

*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.  
Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến thầy thuốc.  
Chỉ dùng thuốc này theo sự kê đơn của thầy thuốc.*

## **EZVASTEN**

**(Viên nén bao phim Atorvastatin & Ezetimibe)**

### **THÀNH PHẦN:**

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Calci atorvastatin

ương đương Atorvastatin ..... 20 mg

Ezetimibe ..... 10 mg

Tá dược: *Lactose monohydrat, crospovidon XL 10, cellulose vi tinh thể, croscarmellose natri, magnesium stearat, HPMC 606, talc, PEG 6000...vừa đủ 1 viên.*

### **Đặc tính dược lực học:**

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). EZVASTEN là thuốc phối hợp hai chất ezetimibe và atorvastatin, có tác dụng làm giảm cholesterol huyết tương bằng cả hai cách ức chế sự hấp thu và sự tổng hợp.

*Ezetimibe:*

Ezetimibe làm giảm cholesterol trong máu bằng cách ức chế sự hấp thu cholesterol ở ruột non.

*Calci atorvastatin:*

Atorvastatin là một chất hạ lipid tổng hợp, là chất ức chế enzym khử 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzym A (HMG-CoA). Enzym này xúc tác sự biến đổi HMG-CoA thành mevalonat, là một giai đoạn sớm và giới hạn tốc độ của sinh tổng hợp cholesterol. Ở các bệnh nhân bị cao cholesterol máu do di truyền đồng hợp tử hay dị hợp tử, các dạng cao cholesterol máu không do di truyền và rối loạn lipid máu hỗn hợp, atorvastatin làm giảm lượng cholesterol toàn phần, lipoprotein cholesterol trọng lượng phân tử thấp (LDL-C) và apolipoprotein B (apo B). Atorvastatin cũng làm giảm lipoprotein cholesterol có trọng lượng phân tử rất thấp (VLDL-C) và triglycerid (TG) và làm tăng lipoprotein cholesterol có trọng lượng phân tử cao (HDL-C).

### **Đặc tính dược động học:**

**Hấp thu:**

*Ezetimibe*

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.

*Atorvastatin*

Atorvastatin được hấp thu nhanh bằng đường uống, nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được trong vòng 1 - 2 giờ. Lượng atorvastatin được hấp thu và nồng độ trong huyết tương tăng lên theo tỷ lệ liều dùng. Viên nén atorvastatin có sinh khả dụng 95 - 99% so với dạng dung dịch. Sinh khả dụng tuyệt đối của atorvastatin là khoảng 14% và tác động ức chế enzym khử HMG-CoA reductase là khoảng 30%. Sinh khả dụng thấp là do sự thanh thải ở niêm mạc đường tiêu hóa trước khi vào cơ thể và do chuyển hóa lần đầu ở gan. Mặc dù thức ăn làm giảm tốc độ và lượng thuốc được hấp thu tương ứng khoảng 25% và 9% theo đánh giá qua  $C_{max}$  và AUC, nhưng sự giảm cholesterol trọng lượng phân tử thấp tương tự nhau khi atorvastatin được uống lúc no hoặc lúc đói. Nồng độ huyết tương của atorvastatin thấp hơn (khoảng 30% đối với  $C_{max}$  và AUC) khi uống thuốc vào buổi chiều so với uống thuốc vào buổi sáng. Tuy nhiên, sự giảm cholesterol trọng lượng phân tử thấp tương tự nhau bất kể dùng thuốc vào thời điểm nào trong ngày.

**Phân bố:**

*Ezetimibe*

Ezetimibe và ezetimibe-glucuronid gắn kết với protein huyết tương ở tỷ lệ 99,7% và 88 ~ 92%.

*Atorvastatin*

Thể tích phân bố trung bình của atorvastatin là khoảng 381 L. Trên 98% atorvastatin gắn kết với protein huyết tương. Tỷ lệ hồng cầu/ huyết tương khoảng 0,25 cho thấy thuốc ít thấm vào hồng cầu.

