

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

27-03-2018

Lần đầu:...../...../.....

MẪU HỘP

LIPONIL®

20 mg simvastatin

DOMINIC

April, 4th 2008

28/01/1



MẪU VỈ
LIPONIL®
20 mg simvastatin

MẶT TRƯỚC VỈ

MẶT SAU VỈ

R_x **LIPONIL®**

Thuốc bán theo đơn

Đề xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

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

Công thức

LIPONIL (hàm lượng 10 mg): Mỗi viên nén bao phim chứa 10 mg simvastatin và tá dược vừa đủ (butylhydroxyanisol, tinh bột bắp, lactose khan, acid ascorbic, acid citric, cellulose vi tinh thể, tinh bột biến tính, magnesi stearate, tá dược bao phim Opadry màu trắng).

LIPONIL (hàm lượng 20 mg): Mỗi viên nén bao phim chứa 20 mg simvastatin và tá dược vừa đủ (butylhydroxyanisol, tinh bột bắp, lactose khan, acid ascorbic, acid citric, cellulose vi tinh thể, tinh bột biến tính, magnesi stearate, tá dược bao phim Opadry màu trắng).

Dạng bào chế

Viên nén bao phim.

Được lực học

Simvastatin là một chất ức chế enzym khử HMG-CoA đặc hiệu, enzym này xúc tác sự biến đổi HMG-CoA thành mevalonate, bước khởi đầu trong con đường sinh tổng hợp cholesterol. Tác động này không hoàn toàn, phụ thuộc vào liều dùng và có thể hồi phục được.

Simvastatin cũng làm giảm nồng độ LDL bình thường và nồng độ LDL khi tăng. LDL được hình thành từ VLDL (very low-density lipoprotein) và được dị hóa chủ yếu bởi các thụ thể có ái lực cao với LDL. Cơ chế tác động hạ LDL của simvastatin có thể gồm cả sự giảm nồng độ VLDL và cảm ứng thụ thể LDL dẫn đến giảm sản sinh và/hoặc tăng dị hóa LDL. Các apolipoprotein B cũng giảm một cách đáng kể trong quá trình điều trị với simvastatin. Do mỗi phân tử LDL có chứa một nhóm apolipoprotein B và do có ít apolipoprotein B trong các lipoprotein khác, điều đó cho thấy simvastatin không chỉ làm giảm lượng cholesterol LDL mà còn làm giảm nồng độ LDL tuần hoàn. Hơn nữa, simvastatin còn làm giảm nhẹ lượng cholesterol VLDL và các triglycerid huyết tương và có thể làm tăng biên độ dao động của cholesterol HDL.

Các ảnh hưởng của simvastatin trên lipoprotein (a), fibrinogen và một số dấu hiệu nguy cơ không phụ thuộc sinh hóa khác liên quan đến bệnh mạch vành thì chưa được biết rõ.

Được động học

Hấp thu

Sự hấp thu của simvastatin sau khi dùng 1 liều uống so sánh với liều tiêm tĩnh mạch đối chứng, chiếm khoảng 85% ở mỗi loài trong số 2 loài thử nghiệm. Simvastatin trải qua chuyển hóa lần đầu ở gan, nơi tác động chủ yếu của thuốc (khoảng trên 60% ở người), do đó độクリア dụng của thuốc trong hệ tuần hoàn thấp (ước khoảng dưới 5%). Hệ số phân tử (Cv) dựa trên sự biến thiên giữa các bệnh nhân, chiếm khoảng 18% so với hoạt tính trong hệ tuần hoàn, tính theo diện tích đường cong.

Với liều đề nghị hàng ngày là 5-40 mg/ngày, không có những biến đổi gì đáng kể đối với diện tích dưới đường cong hấp thu của chất ức chế trong tuần hoàn chung với sự gia tăng liều lên đến 120 mg. Liên quan tới trạng thái bền vững, tình trạng trong huyết tương của các chất ức chế không bị ảnh hưởng khi sử dụng simvastatin ngay trước bữa ăn ít nhất bốn.

Nồng độ đỉnh huyết tương của cả chất ức chế có hoạt tính và chất ức chế toàn phần đạt được sau khi dùng thuốc 1,3 giờ đến 2,4 giờ.

