xơ vữa động mạch vành, bao gồm làm giảm sự phát triển của cáctổn thương mới và những tắc nghẽn mới.

NGƯỜI BỆNH TĂNG LIPID MÁU

- Chỉ định Simvastatin bổ sung hỗ trợ cho chế độ dinh dưỡng để làm hạ các thông số sau: cholesterol toàn phần, LDL-C, TG và apolipoprotein B (apoB) và làm tăng HDL-C ở người có tăng cholesterol nguyên phát, bao gồm tăng cholesterol máu có tính gia đình dị hợp tử (tuýp IIa Fredrickson) hoặc tăng lipid máu hỗn hợp (tuýplib Fredrickson), một khi sự đáp ứng với chế độ dinh dưỡng và với các biện pháp không dùng thuốc khác chưa thoả mãn đầy đủ.
- Dùng điều trị người bệnh tăng triglycerid máu (tăng lipid mátuýp IV Fredrickson).
- Chỉ định cho người rối loạn betalipoprotein máu tiên phát (tăng lipid máu tuýp III Fredrickson).
- Dùng hỗ trợ cho các chế độ dinh dưỡng và cho các biện pháp không phải là chế độ dinh dưỡng khác để điều trị người bệnh tăng cholesterol máu có tính gia đình đồng hợp tử (HoFH) nhằm làm giảm sự tăng cholesterol toàn phần,LDL-C và apo B.

TRẺ EM TĂNG CHOLESTEROL MÁU CÓ TÍNH GIA ĐÌNH DỊ HỢP TỬ

https://trungtamthuoc.com/

Simvastatin được chỉ định như thuốc hỗ trợ cho chế độ ăn để làm giảm nồng độ cholesteroltoàn phần (Total-C), cholesterol lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL-C) và Apo B ở thiếu niên nam và nữ ít nhất 1 năm sau kỳ kinh đầu tiên, từ 10-17 tuổi, bị tăng cholesterolmáu có tính gia đình dị hợp tử (HeFFI), nếu sau một thử nghiệm đầy đủ về điều trị bằng chế độ ăn có các kết quả sau đây:

1. LDL Cholesterol duy trì ở mức >190 mg/dl; hoặc
2. LDL Cholesterol duy trì ở mức >160 mg/dl và

• Có tiền sử gia đình bị bệnh tim mạch (CVD) sớm hoặc

• Có 2 hoặc nhiều yếu tố nguy cơ về bệnh tim mạch khác ở bệnh nhân thiếu niên.

Mục tiêu tối thiểu của việc điều trị ở bệnh nhân trẻ em và bệnh nhân thiếu niên là để đạt được LDL-C trung bình <130 mg/dl. Tuổi tối ưu để bắt đầu điều trị hạ lipid máu nhằm làm giảm nguy cơ bệnh tim mạch có triệu chứng ở tuổi trưởng thành chưa được xác định.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Khuyến cáo bắt đầu điều trị với liều thấp nhất mà thuốc có tác dụng. Liều Simvastatin mở rộng từ 5 đến 80 mg/ngày, uống một lần vào buổi tối. Có thể điều chỉnh liều theo nhu cầu và đáp ứng của từng người, nếu cần thiết. Khi cần điều chỉnh liều lượng, cần tuân thủ khoảng cách ít nhất 4 tuần, tăng tối đa là 80 mg/ngày và uống một lần duy nhất vào buổi tối. Simvastatin liều 80 mg chỉ khuyến cáo sử dụng cho những bệnh nhân có nguy cơ cao biến chứng tim mạch, những người không đạt được mục tiêu điều trị với liều thấp hơn và khi lợi ích mong đợi vượt trội nguy cơ (xem THẬN TRỌNG, *Bệnh cơ/tiêu cơ vân)*. Do tăng nguy cơ bệnh cơ, bao gồm tiêu cơ vân, đặc biệt là trong năm điều trị đầu tiên, chỉ nên dùng simvastatin liều 80 mg cho bệnh nhân đang dùng thường xuyên simvastatin 80 mg (ví dụ, từ 12 tháng trở lên) mà không có bằng chứng về nhiễm độc cơ. Những bệnh nhân đang dung nạp simvastatin liều 80 mg mà cần bắt đầu dùng thuốc có khả năng tương tác hoặc là chống chỉ định hoặc liên quan đến giới hạn liều simvastatin nên chuyển sang dùng một statin thay thế khác ít có khả năng tương tác thuốc-thuốc hơn. Do tăng nguy cơ bệnh cơ, bao gồm tiêu cơ vân, liên quan đến liều simvastatin 80 mg, không nên tăng liều lên 80 mg cho các bệnh nhân không thể đạt được mức LDL-C mục tiêu khi dùng liều simvastatin 40 mg, mà nên thay bằng các liệu pháp điều trị khác giúp giảm LDL-C nhiều hơn. Phải theo dõi các phản ứng có hại của thuốc, đặc biệt các phản ứng có hại đối với hệ cơ.

NGƯỜI CÓ NGUY CƠ CAO BỆNH MẠCH VÀNH (CHD) HOẶC ĐANG CÓ BỆNH MẠCH VÀNH

Liều khởi đầu thông thường là 40 mg/ngày, uống một lần vào buổi tối ở người có nguy cơ cao bệnh mạch vành (có hoặc không có tăng lipid máu), như ở người bệnh đái tháo đường, người có tiền sử đột quỵ hoặc bệnh khác về mạch máu não, bệnh mạch ngoại biên hoặc đang có bệnh mạch vành, vẫn cần theo chế độ dinh dưỡng và tập luyện thể lực khi dùng thuốc.

NGƯỜI CÓ TĂNG LIPID MÁU (NHƯNG KHÔNG THUỘC LOẠI CÓ NGUY CƠ NÊU TRÊN)

https://trungtamthuoc.com/

Nên cho người bệnh dùng chế độ dinh dưỡng chuẩn làm giảm cholesterol trước khi dùng simvastatin và cần tuân thủ chế độ dinh dưỡng này trong suốt quá trình dùng simvastatin. Liều khởi đầu thông thường là 10-20 mg/ngày, uống một lần vào buổi tối. Người cần giảm mạnh LDL-C (>45%) có thể khởi đầu bằng 20-40 mg/ngày, uống một lần vào buổi tối. Người chỉ có tăng cholesterol máu từ mức nhẹ tới trung bình có thể khởi đầu bằng liều hàng ngày 10 mg simvastatin. Nếu cần chỉnh liều thì thực hiện như trên đã nêu.

NGƯỜI BỆNH TĂNG CHOLESTEROL MÁU CÓ TÍNH GIA ĐÌNH THỂ ĐỒNG HỢP TỬ

Dựa vào kết quả thu được trong nghiên cứu lâm sàng có đối chứng, liều lượng khuyến cáo cho người tăng cholesterol máu có tính gia đình thể đồng hợp tử là 40mg/ngày, uống một lần vào buổi tối. Liều 80 mg chỉ khuyến cáo sử dụng khi lợi ích mong đợi vượt trội nguy cơ (xem CHỐNG CHỈ ĐỊNH, THẬN TRỌNG, *Bệnh cơ/tiêu cơ vân).* Simvastatin còn dùng để hỗ trợ các biện pháp khác làm hạ lipid máu (ví dụ như gạn LDL-C) cho những người bệnh này hoặc khi những biện pháp đó không thực hiện được.

Ở bệnh nhân dùng đồng thời lomitapide với simvastatin, liều simvastatin không được vượt quá 40 mg/ngày (xem THẬN TRỌNG, *Bệnh Cơ/Tiêu cơ vân* và TƯƠNG TÁC THUỐC).

ĐIỀU TRỊ ĐỒNG THỜI

Simvastatin có hiệu lực khi dùng đơn độc hoặc kèm chất hấp thụ acid mật. Nếu người bệnh dùng các fibrat, ngoại trừ gemfibrozil (xem CHỐNG CHỈ ĐỊNH) và fenofibrate phối hợp với simvastatin, thì không được dùng liều simvastatin quá 10 mg/ngày (xem THẬN TRỌNG, *Bệnh Cơ/Tiêu cơ vân và* TƯƠNG TÁC THUỐC). Nếu người bệnh dùng amiodarone hoặc sản phẩm có chứa elbasvir hoặc grazoprevir cùng simvastatin thì không được uống quá liều 20 mg/ngày (xem THẬN TRỌNG, *Bệnh Cơ/Tiêu cơ vân và* TƯƠNG TÁC THUỐC).

Nếu người bệnh dùng verapamil, hoặc diltiazem cùng simvastatin thì không được uống quá liều 10 mg/ngày (xem THẬN TRỌNG, *Bệnh Cơ/Tiêu cơ vân* và TƯƠNG TÁCTHUỐC).

Nếu người bệnh dùng amlodipine cùng với simvastatin, thì không được dùng liều simvastatin quá 20 mg/ngày (xem THẬN TRỌNG, *Bệnh Cơ/Tiêu cơ vân* và TƯƠNG TÁC THUỐC).

Dronedaron: Liều simvastatin không được vượt quá 10 mg/ngày ở những bệnh nhân đang dùng thuốc đồng thời với dronedaron.

Ranolazin: Liều simvastatin không được vượt quá 20 mg/ngày ở những bệnh nhân đang dùng thuốc đồng thời với ranolazin.

Tăng nguy cơ tổn thương cơ khi sử dụng statin đồng thời với các thuốc sau: Gemfibrozil, các thuốc hạ cholesterol máu nhóm fibrat khác, Niacin liều cao (> 1 g/ngày), Colchicin.

