





20 mg



20 mg

For Position Only

© 2006 The Authors
Journal compilation © 2006 Blackwell Publishing Ltd

DINK:

For Position Only

[illegible]

111

LOT NO.			EXP. DATE					
 MSD ZOCOR® simvastatin 20mg	 MSD ZOCOR® simvastatin 20mg	 MSD ZOCOR® simvastatin 20mg	 MSD ZOCOR® simvastatin 20mg	 MSD ZOCOR® simvastatin 20mg	 MSD ZOCOR® simvastatin 20mg	 MSD ZOCOR® simvastatin 20mg	 MSD ZOCOR® simvastatin 20mg	 MSD ZOCOR® simvastatin 20mg
 MSD ZOCOR® simvastatin 20mg	 MSD ZOCOR® simvastatin 20mg	 MSD ZOCOR® simvastatin 20mg	 MSD ZOCOR® simvastatin 20mg	 MSD ZOCOR® simvastatin 20mg	 MSD ZOCOR® simvastatin 20mg	 MSD ZOCOR® simvastatin 20mg	 MSD ZOCOR® simvastatin 20mg	 MSD ZOCOR® simvastatin 20mg
 MSD ZOCOR® simvastatin 20mg	 MSD ZOCOR® simvastatin 20mg	 MSD ZOCOR® simvastatin 20mg	 MSD ZOCOR® simvastatin 20mg	 MSD ZOCOR® simvastatin 20mg	 MSD ZOCOR® simvastatin 20mg	 MSD ZOCOR® simvastatin 20mg	 MSD ZOCOR® simvastatin 20mg	 MSD ZOCOR® simvastatin 20mg
 MSD ZOCOR® simvastatin 20mg	 MSD ZOCOR® simvastatin 20mg	 MSD ZOCOR® simvastatin 20mg	 MSD ZOCOR® simvastatin 20mg	 MSD ZOCOR® simvastatin 20mg	 MSD ZOCOR® simvastatin 20mg	 MSD ZOCOR® simvastatin 20mg	 MSD ZOCOR® simvastatin 20mg	 MSD ZOCOR® simvastatin 20mg
 MSD ZOCOR® simvastatin 20mg	 MSD ZOCOR® simvastatin 20mg	 MSD ZOCOR® simvastatin 20mg	 MSD ZOCOR® simvastatin 20mg	 MSD ZOCOR® simvastatin 20mg	 MSD ZOCOR® simvastatin 20mg	 MSD ZOCOR® simvastatin 20mg	 MSD ZOCOR® simvastatin 20mg	 MSD ZOCOR® simvastatin 20mg

XXXXXX/XXXXXX-X





THÔNG TIN SẢN PHẨM

Viên nén bao phim

Nhãn hiệu đã đăng ký

ZOCOR®

(simvastatin)

THÀNH PHẦN

ZOCOR 10 mg, ZOCOR 20 mg và ZOCOR 40 mg được bào chế dưới dạng viên bao phim, mỗi viên chứa 10 mg, 20 mg hoặc 40 mg simvastatin là hoạt chất chính.

Ngoài ra, ZOCOR 10 mg, ZOCOR 20 mg và ZOCOR 40 mg còn chứa các tá dược sau:

Acid ascorbic

Hydroxyanisole butyl hoá (Butylated hydroxyanisole)

Acid citric monohydrate

Lactose

Magnesi stearat

Cellulose vi tinh thể (Microcrystalline cellulose)

Pregelatinized starch

Hydroxypropyl cellulose

Hydroxypropyl methylcellulose

Dioxid titan

Bột talc

Oxid sắt đỏ

ZOCOR 10 mg, ZOCOR 20 mg còn chứa Oxid sắt vàng.

CHỈ ĐỊNH

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

<https://trungtamthuoc.com/>
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 ZOCOR 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, ZOCOR 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, ZOCOR làm chậm lại sự tiến triển của xơ vữa động mạch vành, bao gồm làm giảm sự phát triển của các tổn thương mới và những tắc nghẽn mới.

NGƯỜI BỆNH TĂNG LIPID MÁU

- Chỉ định ZOCOR 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 (tuýp IIb 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.
- ZOCOR còn được dùng điều trị người bệnh tăng triglycerid máu (tăng lipid máu tuýp IV Fredrickson).

- Chỉ định ZOCOR cho người rối loạn betalipoprotein máu tiên phát (tăng lipid máu tuýp III Fredrickson).
- Dùng ZOCOR 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

Zocor được chỉ định như thuốc hỗ trợ cho chế độ ăn để làm giảm nồng độ cholesterol toàn 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 cholesterol máu có tính gia đình dị hợp tử (HeFH), 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 LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Khuyến cáo bắt đầu điều trị với liều thấp nhất mà thuốc có tác dụng. Liều ZOCOR 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. ZOCOR 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 ZOCOR 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 dùng nạp ZOCOR 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 ZOCOR 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 ZOCOR 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)

Nên cho người bệnh dùng chế độ dinh dưỡng chuẩn làm giảm cholesterol trước khi dùng ZOCOR và cần tuân thủ chế độ dinh dưỡng này trong suốt quá trình dùng ZOCOR.

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 ZOCOR. 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 40 mg/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*). ZOCOR 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 ZOCOR, liều ZOCOR không được vượt quá 40 mg/ngày (xem **THẬN TRỌNG**, *Bệnh cơ/Tiêu cơ vân* và **TƯƠNG TÁC THUỐC**).

ĐIỀU TRỊ ĐỒNG THỜI

ZOCOR 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 ZOCOR, thì không được dùng liều ZOCOR 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 ZOCOR 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 ZOCOR thì không được uống quá liều 10 mg/ngày (xem **THẬN TRỌNG**, *Bệnh cơ/Tiêu cơ vân* và **TƯƠNG TÁC THUỐC**).

Nếu người bệnh dùng amlodipine cùng với ZOCOR, thì không được dùng liều ZOCOR 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.

LIỀU DÙNG KHI SUY THẬN

Vì ZOCOR 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**).

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

ĐÌNH DĨ 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 40 mg/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 cơ, bao gồm tiêu cơ vân, nên thận trọng khi kê đơn ZOCOR 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 ZOCOR 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

- Quá mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của sản phẩm.
- Bệnh gan tiến triển hoặc tăng transaminase huyết thanh kéo dài mà không cắt nghĩa được.
- Mang thai và thời kỳ cho con bú (xem THẬN TRỌNG, KHI MANG THAI và THỜI KỲ CHO CON BÚ).
- Dùng kết hợp với các thuốc ức chế mạnh CYP3A4 (như itraconazole, ketoconazole, posaconazole, voriconazole, thuốc ức chế HIV protease, boceprevir, telaprevir, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, nefazodone và các thuốc có chứa cobicistat) (xem THẬN TRỌNG, *Bệnh cơ/Tiêu cơ vân* và TƯƠNG TÁC THUỐC).
- Dùng kết hợp với gemfibrozil, cyclosporine hoặc danazol (Xem THẬN TRỌNG, *Bệnh cơ/Tiêu cơ vân* và TƯƠNG TÁC THUỐC).

