

5327166  
VD-33765-19

Mẫu nhãn hộp 1 túi x 5 vỉ x 10 viên nang cứng



BỘ Y TẾ  
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC  
ĐÃ PHÊ DUYỆT  
Lần đầu: 23/10/2019



Simvastatin 10 mg - Ezetimib 10 mg  
Hộp 50 viên nang cứng

OCE VYTOR 10/10

**OCE VYTOR 10/10**  
Simvastatin 10 mg - Ezetimib 10 mg

**Thành phần / Composition:**  
Mỗi viên nang cứng chứa/ Each capsule contains:  
Simvastatin .....10 mg  
Ezetimib .....10 mg  
Tá dược vừa đủ/ Excipients q.s.f .....1 viên nang cứng/ 1 capsule.  
**Độc xa tầm tay trẻ em. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng/ Keep out of reach of children. Carefully read the accompanying instructions before use.**  
**Điều kiện bảo quản/ Storage:**  
Nơi khô, nhiệt độ dưới 30°C/  
Store in a dry place, below 30°C.

**Cơ sở sản xuất/ Manufactured by:**  
CÔNG TY CỔ PHẦN HÓA DƯỢC VIỆT NAM/  
VIETNAM CHEMICO - PHARMACEUTICAL JOINT STOCK COMPANY (VCP ...JSC)  
Số 192 phố Đức Giang - P. Thượng Thanh - Q. Long Biên - TP. Hà Nội/  
No. 192 Duc Giang street - Thuong Thanh Ward - Long Bien district - Ha Noi city.

Simvastatin 10 mg - Ezetimib 10 mg

*Handwritten signature*

**OCE VYTOR 10/10**  
Simvastatin 10 mg - Ezetimib 10 mg

OCE VYTOR 10/10

Simvastatin 10 mg - Ezetimib 10 mg  
Hộp 50 viên nang cứng

**Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định và các thông tin khác/ Indications, administrations, contraindications and other information:**  
Xem trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc kèm theo/ See the enclosed leaflet.

**Tiêu chuẩn chất lượng/ Specifications:**  
Hộp 1 túi x 5 vỉ x 10 viên nang cứng  
(Hộp 50 viên nang cứng).  
Box of 1 bag x 5 blisters x 10 capsules  
(Box of 50 capsules).

**SBK (Reg. No.):**  
**Số lô SX (Lot. No.):**  
**NSX (Mfg. Date):**  
**HD (Exp. Date):**

Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định và các thông tin khác/  
Indications, administrations, contraindications and other  
information:

Xem trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc kèm theo/ See the  
enclosed leaflet.

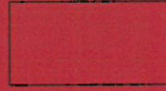
**Tiêu chuẩn chất lượng/ Specifications:**  
TCCS/ Manufacturer's  
**Hộp 2 túi x 5 vỉ x 10 viên nang cứng**  
**(Hộp 100 viên nang cứng).**  
**Box of 2 bag x 5 blisters x 10 capsules**  
**(Box of 100 capsules).**

SDK (Reg. No.):

Số lô SX (Lot No.):

NSX (Mfg. Date):

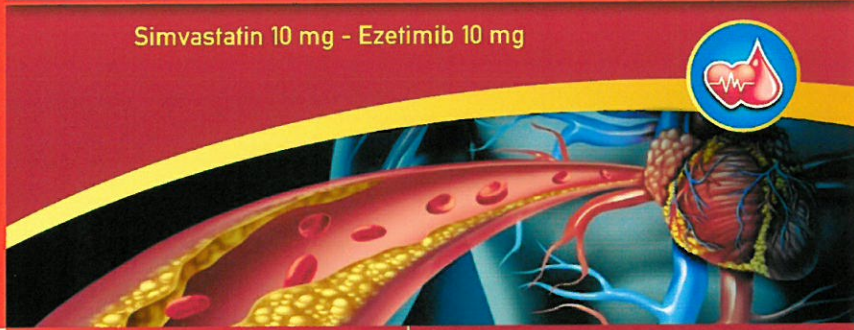
HD (Exp. Date):