#### **Chuyển hóa:**

##### *Ezetimibe*

Ezetimibe được chuyển hóa chủ yếu ở ruột non và gan thông qua sự kết hợp glucuronid. Cả ezetimibe và ezetimibe-glucuronid được thải trừ chậm khỏi huyết tương do chu kỳ gan ruột. Thời gian bán hủy của ezetimibe và ezetimibe-glucuronid là khoảng 22 giờ.

##### *Atorvastatin*

Atorvastatin được chuyển hóa rộng rãi thành các dẫn xuất ortho-, parahydroxy- và nhiều sản phẩm oxy hóa. *In vitro*, sự ức chế enzym khử HMG-CoA bởi các chất chuyển hóa ortho- và parahydroxy- tương đương với atorvastatin. Khoảng 70% hoạt động ức chế enzym khử HMG-CoA trong hệ tuần hoàn là do các chất chuyển hóa có hoạt tính. Các nghiên cứu *in vitro* đề nghị tầm quan trọng của chuyển hóa atorvastatin bằng cytochrome P450 3A4 ở gan, do tăng nồng độ huyết tương của atorvastatin ở người sau khi dùng cùng lúc với erythromycin là chất ức chế enzym này. Các nghiên cứu *in vitro* cũng chỉ ra rằng atorvastatin là một chất ức chế yếu của cytochrom P450 3A4. Dùng đồng thời với atorvastatin không làm tăng đáng kể nồng độ huyết tương của terfenadin, một hợp chất được chuyển hóa rõ ràng bằng P450 3A4. Vì thế, atorvastatin sẽ không làm thay đổi đáng kể dược động học của các chất nền cytochrom P450 3A4 khác (xem phần Tương tác). Ở động vật, chất chuyển hóa ortho-hydroxy trải qua sự glucuronid hóa.

#### **Thải trừ:**

##### *Ezetimibe*

Sau khi uống <sup>14</sup>C-ezetimibe (20 mg), khoảng 93% ezetimibe hiện diện trong huyết tương. Khoảng 78% và 11% được tìm thấy trong phân và nước tiểu trong vòng 10 ngày. Sau 48 giờ, không còn tìm thấy thuốc hiện diện trong huyết tương.

##### *Atorvastatin*

Atorvastatin và các chất chuyển hóa được bài tiết chủ yếu qua mật sau khi đã chuyển hóa tại gan hay ở ngoài gan. Tuy nhiên, thuốc dường như không trải qua chu kỳ gan ruột. Thời gian bán thải trung bình trong huyết tương của atorvastatin ở người là khoảng 14 giờ, nhưng thời gian bán hủy của hoạt động ức chế enzym khử HMG-CoA là 20 - 30 giờ do sự đóng góp của các chất chuyển hóa có hoạt tính. Sau khi uống, dưới 2% liều dùng của atorvastatin được tìm thấy trong nước tiểu.

#### **CHỈ ĐỊNH:**

- Bệnh tăng cholesterol máu: Làm giảm lượng cholesterol có trọng lượng phân tử thấp, tăng cholesterol có trọng lượng phân tử cao.
- Bệnh động mạch vành: Ở bệnh nhân có bệnh động mạch vành kết hợp với tăng cholesterol máu, EZVASTEN được chỉ định làm giảm nguy cơ tử vong do động mạch vành, giảm nhồi máu cơ tim không gây tử vong, giảm nguy cơ phải tái tạo mạch máu cơ tim, làm chậm quá trình xơ vữa động mạch vành, giảm tạo các thương tổn mới.

#### **LIỀU DÙNG - CÁCH DÙNG:**

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 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 dùng cho người lớn: thông thường là 1 - 4 viên x 1 lần/ ngày. Khởi đầu nên dùng ở liều 1 viên x 1 lần/ ngày. Sau 2 tuần, kiểm tra lại nồng độ lipid huyết tương. Nếu cần thiết thì điều chỉnh liều dùng.