THẬN TRỌNG

Bệnh cơ/Tiêu cơ vân

Simvastatin cũng như các chất ức chế enzyme HMG-CoA reductase khác đôi khi gây 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 thiếu 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). Bệnh cơ có khi biểu hiện ở dạng tiêu cơ vân có hoặc không có suy thận cấp thứ phát sau myoglobin niệu, nhưng hiếm khi tử vong. Nguy cơ bệnh cơ tăng khi hoạt tính enzyme HMG-CoA reductase trong huyết tương tăng lên. Cần theo dõi chặt chẽ các phản ứng có hại trong quá trình dùng thuốc.

Cũng như các thuốc ức chế men khử HMG-CoA khác, nguy cơ bệnh lý cơ/tiêu cơ vân liên quan đến liều simvastatin. Trong một dữ liệu nghiên cứu lâm sàng trên 41.413 bệnh nhân đã được điều trị với ZOCOR, 24.747 (khoảng 60%) bệnh nhân tham gia nghiên cứu với thời gian theo dõi trung bình ít nhất 4 năm, tỷ lệ bệnh lý cơ khoảng 0,03%, 0,08% và 0,61% tương ứng với liều 20, 40 và 80 mg/ngày. Trong những nghiên cứu này, bệnh nhân đã được theo dõi chặt chẽ để loại bỏ một vài tương tác thuốc.

Trong 1 thử nghiệm lâm sàng ở những bệnh nhân có tiền sử nhồi máu cơ tim đã điều trị với ZOCOR 80 mg/ngày (thời gian theo dõi trung bình 6,7 năm), tỷ lệ bệnh lý cơ khoảng 1,0% so với 0,02% ở những bệnh nhân dùng liều 20 mg/ngày. Khoảng 1/2 trường hợp bệnh lý cơ xuất hiện ở năm điều trị đầu tiên. Tỷ lệ bệnh lý cơ ở mỗi năm tiếp theo khoảng 0,1%.

Nguyên nhân bệnh lý cơ cao hơn ở những bệnh nhân dùng simvastatin 80 mg so với các trị liệu cơ bản statin khác với hiệu quả giảm LDL-C tương tự. Do đó, chỉ dùng ZOCOR liều 80 mg cho những bệnh nhân có nguy cơ cao biến chứng tim mạch mà không đạt được mục tiêu điều trị với liều thấp hơn và khi lợi ích mong đợi vượt trội nguy cơ. Ở những bệnh nhân dùng ZOCOR liều 80 mg mà cần một thuốc có khả năng gây tương tác thì nên dùng ZOCOR liều thấp hơn hoặc thay bằng trị liệu statin ít có khả năng tương tác thuốc-thuốc hơn (xem LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG, CHỐNG CHỈ ĐỊNH).

Cần thận trọng khi dùng cho những bệnh nhân có nguy cơ bị tiêu cơ vân. Trước khi điều trị với ZOCOR, 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

<https://trungtamthuoc.com/>
cơ di truyền, tiền sử bị bệnh cơ vân, sử dụng statin hoặc fibrate trước đó, tiền sử bệnh gan và/hoặc uống nhiều rượu, bệnh nhân cao tuổi (≥ 65 tuổi), và bệnh nhân nữ.

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 tăng lên đáng kể (> 5 lần giới hạn trên của mức bình thường), không nên bắt đầu điều trị bằng statin.

Ở những bệnh nhân bắt đầu dùng ZOCOR hoặc bắt đầu tăng liều ZOCOR, nên thông báo cho bệnh nhân nguy cơ bệnh lý cơ và khuyên bệnh nhân thông báo ngay bất kỳ đau cơ, mỏi cơ hoặc yếu cơ không xác định được nguyên nhân. Khi có các biểu hiện này, bệnh nhân cần làm xét nghiệm CK để có các biện pháp can thiệp phù hợp. Nên ngừng dùng ZOCOR ngay lập tức nếu chẩn đoán hoặc nghi ngờ bệnh lý cơ. Sự xuất hiện các triệu chứng trên và nồng độ CK > 10 lần giới hạn trên của mức bình thường gợi ý bệnh lý cơ. Trong đa phần các trường hợp, khi bệnh nhân ngừng ngay simvastatin, các triệu chứng cơ và tăng CK trở về bình thường (xem PHẦN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC). Kiểm tra định kỳ CK có thể cần thiết ở những bệnh nhân bắt đầu điều trị với ZOCOR hoặc bắt đầu tăng liều. Khuyến cáo kiểm tra định kỳ cho những bệnh nhân dùng liều 80 mg. Không có gì đảm bảo rằng kiểm tra định kỳ này sẽ ngăn ngừa bệnh lý cơ.

Nhiều bệnh nhân xuất hiện tiêu cơ vân khi điều trị bằng simvastatin có tiền sử y khoa phức tạp, bao gồm suy thận, thường là hậu quả của đái tháo đường kéo dài. Những bệnh nhân này cần được theo dõi chặt chẽ khi dùng ZOCOR. Điều trị với ZOCOR nên được ngừng tạm thời vài ngày trước khi phẫu thuật lớn có chuẩn bị và khi tiến hành phẫu thuật hoặc thăm khám y khoa lớn.

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

Tương tác thuốc

- Nguy cơ bệnh cơ/liều cơ vân tăng lên khi phối hợp simvastatin với các thuốc sau đây:

Các thuốc chống chỉ định:

Các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh: Chống chỉ định sử dụng kết hợp với các thuốc được cho là có tác dụng ức chế mạnh CYP3A4 tại liều điều trị (như itraconazole, ketoconazole, posaconazole, voriconazole, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, thuốc ức chế HIV-protease, boceprevir, telaprevir, nefazodone hoặc các thuốc có chứa cobicistat). Nếu bắt buộc phải điều trị bởi các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh, thì nên tạm dừng sử dụng ZOCOR (xem CHỐNG CHỈ ĐỊNH, TƯƠNG TÁC THUỐC, *Tương tác với CYP3A4*, CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC).

Gemfibrozil, cyclosporine hoặc danazol: Chống chỉ định dùng những thuốc này cùng với ZOCOR (Xem CHỐNG CHỈ ĐỊNH, TƯƠNG TÁC THUỐC, CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC).