LIỀU DÙNG KHI SUY THẬN

Vì simvastatin không đào thải chủ yếu qua thận, nên không nhất thiết phải thay đổi liều lượng khi suy thận vừa. Với người suy thận nặng (độ thanh lọc creatinine <30mL/phút), phải cân nhắc kỹ trước khi cho cao hơn 10 mg/ngày, và nếu thấy thật cần thì phải dùng thận trọng. (xem CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC).

https://trungtamthuoc.com/

LIỀU DÙNG Ở TRẺ EM (10-17 TUỔI) TĂNG CHOLESTEROL MÁU CÓ TÍNH GIA ĐÌNH DỊ HỢP TỬ

Liều khởi đầu khuyến cáo thông thường là 10 mg/ngày, uống một lần vào buổi tối. Liều khuyến cáo nằm trong khoảng 10-40 mg/ngày, liều tối đa khuyến cáo là 40mg/ngày. Liều dùng cần được cá thể hóa theo mục tiêu điều trị. (xem CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC).

LIỀU DÙNG Ở NGƯỜI CAO TUỔI

Vì tuổi cao (>65 tuổi) là một yếu tố dẫn đến bệnh cơ, bao gồm tiêu cơ vân, nên thận trọng khi kê đơn simvastatin cho người cao tuổi. Trong một nghiên cứu lâm sàng trên bệnh nhân được điều trị với simvastatin liều 80 mg/ngày, có tăng nguy cơ bệnh cơ, bao gồm tiêu cơ vân ở bệnh nhân >65 tuổi so với bệnh nhân <65 tuổi (xem THẬN TRỌNG và CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC).

LIỀU DÙNG Ở BỆNH NHÂN BỊ SUY GAN

Chống chỉ định dùng simvastatin ở bệnh nhân bị bệnh gan thể hoạt động, bao gồm tăng nồng độ transaminase kéo dài không rõ nguyên nhân (xem CHỐNG CHỈ ĐỊNH và THẬN TRỌNG).

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Dị ứng (mẫn cảm) với simvastatin hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.
- Bệnh gan tiến triển hoặc tăng transaminase huyết thanh kéo dài không rõ nguyên nhân.
- Phụ nữ có thai hoặc cho con bú.
- Dùng đồng thời với các chất ức chế CYP3A4 mạnh (những chất làm tăng AUC khoảng 5 lần hoặc hơn) (ví dụ itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, thuốc ức chế protease của HIV (như nelfinavir), boceprevir, telaprevir, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, nefazodon và thuốc chứa cobicistat).
- Dùng đồng thời với gemfibrozil, ciclosporin, danazol.
- Bệnh nhân HoFH và dùng đồng thời lomitapid với simvastatin liều trên 40 mg.
- Chống chỉ định dùng phối hợp simvastatin liều quá 10mg/ngày với verapamil, diltiazem, dronedaron.

CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Bệnh cơ/tiêu cơ vân

Simvastatin, cũng giống các chất ức chế HMG-CoA reductase khác, đôi khi gây ra bệnh cơ (đặc biệt ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ dẫn đến tổn thương cơ như phụ nữ, bệnh nhân trên 65 tuổi, bệnh nhân bị bệnh thiểu năng tuyến giáp không kiểm soát, bệnh nhân bị bệnh thận, biểu hiện bằng đau cơ, nhạy cảm đau, yếu cơ kèm theo tăng creatine kinase (CK) quá 10 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN)) có biểu hiện như là đau cơ, mềm hoặc

https://trungtamthuoc.com/

yếu cơ với creatine kinase (CK) cao hơn mười lần so với giới hạn trên của mức bình thường (ULN). Bệnh cơ có khi biểu hiện ở dạng tiêu cơ vân có hoặc không có suy thận cấp thứ phát sau myoglobin niệu, và rất hiếm xảy ra trường hợp tử vong. Nguy cơ bệnh cơ tăng khi hoạt tính enzym HMG-CoA reductase trong huyết tương tăng (nghĩa là nồng độ simvastatin và acid simvastatin trong huyết tương tăng), một phần có thể là do tương tác với các thuốc cản trở chuyển hóa và/hoặc con đường vận chuyển simvastatin.

Cũng giống các thuốc ức chế men HMG-CoA reductase khác, nguy cơ bệnh cơ/tiêu cơ vân có liên quan đến liều dùng. Trong dữ liệu một thử nghiệm lâm sàng với 41.413 bệnh nhân được điều trị bằng simvastatin, 24.747 bệnh nhân (khoảng 60%) đăng ký vào 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 20, 40 và 80 mg/ngày. Trong các thử nghiệm này, bệnh nhân được theo dõi cẩn thận và có loại trừ một số thuốc gây tương tác.

Trong một thử nghiệm lâm sàng với bệnh nhân có tiền sử nhồi máu cơ tim được điều trị bằng simvastatin 80 mg/ngày (theo dõi trung bình 6,7 năm), tỷ lệ mắc bệnh cơ là khoảng 1,0% so với 0,02% với bệnh nhân dùng liều 20 mg/ngày. Khoảng một nửa trong số các trường hợp bệnh cơ xảy ra trong năm đầu điều trị. Tỷ lệ mắc bệnh cơ trong mỗi năm điều trị tiếp theo là khoảng 0,1%.

Nguy cơ bệnh cơ ở những bệnh nhân dùng simvastatin 80 mg lớn hơn so với các liệu pháp điều trị statin khác có hiệu quả hạ LDL-C tương tự. Do đó, chỉ nên sử dụng liều simvastatin 80 mg ở những bệnh nhân tăng cholesterol máu nặng và có nguy cơ cao có biến chứng tim mạch, không đạt được mục tiêu điều trị với liều thấp hơn và khi lợi ích dự kiến vượt trội so với nguy cơ. Ở những bệnh nhân dùng simvastatin 80 mg và cần sử dụng một thuốc gây tương tác, nên sử dụng liều simvastatin thấp hơn hoặc thay thế bằng chế độ điều trị statin ít tương tác thuốc hơn.

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

Giảm chức năng của protein vận chuyển

Giảm chức năng của protein vận chuyển OATP ở gan có thể tăng phơi nhiễm hệ thống của acid simvastatin và tăng nguy cơ bệnh cơ và tiêu cơ vân. Đó có thể là kết quả của ức chế bởi tương tác thuốc (như cyclosporin) hoặc ở bệnh nhân mang gen SLCO1B1 c.521T> C.

Bệnh nhân mang gen SLCO1B1 alen c.521T> C (mã hóa cho protein OATP1B1 ít hoạt tính hơn) có sự gia tăng tiếp xúc toàn thân với acid simvastatin và tăng nguy cơ bệnh cơ. Nhìn chung nguy cơ bệnh cơ liên quan đến simvastatin liều cao (80 mg) là khoảng 1%, không cần xét nghiệm di truyền. Dựa trên kết quả của thử nghiệm SEARCH, người mang alen C đồng

https://trungtamthuoc.com/

hợp tử (còn gọi là CC) điều trị với liều 80 mg có 15% nguy cơ mắc bệnh cơ trong vòng một năm, trong khi nguy cơ này ở người mang alen C dị hợp tử (CT) chỉ là 1,5%. Nguy cơ tương ứng là 0,3% ở những bệnh nhân có kiểu gen phổ biến nhất (TT). Nếu có thể, việc xác định kiểu gen có sự hiện diện của alen C nên được coi là một phần của việc đánh giá nguy cơ lợi ích trước khi kê liều simvastatin 80 mg cho từng bệnh nhân và tránh dùng liều cao ở bệnh nhân mang kiểu gen CC. Dù vậy, không loại trừ khả năng xảy ra bệnh cơ nếu vắng mặt kiểu gen này khi xác định kiểu gen.

Đo Creatine Kinase

Không nên đo Creatine Kinase (CK) sau khi tập thể dục cường độ cao hoặc khi có bất kỳ nguyên nhân nào khác gây tăng CK vì gây khó khăn trong việc xác định kết quả. Nếu nồng độ CK tăng lên đáng kể so với mức bình thường (> 5 x ULN), cần đo lại trong vòng 5 đến 7 ngày sau đó để xác nhận lại kết quả.

Trước khi điều trị

Tất cả các bệnh nhân bắt đầu điều trị simvastatin, hoặc đang tăng liều simvastatin, nên được thông báo về nguy cơ bệnh cơ và phải báo cáo kịp thời bất kỳ tình trạng đau cơ, căng hoặc yếu cơ không rõ nguyên nhân nào.

Cần cân nhắc khi dùng thuốc đối với bệnh nhân có những yếu tố nguy cơ dẫn đến tổn thương cơ. Thuốc thuộc nhóm statin có nguy cơ gây ra các phản ứng có hại đối với hệ cơ như teo cơ, viêm cơ, đặc biệt đối với các bệnh nhân có yếu tố nguy cơ như bệnh nhân trên 65 tuổi, bệnh nhân bị bệnh thiểu năng tuyến giáp không được kiểm soát, bệnh nhân bị bệnh thận.

Để thiết lập giá trị cơ bản tham khảo, cần đo nồng độ CK trước khi bắt đầu điều trị trong các tình huống sau:

- Bệnh nhân cao tuổi (≥ 65 tuổi).
- Nữ giới.
- Suy giảm chức năng thận.
- Nhược giáp không kiểm soát.
- Tiền sử cá nhân hoặc gia đình mắc bệnh cơ di truyền.
- Tiền sử nhiễm bệnh cơ do statin hoặc fibrat.
- Tiền sử bệnh gan và/hoặc uống nhiều rượu.
- 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 bệnh nhân có tiền sử rối loạn cơ khi dùng fibrat hoặc statin, nên thận trọng khi bắt đầu điều trị với một thuốc khác cùng nhóm. Nếu kết quả xét nghiệm CK > 5 lần giới hạn trên của mức bình thường, không nên bắt đầu điều trị.