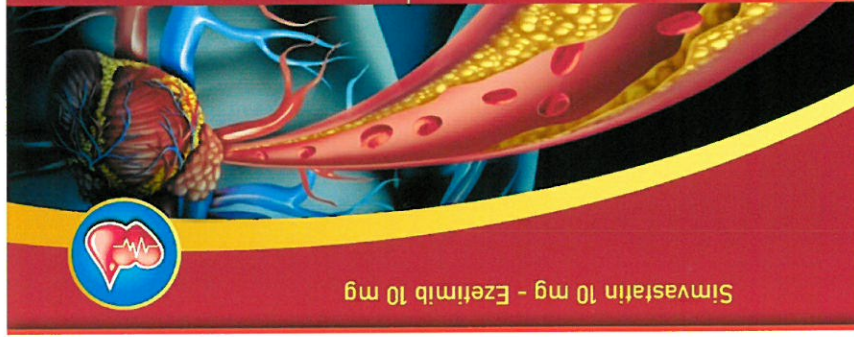
Rx Thuốc kê đơn/ Prescription only

# OCE VYTOR 10/10

Simvastatin 10 mg - Ezetimib 10 mg



**Thành phần / Composition:**  
Mỗi viên nang cứng chứa/  
Each capsule contains:  
Simvastatin .....10 mg  
Ezetimib .....10 mg  
Tà được vữa dầu/ Excipients q.s.f. ....1 viên nang cứng/ 1 capsule  
Đề xa tâm tày trẻ em. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước  
Khi dùng/ Keep out of reach of children. Carefully read  
the accompanying instructions before use.  
Điều kiện bảo quản/ Storage:  
Nơi khô, nhiệt độ dưới 30°C/  
Store in a dry place, below 30°C.



Simvastatin 10 mg - Ezetimib 10 mg

# OCE VYTOR 10/10

Rx Thuốc kê đơn/ Prescription only



Mẫu nhãn hộp 2 túi x 5 vỉ x 10 viên nang cứng

Hộp 100 viên nang cứng

Simvastatin 10 mg - Ezetimib 10 mg

# OCE VYTOR 10/10

*Handwritten signature*

# OCE VYTOR 10/10

Simvastatin 10 mg - Ezetimib 10 mg

Hộp 100 viên nang cứng



# OCENVYTOR 10/10

HD:

Handwritten red text on the right edge of the page

## HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

**Rx - Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc**

**1. Tên thuốc: OCEVYTOR 10/10**

**2. Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc:**

“Đề xa tầm tay của trẻ em”

“Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng”

**3. Thành phần công thức thuốc:** Mỗi viên nang cứng chứa:

<b>Thành phần dược chất</b>	<b>Hàm lượng</b>
Ezetimib	10 mg
Simvastatin	10 mg
Tá dược vừa đủ	1 viên

**Thành phần tá dược:** Crospovidon, natri croscarmellose, lactose, microcrystallin cellulose (M102), colloidal silicon dioxid, magnesi stearat, nang cứng gelatin số 1.

**4. Dạng bào chế:** Viên nang cứng (Viên nang cứng số 1, màu đỏ - trắng, nang lạnh lặn không móp méo. Bột thuốc trong nang khô toại, đồng nhất, màu trắng hay trắng ngà).

**5. Chỉ định:**

**Phòng ngừa bệnh tim mạch:**

Thuốc được chỉ định để làm giảm nguy cơ các biến cố tim mạch (tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim không tử vong, đột quỵ không tử vong, nhập viện do đau thắt ngực không ổn định, hoặc cần tái thông mạch máu) ở những bệnh nhân mắc bệnh động mạch vành (CHD).

**Tăng cholesterol máu nguyên phát (Rối loạn lipid máu):**

Thuốc được chỉ định như điều trị bổ sung cùng chế độ ăn kiêng để giảm hiện tượng tăng cholesterol toàn phần (C-toàn phần), cholesterol lipoprotein tỉ trọng thấp (LDL-C), apolipoprotein B (Apo B), triglycerid (TG), và cholesterol lipoprotein tỉ trọng không cao (non-HDL-C), và để tăng cholesterol lipoprotein tỉ trọng cao (HDL-C) ở bệnh nhân có tăng cholesterol máu nguyên phát (dị hợp tử có tính chất gia đình và không có tính chất gia đình) hoặc rối loạn lipid máu hỗn hợp.

