

254/82



254/12

R_x

SIMBIDAN

(Viên nén bao phim Simvastatin USP 20 mg)

CẢNH BÁO:

Thuốc bán theo đơn

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

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

Xin thông báo cho bác sĩ biết các tác dụng ngoại ý xảy ra trong quá trình sử dụng.

Để thuốc xa tầm tay trẻ em.

Không dùng thuốc đã quá hạn sử dụng.

THÀNH PHẦN:

Mỗi viên nén bao phim có chứa:

Hoạt chất: Simvastatin 20,00 mg.

Tá dược: Lactose, tinh bột ngô, cellulose vi tinh thể, tinh bột tiền gelatin hóa, tinh bột natri glycolat, crospovidone, magnesi stearat, butylated hydroxyanisole, opadry 03B62869.

ĐƯỢC LỰC HỌC:

Simvastatin là một thuốc hạ lipid máu tổng hợp, là chất ức chế men khử 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA reductase). Men này xúc tác phản ứng chuyển HMG-CoA thành mevalonat trong quá trình tổng hợp cholesterol.

Cơ chế tác dụng :

Simvastatin là chất ức chế cạnh tranh và chọn lọc men khử HMG-CoA, ức chế quá trình chuyển 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A thành mevalonat, một tiền chất của sterol, bao gồm cholesterol. Các triglycerid và cholesterol trong gan được kết hợp lại thành VLDL và phóng thích vào huyết tương để đưa đến mô ngoại biên. Lipoprotein tỉ trọng thấp (LDL) được tạo thành từ VLDL và được thoái biến một cách nguyên phát qua thụ thể LDL ái lực cao.

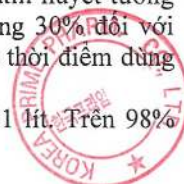
Simvastatin làm giảm lipoprotein và cholesterol huyết tương bằng cách ức chế men khử HMG-CoA, ức chế sự tổng hợp cholesterol ở gan và bằng cách tăng số lượng những thụ thể LDL ở gan trên bề mặt tế bào từ đó tăng sự lấy đi và thoái biến LDL.

Simvastatin làm giảm tổng hợp LDL và giảm số lượng các hạt LDL. Simvastatin làm gia tăng đáng kể hoạt tính của thụ thể LDL cùng với sự thay đổi có lợi trên tính chất của các hạt LDL tuần hoàn. Simvastatin có hiệu quả trên việc làm giảm LDL ở những bệnh nhân tăng cholesterol gia đình đồng hợp tử, một quần thể không có đáp ứng bình thường với thuốc hạ lipid.

ĐƯỢC ĐỘNG HỌC:

Hấp thu: Simvastatin được hấp thu nhanh chóng sau khi uống, nồng độ thuốc trong huyết tương tối đa đạt được trong vòng 1-2 giờ. Mức độ hấp thu và nồng độ Simvastatin tăng tỉ lệ với liều lượng Simvastatin. Simvastatin dạng viên nén có độ khả dụng sinh học 95-99% so với dạng dung dịch. Độ khả dụng sinh học tuyệt đối của Simvastatin khoảng 14% và độ khả dụng toàn thân của hoạt động ức chế men khử HMG-CoA khoảng 30%. Tính khả dụng toàn thân thấp là do sự thanh lọc ở niêm mạc đường tiêu hóa và/hoặc chuyển hóa lần đầu ở gan. Mặc dù thức ăn làm giảm tốc độ và mức độ của sự hấp thu khoảng 25% khi được đánh giá bởi C_{max} và khoảng 9% khi được đánh giá bởi AUC, nhưng tỉ lệ giảm LDL-C không thay đổi. Nồng độ Simvastatin huyết tương sau khi dùng thuốc buổi chiều tối thấp hơn khi dùng buổi sáng (khoảng 30% đối với C_{max} và AUC). Tuy nhiên, hiệu quả giảm LDL-C thì như nhau bất kể thời điểm dùng thuốc trong ngày.

Phân phối: Thể tích phân phối trung bình của Simvastatin khoảng 381 lít. Trên 98% Simvastatin được gắn kết với protein huyết tương.



