



41732

5257166

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 23/-10-2019

Atorvastatin+Ezetimibe-5A FARMA
Atorvastatin 20mg + Ezetimibe 10mg
20+10mg

Rx THUỐC KÊ ĐƠN /
PRESCRIPTION ONLY MEDICINE

Atorvastatin+Ezetimibe-5A FARMA
Atorvastatin 20mg + Ezetimibe 10mg
20+10mg

ĐỂ XA TẮM TAY TRẺ EM
KEEP OUT OF THE REACH OF CHILDREN /
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG
READ THE LEAFLET CAREFULLY BEFORE USING /

4 vi /
Blisters X 7 viên nén bao phim /
Film-coated tablets

5A FARMA

Atorvastatin+Ezetimibe-5A FARMA
Atorvastatin 20mg + Ezetimibe 10mg
20+10mg

Sản xuất tại:
CÔNG TY CỔ PHẦN LIÊN DOANH DƯỢC PHẨM
ÉLOGE® FRANCE VIỆT NAM
Khu công nghiệp Quế Võ, xã Phương
Liệu, huyện Quế Võ, tỉnh Bắc Ninh
ĐT: 0222.3617.888 FAX: 0222.3617.789

CÔNG THỨC: Mỗi viên nén bao phim chứa:
Atorvastatin (dưới dạng Atorvastatin calci) 20 mg
Ezetimibe 10 mg
Tà được vừa đủ 1 viên.

**CHỈ ĐỊNH, CÁCH DÙNG & LIỀU DÙNG, CHỐNG
CHỈ ĐỊNH, TƯƠNG TÁC THUỐC, TÁC DỤNG PHỤ
... VÀ NHỮNG ĐIỀU CẦN LƯU Ý:**
Xin đọc tờ hướng dẫn sử dụng bên trong hộp.

BẢO QUẢN:
Nơi khô ráo, thoáng mát, nhiệt độ dưới 30°C.
Tránh ánh sáng.

TIÊU CHUẨN / SPECIFICATION: TCCS
SDK / REG.NO:

COMPOSITION: Each film coated tablet contains:
Atorvastatin (as Atorvastatin calci) 20 mg
Ezetimibe 10 mg
Excipients q.s.1 tablet.

**INDICATIONS, DOSAGE AND METHOD OF ADMINISTRATION,
CONTRAINDICATIONS, INTERACTIONS, SIDE EFFECTS AND
OTHER PRECAUTIONS:** Read the leaflet inside

STORAGE:
Store in a cool, dry place. Keep under 30°C. Protect from light

Atorvastatin+Ezetimibe-5A FARMA
Atorvastatin 20mg + Ezetimibe 10mg
20+10mg

Lô SX/Lot :
NSX/Mfg Date:
HD/Exp.Date:

Atorvastatin+Ezetimibe-5A FARMA Atorvastatin (dưới dạng Atorvastatin calci) 20mg + Ezetimibe 10mg 20+10mg	Atorvastatin+Ezetimibe-5A FARMA Atorvastatin (dưới dạng Atorvastatin calci) 20mg + Ezetimibe 10mg 20+10mg	Atorvastatin+Ezetimibe-5A FARMA Atorvastatin (dưới dạng Atorvastatin calci) 20mg + Ezetimibe 10mg 20+10mg
Atorvastatin+Ezetimibe-5A FARMA Atorvastatin (dưới dạng Atorvastatin calci) 20mg + Ezetimibe 10mg 20+10mg	Atorvastatin+Ezetimibe-5A FARMA Atorvastatin (dưới dạng Atorvastatin calci) 20mg + Ezetimibe 10mg 20+10mg	Atorvastatin+Ezetimibe-5A FARMA Atorvastatin (dưới dạng Atorvastatin calci) 20mg + Ezetimibe 10mg 20+10mg
Atorvastatin+Ezetimibe-5A FARMA Atorvastatin (dưới dạng Atorvastatin calci) 20mg + Ezetimibe 10mg 20+10mg	Atorvastatin+Ezetimibe-5A FARMA Atorvastatin (dưới dạng Atorvastatin calci) 20mg + Ezetimibe 10mg 20+10mg	Atorvastatin+Ezetimibe-5A FARMA Atorvastatin (dưới dạng Atorvastatin calci) 20mg + Ezetimibe 10mg 20+10mg