#### **Bệnh nhân bị suy gan:**

Không cần thiết điều chỉnh liều dùng ở bệnh nhân suy gan nhẹ.

**Bệnh nhân suy thận:**

Không cần thiết điều chỉnh liều dùng ở bệnh nhân suy thận nhẹ hay vừa phải. Tuy nhiên, đối với bệnh nhân suy thận nặng, chỉ có thể dùng thuốc này nếu bệnh nhân có thể dung nạp atorvastatin ở liều 5 mg hoặc cao hơn. Nên thận trọng khi dùng thuốc cho những bệnh nhân này và nên theo dõi bệnh nhân cẩn thận.

**Bệnh nhân cao tuổi:**

Không cần thiết điều chỉnh liều dùng ở bệnh nhân cao tuổi.

**Bệnh nhân đang dùng cyclosporin:**

Đối với bệnh nhân đang dùng cyclosporin, chỉ có thể dùng thuốc này nếu bệnh nhân có thể dung nạp atorvastatin ở liều từ 5 mg trở lên, nhưng không nên dùng quá ½ viên x 1 lần/ ngày.

**Bệnh nhân đang dùng amiodaron hoặc verapamil:**

Ở bệnh nhân đang dùng amiodaron hoặc verapamil, không nên dùng quá 1 viên x 1 lần/ ngày.

**Bệnh nhân đang dùng các thuốc điều trị HIV, viêm gan siêu vi C:**

Các chất ức chế protease có tương tác	Khuyến cáo kê đơn
· Tipranavir + Ritonavir · Telaprevir	Tránh sử dụng EZVASTEN
· Lopinavir + Ritonavir	Sử dụng thận trọng và nếu cần thiết nên dùng liều thấp nhất
· Darunavir + Ritonavir · Fosamprenavir · Fosamprenavir + Ritonavir · Saquinavir + Ritonavir	Không quá 1 viên/ ngày
· Nelfinavir	Không quá 2 viên/ ngày

**CHỐNG CHỈ ĐỊNH:**

Bệnh nhân mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc. Bệnh gan giai đoạn hoạt động hoặc tăng transaminase kéo dài không rõ nguyên nhân. Bệnh nhân suy gan vừa và nặng. Phụ nữ có thai và cho con bú.

**LƯU Ý ĐẶC BIỆT VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG:**

**Rối loạn chức năng gan:** Các chất ức chế enzym khử HMG-CoA, cũng giống như một số thuốc hạ lipid khác, có gây những bất thường sinh hóa về chức năng gan. Bệnh gan hoạt động hoặc tăng transaminase kéo dài không rõ nguyên nhân là các chống chỉ định sử dụng atorvastatin. Khuyến cáo làm xét nghiệm enzym gan trước khi bắt đầu điều trị bằng atorvastatin và trong trường hợp chỉ định lâm sàng yêu cầu xét nghiệm sau đó.

**Cơ xương:** Cần cân nhắc khi dùng thuốc thuộc nhóm statin đối với bệnh nhân có những yếu tố nguy cơ dẫn đến tổn thương cơ. Thuốc thuộc nhóm statin có nguy cơ gây ra các phản ứng có hại đối với hệ cơ như teo cơ, viêm cơ, đặc biệt đối với các bệnh nhân có yếu tố nguy cơ như bệnh nhân trên 65 tuổi, bệnh nhân bị bệnh thiếu năng tuyến giáp không được kiểm soát, bệnh nhân bị bệnh thận. Cần theo dõi chặt chẽ các phản ứng có hại trong quá trình dùng thuốc.

Có báo cáo về một số trường hợp bị globin cơ niệu kịch phát, yếu cơ.

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

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

Theo dõi bệnh nhân trong quá trình dùng thuốc. Nếu thấy có các triệu chứng như mệt mỏi, yếu cơ, nên ngưng sử dụng thuốc.