Trong khi điều trị

Trong quá trình điều trị bằng statin, bệnh nhân cần thông báo khi có các biểu hiện về cơ như đau cơ, cứng cơ, yếu cơ … Khi có các biểu hiện này, bệnh nhân cần làm xét nghiệm CK để có các biện pháp can thiệp phù hợp. Nếu nồng độ này tăng đáng kể (> 5 x ULN), trong

https://trungtamthuoc.com/

trường hợp không tập thể dục cường độ cao, thì nên ngừng điều trị. Nếu các triệu chứng cơ nghiêm trọng và gây khó chịu hàng ngày, ngay cả khi nồng độ CK <5 x ULN, nên xem xét ngưng điều trị. Nếu nghi ngờ bệnh cơ do bất kỳ lý do nào khác, nên ngưng điều trị.

Có những báo cáo rất hiếm gặp về bệnh cơ hoại tử qua trung gian miễn dịch (IMNM) trong hoặc sau khi điều trị với một số statin. IMNM có đặc điểm lâm sàng là yếu cơ gốc chi dai dẳng và tăng creatine kinase huyết thanh, vẫn tiếp diễn dù đã ngừng điều trị bằng statin.

Nếu các triệu chứng thuyên giảm và nồng độ CK trở lại bình thường, xem xét đến sử dụng lại statin hoặc dùng statin khác ở liều thấp nhất và theo dõi chặt chẽ.

Đã thấy tỷ lệ bệnh cơ cao hơn ở những bệnh nhân điều chỉnh liều đến 80 mg. Khuyến cáo đo CK định kỳ được vì chúng có thể hữu ích để xác định cận lâm sàng các trường hợp bệnh cơ. Tuy nhiên, không đảm bảo việc giám sát này sẽ ngăn ngừa bệnh cơ.

Điều trị bằng simvastatin nên tạm dừng vài ngày trước khi phẫu thuật lớn và khi tiến hành bất kỳ phẫu thuật hoặc thăm khám y khoa lớn nào.

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

Nguy cơ bệnh cơ và tiêu cơ vân tăng lên đáng kể khi sử dụng phối hợp simvastatin với các thuốc ức chế mạnh CYP3A4 (như itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, các thuốc ức chế HIV-protease (như nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon, các thuốc có chứa cobicistat), cũng như gemfibrozil, ciclosporin và danazol. Sử dụng các thuốc này là chống chỉ định.

Nguy cơ bệnh cơ và tiêu cơ vân cũng tăng lên khi sử dụng phối hợp amiodaron, amlodipin, verapamil hoặc diltiazem với liều simvastatin nhất định. Nguy cơ bệnh cơ, bao gồm tiêu cơ vân, có thể tăng lên khi dùng phối hợp acid fusidic với statin. Đối với bệnh nhân HoFH, nguy cơ này có thể tăng khi sử dụng phối hợp lomitapid với simvastatin.

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

Chống chỉ định dùng simvastatin với gemfibrozil. Do tăng nguy cơ bệnh cơ và tiêu cơ vân, liều simvastatin không nên vượt quá 10 mg mỗi ngày ở bệnh nhân dùng simvastatin với các fibrat khác, trừ fenofibrat. Thận trọng khi kê đơn fenofibrat với simvastatin, vì cả hai thuốc có thể gây ra bệnh cơ khi dùng riêng lẻ.

Không dùng đồng thời simvastatin với acid fusidic toàn thân hoặc trong vòng 7 ngày sau khi ngừng điều trị bằng acid fusidic. Ở những bệnh nhân cần thiết phải sử dụng acid fusidic toàn thân, nên ngừng điều trị bằng statin trong thời gian điều trị bằng acid fusidic. Đã có báo cáo

https://trungtamthuoc.com/

về tiêu cơ vân (bao gồm một số trường hợp tử vong) ở những bệnh nhân sử dụng phối hợp acid fusidic và statin. Bệnh nhân nên được tư vấn để tìm kiếm hỗ trợ y tế ngay lập tức nếu họ gặp bất kỳ triệu chứng yếu cơ, đau hoặc căng cơ. Có thể điều trị lại bằng statin bảy ngày sau liều acid fusidic cuối cùng. Trong trường hợp đặc biệt cần sử dụng acid fusidic toàn thân kéo dài, như để điều trị nhiễm trùng nặng, sử dụng đồng thời simvastatin và acid fusidic cần được cân nhắc trên từng trường hợp cụ thể và dưới sự giám sát y tế chặt chẽ.

Tránh sử dụng kết hợp simvastatin liều hàng ngày trên 20 mg với amiodaron, amlodipin.

Tránh sử dụng kết hợp simvastatin liều hàng ngày trên 10 mg với verapamil hoặc diltiazem.

Ở những bệnh nhân HoFH, tránh kết hợp simvastatin liều hàng ngày trên 40 mg với lomitapid.

Bệnh nhân đang điều trị bằng các loại thuốc khác được cho là có tác dụng ức chế vừa phải đối với CYP3A4 đồng thời với simvastatin, đặc biệt với liều simvastatin cao hơn, có thể tăng nguy cơ bệnh cơ. Khi phối hợp simvastatin với thuốc ức chế CYP3A4 vừa phải (thuốc làm tăng AUC khoảng 2-5 lần), cần điều chỉnh liều simvastatin.

Simvastatin là chất nền của chất vận chuyển chất ức chế protein kháng ung thư vú (BCRP). Sử dụng đồng thời các thuốc ức chế BCRP (ví dụ, elbasvir và grazoprevir) có thể làm tăng nồng độ simvastatin trong huyết tương và tăng nguy cơ bệnh cơ; do đó, xem xét điều chỉnh liều simvastatin tùy theo vào liều được kê. Chưa có nghiên cứu cho việc dùng đồng thời elbasvir và grazoprevir với simvastatin; tuy nhiên, **không dùng simvastatin liều hàng ngày cao hơn 20 mg ở bệnh nhân đang dùng thuốc chứa elbasvir hoặc grazoprevir**.

Hiếm gặp các trường hợp bệnh cơ/tiêu cơ vân liên quan đến sử dụng đồng thời các thuốc ức chế men HMG-CoA reductase và niacin (acid nicotinic) ở liều điều chỉnh lipid (≥ 1 g/ngày), hai thuốc có thể gây ra bệnh cơ khi dùng riêng lẻ.

Trong một thử nghiệm lâm sàng (thời gian theo dõi trung bình 3,9 năm) với bệnh nhân có nguy cơ cao mắc bệnh tim mạch và kiểm soát tốt LDL-C được cho dùng simvastatin 40 mg/ngày có hoặc không kết hợp ezetimib 10 mg, lợi ích về tim mạch không gia tăng khi bổ sung niacin (acid nicotinic) liều điều chỉnh lipid (≥1 g/ngày). Do đó, bác sĩ khi dự tính điều trị simvastatin kết hợp với niacin (acid nicotinic) liều điều chỉnh lipid (≥ 1 g/ngày) hoặc các sản phẩm có chứa niacin nên cân nhắc kỹ càng các lợi ích và rủi ro tiềm ẩn và theo dõi chặt chẽ bệnh nhân về bất kỳ dấu hiệu và triệu chứng nào của đau cơ, căng cơ, hoặc yếu cơ, đặc biệt là trong những tháng đầu điều trị và khi tăng liều một trong hai thuốc.

Ngoài ra, trong thử nghiệm này, tỷ lệ mắc bệnh cơ là khoảng 0,24% ở bệnh nhân Trung Quốc sử dụng simvastatin 40 mg hoặc simvastatin/ezetimib 10/40 mg so với 1,24% ở bệnh nhân Trung Quốc sử dụng simvastatin 40 mg hoặc simvastatin/ezetimib kết hợp với acid nicotinic/laropiprant 2000 mg/40 mg dạng giải phóng biến đổi. Tuy rằng nhóm bệnh nhân châu Á duy nhất được đánh giá trong thử nghiệm lâm sàng là người Trung Quốc, vì tỷ lệ mắc bệnh cơ trên người Trung Quốc cao hơn ở bệnh nhân không phải người Trung Quốc, không khuyến cáo sử dụng đồng thời simvastatin với niacin (acid nicotinic) liều điều chỉnh lipid (≥1 g/ngày) cho bệnh nhân châu Á.

https://trungtamthuoc.com/

Acipimox có cấu trúc tương tự niacin. Dù chưa được nghiên cứu, nguy cơ tác dụng bất lợi của acipimox liên quan đến cơ bắp có thể tương tự như niacin.