Các thuốc khác:

- **Acid fusidic:** Nguy cơ bệnh cơ/tiêu cơ vân có thể tăng lên ở các bệnh nhân được điều trị đồng thời bởi fusidic acid và simvastatin (xem TƯƠNG TÁC THUỐC, *Các tương tác thuốc khác*, CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC). Không được điều trị đồng thời simvastatin với acid fusidic. Đối với các bệnh nhân bắt buộc phải điều trị bởi acid fusidic, thì nên tạm dừng sử dụng simvastatin. Trong trường hợp đặc biệt, nếu phải điều trị kéo dài bởi acid fusidic, ví dụ để điều trị các bệnh nhiễm trùng nặng, việc sử dụng đồng thời simvastatin với acid fusidic cần được xem xét trên cơ sở từng trường hợp cụ thể dưới sự giám sát y tế chặt chẽ.
- **Các fibrate:** Liều ZOCOR không nên vượt quá 10 mg mỗi ngày ở những bệnh nhân nhận được điều trị đồng thời với các fibrate ngoài gemfibrozil (xem CHỐNG CHỈ ĐỊNH) hoặc fenofibrate. Khi sử dụng đồng thời simvastatin với fenofibrate, không có bằng chứng cho thấy nguy cơ bệnh cơ vượt quá tổng các nguy cơ của từng thuốc riêng lẻ. Cần thận trọng khi sử dụng fenofibrate với simvastatin, vì một trong hai thuốc có thể gây ra bệnh cơ khi dùng một mình. Các fibrate có thể làm giảm thêm một lượng nhỏ LDL-C khi kết hợp với simvastatin, nhưng có thể đạt được sự giảm thêm về TG và tăng thêm về cholesterol lipoprotein tỷ trọng cao (HDL-C). Kết hợp các fibrate với simvastatin đã được sử dụng mà không có bệnh cơ trong nghiên cứu lâm sàng

- **Amiodarone:** Trong một thử nghiệm lâm sàng, có 6% người bệnh bị bệnh cơ khi phối hợp amiodarone với liều 80 mg simvastatin mỗi ngày. Liều simvastatin không được vượt quá 20 mg/ngày ở những bệnh nhân điều trị kết hợp với amiodarone (xem TƯƠNG TÁC THUỐC, *Các tương tác thuốc khác*).
- **Các thuốc ức chế kênh Canxi:**
 - **Verapamil hoặc diltiazem:** Trong một thử nghiệm lâm sàng, nguy cơ bệnh cơ tăng lên khi phối hợp với simvastatin 80 mg/ngày. Liều simvastatin không được vượt quá 10 mg/ngày ở những bệnh nhân điều trị kết hợp với verapamil hoặc diltiazem (xem TƯƠNG TÁC THUỐC, *Các tương tác thuốc khác*).
 - **Amlodipine:** Trong một nghiên cứu lâm sàng, người bệnh dùng đồng thời amlodipine với simvastatin 80 mg/ngày có tăng nhẹ nguy cơ bệnh cơ (xem TƯƠNG TÁC THUỐC, *Các tương tác thuốc khác*). Liều simvastatin không được vượt quá 20 mg/ngày ở những bệnh nhân điều trị kết hợp với amlodipine.
- **Lomitapide:** Liều simvastatin không được vượt quá 40 mg/ngày ở bệnh nhân tăng cholesterol máu có tính gia đình đồng hợp tử (HoFH) dùng thuốc đồng thời với lomitapide (xem TƯƠNG TÁC THUỐC, *Các tương tác thuốc khác*).
- **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.
- **Các thuốc ức chế trung bình CYP3A4:** Bệnh nhân dùng đồng thời các thuốc được cho là có tác dụng ức chế trung bình CYP3A4 với simvastatin, đặc biệt khi dùng simvastatin liều cao, có thể tăng nguy cơ bệnh lý cơ. Nếu phải điều trị đồng thời với các thuốc ức chế trung bình CYP3A4, cần điều chỉnh liều của simvastatin.
- **Các chất ức chế protein kháng ung thư vú (BCRP):** Phối hợp với các thuốc ức chế BCRP (như elbasvir và grazoprevir) có thể làm tăng nồng độ simvastatin trong huyết tương và tăng nguy cơ bệnh cơ; do đó, có thể cần phải điều chỉnh liều simvastatin. Chưa tiến hành nghiên cứu về việc dùng đồng thời elbasvir và grazoprevir với simvastatin; tuy nhiên, liều simvastatin không nên quá

- Niacin (≥ 1 g/ngày): Đã có trường hợp bị bệnh cơ/tiêu cơ vân khi dùng simvastatin kết hợp với niacin (≥ 1 g/ngày) để điều chỉnh lipid. Trong một thử nghiệm lâm sàng (thời gian theo dõi trung bình 3,9 năm) bao gồm những bệnh nhân có nguy cơ cao bị bệnh tim mạch và có nồng độ LDL-C được kiểm soát tốt khi dùng simvastatin 40 mg/ngày có hoặc không có ezetimibe 10 mg, không có lợi ích tăng thêm đối với kết quả tim mạch khi dùng bổ sung niacin ở liều điều chỉnh lipid (≥ 1 g/ngày). Vì vậy, cần cân nhắc cẩn thận lợi ích của việc sử dụng simvastatin kết hợp với niacin so với nguy cơ có thể xảy ra khi dùng phối hợp. Ngoài ra, trong thử nghiệm này, tỷ lệ bệnh cơ khoảng 0,24% đối với bệnh nhân người Trung Quốc khi dùng simvastatin 40 mg hoặc ezetimibe/simvastatin 10/40 mg so với 1,24% đối với bệnh nhân người Trung Quốc khi dùng simvastatin 40 mg hoặc ezetimibe/simvastatin 10/40 mg kết hợp với niacin phóng thích kéo dài/laropiprant 2 g/40 mg. Trong khi nhóm bệnh nhân châu Á duy nhất được đánh giá trong thử nghiệm lâm sàng này là người Trung Quốc, do tỷ lệ bệnh cơ ở bệnh nhân người Trung Quốc cao hơn ở bệnh nhân không phải người Trung Quốc, không khuyến cáo dùng simvastatin kết hợp với niacin ở liều điều chỉnh lipid (≥ 1 g/ngày) trên bệnh nhân châu Á (xem TƯƠNG TÁC THUỐC, các tương tác thuốc khác).

ẢNH HƯỞNG TRÊN GAN

Trong các nghiên cứu lâm sàng ở một số ít người dùng simvastatin có tăng dai dẳng transaminase huyết thanh (quá 3 lần mức giới hạn trên của mức cho phép). Khi ngừng thuốc, thông thường thì mức transaminase hạ dần tới nồng độ ban đầu. Tăng transaminase không kèm vàng da hoặc các dấu hiệu hoặc triệu chứng lâm sàng khác. Không có dấu hiệu của tăng mẫn cảm. Một số người đã có thử nghiệm bất thường về chức năng gan trước khi dùng simvastatin và/hoặc có uống lượng rượu đáng kể.

