℞ THUỐC BÁN THEO ĐƠN

EU GMP

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Viên nén

SILVASTEN

Thuốc bán theo đơn
Để xa tầm tay trẻ em
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Thông báo ngay cho bác sỹ những tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc

PHẦN 1. HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO NGƯỜI BỆNH

1. Thành phần, hàm lượng của thuốc:
Mỗi viên nén chứa:
Simvastatin ..... 20 mg
Ezetimibe ..... 10 mg
Tá dược: *Cellactose 80, croscarmellose natri, silicon dioxyd, talc, magnesi stearat.*

2. Mô tả sản phẩm: Viên nén dài màu trắng, một mặt có dập logo , mặt kia có dập gạch ngang.

3. Quy cách đóng gói: Hộp 4 vỉ x 7 viên.

4. Thuốc dùng cho bệnh gì?
Sản phẩm SILVASTEN chứa hai thành phần chính có tác dụng dược lý là simvastatin và ezetimibe. SILVASTEN được dùng để hạ nồng độ cholesterol toàn phần, cholesterol xấu (LDL cholesterol) và các chất béo gọi là triglycerid trong máu. Ngoài ra thuốc còn tăng nồng độ cholesterol tốt (HDL cholesterol).
SILVASTEN hạ cholesterol theo hai cách. Ezetimibe giảm hấp thu cholesterol ở đường tiêu hóa. Simvastatin, một thuốc thuộc nhóm statin, giảm sự tổng hợp cholesterol trong cơ thể bạn.
SILVASTEN được sử dụng theo chỉ định của bác sỹ trong một số trường hợp cụ thể để giảm nồng độ cholesterol trong máu khi người bệnh có nồng độ cholesterol quá cao và khi việc ăn kiêng và luyện tập không đủ để hạ nồng độ cholesterol.
Cholesterol là một trong những chất béo được tìm thấy trong máu. Cholesterol toàn phần chủ yếu gồm LDL và HDL cholesterol.
LDL cholesterol được gọi là cholesterol xấu vì chúng có thể tích tụ ở thành động mạch hình thành xơ vữa. Sau cùng các mảng xơ vữa này sẽ tích tụ lại và làm hẹp động mạch, gây chậm hoặc tắc dòng máu đến các cơ quan như tim và não. Điều này có thể gây ra đau tim hoặc đột quỵ.
HDL cholesterol được gọi là cholesterol tốt vì chúng có thể giữ cholesterol xấu không tích tụ ở động mạch và phòng ngừa bệnh tim.
Triglyceride là một dạng chất béo khác trong máu, có thể gây tăng nguy cơ bệnh tim.
SILVASTEN chỉ được dùng trên bệnh nhân không thể kiểm soát nồng độ cholesterol chỉ bằng chế độ ăn kiêng. Bạn nên tiếp tục thực hiện chế độ ăn kiêng lt cholesterol khi điều trị bằng thuốc.
SILVASTEN dưới sự chỉ định của bác sỹ như một biện pháp hỗ trợ ngoài ăn kiêng để kiểm soát cholesterol trong điều trị tăng cholesterol trong máu (cholesterol huyết tiên phát (dị hợp tử gia đình và không gia đình) hoặc tăng nồng độ chất béo trong máu (tăng lipid huyết hỗn hợp).
SILVASTEN không làm giảm nguy cơ đau tim và đột quỵ thấp hơn so với chỉ dùng simvastatin.
Chưa rõ tính an toàn và hiệu quả của thuốc ở trẻ em dưới 10 tuổi hoặc bé gái chưa dậy thì.

5. Nên dùng thuốc này như thế nào và liều lượng?
Luôn dùng thuốc chính xác như hướng dẫn của bác sỹ hoặc dược sỹ. Nếu bạn chưa rõ, hãy hỏi lại cho chắc chắn.
Bạn nên theo một chế độ ăn ít cholesterol khi bắt đầu sử dụng thuốc và tiếp tục theo chế độ ăn uống này trong suốt thời gian điều trị.
Liều dùng:
Liều dùng thông thường cho người lớn và trẻ em trên 10 tuổi là 1 viên/ ngày.
Cách dùng:
Uống SILVASTEN với một cốc nước, nuốt nguyên viên, không nhai hoặc nghiền viên thuốc, uống một lần mỗi ngày vào buổi tối, có thể uống lúc đói hoặc no.
Nếu bác sỹ chỉ định SILVASTEN với thuốc hạ cholesterol chứa hoạt chất là cholestyramin hoặc các thuốc gắn acid mật khác, bạn nên sử dụng SILVASTEN ít nhất 2 giờ trước hoặc 4 giờ sau khi dùng thuốc gắn acid mật.

6. Khi nào không nên dùng thuốc này?
Không nên dùng thuốc này nếu bạn:
- Mẫn cảm với simvastatin, ezetimibe hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.
- Đang mang thai hoặc cho con bú.
- Bạn đang bị bệnh gan hoặc các vấn đề về gan khác.
- Bạn đang sử dụng những thuốc sau:
  +Itraconazol, ketoconazol, posaconazol, hoặc voriconazol (thuốc trị nấm).
  +Erythromycin, clarithromycin, hoặc telithromycin (thuốc kháng sinh).
  +Chất ức chế HIV protease như indinavir, nelfinavir, ritonavir, và saquinavir (trị nhiễm HIV).
  +Boceprevir hoặc telaprevir (trị viêm gan siêu vi C).
  +Nefazodon (trị trầm cảm).
  +Cobicistat và các thuốc chứa cobicistat.
  +Gemfibrozil (thuốc hạ cholesterol huyết).
  +Cyclosporin (dùng ở người ghép cơ quan).
  +Danazol (hormon nhân tạo để trị lạc nội mạc tử cung, một bệnh mà niêm mạc tử cung phát triển bên ngoài tử cung).
  +Verapamil, diltiazem, dronedaron (thuốc tim mạch).
Không dùng thuốc nếu bạn gặp phải bất kỳ trường hợp nào ở trên. Tham khảo ý kiến của bác sỹ nếu bạn chưa chắc chắn.