Chuyển hóa: Simvastatin được chuyển hóa chủ yếu thành dẫn xuất hydroxy hóa tại vị trí ortho và para và các sản phẩm oxy hóa tại vị trí beta. Sự ức chế men khử HMG-CoA của các chất chuyển hóa qua con đường hydroxyl hóa ở vị trí ortho và para tương đương với sự ức chế của Simvastatin. Khoảng 70% hoạt động ức chế trong huyết tương của men khử HMG-CoA là do các chất chuyển hóa có hoạt tính.

Bài tiết: Simvastatin và các chuyển hóa của nó được thải trừ chủ yếu qua mật sau quá trình chuyển hóa tại gan và/hoặc ngoài gan. Tuy nhiên, thuốc không có chu trình gan ruột. Thời gian bán hủy trong huyết tương trung bình của Simvastatin ở người khoảng 14 giờ, nhưng một nửa thời gian của hoạt động ức chế men khử HMG-CoA là 10-20 giờ do có sự đóng góp của các chất chuyển hóa có hoạt tính. Dưới 2% lượng Simvastatin uống vào được tìm thấy trong nước tiểu.

Tác động: Simvastatin và một số chất chuyển hóa của nó có hoạt tính được lý ở người. Nơi tác động đầu tiên của Simvastatin là gan, đây là nơi chủ yếu tổng hợp cholesterol và thanh thải LDL. Sự giảm LDL-C tương ứng với liều lượng thuốc nhiều hơn là với nồng độ thuốc toàn thân.

CHỈ ĐỊNH:

Simvastatin được chỉ định như thuốc hỗ trợ cho chế độ ăn để làm giảm cholesterol toàn phần, LDL-C, apolipoprotein B và triglycerid ở bệnh nhân có tăng lipid máu nguyên phát, tăng lipid máu hỗn hợp và tăng cholesterol máu có tính gia đình dị hợp tử.

Simvastatin cũng được chỉ định để làm giảm cholesterol toàn phần và giảm LDL-C ở bệnh nhân tăng cholesterol máu có tính gia đình đồng hợp tử như một thuốc hỗ trợ cho các biện pháp điều trị khác (thí dụ: LDL-apheresis, cholestyramin) hoặc là khi các biện pháp điều trị khác không thực hiện được.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG:

Thuốc dùng đường uống. Dùng theo sự chỉ dẫn của bác sĩ điều trị.

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 04 tuần và phải theo dõi các phản ứng có hại của thuốc, đặc biệt là các phản ứng có hại đối với hệ cơ.

Khi dùng phối hợp Simvastatin với Amiodarone, không nên dùng quá 20 mg/ngày.

Nên hướng dẫn cho bệnh nhân chế độ ăn làm giảm cholesterol máu theo tiêu chuẩn trước khi dùng Simvastatin và duy trì chế độ ăn này trong suốt thời gian điều trị.

Có thể uống thuốc vào bất cứ thời điểm nào trong ngày, cả lúc đói và no. Liều dùng tùy thuộc từng cá nhân chủ yếu dựa theo nồng độ LDL-C, mục tiêu điều trị và đáp ứng của bệnh nhân.

Liều khởi đầu: 10 mg, một lần mỗi ngày (bắt đầu điều trị với liều thấp nhất mà thuốc có tác dụng)

Điều chỉnh liều lượng theo nhu cầu và đáp ứng của từng người bằng cách tăng liều từng đợt cách nhau không dưới 04 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 duy trì có thể từ 10 - 80 mg/ ngày.

Nên kiểm tra các chỉ số lipid máu trong vòng 4 tuần, và điều chỉnh liều theo kết quả xét nghiệm.

Điều chỉnh liều cho tới khi đạt nồng độ cholesterol LDL mong muốn, hoặc khi đạt liều tối đa.

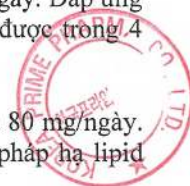
Tăng cholesterol máu nguyên phát và tăng lipid máu hỗn hợp :

Đa số bệnh nhân được kiểm soát với liều 10 mg Simvastatin một lần mỗi ngày. Đáp ứng điều trị rõ rệt có được trong vòng 2 tuần, và đáp ứng tối đa thường đạt được trong 4 tuần.

