https://nhathuocngocanh.com/

MK0653C-VNM-2017-014613
CCDS & CCPPI ver. 062016

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO NGƯỜI BỆNH

Viên nén bao phim

ATOZET™ 10 mg/10 mg
(Ezetimibe 10 mg/Atorvastatin 10 mg)
ATOZET™ 10 mg/20 mg
(Ezetimibe 10 mg/Atorvastatin 20 mg)
ATOZET™ 10 mg/40 mg
(Ezetimibe 10 mg/Atorvastatin 40 mg)

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 hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.
Xin liên hệ với bác sỹ hoặc dược sỹ nếu cần thêm thông tin.

1. THÀNH PHẦN

Hoạt chất

ATOZET viên nén bao phim dùng đường uống chứa 10 mg ezetimibe và 10,9 mg atorvastatin calci, tương đương với 10 mg atorvastatin (ATOZET 10 mg/10 mg); 21,7 mg atorvastatin calci, tương đương với 20 mg atorvastatin (ATOZET 10 mg/20 mg); hoặc 43,4 mg atorvastatin calci, tương đương với 40 mg atorvastatin (ATOZET 10 mg/40 mg).

Thành phần không hoạt tính

Mỗi viên nén bao phim ATOZET chứa các thành phần không hoạt tính sau đây: calci carbonat, silicon dioxid dạng keo, croscarmellose natri, hydroxypropyl cellulose, lactose monohydrat, magnesi stearat, cellulose vi tinh thể, polysorbat, povidon và natri lauryl sulfat.

Lớp bao phim chứa: hydroxypropyl methylcellulose/hypromellose, macrogol 6000/PEG 8000, titan dioxid và talc.

2. MÔ TẢ SẢN PHẨM

ATOZET 10 mg/10 mg: Viên nén bao phim hình nang, hai mặt lồi, màu trắng đến trắng nhạt, một mặt khắc số "257".
ATOZET 10 mg/20 mg: Viên nén bao phim hình nang, hai mặt lồi, màu trắng đến trắng nhạt, một mặt khắc số "333".
ATOZET 10 mg/40 mg: Viên nén bao phim hình nang, hai mặt lồi, màu trắng đến trắng nhạt, một mặt khắc số "337".

3. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

ATOZET 10 mg/10 mg: Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim.
ATOZET 10 mg/20 mg: Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim.
ATOZET 10 mg/40 mg: Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim.

4. TẠI SAO BÁC SỸ CỦA TÔI KÊ ĐƠN ATOZET?

Bác sỹ của bạn đã kê đơn ATOZET để làm giảm lượng cholesterol và triglycerid trong máu của bạn. Cholesterol là một trong một số chất béo được tìm thấy trong máu. Cholesterol toàn phần của bạn được tạo thành chủ yếu bởi cholesterol lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL cholesterol) và cholesterol lipoprotein tỷ trọng cao (HDL cholesterol).

LDL cholesterol thường được gọi là cholesterol "xấu" vì nó có thể tích tụ trong thành động mạch, hình thành mảng xơ vữa. Cuối cùng sự tích tụ mảng xơ vữa này có thể dẫn đến thu hẹp lòng các động mạch. Sự thu hẹp này có thể làm chậm hoặc tắc nghẽn dòng máu đến các cơ quan thiết yếu như tim và não. Sự tắc nghẽn dòng máu này có thể dẫn đến nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ.

HDL cholesterol thường được gọi là cholesterol "tốt" vì nó giúp ngăn chặn cholesterol xấu không tích tụ trong các động mạch và bảo vệ tim chống lại bệnh tật.

Triglycerid là một dạng chất béo khác trong máu của bạn, và chất này có thể làm tăng nguy cơ bệnh tim.

Nếu bạn có bệnh tim, ATOZET làm giảm nguy cơ nhồi máu cơ tim, đột quỵ, phẫu thuật cải thiện dòng máu nuôi tim, hoặc nhập viện vì đau thắt ngực.

Tăng cholesterol có thể được điều trị như thế nào?

Tăng cholesterol có thể được điều trị bằng 2 cách chính:

Thay đổi lối sống - bao gồm một chế độ ăn làm giảm cholesterol, tăng hoạt động thể chất và kiểm soát cân nặng.

Thuốc - Sử dụng các thuốc làm giảm cholesterol cùng với thay đổi lối sống để giúp làm giảm cholesterol. Bác sỹ đã kê đơn ATOZET để giúp làm giảm cholesterol của bạn.

5. TÔI NÊN DÙNG ATOZET NHƯ THẾ NÀO?

- Dùng 1 viên nén bao phim ATOZET 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg hoặc 10 mg/40 mg đường uống mỗi ngày, ở bất kỳ thời điểm nào trong ngày.

https://nhathuocngocanh.com/

- Dùng ATOZET cùng hoặc không cùng với thức ăn.
- Nếu bác sỹ của bạn đã kê đơn ATOZET cùng với cholestyramin (thuốc tách acid mật) hoặc bất kỳ thuốc tách acid mật khác, ATOZET cần được dùng ít nhất 2 giờ trước hoặc 4 giờ sau khi dùng thuốc tách acid mật.
- ATOZET cần được dùng theo hướng dẫn của chuyên viên y tế của bạn. Tiếp tục dùng thuốc làm giảm cholesterol khác của bạn trừ khi bác sỹ bảo bạn ngừng lại.

6. AI KHÔNG NÊN DÙNG ATOZET?

Không dùng ATOZET nếu bạn:

- quá mẫn (dị ứng) với ezetimibe, atorvastatin hoặc bất kỳ thành phần khác của viên nén bao phim ATOZET
- mắc bệnh gan giai đoạn hoạt động
- có thai hoặc đang cho con bú

7. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Bất kỳ thuốc nào đều có thể có các tác dụng ngoài ý muốn hoặc không mong muốn, được gọi là tác dụng ngoại ý. Trong các nghiên cứu lâm sàng, ATOZET được dung nạp tốt. Các tác dụng phụ thường nhẹ, thoáng qua và tương tự cả về loại và về tần suất với các tác dụng phụ ở những bệnh nhân dùng ezetimibe đơn trị hoặc atorvastatin đơn trị.
Các tác dụng phụ thường gặp sau đây đã được báo cáo: tiêu chảy và đau cơ.
Các tác dụng phụ ít gặp sau đây đã được báo cáo: cúm; trầm cảm; khó ngủ; rối loạn giấc ngủ; chóng mặt; nhức đầu; rối loạn vị giác; cảm giác ngứa ran; nhịp tim chậm; nóng bừng; khó thở, thở dốc; khó chịu ở bụng, chướng bụng, đau (bao gồm cả vùng bụng trên và dưới); táo bón; khó tiêu; đầy hơi; tăng nhu động ruột; viêm dạ dày; buồn nôn; khó chịu dạ dày; mụn trứng cá; nổi mề đay; đau khớp; đau lưng; mỏi cơ, co thắt cơ hoặc yếu cơ; đau ở đầu ngọn chi; yếu bất thường; cảm giác mệt; cảm giác không khỏe; sưng (phù) mắt cá chân; tích tụ dịch; tăng men gan hoặc men cơ (CK) trong kết quả xét nghiệm máu; tăng cân.
Ngoài ra, các tác dụng phụ sau đây đã được báo cáo ở những người đang dùng viên ATOZET hoặc ezetimibe hoặc atorvastatin:

- Phản ứng dị ứng bao gồm sưng mặt, môi, lưỡi và/hoặc họng có thể gây khó thở hoặc khó nuốt (có thể cần phải điều trị ngay lập tức), phát ban, nổi mề đay; tăng ban đỏ, đôi khi có tổn thương hình bia; bệnh nặng với tróc da và sưng tấy nặng, phồng rộp ở da, miệng, mắt, bộ phận sinh dục và sốt; phát ban với các vết màu hồng đỏ đặc biệt ở lòng bàn tay hoặc gan bàn chân, có thể phồng rộp; chảy máu hoặc bầm tím bất thường; chấn thương dây chằng; đau cơ, nhạy cảm đau cơ hoặc yếu cơ (trong một vài trường hợp rất hiếm gặp có thể không mất đi sau khi ngừng ATOZET); mệt mỏi bất thường; thay đổi chỉ số một số xét nghiệm máu và nước tiểu; vấn đề về gan; viêm tụy; sỏi mật; viêm túi mật; nôn; ho; ợ nóng; đau cổ; giảm cảm giác ngon miệng; mất cảm giác ngon miệng; đau ngực; đau; tăng huyết áp; viêm mũi; đau họng; chảy máu mũi; có cơn ác mộng; giảm cảm giác đau hoặc giảm xúc giác; khô miệng; mất trí nhớ; nhầm lẫn; tiếng kêu trong tai và/hoặc trong đầu; ợ hơi; phát ban da và ngứa; rụng tóc; sốt; nhìn mờ; rối loạn thị giác; mất thính lực; nữ hóa tuyến vú (mô vú to lên ở nam giới và nữ giới).

Các tác dụng không mong muốn sau đây đã được báo cáo với một số statin (các thuốc cùng loại):

- khó khăn về tình dục
- trầm cảm
- các vấn đề về hô hấp bao gồm ho dai dẳng và/hoặc thở dốc hoặc sốt
- bệnh đái tháo đường (có nhiều khả năng hơn nếu bạn có nồng độ đường và chất béo cao trong máu, thừa cân và có huyết áp cao. Bác sỹ sẽ theo dõi bạn trong khi dùng thuốc này.)