7. Tác dụng không mong muốn
Như các thuốc khác, SILVASTEN có thể gây tác dụng không mong muốn, nhưng không phải ai cũng gặp phải.
Liên hệ ngay với trung tâm y tế gần nhất nếu bạn bị đau cơ, đau khi chạm vào hoặc yếu cơ. Do những triệu chứng trên có thể là dấu hiệu bệnh cơ nghiêm trọng, tuy hiếm khi gặp phải, bao gồm tiêu cơ vân gây suy thận; Và rất hiếm khi gây tử vong.
Tác dụng không mong muốn thường gặp:
- Đau cơ.
- Tăng kết quả xét nghiệm chức năng gan (transaminase) và/ hoặc cơ (CK).
Tác dụng không mong muốn ít gặp:
- Tăng kết quả xét nghiệm gan hoặc máu, tăng acid uric trong máu, tăng thời gian máu đông, protein trong nước tiểu, giảm cân.
- Chóng mặt, đau đầu, cảm giác ngứa ran.
- Đau bụng, khó tiêu, đầy hơi, nôn, buồn nôn, tiêu chảy, khó miệng, ợ chua.
- Phát ban, ngứa, mày đay.
- Đau khớp, đau cơ, đau khi chạm vào, yếu hoặc co cơ, đau cổ, đau tay hoặc chân, đau lưng.
- Mệt mỏi hoặc yếu bất thường, đau ngực,sưng phù đặc biệt ở tay và chân.
- Rối loạn giấc ngủ, khó ngủ.
Tác dụng không mong muốn khác khi sử dụng viên phối hợp hoặc dùng viên phối hợp thuốc chứa simvastatin hoặc ezetimibe:
- Thiếu máu, giảm tế bào máu, có thể gây bầm tím hoặc chảy máu (giảm tiểu cầu).
- Tê hoặc yếu tay và chân, trí nhớ kém, mất trí nhớ, lú lẫn.
- Vấn đề về hô hấp như ho kéo dài và/ hoặc thở ngắn hoặc sốt.
- Táo bón.
- Viêm tuỵ thường kèm theo đau bụng nghiêm trọng.
- Viêm gan với triệu chứng như: Vàng da và mắt, ngứa, nước tiểu đậm màu hoặc phân nhạt màu, cảm thấy mệt hoặc suy yếu, mất khẩu vị, suy gan, sỏi mật hoặc viêm túi mật (có thể gây đau bụng, nôn, buồn nôn).
- Rụng tóc, mẩn đỏ, đôi khi có tổn thương hình bia bắn (hồng ban đa dạng).
- Phản ứng quá mẫn bao gồm một số trong những triệu chứng sau: Phản ứng dị ứng bao gồm phù mặt, môi, lưỡi và/ hoặc cổ họng có thể gây khó thở, khó nuốt và cần điều trị ngay, đau hoặc viêm khớp, viêm mạch máu, bầm tím bất thường, ban đa và sưng, mày đay, đa nhạy cảm với ánh sáng, sốt, nóng bừng, thở ngắn và cảm thấy không khỏe, bệnh giống lupus (bao gồm nổi mẩn, bệnh khớp và ảnh hưởng trên bạch cầu).
- Đau cơ, đau khi sờ vào, yếu cơ hoặc chuột rút, tiêu cơ vân, bệnh gan đôi khi biến chứng đứt gân.
- Giảm khẩu vị.
- Nóng bừng, tăng huyết áp.
- Đau.
- Rối loạn cương dương.
- Trầm cảm.
- Thay đổi kết quả xét nghiệm máu hoặc gan.
Tác dụng không mong muốn khác 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: Thường xảy ra hơn nếu bạn bị tăng đường huyết hoặc tăng mỡ máu, thừa cân và tăng huyết áp.
- Đau cơ, đau khi chạm vào, yếu cơ kéo dài và có thể không khỏi khi ngừng thuốc.
Thuốc có thể gây ra các tác dụng không mong muốn khác hoặc các tác dụng không mong muốn trở nên nghiêm trọng hơn, thông báo ngay cho bác sỹ.

8. Nên tránh dùng những thuốc hoặc thực phẩm gì khi đang sử dụng thuốc này?
Một số thuốc có thể tương tác với SILVASTEN nên phải thông báo cho bác sỹ hoặc dược sỹ của bạn về tất cả các loại thuốc mà bạn đang sử dụng, bao gồm cả các thuốc kê đơn hoặc không kê đơn, các vitamin hoặc thuốc từ dược liệu.
Dùng chung với các thuốc sau có thể tăng nguy cơ bệnh cơ, thông báo với bác sỹ nếu bạn sử dụng bất kỳ thuốc nào dưới đây:
Cyclosporin (dùng ở người ghép cơ quan).
Danazol (hormon nhân tạo để trị lạc nội mạc tử cung, một bệnh mà niêm mạc tử cung phát triển bên ngoài tử cung).
Itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, fluconazol (thuốc trị nấm).
Fibrat như gemfibrozil và benzafibrat (thuốc hạ cholesterol).
Erythromycin, clarithromycin, telithromycin, acid fusidic (thuốc kháng sinh).
Chất ức chế HIV protease như indinavir, nelfinavir, ritonavir, và saquinavir (trị nhiễm HIV).
Boceprevir hoặc telaprevir (trị viêm gan siêu vi C).
Nefazodon (trị trầm cảm).
Cobicistat và các thuốc chứa cobicistat.
Amiodaron (trị loạn nhịp tim).
Verapamil, diltiazem, amlodipin, dronedaron, ranolazin (thuốc tim mạch).
Lomitapid.
Niacin (≥ 1g/ ngày).
Colchicin (điều trị gout).
Nước ép bưởi.
Các thuốc khác có thể tương tác với SILVASTEN:
Thuốc gắn acid mật như cholestyramin, colesevelam, colestipol, để hạ nồng độ cholesterol trong máu.
Các thuốc hạ cholesterol hoặc triglycerid khác như các fibrat khác.
Thuốc chống đông máu như warfarin, fluindion, phenprocoumon hoặc acenocoumarol.
Rifampicin (điều trị lao).
Thuốc kháng acid.
Nếu bạn không chắc chắn về các thuốc mình đang sử dụng, liên hệ với bác sỹ hoặc dược sỹ.
SILVASTEN và thức ăn - đồ uống:
Bạn có thể uống thuốc này cùng hoặc không cùng thức ăn.
Tránh dùng thuốc với nước ép bưởi.
Rất thận trọng khi dùng rượu trong thời gian dùng thuốc do có thể làm tăng nguy cơ tiêu cơ.

9. Cần làm gì khi một lần quên không dùng thuốc?
Nếu bạn quên không dùng 1 liều, không dùng liều đã quên mà dùng thuốc theo đúng lịch trình cũ. Không uống gấp đôi liều.

10. Nếu bạn muốn ngừng thuốc
Tiếp tục sử dụng thuốc cho đến khi bác sỹ bảo bạn ngừng. Không được tự ý ngừng thuốc. Nồng độ cholesterol của bạn có thể tăng trở lại khi bạn ngừng dùng thuốc.
Luôn làm theo chỉ dẫn của bác sỹ.
Nếu bạn có thắc mắc gì khi sử dụng thuốc này, hãy liên hệ với bác sỹ hoặc dược sỹ.

11. Cần bảo quản thuốc này như thế nào?
Giữ thuốc trong bao bì gốc của nhà sản xuất, đậy kín.
Để thuốc nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C, và ngoài tầm với của trẻ em.
Không sử dụng thuốc sau ngày hết hạn ghi trên bao bì (hộp và vỉ thuốc).

12. Những dấu hiệu và triệu chứng khi dùng thuốc quá liều
Dùng thuốc chính xác như hướng dẫn của bác sỹ. Nếu bạn vô ý dùng quá liều, thông thường sẽ không gây hậu quả nghiêm trọng. Tuy nhiên, nếu bạn dùng thuốc nhiều hơn chỉ dẫn, ngưng dùng thuốc và liên lạc ngay với bác sỹ hoặc trung tâm y tế gần nhất.

13. Cần phải làm gì khi dùng thuốc quá liều khuyến cáo
Ngưng dùng thuốc và liên lạc ngay với bác sỹ hoặc trung tâm y tế gần nhất. Mang theo viên thuốc cùng với bao bì để bác sỹ biết bạn đã uống thuốc gì và có biện pháp xử lý kịp thời.