**Tăng cholesterol máu đồng hợp tử gia đình (HoFH):**

Thuốc được chỉ định để giảm sự tăng cao của cholesterol toàn phần và LDL-C trên bệnh nhân người lớn có HoFH. Thuốc nên sử dụng bổ trợ cho các phương pháp điều trị giảm lipid máu khác (như lọc bỏ LDL) ở những bệnh nhân này hoặc nếu những điều trị này không có sẵn.

**6. Cách dùng và liều dùng:**

Chỉ dùng ezetimib/simvastatin cho người lớn.

Bệnh nhân nên có chế độ ăn kiêng cholesterol trước khi bắt đầu dùng ezetimib/simvastatin và nên tiếp tục ăn kiêng trong thời gian điều trị với ezetimib/simvastatin. Liều dùng nên cụ thể hóa cho từng bệnh nhân dựa trên nồng độ LDL-C ban đầu, mục đích điều trị và đáp ứng của bệnh nhân. Nên uống một lần duy nhất vào buổi tối, cùng hoặc không cùng thức ăn. Khuyến cáo bắt đầu điều trị với liều thấp nhất mà thuốc có tác dụng.

**Đối với bệnh nhân bị tăng lipid máu nguyên phát và tăng lipid máu hỗn hợp:**

Uống 1 viên/lần duy nhất vào buổi tối. Không phải tất cả các liều đều có sẵn. Có thể điều chỉnh liều theo nhu cầu và đáp ứng của từng người, nếu cần thiết.

Phải theo dõi các phản ứng có hại của thuốc, đặc biệt các phản ứng có hại đối với hệ cơ.

**Bệnh nhân bệnh động mạch vành:** Uống 1 viên/lần duy nhất vào buổi tối.

Bệnh nhân suy thận: Không cần chỉnh liều ở những bệnh nhân suy thận nhẹ (GFR ước tính  $\geq 60\text{mL/phút}/1,73\text{m}^2$ ). Ở những bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính và tỷ lệ lọc cầu thận ước tính  $< 60\text{mL/phút}/1,73\text{m}^2$ , nên theo dõi chặt chẽ những bệnh nhân này nếu dùng liều cao hơn.

**Bệnh nhân tăng cholesterol máu đồng hợp tử gia đình:**

Liều đề nghị cho những bệnh nhân tăng cholesterol máu đồng hợp tử gia đình là ezetimib 10 mg/simvastatin 40 mg/ngày hoặc ezetimib 10 mg/simvastatin 80 mg/ngày vào buổi tối. Chỉ

khuyến cáo dùng liều ezetimib 10 mg/simvastatin 80 mg/ngày khi lợi ích mong đợi vượt trội nguy cơ.

*Bệnh nhân suy thận:* Không cần chỉnh liều ở những bệnh nhân suy thận mức độ vừa phải. Nếu cần phải dùng thuốc cho những bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin  $\leq$  30mL/phút), nên theo dõi chặt chẽ nếu dùng liều cao hơn 1 viên/ngày.

*Sử dụng cho bệnh nhân cao tuổi:* Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân cao tuổi.

*Suy gan:* Không cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân suy gan nhẹ (chỉ số Child-Pugh 5 hoặc 6). Không nên dùng ezetimib/simvastatin cho những bệnh nhân suy gan vừa (chỉ số Child-Pugh 7 đến 9) hoặc suy gan nặng (chỉ số Child-Pugh  $>$ 9).

### 7. Chống chỉ định:

- Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Bệnh gan thể hoạt động hoặc tăng transaminase huyết tương kéo dài không rõ nguyên nhân.
- Phụ nữ có thai và cho con bú.
- Tránh sử dụng đồng thời và giới hạn liều dùng khi sử dụng đồng thời với một số thuốc hoặc đồ uống có khả năng làm tăng nguy cơ mắc các bệnh cơ và/hoặc tiêu cơ vân.
- Bệnh cơ thứ phát do dùng các thuốc hạ lipid khác.
- Ở bệnh nhân tăng cholesterol máu đồng hợp tử gia đình HoFH, không dùng liều lớn hơn ezetimib 10 mg /simvastatin 40 mg khi kết hợp với lomitapid.