Liên hệ với bác sỹ của bạn ngay lập tức nếu bạn bị đau cơ không giải thích được, nhạy cảm đau cơ hoặc yếu cơ và đặc biệt, nếu cùng lúc bạn thấy không khỏe hoặc sốt trong khi đang dùng hoặc sau khi bác sỹ khuyên bạn nên ngừng dùng ATOZET. Điều này là do trong vài trường hợp hiếm gặp, các vấn đề về cơ có thể nghiêm trọng, bao gồm cả hủy cơ dẫn đến tổn thương thận.
Báo cho bác sỹ của bạn bất kỳ lúc nào bạn có một vấn đề y tế mà bạn nghĩ có thể liên quan đến ATOZET.
Nếu bạn được kê đơn ATOZET, chuyên gia y tế của bạn cần tiến hành xét nghiệm máu để kiểm tra gan của bạn trước khi bạn bắt đầu dùng ATOZET và bất kì khi nào bạn có triệu chứng về gan trong khi đang dùng ATOZET.
Gọi cho bác sỹ ngay nếu bạn có các triệu chứng về gan sau đây:

- Cảm thấy mệt mỏi hoặc yếu
- Mất cảm giác ngon miệng
- Đau vùng bụng trên
- Nước tiểu sẫm màu
- Vàng da hoặc vàng tròng trắng mắt của bạn

Hỏi bác sỹ hoặc dược sỹ của bạn để biết thêm thông tin. Cả bác sỹ và dược sỹ đều có một danh sách các tác dụng phụ đầy đủ hơn. Báo cho bác sỹ [hoặc dược sỹ] ngay lập tức về những triệu chứng này hoặc bất kỳ triệu chứng bất thường nào khác.

8. NÊN TRÁNH DÙNG NHỮNG THUỐC HOẶC THỰC PHẨM GÌ KHI ĐANG SỬ DỤNG ATOZET?

Báo cho bác sỹ của bạn về tất cả các thuốc bạn đang dùng hoặc định dùng, bao gồm thuốc kê đơn, thuốc không kê đơn, vitamin và thảo dược bổ sung.
Điều đặc biệt quan trọng là báo cho bác sỹ của bạn nếu bạn dùng bất kỳ thuốc nào sau đây:

- Cyclosporin (thuốc thường được dùng ở bệnh nhân ghép tạng)
- Erythromycin, clarithromycin, acid fusidic hoặc rifampin (thuốc điều trị nhiễm khuẩn)

https://nhathuocngocanh.com/

- Một số thuốc chẹn kênh calci dùng trong đau thắt ngực hoặc tăng huyết áp, ví dụ amlodipin và diltiazem
- Thuốc ức chế HIV protease (thuốc điều trị hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải, Acquired immune deficiency syndrome - AIDS)
- Thuốc tránh thai dùng đường uống (thuốc để tránh thai)
- Thuốc kháng acid (thuốc điều trị khó tiêu chứa nhôm hoặc magnesi)
- Cimetidin (sử dụng để điều trị ợ nóng và loét dạ dày tá tràng)
- Thuốc kháng virus viêm gan C như boceprevir, telaprevir, elbasvir, hoặc grazoprevir (dùng để điều trị nhiễm virút viêm gan C)
- Các thuốc như:
  - Ketoconazol hoặc itraconazol (thuốc trị nhiễm nấm)
  - Fibrat, colestipol, cholestyramin (thuốc làm giảm cholesterol)
  - Digoxin (thuốc điều hòa nhịp tim của bạn)
  - Warfarin hoặc fluindion (thuốc ngăn ngừa cục máu đông)

9. TÔI CẦN LÀM GÌ KHI MỘT LẦN QUÊN KHÔNG DÙNG THUỐC?

Cố gắng dùng ATOZET như đã được kê đơn. Tuy nhiên, nếu bạn quên một liều, chỉ cần tiếp tục lại lịch trình thông thường một viên mỗi ngày.

10. TÔI CẦN BẢO QUẢN ATOZET NHƯ THẾ NÀO?

Bảo quản dưới 30°C. Tránh ánh sáng và độ ẩm.
Giữ ATOZET và tất cả các thuốc một cách an toàn tránh xa trẻ em.

11. NHỮNG DẤU HIỆU VÀ TRIỆU CHỨNG KHI DÙNG THUỐC QUÁ LIỀU

Một vài trường hợp quá liều đã được báo cáo.

12. TÔI CẦN PHẢI LÀM GÌ KHI DÙNG THUỐC QUÁ LIỀU KHUYẾN CÁO?

Chỉ dùng ATOZET như đã được kê đơn cho bạn. Nếu bạn dùng ATOZET nhiều hơn liều bạn đã được kê đơn, liên hệ với bác sỹ hoặc dược sỹ của bạn ngay lập tức.

13. NHỮNG ĐIỀU CẦN THẬN TRỌNG KHI DÙNG ATOZET?

Điều quan trọng là bạn tiếp tục dùng ATOZET hàng ngày như bác sỹ của bạn đã kê đơn.
Ngay cả nếu bạn đang dùng thuốc để điều trị tăng cholesterol, điều quan trọng là đo nồng độ cholesterol của bạn thường xuyên. Bạn cũng nên biết nồng độ cholesterol và nồng độ mục tiêu của bạn.

13.1. Phụ nữ có thai

Không sử dụng ATOZET nếu bạn có thai, đang cố gắng có thai hoặc nghi ngờ là bạn đang mang thai. Nếu bạn có thai trong khi dùng ATOZET, ngừng dùng thuốc và liên hệ với bác sỹ của bạn ngay lập tức.

13.2. Cho con bú

Không sử dụng ATOZET nếu bạn đang cho con bú.

13.3. Trẻ em

ATOZET không được khuyến cáo dùng ở trẻ em.

13.4. Người cao tuổi

Không có thận trọng đặc biệt.

13.5. Tôi có thể lái xe hoặc vận hành máy móc trong khi sử dụng ATOZET không?

Đã có các tác dụng phụ được báo cáo với ATOZET có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc. Đáp ứng của từng cá nhân với ATOZET có thể thay đổi. (Xem **Tác dụng không mong muốn**)

14. KHI NÀO TÔI CẦN THAM VẤN BÁC SỸ, DƯỢC SỸ?

- Các vấn đề y tế hoặc dị ứng: Báo cho bác sỹ [hoặc dược sỹ] của bạn về bất kỳ tình trạng y tế nào (bao gồm cả bệnh gan hoặc rối loạn về gan) mà bạn có hoặc đã có và về bất cứ dị ứng nào.
- Rượu: Báo cho bác sỹ của bạn nếu bạn uống một lượng rượu đáng kể hoặc có tiền sử bệnh gan.

Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sỹ hoặc dược sỹ.

15. HẠN DÙNG CỦA THUỐC

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

16. Cơ sở sản xuất/Cơ sở đóng gói:

Sản xuất cốm Ezetimibe và Atorvastatin tại:

MSD International GmbH (Singapore Branch)
70 Tuas West Drive, Singapore 638414, Singapore

Sản xuất tại:

MSD International GmbH (Puerto Rico Branch) LLC.
PRIDCO Industrial Park, State Road 183, Las Piedras, Puerto Rico 00771 – Puerto Rico

Đóng gói và xuất xưởng tại:

Merck Sharp & Dohme B.V.

https://nhathuocngocanh.com/

Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, The Netherlands (Hà Lan)

17. NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT LẠI NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

04/07/2018

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO CÁN BỘ Y TẾ

1. CƠ CHẾ TÁC DỤNG

1.1 Nhóm trị liệu

Mã ATC: C10BA05

ATOZET (ezetimibe/atorvastatin) là thuốc làm giảm lipid máu, ức chế chọn lọc sự hấp thu ở ruột của cholesterol và các sterol thực vật liên quan và ức chế sự tổng hợp cholesterol nội sinh.

1.2 Cơ chế tác dụng

ATOZET

Cholesterol trong huyết tương có nguồn gốc từ sự hấp thu ở ruột và tổng hợp nội sinh. ATOZET chứa ezetimibe và atorvastatin, hai hợp chất làm giảm lipid máu với cơ chế tác dụng bổ sung. ATOZET làm giảm nồng độ tăng cao của cholesterol toàn phần (total-C), LDL-C, Apo B, TG và non-HDL-C, và làm tăng HDL-C thông qua ức chế kép trên sự hấp thu và tổng hợp cholesterol.

Ezetimibe

Ezetimibe ức chế sự hấp thu cholesterol ở ruột. Ezetimibe có hoạt tính đường uống và có cơ chế tác dụng khác với các nhóm hợp chất làm giảm cholesterol khác (ví dụ statin, thuốc tách acid mật [resin], dẫn xuất của acid fibric và stanol thực vật). Phân tử đích của ezetimibe là chất vận chuyển sterol, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), chịu trách nhiệm cho sự hấp thu cholesterol và phytosterol ở ruột.

Ezetimibe định vị tại rìa bàn chải của ruột non và ức chế sự hấp thu cholesterol, dẫn đến giảm vận chuyển cholesterol từ ruột đến gan; statin làm giảm tổng hợp cholesterol ở gan và các cơ chế khác nhau này đem lại sự giảm thêm cholesterol.

Trong một nghiên cứu lâm sàng 2 tuần ở 18 bệnh nhân tăng cholesterol máu, ezetimibe ức chế hấp thu cholesterol ở ruột là 54%, so với giả dược.

Một loạt các nghiên cứu tiền lâm sàng đã được thực hiện để xác định tính chọn lọc của ezetimibe trong việc ức chế sự hấp thu cholesterol. Ezetimibe ức chế sự hấp thu [^{14}C] -cholesterol mà không ảnh hưởng đến sự hấp thu triglycerid, acid béo, acid mật, progesteron, ethinyl estradiol hoặc các vitamin A và D tan trong mỡ.