14. Những điều cần thận trọng khi dùng thuốc này
Trước và trong khi dùng thuốc này, thông báo cho bác sỹ nếu bạn có những vấn đề sau:
- Tình trạng sức khỏe của bạn, bao gồm cả dị ứng.
- Nếu bạn uống nhiều rượu hoặc có bệnh về gan.
- Nếu bạn sắp phẫu thuật.
- Nếu bạn là người châu Á, vì có thể phải sử dụng thuốc với liều khác.
- Nếu bạn đang sử dụng thuốc chống đông như warfarin, acenocoumarol, lúc này cần phải theo dõi INR thận trọng.
Bác sỹ sẽ tiến hành xét nghiệm máu của bạn để kiểm tra chức năng gan trước khi hoặc trong khi điều trị nếu cần thiết. Trong thời gian điều trị, nếu thấy các triệu chứng như mệt mỏi, chán ăn, khó chịu bụng trên phía bên phải, nước tiểu sậm màu, vàng da, vàng mắt. Đây có thể là các triệu chứng chỉ dấu cho tổn thương gan.
Trong khi dùng thuốc, bác sỹ sẽ theo dõi bạn để đề phòng bệnh đái tháo đường hoặc nguy cơ bị đái tháo đường. Nguy cơ bị đái tháo đường là: Nồng độ đường và chất béo trong máu cao, thừa cân và tăng huyết áp.
Thông báo với bác sỹ nếu bạn bị bệnh phổi nặng.
Tránh dùng chung SILVASTEN với fibrat, do chưa có thông tin khi sử dụng phối hợp.
Liên hệ ngay với trung tâm y tế gần nhất nếu bạn bị đau cơ, đau khi chạm vào hoặc yếu cơ. Do những triệu chứng trên có thể là dấu hiệu bệnh cơ nghiêm trọng, tuy hiếm khi gặp phải, bao gồm tiêu cơ vân gây suy thận; Và rất hiếm khi gây tử vong.
Nguy cơ tiêu cơ vân tăng nếu bạn dùng thuốc liều cao, nguy cơ này cũng lớn hơn ở một số bệnh nhân. Thông báo với bác sỹ nếu bạn:
- Bị bệnh thận.
- Bị bệnh tuyến giáp.
- Là người cao tuổi ≥ 65 tuổi.
- Là phụ nữ.
- Đã từng bị bệnh cơ khi điều trị với thuốc hạ cholesterol gọi là "statin" như (simvastatin, atorvastatin, và rosuvastatin) hoặc fibrat (như gemfibrozil và benzafibrat).
- Gia đình bạn có bệnh cơ di truyền.
Thông báo cho bác sỹ nếu bạn bị yếu cơ kéo dài.
SILVASTEN có chứa lactose, thông báo cho bác sỹ điều trị nếu bạn đã từng được cho biết bạn không có khả năng dung nạp bất kỳ loại đường nào.
Dùng thuốc cho trẻ em:
Không dùng thuốc cho trẻ em dưới 10 tuổi.
Phụ nữ mang thai hoặc cho con bú:
Không dùng SILVASTEN cho phụ nữ có thai và cho con bú.
Trong thời gian sử dụng thuốc, nên sử dụng biện pháp tránh thai phù hợp.
Khi phát hiện mình đang mang thai, cần phải ngừng thuốc và thông báo ngay cho bác sỹ.
Liên hệ với bác sỹ hoặc dược sỹ nếu bạn cần thêm thông tin.
Lái xe và vận hành máy móc:
Lưu ý khi sử dụng thuốc có thể gây chóng mặt, do đó cần phải thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy trong khi vẫn còn các triệu chứng trên.

15. Khi nào cần tham vấn bác sỹ, dược sỹ?
Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sỹ hoặc dược sỹ.

16. Hạn dùng của thuốc: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

PHẦN 2. HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO CÁN BỘ Y TẾ

1. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:
Nhóm dược lý: Chất ức chế HMG-CoA reductase kết hợp với thuốc điều hòa lipid khác. **Mã ATC:** C10BA02 (Simvastatin và ezetimibe)
Cholesterol huyết tương có hai nguồn gốc: Nguồn gốc ngoại sinh (hấp thu từ ruột) và nguồn gốc nội sinh (cơ thể tự tổng hợp). SILVASTEN là thuốc phối hợp hai chất simvastatin và ezetimibe, có tác dụng làm giảm cholesterol huyết tương bằng cả hai cách ức chế sự hấp thu và sự tổng hợp.
Simvastatin
Nhóm dược lý: Chống tăng lipid huyết (nhóm chất ức chế HMG-CoA reductase, nhóm statin). Mã ATC: C10AA07.
Sau khi uống, simvastatin - một lacton không có hoạt tính - bị thủy phân trong gan tạo thành dạng ß-hydroxyacid, có hoạt tính ức chế mạnh HMG-CoA reductase (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzym A reductase). Enzym này xúc tác quá trình chuyển đổi HMG-CoA thành acid mevalonic, là giai đoạn sớm và bước giới hạn tốc độ trong con đường sinh tổng hợp cholesterol.
Simvastatin cho thấy tác dụng giảm LDL-C ở cả bệnh nhân có nồng độ LDL-C bình thường và tăng. LDL được tạo thành từ VLDL và bị dị hóa chủ yếu bởi thụ thể LDL có ái lực cao. Cơ chế giảm nồng độ LDL-C của simvastatin có thể liên quan đến cả sự giảm nồng độ VLDL-C và cảm ứng thụ thể LDL, dẫn đến giảm tổng hợp và tăng dị hóa LDL-C. Apolipoprotein B cũng giảm đáng kể khi điều trị bằng simvastatin. Ngoài ra, simvastatin cũng làm tăng vừa phải HDL-C và giảm triglycerid toàn phần trong huyết tương. Kết quả làm giảm tỷ lệ cholesterol toàn phần/ HDL-C và LDL-C/ HDL-C.
Ezetimibe
Nhóm dược lý: Nhóm thuốc điều hòa lipid khác. **Mã ATC:** C10AX09.
Ezetimibe thuộc nhóm thuốc hạ lipid mới, thuốc ức chế sự hấp thu cholesterol và sterol thực vật ở ruột non. Ezetimibe có hoạt tính khi dùng đường uống và có cơ chế khác các nhóm thuốc hạ lipid huyết khác (như statin, thuốc gắn acid mật (resin), dẫn xuất acid fibric, và các stanol thực vật). Phân tử mục tiêu của ezetimibe là chất vận chuyển sterol, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), có vai trò trong sự hấp thu cholesterol và phytosterol ở ruột non.
Ezetimibe khu trú tại bờ bàn chải ruột non và ức chế sự hấp thu cholesterol, làm giảm sự vận chuyển cholesterol ở ruột non tới gan, trong khi các statin làm giảm sinh tổng hợp cholesterol ở gan, và khi dùng phối hợp, hai cơ chế khác biệt trên cho tác dụng bổ trợ trong tác động hạ lipid huyết.

2. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:
Không có tương tác dược động học đáng kể khi phối hợp ezetimibe với simvastatin.
Viên kết hợp simvastatin và ezetimibe có dược động học tương tự với khi uống hai viên simvastatin và ezetimibe riêng lẻ.
Simvastatin
Hấp thu:
Simvastatin chuyển hóa và thải trừ bước đầu qua gan mạnh, lượng chất chuyển hóa có hoạt tính ß-hydroxyacid được tìm thấy trong tuần hoàn sau khi uống một liều simvastatin chiếm ít hơn 5% liều uống.
Dược động học của chất ức chế hoạt động và tổng các chất ức chế trong huyết tương không bị ảnh hưởng khi uống simvastatin ngay trước bữa ăn ít chất béo.
Phân bố:
Cả simvastatin và dạng ß-hydroxyacid gắn với protein huyết tương người (95%). Nồng độ đỉnh của các chất ức chế đạt được 1,3 - 2,4 giờ sau khi uống. Khi cho chuột uống simvastatin có gắn đồng vị phóng xạ, dẫn xuất gắn đồng vị phóng xạ của simvastatin đi qua được hàng rào máu não.
Chuyển hóa:
Simvastatin là một lacton không có hoạt tính, dễ thủy phân in vivo tạo thành dạng ß-hydroxyacid, một chất ức chế mạnh HMG-CoA reductase. Sự thủy phân diễn ra chủ yếu ở gan; Tốc độ thủy phân trong huyết tương người rất chậm.
Mức độ ức chế HMG-CoA reductase được dùng làm cơ sở để đánh giá được động học chất chuyển hóa ß-hydroxyacid (chất có hoạt tính ức chế) và của tổng các chất ức chế trong huyết tương sau khi uống simvastatin. Chất chuyển hóa chính hiện diện trong huyết tương người là ß-hydroxyacid của simvastatin và các dẫn xuất 6'-hydroxy, 6'-hydroxymethyl và 6'-exomethylen của nó.
Ở người simvastatin được hấp thu tốt và trải qua chuyển hóa và thải trừ bước đầu ở gan. Sự chuyển hóa và thải trừ ở gan phụ thuộc vào tốc độ dòng máu ở gan. Gan là nơi chuyển hóa và thải trừ chính, với phần lớn thải trừ của thuốc qua mật. Do đó lượng chất có hoạt tính trong tuần hoàn hệ thống thấp.
Sau khi tiêm tĩnh mạch chất chuyển hóa ß-hydroxyacid, thời gian bán thải trung bình là 1,9 giờ.
Thải trừ:
Simvastatin được đưa vào tế bào gan theo cơ chế chủ động bằng chất vận chuyển OATP1B1.
Ở người, sau khi uống 1 liều simvastatin đánh dấu ^{14}C, 13% liều thải trừ qua nước tiểu và 60% qua phân trong 96 giờ. Lượng thuốc thải trừ qua phân bao gồm lượng thuốc được hấp thu thải trừ qua mật và lượng thuốc không được hấp thu. Sau khi tiêm tĩnh mạch chất chuyển hóa ß-hydroxyacid, trung bình chỉ có khoảng 0,3% liều tiêm được thải trừ qua nước tiểu dưới dạng chất ức chế.
Ezetimibe
Hấp thu:
Sau khi uống, ezetimibe được hấp thu nhanh và kết hợp thành dạng ezetimibe-glucuronid. Nồng độ tối đa trong huyết tương (C_{max}) đạt được khoảng 1 - 2 giờ sau khi uống đối với ezetimibe-glucuronid, và khoảng 4 - 12 giờ sau khi uống đối với ezetimibe. Thức ăn không có ảnh hưởng đến sinh khả dụng của ezetimibe.
Phân bố:
Ezetimibe và ezetimibe-glucuronid gắn kết với protein huyết tương ở tỷ lệ 99,7% và 88 ~ 92%.
Chuyển hóa:
Ezetimibe được chuyển hóa chủ yếu ở ruột non và gan thông qua sự kết hợp glucuronid. Ezetimibe và ezetimibe-glucuronid là các hợp chất chính được tìm thấy trong huyết tương, ezetimibe chiếm 10 - 20% và ezetimibe-glucuronid chiếm 80 - 90% tổng lượng thuốc trong huyết tương. Cả ezetimibe và ezetimibe-glucuronid được thải trừ chậm khỏi huyết tương do chu trình gan ruột. Thời gian bán hủy của ezetimibe và ezetimibe-glucuronid là khoảng 22 giờ.
Thải trừ:
Sau khi uống 14^C-ezetimibe (20 mg), khoảng 93% ezetimibe hiện diện trong huyết tương. Sau 48 giờ, không còn tìm thấy thuốc hiện diện trong huyết tương. Khoảng 78% và 11% được tìm thấy trong phân và nước tiểu trong vòng 10 ngày.
Đối tượng đặc biệt:
Trẻ em:
Ezetimibe: Dược động học ezetimibe tương tự ở trẻ em 10 - 18 tuổi và người lớn.
Chưa có thông tin đầy đủ về dược động học của dạng phối hợp trên trẻ em (xem thêm mục "các trường hợp thận trọng khi dùng thuốc").
Người cao tuổi:
Simvastatin: Trong một nghiên cứu bao gồm 16 người cao tuổi (70 - 78 tuổi) sử dụng simvastatin với liều 40 mg/ ngày, mức độ ức chế HMG-CoA trung bình trong huyết tương ở người cao tuổi tăng khoảng 45% so với 18 người trong độ tuổi 18 - 30 tuổi.
Ezetimibe: Nồng độ huyết tương của ezetimibe cao hơn 2 lần ở người cao tuổi (≥ 65 tuổi) so với người trẻ tuổi (18 tới 45 tuổi). Tác dụng giảm LDL-C và an toàn của thuốc tương đương giữa người cao tuổi và người trẻ tuổi.
Suy gan:
Ezetimibe: AUC của ezetimibe tăng ở bệnh nhân suy gan. Không cần chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ (Child-Pugh từ 5 - 6). Do chưa biết ảnh hưởng của tăng AUC trên bệnh nhân suy gan trung bình (Child-Pugh từ 7 - 9) hoặc nặng (Child-Pugh > 9), không khuyến cáo sử dụng ezetimibe trên bệnh nhân này.
Suy thận:
Simvastatin: Nghiên cứu dược động học trên statin khác có cùng đường thải trừ với simvastatin cho thấy với cùng liều lượng phơi nhiễm hệ thống có thể tăng lên ở bệnh nhân suy thận nặng.
Ezetimibe: Ở bệnh nhân suy thận nặng (Cl_{cr} ≤ 30 mL/ phút/ 1,73 m^2) AUC tăng 1,5 lần so với người khỏe mạnh. Sự tăng này không có ý nghĩa lâm sàng. Không cần chỉnh liều ezetimibe.
Ở bệnh nhân ghép thận và sử dụng nhiều thuốc, bao gồm cả cyclosporin, phơi nhiễm với ezetimibe tăng 12 lần.
Giới tính:
Ezetimibe: Nồng độ huyết tương ở phụ nữ hơi cao hơn nam giới (khoảng 20%). Hiệu quả giảm LDL-C và an toàn của thuốc tương đương giữa nam và nữ. Không cần chỉnh liều theo giới tính.
Đa hình kiểu gen:
Simvastatin: Ở người có kiểu gen SLCO1B1 c.521T > C, OATP1B1 có hoạt tính thấp hơn. Phơi nhiễm trung bình của chất chuyển hóa có hoạt tính chính, acid simvastatin là 120% ở người có alen C dị hợp tử (CT) và 221% ở người có alen C đồng hợp tử (CC) so với người có kiểu gen thường gặp nhất (TT). Alen C có tần suất 18% ở dân số châu Âu. Ở người đa hình kiểu gen SLCO1B1 có nguy cơ tăng phơi nhiễm hệ thống với simvastatin, có thể gây tăng nguy cơ tiêu cơ vân.