Trong nghiên cứu 4S thấy có một số người bệnh có hơn một transaminase bị tăng cao trên 3 lần giới hạn trên của mức cho phép, cũng không có khác biệt giữa các nhóm dùng simvastatin và placebo (14 người [0,7%] so với 12 người [0,6%]). Tỷ lệ chỉ tăng có SGPT (ALT) quá 3 lần giới hạn trên của mức cho phép ở nhóm

<https://trungtamthuoc.com/>
simvastatin cao hơn trong năm đầu nghiên cứu (20 so với 6, $p=0,028$), sau đó không tăng nữa. Tăng cao transaminase khiến cho 8 người bệnh phải ngừng nghiên cứu trong nhóm simvastatin ($n=2.221$) và 5 người phải ngừng ở nhóm placebo ($n=2.223$). Trong số 1986 người bệnh dùng simvastatin ở nghiên cứu 4S mà có thử nghiệm chức năng gan bình thường ban đầu, chỉ có 8 người (0,4%) có tăng thử nghiệm chức năng gan liên tục gấp 3 lần giới hạn trên của mức cho phép và/hoặc phải ngừng điều trị do tăng transaminase trong 5,4 năm (trung vị thời gian theo dõi) nghiên cứu. Tất cả các người bệnh trong nghiên cứu đã dùng liều khởi đầu 20 mg/ngày; sau đó 37% được chỉnh liều tới 40 mg/ngày.

Trong 2 nghiên cứu lâm sàng có đối chứng trên 1.105 người bệnh, tỷ lệ tăng transaminase gan kéo dài 6 tháng do thuốc là 0,7% với liều 40 mg và 1,8% với liều 80 mg.

Trong nghiên cứu HPS, chọn ngẫu nhiên 20.536 người bệnh và cho uống ZOCOR 40 mg/ngày hoặc placebo, tỷ lệ tăng transaminase (gấp 3 lần giới hạn trên của mức cho phép được xác định bằng thử nghiệm nhắc lại) là 0,21% ($n=21$) cho người dùng ZOCOR và 0,09% ($n=9$) cho nhóm placebo.

Khuyến cáo thử nghiệm chức năng gan trước khi dùng thuốc và thử nghiệm tiếp sau đó nếu lâm sàng đòi hỏi. Cần làm thêm thử nghiệm trước khi điều chỉnh tăng liều lên 80 mg/ngày, 3 tháng sau khi tăng liều lên 80 mg/ngày và sau đó phải thử định kỳ đều đặn (ví dụ, hàng nửa năm) trong năm đầu điều trị. Cần chú ý đặc biệt đến người đã sẵn có tăng mức transaminase, ở những người này, cần thử nghiệm liên tục và tức thì và sau đó làm thử nghiệm thường xuyên hơn. Nếu thấy mức transaminase cứ tăng lên, đặc biệt khi đến mức gấp 3 lần giới hạn trên của nồng độ cho phép và dai dẳng thì phải ngừng thuốc.

Đã có một số báo cáo hiếm hoi về suy gan gây tử vong và không tử vong ở những bệnh nhân dùng statin, bao gồm simvastatin. Nếu có tổn thương gan nghiêm trọng với các dấu hiệu lâm sàng và/hoặc tăng bilirubin máu hoặc vàng da xảy ra trong quá trình điều trị với ZOCOR, phải ngừng ngay quá trình điều trị. Nếu không tìm thấy nguyên nhân nào khác, không được điều trị tiếp với ZOCOR.

Cần dùng simvastatin thận trọng ở người bệnh uống nhiều rượu và/hoặc có tiền sử bệnh gan. Chống chỉ định dùng thuốc này khi có bệnh gan đang tiến triển hoặc khi có tăng transaminase không cắt nghĩa được.

<https://trungtamthuc.com/>
Cũng như với các thuốc khác làm hạ lipid có gặp tăng men phốt phat transaminase (<3 lần giới hạn trên của mức cho phép) khi dùng simvastatin. Những thay đổi này gặp sớm sau khi khởi đầu dùng simvastatin, thường là tạm thời, không kèm theo triệu chứng nào và không cần ngừng thuốc.

ĐÁNH GIÁ VỀ NHÃN KHOA

Khi không dùng bất kỳ loại thuốc nào thì sự gia tăng tỷ lệ đục thể thủy 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 thủy tinh của người.

PHỤ NỮ MANG THAI VÀ CHO CON BÚ (Xem CHỐNG CHỈ ĐỊNH, PHỤ NỮ MANG THAI và PHỤ NỮ CHO CON BÚ)

SỬ DỤNG Ở TRẺ EM

Độ an toàn và hiệu quả của simvastatin trên bệnh nhân trong khoảng 10-17 tuổi bị tăng cholesterol máu có tính gia đình dị hợp tử đã được đánh giá trong một nghiên cứu lâm sàng có đối chứng trên trẻ em nam và những trẻ em nữ đã dậy thì ít nhất 1 năm. Những bệnh nhân điều trị bằng simvastatin gặp các tác dụng không mong muốn nhìn chung tương tự như những bệnh nhân ở nhóm dùng placebo. Liều cao hơn 40 mg/ngày chưa được nghiên cứu trên những đối tượng này. Trong nghiên cứu có đối chứng hạn chế đó, không thấy có tác dụng ở mức phát hiện được lên sự tăng trưởng hay sự trưởng thành về sinh dục ở các trẻ vị thành niên được nghiên cứu, hoặc bất kỳ tác dụng nào lên chu kỳ kinh nguyệt của trẻ em gái (xem LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG; PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC). Trẻ vị thành niên là nữ cần được tư vấn về phương pháp tránh thai thích hợp trong giai đoạn điều trị bằng simvastatin (xem CHỐNG CHỈ ĐỊNH; THẬN TRỌNG; KHI MANG THAI). Simvastatin chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân dưới 10 tuổi, cũng như ở các bé gái chưa dậy thì.

SỬ DỤNG Ở 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.

Bệnh đái tháo đường

Một số bằng chứng cho thấy statin là nhóm thuốc làm tăng glucose huyết và ở một số bệnh nhân, có nguy cơ cao sẽ mắc bệnh đái tháo đường trong tương lai, statin có thể gây ra một mức độ tăng đường huyết mà điều trị đái tháo đường chính thức là thích hợp. Tuy nhiên sự giảm nguy cơ tim mạch với statin trội hơn nguy cơ này và do đó không phải là lý do để ngừng điều trị bằng statin. Những bệnh nhân có nguy cơ (đường huyết lúc đói 5,6-6,9 mmol/l, chỉ số khối cơ thể (BMI) > 30 kg/m², tăng triglycerid, tăng huyết áp) nên được theo dõi cả về lâm sàng và sinh hóa theo hướng dẫn quốc gia.