Atorvastatin

Atorvastatin là thuốc ức chế chọn lọc, cạnh tranh của HMG-CoA reductase, đây là enzym hạn chế tốc độ, chịu trách nhiệm cho việc chuyển đổi 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzym A thành mevalonat, là một tiền chất của sterol, bao gồm cholesterol. Triglycerid và cholesterol trong gan được kết hợp thành lipoprotein tỷ trọng rất thấp (VLDL) và được phóng thích vào huyết tương để phân phối đến các mô ngoại biên.

Lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL) được hình thành từ VLDL và chủ yếu được dị hóa thông qua thụ thể có ái lực cao với LDL (thụ thể LDL).

Atorvastatin làm giảm nồng độ cholesterol và lipoprotein huyết thanh bằng cách ức chế HMG-CoA reductase, mà hệ quả làm giảm sinh tổng hợp cholesterol ở gan và làm tăng số lượng thụ thể LDL trên bề mặt tế bào gan để tăng cường sự hấp thu và dị hóa LDL.

Atorvastatin làm giảm sản xuất LDL và giảm số lượng các hạt LDL. Atorvastatin làm tăng mạnh và kéo dài hoạt tính của thụ thể LDL cùng với sự thay đổi có lợi về chất lượng của các hạt LDL trong tuần hoàn. Atorvastatin có hiệu quả trong việc làm giảm LDL-C ở bệnh nhân tăng cholesterol máu có tính gia đình đồng hợp tử, là một nhóm bệnh nhân thường không đáp ứng với thuốc làm giảm lipid máu.

Atorvastatin đã được chứng minh là làm giảm nồng độ của cholesterol toàn phần (total-C) (30% - 46%), LDL-C (41% - 61%), apolipoprotein B (34% - 50%) và triglycerid (14% - 33%) trong khi tạo ra sự tăng thay đổi về HDL-C và apolipoprotein A1 trong một nghiên cứu về đáp ứng với liều dùng. Các kết quả này đồng nhất ở những bệnh nhân tăng cholesterol máu có tính gia đình dị hợp tử, các dạng tăng cholesterol máu không có tính gia đình và tăng lipid máu hỗn hợp, bao gồm cả bệnh nhân đái tháo đường không phụ thuộc insulin.

2. DƯỢC ĐỘNG HỌC

Giới thiệu chung

ATOZET

ATOZET đã được chứng minh là tương đương sinh học đối với việc dùng đồng thời các liều tương ứng của viên nén ezetimibe và atorvastatin.

Hấp thu

ATOZET

Các ảnh hưởng của một bữa ăn nhiều chất béo trên dược động học của ezetimibe và atorvastatin khi được dùng dưới dạng viên nén ATOZET tương đương với các ảnh hưởng đã được báo cáo đối với viên nén của từng chất riêng biệt.

Ezetimibe

Sau khi dùng đường uống, ezetimibe được hấp thu nhanh và được liên hợp mạnh thành một phenolic glucuronide có hoạt tính dược lý (ezetimibe-glucuronide). Nồng độ tối đa (C_{max}) trung bình trong huyết tương xảy ra trong vòng 1-2 giờ đối với ezetimibe-glucuronide và 4-12 giờ đối với ezetimibe. Không thể xác định sinh khả dụng tuyệt đối của ezetimibe vì hợp chất này hầu như không tan trong môi trường nước thích hợp để tiêm.

Dùng đồng thời với thức ăn (bữa ăn nhiều chất béo hoặc bữa ăn không chất béo) không có ảnh hưởng trên sinh khả dụng đường uống của ezetimibe khi được dùng dưới dạng viên nén ezetimibe 10 mg.

https://nhathuocngocanh.com/

Atorvastatin

Atorvastatin được hấp thu nhanh sau khi dùng đường uống; nồng độ tối đa trong huyết tương (C_{max}) xảy ra trong vòng 1-2 giờ. Mức độ hấp thu tăng tỷ lệ với liều atorvastatin. Sau khi dùng đường uống, viên nén bao phim atorvastatin có sinh khả dụng 95% đến 99% so với dung dịch uống. Sinh khả dụng tuyệt đối của atorvastatin khoảng 12% và sinh khả dụng toàn thân của hoạt tính ức chế HMG-CoA reductase khoảng 30%. Sinh khả dụng toàn thân thấp được cho là do sự thanh thải trước khi vào tuần hoàn toàn thân ở niêm mạc đường tiêu hóa và/hoặc sự chuyển hóa qua gan lần đầu.

Phân bố

Ezetimibe

Ezetimibe gắn kết 99,7% và ezetimibe-glucuronide gắn kết 88-92% với protein huyết tương người.

Atorvastatin

Thể tích phân bố trung bình của atorvastatin khoảng 381 lít. Atorvastatin gắn kết ≥ 98% với protein huyết tương.

Chuyển hóa

Ezetimibe

Ezetimibe được chuyển hóa chủ yếu ở ruột non và gan qua sự liên hợp glucuronide (phản ứng giai đoạn II) với sự bài tiết mật sau đó. Sự chuyển hóa oxy hóa tối thiểu (phản ứng giai đoạn I) đã được quan sát thấy trong tất cả các loài được đánh giá. Ezetimibe và ezetimibe-glucuronide là những hợp chất chuyển hóa chính của thuốc được phát hiện trong huyết tương, ezetimibe chiếm khoảng 10-20% và ezetimibe-glucuronide chiếm khoảng 80-90% tổng lượng thuốc trong huyết tương. Cả ezetimibe và ezetimibe-glucuronide được thải trừ dần dần khỏi huyết tương với bằng chứng tái tuần hoàn ruột-gan đáng kể. Thời gian bán hủy của ezetimibe và ezetimibe-glucuronide khoảng 22 giờ.

Atorvastatin

Atorvastatin được chuyển hóa bởi cytochrom P450 3A4 thành các dẫn xuất hydroxy hóa ở vị trí ortho và para và các sản phẩm beta-oxy hóa khác nhau. Ngoài các con đường khác, những sản phẩm này được chuyển hóa thêm thông qua sự glucuronide hóa. *In vitro* sự ức chế HMG-CoA reductase bởi các chất chuyển hóa hydroxy hóa ở vị trí ortho và para tương đương với atorvastatin. Khoảng 70% hoạt tính ức chế đối với HMG-CoA reductase trong tuần hoàn được cho là do các chất chuyển hóa có hoạt tính.

Thải trừ

Ezetimibe

Sau khi dùng ^{14}C-ezetimibe (20 mg) đường uống cho người, ezetimibe toàn phần chiếm khoảng 93% tổng liều có đánh dấu phóng xạ trong huyết tương. Khoảng 78% và 11% liều có đánh dấu phóng xạ đã dùng được tìm thấy theo thứ tự trong phân và trong nước tiểu tương ứng, trong thời gian thu thập 10 ngày. Sau 48 giờ, không có mức liều có đánh dấu phóng xạ nào được phát hiện trong huyết tương.

Atorvastatin

Atorvastatin được thải trừ chủ yếu qua mật sau khi chuyển hóa qua gan và/hoặc ngoài gan. Tuy nhiên, thuốc dường như không trải qua quá trình tái tuần hoàn ruột gan đáng kể. Thời gian bán thải của atorvastatin trung bình trong huyết tương ở người khoảng 14 giờ. Thời gian bán hủy của hoạt tính ức chế đối với HMG-CoA reductase khoảng 20-30 giờ do sự góp phần của các chất chuyển hóa có hoạt tính.

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Suy thận

Ezetimibe

Sau một liều đơn ezetimibe 10 mg ở những bệnh nhân bị bệnh thận nặng (n = 8; độ thanh thải creatinin (CrCl) trung bình ≤ 30 ml/phút/1,73 m^2), diện tích dưới đường cong (AUC) trung bình của ezetimibe toàn phần tăng khoảng 1,5 lần so với các đối tượng khỏe mạnh (n = 9).

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

Atorvastatin

Bệnh thận không ảnh hưởng đến nồng độ trong huyết tương hoặc ảnh hưởng trên lipid của atorvastatin và các chất chuyển hóa có hoạt tính.

Suy gan

Ezetimibe

Sau một liều đơn ezetimibe 10 mg, diện tích dưới đường cong (AUC) trung bình của ezetimibe toàn phần tăng khoảng 1,7 lần ở bệnh nhân suy gan nhẹ (điểm số Child Pugh 5 hoặc 6) so với các đối tượng khỏe mạnh. Trong một nghiên cứu đa liều, 14 ngày (10 mg/ngày) ở những bệnh nhân suy gan trung bình (điểm số Child Pugh 7-9), AUC trung bình của ezetimibe toàn phần tăng khoảng 4 lần vào ngày thứ nhất và ngày thứ 14 so với các đối tượng khỏe mạnh. Không cần điều chỉnh liều đối với bệnh nhân suy gan nhẹ. Do chưa rõ ảnh hưởng của nồng độ ezetimibe tăng ở những bệnh nhân suy gan trung bình đến nặng (điểm Child Pugh > 9), không khuyến cáo dùng ezetimibe cho những bệnh nhân này *[xem 6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG, 6.4 Suy gan]*.

Atorvastatin

Nồng độ của atorvastatin và các chất chuyển hóa có hoạt tính của nó trong huyết tương tăng lên rõ rệt (khoảng 16 lần về C_{max} và khoảng 11 lần về AUC) ở những bệnh nhân bị bệnh gan mạn tính do rượu (Child-Pugh B).