Daptomycin

Một số trường hợp bệnh cơ và/hoặc tiêu cơ vân đã được báo cáo liên quan đến sử dụng phối hợp thuốc ức chế men chuyển HMG-CoA (ví dụ simvastatin) và daptomycin. Cần thận trọng khi kê đơn thuốc ức chế men chuyển HMG-CoA với daptomycin, vì cả hai có thể là tác nhân gây ra bệnh cơ và/hoặc tiêu cơ vân khi dùng đơn độc. Nên cân nhắc tạm thời ngưng dùng simvastatin ở những bệnh nhân đang dùng daptomycin trừ khi lợi ích của việc dùng đồng thời vượt trội so với nguy cơ. Tham khảo thông tin kê đơn của daptomycin để biết thêm thông tin về khả năng tương tác với các thuốc ức chế men khử HMG-CoA (ví dụ: simvastatin) và được hướng dẫn thêm về việc theo dõi. (Xem phần Tương tác thuốc)

Tác dụng lên gan

Trong các nghiên cứu lâm sàng, sự gia tăng liên tục của transaminase huyết thanh (> 3 x ULN) đã xảy ra ở một số bệnh nhân trưởng thành sử dụng simvastatin. Khi sử dụng simvastatin gián đoạn hoặc ngưng ở những bệnh nhân này, giá trị transaminase thường trở lại từ từ giá trị trước 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. Ở những bệnh nhân có liều tăng lên đến 80 mg/ngày, nên thực hiện các xét nghiệm bổ sung trước khi điều chỉnh liều; 3 tháng sau khi điều chỉnh thành 80 mg/ngày và định kỳ sau đó (ví dụ hai lần một năm) trong năm đầu điều trị. Cần đặc biệt chú ý đến những bệnh nhân có transaminase tăng; ở những bệnh nhân này, xét nghiệm nên lặp lại nhanh chóng và sau đó thực hiện thường xuyên hơn. Nếu transaminase vẫn còn cao, đặc biệt là trên 3 x ULN, nên ngừng điều trị simvastatin. Lưu ý rằng ALT có thể phát ra từ các cơ, do đó sự gia tăng ALT và CK có thể là dấu hiệu của tổn thương cơ (xem mục Bệnh cơ/tiêu cơ vân ở phía trên).

Hiếm gặp các báo cáo hậu mãi về suy gan gây tử vong và không tử vong ở bệnh nhân dùng các statin, bao gồm simvastatin. Nếu tổn thương gan nặng đồng thời xuất hiện các triệu chứng lâm sàng và/hoặc tăng bilirubin máu hoặc vàng da trong khi điều trị với simvastatin, cần nhanh chóng ngừng điều trị. Nếu không xác định nguyên nhân khác thì không bắt đầu lại điều trị simvastatin.

Sử dụng thận trọng simvastatin ở những bệnh nhân uống nhiều rượu.

Cũng giống các loại thuốc hạ lipid máu khác, đã có báo cáo về tăng vừa phải (<3 x ULN) transaminase huyết thanh khi điều trị với simvastatin. Những thay đổi này xuất hiện sớm ngay sau khi bắt đầu điều trị, thường thoáng qua, không đi kèm với triệu chứng lâm sàng và không cần thiết phải ngừng điều trị.

Bệnh tiểu đường

https://trungtamthuoc.com/

Một số bằng chứng cho thấy statin, như một nhóm dược lý, sẽ làm tăng đường huyết. Và ở một số bệnh nhân có nguy cơ mắc bệnh tiểu đường cao, statin có thể gây tăng đường huyết cần phải bắt đầu điều trị bằng thuốc trị đái tháo đường. Tuy nhiên, tác dụng giảm nguy cơ mạch máu khi dùng statin vượt trội so với nguy cơ này và do đó không phải là lý do để ngừng điều trị statin. Bệnh nhân có nguy cơ (đường huyết lúc đói trong khoảng 5,6 đến 6,9 mmol/L, BMI> 30 kg/m^2, tăng nồng độ triglycerid, cao huyết áp) nên được theo dõi lâm sàng và sinh học theo hướng dẫn quốc gia.

Bệnh phổi kẽ

Các trường hợp bệnh phổi kẽ đã được báo cáo khi dùng một số statin bao gồm simvastatin, đặc biệt trong trường hợp điều trị lâu dài (xem phần Tác dụng không mong muốn). Các triệu chứng bao gồm khó thở, ho không đờm và suy giảm sức khỏe nói chung (mệt mỏi, sụt cân và sốt). Nếu có nghi ngờ về bệnh phổi kẽ ở bệnh nhân, nên ngừng điều trị bằng statin.

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của simvastatin ở bệnh nhân 10-17 tuổi tăng cholesterol huyết có tính gia đình dị hợp tử đã được đánh giá trong một thử nghiệm lâm sàng có đối chứng ở bé trai vị thành niên Tanner giai đoạn II trở lên và bé gái có kinh nguyệt ít nhất một năm. Bệnh nhân được điều trị bằng simvastatin nói chung có tác dụng ngoại ý tương tự như bệnh nhân được điều trị bằng giả dược. **Chưa nghiên cứu với liều trên 40 mg cho nhóm bệnh nhân này**. Trong nghiên cứu có đối chứng hạn chế này, không phát hiện tác động đối với sự phát triển hoặc trưởng thành giới tính ở bé trai hoặc bé gái vị thành niên, hoặc bất kỳ tác động nào đến chu kỳ kinh nguyệt ở bé gái (xem phần Liều dùng và cách dùng, Tác dụng không mong muốn và Đặc tính dược lực học). Nữ giới vị thành niên cần được tư vấn về các biện pháp tránh thai thích hợp khi điều trị bằng simvastatin (xem phần Chống chỉ định và Phụ nữ có thai và cho con bú). Ở những bệnh nhân <18 tuổi, tính hiệu quả và an toàn chưa được nghiên cứu đối với thời gian điều trị > 48 tuần và tác động lâu dài đến sự trưởng thành về thể chất, trí tuệ và tình dục chưa rõ. Simvastatin chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân dưới 10 tuổi, cũng như ở trẻ em trước tuổi dậy thì và nữ giới trước khi mang thai.

Người lớn tuổi

Nghiên cứu lâm sàng có đối chứng ở người trên 65 tuổi uống simvastatin, đánh giá hiệu lực qua việc làm giảm mức cholesterol toàn phần và LDL-C, thấy kết quả tương tự như ở quần thể chung, không thấy gia tăng rõ rệt về tần số chung những tác hại trên lâm sàng và trong phòng xét nghiệm với người cao tuổi. Tuy nhiên, trong một nghiên cứu lâm sàng trên bệnh nhân được điều trị simvastatin liều 80 mg/ngày, có tăng nguy cơ bệnh cơ ở bệnh nhân >65 tuổi so với bệnh nhân <65 tuổi.

Tá dược

https://trungtamthuoc.com/

Thuốc có chứa lactose. Bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, thiếu men Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

ĐÁNH GIÁ VỀ NHÃN KHOA

Khi không dùng bất kỳ loại thuốc nào thì sự gia tăng tỷ lệ đục thể thuỷ tinh được coi là do tuổi cao. Những dữ liệu về điều trị lâu dài từ các thử nghiệm lâm sàng hiện nay chưa cho thấy tác hại của simvastatin trên thể thuỷ tinh của người.

PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Simvastatin chống chỉ định trong quá trình mang thai (xem phần Chống chỉ định).

Tính an toàn ở phụ nữ có thai chưa được xác định. Không có thử nghiệm lâm sàng có đối chứng nào đã được tiến hành trên phụ nữ có thai dùng simvastatin. Đã nhận được những báo cáo hiếm hoi về dị tật bẩm sinh sau khi tử cung tiếp xúc với chất ức chế HMG-CoA reductase. Tuy nhiên, trong một phân tích với khoảng 200 phụ nữ mang thai, theo dõi tiền cứu, tiếp xúc trong 3 tháng đầu thai kỳ với simvastatin hoặc một chất ức chế HMG-CoA reductase cùng nhóm, tỷ lệ dị tật bẩm sinh tương đương với tỷ lệ gặp ở dân số chung. Số phụ nữ mang thai tham gia vào nghiên cứu có ý nghĩa về mặt thống kê để loại trừ sự gia tăng gấp 2,5 lần hoặc lớn hơn các dị tật bẩm sinh so với tỷ lệ mắc bệnh nền.

Mặc dù không có bằng chứng cho thấy tỷ lệ dị tật bẩm sinh ở con cái của những bệnh nhân dùng simvastatin hoặc một chất ức chế HMG-CoA reductase cùng nhóm khác với tỷ lệ được quan sát thấy trong dân số chung, bà mẹ điều trị bằng simvastatin có thể làm giảm nồng độ mevalonat trong bào thai, vốn là tiền chất của quá trình sinh tổng hợp cholesterol. Xơ vữa động mạch là một quá trình mạn tính và thông thường việc ngừng sử dụng các thuốc hạ lipid máu trong thời kỳ mang thai sẽ ít ảnh hưởng đến nguy cơ lâu dài liên quan đến tăng cholesterol máu nguyên phát. Vì những lý do này, không sử dụng simvastatin cho phụ nữ mang thai, đang cố gắng mang thai hoặc nghi ngờ họ có thai. Ngưng điều trị bằng simvastatin trong thời gian mang thai hoặc cho đến khi xác định được rằng bệnh nhân không có thai. (Xem phần Chống chỉ định).

Cho con bú

Chưa rõ liệu simvastatin hoặc các chất chuyển hóa của nó có được bài tiết qua sữa mẹ hay không. Vì nhiều thuốc có bài tiết qua sữa mẹ và do khả năng gây ra các phản ứng phụ nghiêm trọng, phụ nữ đang dùng simvastatin không được cho con bú (xem phần Chống chỉ định).

Khả năng sinh sản

https://trungtamthuoc.com/

Không có dữ liệu thử nghiệm lâm sàng về ảnh hưởng của simvastatin đối với khả năng sinh sản của người. Simvastatin không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của chuột đực và chuột cái.