### Các thuốc chống chỉ định phối hợp:

Chống chỉ định dùng kết hợp với các thuốc ức chế mạnh CYP3A4 (như itraconazol, ketoconazol, posaconazol, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, thuốc ức chế protease HIV, boceprevir, telaprevir, nefazodon gemfibrozil, cyclosporin, danazol).

Tránh dùng lượng lớn nước bưởi ép (Grapefruit juice) ( $>$ 1 lít ngày)

Không dùng quá 10 mg simvastatin/ngày khi sử dụng phối hợp với: verapamil, diltiazem, dronedaron

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

### 8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

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

- 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.

### *Bệnh lý cơ/Tiêu cơ vân:*

Cần thận trọng khi dùng cho những bệnh nhân có nguy cơ bị tiêu cơ vân.

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 tiểu đường kéo dài. Những bệnh nhân này cần được theo dõi chặt chẽ khi dùng ezetimib/simvastatin. Điều trị với ezetimib/simvastatin 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.

### *Các men gan*

Trong những thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát dùng kết hợp simvastatin và ezetimib, đã thấy tăng transaminase liên tục ( $\geq 3$  lần giới hạn trên của mức bình thường).

Nên kiểm tra các chức năng gan trước khi bắt đầu dùng thuốc và sau đó nếu có chỉ định lâm sàng.

Nên ngừng thuốc nếu thấy nồng độ transaminase tăng tiến triển, nhất là khi tăng đến 3 lần giới hạn trên của mức bình thường 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.

Nên dùng ezetimib/simvastatin thận trọng ở những bệnh nhân uống rượu nhiều và/hoặc có tiền sử bệnh gan. Chống chỉ định dùng ezetimib/simvastatin 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 ezetimib ở những bệnh nhân suy gan trung bình hoặc nặng, không nên dùng cho những bệnh nhân này.

**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 về bệnh đái tháo đường trong tương lai, 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)  $> 30\text{kg/m}^2$ , tăng triglycerid, tăng huyết áp) nên được theo dõi cả về lâm sàng và sinh hóa theo hướng dẫn.

**Chức năng nội tiết:** Tăng HbA<sub>1c</sub> và nồng độ glucose huyết thanh lúc đói đã được báo cáo với các thuốc ức chế men khử HMG-CoA, bao gồm simvastatin.

**Sử dụng ở bệnh nhi:** Không dùng cho bệnh nhi.

**Sử dụng ở người cao tuổi:** Do tuổi cao ( $\geq 65$  tuổi) là yếu tố tiên đoán bệnh lý cơ, nên thận trọng khi kê đơn cho bệnh nhân cao tuổi. Trong một thử nghiệm lâm sàng ở những bệnh nhân dùng simvastatin 80 mg/ngày, những bệnh nhân  $\geq 65$  tuổi thấy nguy cơ bệnh lý cơ tăng cao hơn so với những bệnh nhân  $< 65$  tuổi.

- Thuốc có chứa lactose, thận trọng với bệnh nhân mắc các rối loạn di truyền hiếm gặp về dung nạp galactose, chứng thiếu hụt *lactase Lapp* hoặc rối loạn hấp thu glucose- galactose không nên dùng thuốc này.

#### 9. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

- **Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai:** Chống chỉ định.

- **Sử dụng thuốc cho phụ nữ đang cho con bú:** Chống chỉ định.

#### 10. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:

Chưa tiến hành nghiên cứu về ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, đã có báo cáo một vài tác dụng không mong muốn của thuốc có thể ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Đáp ứng của mỗi người bệnh với thuốc có thể khác nhau (Xem tác dụng không mong muốn).

#### 11. Tương tác với thuốc khác, các dạng tương tác khác:

##### Các thuốc chống chỉ định phối hợp:

Chống chỉ định dùng kết hợp với các thuốc ức chế mạnh CYP3A4 (như itraconazol, ketoconazol, posaconazol, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, thuốc ức chế protease HIV, boceprevir, telaprevir, nefazodon gemfibrozil, cyclosporin, danazol).

