

GIẢM LDL-C HIỆU QUẢ

nồng độ transaminase huyết thanh, và ở những bệnh nhân này, nên xét nghiệm lặp lại ngay và sau đó tiến hành xét nghiệm thường xuyên hơn. Nên ngừng thuốc nếu thấy nồng độ transaminase tăng tiến triển, nhất là khi tăng đến 3 X ULN và kéo dài. Lưu ý rằng ALT có thể bắt nguồn từ cơ, do đó tăng ALT cùng với CK có thể chỉ điểm bệnh lý cơ (xem THẬN TRONG, Bệnh lý cơ/Tiểu cơ vân). Đã có một số báo cáo hiếm hoi về suy gan gây tử vong và không từ vong ở những bệnh nhân uống 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 Vytorin, phải ngừng ngay quá trình điều trị. Nếu không tìm thấy nguyên nhân nào khác, không được điều trị tiếp với Vytorin. Nên dùng Vytorin thận trọng ở những bệnh nhân uống rượu nhiều và/hoặc có tiền sử bệnh gan. Chẩn đoán định dùng Vytorin khi có bệnh gan thể hoạt động hoặc tăng nồng độ transaminase kéo dài không rõ nguyên nhân.

Suy gan: Do chưa biết tác dụng của tăng nồng độ ezetimibe ở những bệnh nhân suy gan trung bình hoặc nặng, không nên dùng Vytorin cho những bệnh nhân này. (Xem DƯỢC ĐỘNG HỌC. (Nhóm bệnh nhân đặc biệt))

THAI KỲ: Xơ vữa động mạch là một quá trình mãn tính, và ngừng điều trị các thuốc hạ lipid thông thường trong khi mang thai ít ảnh hưởng đến nguy cơ lâu dài liên quan đến tăng cholesterol máu nguyên phát. Vytorin chống chỉ định dùng khi mang thai.

CHO CON BÚ: Nghiên cứu trên chuột cho thấy ezetimibe được tiết vào sữa. Chưa biết liệu các hoạt chất của Vytorin có được bài tiết vào sữa mẹ hay không; do đó phụ nữ con bú không được dùng Vytorin.

SỬ DỤNG Ở BỆNH NHÂN: Không dùng VYTORIN cho bệnh nhi.

SỬ DỤNG Ở NGƯỜI CAO TUỔI: Do tuổi cao (≥ 65 tuổi) là yếu tố tiên đoán bệnh lý cơ, nên thận trọng khi kê đơn Vytorin cho bệnh nhân cao tuổi. Trong một thử nghiệm lâm sàng ở những bệnh nhân dùng simvastatin 80 mg/ngày, những bệnh nhân ≥ 65 tuổi thấy nguy cơ bệnh lý cơ tăng cao hơn so với những bệnh nhân < 65 tuổi.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN: Đã đánh giá tính an toàn của Vytorin (hoặc kết hợp ezetimibe và simvastatin tương đương với Vytorin) ở khoảng 12.000 bệnh nhân trong các thử nghiệm lâm sàng. Nhìn chung Vytorin được dung nạp tốt. Các biểu hiện ngoại ý phổ biến ($\geq 1/100$, $< 1/10$) hoặc không phổ biến ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) liên quan đến thuốc đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng Vytorin ($n=2404$) và với tỷ lệ cao hơn placebo ($n=1340$). **Xét nghiệm:** Phổ biến: tăng ALT và/hoặc AST; tăng CK máu; Không phổ biến: tăng bilirubin máu; tăng axit uric máu; tăng gamma-glutamyltransferase; tăng tỷ lệ bình thường hóa đơn vị quốc tế; có protein trong nước tiểu; giảm cân.

Rối loạn hệ thần kinh: Không phổ biến: chóng mặt; đau đầu.

Rối loạn đường tiêu hóa: Không phổ biến: đau bụng; khó chịu ở bụng; đau bụng trên; chứng khó tiêu; đầy hơi; buồn nôn; nôn.

Rối loạn da và mô dưới da: Không phổ biến: phát ban; ngứa.

Rối loạn cơ xương khớp: Không phổ biến: đau khớp; cơ cứng; yếu cơ; khó chịu cơ vân; đau cơ; đau tứ chi.