ẢNH HƯỞNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Simvastatin không ảnh hưởng hoặc ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Tuy nhiên, khi điều khiển phương tiện hoặc vận hành máy móc, cần lưu ý rằng đã có báo cáo hậu mãi về tình trạng chóng mặt với tần suất hiếm gặp.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Nhiều cơ chế có thể góp phần vào các tương tác tiềm ẩn với các chất ức chế HMG-CoA reductase. Thuốc hoặc sản phẩm dược liệu ức chế một số enzym (ví dụ: CYP3A4) và/hoặc chất vận chuyển (ví dụ: OATP1B) có thể làm tăng nồng độ simvastatin và acid simvastatin trong máu và có thể dẫn đến tăng nguy cơ bệnh cơ/tiêu cơ vân.
Tham khảo thông tin kê đơn của tất cả các thuốc khác khi sử dụng đồng thời để có thêm thông tin về tương tác tiềm ẩn của chúng với simvastatin và/hoặc khả năng tác động lên enzym hoặc chất vận chuyển và yêu cầu điều chỉnh liều lượng và phác đồ.
Nghiên cứu tương tác mới chỉ được thực hiện ở người lớn.

Tương tác dược lực học

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

Nguy cơ mắc bệnh cơ, bao gồm tiêu cơ vân, tăng lên khi dùng đồng thời với các fibrat. Ngoài ra, có một tương tác dược động học với gemfibrozil dẫn đến tăng nồng độ simvastatin trong huyết tương (xem Tương tác dược động học bên dưới và phần Chống chỉ định, Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng thuốc). Khi dùng đồng thời simvastatin và fenofibrat, không có bằng chứng nào cho thấy nguy cơ mắc bệnh cơ vượt quá tổng các nguy cơ riêng lẻ của từng thuốc. Không có dữ liệu đầy đủ về cảnh giác dược và dược động học cho các fibrat khác. Các trường hợp hiếm gặp bệnh cơ/tiêu cơ vân liên quan đến việc dùng đồng thời simvastatin với niacin liều điều chỉnh lipid (≥ 1 g/ngày) (xem phần Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng thuốc).

Tương tác dược động học

Khuyến cáo kê đơn cho các tác nhân tương tác được tóm tắt trong bảng dưới đây (xem thêm các phần Liều dùng và cách dùng, Chống chỉ định, Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng thuốc).

https://trungtamthuoc.com/

Tương tác thuốc liên quan đến tăng nguy cơ bệnh cơ/tiêu cơ vân	
Tác nhân tương tác	Khuyến cáo kê đơn
Các chất ức chế CYP3A4 mạnh, như Itraconazol Ketoconazol Posaconazol Voriconazol Erythromycin Clarithromycin Telithromycin Thuốc ức chế HIV (như nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodon Cobicistat Ciclosporin Danazol Gemfibrozil	Chống chỉ định với simvastatin
Các fibrat (ngoại trừ fenofibrat) Verapamil Diltiazem Dronedaron	Không vượt quá 10 mg simvastatin mỗi ngày
Acid fusidic	Không khuyến cáo dùng cùng với simvastatin
Niacin (acid nicotinic) (≥ 1 g/ngày)	Bệnh nhân châu Á không nên dùng thuốc cùng với simvastatin
Amiodaron Amlodipin Elbasvir Grazoprevir Ranolazin	Không vượt quá 20 mg simvastatin mỗi ngày
Lomitapid	Bệnh nhân HoFH không dùng quá 40 mg simvastatin mỗi ngày
Daptomycin	Nên cân nhắc tạm ngừng simvastatin ở những bệnh nhân đang dùng daptomycin trừ khi lợi ích của việc dùng đồng thời cao hơn nguy cơ (xem phần Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng thuốc)

https://trungtamthuoc.com/

Nước ép bưởi chùm	Tránh sử dụng nước ép bưởi chùm khi đang dùng simvastatin.

Ảnh hưởng của các thuốc khác với simvastatin

Tương tác liên quan đến chất ức chế CYP3A4

Simvastatin là chất nền của cytochrome P450 3A4. Các chất ức chế mạnh cytochrom P450 3A4 làm tăng nguy cơ bệnh cơ và tiêu cơ vân do làm tăng nồng độ chất ức chế hoạt động HMG-CoA reductase trong huyết tương khi điều trị bằng simvastatin. Các chất ức chế đó bao gồm itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, chất ức chế HIV protease (như nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon và các thuốc chứa cobicistat. Sử dụng đồng thời itraconazol dẫn đến mức độ tiếp xúc với acid simvastatin (chất chuyển hóa beta-hydroxyacid có hoạt tính) tăng hơn 10 lần. Telithromycin khiến mức độ tiếp xúc với acid simvastatin tăng gấp 11 lần.

Chống chỉ định sử dụng kết hợp với itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, chất ức chế HIV protease (như nelfinavir), boceprevir, telaprevir, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, nefazodon và các thuốc chứa cobicistat, cũng như gemfibrozil, ciclosporin, và danazol (xem phần Chống chỉ định). Nếu không thể tránh khỏi việc điều trị với chất ức chế CYP3A4 mạnh (tác nhân làm tăng AUC khoảng 5 lần hoặc cao hơn) thì phải tạm ngừng điều trị bằng simvastatin (và cân nhắc sử dụng một statin thay thế) trong suốt quá trình điều trị.

Cần thận trọng khi kết hợp simvastatin với một số chất ức chế CYP3A4 khác kém hơn: fluconazol, verapamil hoặc diltiazem (xem phần Liều dùng và cách dùng, Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng thuốc).

Việc sử dụng đồng thời simvastatin với các thuốc điều trị HIV và viêm gan siêu vi C (HCV) có thể làm tăng nguy cơ gây tổn thương cơ, nghiêm trọng nhất là tiêu cơ vân, thận hư dẫn đến suy thận và có thể gây tử vong.

Fluconazol

Đã có báo cáo về các trường hợp tiêu cơ vân hiếm gặp liên quan đến việc dùng đồng thời simvastatin và fluconazol (xem phần Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng thuốc).

Ciclosporin

Nguy cơ mắc bệnh cơ/tiêu cơ vân tăng lên khi dùng đồng thời ciclosporin và simvastatin; do đó, chống chỉ định sử dụng cùng với ciclosporin (xem phần Chống chỉ định và Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng thuốc). Mặc dù cơ chế chưa được hiểu đầy đủ, ciclosporin đã được chứng minh là làm tăng AUC của các chất ức chế men chuyển HMG-CoA. AUC của acid simvastatin tăng có lẽ một phần là do sự ức chế CYP3A4 và/hoặc OATP1B1.

Danazol

https://trungtamthuoc.com/

Nguy cơ mắc bệnh cơ và tiêu cơ vân tăng lên khi dùng đồng thời danazol với simvastatin; do đó, chống chỉ định sử dụng với danazol (xem phần Chống chỉ định và Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng thuốc).

Gemfibrozil

Gemfibrozil tăng AUC của acid simvastatin lên 1,9 lần, có thể do ức chế con đường glucuronid hóa và/hoặc OATP1B1 (xem phần Chống chỉ định và Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng). Chống chỉ định dùng đồng thời với gemfibrozil.

Acid fusidic

Nguy cơ bệnh cơ bao gồm tiêu cơ vân có thể tăng lên khi dùng đồng thời acid fusidic đường dùng toàn thân với statin. Cơ chế của tương tác này (là dược lực học, dược động học, hay cả hai) chưa được biết rõ. Đã có báo cáo về tiêu cơ vân (bao gồm một số trường hợp tử vong) ở những bệnh nhân dùng phối hợp thuốc này. Sử dụng phối hợp này có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của cả hai thuốc.

Nếu cần thiết điều trị bằng acid fusidic đường dùng toàn thân, nên ngừng simvastatin trong suốt quá trình điều trị acid fusidic (xem thêm phần Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng thuốc).

Amiodaron

Nguy cơ mắc bệnh cơ và tiêu cơ vân tăng lên khi dùng đồng thời amiodaron với simvastatin (xem phần Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng thuốc). Trong một thử nghiệm lâm sàng, bệnh cơ được báo cáo ở 6% bệnh nhân dùng simvastatin 80 mg và amiodaron. Do đó, liều simvastatin mỗi ngày không được vượt quá 20 mg ở bệnh nhân dùng thuốc đồng thời với amiodaron. 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 (như Pravastatin).

Các thuốc chẹn canxi

- Verapamil

Nguy cơ mắc bệnh cơ và tiêu cơ vân tăng lên khi dùng đồng thời verapamil với simvastatin 40 mg hoặc 80 mg (xem phần Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng thuốc). Trong một nghiên cứu dược động học, việc dùng đồng thời với verapamil làm tăng tiếp xúc với acid simvastatin gấp 2,3 lần, có lẽ một phần là do ức chế CYP3A4. Do đó, liều simvastatin không được vượt quá 10 mg mỗi ngày ở bệnh nhân dùng thuốc đồng thời với verapamil.

- Diltiazem

Nguy cơ mắc bệnh cơ và tiêu cơ vân tăng lên khi dùng đồng thời diltiazem với simvastatin 80 mg (xem phần Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng thuốc). Trong một nghiên cứu dược động học, việc dùng đồng thời với diltiazem làm tăng tiếp xúc với acid simvastatin gấp 2,7

https://trungtamthuoc.com/

lần, có lẽ là do ức chế CYP3A4. Do đó, liều simvastatin không được vượt quá 10 mg mỗi ngày ở bệnh nhân dùng thuốc đồng thời với diltiazem.