Tránh dùng lượng lớn nước bưởi ép (Grapefruit juice) ( $> 1$  lít ngày)

Không dùng quá 10 mg simvastatin/ngày khi sử dụng phối hợp với: verapamil, diltiazem, dronedaron

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

##### Tương tác với các thuốc khác:

- *Gemfibrozil, các thuốc hạ cholesterol máu nhóm fibrat khác:* Tăng nguy cơ tổn thương cơ khi sử dụng statin đồng thời với các thuốc sau:

08  
: 0  
CỔ  
10/  
11/  
GE

- *Niacin liều cao* ( $> 1$  g/ngày): Dùng cùng lúc với ezetimib/simvastatin gây tăng nguy cơ tổn thương cơ
- *Colchicin*: Đã có báo cáo bệnh lý cơ và tiêu cơ vân khi dùng kết hợp colchicin với ezetimib/simvastatin ở những bệnh nhân suy thận. Nên theo dõi lâm sàng thận trọng ở những bệnh nhân dùng kết hợp.
- Việc sử dụng đồng thời các thuốc hạ lipid máu nhóm statin với các thuốc điều trị HIV và viêm gan siêu vi C (HCV) có thể làm tăng nguy cơ gây tổn thương cơ, nghiêm trọng nhất là tiêu cơ vân, thậm chí dẫn đến suy thận và có thể gây tử vong.
- *Amiodaron*: Nguy cơ bệnh cơ/Tiêu cơ vân gia tăng khi dùng đồng thời amiodaron với ezetimib/simvastatin. Ở những bệnh nhân dùng amlodipin đồng thời với ezetimib/simvastatin, liều ezetimib/simvastatin không được vượt quá 10/20 mg/ngày. Đối với những bệnh nhân phải dùng liều trên 20 mg/ngày mới có hiệu quả điều trị, bác sĩ có thể lựa chọn thuốc statin khác hoặc chế độ điều trị với statin.
- *Cholestyramin*: Dùng đồng thời với cholestyramin làm giảm AUC trung bình của ezetimib toàn phần (ezetimib + ezetimib glucuronid) khoảng 55%. Mức độ giảm thêm LDL-C nhờ bổ sung ezetimib/simvastatin vào liệu pháp cholestyramin có thể kém hơn do khả năng tương tác này.
- *Thuốc chẹn kênh calci*: Nguy cơ bệnh lý cơ/tiêu cơ vân tăng lên khi kết hợp verapamil, diltiazem, hoặc amlodipin.
- *Thuốc ức chế CYP3A4 mức độ trung bình*: Bệnh nhân dùng các thuốc khác được cho là ức chế CYP3A4 mức độ trung bình kết hợp với ezetimib/simvastatin, đặc biệt với ezetimib/simvastatin liều cao, có thể gây tăng nguy cơ bệnh lý cơ.
- *Acid fusidic*: Nguy cơ bệnh lý cơ có thể gia tăng nhẹ khi dùng đồng thời acid fusidic với ezetimib/simvastatin.
- *Thuốc chống đông*: Ở bệnh nhân dùng các thuốc chống đông loại coumarin, nên kiểm tra thời gian prothrombin trước khi bắt đầu dùng ezetimib/simvastatin và kiểm tra đều đặn trong giai đoạn điều trị ban đầu để bảo đảm không xảy ra sự thay đổi đáng kể thời gian prothrombin theo khoảng thời gian thường được khuyến cáo đối với bệnh nhân đang dùng thuốc chống đông loại coumarin.  
Đã có báo cáo sau khi giới thiệu thuốc ra thị trường về tăng INR ở bệnh nhân bổ sung ezetimib vào trị liệu warfarin hoặc fluindion. Đa phần những bệnh nhân này cũng dùng các thuốc khác.
- *Thuốc kháng acid*: Khi dùng cùng thuốc kháng acid tỉ lệ hấp thu của ezetimib giảm nhưng không ảnh hưởng đến sinh khả dụng của ezetimib.

## 12. Tác dụng không mong muốn của thuốc (ADR):

Các tần suất: Thường gặp ( $1/100 \leq ADR < 1/10$ ); ít gặp ( $1/1000 \leq ADR < 1/100$ )

Xét nghiệm:

Thường gặp: tăng ALT và/hoặc AST, tăng CK máu.