**Đề xa tâm tay trẻ em.**

### **SỬ DỤNG CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:**

Chống chỉ định ở phụ nữ có thai và cho con bú.

### **TÁC ĐỘNG TRÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC:**

Thuốc có thể gây đau đầu, chóng mặt, nhìn mờ, mất ngủ ... vì thế nên thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

### **TƯƠNG TÁC THUỐC, CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC:**

#### **Atorvastatin**

Nên thận trọng khi dùng phối hợp với niacin hoặc các thuốc ức chế miễn dịch.

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

- Cyclosporin
- Gemfibrozil và các thuốc hạ cholesterol máu nhóm fibrat khác.
- Erythromycin, thuốc kháng nấm nhóm azol.
- Niacin liều cao (> 1 g/ ngày).
- Colchicin.

**Các thuốc điều trị HIV, viêm gan siêu vi C:** Việc sử dụng đồng thời các thuốc hạ lipid máu nhóm statin với các thuốc điều trị HIV và viêm gan siêu vi C (HCV) có thể làm tăng nguy cơ gây tổn thương cơ, nghiêm trọng nhất là tiêu cơ vân, thận hư dẫn đến suy thận và có thể gây tử vong.

**Các thuốc ức chế enzym CYP3A4:** Dùng cùng với các thuốc ức chế enzym CYP3A4 có thể làm tăng nồng độ của atorvastatin trong huyết tương dẫn đến tăng nguy cơ bệnh cơ và tiêu cơ.

**Amiodaron:** Khi dùng với amiodaron, không nên dùng quá 20 mg atorvastatin/ ngày vì làm tăng nguy cơ gây ra chứng tiêu cơ vân. Đối với bệnh nhân phải dùng liều trên 20 mg/ ngày mới có hiệu quả điều trị, bác sỹ có thể lựa chọn thuốc statin khác (như pravastatin).

**Dẫn xuất coumarin:** Thuốc nhóm statin làm tăng nhẹ tác dụng chống đông của coumarin. Ở bệnh nhân đang dùng thuốc chống đông coumarin, nên xác định thời gian prothrombin trước và trong khi điều trị bằng atorvastatin.

**Các thuốc kháng acid:** Sử dụng atorvastatin đồng thời với các hỗn dịch kháng acid có chứa magnesi và nhôm hydroxyd, nồng độ huyết tương của atorvastatin bị giảm khoảng 35%. Tuy nhiên tác dụng giảm cholesterol trọng lượng phân tử thấp không thay đổi.

**Antipyrin:** Vì atorvastatin không ảnh hưởng đến dược động học của antipyrin, nên không có tương tác với các thuốc khác chuyển hóa qua cùng loại cytochrom.

**Colestipol:** Khi dùng colestipol cùng với atorvastatin, nồng độ của atorvastatin bị giảm khoảng 25%. Tuy nhiên, tác dụng trên lipid tăng lên khi dùng đồng thời atorvastatin và colestipol so với khi dùng một loại thuốc riêng rẽ.

**Digoxin:** Khi dùng nhiều liều digoxin và 10 mg atorvastatin đồng thời, nồng độ digoxin trong huyết tương ở trạng thái ổn định không bị ảnh hưởng. Tuy nhiên, nồng độ digoxin tăng khoảng 20% khi dùng digoxin với 80 mg atorvastatin hàng ngày. Nên theo dõi thích hợp đối với bệnh nhân sử dụng digoxin.

**Erythromycin/ Clarithromycin:** Sử dụng đồng thời atorvastatin và erythromycin (500 mg x 4 lần/ ngày) hoặc clarithromycin (500 mg x 2 lần/ ngày) là chất ức chế cytochrom P450 3A4: Tăng nồng độ huyết tương của atorvastatin.