Bệnh phổi kẽ

Một số trường hợp ngoại lệ của bệnh phổi kẽ đã được báo cáo với một vài statin, bao gồm simvastatin, đặc biệt là với liệu pháp dài hạn (xem TÁC DỤNG NGOẠI Ý). Các dấu hiệu có thể bao gồm khó thở, ho khan và suy giảm sức khỏe nói chung (mệt mỏi, giảm cân và sốt). Nếu nghi ngờ bệnh nhân đã phát triển bệnh phổi kẽ, nên ngưng dùng statin.

Tá được

Do ZOCOR có chứa lactose, các bệnh nhân với các bệnh lý di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu enzyme Lapp lactase, hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

SỬ DỤNG Ở PHỤ NỮ MANG THAI

Chống chỉ định dùng ZOCOR khi mang thai.

Chưa xác định được độ an toàn ở người mang thai. Chưa có thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với simvastatin được tiến hành ở người mang thai. Một số báo cáo đã ghi nhận về các dị tật bẩm sinh ở trẻ có mẹ đã dùng thuốc ức chế HMG-CoA-reductase trong thai kỳ. Tuy nhiên, trong một phân tích khoảng 200 người mang thai dùng ZOCOR trong quý đầu của thai kỳ hoặc dùng thuốc khác ức chế HMG-CoA-reductase, thấy tỷ lệ bất thường bẩm sinh tương đương với tỷ lệ thấy ở quần thể chung. Số lượng người mang thai như vậy đủ lực thống kê để loại trừ tỷ lệ tăng lớn hơn hoặc bằng 2,5 lần về bất thường bẩm sinh quá mức cơ bản.

Mặc dù chưa rõ tỷ lệ các bất thường bẩm sinh ở trẻ mới sinh từ các bà mẹ uống ZOCOR hoặc dùng thuốc khác ức chế HMG-CoA-reductase có khác với tỷ lệ nhận thấy ở quần thể chung không, nhưng mẹ dùng ZOCOR có thể làm giảm mức

mevalonate ở thai, mà mevalonate là tiền chất trong sinh tổng hợp cholesterol. Xơ vữa động mạch là quá trình mạn tính, nên thông thường nếu ngừng thuốc làm hạ lipid máu trong thai kỳ cũng ít có ảnh hưởng tới nguy cơ lâu dài do tăng cholesterol máu nguyên phát. Vì vậy, không nên dùng ZOCOR khi mang thai, khi muốn có thai hoặc nghi có thai phải ngừng uống ZOCOR suốt trong thai kỳ hoặc ngừng cho đến khi chắc chắn là không có thai (xem CHỐNG CHỈ ĐỊNH).

SỬ DỤNG Ở PHỤ NỮ CHO CON BÚ

Chưa rõ simvastatin và các chất chuyển hoá có bài tiết qua sữa người hay không nhưng vì có nhiều thuốc qua được sữa người có thể gây phản ứng có hại nghiêm trọng, nên người uống ZOCOR không được cho con bú (xem CHỐNG CHỈ ĐỊNH).

TƯƠNG TÁC THUỐC

Các thuốc chống chỉ định:

Chống chỉ định phối hợp với các thuốc sau:

Các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh: Simvastatin được chuyển hóa bởi CYP3A4 nhưng không có hoạt tính ức chế CYP3A4; do đó, theo dự đoán, thuốc này không tác động đến nồng độ trong huyết tương của những thuốc khác được chuyển hóa bởi CYP3A4. Các thuốc ức chế mạnh CYP3A4 làm tăng nguy cơ bệnh lý cơ do làm giảm đào thải simvastatin. Chống chỉ định sử dụng kết hợp với các thuốc được cho là có tác dụng ức chế mạnh CYP3A4 (như itraconazole, ketoconazole, posaconazole, voriconazole, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, thuốc ức chế HIV-protease, boceprevir, telaprevir, nefazodone hoặc các thuốc có chứa cobicistat) (xem CHỐNG CHỈ ĐỊNH; THẬN TRỌNG, *Bệnh cơ/Tiêu cơ vân*, CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC).

Gemfibrozil, cyclosporine hoặc danazol: Xem CHỐNG CHỈ ĐỊNH; THẬN TRỌNG, *Bệnh cơ/Tiêu cơ vân*, CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC.

Các thuốc khác:

Các fibrate: Nguy cơ bệnh lý cơ tăng lên khi dùng gemfibrozil (xem CHỐNG CHỈ ĐỊNH) và các fibrate khác (trừ fenofibrate); các thuốc làm giảm lipid này có thể gây bệnh lý cơ khi dùng đơn độc. Khi sử dụng đồng thời simvastatin với fenofibrate, không có bằng chứng cho thấy nguy cơ bệnh cơ vượt quá tổng các nguy cơ của từng thuốc riêng lẻ.

Acid fusidic: Nguy cơ bệnh cơ/tiêu cơ vân có thể tăng lên ở các bệnh nhân được điều

trị đồng thời với fusidic acid và simvastatin (xem THẬN TRỌNG, *Bệnh cơ/Tiêu cơ vân*; CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC).

Amiodarone: Nguy cơ bệnh cơ/tiêu cơ vân tăng lên ở các bệnh nhân được điều trị đồng thời bởi amiodarone và simvastatin (xem LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG; THẬN TRỌNG, *Bệnh cơ/Tiêu cơ vân*).

Các thuốc ức chế kênh Canxi: Nguy cơ bệnh cơ/tiêu cơ vân tăng lên ở các bệnh nhân được điều trị đồng thời với verapamil, diltiazem hoặc amlodipine (xem LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG; THẬN TRỌNG, *Bệnh cơ/Tiêu cơ vân*).

Lomitapide: Nguy cơ bệnh cơ/tiêu cơ vân có thể tăng lên do dùng đồng thời với lomitapide (xem LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG; THẬN TRỌNG, *Bệnh cơ/Tiêu cơ vân*).

Các thuốc ức chế trung bình CYP3A4: Bệnh nhân dùng đồng thời các thuốc được cho là có tác dụng ức chế trung bình CYP3A4 với simvastatin, đặc biệt khi dùng simvastatin liều cao, có thể tăng nguy cơ bệnh lý cơ (xem THẬN TRỌNG, *Bệnh cơ/Tiêu cơ vân*).

Các thuốc ức chế protein vận chuyển OATP1B1: Acid simvastatin là một cơ chất của protein vận chuyển OATP1B1. Sử dụng đồng thời các thuốc là chất ức chế protein vận chuyển OATP1B1 có thể dẫn đến tăng nồng độ acid simvastatin trong huyết tương và tăng nguy cơ về bệnh cơ (xem CHỐNG CHỈ ĐỊNH; THẬN TRỌNG, *Bệnh cơ/Tiêu cơ vân*).

Các chất ức chế protein kháng ung thư vú (BCRP): Simvastatin là một chất nền của hệ thống vận chuyển ra BCRP. Dùng đồng thời với các thuốc ức chế BCRP (như elbasvir và grazoprevir) có thể làm tăng nồng độ simvastatin trong huyết tương và tăng nguy cơ bệnh cơ. Có thể cần điều chỉnh liều simvastatin khi dùng đồng thời với thuốc ức chế BCRP (xem LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG; THẬN TRỌNG, *Bệnh cơ/Tiêu cơ vân*; CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC).