Ít gặp: tăng bilirubin máu, tăng acid uric máu, tăng gamma-glutamyltransferase, tăng thời gian prothrombin/tỉ số bình thường hóa quốc tế, có protein trong nước tiểu, giảm cân.

Tăng đường huyết

Tăng HbA1c

Rối loạn hệ thần kinh:

Ít gặp: chóng mặt, đau đầu. Suy giảm nhận thức (như mất trí nhớ, lú lẫn...)

Rối loạn đường tiêu hóa: Ít gặp: đau bụng, khó chịu ở bụng, đau bụng trên, chứng khó tiêu, đầy hơi, buồn nôn, nôn.

Rối loạn da và mô dưới da: Ít gặp: phát ban, ngứa.

Rối loạn cơ xương khớp: Ít gặp: đau khớp, cơ cơ, yếu cơ, khó chịu cơ vân, đau cổ, đau tứ chi.

Rối loạn toàn thân và tại chỗ: Ít gặp: suy nhược, mệt mỏi, phù ngoại biên.

Rối loạn tâm thần: Ít gặp: rối loạn giấc ngủ.

**- Hướng dẫn cách xử trí ADR:**

Ngừng sử dụng thuốc khi gặp các tác dụng không mong muốn trên, hỏi ý kiến của bác sỹ hay dược sỹ và đến trung tâm y tế gần nhất.

**13. Quá liều và xử trí:**

• **Ezetimib:** Trong các nghiên cứu lâm sàng, ezetimib liều 50 mg/ngày dùng đến 14 ngày ở 15 đối tượng khỏe mạnh hoặc liều 40 mg/ngày dùng đến 56 ngày ở 18 bệnh nhân tăng cholesterol máu nguyên phát, nói chung, đều được dung nạp tốt. Các tác dụng bất lợi được báo cáo khi dùng thuốc quá liều đều không nghiêm trọng.

• **Simvastatin:** Chỉ có vài báo cáo về trường hợp dùng thuốc quá liều; liều tối đa được dùng là 3,6 g. Tất cả bệnh nhân đều bình phục không để lại di chứng.

Không có khuyến cáo về điều trị đặc hiệu trong trường hợp sử dụng quá liều. Khi dùng thuốc quá liều, nên điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

**14. Đặc tính dược lực học:**

Ezetimib và simvastatin là một thuốc giảm lipid máu có tác dụng ức chế chọn lọc sự hấp thu cholesterol và các sterol thực vật liên quan tại ruột và ức chế sự tổng hợp cholesterol nội sinh.

Cholesterol huyết tương được tạo thành từ hấp thu từ ruột và tổng hợp nội sinh. Ezetimib và simvastatin, hai thành phần giảm lipid với cơ chế tác dụng bổ sung, làm giảm cholesterol toàn phần, LDL-C, Apo B, TG và không-HDL-C, và làm tăng HDL-C thông qua ức chế kép sự hấp thu và tổng hợp cholesterol.

• **Ezetimib**

Ezetimib ức chế hấp thu cholesterol từ ruột. Ezetimib có tác dụng khi dùng đường uống và có cơ chế tác dụng khác với những thuốc giảm cholesterol của các nhóm khác (như các statin, các thuốc ức chế tiết acid mật [resin], các dẫn xuất acid fibric, và các stanol có nguồn gốc thực vật), chịu trách nhiệm hấp thu cholesterol và phytosterol từ ruột.

Ezetimib khu trú tại bờ bàn chải thành ruột non và ức chế hấp thu cholesterol, dẫn đến giảm vận chuyển cholesterol từ ruột vào gan; các statin làm giảm tổng hợp cholesterol ở gan và hai cơ chế riêng biệt này bổ sung cho nhau cùng làm giảm cholesterol.

Một loạt nghiên cứu tiền lâm sàng đã được tiến hành để xác định sự ức chế hấp thu cholesterol chọn lọc của ezetimib. Ezetimib ức chế hấp thu [14C]-cholesterol mà không ảnh hưởng tới hấp thu triglycerid, các acid béo, acid mật, progesteron, ethinylestradiol, hoặc các vitamin A và D tan trong mỡ.