Tăng cholesterol máu có tính chất gia đình đồng hợp tử :

Liều duy trì: 10 - 40 mg/ngày. Nếu cần có thể tăng liều, nhưng không quá 80 mg/ngày.

Liệu pháp điều trị dùng Simvastatin cần được phối hợp với những biện pháp hạ lipid



khác (chẳng hạn như biện pháp lọc LDL).

Trẻ em :

Chưa có các nghiên cứu có kiểm soát việc dùng thuốc cho trẻ. Do vậy, không khuyến cáo dùng cho trẻ em.

Liều lượng ở bệnh nhân suy thận :

Bệnh thận không ảnh hưởng đến liều lượng thuốc trong huyết tương cũng như không ảnh hưởng đến tác dụng làm giảm LDL-C của Simvastatin. Vì vậy, không cần chỉnh liều ở những bệnh nhân này.

Người già:

Hiệu quả và tính an toàn không có sự khác biệt ở bệnh nhân lớn tuổi (> 70 tuổi) so với những bệnh nhân khác khi sử dụng liều đề nghị.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Chống chỉ định ở bệnh nhân mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc, những người có bệnh lý gan thể đang tiến triển hay có sự tăng kéo dài không rõ nguyên nhân của các transaminase huyết thanh vượt quá 3 lần giới hạn trên bình thường.

Phụ nữ mang thai hoặc nghi ngờ có thai. Phụ nữ cho con bú. Trẻ em.

KHUYẾN CÁO VÀ THẬN TRỌNG:

Ảnh hưởng lên gan :

Cũng như những thuốc làm hạ lipid máu cùng nhóm, sự tăng vừa phải (> 3 lần giới hạn trên của mức bình thường) của các transaminase huyết thanh đã được ghi nhận sau khi điều trị với Simvastatin.

Tăng transaminases huyết thanh (> 3 lần giới hạn trên của mức bình thường trong ít nhất 2 lần xét nghiệm) kéo dài xảy ra ở 0,7% bệnh nhân dùng Simvastatin trong các thử nghiệm lâm sàng. Tần suất của những bất thường này là 0,2%, 0,2%, 0,6% và 2,3% tương ứng với liều 10, 20, 40 và 80 mg. Nói chung, sự gia tăng này không liên quan đến vàng da hay những triệu chứng cơ năng và thực thể khác. Khi giảm liều Simvastatin hoặc điều trị ngắt quãng hoặc ngưng thuốc, transaminase sẽ trở về mức trước khi điều trị. Hầu hết các bệnh nhân được giảm liều Simvastatin đều không bị các di chứng.

Làm xét nghiệm enzym gan trước khi bắt đầu điều trị bằng statin và trong trường hợp chỉ định lâm sàng yêu cầu xét nghiệm đó.

Những bệnh nhân có bất kỳ triệu chứng cơ năng hay thực thể nào gợi ý đến tổn thương gan nên được kiểm tra chức năng gan.

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

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

+ Trong quá trình điều trị bằng statin, bệnh nhân cần 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.

Cần theo dõi ở những bệnh nhân có nồng độ transaminase tăng cho đến khi các bất thường được giải quyết. Nếu ALT hoặc AST tăng lên gấp trên 3 lần giới hạn trên bình thường kéo dài thì nên giảm liều hoặc ngưng dùng Simvastatin.

Nên dùng thận trọng ở bệnh nhân uống rượu và/hoặc có tiền sử bệnh lý gan.

Ảnh hưởng lên cơ 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

Anh



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

Đau cơ đã được ghi nhận ở những bệnh nhân điều trị với Simvastatin. Bệnh cơ, là tình trạng đau cơ hay yếu cơ cùng lúc với tăng creatin phosphokinase (CPK) > 10 lần giới hạn trên bình thường, nên được nghĩ đến ở bất kỳ bệnh nhân có đau cơ lan tỏa, nhạy cảm đau cơ hay yếu cơ, và /hoặc tăng đáng kể CPK. Cần nhắc nhở bệnh nhân là phải báo ngay cho bác sĩ khi có đau cơ, nhạy cảm đau hay yếu cơ không giải thích được, đặc biệt nếu đi kèm với tình trạng khó chịu hay sốt. Nên ngưng điều trị bằng Simvastatin nếu CPK tăng rõ rệt, nếu xác định hoặc nghi ngờ có bệnh cơ.