Trẻ em

Ezetimibe

Sự hấp thu và chuyển hóa của ezetimibe tương tự nhau giữa trẻ em và thiếu niên (10-18 tuổi) và người lớn. Dựa trên nồng độ ezetimibe toàn phần, không có sự khác biệt về dược động học giữa thiếu niên và người lớn. Chưa có dữ liệu dược động học ở nhóm bệnh nhân trẻ em < 10 tuổi.

Atorvastatin

Chưa có dữ liệu dược động học ở nhóm bệnh nhân trẻ em.

Người cao tuổi

https://phathuocngocanh.com/

Ezetimibe

Nồng độ trong huyết tương của ezetimibe toàn phần ở người cao tuổi (≥ 65 tuổi) cao hơn khoảng 2 lần so với người trẻ tuổi (18-45 tuổi). Sự giảm LDL-C và hồ sơ về an toàn tương đương giữa các đối tượng cao tuổi và trẻ tuổi được điều trị bằng ezetimibe.

Atorvastatin

Nồng độ của atorvastatin và các chất chuyển hóa có hoạt tính của nó trong huyết tương ở người cao tuổi khỏe mạnh cao hơn ở người trẻ trong khi ảnh hưởng trên lipid tương đương ảnh hưởng được thấy ở nhóm bệnh nhân trẻ hơn.

Chủng tộc

Dựa trên phân tích tổng hợp của các nghiên cứu dược động học với ezetimibe, không có sự khác biệt về dược động học giữa người da đen và da trắng.

Giới tính

Ezetimibe

Nồng độ của ezetimibe toàn phần trong huyết tương ở phụ nữ hơi cao hơn (< 20%) so với nam giới. Mức giảm LDL-C và hồ sơ về an toàn là tương đương giữa nam giới và phụ nữ được điều trị bằng ezetimibe.

Atorvastatin

Nồng độ của atorvastatin và các chất chuyển hóa có hoạt tính của nó ở phụ nữ khác với ở nam giới (phụ nữ: cao hơn khoảng 20% về C_{max} và thấp hơn khoảng 10% về AUC). Những khác biệt này không có ý nghĩa lâm sàng, dẫn đến không có sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng về ảnh hưởng đến lipid ở nam giới và phụ nữ.

Thẩm phân máu

Atorvastatin

Trong khi chưa có các nghiên cứu được thực hiện ở những bệnh nhân bị bệnh thận giai đoạn cuối, thẩm phân máu không được dự kiến là sẽ làm tăng đáng kể độ thanh thải của atorvastatin do thuốc được gắn kết mạnh với protein huyết tương.

3. CHỈ ĐỊNH

Phòng ngừa các bệnh tim mạch

ATOZET 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) và có tiền sử hội chứng mạch vành cấp (ACS), đã điều trị trước đó bằng statin hay không.

Tăng cholesterol máu nguyên phát

ATOZET được chỉ định như liệu pháp hỗ trợ cho chế độ ăn kiêng ở bệnh nhân người lớn bị tăng cholesterol máu nguyên phát (dị hợp tử có tính chất gia đình và không có tính chất gia đình) hoặc tăng cholesterol máu hỗn hợp, khi việc sử dụng phối hợp này là phù hợp.

- Bệnh nhân không được kiểm soát thích đáng bằng statin đơn trị
- Bệnh nhân đã được điều trị bởi một statin và ezetimibe

Tăng cholesterol máu có tính gia đình đồng hợp tử (HoFH)

ATOZET được chỉ định như liệu pháp hỗ trợ cho chế độ ăn kiêng ở bệnh nhân tăng cholesterol máu có tính gia đình đồng hợp tử (HoFH). Bệnh nhân cũng có thể nhận được các phương pháp điều trị hỗ trợ (ví dụ lọc huyết tương tách LDL).

4. LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

4.1 Nhìn chung

Bệnh nhân nên theo chế độ ăn làm giảm lipid máu thích hợp và nên tiếp tục chế độ ăn này trong khi điều trị bằng ATOZET. Liều dùng nên được điều chỉnh cho từng bệnh nhân theo nồng độ LDL-C ban đầu, mục tiêu điều trị được khuyến cáo và đáp ứng của bệnh nhân. ATOZET có thể được dùng dưới dạng một liều đơn vào bất kỳ thời điểm nào trong ngày, cùng hoặc không cùng với thức ăn.

4.2 Người lớn

Tăng cholesterol máu nguyên phát và/hoặc bệnh động mạch vành

Khoảng liều của ezetimibe/atorvastatin là 10/10 mg đến 10/80 mg, 1 lần/ngày. Không phải tất cả các liều đều có sẵn. Khuyến cáo khởi đầu với liều thấp nhất có hiệu quả, nên dùng liều 10/10 mg hoặc 10/20 mg, 1 lần/ngày. Nếu cần thiết, nên điều chỉnh liều theo mục tiêu điều trị được khuyến cáo và đáp ứng của bệnh nhân. Nếu cần điều chỉnh liều thì phải thực hiện ở những khoảng cách không dưới 4 tuần. Những bệnh nhân cần giảm nhiều hơn về nồng độ LDL-C (hơn 55%) có thể được khởi đầu với liều 10/40 mg, 1 lần/ngày. Phải theo dõi chặt chẽ các tác dụng bất lợi, đặc biệt là tổn thương cơ.

Liều dùng ở bệnh nhân tăng cholesterol máu có tính gia đình đồng hợp tử

Liều ATOZET ở bệnh nhân tăng cholesterol máu có tính gia đình đồng hợp tử là 10/40 mg/ngày hoặc ezetimibe/atorvastatin 10/80 mg/ngày. Nên sử dụng ATOZET như một thuốc hỗ trợ cho các phương pháp điều trị làm giảm lipid máu khác (ví dụ lọc huyết tương tách LDL) ở những bệnh nhân này hoặc nếu không có các phương pháp điều trị như vậy.

https://nhathuocngocanh.com/

4.3 Bệnh nhân trẻ em
Không khuyến cáo điều trị bằng ATOZET.

4.4 Bệnh nhân cao tuổi
Không cần điều chỉnh liều đối với bệnh nhân cao tuổi.

4.5 Suy thận
Không cần điều chỉnh liều đối với bệnh nhân suy thận.

4.6 Suy gan
Không cần điều chỉnh liều đối với bệnh nhân suy gan nhẹ (điểm số Child-Pugh 5-6). Điều trị bằng ATOZET không được khuyến cáo ở bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan trung bình (điểm số Child-Pugh 7-9) hoặc nặng (điểm số Child-Pugh > 9). *[Xem 6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG, 6.4 Suy gan].*

4.7 Dùng đồng thời với thuốc tách acid mật
Nên dùng ATOZET ≥ 2 giờ trước hoặc ≥ 4 giờ sau khi dùng một thuốc tách acid mật.

4.8 Cyclosporin, Clarithromycin, Itraconazol hoặc một số thuốc ức chế virus HIV/HCV
Ở những bệnh nhân đang dùng cyclosporin hoặc tipranavir cộng với ritonavir là những thuốc ức chế protease của HIV (virus gây suy giảm miễn dịch ở người) hoặc telaprevir là thuốc ức chế protease của virus viêm gan C, nên tránh điều trị bằng ATOZET. Ở những bệnh nhân bị nhiễm HIV đang dùng lopinavir cộng với ritonavir, cần thận trọng khi kê đơn ATOZET và nên sử dụng liều thấp nhất cần thiết. Ở những bệnh nhân đang dùng clarithromycin, itraconazole hoặc thuốc ức chế virus viêm gan C boceprevir, elbasvir, grazoprevir, hoặc ở những bệnh nhân bị nhiễm HIV đang dùng kết hợp saquinavir cộng với ritonavir, darunavir cộng với ritonavir, fosamprenavir, hoặc fosamprenavir cộng với ritonavir, việc điều trị bằng ATOZET nên được giới hạn ở 10/20 mg và khuyến cáo đánh giá lâm sàng thích hợp để bảo đảm sử dụng liều atorvastatin thấp nhất cần thiết. Ở những bệnh nhân đang dùng nelfinavir là thuốc ức chế protease của HIV, việc điều trị bằng ATOZET nên được giới hạn ở 10/40 mg và khuyến cáo đánh giá lâm sàng thích hợp để bảo đảm sử dụng liều ATOZET thấp nhất cần thiết. *[Xem 6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG, 6.1 Bệnh cơ/Tiêu cơ vân].*

4.9 Dùng đồng thời với các trị liệu làm giảm lipid khác
Sự kết hợp của ATOZET và fibrat không được khuyến cáo *[xem 6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG, 6.5 Các fibrat, và 7. TƯƠNG TÁC THUỐC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC, 7.3 Các tương tác khác].*

4.10 Amiodarone
Liều ATOZET không nên vượt quá 10/20 mg/ngày ở những bệnh nhân đang dùng thuốc này đồng thời với amiodarone.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH
- Chống chỉ định dùng ATOZET ở bệnh nhân quá mẫn với ezetimibe, atorvastatin hoặc với bất kỳ thành phần không hoạt tính nào của thuốc.
- Bệnh gan hoạt động hoặc tăng transaminase huyết thanh dai dẳng không giải thích được.
- Phụ nữ có thai và cho con bú, và phụ nữ có khả năng có thai nhưng không sử dụng các biện pháp tránh thai thích hợp *[xem 6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG, 6.9 Phụ nữ có thai và 6.10 Người mẹ cho con bú].*