• **Simvastatin**

Sau khi uống, simvastatin, là một lacton 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 mevalonat, là bước đầu và là bước giới hạn tốc độ trong quá trình sinh tổng hợp cholesterol.

Simvastatin 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 simvastatin 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 simvastatin. Hơn nữa, simvastatin làm tăng vừa phải HDL-C và giảm TG huyết tương. Kết quả của các thay đổi này là làm giảm tỉ lệ cholesterol toàn phần HDL-C và tỉ lệ LDL-C/HDL-C.

**15. Đặc tính dược động học:**

**Hấp thu**

**Ezetimib**

Sau khi uống, ezetimib được hấp thu nhanh và liên hợp mạnh thành chất có tác dụng dược học phenolic glucuronid (ezetimib-glucuronid). Nồng độ huyết tương tối đa trung bình



(C<sub>max</sub>) xuất hiện khoảng 1 đến 2 giờ đối với ezetimib-glucoronid và 4 đến 12 giờ đối với ezetimib.

Dùng cùng thức ăn (bữa ăn nhiều chất béo hoặc không chất béo) không ảnh hưởng tới sinh khả dụng đường uống của ezetimib khi dùng viên ezetimib 10 mg.

#### *Simvastatin*

Sự hiện diện của β-hydroxyacid trong vòng tuần hoàn sau khi uống simvastatin được tìm thấy dưới 5% liều dùng, phù hợp với chuyển hóa bước đầu mạnh tại gan. Các chất chuyển hóa chính của simvastatin trong huyết tương người là β-hydroxyacid và bốn chất chuyển hóa có hoạt tính bổ sung.

Khi đói, cả chất ức chế hoạt tính và tổng chất ức chế trong huyết tương không bị ảnh hưởng nếu dùng simvastatin ngay trước bữa ăn.

#### **Phân bố**

*Ezetimib*: Ezetimib và ezetimib-glucoronid liên kết với protein huyết tương người tương ứng 99,7% và 88 đến 92%.

*Simvastatin*: Cả simvastatin và β-hydroxyacid đều liên kết với protein huyết thanh người (95%).

Dược động học khi dùng liều đơn và đa liều simvastatin không thấy tích lũy thuốc sau uống đa liều. Trong những nghiên cứu dược động học ở trên, nồng độ huyết thanh tối đa của các chất ức chế xuất hiện 1,3 giờ đến 2,4 giờ sau khi dùng.

#### **Chuyển hóa**

*Ezetimib*: Ezetimib được chuyển hóa cơ bản ở ruột non và gan nhờ liên hợp với glucoronid (phản ứng giai đoạn II) và sau đó bài tiết qua mật. Đã thấy chuyển hóa oxy hóa tối thiểu (phản ứng giai đoạn I) ở tất cả các loài nghiên cứu. Ezetimib và ezetimib-glucoronid là thành phần chuyển hóa chính của thuốc xác định được trong huyết tương, chiếm tương ứng khoảng 10 đến 20% và 80 đến 90% tổng số thuốc trong huyết tương. Ezetimib và ezetimib-glucoronid được đào thải khỏi huyết tương chậm với dấu hiệu tái sử dụng đáng kể ở ruột gan.

Thời gian bán thải của ezetimib và ezetimib-glucoroin khoảng 22 giờ.

#### *Simvastatin*

Simvastatin là một lacton không hoạt tính, nhanh chóng được thủy phân *in vivo* thành β-hydroxyacid tương ứng, một chất ức chế mạnh men HMG-CoA reductase. Sự thủy phân diễn ra chủ yếu ở gan; tỉ lệ thủy phân ở huyết tương người rất chậm.

Ở người, simvastatin được hấp thu tốt và chuyển hóa bước đầu mạnh ở gan. Sự chuyển hóa ở gan phụ thuộc lưu lượng máu trong gan. Gan là nơi phản ứng chính của thuốc, sau đó các chất tương đương được bài tiết vào mật. Kết quả là sự hiện diện của thuốc hoạt tính trong tuần hoàn máu thấp.