Nguy cơ của bệnh cơ trong quá trình điều trị với những thuốc khác trong nhóm statin sẽ tăng lên khi dùng đồng thời với cyclosporine, dẫn xuất của fibrin acid, erythromycin, niacin, hay các thuốc kháng nấm nhóm azole. Khi điều trị kết hợp Simvastatin với các dẫn xuất acid fibrin, erythromycin, các thuốc ức chế miễn dịch, các thuốc kháng nấm nhóm azol hay niacin, cần cân nhắc kỹ càng giữa lợi ích và nguy cơ, và theo dõi cẩn thận để phát hiện bất kỳ triệu chứng cơ năng hay thực thể nào của đau cơ, nhạy cảm đau, hay yếu cơ, đặc biệt là trong những tháng đầu điều trị và trong thời gian điều chỉnh liều sau đó. Cần kiểm tra CPK định kỳ trong những tình huống này.

TƯƠNG TÁC THUỐC:

Dùng Simvastatin cùng với các thuốc ức chế enzyme CYP3A4 (astemizol, itraconazol, ketoconazol, cyclosporin, gemfibrozil, cisaprid...) có thể làm tăng nồng độ của Simvastatin trong huyết tương dẫn đến nguy cơ bệnh cơ và tiêu cơ.

Chống chỉ định dùng simvastatin phối hợp với các thuốc ức chế enzyme CYP3A4 mạnh như: ketoconazol, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, thuốc ức chế protease của HIV, boceprevir, telaprevir, nefazodon, posaconazol, gemfibrozil, cyclosporin, danazol.

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

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

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

Khi dùng phối hợp với Amiodarone, không nên dùng quá 20 mg/ngày vì làm tăng nguy cơ gây ra chứng tiêu cơ vân. Đối với những bệnh nhân phải dùng liều trên 20 mg/ngày mới có hiệu quả điều trị, bác sĩ có thể lựa chọn thuốc statin khác (như Pravastatin).

Antacid: dùng đồng thời Simvastatin với huyền dịch antacid đường uống có chứa magesi và nhôm hydroxyd, sẽ làm giảm nồng độ Simvastatin trong huyết tương khoảng 35%, tuy nhiên, tác dụng của thuốc lên hiệu quả giảm LDL-C không bị thay đổi.

Antipyrin: Simvastatin không có ảnh hưởng lên dược động học của antipyrin.

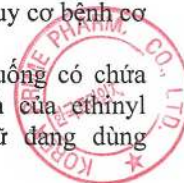
Cholestyramin: Nồng độ Simvastatin trong huyết tương giảm (khoảng 25%) khi dùng cholestyramin cùng với Simvastatin. Tuy nhiên, hiệu quả điều trị trên lipid máu khi dùng đồng thời 2 thuốc thì cao hơn khi chỉ dùng 1 trong 2 thuốc.

Digoxin: Dùng đồng thời Simvastatin và digoxin làm tăng nồng độ digoxin huyết tương ở tình trạng ổn định gần 20%. Cần theo dõi một cách thích hợp ở những bệnh nhân đang dùng digoxin.

Erythromycin: Ở những người khỏe mạnh, khi dùng đồng thời Simvastatin với erythromycin vốn là 1 chất ức chế cytochrom P450 3A4 đã được biết (liều 500 mg 4 lần mỗi ngày), sẽ làm tăng nồng độ Simvastatin trong huyết tương dẫn đến nguy cơ bệnh cơ và tiêu cơ.

Thuốc viên ngừa thai uống: Dùng đồng thời với thuốc viên ngừa thai uống có chứa norethindron và ethinyl estradiol làm tăng AUC của norethindron và của ethinyl estradiol gần 20%. Khi chọn lọc thuốc viên ngừa thai cho phụ nữ đang dùng

hư



Simvastatin nên cân nhắc đến điều này.