Niacin (nicotinic acid) (≥ 1 g/ngày): Đã có trường hợp bị bệnh cơ/tiêu cơ vân khi dùng simvastatin kết hợp với niacin (≥ 1 g/ngày) để điều chỉnh lipid (xem THẬN TRỌNG, *Bệnh cơ/Tiêu cơ vân*).

Colchicine: Đã có báo cáo bệnh lý cơ và tiêu cơ vân khi dùng kết hợp colchicine với simvastatin ở những bệnh nhân suy thận. Nên theo dõi lâm sàng thận trọng ở những

Nước ép bưởi chứa một hoặc nhiều thành phần ức chế được CYP3A4, nên có thể làm tăng nồng độ các thuốc chuyển hoá qua CYP3A4. Ảnh hưởng của uống nước bưởi có chứng mực (mỗi ngày một cốc 250 mL) còn chưa rõ (làm tăng 13% hoạt tính ức chế HMG-CoA-reductase của simvastatin, qua tính toán diện tích dưới đường cong (AUC) và không có tương quan lâm sàng. Tuy nhiên, nếu dùng lượng lớn nước quả bưởi (quá 1 lít mỗi ngày) thì làm tăng rõ hoạt tính ức chế HMG-CoA-reductase của simvastatin, vì vậy cần tránh dùng lượng lớn nước ép bưởi khi đang điều trị với simvastatin (xem **THẬN TRỌNG**, *Bệnh cơ/Tiêu cơ vân*).

CÁC DẪN XUẤT COUMARIN

Trong hai nghiên cứu lâm sàng, một với người tình nguyện khỏe mạnh và một công trình với người bệnh tăng cholesterol máu, thấy simvastatin liều 20-40 mg/ngày làm tăng nhẹ tác dụng của thuốc chống đông máu nhóm coumarin: thời gian prothrombin, đánh giá qua INR (International Normalized Ratio: tỷ số chuẩn hóa quốc tế), đã tăng từ mức cơ bản là 1,7 lên 1,8 và từ 2,6 lên 3,4 tương ứng với các nghiên cứu trên người tình nguyện và trên người bệnh. Với người bệnh uống thuốc chống đông nhóm coumarin, cần xác định thời gian prothrombin trước khi khởi đầu uống simvastatin và xét nghiệm sớm thường xuyên trong thời gian điều trị để đảm bảo không có hư hại rõ rệt về thời gian prothrombin. Một khi đã thấy thời gian prothrombin ổn định, cần theo dõi thời gian prothrombin định kỳ như vẫn thường khuyến cáo cho người bệnh uống thuốc chống đông coumarin. Nếu có thay đổi liều hoặc ngừng dùng simvastatin, cũng cần nhắc lại quy trình như trên. Điều trị bằng simvastatin không gây chảy máu, không làm thay đổi thời gian prothrombin ở người không dùng dẫn xuất coumarin.

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

ZOCOR không có hoặc có tác động không đáng kể lên khả năng lái xe và vận hành máy. Tuy nhiên, đã có một số hiếm các trường hợp chóng mặt khi lái xe hoặc vận hành máy được báo cáo trong các giám sát hậu mãi.

PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC

Tần suất các tác dụng ngoại ý đã được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng và/hoặc sau khi đưa thuốc ra thị trường, được phân loại dựa trên đánh giá tỷ lệ mắc

<https://trungtamthuoc.com/>
phải trong các thử nghiệm lâm sàng lớn, kéo dài, có đối chứng bao gồm HPS và 4S với 20.536 và 4.444 bệnh nhân, theo thứ tự tương ứng. Trong nghiên cứu HPS, chỉ có các tác dụng ngoại ý nghiêm trọng được ghi lại như đau cơ, tăng transaminase huyết thanh và CK. Trong nghiên cứu 4S, tất cả các tác dụng ngoại ý được liệt kê dưới đây đã được ghi nhận. Trong các thử nghiệm này, nếu tỷ lệ mắc phải của simvastatin thấp hơn hoặc tương đương với thuốc đối chứng, và có nguyên nhân tương tự liên quan đến các báo cáo tự nguyện, các tác dụng ngoại ý này được phân loại là "hiếm gặp".

Trong nghiên cứu HPS trên 20.536 người bệnh, uống mỗi ngày 40 mg ZOCOR (n = 10.269) hoặc placebo (n = 10.267), tính an toàn được so sánh giữa người bệnh uống ZOCOR 40 mg với người bệnh dùng placebo trong thời gian trung bình 5 năm. Tần số ngừng thuốc do tác dụng ngoại ý là tương đương (4,8% số bệnh nhân dùng ZOCOR 40 mg so với 5,1% số bệnh nhân dùng placebo). Tỷ lệ bệnh cơ là < 0,1% ở bệnh nhân dùng ZOCOR 40 mg. Tăng transaminase (trên 3 lần giới hạn trên của mức bình thường, được xác nhận bằng thử nghiệm lặp lại) xuất hiện ở 0,21% (n = 21) số bệnh nhân dùng ZOCOR 40 mg so với 0,09% (n = 9) ở bệnh nhân dùng placebo.

Tần suất các tác dụng ngoại ý được phân loại như sau: Rất thường gặp (> 1/10), Thường gặp ($\geq 1/100$, < 1/10), Ít gặp ($\geq 1/1000$, < 1/100), Hiếm gặp ($\geq 1/10,000$, < 1/1000), Rất hiếm gặp (< 1/10,000), chưa xác định (không thể ước tính từ dữ liệu sẵn có).

Rối loạn máu và hệ bạch huyết:

Hiếm gặp: thiếu máu

Rối loạn tâm thần:

Rất hiếm gặp: mất ngủ

Chưa xác định: trầm cảm

Rối loạn hệ thần kinh:

Hiếm gặp: đau đầu, dị cảm, chóng mặt, bệnh thần kinh ngoại biên

Rất hiếm gặp: suy giảm trí nhớ

Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất:

Chưa xác định: bệnh phổi kẽ (xem THẬN TRỌNG)

Rối loạn hệ 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 gây 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 viêm cơ), tiêu cơ vân có hoặc không có suy thận cấp (xem THẬN TRỌNG, *Bệnh cơ/Tiêu cơ vân*), đau cơ, chuột rút

* Trong một thử nghiệm lâm sàng, bệnh cơ xuất hiện thường xuyên hơn ở bệnh nhân điều trị với ZOCOR liều 80 mg/ngày so với bệnh nhân điều trị với ZOCOR liều 20 mg/ngày (1,0% so với 0,02%, theo thứ tự tương ứng) (xem THẬN TRỌNG, *Bệnh cơ/Tiêu cơ vân*).