Phân bố

Simvastatin đạt nồng độ đáng kể trong gan cao hơn so với các mô không phải mô đích. Cả simvastatin và chất chuyển hóa acid beta-hydroxy đều gắn kết mạnh với protein huyết tương (khoảng 95%). Nghiên cứu trên chuột với simvastatin được đánh dấu đồng vị phóng xạ cho thấy simvastatin đi qua được hàng rào máu não.

Chuyển hóa

Các chất chuyển hóa chính của simvastatin hiện diện trong huyết tương người là các dẫn chất acid beta-hydroxy, 6'-hydroxy, 6'-hydroxy methyl và 6'-exomethylen.

Thải trừ

Sau khi uống một liều simvastatin được đánh dấu đồng vị ¹⁴C ở người, 13% liều dùng được bài tiết qua nước tiểu và 60% qua phân. Nồng độ thuốc trong huyết tương giảm nhanh chóng còn khoảng 10% sau 12 giờ.

Các nghiên cứu động học với một chất ức chế men khử khác có cùng đường đào thải chính cho thấy nồng độ thuốc trong cơ thể tăng cao hơn ở bệnh nhân suy thận.

Qui cách đóng gói

LIPONIL (hàm lượng 10 mg)

Hộp 2 vỉ x 14 viên nén bao phim

LIPONIL (hàm lượng 20 mg)

Hộp 2 vỉ x 14 viên nén bao phim

Chỉ định

Giảm nguy cơ tử vong do bệnh mạch vành và biến cố tim mạch

Ở bệnh nhân có nguy cơ cao về biến cố tim mạch do bệnh mạch vành, tiểu đường, bệnh mạch ngoại vi, tiền sử đột quỵ hay các bệnh mạch máu não khác, simvastatin được chỉ định:

Làm giảm nguy cơ tử vong do giảm các ca tử vong do bệnh mạch vành

Giảm nguy cơ đột quỵ và nhồi máu cơ tim không gây tử vong

Giảm sự cần thiết phải thực hiện thủ thuật tái thông mạch vành và không mạch vành.

Tăng lipid máu

Simvastatin được chỉ định:

Giảm lượng cholesterol toàn phần (total-C), cholesterol tỉ trọng thấp (LDL-C), apolipoprotein B (Apo B), và triglycerides (TG), và làm tăng cholesterol tỉ trọng cao (HDL-C) ở các bệnh nhân bị tăng lipid huyết tiền phát (Fredrickson type IIa, có tính gia đình và không gia đình dị hợp tử) hay rối loạn lipid huyết hỗn hợp (Fredrickson type IIb).

Giảm tình trạng cao triglyceride ở bệnh nhân tăng triglyceride huyết (tăng lipid huyết loại Fredrickson type IV).

Giảm lượng cholesterol toàn phần và LDL-C ở bệnh nhân tăng cholesterol huyết

có tính gia đình đồng hợp tử (HoFH) như một liệu pháp hỗ trợ cho các liệu pháp giảm lipid khác (như LDL apheresis) hoặc nếu các liệu pháp này không hiệu quả.

Tăng lipid máu gia đình dị hợp tử ở trẻ vị thành niên

Simvastatin được chỉ định như liệu pháp hỗ trợ cho chế độ ăn kiêng giảm cholesterol toàn phần, và nồng độ apo B ở trẻ trai và trẻ gái vị thành niên đã có kinh nguyệt 1 năm, từ 10 - 17 tuổi, mắc chứng tăng lipid máu gia đình dị hợp tử, nếu sau một thử nghiệm chế độ ăn kiêng đầy đủ vẫn xuất hiện các dấu hiệu sau:

1. Cholesterol LDL vẫn giữ mức ≥ 190 mg/dL; hoặc

2. Cholesterol LDL vẫn giữ mức ≥ 160 mg/dL; và

Có tiền sử gia đình mắc bệnh tim bẩm sinh (CVD) hoặc

Hai hay nhiều hơn các yếu tố nguy cơ mắc bệnh tim bẩm sinh khác xuất hiện ở bệnh nhân vị thành niên

Mục tiêu tối thiểu của liệu pháp điều trị ở trẻ nhỏ và trẻ vị thành niên là đạt được nồng độ LDL-C < 130 mg/dL. Vẫn chưa xác định được độ tuổi tối ưu để bắt đầu liệu pháp giảm lipid nhằm giảm nguy cơ mắc bệnh động mạch vành có triệu chứng ở tuổi trưởng thành.