- Amlodipin

Bệnh nhân điều trị đồng thời amlodipin với simvastatin có nguy cơ mắc bệnh cơ cao hơn. Trong một nghiên cứu dược động học, việc dùng đồng thời với amlodipin làm tăng tiếp xúc với acid simvastatin gấp 1,6 lần. Do đó, liều simvastatin không được vượt quá 20 mg mỗi ngày ở những bệnh nhân dùng thuốc đồng thời với amlodipin.

Lomitapid

Nguy cơ mắc bệnh cơ và tiêu cơ vân có thể tăng lên khi dùng đồng thời lomitapid với simvastatin (xem phần Chống chỉ định và Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng thuốc). Do đó, ở những bệnh nhân HoFH, liều simvastatin không được vượt quá 40 mg mỗi ngày khi dùng thuốc đồng thời với lomitapid.

Các chất ức chế CYP3A4 trung bình

Bệnh nhân dùng các loại thuốc khác được miêu tả là có tác dụng ức chế trung bình CYP3A4 cùng với simvastatin, đặc biệt là với liều simvastatin cao hơn, có thể tăng nguy cơ mắc bệnh cơ (xem phần Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng thuốc).

Chất ức chế Protein vận chuyển OATP1B1

Acid simvastatin là chất nền của protein vận chuyển OATP1B1. Sử dụng đồng thời với các thuốc ức chế protein vận chuyển OATP1B1 có thể dẫn đến tăng nồng độ acid simvastatin trong huyết tương và tăng nguy cơ bệnh cơ (xem phần Chống chỉ định và Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng thuốc).

Thuốc ức chế Protein kháng ung thư vú (BCRP)

Dùng đồng thời các thuốc ức chế BCRP, bao gồm các thuốc chứa elbasvir hoặc grazoprevir, có thể dẫn đến tăng nồng độ simvastatin huyết tương và tăng nguy cơ mắc bệnh cơ (xem phần Liều dùng và cách dùng, Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng thuốc).

Niacin (acid nicotinic)

Các trường hợp hiếm gặp của bệnh cơ/tiêu cơ vân có liên quan đến dùng đồng thời simvastatin với niacin (acid nicotinic) liều điều chỉnh lipid (≥ 1 g/ngày). Trong một nghiên cứu dược động học, việc sử dụng đồng thời một liều duy nhất acid nicotinic 2 g dạng giải phóng kéo dài với simvastatin 20 mg đã làm tăng nhẹ AUC của simvastatin và acid simvastatin và Cmax của acid simvastatin trong huyết tương.

Ticagrelor

https://trungtamthuoc.com/

Sử dụng đồng thời Ticagrelor và Simvastatin làm tăng Cmax của Simvastatin lên 81% và AUC lên 56%, tăng Cmax của acid simvastatin lên 64% và AUV lên 52% với 1 số cá thể tăng gấp 2-3 lần. Sử dụng đồng thời Ticagrelor với Simvastatin liều vượt quá 40 mg mỗi ngày có thể gây ra phản ứng có hại của Simvastatin và nên cân nhắc lợi ích tiềm năng. Không có ảnh hưởng của Simvastatin lên nồng độ Ticagrelor trong huyết tương. Không khuyến cáo sử dụng Ticagrelor đồng thời với Simvastatin liều 40 mg.

Nước ép bưởi chùm

Nước ép bưởi chùm ức chế cytochrom P450 3A4. Dùng đồng thời một lượng lớn nước ép bưởi chùm (trên 1 lít mỗi ngày) và simvastatin làm tăng tiếp xúc với acid simvastatin gấp 7 lần. Uống 240 ml nước ép bưởi chùm vào buổi sáng và simvastatin vào buổi tối cũng gây tăng 1,9 lần. Do đó, nên tránh uống nước ép bưởi chùm trong khi điều trị bằng simvastatin.

Colchicin

Đã có báo cáo về bệnh cơ và tiêu cơ vân khi dùng đồng thời colchicin và simvastatin ở bệnh nhân suy thận. Nên theo dõi lâm sàng chặt chẽ những bệnh nhân dùng phối hợp này.

Daptomycin

Nguy cơ mắc bệnh cơ và/hoặc tiêu cơ vân có thể tăng lên khi dùng đồng thời các chất ức chế HMG-CoA reductase (như simvastatin) và daptomycin (xem phần Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng thuốc).

Rifampicin

Do rifampicin là một chất cảm ứng CYP3A4 mạnh, bệnh nhân điều trị rifampicin dài ngày (ví dụ: điều trị lao) có thể gặp tình trạng simvastatin mất tác dụng. Trong một nghiên cứu dược động học ở người tình nguyện bình thường, diện tích dưới đường cong (AUC) của acid simvastatin đã giảm 93% khi dùng đồng thời với rifampicin.

Ảnh hưởng của simvastatin đối với dược động học của các 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 được chuyển hóa qua cytochrom P450 3A4.

Thuốc chống đông máu đường uống

Trong hai nghiên cứu lâm sàng, một ở người tình nguyện bình thường và một ở bệnh nhân cholesterol máu cao, simvastatin 20-40 mg/ngày làm tăng nhẹ tác dụng của thuốc chống đông coumarin: thời gian prothrombin, đánh giá bằng chỉ số chuẩn hóa quốc tế (INR), tăng từ mức cơ bản là 1,7 lên 1,8 và từ 2,6 lên 3,4 tương ứng với nghiên cứu trên tình nguyện viên và trên bệnh nhân. Rất hiếm trường hợp INR tăng cao đã được báo cáo. Ở những bệnh nhân đang

https://trungtamthuoc.com/

dùng thuốc chống đông coumarin, nên xác định thời gian prothrombin trước khi bắt đầu dùng simvastatin và thường xuyên trong thời gian đầu điều trị để đảm bảo rằng không xảy ra sự thay đổi đáng kể thời gian prothrombin. Khi thời gian prothrombin ổn định đã được ghi nhận, có thể theo dõi thời gian prothrombin định kỳ theo khuyến cáo cho bệnh nhân dùng thuốc chống đông máu coumarin. Nếu thay đổi liều hoặc ngừng sử dụng simvastatin, nên lặp lại quy trình tương tự. Điều trị simvastatin không liên quan đến tình trạng chảy máu hay thay đổi thời gian prothrombin ở bệnh nhân không dùng thuốc chống đông máu.

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.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Tần suất của các biến cố ngoại ý dưới đây, đã được báo cáo trong quá trình nghiên cứu lâm sàng và/hoặc hậu mãi, phân loại dựa trên đánh giá tỷ lệ mắc của chúng trong các thử nghiệm lâm sàng lớn, dài hạn, có đối chứng với giả dược, bao gồm HPS và 4S tương ứng với 20.536 và 4.444 bệnh nhân (xem phần Đặc tính dược lực học). Đối với HPS, chỉ các biến cố ngoại ý nghiêm trọng được ghi nhận như đau cơ, tăng transaminase và CK huyết thanh. Đối với 4S, tất cả các biến cố ngoại ý được liệt kê dưới đây đã được ghi lại. Nếu tỷ lệ biến cố khi dùng simvastatin thấp hơn hoặc tương tự với giả dược trong các thử nghiệm này và có các báo cáo tự phát liên quan đến nhân quả tương tự, thì những biến cố ngoại ý này được phân loại là "hiếm gặp".

Trong HPS (xem phần Đặc tính dược lực học) liên quan đến 20.536 bệnh nhân được điều trị với simvastatin 40 mg/ngày (n = 10.269) hoặc giả dược (n = 10.267), dữ liệu an toàn tương tự giữa bệnh nhân điều trị với simvastatin 40 mg và bệnh nhân điều trị bằng giả dược trong suốt thời gian trung bình 5 năm của nghiên cứu. Tỷ lệ ngừng thuốc do tác dụng phụ là tương đương (4,8% ở bệnh nhân điều trị bằng simvastatin 40 mg so với 5,1% ở bệnh nhân điều trị bằng giả dược). Tỷ lệ bệnh cơ là <0,1% ở bệnh nhân được điều trị bằng simvastatin 40 mg. Tăng transaminase (> 3 x ULN được xác nhận bằng xét nghiệm lặp lại) xảy ra ở 0,21% (n = 21) bệnh nhân điều trị bằng simvastatin 40 mg so với 0,09% (n = 9) bệnh nhân điều trị bằng giả dược.