Rối loạn toàn thân và tại chỗ: Không phổ biến: suy nhược; mệt mỏi; phù ngoại biên.

Rối loạn tâm thần: Không phổ biến: rối loạn giấc ngủ.

Các biểu hiện ngoại ý phổ biến ($\geq 1/100$, $< 1/10$) hoặc không phổ biến ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) liên quan đến thuốc đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng Vytorin ($n=9595$) và với tỷ lệ cao hơn khi dùng các statin đơn trị liệu ($n=8883$).

Vytorin kết hợp với Fenofibrate: Trong một nghiên cứu lâm sàng có đối chứng, dữ liệu về phản ứng bất lợi được báo cáo khi dùng Vytorin kết hợp với fenofibrate là tương tự với những báo cáo thu được với Vytorin và/hoặc fenofibrate dùng một mình.

Bệnh nhân mắc bệnh thận mạn: Trong một nghiên cứu về bảo vệ tim và thận (SHARP) (xem Nghiên cứu lâm sàng, phòng ngừa biến cố mạch vành ở bệnh thận mạn (CKD)), tiến hành trên 9000 bệnh nhân dùng Vytorin 10/20 mg mỗi ngày ($n=4650$) hoặc placebo ($n=4620$), dữ liệu an toàn là tương tự trong suốt giai đoạn theo dõi trung bình 4,9 năm. Trong thử nghiệm này, chỉ những tác dụng bất lợi nghiêm trọng hoặc tác dụng bất lợi gây ngừng thuốc mới được ghi lại. Tỷ lệ ngừng thuốc do tác dụng bất lợi là tương đương (10,4% ở những bệnh nhân dùng Vytorin và 9,8% ở những bệnh nhân dùng placebo). Tỷ lệ bệnh lý cơ/tiểu cơ vân là 0,2% ở những bệnh nhân dùng Vytorin và 0,1% ở những bệnh nhân dùng placebo. Tăng liên tục transaminases ($> 3 \times \text{ULN}$) xuất hiện ở 0,7% bệnh nhân dùng Vytorin so với 0,6% bệnh nhân dùng placebo. Trong thử nghiệm này, không thấy tăng đáng kể có ý nghĩa thống kê tỷ lệ xác định trước các sự kiện bất lợi, bao gồm ung thư (9,4% đối với Vytorin, 9,5% đối với placebo), viêm gan, cắt bỏ túi mật hoặc biến chứng sỏi mật hoặc viêm tụy.

Kinh nghiệm sau khi giới thiệu thuốc ra thị trường.

Những phản ứng bất lợi bổ sung dưới đây đã được báo cáo sau khi đưa Vytorin ra thị trường hoặc trong các thử nghiệm lâm sàng hoặc sau khi đưa ra thị trường mỗi thành phần riêng biệt. Các phản ứng bất lợi được báo cáo với Vytorin là tương tự với phản ứng bất lợi được báo cáo trước đây với ezetimibe và/hoặc simvastatin.

Xét nghiệm: bất thường xét nghiệm chức năng gan.

Rối loạn hệ máu và bạch huyết: giảm tiểu cầu; thiếu máu.

Rối loạn hệ thần kinh: bệnh thần kinh ngoại biên.

Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất: viêm; bệnh phổi kẽ.

Rối loạn đường tiêu hóa: táo bón; viêm tụy; viêm dạ dày.

Rối loạn da và mô dưới da: rụng tóc; các phản ứng quá mẫn, bao gồm phát ban, mày đay, phản ứng phản vệ, phù mạch; ban đỏ da hình.

Rối loạn cơ xương khớp: cơ cứng; bệnh lý cơ/tiểu cơ vân (xem THẬN TRONG).

Rối loạn chuyển hóa và nuôi dưỡng: giảm ngon miệng.

Rối loạn mạch: cơn nóng bừng; tăng huyết áp.

Rối loạn toàn thân và tại chỗ: đau.

Rối loạn gan-mật: viêm gan/vàng da; suy gan gây tử vong và không gây tử vong; sỏi mật; viêm túi mật.