Giới hạn sử dụng

Simvastatin chưa được nghiên cứu trong điều kiện có những bất thường nghiêm trọng trong việc tăng chylomicrons (VD tăng lipid huyết Fredrickson types I and V).

Liều lượng và cách dùng

Khuyến cáo bắt đầu điều trị với liều thấp nhất mà thuốc có tác dụng, sau đó nếu cần thiết, có thể điều chỉnh liều theo nhu cầu và đáp ứng của từng người bằng cách tăng liều từng đợt cách nhau không dưới 4 tuần và phải theo dõi các phản ứng có hại của thuốc, đặc biệt là các phản ứng có hại đối với hệ cơ.

Liều khởi đầu: 5-10 mg/ngày, uống 1 lần vào buổi tối, có thể uống vào bữa ăn hoặc khi đói. Bệnh nhân cần giảm lượng cholesterol LDL từ 20% trở lên nên khởi đầu với liều 10 mg/ngày. Bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân cần giảm lượng cholesterol với tỷ lệ thấp hơn nên khởi đầu với liều 5 mg/ngày.

Liều điều chỉnh: 5-40 mg/ngày, uống một lần vào buổi tối. Việc điều chỉnh liều dùng có thể tiến hành sau khoảng 4 tuần hay hơn.

Bệnh nhân phải theo một chế độ ăn giảm cholesterol tiêu chuẩn trước khi tiến hành điều trị và phải tiếp tục ăn kiêng trong suốt quá trình điều trị với simvastatin. Liều dùng cho từng bệnh nhân tùy thuộc vào nồng độ cholesterol LDL, mục tiêu điều trị và đáp ứng của từng bệnh nhân.

Lưu ý: bệnh nhân đang sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch đồng thời với simvastatin, phải khởi đầu với liều simvastatin 5 mg/ngày và không được vượt quá 10 mg/ngày.

Phối hợp thuốc: Simvastatin hiệu quả khi sử dụng riêng lẻ hoặc phối hợp với thuốc giữ máu. Tránh dùng simvastatin đồng thời với các thuốc nhóm fibrat như gemfibrozil, clofibrat. Tránh dùng simvastatin với lượng lớn nước bưởi ép (> 1 lít/ngày). Không sử dụng quá 10 mg simvastatin/ngày khi sử dụng phối hợp với: verapamil, diltiazem, dronedaron. Không dùng quá 20 mg simvastatin/ngày khi sử dụng phối hợp với: amiodarone, amlodipine, ranolazin.

Bệnh nhân suy gan

Simvastatin bị chống chỉ định ở bệnh nhân mắc bệnh gan thể hoạt động bao gồm việc tăng nồng độ transaminase gan kéo dài không rõ nguyên nhân.

Bệnh nhân suy thận

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận mức độ trung bình.

Ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinine < 30 ml/phút), liều dùng trên 10 mg/ngày nên được xem xét thận trọng, nếu thấy thực sự cần thiết, dùng một cách thận trọng.

Ngừa thai

Bệnh nhân < 65 tuổi, không cần điều chỉnh liều. Bệnh nhân ≥ 65 tuổi, nên khởi đầu với liều 5 mg/ngày.

Đời vi tuổi cao (≥ 65 tuổi) là một yếu tố nguyên nhân cơ bản cho bệnh cơ, bao gồm cả tiêu cơ vân, simvastatin nên được kê toa một cách thận trọng ở người già. Trong một thử nghiệm lâm sàng của bệnh nhân được điều trị với simvastatin 80 mg / ngày, bệnh nhân ≥ 65 tuổi có nguy cơ cao bị bệnh cơ, bao gồm cả tiêu cơ vân, so với bệnh nhân < 65 tuổi.

Chống chỉ định

Quá mẫn với simvastatin hoặc bất kỳ thành phần nào của chế phẩm.