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

6.1 Bệnh cơ/Tiêu cơ vân
Những trường hợp hiếm gặp về tiêu cơ vân với suy thận cấp thứ phát do myoglobin niệu đã được báo cáo với atorvastatin và với các thuốc khác trong nhóm này. Tiền sử suy thận có thể là một yếu tố nguy cơ phát sinh tiêu cơ vân. Những bệnh nhân này cần được giám sát chặt chẽ hơn đối với các tác dụng trên cơ vân. Atorvastatin, giống như các statin khác, đôi khi gây ra bệnh cơ, được định nghĩa là đau cơ hoặc yếu cơ kết hợp với tăng trị số creatin phosphokinase (CPK) > 10 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN). Nên xem xét bệnh cơ ở bất kỳ bệnh nhân nào có đau cơ lan tỏa, nhạy cảm đau cơ hoặc yếu cơ và/hoặc tăng CPK rõ rệt. Cần khuyên bệnh nhân báo cáo ngay lập tức về đau cơ, nhạy cảm đau cơ hoặc yếu cơ không giải thích được, đặc biệt nếu đi kèm với khó chịu hoặc sốt hoặc nếu các dấu hiệu và triệu chứng về cơ vẫn tồn tại sau khi ngừng dùng ATOZET. Cần ngưng điều trị bằng ATOZET nếu thấy nồng độ CPK tăng rõ rệt hoặc bệnh cơ được chẩn đoán hoặc nghi ngờ *[xem 8. PHẢN ỨNG BẤT LỢI].*

Cần thận trọng ở những bệnh nhân có nguy cơ bị tiêu cơ vân. Cần đo nồng độ creatine kinase (CK) trước khi bắt đầu điều trị trong các trường hợp sau đây: suy chức năng thận, thiểu năng tuyến giáp không được kiểm soát, tiền sử cá nhân hoặc gia đình có rối loạn cơ di truyền, tiền sử bị nhiễm độc cơ do sử dụng statin hoặc fibrat, lạm dụng rượu, người cao tuổi (> 65 tuổi) hoặc nữ giới. Trong những trường hợp này, cần cân nhắc giữa nguy cơ của việc điều trị với những lợi ích có thể có và khuyến cáo nên theo dõi lâm sàng. Nếu nồng độ CK tăng cao đáng kể so với lúc ban đầu (> 5 lần giới hạn trên của mức bình thường) thì không nên bắt đầu điều trị.

Nguy cơ bị bệnh cơ trong khi điều trị bằng statin tăng lên do sử dụng đồng thời với cyclosporin, dẫn xuất của acid fibric, erythromycin, clarithromycin, các thuốc ức chế virus viêm gan C telaprevir, elbasvir, grazoprevir, kết hợp các thuốc ức chế protease của HIV bao gồm saquinavir cộng với ritonavir, lopinavir cộng với ritonavir, tipranavir cộng với ritonavir, darunavir cộng với ritonavir, fosamprenavir, và fosamprenavir cộng với ritonavir, niacin, hoặc thuốc kháng nấm nhóm azol. Các bác sỹ xem xét liệu pháp phối hợp ATOZET và dẫn xuất của acid fibric, erythromycin, clarithromycin, elbasvir, grazoprevir, kết hợp của saquinavir cộng với ritonavir, lopinavir cộng với ritonavir, darunavir cộng với ritonavir, fosamprenavir, hoặc fosamprenavir cộng với ritonavir, thuốc kháng nấm nhóm azol hoặc liều niacin làm giảm lipid nên cân nhắc cẩn thận giữa lợi ích và nguy cơ có thể xảy ra và nên theo dõi bệnh nhân cẩn thận về bất kỳ dấu hiệu hoặc triệu chứng đau cơ, nhạy cảm đau hoặc yếu cơ, đặc biệt là trong những tháng đầu điều trị và trong bất kỳ giai đoạn chỉnh độ tăng liều của từng thuốc. Nên xem xét liều ATOZET khởi đầu và duy trì thấp hơn khi được dùng đồng thời với các thuốc trên. *[Xem 7. TƯƠNG TÁC THUỐC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC, 7.2 Tương tác với CYP3A4].* Có thể xem xét đo CPK định kỳ trong những tình huống trên, nhưng không có gì đảm bảo rằng kiểm tra định kỳ này sẽ ngăn ngừa bệnh lý cơ.

Khuyến cáo kê đơn đối với các thuốc gây tương tác được tóm tắt trong Bảng 1 *[xem 4. LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG, 4.8 Cyclosporin, Clarithromycin, Itraconazol hoặc một số thuốc ức chế protease, và 7. TƯƠNG TÁC THUỐC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC, 7.2 Tương tác với CYP3A4]*

https://nhathuocngocanh.com/

Bảng 1

Tương tác thuốc với atorvastatin liên quan với tăng nguy cơ bị bệnh cơ/tiêu cơ vân

Các thuốc gây tương tác	Khuyến cáo về kê đơn đối với ATOZET
Cyclosporin, thuốc ức chế protease của HIV (tipranavir cộng với ritonavir), thuốc ức chế protease của virus viêm gan C (telaprevir), gemfibrozil	Tránh dùng ATOZET
Các fibrat khác (ngoại trừ fenofibrat), acid fusidic	Không được khuyến cáo dùng với ATOZET
Thuốc ức chế protease của HIV (lopinavir cộng với ritonavir)	Sử dụng thận trọng và với liều thấp nhất cần thiết.
Clarithromycin, itraconazol, thuốc ức chế protease của HIV (saquinavir cộng với ritonavir*, darunavir cộng với ritonavir, fosamprenavir, fosamprenavir cộng với ritonavir), thuốc ức chế virus viêm gan C (boceprevir, elbasvir, grazoprevir)	Không vượt quá 10/20 mg ATOZET/ngày
Thuốc ức chế protease của HIV (nelfinavir)	Không vượt quá 10/40 mg ATOZET/ngày

* Sử dụng thận trọng và với liều thấp nhất cần thiết

Các trường hợp bệnh cơ, bao gồm cả tiêu cơ vân, đã được báo cáo khi atorvastatin được dùng đồng thời với colchicin và cần thận trọng khi kê đơn ATOZET với colchicin *[xem 7. TƯƠNG TÁC THUỐC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC, 7.3 Các tương tác khác]*.

Nên tạm ngừng hoặc ngừng điều trị bằng ATOZET ở bất kỳ bệnh nhân nào có một tình trạng cấp tính, nghiêm trọng gợi ý một bệnh cơ hoặc có một yếu tố nguy cơ làm dễ phát sinh suy thận thứ phát do tiêu cơ vân (ví dụ nhiễm trùng cấp nặng, hạ huyết áp, đại phẫu, chấn thương, rối loạn chuyển hóa, rối loạn nội tiết, rối loạn điện giải nặng và co giật không được kiểm soát).

6.2 Enzym gan

Trong các thử nghiệm sử dụng đồng thời được kiểm soát ở những bệnh nhân dùng ezetimibe với atorvastatin, đã quan sát thấy tăng transaminase liên tiếp (≥ 3 lần giới hạn trên của mức bình thường [ULN]) *[Xem 8. PHẢN ỨNG BẤT LỢI]*. Atorvastatin, giống như một số phương pháp điều trị làm giảm lipid khác, có liên quan với các bất thường sinh hóa về chức năng gan.

Khuyến cáo thực hiện các xét nghiệm enzym gan trước khi bắt đầu điều trị bằng ATOZET và lặp lại khi được chỉ định trên lâm sàng. Đã có báo cáo hậu mãi về suy gan gây tử vong và không gây tử vong ở bệnh nhân đang dùng statin, bao gồm atorvastatin. Nếu tổn thương gan nghiêm trọng với các triệu chứng lâm sàng và/hoặc tăng bilirubin máu hoặc vàng da xảy ra trong khi điều trị bằng ATOZET, phải ngưng điều trị ngay lập tức. Nếu không tìm thấy một nguyên nhân khác, không được dùng lại ATOZET.

Cần thận trọng khi sử dụng ATOZET ở những bệnh nhân uống nhiều rượu và/hoặc có tiền sử bệnh gan. Bệnh gan hoạt động hoặc tăng transaminase dai dẳng không giải thích được là chống chỉ định sử dụng atorvastatin *[xem 5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH]*.

6.3 Chức năng nội tiết

Statin can thiệp vào sự tổng hợp cholesterol và về mặt lý thuyết có thể làm giảm sản xuất steroid thượng thận và/hoặc steroid sinh dục. Các nghiên cứu lâm sàng đã cho thấy atorvastatin không làm giảm nồng độ cortisol huyết tương cơ bản hoặc làm giảm dự trữ thượng thận. Ảnh hưởng của statin đến khả năng sinh sản của nam giới chưa được nghiên cứu với số lượng bệnh nhân thích hợp. Các ảnh hưởng, nếu có, đến trục tuyến yên-tuyến sinh dục ở phụ nữ tiền mãn kinh chưa được biết. Cần thận trọng khi ATOZET được sử dụng đồng thời với các thuốc có thể làm giảm nồng độ hoặc hoạt tính của các hormon steroid nội sinh như ketoconazol, spironolacton và cimetidin.

6.4 Suy gan

Do ảnh hưởng chưa rõ của sự tăng nồng độ ezetimibe ở những bệnh nhân suy gan trung bình hoặc suy gan nặng, ATOZET không được khuyến cáo ở những bệnh nhân này.

6.5 Các fibrat *[xem 7. TƯƠNG TÁC THUỐC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC, 7.3 Các tương tác khác]*

Gemfibrozil: Nên tránh dùng đồng thời ATOZET với gemfibrozil.