Rối loạn hệ sinh sản và ngực: rối loạn chức năng cương dương.

Rối loạn tâm thần: trầm cảm.

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.

Đã có một số báo cáo hiếm hoi sau khi đưa thuốc ra thị trường về suy giảm nhận thức (ví dụ, mất trí nhớ, hay quên, suy giảm trí nhớ, lú lẫn) liên quan đến việc sử dụng statin. Những vấn đề nhận thức đã được báo cáo cho tất cả các statin. Các báo cáo 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).

Các thử nghiệm: Trong những thử nghiệm lâm sàng dùng phác đồ kết hợp, có kiểm soát, tỷ lệ tăng các transaminase huyết thanh có ý nghĩa lâm sàng (ALT và/hoặc AST ≥ 3 lần ULN, thử liên tiếp) là 1,7% ở bệnh nhân dùng VYTORIN. Tình trạng tăng transaminase thường không có triệu chứng, không kèm theo ứ mật và trở về trị số ban đầu sau khi ngừng hoặc tiếp tục điều trị (xem THẬN TRONG). Tăng CK có ý nghĩa lâm sàng (≥ 10 lần ULN) xảy ra ở 0,2% bệnh nhân dùng VYTORIN. Tăng HbA1c và lượng đường trong huyết thanh lúc đói đã được báo cáo với statin, bao gồm cả simvastatin.