Bệnh gan tiến triển hay tăng nồng độ enzyme transaminase huyết thanh không rõ nguyên nhân kéo dài.

Phụ nữ có thai hoặc cho con bú.

Đồng thời với các chất ức chế mạnh CYP3A4, như: itraconazol, ketoconazole, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, chất ức chế HIV protease, boceprevir, telaprevir, nefazodol, posaconazol, gemfibrozil, cyclosporine, danazol.

Chống chỉ định phối hợp simvastatin hàm lượng ≥ 20 mg với các thuốc sau: verapamil, diltiazem, dronedaron.

Cảnh báo và thận trọng

Trước và trong khi điều trị với simvastatin nên kết hợp kiểm soát cholesterol máu.

Trước và trong khi điều trị với simvastatin, nên kết hợp kiểm soát cholesterol máu bằng các biện pháp như chế độ ăn, giảm cân, tập thể dục, và điều trị các bệnh có thể là nguyên nhân của tăng lipid. Phải tiến hành định lượng lipid định kỳ và điều chỉnh liều lượng theo đáp ứng của người bệnh với thuốc. Mục tiêu điều trị là giảm Cholesterol LDL vì vậy cần 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.

Tác động lên chức năng gan

Trong các thử nghiệm lâm sàng, một số ít người bệnh 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 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 cần tiến hành các xét nghiệm enzyme gan trước khi điều trị bằng statin và trong trường hợp chỉ định lâm sàng yêu cầu xét nghiệm sau đó/ Cần sử dụng thuốc thận trọng ở người uống nhiều rượu và/ hoặc có tiền sử bệnh gan.

Tác động lên hệ xương

Cần cân nhắc khi dùng thuốc thuộc nhóm statin đối với bệnh nhân có những yếu tố nguy cơ dẫn đến tổn thương cơ. Thuốc thuộc nhóm statin có nguy cơ gây ra các phản ứng có hại đối với hệ cơ như teo cơ, viêm cơ, đặc biệt đối với các bệnh nhân có yếu tố nguy cơ như bệnh suy giảm chức năng thận, nhược giáp, tiền sử chấn thương hoặc tiền sử gia đình mắc bệnh cơ di truyền, tiền sử 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. Do đó trước khi điều trị, xét nghiệm CK nên được tiến hành trong những trường hợp này và nên cân nhắc lợi ích/ nguy cơ 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. Cần theo dõi chặt chẽ các phản ứng có hại trong quá trình dùng thuốc, khuyến bệnh nhân thông báo ngay 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. Liệu pháp statin phải tạm ngừng hoặc thời gian 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 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 có gai không kiểm soát được. Việc sử dụng đồng thời các thuốc hạ lipid máu và nhóm statin 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. Thận trọng khi dùng simvastatin đồng thời với các thuốc sau: các thuốc hạ cholesterol máu nhóm fibrat, niacin liều cao (> 1 g/ngày) và colchicin vì nguy cơ tổn thương cơ.

Chỉ dùng statin cho phụ nữ ở độ tuổi sinh đẻ khi họ chắc chắn không mang thai và chỉ trong trường hợp tăng cholesterol rất cao mà không đáp ứng với các thuốc khác.

Thời kỳ mang thai

Vì các statin làm giảm tổng hợp cholesterol và có thể có nhiều chất khác có hoạt tính sinh học dẫn xuất từ cholesterol, nên thuốc có thể gây hại cho thai nhi nếu dùng cho người mang thai. Vì vậy chống chỉ định dùng statin trong thời kỳ mang thai.

Thời kỳ cho con bú

Nhiều statin phân bố vào sữa. Do tiềm năng có tác dụng không mong muốn nghiêm trọng cho trẻ nhỏ đang bú sữa mẹ, nên chống chỉ định dùng statin ở người cho con bú.

Sử dụng khi vận hành máy móc, lái xe

Các nghiên cứu ảnh hưởng của simvastatin trên khả năng lái xe và vận hành máy móc chưa được thực hiện. Tuy nhiên thuốc có khả năng gây nhức đầu, chóng mặt, nhìn mờ do đó nên dùng thuốc thận trọng khi đang lái xe hay vận hành máy móc.