Fenofibrat: Cần thận trọng khi kê đơn ATOZET và fenofibrat vì fenofibrat có thể gây ra bệnh cơ khi dùng đơn độc. Nếu nghi ngờ sỏi mật ở bệnh nhân đang điều trị bằng ATOZET và fenofibrat, cần phải nghiên cứu túi mật và nên xem xét điều trị làm giảm lipid khác [xem nhãn sản phẩm đối với fenofibrat và acid fenofibric].

Các fibrat khác: Việc dùng đồng thời ezetimibe với fibrat khác chưa được nghiên cứu. Do đó, dùng đồng thời ATOZET và fibrat khác không được khuyến cáo.

6.6 Acid fusidic

Những bệnh nhân đang được điều trị bằng acid fusidic đồng thời với ATOZET có thể có nguy cơ cao bị bệnh cơ/tiêu cơ vân *[xem 7. TƯƠNG TÁC THUỐC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC, 7.3 Các tương tác khác]*. Việc dùng đồng thời với acid fusidic không được khuyến cáo. Ở những bệnh nhân mà việc sử dụng acid fusidic toàn thân được xem là cần thiết, nên ngưng dùng ATOZET trong suốt thời gian điều trị bằng acid fusidic. Trong trường hợp đặc biệt cần sử dụng acid fusidic toàn thân kéo dài, ví dụ trong điều trị các bệnh nhiễm trùng nặng, sự cần thiết sử dụng đồng thời ATOZET và acid fusidic chỉ nên được xem xét trên cơ sở từng trường hợp dưới sự giám sát y tế chặt chẽ.

https://nhathuocngocanh.com/

6.7 Thuốc chống đông

Nếu dùng đồng thời ATOZET với warfarin, thuốc chống đông coumarin khác, hoặc fluindion, tỷ số chuẩn hóa quốc tế (INR) cần được theo dõi thích hợp *[xem 7. TƯƠNG TÁC THUỐC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC, 7.3 Các tương tác khác].*

6.8 Sử dụng ở bệnh nhân mới bị đột quỵ hoặc cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua (TIA)

Trong một phân tích hậu kiểm (post-hoc) của nghiên cứu về Phòng ngừa đột quỵ bằng cách giảm tích cực nồng độ cholesterol (SPARCL) sử dụng atorvastatin 80 mg so với giả dược ở 4.731 đối tượng không bị bệnh mạch vành (CHD) đã bị đột quỵ hoặc cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua (TIA) trong vòng 6 tháng trước, một tỷ lệ đột quỵ do xuất huyết cao hơn đã được thấy ở nhóm dùng atorvastatin 80 mg so với giả dược. Tỷ lệ đột quỵ do xuất huyết gây tử vong tương tự giữa các nhóm điều trị. Tỷ lệ đột quỵ do xuất huyết không gây tử vong cao hơn có ý nghĩa ở nhóm dùng atorvastatin so với nhóm dùng giả dược. Một số đặc điểm cơ bản, bao gồm đột quỵ do xuất huyết và đột quỵ lỗ khuyết khi đưa vào nghiên cứu có liên quan với một tỷ lệ đột quỵ do xuất huyết cao hơn ở nhóm dùng atorvastatin.

6.9 Bệnh phổi kẽ

Một số trường hợp ngoại lệ của bệnh phổi kẽ đã được báo cáo với một vài statin, đặc biệt là với liệu pháp dài hạn *[xem 8. PHẢN ỨNG BẤT LỢI]*. Các dấu hiệu có thể bao gồm khó thở, ho khan và suy giảm sức khoẻ nói chung (mệt mỏi, giảm cân và sốt). Nếu nghi ngờ bệnh nhân đã phát triển bệnh phổi kẽ, nên ngưng dùng statin.

6.10 Đái tháo đường

Một số bằng chứng cho thấy statin là nhóm thuốc làm tăng glucose máu và ở một số bệnh nhân, có nguy cơ cao sẽ mắc bệnh đái tháo đường trong tương lai, statin có thể gây ra một mức độ tăng đường huyết mà điều trị đái tháo đường chính thức là thích hợp. Tuy nhiên sự giảm nguy cơ tim mạch với statin trội hơn nguy cơ này và do đó không phải là lý do để ngừng điều trị bằng statin. Những bệnh nhân có nguy cơ (đường huyết lúc đói 5,6-6,9 mmol/l, chỉ số khối cơ thể (BMI) > 30 kg/m^2, tăng triglycerid, tăng huyết áp) nên được theo dõi cả về lâm sàng và sinh hóa theo hướng dẫn quốc gia.

6.11 Tá dược

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

6.12 Phụ nữ có khả năng có thai

Phụ nữ có khả năng có thai nên sử dụng các biện pháp tránh thai thích hợp trong quá trình điều trị *[xem 5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH]*.

6.13 Phụ nữ có thai

Xơ vữa động mạch là một quá trình mạn tính và việc ngừng thuốc làm giảm lipid trong khi mang thai có tác động ít đến kết quả điều trị lâu dài của tăng cholesterol máu nguyên phát.

ATOZET

Chống chỉ định dùng ATOZET ở phụ nữ có thai. ATOZET chỉ nên dùng cho phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ khi bệnh nhân đó rất khó có khả năng thụ thai và đã được thông báo về những nguy hiểm có thể xảy ra. Nếu bệnh nhân có thai trong khi dùng thuốc này, phải ngưng điều trị và báo cho bệnh nhân biết về những nguy hiểm có thể xảy ra đối với thai.

Ezetimibe

Không có dữ liệu lâm sàng về các trường hợp phụ nữ mang thai sử dụng thuốc.

Khi ezetimibe được dùng với atorvastatin, không quan sát thấy tác dụng gây quái thai trong các nghiên cứu về sự phát triển của phôi-thai ở chuột cống mang thai. Ở thỏ mang thai, đã quan sát thấy một tỷ lệ thấp về dị dạng bộ xương.

Atorvastatin

Chưa có nghiên cứu đầy đủ và được kiểm soát tốt về việc sử dụng atorvastatin trong khi mang thai. Đã có báo cáo hiếm gặp về dị tật bẩm sinh sau khi tiếp xúc với statin trong tử cung. Trong một đánh giá khoảng 100 trường hợp mang thai được theo dõi theo thời gian ở những phụ nữ có sử dụng các statin khác, tỷ lệ dị tật bẩm sinh, sẩy thai tự phát và thai chết lưu/chết khi sinh không vượt quá tỷ lệ dự kiến trong dân số nói chung. Tuy nhiên, nghiên cứu này chỉ có thể loại trừ một sự tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh gấp 3-4 lần so với tỷ lệ nền. Trong 89% các trường hợp này, điều trị thuốc bắt đầu trước khi mang thai và ngừng lại trong 3 tháng đầu của thai kỳ khi việc mang thai đã được xác định.

6.14 Người mẹ cho con bú

Các nghiên cứu trên chuột cống đã cho thấy ezetimibe và atorvastatin được bài tiết vào sữa chuột. Chưa rõ liệu ezetimibe hoặc atorvastatin có bài tiết vào sữa mẹ hay không, do đó, phụ nữ đang cho con bú không được dùng ATOZET.

6.15 Sử dụng ở trẻ em

Chưa có đủ dữ liệu về việc sử dụng ATOZET an toàn và hiệu quả ở bệnh nhân trẻ em.

6.16 Tác động trên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Chưa có nghiên cứu nào về tác động trên khả năng lái xe và vận hành máy móc được thực hiện. Tuy nhiên, một số tác dụng bất lợi đã được báo cáo với ATOZET có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc của một số bệnh nhân. Đáp ứng của từng bệnh nhân đối với ATOZET có thể thay đổi. *[Xem 8. PHẢN ỨNG BẤT LỢI].*

7. TƯƠNG TÁC THUỐC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC

7.1 ATOZET

https://nhathuocngocanh.com/

Không quan sát thấy tương tác dược động học có ý nghĩa lâm sàng khi ezetimibe được dùng đồng thời với atorvastatin.

7.2 Tương tác với CYP3A4

Trong các nghiên cứu tiền lâm sàng, đã chứng minh rằng ezetimibe không gây cảm ứng các enzym chuyển hóa thuốc cytochrom P450. Không quan sát thấy tương tác dược động học có ý nghĩa lâm sàng giữa ezetimibe và các loại thuốc đã biết được chuyển hóa bởi cytochrom P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 và 3A4 hoặc N-acetyltransferase.

Atorvastatin được chuyển hóa bởi cytochrom P450 3A4. Dùng đồng thời atorvastatin với thuốc ức chế cytochrom P450 3A4 có thể dẫn đến tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương. Mức độ tương tác và tiềm lực tác dụng phụ thuộc vào sự thay đổi tác dụng trên cytochrom P450 3A4.