TƯƠNG TÁC THUỐC: Do VYTORIN chứa simvastatin, nguy cơ bệnh lý cơ/chứng tiêu cơ vân tăng lên khi dùng VYTORIN cùng lúc với các thuốc sau: **Các thuốc chống chỉ định:** Thuốc ức chế mạnh CYP3A4: 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, hoặc nefazodone). Nếu cần thiết phải điều trị với các thuốc ức chế mạnh CYP3A4 thì nên ngừng điều trị với VYTORIN trong thời gian dùng các thuốc trên (Xem Chống chỉ định, Tương tác thuốc, Dược động học). **Gemfibrozil, cyclosporine hoặc danazol:** chống chỉ định dùng những thuốc này cùng với VYTORIN (Xem Chống chỉ định, Tương tác thuốc, Dược động học). **Các thuốc khác:** **Axit fusidic:** (Xem Chống chỉ định, Tương tác thuốc, Dược động học). Các bệnh nhân được điều trị đồng thời bởi Nguy cơ bệnh cơ/tiểu cơ vân có thể tăng lên ở các bệnh nhân được điều trị đồng thời bởi axit fusidic và simvastatin (xem TƯƠNG TÁC THUỐC, Các tương tác thuốc khác; DƯỢC ĐỘNG HỌC). Không được điều trị đồng thời simvastatin với axit fusidic. Đối với các bệnh nhân bắt buộc phải điều trị bởi axit fusidic, thì nên tạm dừng sử dụng VYTORIN. Trong trường hợp đặc biệt, nếu phải điều trị kéo dài bởi axit fusidic, ví dụ để điều trị các bệnh nhiễm trùng nặng, việc sử dụng đồng thời VYTORIN với axit fusidic cần được xem xét trên cơ sở từng trường hợp cụ thể dưới sự giám sát y tế chặt chẽ. **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 VYTORIN không được vượt quá 10/20 mg/ngày ở những bệnh nhân điều trị kết hợp với amiodarone. Nên cân nhắc sử dụng một chế độ không statin hoặc chế độ nền statin cho bệnh nhân, đối với những người đòi hỏi liều simvastatin lớn hơn 20 mg mỗi ngày để đạt mục tiêu lipid của họ.** (xem TƯƠNG TÁC THUỐC, Các thuốc khác). **Thuốc chẹn kênh canxi:** **o Verapamil hoặc diltiazem:** Những bệnh nhân đang điều trị diltiazem kết hợp với simvastatin 80 mg có nguy cơ cao bệnh lý cơ. Liều VYTORIN không nên quá 10/10 mg mỗi ngày ở những bệnh nhân điều trị kết hợp với verapamil hoặc diltiazem. (xem Tương tác thuốc, Các thuốc khác). **o Amlodipine:** Trong 1 nghiên cứu lâm sàng, những bệnh nhân đang điều trị amlodipine kết hợp với simvastatin 80 mg có nguy cơ cao bệnh lý cơ (xem Tương tác thuốc). Liều VYTORIN không nên quá 10/20 mg mỗi ngày ở những bệnh nhân điều trị kết hợp với amlodipine. **o Các thuốc ức chế trung bình CYP3A4:** Bệnh nhân dùng các thuốc khác được cho là có tác dụng ức chế trung bình CYP3A4 kết hợp với VYTORIN, đặc biệt khi dùng VYTORIN 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 VYTORIN. **o Các fibrat:** Chưa nghiên cứu tính an toàn và hiệu quả sử dụng kết hợp VYTORIN với các fibrat. **Do đó tránh dùng VYTORIN kết hợp với các fibrat** (xem CHỐNG CHỈ ĐỊNH, THẬN TRONG, Bệnh lý cơ/Tiểu cơ vân và TƯƠNG TÁC THUỐC). **o Niacin (≥ 1 g/ngày):** Đã gặp bệnh lý cơ/tiểu cơ vân khi dùng simvastatin kết hợp với niacin (≥ 1 g/ngày) để điều chỉnh lipid. Trong một thử nghiệm đang tiến hành, thiết kế mù đôi, ngẫu nhiên về tim mạch tiến hành ở Trung Quốc, Anh và Scandinavia, một phân tích tạm thời của Ủy ban giám sát an toàn độc lập cho thấy tỷ lệ bệnh lý cơ trong số 4700 bệnh nhân Anh/Scandinavia điều trị hoặc với simvastatin 40 mg hoặc ezetimibe/simvastatin 10/40 mg kết hợp với niacin/loropirant 2 g/40 mg dạng phóng thích kéo dài là tương tự tỷ lệ báo cáo chung trong dữ liệu lâm sàng đối với simvastatin 40 mg (0,08%). Tuy nhiên, khoảng 3900 bệnh nhân Trung Quốc trong cùng nghiên cứu này, có tỷ lệ bệnh lý cơ cao hơn mong đợi (khoảng 0,9%). Nguy cơ bệnh lý cơ không tăng trong số 8600 bệnh nhân Trung Quốc, Anh, hoặc Scandinavia trong nhóm đối chứng (placebo kết hợp với simvastatin 40 mg hoặc ezetimibe/simvastatin 10/40 mg). Không có sự đóng góp của ezetimibe trong việc gây tăng bệnh lý cơ. Do tỷ lệ bệnh lý cơ cao hơn ở bệnh nhân Trung Quốc so với bệnh nhân không phải Trung Quốc, nên thận trọng khi điều trị cho bệnh nhân Trung Quốc bằng VYTORIN (đặc biệt liều 10/40 mg hoặc cao hơn) kết hợp với niacin hoặc các thuốc có chứa niacin (liều ≥ 1 g/ngày) để điều chỉnh lipid. Do nguy cơ bệnh lý cơ liên quan đến liều, không nên cho bệnh nhân Trung Quốc sử dụng VYTORIN 10/80 mg kết hợp với niacin hoặc các thuốc có chứa niacin (liều ≥ 1 g/ngày) để điều chỉnh lipid. Chưa rõ liệu có tăng nguy cơ bệnh lý cơ khi điều trị kết hợp ở những bệnh nhân Châu Á khác hay không (xem TƯƠNG TÁC THUỐC, Các thuốc khác). **Thuốc chống đông:** Nên theo dõi thời gian Tỹ lệ Bình thường hóa Quốc tế (INR) khi bổ sung VYTORIN với warfarin, coumarin chống đông khác, hoặc fluindione (xem TƯƠNG TÁC THUỐC).

ẢNH HƯỞNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VĂN HÀNH MÁY MÓC: Chưa tiến hành nghiên cứu về ảnh hưởng lên khả năng lái xe và văn hành máy móc. Tuy nhiên, đã có báo cáo một vài tác dụng phụ của VYTORIN có thể ảnh hưởng lên khả năng lái xe và văn hành máy móc. Đáp ứng của mỗi người bệnh với VYTORIN có thể khác nhau. (Xem TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN.)

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Viên nén 3 vi x 10 viên.