Chưa xác định: bệnh dây chằng, đôi khi tổn thương phức tạp do đứt; bệnh cơ hoại tử do trung gian miễn dịch (IMNM)**

** Đã có báo cáo nhưng rất hiếm gặp của bệnh cơ hoại tử do trung gian miễn dịch (IMNM), một bệnh cơ tự miễn dịch, trong và sau quá trình điều trị với một vài statin. IMNM được biểu hiện bởi : yếu cơ và tăng creatine kinase huyết thanh dai dẳng, tình trạng này vẫn tiếp tục tồn tại sau khi ngừng dùng statin; sinh thiết cơ cho thấy cơ hoại tử mà không kèm theo viêm đáng kể; tình trạng này sẽ được cải thiện nếu dùng các thuốc ức chế miễn dịch (xem THẬN TRỌNG, *Bệnh cơ/Tiêu cơ vân*).

Rối loạn hệ sinh sản và ngực:

Chưa xác định: rối loạn chức năng cương dương

Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng thuốc:

Hiếm gặp: suy nhược

Hiếm có báo cáo hội chứng quá mẫn rõ ràng bao gồm một vài biểu hiện sau: phù mạch, hội chứng giống lupus, đau cơ dạng thấp, viêm da cơ, viêm mạch, giảm tiểu cầu, tăng bạch cầu ưa eosin, tăng ESR, viêm khớp và đau khớp, mày đay, nhạy cảm ánh sáng, sốt, cơn đỏ bừng, khó thở và mệt mỏi.

Xét nghiệm:

Hiếm gặp: tăng transaminase huyết thanh (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, γ -glutamyl transpeptidase) (xem THẬN TRỌNG, ẢNH HƯỞNG TRÊN GAN), tăng phosphatase kiềm; tăng mức CK trong huyết thanh (xem THẬN TRỌNG).

Tăng nồng độ HbA1c và glucose huyết thanh lúc đói đã được báo cáo với các statin, bao gồm ZOCOR.

Đã có các 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 với việc sử dụng statin, bao gồm simvastatin. Các báo cáo thường không nghiêm trọng và hồi phục khi ngừng dùng statin, với thời gian dẫn đến khởi phát triệu chứng thay đổi (1 ngày đến nhiều năm) và giảm triệu chứng (trung bình 3 tuần).

Các tác dụng ngoại ý bổ sung sau đã được báo cáo với một vài statin:

- Rối loạn giấc ngủ, bao gồm ác mộng
- Rối loạn chức năng tình dục
- Đái tháo đường: tần suất phụ thuộc vào việc có hay không có các yếu tố nguy cơ (đường huyết lúc đói $\geq 5,6$ mmol/L, chỉ số khối cơ thể (BMI) > 30 kg/m², tăng triglycerid, tiền sử tăng huyết áp).

Trẻ em

Trong một nghiên cứu kéo dài 48 tuần trên trẻ em và thanh thiếu niên (nam từ giai đoạn II Tanner trở lên và nữ đã có kinh nguyệt ít nhất 1 năm) từ 10-17 tuổi có tăng cholesterol máu có tính gia đình đồng hợp tử ($n = 175$), tính an toàn và độ dung nạp ở nhóm điều trị bằng ZOCOR nhìn chung tương tự như nhóm dùng placebo. Những ảnh hưởng lâu dài trên sự trưởng thành về thể chất, trí tuệ, giới tính chưa được biết rõ. Không có dữ liệu đầy đủ nào hiện có sau 1 năm điều trị. (xem LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG và THẬN TRỌNG).

Báo cáo các tác dụng ngoại ý nghi ngờ

Việc báo cáo các tác dụng ngoại ý nghi ngờ sau khi dùng thuốc rất quan trọng. Việc này cho phép tiếp tục theo dõi sự cân bằng lợi ích/nguy cơ của sản phẩm. Các nhân viên y tế được yêu cầu báo cáo bất kỳ phản ứng ngoại ý nghi ngờ nào thông qua hệ thống báo cáo tại Việt Nam.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

ZOCOR là chất ức chế đặc hiệu enzym HMG-CoA reductase, enzym này xúc tác cho sự chuyển đổi của HMG-CoA thành mevalonate. Tuy nhiên, ở liều điều trị, enzyme này không hoàn toàn bị chặn lại nhờ đó cho phép mevalonate có mặt với một lượng cần thiết về mặt sinh học. Vì sự chuyển đổi của HMG-CoA thành mevalonate là giai đoạn sớm trong quá trình sinh tổng hợp cholesterol, nên dùng ZOCOR sẽ không gây tích lũy các sterol có độc tính tiềm tàng. Ngoài ra, HMG-CoA còn được chuyển hoá ngược thành acetyl-CoA, là chất tham gia vào nhiều quá trình sinh tổng hợp của cơ thể.

Mặc dù cholesterol là một tiền chất của tất cả các hormone steroid, nhưng simvastatin không thể hiện một tác dụng lâm sàng nào lên sự hình thành steroid. Simvastatin không gây tăng sinh sỏi mật và vì vậy không được cho là làm tăng tỷ lệ mắc sỏi mật.

Cơ chế tác động

Sau khi uống, simvastatin, là một lactone không hoạt tính, bị thủy phân trong gan thành beta-hydroxyacid dạng hoạt động tương ứng, có tác động mạnh đến sự ức chế men khử HMG-CoA (men 3 hydroxy – 3 methylglutaryl CoA reductase). Men này xúc tác chuyển đổi HMG-CoA thành mevalonate, là bước đầu và là bước giới hạn tốc độ trong quá trình sinh tổng hợp cholesterol.

ZOCOR được chứng minh là làm giảm nồng độ LDL-C cả ở mức bình thường và khi tăng cao. LDL-C được hình thành từ protein trọng lượng phân tử rất thấp (VLDL) và được dị hóa chủ yếu bởi thụ thể LDL ái lực cao. Cơ chế giảm LDL của ZOCOR có thể do giảm nồng độ cholesterol VLDL (VLDL-C) và kích ứng thụ thể LDL, dẫn đến giảm sản xuất và tăng dị hóa LDL-C. Apolipoprotein B cũng giảm đáng kể trong quá trình điều trị với ZOCOR. Hơn nữa, ZOCOR làm tăng vừa phải HDL-C và giảm TG huyết tương. Kết quả của các thay đổi này là giảm tỷ lệ cholesterol toàn phần/HDL-C và tỷ lệ LDL-C/HDL-C.

Simvastatin là một lactone phi hoạt tính đã được thủy phân *in vivo* tương ứng thành β -hydroxyacid, L-654,969 – một chất ức chế mạnh enzym HMG-CoA reductase. Sự ức chế enzym HMG-CoA reductase là cơ sở cho một đánh giá định lượng trong các nghiên cứu dược động học của các chất chuyển hóa β -hydroxyacid (chất ức chế hoạt tính) và tiếp theo thủy phân bazơ, các chất ức chế hoạt tính cộng tiềm tàng (chất ức chế toàn diện). Cả hai thông số đều được đo trên huyết tương sau khi sử dụng simvastatin.