#### **Thải trừ**

*Ezetimib*: Ở người, sau khi uống <sup>14</sup>C-ezetimib, ezetimib toàn phần chiếm khoảng 93% tổng hoạt chất đánh dấu phóng xạ trong huyết tương. Đã tìm thấy tương ứng 78% và 11% hoạt chất đánh dấu phóng xạ trong phân và nước tiểu thu được trong 10 ngày. Sau 48 giờ, không thấy hoạt chất đánh dấu phóng xạ trong huyết tương.

*Simvastatin*: Ở người, sau khi uống một liều simvastatin đánh dấu phóng xạ, 13% hoạt chất đánh dấu phóng xạ được bài tiết vào nước tiểu và 60% vào phân trong vòng 96 giờ. Lượng tìm thấy trong phân thể hiện lượng thuốc được hấp thu và bài tiết thành các chất tương đương vào mật cũng như lượng thuốc không được hấp thu.

#### **Nhóm bệnh nhân đặc biệt**

##### *Bệnh nhân cao tuổi:*

Nồng độ huyết tương của ezetimib toàn phần ở người cao tuổi (≥65 tuổi) cao hơn khoảng 2 lần so với người trẻ tuổi (18 đến 45 tuổi). Giảm LDL-C và dữ liệu an toàn ở người cao tuổi là tương đương người trẻ tuổi dùng ezetimib.

##### *Suy gan:*

Sau một liều duy nhất 10 mg ezetimib, diện tích dưới đường cong (AUC) trung bình của ezetimib toàn phần tăng khoảng 1,7 lần ở bệnh nhân suy gan nhẹ (chỉ số Child-Pugh 5 hoặc 6) so với người khỏe mạnh. Trong một nghiên cứu đa liều, kéo dài 14 ngày (10 mg mỗi ngày) ở những bệnh nhân suy gan vừa (chỉ số Child-Pugh từ 7 đến 9), AUC trung bình của tổng lượng ezetimib tăng khoảng 4 lần vào ngày 1 và ngày 14 so với người khỏe mạnh. Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ. Không nên dùng ezetimib cho những bệnh nhân suy gan vừa đến nặng (chỉ số Child-Pugh >9), do chưa biết ảnh hưởng của tăng nồng độ ezetimib toàn thân ở những bệnh nhân này.

*Suy thận*

*Ezetimib:* Sau một liều duy nhất 10 mg ezetimib ở những bệnh nhân suy thận nặng (n=8; trung bình CrCl  $\leq$  30mL/phút/1,73m<sup>2</sup>), AUC trung bình của ezetimib toàn phần tăng khoảng 1,5 lần so với người khỏe mạnh (n=9).

Một bệnh nhân trong nghiên cứu này (sau ghép thận và dùng nhiều thuốc, kể cả cyclosporin) có nồng độ toàn thân của ezetimib toàn phần cao gấp 12 lần.

*Simvastatin:* Trong một nghiên cứu ở những bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 mL/phút), nồng độ huyết tương của toàn bộ các chất ức chế sau liều duy nhất của chất ức chế liên quan đến men khử HMG-CoA cao hơn khoảng 2 lần so với người tình nguyện khỏe mạnh.

**16. Qui cách đóng gói:**

Hộp 2 túi x 5 vỉ (nhôm-PVC) x 10 viên (Hộp 100 viên).

Hộp 1 túi x 5 vỉ (nhôm-nhôm) x 10 viên (Hộp 50 viên).

**17. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:**

- **Điều kiện bảo quản:** Nơi khô, nhiệt độ dưới 30<sup>0</sup>C.

- **Hạn dùng:** 24 tháng tính từ ngày sản xuất.

- **Tiêu chuẩn chất lượng:** TCCS.

**18. Tên và địa chỉ cơ sở sản xuất:**

CÔNG TY CỔ PHẦN HÓA DƯỢC VIỆT NAM

Địa chỉ: Số 192 phố Đức Giang, Phường Thượng Thanh, Quận Long Biên, TP. Hà Nội

Số điện thoại: 024. 3655.7830/024. 3655.7833

Số fax: 024. 36557831



TUQ.CỤC TRƯỞNG  
P.TRƯỞNG PHÒNG  
*Nguyễn Ngọc Anh*

C.P. 10/1