Các thuốc ức chế cytochrom P3A4 làm tăng nguy cơ bị bệnh cơ bằng cách làm giảm thải trừ thành phần atorvastatin của ATOZET *[xem 6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG, 6.1 Bệnh cơ/Tiêu cơ vân]:*

Clarithromycin: Diện tích dưới đường cong (AUC) của atorvastatin tăng đáng kể khi dùng đồng thời 80 mg atorvastatin với clarithromycin (500 mg, 2 lần/ngày) so với dùng atorvastatin đơn độc. Do đó, ở bệnh nhân đang dùng clarithromycin, cần thận trọng khi liều ATOZET vượt quá 10/20 mg *[xem 6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG, 6.1 Bệnh cơ/Tiêu cơ vân, và 4. LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG, 4.8 Cyclosporin, Clarithromycin, Itraconazol hoặc một số thuốc ức chế protease].*

Kết hợp các thuốc ức chế protease: AUC của atorvastatin tăng đáng kể khi dùng đồng thời atorvastatin với một số dạng kết hợp của thuốc ức chế protease của HIV cũng như với telaprevir là thuốc ức chế protease của virus viêm gan C so với dùng atorvastatin đơn độc. Do đó, ở những bệnh nhân đang dùng tipranavir cộng với ritonavir là các thuốc ức chế protease của HIV hoặc telaprevir là thuốc ức chế protease của virus viêm gan C, nên tránh sử dụng ATOZET đồng thời. Ở những bệnh nhân đang dùng lopinavir cộng với ritonavir là các thuốc ức chế protease của HIV, cần thận trọng khi kê đơn ATOZET và nên dùng liều thấp nhất cần thiết. Ở những bệnh nhân dùng các thuốc ức chế protease của HIV saquinavir cộng với ritonavir, darunavir cộng với ritonavir, fosamprenavir, hoặc fosamprenavir cộng với ritonavir, hoặc boceprevir là thuốc ức chế protease của virus viêm gan C, liều ATOZET không nên vượt quá 10/20 mg và cần thận trọng khi sử dụng *[xem 6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG, 6.1 Bệnh cơ/Tiêu cơ vân, và 4. LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG, 4.8 Cyclosporin, Clarithromycin, Itraconazol hoặc một số thuốc ức chế protease].* Ở những bệnh nhân đang dùng nelfinavir là thuốc ức chế protease của HIV, liều ATOZET không nên vượt quá 10/40 mg và khuyến cáo theo dõi lâm sàng chặt chẽ.

Itraconazol: Diện tích dưới đường cong (AUC) của atorvastatin tăng đáng kể khi dùng đồng thời atorvastatin 40 mg và itraconazole 200 mg. Do đó, ở bệnh nhân đang dùng itraconazole, cần thận trọng khi liều ATOZET vượt quá 10/20 mg.

Nước bưởi: Chứa một hoặc nhiều thành phần ức chế CYP 3A4 và có thể làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương, đặc biệt là khi uống lượng nước bưởi quá nhiều (> 1,2 lít/ngày).

Cyclosporin: Trong một nghiên cứu ở 8 bệnh nhân sau ghép thận có độ thanh thải creatinin > 50 ml/phút với một liều cyclosporin ổn định, một liều đơn 10 mg ezetimibe đã dẫn đến tăng AUC trung bình của ezetimibe toàn phần gấp 3,4 lần (khoảng từ 2,3-7,9 lần) so với nhóm đối chứng khỏe mạnh từ một nghiên cứu khác (n = 17). Trong một nghiên cứu khác, một bệnh nhân ghép thận bị suy thận nặng (độ thanh thải creatinin 13,2 ml/phút/1,73 m^2), đang sử dụng nhiều loại thuốc, bao gồm cả cyclosporin, đã cho thấy nồng độ của ezetimibe toàn phần cao hơn gấp 12 lần so với các nhóm đối chứng đồng thời. Trong một nghiên cứu bắt chéo hai giai đoạn ở 12 đối tượng khỏe mạnh, sử dụng ezetimibe 20 mg/ngày trong 8 ngày với một liều đơn cyclosporin 100 mg vào ngày thứ 7 đã dẫn đến tăng AUC trung bình của cyclosporin 15% (từ giảm 10% đến tăng 51%) so với một liều đơn cyclosporin 100 mg dùng đơn độc *[xem 6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG, 6.1 Bệnh cơ/Tiêu cơ vân].*

Atorvastatin và các chất chuyển hóa của atorvastatin là các cơ chất của chất vận chuyển OATP1B1. Các thuốc ức chế OATP1B1 (ví dụ cyclosporin) có thể làm tăng sinh khả dụng của atorvastatin. AUC của atorvastatin tăng đáng kể khi dùng đồng thời atorvastatin 40 mg và cyclosporin 5,2 mg/kg/ngày so với dùng atorvastatin đơn độc. Nên tránh dùng đồng thời ATOZET với cyclosporin *[xem 6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG, 6.1 Bệnh cơ/Tiêu cơ vân].*

7.3 Các tương tác khác

Thuốc kháng acid: Dùng đồng thời với thuốc kháng acid làm giảm tốc độ hấp thu của ezetimibe nhưng không ảnh hưởng đến sinh khả dụng của ezetimibe. Tốc độ hấp thu giảm này không được xem là có ý nghĩa lâm sàng. Dùng đồng thời atorvastatin với một hỗn dịch uống kháng acid chứa magnesi và nhôm hydroxid làm giảm nồng độ trong huyết tương của atorvastatin và các chất chuyển hóa có hoạt tính khoảng 35%; Tuy nhiên sự giảm LDL-C không thay đổi.

Cholestyramin: Dùng đồng thời với cholestyramin làm giảm AUC trung bình của ezetimibe toàn phần (ezetimibe + ezetimibe glucuronide) khoảng 55%. Mức giảm thêm LDL-C do cộng thêm ezetimibe vào cholestyramin có thể bị giảm đi do sự tương tác này.

Các fibrat *[xem 6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG, 6.5 Các fibrat]*:

Gemfibrozil: Do tăng nguy cơ bệnh cơ/tiêu cơ vân khi sử dụng đồng thời thuốc ức chế HMG-CoA reductase với gemfibrozil, nên tránh dùng đồng thời ATOZET với gemfibrozil.

Trong một nghiên cứu về dược động học, sử dụng đồng thời với gemfibrozil làm tăng nồng độ ezetimibe toàn phần khoảng 1,7 lần. Sự tăng này không được xem là có ý nghĩa lâm sàng. Hiện chưa có dữ liệu lâm sàng.

Fenofibrat: Do đã biết nguy cơ bệnh cơ trong khi điều trị bằng thuốc ức chế HMG-CoA reductase tăng lên khi dùng đồng thời với fenofibrat, ATOZET cần được dùng thận trọng khi sử dụng đồng thời với fenofibrat.

Trong một nghiên cứu về dược động học, sử dụng đồng thời với fenofibrat làm tăng nồng độ ezetimibe toàn phần khoảng 1,5 lần. Sự tăng này không được xem là có ý nghĩa lâm sàng.

Các fibrat khác: Độ an toàn và hiệu quả của ezetimibe được dùng với các fibrat khác chưa được xác định. Fibrat có thể làm tăng bài tiết cholesterol vào mật, dẫn đến sỏi mật. Trong một nghiên cứu tiền lâm sàng ở chó, ezetimibe làm tăng cholesterol ở túi mật. Mặc dù chưa rõ ý nghĩa của phát hiện tiền lâm sàng này với người, việc dùng đồng thời ATOZET với fibrat khác không được khuyến cáo cho đến khi việc sử dụng ở bệnh nhân được nghiên cứu.

Acid fusidic: Nguy cơ bị bệnh cơ/tiêu cơ vân có thể tăng lên khi dùng đồng thời với acid fusidic *[xem 6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG, 6.1 Bệnh cơ/Tiêu cơ vân].*

https://nhathuocngocanh.com/

Amiodaron: Liều ATOZET không nên vượt quá 10/20 mg/ngày ở những bệnh nhân đang dùng thuốc này đồng thời với amiodaron.

Thuốc chống đông: Dùng đồng thời ezetimibe (10 mg, 1 lần/ngày) không có ảnh hưởng đáng kể đến sinh khả dụng của warfarin và thời gian prothrombin trong một nghiên cứu ở 12 nam giới người lớn khỏe mạnh. Đã có báo cáo hậu mãi về tăng tỷ số chuẩn hóa quốc tế (INR) ở những bệnh nhân dùng ezetimibe cùng với warfarin hoặc fluindion. Hầu hết các bệnh nhân cũng đang dùng các thuốc khác. *[xem 6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG, 6.8 Thuốc chống đông].*

Atorvastatin không có ảnh hưởng đáng kể trên lâm sàng về thời gian prothrombin khi dùng cho những bệnh nhân đang được điều trị bằng warfarin lâu dài.

Ảnh hưởng của ATOZET đối với thời gian prothrombin chưa được nghiên cứu.

Các chất ức chế protein kháng ung thư vú (BCRP): Atorvastatin là một chất nền của hệ thống vận chuyển ra BCRP. Dùng đồng thời với các thuốc ức chế BCRP (như elbasvir và grazoprevir) có thể làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương và tăng nguy cơ bệnh cơ; do vậy, có thể cần điều chỉnh liều atorvastatin. Dùng đồng thời elbasvir và grazoprevir với atorvastatin làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương tới 1,9 lần do ức chế CYP3A và/hoặc BCRP; do vậy, không nên dùng liều ATOZET quá 10/20 mg mỗi ngày cho bệnh nhân đang dùng đồng thời với sản phẩm có chứa elbasvir hoặc grazoprevir *[xem 6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG, 6.1 Bệnh cơ/Tiêu cơ vân].*

Thuốc gây cảm ứng cytochrom P450 3A4: Dùng đồng thời atorvastatin với các thuốc gây cảm ứng cytochrom P450 3A4 (ví dụ efavirenz, rifampin) có thể dẫn đến các mức giảm thay đổi về nồng độ atorvastatin trong huyết tương. Do cơ chế tương tác kép của rifampin, khuyến cáo dùng đồng thời atorvastatin với rifampin, vì sử dụng atorvastatin muộn sau khi dùng rifampin có liên quan với sự giảm đáng kể nồng độ atorvastatin trong huyết tương.