Tá dược

Sản phẩm này chứa lactose. Bệnh nhân mắc chứng không dung nạp lactose dạng di truyền hiếm gặp, các trường hợp thiếu enzym lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Tương tác thuốc

Tăng nguy cơ tổn thương khi sử dụng simvastatin đồng thời với các thuốc sau:

- Các thuốc hạ cholesterol máu nhóm fibrat khác
- Niacin liều cao (> 1 g/ngày)
- Colchicine

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.

Tránh dùng simvastatin với lượng lớn nước bưởi ép (> 1 lít/ngày)

Không dùng quá 10 mg simvastatin khi sử dụng phối hợp với: verapamil, diltiazem, dronedaron, vì các thuốc này làm tăng nồng độ simvastatin trong huyết tương.

Không dùng quá 20 mg simvastatin/ ngày khi sử dụng phối hợp với: amiodarone, amlodipine, ranolazin.

Warfarin: Statin có thể làm tăng tác dụng của warfarin. Phải xác định thời gian prothrombin trước khi bắt đầu dùng statin và theo dõi thường xuyên trong giai đoạn đầu điều trị để đảm bảo không có thay đổi về thời gian prothrombin.

Nhựa gần acid mật: có thể làm giảm rõ rệt khả dụng sinh học của statin khi uống cùng. Vì vậy thời gian dùng 2 thuốc này phải cách xa nhau.

Digoxin: sử dụng đồng thời simvastatin và digoxin làm tăng nhẹ nồng độ digoxin huyết tương.

Tác dụng không mong muốn

Thường gặp, ADR $> 1/100$

Tiêu hóa: tiêu chảy, táo bón, đầy hơi, đau bụng và buồn nôn, gặp ở khoảng 5% bệnh nhân.

Thần kinh trung ương: Đau đầu (4 - 9%), chóng mặt (3 - 5%), nhìn mờ (1 - 2%), mất ngủ, suy nhược.

Thần kinh - cơ và xương: đau cơ, đau khớp.

Gan: các kết quả thử nghiệm enzyme gan tăng hơn 3 lần giới hạn trên của bình thường, ở 2% người bệnh, nhưng phần lớn là không có triệu chứng và phục hồi khi ngừng thuốc.

Ít gặp, $1/1000 < ADR < 1/100$

Thần kinh - cơ và xương: bệnh cơ (kết hợp yếu tố cơ và tăng hàm lượng creatin phosphokinase huyết tương (CPK)).

Da: ban da.

Hô hấp: viêm mũi, viêm xoang, viêm họng, ho.

Hiếm gặp, ADR $< 1/1000$

Thần kinh - cơ và xương: viêm cơ, tiêu cơ vân, dẫn đến suy thận cấp thứ phát do myoglobin niệu.

Một số tác dụng phụ đã được báo cáo gần đây gồm:

Suy giảm nhận thức (mất trí nhớ, lú lẫn...)

Tăng đường huyết

Tăng đường huyết

Tăng HbA1c

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

Quá liều

Đã có báo cáo về một số ít các trường hợp quá liều simvastatin; không bệnh nhân nào có triệu chứng đặc trưng và tất cả các bệnh nhân đều khởi phục mà không để lại di chứng. Không có liệu pháp điều trị đặc hiệu khi quá liều. Nếu xảy ra quá liều, cần điều trị triệu chứng và hỗ trợ khi cần thiết. Do bản kết mạnh với protein huyết tương, thẩm tách máu không mong đợi làm tăng đáng kể thanh thải statin.

Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo: Không có.

Bảo quản

Giữ nơi khô mát, không quá 30 °C.

Hạn dùng

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất

CÔNG TY CỔ PHẦN CÔNG NGHỆ SINH HỌC - ĐƯỢC PHARMICA

Lô 10, Đường số 5, khu công nghiệp Việt Nam-Singapore,

Thuận An, Bình Dương, Việt Nam

Website: www.icabio-pharma.com

Ngày xem xét, sửa đổi cập nhật lại nội dung tờ hướng dẫn sử dụng thuốc:

TU QU CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG

Nguyễn Thị Thu Thủy