Tần suất của các biến cố ngoại ý được xác định như sau: Rất thường gặp (> 1/10), Thường gặp (≥ 1/100, <1/10), Không thường gặp (≥ 1/1000, <1/100), Hiếm gặp (≥ 1/10.000, <1/1000), Rất hiếm gặp (<1/10.000), Chưa rõ (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

<u>Rối loạn máu và hệ bạch huyết:</u>

Hiếm gặp: thiếu máu

https://trungtamthuoc.com/

Rối loạn hệ thống miễn dịch:
Rất hiếm gặp: sốc phản vệ
Rối loạn tâm thần:
Rất hiếm gặp: mất ngủ
Chưa rõ: trầm cảm
Rối loạn hệ thần kinh:
Hiếm gặp: nhức đầu, dị cảm, chóng mặt, bệnh thần kinh ngoại vi
Rất hiếm gặp: suy giảm trí nhớ
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất:
Chưa rõ: bệnh phổi kẽ (xem phần Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng thuốc)
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: suy gan gây tử vong và không tử vong
Rối loạn da và mô dưới da:
Hiếm gặp: phát ban, ngứa, rụng tóc
Rối loạn cơ xương và mô liên kết:
Hiếm gặp: bệnh cơ * (bao gồm cả viêm cơ), tiêu cơ vân có hoặc không kèm theo suy thận cấp (xem phần Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng thuốc), đau cơ, chuột rút cơ
* Trong một thử nghiệm lâm sàng, bệnh cơ xảy ra phổ biến ở những bệnh nhân được điều trị bằng simvastatin 80 mg/ngày so với những bệnh nhân được điều trị liều 20 mg/ngày (tương ứng là 1,0% so với 0,02%) (xem phần Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng thuốc và Tương tác thuốc).
Không rõ: bệnh lý gân, đôi khi phức tạp do đứt; bệnh cơ hoại tử qua trung gian miễn dịch (IMNM) **
** Đã có rất ít báo cáo về bệnh cơ hoại tử qua trung gian miễn dịch (IMNM), một bệnh cơ tự miễn, trong hoặc sau khi điều trị với một số statin. IMNM có đặc điểm lâm sàng là: yếu cơ gốc chi dai dẳng và tăng creatine kinase huyết thanh, vẫn tiếp diễn dù đã ngừng điều trị bằng statin; sinh thiết cơ cho thấy bệnh cơ hoại tử mà không có viêm đáng kể; cải thiện khi dùng các chất ức chế miễn dịch (xem phần Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng thuốc).
Rối loạn vú và sinh sản:
Chưa rõ: rối loạn cương dương
Rối loạn toàn thân và tại vị trí dùng thuốc:
Hiếm gặp: suy nhược
Hội chứng quá mẫn rõ ràng đã được báo cáo là hiếm gặp, bao gồm một số đặc điểm sau: phù mạch, hội chứng giống lupus, đau đa cơ dạng thấp, viêm bì cơ, viêm mạch, giảm tiểu cầu, tăng bạch cầu ái toan, tăng ESR, viêm khớp và đau khớp, mày đay, nhạy cảm với ánh sáng, sốt, đỏ bừng, khó thở và khó chịu.

https://trungtamthuoc.com/

Xét nghiệm:

Hiếm gặp: tăng transaminase huyết thanh (alanin aminotransferase, aspartate aminotransferase, γ-glutamyl transpeptidase) (xem phần Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng thuốc phần Tác dụng trên gan), tăng phosphatase kiềm; tăng nồng độ CK huyết thanh (Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng thuốc).

Tăng HbA1c và đường huyết lúc đói đã được báo cáo khi dùng statin, bao gồm simvastatin.

Đã có những báo cáo hậu mãi hiếm gặp về suy giảm nhận thức (ví dụ, mất trí nhớ, hay quên, quên, suy giảm trí nhớ, lú lẫn) liên quan đến việc sử dụng statin, bao gồm simvastatin. Các báo cáo nhìn chung không nghiêm trọng và có hồi phục khi ngừng dùng statin, với thời gian khởi phát triệu chứng (1 ngày đến nhiều năm) và giải quyết triệu chứng (trung bình là 3 tuần) khác nhau.

Các biến cố ngoại ý thêm vào dưới đây đã được báo cáo với một số statin:

- Rối loạn giấc ngủ, bao gồm ác mộng
- Rối loạn chức năng tình dục
- Đái tháo đường: Tần suất sẽ phụ thuộc vào sự có hay không của các yếu tố nguy cơ (đường huyết lúc đói ≥ 5,6 mmol/L, BMI> 30 kg/m^2, triglycerid tăng, tiền sử tăng huyết áp).

Trẻ em

Trong một nghiên cứu kéo dài 48 tuần liên quan đến trẻ em và thanh thiếu niên (bé trai giai đoạn II Tanner trở lên và bé gái có kinh nguyệt ít nhất một năm) từ 10-17 tuổi tăng cholesterol huyết có tính gia đình dị hợp tử (n = 175), tính an toàn và khả năng dung nạp của nhóm được điều trị bằng simvastatin nhìn chung tương tự như nhóm điều trị bằng giả dược. Những ảnh hưởng lâu dài đến sự trưởng thành về thể chất, trí tuệ và giới tính vẫn chưa rõ. Hiện không có đủ dữ liệu sau một năm điều trị (xem phần Liều dùng và cách dùng, Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng thuốc và Đặc tính dược lực học).

Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn xảy ra trong quá trình sử dụng thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ ĐIỀU TRỊ

Đến nay, đã có báo cáo về một vài trường hợp quá liều; liều dùng tối đa là 3,6 g. Tất cả các bệnh nhân đều hồi phục không có di chứng. Các tác dụng bất lợi thường xảy ra nhất, phù hợp với hồ sơ về an toàn của simvastatin, bao gồm bệnh cơ/tiêu cơ vân và đau cơ. Không có điều trị đặc hiệu trong trường hợp quá liều. Trong trường hợp này, nên áp dụng các biện pháp điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

https://trungtamthuoc.com/

Nhóm dược lý: Thuốc ức chế HMG CoA reductase
Mã ATC: C10AA01

Cơ chế tác dụng

Sau khi uống, simvastatin là một lacton không hoạt động, thủy phân ở gan thành beta-hydroxyacid có hoạt tính, có khả năng ức chế mạnh HMG-CoA reductase (3 hydroxy-3 methylglutaryl CoA reductase). Enzym này xúc tác cho việc biến đổi HMG-CoA thành mevalonat, là bước đầu và bước hạn chế sinh tổng hợp cholesterol.

Simvastatin cho thấy làm giảm cả nồng độ LDL-C bình thường và cao. LDL được hình thành từ protein có tỷ trọng thấp (VLDL) và được dị hóa chủ yếu bởi thụ thể LDL có ái lực cao. Cơ chế tác dụng làm giảm LDL của simvastatin có thể do giảm tập trung VLDL-cholesterol (VLDL-C) và cảm ứng của thụ thể LDL, dẫn đến giảm sản xuất và tăng dị hóa LDLC. Apolipoprotein B cũng giảm xuống đáng kể trong quá trình điều trị với simvastatin. Ngoài ra, simvastatin làm tăng vừa phải HDL-C và làm giảm TG huyết tương. Kết quả của những thay đổi này là giảm tỷ lệ của tổng thể so với HDL-C và LDL so với HDL-C giảm.

Dữ liệu lâm sàng an toàn và hiệu quả

Nguy cơ cao của bệnh mạch vành (CHD) hoặc bệnh tim mạch:

Trong nghiên cứu Bảo vệ tim (HPS), ảnh hưởng của điều trị simvastatin trên 20.536 bệnh nhân (40- 80 tuổi), có hoặc không có lipid máu cao và bệnh tim mạch, bệnh tắc động mạch khác hoặc bệnh tiểu đường. Trong nghiên cứu này, 10.269 bệnh nhân điều trị với simvastatin 40 mg/ngày và 10.267 bệnh nhân được dùng giả dược trong thời gian trung bình là 5 năm. Kết quả 6.793 bệnh nhân (33%) có ngưỡng LDL-C dưới 116 mg/dL; 5.063 bệnh nhân (25%) có ngưỡng từ 116 mg/dL đến 135 mg/dL; và 8.680 bệnh nhân (42%) có ngưỡng cao hơn 135 mg/dL.

Điều trị với simvastatin 40 mg/ngày giảm đáng kể rủi ro tử vong do mọi nguyên nhân so với dùng giả dược (1328 [12,9%] bệnh nhân điều trị với simvastatin so với 1507 [14,7%] bệnh nhân dùng giả dược; p=0,0003), dựa trên tỷ lệ tử vong do bệnh mạch vành giảm 18% (587 [5.7%] so với 707 [6,9%], p=0.0005, rủi ro tuyệt đối giảm 1,2%). Giảm tử vong không do bệnh mạch vành không có ý nghĩa thống kê. Simvastatin cũng làm giảm 27% (p<0,0001%) nguy cơ biến cố mạch vành nghiêm trọng (kết quả kết hợp bao gồm nhồi máu cơ tim không gây tử vong hoặc tử vong do bệnh mạch vành). Simvastatin làm giảm sự cần thiết phải tái tạo mạch vành (bao gồm bắc cầu động mạch vành hoặc nong mạch vành) và tái tạo mạch ngoại vi cũng như mạch không phải mạch vành tương ứng là 30% (p<0,0001) và 16% (p=0,006). Simvastatin làm giảm 25% nguy cơ đột quỵ (p<0,0001), giảm 30% đột quỵ do thiếu máu cục bộ (p<0,0001). Ngoài ra, trong một nhóm các bệnh nhân mắc bệnh tiểu đường, simvastatin làm giảm nguy cơ phát triển biến chứng mạch máu lớn, bao gồm tái tạo mạch ngoại vi (phẫu thuật hoặc nong mạch vành), cắt cụt chi dưới, hoặc vết loét ở chân là 21% (p=0,0293). Sự giảm tỷ lệ này tương tự như trên mỗi nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu, bao gồm người

https://trungtamthuoc.com/

không mắc bệnh mạch vành mà có bệnh mạch máu não hay mạch ngoại vi, đàn ông và phụ nữ, có độ tuổi dưới hoặc trên 70 tham gia vào nghiên cứu, có hoặc không có tăng huyết áp, và đặc biệt bao gồm những người có mức LDL cholesterol dưới 3.0 mmol/l.