3. CHỈ ĐỊNH:
Điều trị với các thuốc làm thay đổi lipid chỉ nên là một thành phần trong nhiều biện pháp can thiệp ở bệnh nhân có nguy cơ cao bị xơ vữa động mạch do tăng cholesterol huyết. Các thuốc làm thay đổi lipid nên được dùng để hỗ trợ cho chế độ ăn (hạn chế chất béo bão hòa và cholesterol) và khi đáp ứng với chế độ ăn và liệu pháp không dùng thuốc khác là không đầy đủ.

Tăng cholesterol huyết nguyên phát:
SILVASTEN được chỉ định để làm giảm cholesterol toàn phần, lipoprotein cholesterol tỷ trọng thấp (LDL-C), apolipoprotein (Apo B), triglycerides (TG) và lipoprotein cholesterol không phải tỷ trọng cao (non-HDL-C), và tăng lipoprotein cholesterol tỷ trọng cao (HDL-C) ở bệnh nhân tăng cholesterol huyết nguyên phát (gia đình dị hợp tử hoặc không) hoặc tăng lipid huyết hỗn hợp.
Tăng cholesterol huyết gia đình đồng hợp tử (HoFH):
SILVASTEN được chỉ định để làm giảm cholesterol toàn phần và LDL-C ở bệnh nhân tăng cholesterol huyết gia đình đồng hợp tử như là một liệu pháp hỗ trợ cho các liệu pháp hạ cholesterol khác (như phân tách LDL) hoặc nếu không có liệu pháp khác.
Giới hạn chỉ định:
Không có sự gia tăng lợi ích của viên kết hợp trên tỷ lệ mắc bệnh và tử vong do tim mạch so với simvastatin.
Viên kết hợp chưa được nghiên cứu trên rối loạn lipid huyết typ I, III, IV và V Fredrickson.

4. LIỀU DÙNG- CÁCH DÙNG:

Cách dùng:
SILVASTEN được sử dụng đường uống, một lần mỗi ngày vào buổi tối, không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Không được bẻ viên thuốc.
Bệnh nhân nên theo một chế độ ăn ít cholesterol khi bắt đầu sử dụng thuốc và tiếp tục theo chế độ ăn uống này trong suốt thời gian điều trị.
Liều dùng:
Người lớn: Liều dùng thông thường là 1 viên/ ngày.
Liều dùng simvastatin nên được điều chỉnh theo từng bệnh nhân dựa trên mức độ lipid huyết tương. Nên 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 phản ứng có hại của thuốc, đặc biệt là phản ứng có hại đối với hệ cơ.
Liều khởi đầu simvastatin thường là 10 mg hoặc 20 mg/ ngày, tăng liều sau 4 tuần nếu cần thiết, liều tối đa là 80 mg/ ngày. Do nguy cơ tác dụng không mong muốn, liều tối đa 40 mg chỉ sử dụng khi thật cần thiết và dưới sự theo dõi của các bác sỹ chuyên khoa.
Viên SILVASTEN là dạng viên kết hợp chứa simvastatin 20 mg/ ezetimibe 10 mg, được sử dụng để thay thế viên simvastatin 20 mg và ezetimibe 10 mg riêng lẻ hoặc được dùng để phối hợp thêm ezetimibe khi điều trị bằng simvastatin 20 mg không đạt được mục tiêu điều trị. SILVASTEN không thích hợp với chỉ định điều trị với liều lượng khác.
Người cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều ở các bệnh nhân này.
Trẻ em: Khởi đầu điều trị nên được tiến hành dưới sự theo dõi của bác sỹ chuyên khoa.
Trẻ em ≥ 10 tuổi (tình trạng dậy thì: Bé trai có chỉ số tanner ≥ II và bé gái ít nhất 1 năm sau khi có kinh nguyệt): Thông tin lâm sàng trên trẻ em (10 - 17 tuổi) còn giới hạn. Liều simvastatin nên được điều chỉnh theo từng bệnh nhân, liều khởi đầu thường là 10 mg/ ngày, tối đa là 40 mg/ ngày.
Trẻ em < 10 tuổi: Không khuyến cáo sử dụng SILVASTEN trên trẻ em < 10 tuổi do chưa đầy đủ dữ liệu về an toàn và hiệu quả. Kinh nghiệm trên trẻ em trước khi dậy thì còn hạn chế.
Bệnh nhân suy gan: Không cần chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ (chỉ số Child-Pugh 5 - 6). Không khuyến cáo sử dụng SILVASTEN trên bệnh nhân suy gan trung bình (chỉ số Child-Pugh 7 - 9) và nặng (chỉ số Child-Pugh > 9). Chống chỉ định cho bệnh nhân có bệnh gan tiến triển hoặc tăng transaminase huyết thanh kéo dài mà không rõ nguyên nhân.
Bệnh nhân suy thận: Không cần chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ (mức lọc cầu thận ≥ 60 mL/ phút/ 1,73 m²). Ở bệnh nhân suy thận mạn và có mức lọc cầu thận < 60 mL/ phút/ 1,73 m², liều SILVASTEN khuyến cáo là 1 viên/ ngày uống 1 lần vào buổi tối. Thận trọng khi sử dụng liều cao hơn.
Dùng chung với amiodaron, amlodipin, ranolazin: Không nên dùng quá 20 mg simvastatin/ ngày.
Dùng đồng thời verapamil, diltiazem, dronedaron: Chống chỉ định.
Dùng đồng thời lomitapid: Không dùng simvastatin quá 40 mg khi phối hợp cùng với lomitapid.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Bệnh nhân mẫn cảm với simvastatin, ezetimibe hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.
Phụ nữ mang thai hoặc cho con bú.
Bệnh nhân có bệnh gan tiến triển hoặc tăng transaminase huyết thanh kéo dài mà không rõ nguyên nhân.
Sử dụng đồng thời với chất ức chế mạnh CYP3A4 (như itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, chất ức chế HIV protease (như nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon, gemfibrozil, cyclosporin, danazol và các thuốc chứa cobicistat).
Phối hợp với verapamil, diltiazem, dronedaron.
Không dùng simvastatin quá 40 mg khi phối hợp cùng với lomitapid.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG THUỐC:

Trước và trong khi điều trị với statin, nên kết hợp kiểm soát cholesterol huyết 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 định kỳ kiểm tra lipid huyết 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.
Bệnh cơ/ tiêu cơ vân:
Bệnh cơ và tiêu cơ vân đã được báo cáo khi sử dụng ezetimibe. Hầu hết báo cáo tiêu cơ vân xảy ra trên bệnh nhân sử dụng ezetimibe kết hợp với statin. Tuy nhiên tiêu cơ vân rất hiếm gặp ở bệnh nhân sử dụng ezetimibe đơn trị cũng như khi sử dụng đồng thời ezetimibe với các thuốc khác có thể tăng nguy cơ tiêu cơ vân. Nguy cơ tiêu cơ vân tăng khi hoạt tính ức chế HMG-CoA reductase trong huyết tương cao.
Phải cân nhắc bệnh cơ ở bất cứ người bệnh nào đang điều trị statin mà có đau cơ lan tỏa, cơ yếu hoặc nặn vào đau, và/ hoặc có nồng độ CK huyết thanh tăng cao (lớn hơn gấp 5 lần giới hạn cao của bình thường). Phải ngừng liệu pháp statin nếu nồng độ CK huyết thanh tăng cao hoặc nếu chẩn đoán hoặc nghi ngờ bệnh cơ. Nếu đau cơ mà không tăng hoặc tăng vừa phải CK huyết thanh (< 5 lần giới hạn cao của bình thường), phải giám sát người bệnh hàng tuần, cho tới khi các triệu chứng đỡ, nếu xấu đi, phải ngừng thuốc.
Liệu pháp statin phải tạm ngừng hoặc thôi hẳn ở bất cứ người bệnh nào có biểu hiện bị bệnh cơ cấp và nặng hoặc có yếu tố nguy cơ dễ bị suy thận cấp do tiêu cơ vân, thí dụ như nhiễm khuẩn cấp nặng, hạ huyết áp, phẫu thuật và chấn thương lớn, bất thường về chuyển hóa, nội tiết, điện giải hoặc co giật không kiểm soát được.
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. Nguyên nhân có thể do ức chế bởi tương tác thuốc (như cyclosporin) hoặc ở bệnh nhân mang gen SLCO1B1 c.521T > C.
Theo dõi creatin kinase (CK):
Cân nhắc theo dõi creatin kinase (CK) trong trường hợp:
Trước khi điều trị:
Xét nghiệm CK nên được tiến hành trong các trường hợp: Suy giảm chức năng thận, là nữ giới, nhược giáp, tiền sử bản thân hoặc 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 trên lâm sàng khi điều trị bằng statin.
Nếu kết quả xét nghiệm CK > 5 lần ULN không nên bắt đầu điều trị bằng statin.
Trong quá trình điều trị bằng statin:
Bệnh nhân cần phải thông báo ngay về đau cơ, yếu cơ hoặc co cứng cơ không rõ nguyên nhân, đặc biệt kèm với khó chịu và sốt... Khi có các biểu hiện này, bệnh nhân cần làm xét nghiệm CK để có các biện pháp can thiệp phù hợp.
Enzym gan:
Trong các thử nghiệm lâm sàng, một số ít người bệnh uống ezetimibe kết hợp với simvastatin thấy tăng rõ rệt transaminase huyết thanh (> 3 lần ULN). Khuyến cáo làm xét nghiệm enzym gan trước khi bắt đầu điều trị và trong trường hợp chỉ định lâm sàng yêu cầu xét nghiệm sau đó (như có các biểu hiện gợi ý có tổn thương gan). Giám sát định kỳ chức năng gan như khuyến cáo trước đây thường không giúp ích vì tổn thương gan nặng do dùng statin hiếm xảy ra và không tiên đoán được ở mỗi người bệnh, cần thận trọng khi dùng simvastatin ở bệnh nhân nghiện rượu nặng và/ hoặc có tiền sử bệnh gan. Nên ngừng hoặc giảm liều simvastatin nếu nồng độ transaminase huyết thanh gấp 3 lần giới hạn trên của mức bình thường. Lưu ý ALT có thể có nguồn gốc từ cơ, do đó nếu ALT tăng cùng với CK có thể là dấu hiệu bệnh cơ.
Suy gan:
Do chưa biết ảnh hưởng khi tăng nồng độ ezetimibe ở bệnh nhân suy gan vừa hoặc nặng nên không dùng thuốc cho những bệnh nhân này.
Bệnh đái tháo đường:
Nhóm statin có thể tăng đường huyết, HbA1c ở một số bệnh nhân. Cần theo dõi đường huyết ở bệnh nhân có nguy cơ, và có biện pháp điều trị thích hợp nếu tăng đường huyết. Lợi ích giảm nguy cơ biến cố tim mạch lớn hơn nguy cơ dãi tháo đường, không nên ngừng điều trị statin.
Trẻ em:
An toàn và hiệu quả khi sử dụng phối hợp simvastatin và ezetimibe trên trẻ em từ 10 - 17 tuổi bị tăng cholesterol huyết dị hợp tử gia đình đã được đánh giá trong một nghiên cứu lâm sàng ở bé trai (chỉ số Tanner ≥ II) và bé gái ít nhất 1 năm sau khi có kinh nguyệt.
Trong nghiên cứu trên không phát hiện có ảnh hưởng nào trên sự phát triển và trưởng thành của bé trai và bé gái, hoặc ảnh hưởng trên chu kỳ kinh nguyệt của bé gái. Tuy nhiên ảnh hưởng của ezetimibe trên sự phát triển và trưởng thành khi sử dụng kéo dài > 33 tuần chưa được nghiên cứu.
Ezetimibe chưa được nghiên cứu trên trẻ em < 10 tuổi hoặc bé gái chưa có kinh nguyệt.
Hiệu quả khi sử dụng ezetimibe kéo dài trên trẻ em < 17 tuổi để giảm bệnh tật và tử vong khi trưởng thành chưa được nghiên cứu.
Các fibrat:
Chưa có thông tin về an toàn và hiệu quả của ezetimibe phối hợp với fibrat.
Sử dụng đồng thời với thuốc chống đông coumarin:
Khi sử dụng SILVASTEN cùng với warfarin hoặc các thuốc chống đông kiểu coumarin, hoặc fluindion, cần theo dõi INR một cách thận trọng.
Bệnh phổi kẽ:
Đã có báo cáo bệnh phổi kẽ với một số statin, bao gồm cả simvastatin, đặc biệt là khi điều trị lâu dài. Biểu hiện có thể bao gồm khó thở, ho khan và suy giảm sức khỏe (mệt mỏi, giảm cân và sốt). Nếu có nghi ngờ bệnh nhân bị bệnh phổi kẽ, nên ngừng statin.
Các thận trọng khác
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 huyết rất cao mà không đáp ứng với các biện pháp khác.
SILVASTEN có chứa lactose, bệnh nhân không dung nạp galactose, thiếu Lapp lactase hoặc rối loạn hấp thu glucose-galactose không nên sử dụng.
SỬ DỤNG CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:
Thời kỳ mang thai:
SILVASTEN:
Chống chỉ định SILVASTEN trên phụ nữ mang thai, phụ nữ có ý định mang thai hoặc nghi ngờ có thai, 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 huyết rất cao mà không đáp ứng với các thuốc khác. Chưa có thông tin về việc sử dụng dạng phối hợp simvastatin/ ezetimibe trên phụ nữ mang thai. Nghiên cứu trên động vật cho thấy độc tính trên sinh sản.
Ezetimibe:
Chưa có thông tin về sử dụng ezetimibe trên phụ nữ có thai. Sử dụng ezetimibe đơn trị trên động vật mang thai không thấy ảnh hưởng có hại gián tiếp và trực tiếp đến động vật mang thai, sự phát triển của thai nhi, quá trình sinh đẻ và sự phát triển sau khi sinh.
Simvastatin:
Chưa có đầy đủ thông tin về tính an toàn của simvastatin trên phụ nữ có thai. Vì các statin làm giảm tổng hợp cholesterol và có thể cả 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:
Ezetimibe phân bố vào sữa động vật, chưa biết thuốc có phân bố vào sữa người hay không. Chống chỉ định sử dụng SILVASTEN trên phụ nữ cho con bú.
ẢNH HƯỞNG TRÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC:
Lưu ý việc sử dụng thuốc có thể gây chóng mặt, do đó cần phải thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc trong khi vẫn còn các triệu chứng trên.