**Azithromycin:** Sử dụng đồng thời atorvastatin (10 mg x 1 lần/ ngày) và azithromycin (500 mg x 1 lần/ ngày) không làm thay đổi nồng độ huyết thanh của atorvastatin.

**Terfenadin:** Sử dụng đồng thời atorvastatin và terfenadin không tạo ảnh hưởng đáng kể trên lâm sàng đối với dược động học của terfenadin.

**Thuốc ngừa thai đường uống:** Dùng đồng thời với thuốc ngừa thai đường uống có chứa norethindron và ethinyl estradiol làm tăng giá trị diện tích dưới đường cong nồng độ - thời gian (AUC) của norethindron và ethinyl estradiol khoảng 30% và 20%. Nên cân nhắc về sự tăng này khi chọn lựa thuốc ngừa thai đường uống cho phụ nữ sử dụng atorvastatin.

**Warfarin:** Một nghiên cứu về tương tác thuốc giữa atorvastatin và warfarin đã được tiến hành: không có tương tác đáng kể trên lâm sàng.

**Cimetidin:** Một nghiên cứu về tương tác thuốc giữa atorvastatin và cimetidin đã được tiến hành: không có tương tác đáng kể trên lâm sàng.

**Amlodipin:** Dược động học của atorvastatin không bị thay đổi khi dùng đồng thời atorvastatin 80 mg và amlodipin 10 mg ở trạng thái ổn định.

#### **Ezetimibe**

Colestyramin làm giảm sự hấp thu của ezetimibe và không nên dùng cùng lúc trong ngày. Cyclosporin có thể làm tăng nồng độ của ezetimibe trong huyết tương do đó cần theo dõi cẩn thận nếu bệnh nhân dùng chung hai thuốc này, hiệu quả của ezetimibe có thể lớn hơn ở những bệnh nhân suy thận nặng.

### **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:**

#### **Atorvastatin**

*Thường gặp, ADR > 1/100*

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

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

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

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

*Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100*

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

Da: Ban da.

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

*Hiếm gặp, ADR < 1/1000*

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

***Ngoài ra còn có thể gặp một số tác dụng không mong muốn sau***

- Suy giảm nhận thức (như mất trí nhớ, lú lẫn...).
- Tăng đường huyết.
- Tăng HbA1c.

#### **Ezetimibe**

Ezetimibe thường được dung nạp tốt. Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất bao gồm nhức đầu, đau bụng, tiêu chảy, các rối loạn tiêu hóa khác, phản ứng quá mẫn bao gồm ban đỏ và phù mạch, mệt mỏi, đau ngực, và đau khớp cũng đã được báo cáo. Tác dụng không mong muốn hiếm khi xảy ra bao gồm tăng men gan hoặc viêm gan, viêm tụy, giảm tiểu cầu, sỏi mật, viêm túi mật. Đau cơ đã xảy ra ở bệnh nhân dùng ezetimibe một mình hoặc khi thêm vào một statin. Phải ngưng sử dụng ezetimibe khi nghi ngờ bị bệnh cơ hoặc creatin phosphokinase tăng một cách đáng kể.

#### **Kết hợp Ezetimibe/ Atorvastatin**

Tác dụng không mong muốn khi kết hợp hai thuốc tương tự như khi dùng đơn lẻ atorvastatin. Tuy nhiên tần suất tăng transaminase hơi cao hơn so với khi chỉ dùng atorvastatin.

*Thông báo cho thấy thuốc các tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.*

### **QUÁ LIỀU VÀ XỬ TRÍ**

Không có phương pháp điều trị đặc hiệu cho quá liều EZVASTEN. Khi uống quá liều thuốc, bệnh nhân nên được điều trị triệu chứng, và các phương pháp hỗ trợ cần thiết.

**ĐÓNG GÓI:** Hộp 4 vỉ x 7 viên.

**BẢO QUẢN:** Nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C.

**TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG:** Tiêu chuẩn nhà sản xuất.

**HẠN DÙNG:** 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

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