Trong nghiên cứu Scandinavia Simvastatin Survival (4S), hiệu quả của điều trị với simvastatin trên tổng tỷ lệ tử vong đánh giá trên 4.444 bệnh nhân có CHD và cholesterol toàn phần ở mức cơ bản là 212-309 mg/dL (5,5-8,0 mmol/L). Trong nghiên cứu đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược này, các bệnh nhân đau thắt ngực hoặc có tiền sử nhồi máu cơ tim được thực hiện chế độ ăn kiêng, chăm sóc đặc biệt, và dùng simvastatin 20-40mg/ngày (n=2.221) hoặc giả dược (n=2.223) trong thời gian trung bình là 5,4 năm. Simvastatin làm giảm 30% nguy cơ tử vong (nguy cơ tuyệt đối giảm 3,3%). Nguy cơ tử vong do CHD giảm 42% (nguy cơ tuyệt đối giảm 3,5%). Simvastatin cũng làm giảm nguy cơ biến cố mạch vành nghiêm trọng (tử vong do CHD có bệnh viện xác nhận và nhồi máu cơ tim thầm lặng không tử vong) là 34%. Hơn nữa, simvastatin làm giảm đáng kể nguy cơ tử vong và tai biến mạch máu não không tử vong (đột quỵ, thiếu máu cục bộ thoáng qua) là 28%. Không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm trong tỷ lệ tử vong do không phải tim mạch.

Nghiên cứu về tác dụng giảm Cholesterol và Homocysteine bổ sung (SEARCH) đánh giá hiệu quả điều trị với simvastatin 80mg so với 20mg (thời gian theo dõi trung bình là 6,7 năm) tới các biến cố về mạch nghiêm trọng (MVE) (được xác định là tử vong do CHD, nhồi máu cơ tim không tử vong, tái tạo mạch vành, đột quỵ gây tử vong hoặc không gây tử vong, hoặc tái tạo mạch ngoại vi) trên 12.064 bệnh nhân có tiền sử nhồi máu cơ tim. Không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ MVE giữa 2 nhóm: simvastatin 20 mg (n=1553; 25,7%) và simvastatin 80 mg (n=1477; 24,5%); RR 0,94, 95% CI: 0,88 đến 1,01. Sự khác biệt tuyệt đối về LDL-C giữa hai nhóm trong quá trình nghiên cứu là 0,35±0,01 mmol/L. Thông tin tính an toàn là tương tự nhau giữa hai nhóm điều trị, ngoại trừ tỷ lệ mắc bệnh về cơ là khoảng 1,0% với bệnh nhân dùng simvastatin 80 mg và 0,02% với bệnh nhân dùng liều 20mg. Khoảng một nửa trong số những trường hợp mắc bệnh về cơ xảy ra trong năm đầu tiên điều trị. Tỷ lệ mắc bệnh về cơ trong mỗi năm điều trị tiếp theo là khoảng 0,1%.

Tăng cholesterol máu nguyên phát và tăng lipid máu hỗn hợp:

Trong các nghiên cứu so sánh về hiệu quả và an toàn của simvastatin liều 10, 20, 40 và 80 mg hàng ngày trên các bệnh nhân cholesterol máu cao, tỷ lệ giảm LDL-C trung bình tương ứng là 30, 38, 41 và 47%. Trong nghiên cứu bệnh nhân tăng lipid máu hỗn hợp dùng simvastatin 40 mg và 80 mg, tỷ lệ giảm triglycerid trung bình tương ứng là 28 và 33% (giả dược 2%), và tỷ lệ tăng HDL-C trung bình tương ứng là 13 và 16% (giả dược là 3%).

Nghiên cứu lâm sàng ở trẻ em:

Trong một nghiên cứu mù đôi, có đối chứng với giả dược trên 175 bệnh nhân (99 bé trai Tanner giai đoạn II trở lên và 76 bé gái có kinh nguyệt ít nhất 1 năm) từ 10-17 tuổi (tuổi

https://trungtamthuoc.com/

trung bình là 14,1) tăng cholesterol huyết có tính gia đình dị hợp tử (heFH) được chia ngẫu nhiên dùng simvastatin hoặc giả dược trong 24 tuần (nghiên cứu cơ bản). Yêu cầu chung của nghiên cứu là mức LDL-C cơ bản trong khoảng 160-400 mg/dL và ít nhất bố hoặc mẹ có mức LDL-C > 189 mg/dL. Liều simvastatin (1 lần/ngày vào buổi tối) là 10mg trong 8 tuần đầu tiên, 20mg trong 8 tuần tiếp theo, và sau đó là 40mg. Trong 24 tuần kéo dài thêm, 144 bệnh nhân được tiếp tục điều trị với simvastatin 40mg hoặc giả dược.

Simvastatin làm giảm đáng kể nồng độ LDL-C, TG, và Apo B. Kết quả từ nghiên cứu kéo dài sau 48 tuần tương đương với nghiên cứu cơ bản. Sau 24 tuần điều trị, ngưỡng LDL-C đạt được là 124,9 mg/dL (khoảng: 64,0-289,0 mg/dL) ở nhóm simvastatin 40mg so với 207,8 mg/dL (khoảng 128,0-334,0 mg/dL) ở nhóm dùng giả dược.

Sau 24 tuần điều trị với simvastatin (với liều hàng ngày tăng từ 10, 20 và lên tới 40mg trong mỗi 8 tuần), simvastatin làm giảm LDL-C trung bình 36,8% (giả dược: tăng 1,1% so với ngưỡng cơ bản), Apo B giảm 32,4% (giả dược: 0,5%), và ngưỡng TG trung bình là 7,9% (giả dược: 3,2%) và tăng nồng độ HDL-C trung bình là 8,3% (giả dược: 3,6%). Chưa xác định được lợi ích lâu dài của simvastatin trên các biến cố tim mạch ở trẻ em với heFH.

An toàn và hiệu quả ở liều trên 40mg/ngày chưa được nghiên cứu trên trẻ em tăng cholesterol huyết có tính gia đình dị hợp tử. Chưa xác định được hiệu quả lâu dài của điều trị simvastatin từ khi còn nhỏ để giảm tỷ lệ mắc bệnh và tử vong khi trưởng thành.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Simvastatin là một lacton không hoạt động, dễ dàng bị thủy phân trong cơ thể thành beta-hydroxyacid, là một chất ức chế mạnh HMG-CoA reductase. Thủy phân diễn ra chủ yếu ở gan, tốc độ thủy phân trong huyết tương là rất chậm.

Đặc tính dược động học được đánh giá trên người lớn. Chưa có dữ liệu về dược động học ở trẻ em và thanh thiếu niên.

Hấp thu

Ở người, simvastatin được hấp thu tốt và chuyển hóa bước đầu qua gan. Sự biến đổi ở gan phụ thuộc vào lưu lượng máu tại gan. Gan là nơi đầu tiên tạo ra chất có hoạt tính. Chất có hoạt tính là beta-hydroxyacid vào hệ tuần hoàn ít hơn 5% so với liều simvastatin uống. Nồng độ tối đa của chất ức chế có hoạt tính này đạt được từ 1-2 giờ sau khi uống simvastatin. Dùng đồng thời với thức ăn không ảnh hưởng đến hấp thu.

Dược động học khi dùng đơn liều và đa liều cho thấy không có tích lũy thuốc sau khi dùng nhiều lần.

Phân bố

Liên kết với protein của simvastatin và chất chuyển hóa có hoạt tính là trên 95%.

https://trungtamthuoc.com/

Thải trừ

Simvastatin là chất nền của CYP3A4. Các chất chuyển hóa chính của simvastatin trong huyết tương là beta-hydroxyacid và 4 chất chuyển hóa có hoạt tính khác. Sau khi uống simvastatin đánh dấu phóng xạ, 13% phóng xạ thải trừ qua nước tiểu, 60% thải trừ qua phân trong vòng 96 giờ. Lượng chất chuyển hóa thải trừ qua phân tương đương với lượng bài tiết ở mật cũng như lượng thuốc không được hấp thu. Sau khi tiêm tĩnh mạch chất chuyển hóa beta-hydroxyacid, thời gian bán thải trung bình của nó là 1,9 giờ. Trung bình chỉ có 0.3% liều tiêm tĩnh mạch được bài tiết trong nước tiểu là các chất ức chế.

Acid simvastatin được vận chuyển tích cực vào tế bào gan bởi chất vận chuyển OATP1B1.

Simvastatin là chất nền của chất vận chuyển BCRP.

Đối tượng đặc biệt

Đa hình SLCO1B1

Người mang gen SLCO1B1 c.521T> C alen có hoạt tính OATP1B1 thấp hơn. Mức độ tiếp xúc trung bình (AUC) của chất chuyển hóa có hoạt tính chính, acid simvastatin là 120% ở người mang gen alen C dị hợp tử (CT) và 221% ở người mang gen alen C đồng hợp tử (CC) so với bệnh nhân có kiểu gen phổ biến nhất (TT). Alen C có tần số 18% ở dân số châu Âu. Ở những người đa hình SLCO1B1 có nguy cơ tăng tiếp xúc acid simvastatin, có thể dẫn đến tăng nguy cơ tiêu cơ vân.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Bestatin 10: Hộp 3 vỉ x 10 viên. Hộp 10 vỉ x 10 viên. Hộp 100 vỉ x 10 viên
Bestatin 20: Hộp 3 vỉ x 10 viên. Hộp 10 vỉ x 10 viên. Hộp 100 vỉ x 10 viên
Bestatin 40: Hộp 10 vỉ x 10 viên. Hộp 100 vỉ x 10 viên

BẢO QUẢN

Bảo quản dưới 30°C.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC: TCCS.

CƠ SỞ SẢN XUẤT

Berlin Pharmaceutical Industry Co., Ltd.
222 Romklao Road, Klongsampravet, Latkrabang, Bangkok 10520, Thái Lan.