7. TƯƠNG TÁC CỦA THUỐC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC LOẠI TƯƠNG TÁC KHÁC:

Tương tác dược lực học
Tương tác với các thuốc hạ lipid huyết có thể gây bệnh cơ
Tăng nguy cơ tổn thương cơ khi sử dụng statin đồng thời với các thuốc sau:
- Gemfibrozil.
- Các thuốc hạ cholesterol huyết nhóm fibrat khác.
- Niacin liều cao (> 1 g/ ngày).
- Colchicin.

Fibrat tăng thải trừ cholesterol qua mật, gây sỏi mật. Nghiên cứu trên chó, ezetimibe làm tăng cholesterol ở mật trong túi mật. Ảnh hưởng lâm sàng trên người chưa rõ, không khuyến cáo dùng chung SILVASTEN với fibrat.
Tương tác dược động học

Tương tác có thể làm tăng nguy cơ bệnh cơ/ tiêu cơ vân	
Thuốc	**Khuyến cáo**
Chất ức chế mạnh CYP3A4 như itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, chất ức chế HIV protease (như nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon, gemfibrozil, cyclosporin, danazol	Chống chỉ định phối hợp.
Các fibrat khác, acid fusidic	Không khuyến cáo phối hợp
Niacin liều cao (nicotinic acid) ≥ 1g/ ngày	Không khuyến cáo phối hợp ở bệnh nhân châu Á
Verapamil, diltiazem, dronedaron	Không dùng quá 10 mg simvastatin/ ngày. Chống chỉ định phối hợp với chế phẩm có simvastatin ≥ 20 mg
Amiodaron, amlodipin, ranolazin	Không dùng quá 20 mg simvastatin/ ngày
Lomitapid	Ở bệnh nhân tăng cholesterol gia đình huyết đồng hợp tử, không dùng quá 40 mg simvastatin/ ngày
Nước ép bưởi	Tránh dùng lượng lớn nước bưởi ép (> 1 L/ ngày)

Ảnh hưởng của các thuốc khác lên SILVASTEN:
SILVASTEN:
Niacin: Dùng chung niacin với viên phối hợp simvastatin/ ezetimibe 20/ 10 mg tăng nhẹ hấp thu của niacin và nicotinuric acid, ezetimibe, simvastatin, acid simvastatin.
Ezetimibe:
Thuốc kháng acid: Làm giảm hấp thu ezetimibe, nhưng không ảnh hưởng đến sinh khả dụng của ezetimibe. Sự giảm hấp thu này không có ý nghĩa lâm sàng.
Cholestyramin: Khi dùng chung với ezetimibe có thể làm giảm hấp thu ezetimibe.
Cyclosporin: Dùng đồng thời ezetimibe với cyclosporin, làm tăng nồng độ trong máu của cả hai thuốc đặc biệt ở bệnh nhân suy thận nặng. Nên thận trọng khi bắt đầu dùng ezetimibe cho bệnh nhân đang dùng cyclosporin.
Các thuốc nhóm fibrat: Dùng chung ezetimibe với fenofibrat hoặc gemfibrozil làm tăng tổng nồng độ ezetimibe lên 1,5 và 1,7 lần tương ứng. Mặc dù tương tác trên được coi là không có ý nghĩa lâm sàng. Chống chỉ định dùng chung với gemfibrozil, không khuyến cáo dùng chung với các fibrat khác.
Simvastatin:
Chất ức chế CYP3A4: Simvastatin là cơ chất của CYP3A4. Sử dụng chung với chất ức chế CYP3A4 làm tăng nguy cơ bị bệnh cơ và tiêu cơ vân do làm tăng hoạt tính ức chế HMG-CoA reductase trong huyết thanh.
Chống chỉ định sử dụng chung với chất ức chế mạnh CYP3A4 (như itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, chất ức chế HIV protease (như nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodon, gemfibrozil, cyclosporin, danazol và các thuốc chứa cobicistat).
Thận trọng khi phối hợp với các chất ức chế CYP 3A4 yếu hơn như fluconazol, đã có báo cáo tiêu cơ vân khi dùng chung. Thận trọng khi phối hợp với các chất ức chế trung bình CYP 3A4.
Tránh dùng lượng lớn nước ép bưởi (> 1 L/ ngày).
Thuốc ức chế protease của HIV và viêm gan siêu vi C (HCV): Dùng 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, thận hư dẫn đến suy thận và có thể gây tử vong.
Amiodaron, amlodipin, ranolazin: Không nên dùng quá 20 mg simvastatin/ ngày khi sử dụng phối hợp.
Acid fusidic: Tăng nguy cơ bệnh cơ và tiêu cơ vân khi dùng chung. Dùng chung làm tăng nồng độ trong huyết thanh của cả hai thuốc. Cơ chế chưa được hiểu rõ. Không được sử dụng simvastatin chung với acid fusidic. Đã ghi nhận trường hợp tiêu cơ vân khi sử dụng chung hai thuốc này. Nên ngừng statin trong thời gian dùng acid fusidic. Có thể sử dụng lại statin sau 7 ngày kể từ khi ngừng acid fusidic. Trong trường hợp cần phải sử dụng acid fusidic ở bệnh nhân đang dùng statin (nhiễm trùng nặng), cần nhắc dựa trên tình trạng bệnh nhân và phải theo dõi chặt chẽ.
Lomitapid: Sử dụng phối hợp có thể tăng nguy cơ bệnh cơ và tiêu cơ vân. Ở bệnh nhân tăng cholesterol huyết đồng hợp tử gia đình, không dùng viên phối hợp simvastatin/ ezetimibe quá 40/ 10 mg hàng ngày.
Chất ức chế protein vận chuyển OATP1B1: Sử dụng đồng thời với chất ức chế OATP1B1 có thể làm tăng nguy cơ bệnh cơ và tiêu cơ vân gây ra bởi simvastatin.
Colchicin: Sử dụng phối hợp có thể tăng nguy cơ bệnh cơ và tiêu cơ vân.
Rifampicin: Do rifampicin cảm ứng CYP3A4, ở bệnh nhân sử dụng rifampicin kéo dài, simvastatin có thể mất tác dụng.
Niacin: Đã có báo cáo bệnh cơ/ tiêu cơ vân khi sử dụng phối hợp simvastatin với niacin (≥ 1 g/ ngày).
Các nhựa gắn 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.
Ảnh hưởng của SILVASTEN lên dược động học của các thuốc khác:
Thuốc chống đông: Cần theo dõi INR của bệnh nhân khi dùng đồng thời với warfarin, thuốc chống đông coumarin, hoặc fluindion.
Ezetimibe không cảm ứng enzym cytochrom P450, không thấy tương tác được dược học có ý nghĩa lâm sàng nào với các thuốc chuyển hóa bởi cytochrom P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9, và 3A4, hoặc N-acetyltransferase.
Simvastatin không ức chế CYP3A4. Do đó simvastatin không ảnh hưởng nồng độ huyết tương của các chất chuyển hóa thông qua CYP3A4.
Trẻ em: Nghiên cứu tương tác chỉ thực hiện trên người lớn.

8. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:

Tác dụng không mong muốn của viên phối hợp cao hơn so với placebo:
Thường gặp (1/100 ADR < 1/10)
Sinh hóa: Tăng ALT và/ hoặc AST, tăng CK huyết.
Ít gặp (1/1.000 ADR < 1/100)
Sinh hóa: Tăng bilirubin huyết, tăng acid uric huyết, tăng gamma-glutamyl-transferase, tăng INR, protein niệu, giảm cân.
Thần kinh: Chóng mặt, đau đầu.
Tiêu hóa: Đau bụng, khó chịu ở bụng, đau bụng trên, chứng khó tiêu, đầy hơi, buồn nôn, nôn.
Da và mô dưới da: Phát ban, ngứa.
Cơ xương khớp: Đau khớp, co cơ, yếu cơ, khó chịu cơ vân, đau cổ, đau tứ chi.
Toàn thân: Suy nhược, mệt mỏi, phù ngoại biên.
Tâm thần: Rối loạn giấc ngủ.
Tác dụng không mong muốn của viên phối hợp cao hơn so với statin đơn trị:
Thường gặp (1/100 ADR < 1/10)
Sinh hóa: Tăng ALT và/ hoặc AST.
Cơ xương khớp: Đau cơ.
Ít gặp (1/1.000 ADR < 1/100)
Sinh hóa: Tăng bilirubin huyết, tăng CK huyết, tăng gamma-glutamyltransferase.
Thần kinh: Đau đầu, dị cảm.
Tiêu hóa: Chướng bụng, tiêu chảy, khô miệng, khó tiêu, đầy hơi, trào ngược dạ dày-thực quản, nôn.
Da và mô dưới da: Ngứa, phát ban, mày đay.
Cơ xương khớp: Đau khớp, đau lưng, co cơ, yếu cơ, đau cơ vân, đau tứ chi.
Toàn thân: Suy nhược, đau ngực, mệt mỏi, phù ngoại biên.
Tâm thần: Mất ngủ.
Kinh nghiệm sau khi đưa thuốc ra thị trường:
Máu và bạch huyết: Giảm tiểu cầu, thiếu máu.
Thần kinh: Bệnh thần kinh ngoại biên, suy giảm trí nhớ.
Hô hấp: Ho, khó thở, bệnh phổi kẽ.
Tiêu hóa: Táo bón, viêm tuỵ, viêm dạ dày.
Da và mô dưới da: Rụng tóc, hồng ban đa dạng, các phản ứng quá mẫn bao gồm phát ban, mày đay, phản ứng phản vệ, phù mạch.
Cơ xương khớp: Chuột rút, bệnh cơ (bao gồm viêm cơ), tiêu cơ vân có hoặc không kèm theo suy thận cấp, bệnh gân, đôi khi biến chứng đứt gân, bệnh cơ hoại tử qua trung gian miễn dịch (IMNM).
Chuyển hóa và dinh dưỡng: Giảm ngon miệng.
Mạch máu: Cơn nóng bừng, tăng huyết áp.
Toàn thân: Đau.
Gan - mật: Viêm gan/ vàng da, suy gan gây tử vong và không gây tử vong, sỏi mật, viêm túi mật.
Hệ sinh sản và ngực: Rối loạn chức năng cương dương.
Tâm thần: Trầm cảm, mất ngủ.
Sinh hóa: Tăng phosphatase kiềm, bất thường chức năng gan.
Hiếm có báo cáo hội chứng quá mẫn bao gồm một vài biểu hiện sau: Phù mạch, hội chứng giống lupus, đau đa cơ dạng thấp, viêm đa cơ, viêm mạch, giảm tiểu cầu, tăng bạch cầu ái toan, tăng tốc độ lắng hồng cầu, viêm khớp và đau khớp, mày đay, nhạy cảm ánh sáng, sốt, cơn đỏ bừng, khó thở và mệt mỏi.
Đã có một số báo cáo hiếm gặp suy giảm nhận thức (ví dụ: Mất trí nhớ, hay quên, suy giảm trí nhớ, lú lẫn) liên quan đến việc sử dụng statin. Suy giảm nhận thức đã được báo cáo với tất cả các statin. Thường không nghiêm trọng, và có khả năng hồi phục khi ngừng sử dụng statin, với thời gian khởi phát triệu chứng thay đổi (từ 1 ngày đến nhiều năm) và khả năng phục hồi triệu chứng khác nhau (trung bình 3 tuần).
Tăng HbA1c và glucose huyết lúc đói đã được báo cáo với statin bao gồm cả simvastatin.
Ngoài ra những tác dụng không mong muốn sau cũng 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 có yếu tố nguy cơ hay không (glucose huyết lúc đói ≥ 5,6 mmol/ L, BMI > 30 kg/ m2, tăng triglycerid, có tiền sử tăng huyết áp).

Thuốc có thể gây ra các tác dụng không mong muốn khác. Cần theo dõi chặt chẽ và khuyến cáo bệnh nhân thông báo cho bác sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

9. QUÁ LIỀU VÀ XỬ TRÍ:

SILVASTEN:
Trong trường hợp quá liều, điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Sử dụng đồng thời ezetimibe (1000 mg/ kg) và simvastatin (1000 mg/ kg) được dung nạp tốt trong nghiên cứu độc tính cấp khi uống ở chuột cống và chuột nhắt. Không thấy có dấu hiệu độc tính lâm sàng trên động vật nghiên cứu. LD50 dự đoán cho cả hai loài chuột là simvastatin ≥ 1000 mg/ kg, ezetimibe ≥ 1000 mg/ kg.
Simvastatin:
Chỉ có một vài ca quá liều được báo cáo. Liều cao nhất được dùng là 3,6 g. Tất cả bệnh nhân phục hồi mà không bị di chứng nào.
Ezetimibe:
Trong nghiên cứu lâm sàng sử dụng ezetimibe 50 mg/ ngày trên 15 người khỏe mạnh trong 14 ngày, hoặc 40 mg/ ngày trên 18 bệnh nhân tăng cholesterol huyết trong vòng 56 ngày, thuốc được dung nạp tốt.
Một vài trường hợp quá liều ezetimibe đã được báo cáo, hầu hết không có tác dụng không mong muốn. Các tác dụng không mong muốn được báo cáo không nghiêm trọng. Khi quá liều, bệnh nhân nên được điều trị triệu chứng và áp dụng các biện pháp hỗ trợ khi cần thiết.

10. CÁC DẤU HIỆU CẦN LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO:

Không dùng thuốc quá liều chỉ định.
Điều kiện bảo quản: Nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C.
Hạn dùng của thuốc: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

11. NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT LẠI NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC: 12/03/2018

12. TÊN, ĐỊA CHỈ VÀ BIỂU TƯỢNG CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT

0263.T1

DAVIPHARM

Sản xuất tại:
CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM ĐẠT VI PHÚ (DAVIPHARM)
Lô M7A, Đường D17, Khu Công nghiệp Mỹ Phước 1, Phường Thới Hòa, Thị xã Bến Cát, Tỉnh Bình Dương, Việt Nam
Tel: 0274.3567.687 Fax: 0274.3567.688