Antipyrin: Do atorvastatin không ảnh hưởng đến dược động học của antipyrin, tương tác với các thuốc khác được chuyển hóa qua cùng isozym cytochrom này không được dự kiến.

Colestipol: Nồng độ atorvastatin trong huyết tương giảm khoảng 25% khi sử dụng đồng thời colestipol với atorvastatin. Tuy nhiên, sự giảm LDL-C lớn hơn khi atorvastatin và colestipol được dùng đồng thời so với khi dùng mỗi thuốc đơn độc.

Digoxin: Khi dùng đồng thời nhiều liều atorvastatin và digoxin, nồng độ digoxin ở trạng thái ổn định tăng lên khoảng 20%. Những bệnh nhân đang dùng digoxin cần được theo dõi thích hợp.

Các thuốc tránh thai đường uống: Dùng đồng thời atorvastatin với một thuốc tránh thai đường uống làm tăng trị số AUC của norethindron và ethinyl estradiol khoảng 30% và 20%. Cần xem xét sự tăng này khi lựa chọn thuốc tránh thai đường uống cho một phụ nữ đang dùng atorvastatin.

Amlodipin: Trong một nghiên cứu về tương tác thuốc-thuốc ở các đối tượng khỏe mạnh, dùng đồng thời atorvastatin 80 mg và amlodipin 10 mg đã dẫn đến tăng 18% về nồng độ atorvastatin mà không có ý nghĩa lâm sàng.

Niacin: Nguy cơ về các tác dụng trên cơ vân có thể tăng lên khi sử dụng đồng thời ATOZET với niacin; nên xem xét giảm liều ATOZET trong trường hợp này *[xem 6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG, 6.1 Bệnh cơ/Tiêu cơ vân].*

Colchicin: Các trường hợp bệnh cơ, bao gồm cả tiêu cơ vân, đã được báo cáo khi sử dụng đồng thời atorvastatin với colchicin và cần thận trọng khi kê đơn ATOZET với colchicin.

8. PHẢN ỨNG BẤT LỢI

8.1 Kinh nghiệm từ các thử nghiệm lâm sàng

Người lớn

ATOZET

ATOZET (hoặc dùng đồng thời ezetimibe và atorvastatin tương đương với ATOZET) đã được đánh giá là an toàn ở hơn 2.400 bệnh nhân trong 7 thử nghiệm lâm sàng. ATOZET thường được dung nạp tốt.

Các tác dụng bất lợi liên quan với thuốc sau đây thường gặp (≥ 1/100, < 1/10) hoặc ít gặp (≥ 1/1000, < 1/100) đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng ATOZET:

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng:

Ít gặp: cúm

Rối loạn tâm thần:

Ít gặp: trầm cảm, mất ngủ, rối loạn giấc ngủ

Rối loạn hệ thần kinh:

Ít gặp: chóng mặt, loạn vị giác, nhức đầu, dị cảm

Rối loạn tim:

Ít gặp: nhịp chậm xoang

Rối loạn mạch:

Ít gặp: nóng bừng

Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất:

Ít gặp: khó thở

Rối loạn tiêu hóa:

Thường gặp: tiêu chảy

Ít gặp: khó chịu ở bụng, chướng bụng, đau bụng, đau bụng dưới, đau bụng trên, táo bón, khó tiêu, đầy hơi, tăng nhu động ruột, viêm dạ dày, buồn nôn, khó chịu dạ dày

Rối loạn da và mô dưới da:

Ít gặp: mụn trứng cá, mề đay

Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết:

Thường gặp: đau cơ

Ít gặp: đau khớp, đau lưng, mỏi cơ, co thắt cơ, yếu cơ, đau ở ngọn chi

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

https://nhathuocngocanh.com/

Ít gặp: suy nhược, mệt mỏi, khó chịu, phù

Xét nghiệm:

Ít gặp: tăng ALT và/hoặc AST, tăng phosphatase kiềm, tăng creatin kinase (CK) trong máu, tăng gamma-glutamyltransferase, tăng enzym gan, xét nghiệm chức năng gan bất thường, tăng cân.

Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, tỷ lệ tăng các transaminase huyết thanh quan trọng về mặt lâm sàng (ALT và/hoặc AST ≥ 3 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN), liên tiếp) là 0,6% đối với bệnh nhân được điều trị bằng ATOZET. Sự tăng transaminase này thường không có triệu chứng, không liên quan đến ứ mật và trở về mức ban đầu một cách tự nhiên hoặc sau khi ngưng điều trị. *[Xem 6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG, 6.2 Các enzym gan].* Không bệnh nhân nào trong số những bệnh nhân được điều trị bằng ATOZET có nồng độ CK ≥ 10 lần giới hạn trên của mức bình thường.

8.2 Kinh nghiệm hậu mãi và kinh nghiệm từ các thử nghiệm lâm sàng khác

Các phản ứng bất lợi bổ sung sau đây đã được báo cáo khi sử dụng ATOZET hậu mãi hoặc trong các nghiên cứu lâm sàng hoặc sử dụng hậu mãi với ezetimibe hoặc atorvastatin:

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng: viêm mũi họng

Rối loạn máu và hệ bạch huyết: giảm tiểu cầu

Rối loạn hệ miễn dịch: phản ứng quá mẫn, bao gồm cả phản vệ, phù mạch, phát ban và mề đay

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: giảm sự ngon miệng; chán ăn; tăng đường huyết; hạ đường huyết

Rối loạn tâm thần: ác mộng

Rối loạn hệ thần kinh: giảm nhạy cảm với kích thích; bệnh thần kinh ngoại biên

Đã có các báo cáo hậu mãi hiếm gặp về suy giảm nhận thức (ví dụ mất trí nhớ, hay quên, quên, suy giảm trí nhớ, lú lẫn) liên quan với việc sử dụng statin. Những vấn đề về nhận thức này đã được báo cáo đối với tất cả các statin. Các báo cáo thường không nghiêm trọng và hồi phục khi ngừng dùng statin, với thời gian dẫn đến khởi phát triệu chứng thay đổi (1 ngày đến nhiều năm) và giảm triệu chứng (trung bình 3 tuần).

Rối loạn mắt: nhìn mờ; rối loạn thị giác

Rối loạn tai và mê đạo: ù tai; mất thính lực

Rối loạn mạch: tăng huyết áp

Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất: ho; đau họng-thanh quản; chảy máu cam

Rối loạn tiêu hóa: viêm tụy; bệnh trào ngược dạ dày thực quản; ợ hơi; nôn

Rối loạn gan mật: viêm gan; sỏi mật; viêm túi mật; ứ mật

Rối loạn da và mô dưới da: rụng tóc; ngứa; nổi ban da; ban đỏ đa dạng; phù mạch; viêm da bóng nước bao gồm hồng ban đa dạng; hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử biểu mô nhiễm độc

Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết: bệnh cơ/tiêu cơ vân *[Xem 6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG, 6.1 Bệnh cơ/tiêu cơ vân]*; đau cổ; sưng khớp; viêm cơ; bệnh dây chằng, đôi khi tổn thương phức tạp do đứt

Đã có báo cáo rất hiếm gặp về bệnh cơ hoại tử qua trung gian miễn dịch (IMNM) là một bệnh cơ tự miễn có liên quan với việc sử dụng statin. IMNM được đặc trưng bởi: yếu cơ đầu gần và tăng creatin kinase huyết thanh dai dẳng mặc dù đã ngừng điều trị bằng statin; sinh thiết cơ cho thấy cơ hoại tử mà không có viêm đáng kể; bệnh được cải thiện bằng thuốc ức chế miễn dịch *[xem 6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG, 6.1 Bệnh cơ/tiêu cơ vân].*

Rối loạn hệ sinh sản và ngực: vú to ở nam giới

Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng thuốc: đau ngực, đau, phù ngoại biên, sốt

Xét nghiệm: bạch cầu trong nước tiểu dương tính

Tăng nồng độ HbA1c và glucose huyết thanh lúc đói đã được báo cáo với thuốc ức chế HMG-CoA reductase, bao gồm atorvastatin.

Các tác dụng không mong muốn sau đã được báo cáo với một vài statin:

- Rối loạn tình dục
- Trầm cảm
- Một số trường hợp ngoại lệ của bệnh phổi kẽ, đặc biệt là với liệu pháp dài hạn
- Bệnh tiểu đường: tần suất phụ thuộc vào việc có hay không có các yếu tố nguy cơ (đường huyết lúc đói ≥ 5,6 mmol/L, chỉ số khối cơ thể (BMI) > 30 kg/m^2, tăng triglycerid, tiền sử tăng huyết áp

9. QUÁ LIỀU

ATOZET

Không có điều trị đặc hiệu nào về quá liều ATOZET có thể được khuyến cáo. Trong trường hợp quá liều, cần sử dụng các biện pháp điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Ezetimibe

Trong các nghiên cứu lâm sàng, sử dụng ezetimibe 50 mg/ngày cho 15 đối tượng khỏe mạnh lên đến 14 ngày, 40 mg/ngày cho 18 bệnh nhân tăng lipid máu nguyên phát lên đến 56 ngày và 40 mg/ngày cho 27 bệnh nhân tăng sitosterol máu đồng hợp tử trong 26 tuần, thường được dung nạp tốt.

Một vài trường hợp quá liều đã được báo cáo, hầu hết không đi kèm với các phản ứng bất lợi. Những phản ứng bất lợi được báo cáo không nghiêm trọng.

Atorvastatin

Do thuốc gắn kết mạnh với protein huyết tương, thẩm phân máu không được dự kiến là sẽ làm tăng đáng kể độ thanh thải atorvastatin.