Không thấy có sự tương tác có ý nghĩa nào về mặt lâm sàng của Simvastatin với warfarin hay cimetidin.

Các thuốc khác: trong các nghiên cứu lâm sàng, khi dùng đồng thời Simvastatin với các thuốc hạ áp và liệu pháp thay thế estrogen thì không thấy bằng chứng tương tác thuốc bất lợi có ý nghĩa trên lâm sàng.

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 (> 1g/ngày), colchicin.

Việc sử dụng đồng thời các thuốc hạ lipid máu 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, thậm chí dẫn đến suy thận và có thể gây tử vong.

SỬ DỤNG TRONG THỜI GIAN MANG THAI VÀ CHO CON BÚ:

Chống chỉ định sử dụng Simvastatin trong thai kỳ và lúc đang nuôi con bằng sữa mẹ. Phụ nữ có khả năng mang thai nên dùng các biện pháp ngừa thai hữu hiệu. Không dùng Simvastatin nếu nghi ngờ mang thai.

Do có khả năng gây phản ứng bất lợi cho trẻ bú mẹ, cho nên phụ nữ đang sử dụng Simvastatin không nên cho con bú.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC TRÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC:

Không thấy có báo cáo liên quan. Tuy nhiên thuốc có thể gây hoa mắt, đau đầu, ù tai nên thận trọng nếu dùng thuốc khi đang lái xe hoặc vận hành máy móc.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN (ADR)

Các tác dụng ngoại ý đã được báo cáo gồm có:

Hệ tiêu hóa: táo bón, tiêu chảy, rối loạn tiêu hóa, đánh hơi, ợ nóng, đau bụng, chán ăn, buồn nôn, viêm tuyến tụy, viêm gan, vàng da, thay đổi mỡ trong gan, suy gan, xơ gan và ung thư gan.

Cơ và xương: chuột rút, đau nhức xương, yếu xương, đau khớp, tổn thương cơ như teo cơ, viêm cơ.

Hệ thần kinh: hoa mắt, đau đầu, mất ngủ, ù tai, mất trí nhớ, lo lắng dẫn đến mất cảm giác và/hoặc cảm thấy bất thường, lo lắng, suy sụp, mất cân bằng, rối loạn tinh thần, suy giảm nhận thức (như mất trí nhớ, lú lẫn).

Da: rát, ngứa, rụng lông, khô da, nổi mụn và xạm da.

Mắt: mờ mắt, thay đổi thị hiệu, đục mắt tiến triển, yếu cơ mắt.

Phản ứng quá mẫn: thờ gập, thờ khô khè, huyết áp, đôi khi bị sốc, phản ứng dị ứng sung tấy ở mặt, môi, lưỡi và/hoặc họng.

Hệ nội tiết: tăng đường huyết, tăng HbA1c

Khác: mất ham muốn tình dục, căng ngực, liệt dương.

QUÁ LIỀU:

Không có điều trị đặc hiệu nào khi dùng Simvastatin quá liều. Nếu có quá liều, tiến hành điều trị triệu chứng và các biện pháp hỗ trợ cần thiết. Do thuốc gắn kết mạnh với protein huyết tương, nên không thể làm tăng thanh thải Simvastatin đáng kể bằng cách thẩm tách máu.

BẢO QUẢN:

Bảo quản trong bao kín, dưới 30°C.

DẠNG BẢO CHẾ VÀ QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG:

USP 32

HẠN DÙNG:

36 tháng kể từ ngày sản xuất.



Sản xuất bởi:

Korea Prime Pharm. Co., Ltd.

865 – 1, Dunsan – ri, Bongdong – eup, Wanju- gun, Chonbuk, Korea.

Cơ sở sở hữu giấy chứng nhận sản phẩm dược phẩm:

Korea Prime Pharm. Co., Ltd.

865 – 1, Dunsan – ri, Bongdong – eup, Wanju- gun, Chonbuk, Korea.

Ngày xem xét lại tờ hướng dẫn sử dụng: 09/04/2013



PHÓ CỤC TRƯỞNG
Nguyễn Văn Thanh