Trong một nghiên cứu định vị đối với simvastatin đánh dấu ^{14}C , 100 mg ($20\mu\text{Ci}$) thuốc đã được cho dùng dưới dạng viên nang (5×20 mg), sau đó lấy mẫu máu, nước tiểu và phân. 13% hoạt tính phóng xạ được tìm thấy trong nước tiểu và 60% trong phân. Số liệu sau đại diện cho lượng tương đương của thuốc thải trừ ở mật cũng như thuốc chưa được hấp thu. Chưa đến 0,5% liều thuốc được tìm thấy ở nước tiểu dưới dạng các chất ức chế enzym HMG-CoA reductase. Trong huyết tương, các chất ức chế chiếm 14% (chất ức chế hoạt tính) và 28% (chất ức chế toàn diện) trên AUC của tổng hoạt tính phóng xạ, cho thấy phần lớn chất hóa học có mặt là loại phi hoạt tính hoặc là chất ức chế yếu.

Cả simvastatin và L-654,969 đều gắn với protein huyết tương người (95%). Phần lớn chất chuyển hóa của simvastatin có trong huyết tương người là L-654,969 và 4 chất chuyển hóa hoạt tính bổ sung. Sự có mặt của L-654,969 trong hệ tuần hoàn sau khi dùng liều uống simvastatin đã được ước lượng bằng cách sử dụng một liều tĩnh mạch tham chiếu L-654,969; trị số thu được chưa tới 5% liều dùng. Áp dụng tương ứng trên chó, thấy simvastatin hấp thu tốt và được liêt lần đầu nhiều qua gan – vị trí tác dụng ban đầu, sau đó thuốc được tiết qua mật với lượng gần tương đương. Kết quả là chất hoạt tính có mặt với tỷ lệ thấp trong hệ tuần hoàn chung.

Trong các nghiên cứu chia liều có sử dụng liều simvastatin là 5, 10, 20, 60, 90 và 120 mg, cho thấy khi tăng liều không thấy có sự khác biệt đáng kể trên tuyến tính AUC của các chất ức chế trong hệ tuần hoàn chung. Liên quan đến chế độ ăn, nồng độ chất ức chế trong huyết tương không thấy bị ảnh hưởng khi dùng simvastatin ngay trước bữa ăn thử nghiệm.

Dược động học của simvastatin đơn và đa liều cho thấy không có hiện tượng tích lũy xảy ra khi dùng đa liều. Trong tất cả các nghiên cứu dược động học nói trên, nồng độ

<https://trungtamthucoc.com/>
huyết tương tối đa của các chất ức chế đã được ở thời điểm 1,3 đến 2,4 giờ sau khi sử dụng.

Trong một nghiên cứu trên bệnh nhân bị suy thận nặng (độ thanh thải creatinine <30 mL/phút), nồng độ huyết tương của các chất ức chế toàn diện sau khi dùng đơn liều một chất ức chế enzym HMG-CoA reductase liên quan là cao hơn xấp xỉ hai lần so với người tình nguyện khỏe mạnh.

Trong một nghiên cứu trên 12 người tình nguyện khỏe mạnh, simvastatin ở liều tối đa 80 mg không có tác dụng lên sự chuyển hóa của các cơ chất của CYP3A4 là midazolam và erythromycin. Điều này cho thấy simvastatin không phải là chất ức chế CYP3A4, và vì vậy không được cho là có tác dụng lên mức huyết tương của các thuốc khác được chuyển hóa bằng CYP3A4.

Mặc dù chưa tìm hiểu được đầy đủ về cơ chế, cyclosporine đã cho thấy có làm tăng AUC của các chất ức chế enzym HMG-CoA reductase. AUC của simvastatin acid tăng được cho là một phần do sự ức chế của CYP3A4 và/hoặc OATP1B1 (xem mục CHỐNG CHỈ ĐỊNH).

Trong một nghiên cứu Dược động học, lượng simvastatin acid tăng 2,7 lần khi điều trị đồng thời với diltiazem được cho là do sự ức chế CYP3A4.

Trong một nghiên cứu Dược động học, lượng simvastatin acid tăng 1,6 lần khi điều trị đồng thời với amlodipine.

Trong một nghiên cứu Dược động học, điều trị đồng thời niacin liều đơn 2 g dạng phóng thích kéo dài với simvastatin liều 20 mg làm tăng nhẹ AUC của simvastatin và simvastatin acid và C_{max} của nồng độ simvastatin acid trong huyết tương.

Chưa biết được con đường chuyển hóa đặc thù của acid fusidic trong gan, tuy nhiên, có thể có tương tác giữa acid fusidic và các chất ức chế HMG-CoA reductase, là những chất bị chuyển hóa qua CYP3A4.

Nguy cơ bệnh cơ tăng cùng với nồng độ cao chất có hoạt tính ức chế enzym HMG-CoA reductase trong huyết tương. Các chất ức chế CYP3A4 mạnh có thể làm tăng nồng độ chất có hoạt tính ức chế enzym HMG-CoA reductase trong huyết tương và tăng nguy cơ bệnh cơ (xem THẬN TRỌNG, *Bệnh cơ/tiêu cơ vân* và TƯƠNG TÁC THUỐC).

Đã gặp một số trường hợp uống quá liều; liều uống cao nhất là 3,6 g. Tất cả người ngộ độc đều hồi phục không để lại di chứng.

Triệu chứng quá liều

Các tác dụng bất lợi thường xảy ra nhất, phù hợp với hồ sơ về an toàn của ZOCOR, bao gồm bệnh cơ/tiêu cơ vân và đau cơ.

Điều trị quá liều

Hiện chưa có thông tin cụ thể về việc điều trị quá liều ZOCOR. Trong trường hợp quá liều, điều hợp lý là sử dụng các biện pháp hỗ trợ thông thường; ví dụ loại bỏ thuốc chưa được hấp thu qua đường tiêu hóa, theo dõi lâm sàng và tiến hành điều trị hỗ trợ, khi cần.

DẠNG TRÌNH BÀY

ZOCOR 10 mg, ZOCOR 20 mg: Hộp 2 vỉ x 15 viên nén bao phim.

ZOCOR 40 mg: Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim.

BẢO QUẢN

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C (86°F). Tránh nhiệt độ trên 50°C (122°F), dù là thoáng qua.

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.

NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN, XIN HỎI Ý KIẾN BÁC SỸ.

ĐỂ XA TẦM TAY TRẺ EM.

Sản xuất bởi: Merck Sharp & Dohme Limited

Shotton Lane, Cramlington, Northumberland, NE23 3JU, United Kingdom (Anh)