Atorvastatin+Ezetimibe-5A FARMA

Atorvastatin 20mg + Ezetimibe 10mg

20+10mg

Manufactured by:

ÉLOGE® FRANCE VIETNAM
PHARMACEUTICAL JOINT - STOCK COMPANY
Que Vo industrial zone, Phuong Lieu
commune, Que Vo district, Bac Ninh province
Tel: +84.222.3617.888 / Fax: +84.222.3617.789

Rx THUỐC KÊ ĐƠN /
PRESCRIPTION ONLY MEDICINE

Atorvastatin+Ezetimibe-5A FARMA

Atorvastatin 20mg + Ezetimibe 10mg

20+10mg

ĐỂ XA TẮM TAY TRẺ EM
KEEP OUT OF THE REACH OF CHILDREN /
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG /
READ THE LEAFLET CAREFULLY BEFORE USING /

4 vỉ /
Blisters x 7 viên nén bao phim /
Film-coated tablets

Éloge
FRANCE VIETNAM

5A
FARMA

Atorvastatin+Ezetimibe-5A FARMA

Atorvastatin 20mg + Ezetimibe 10mg

20+10mg

Số nhà 21/19

CÔNG TY CỔ PHẦN LIÊN DOANH DƯỢC PHẨM
ÉLOGE® FRANCE VIỆT NAM
Khu công nghiệp Quế Võ, xã Phương
Liều, huyện Quế Võ, tỉnh Bắc Ninh
ĐT: 0222.3617.888 FAX: 0222.3617.789

CÔNG THỨC: Mỗi viên nén bao phim chứa:
Atorvastatin (dưới dạng Atorvastatin calci) 20 mg
Ezetimibe 10 mg
Tá được vừa đủ 1 viên.

**CHỈ ĐỊNH, CÁCH DÙNG & LIỀU DÙNG, CHỐNG
CHỈ ĐỊNH, TƯƠNG TÁC THUỐC, TÁC DỤNG PHỤ
... VÀ NHỮNG ĐIỀU CẦN LƯU Ý:**
Xin đọc tờ hướng dẫn sử dụng bên trong hộp.

BẢO QUẢN:
Nơi khô ráo, thoáng mát, nhiệt độ dưới 30°C.
Tránh ánh sáng.

TIÊU CHUẨN / SPECIFICATION: TCCS
SDK / REG.NO:

COMPOSITION: Each film coated tablet contains:
Atorvastatin (as Atorvastatin calci) 20 mg
Ezetimibe 10 mg
Excipients q.s.1 tablet.

**INDICATIONS, DOSAGE AND METHOD OF ADMINISTRATION,
CONTRAINDICATIONS, INTERACTIONS, SIDE EFFECTS AND
OTHER PRECAUTIONS:** Read the leaflet inside

STORAGE:
Store in a cool, dry place. Keep under 30°C. Protect from light

Atorvastatin+Ezetimibe-5A FARMA
Atorvastatin 20mg + Ezetimibe 10mg
20+10mg

Lô SX/Lot:

NSX/Mfr Date:

HD/Exp. Date:

Atorvastatin+Ezetimibe-5A FARMA Atorvastatin (dưới dạng Atorvastatin calci) 20mg + Ezetimibe 10mg Éloge Công ty CP liên doanh dược phẩm ÉLOGE FRANCE VIỆT NAM 20+10mg	Atorvastatin+Ezetimibe-5A FARMA Atorvastatin (dưới dạng Atorvastatin calci) 20mg + Ezetimibe 10mg Éloge ÉLOGE FRANCE VIET NAM Pharmaceutical J.S.C 20+10mg	Atorvastatin+Ezetimibe-5A FARMA Atorvastatin (dưới dạng Atorvastatin calci) 20mg + Ezetimibe 10mg Éloge ÉLOGE FRANCE VIET NAM Pharmaceutical J.S.C 20+10mg
Atorvastatin+Ezetimibe-5A FARMA (dưới dạng Atorvastatin calci) 20mg + Ezetimibe 10mg 20+10mg	Atorvastatin+Ezetimibe-5A FARMA Atorvastatin (dưới dạng Atorvastatin calci) 20mg + Ezetimibe 10mg 20+10mg	Atorvastatin+Ezetimibe-5A FARMA Atorvastatin (dưới dạng Atorvastatin calci) 20mg + Ezetimibe 10mg 20+10mg
Ezetimibe-5A FARMA Atorvastatin (dưới dạng Atorvastatin calci) 20mg + Ezetimibe 10mg Éloge Công ty CP liên doanh dược phẩm ÉLOGE FRANCE VIỆT NAM 20+10mg	Atorvastatin+Ezetimibe-5A FARMA Atorvastatin (dưới dạng Atorvastatin calci) 20mg + Ezetimibe 10mg Éloge ÉLOGE FRANCE VIET NAM Pharmaceutical J.S.C 20+10mg	Atorvastatin+Ezetimibe-5A FARMA Atorvastatin (dưới dạng Atorvastatin calci) 20mg + Ezetimibe 10mg Éloge Công ty CP liên doanh dược phẩm ÉLOGE FRANCE VIỆT NAM 20+10mg



R. Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

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

Để xa tầm tay trẻ em

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Atorvastatin+Ezetimibe-5A FARMA 10+10mg

Atorvastatin+Ezetimibe-5A FARMA 20+10mg

Thành phần công thức thuốc:

Mỗi viên nén bao phim Atorvastatin+Ezetimibe-5A FARMA 10+10mg chứa:

- Thành phần dược chất:

Atorvastatin (dưới dạng Atorvastatin calci) 10 mg

Ezetimibe 10 mg

- Thành phần tá dược: cellactose 80, kollidon VA64, primojel (natri starch glycolat), magnesi stearat, opadry white.

Mỗi viên nén bao phim Atorvastatin+Ezetimibe-5A FARMA 20+10mg chứa:

- Thành phần dược chất:

Atorvastatin (dưới dạng Atorvastatin calci) 20 mg

Ezetimibe 10 mg

- Thành phần tá dược: cellactose 80, kollidon VA64, primojel (natri starch glycolat), magnesi stearat, opadry white.

Dạng bào chế:

Atorvastatin+Ezetimibe-5A FARMA 10+10mg: Viên nén tròn bao phim màu trắng, hai mặt tròn

Atorvastatin+Ezetimibe-5A FARMA 20+10mg: Viên nén tròn bao phim màu trắng, hai mặt tròn

Chỉ định:

Phòng ngừa các biến cố tim mạch

Thuốc được chỉ định để làm giảm nguy cơ các biến cố tim mạch ở những bệnh nhân mắc bệnh động mạch vành (CHD) và có tiền sử hội chứng mạch vành cấp (ACS), đã từng điều trị trước đó bằng statin hoặc không.

Tăng cholesterol máu

Thuốc được chỉ định như là 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 một sản phẩm thuốc kết hợp là phù hợp:

- Bệnh nhân không được kiểm soát đầy đủ bằng một thuốc statin riêng lẻ.
- Bệnh nhân đã từng được điều trị bằng một thuốc statin và ezetimibe.

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

Thuốc được chỉ định như là liệu pháp hỗ trợ cho chế độ ăn kiêng ở bệnh nhân tăng cholesterol máu đồng hợp tử có tính gia đình (HoFH). Bệnh nhân cũng có thể được dùng các phương pháp hỗ trợ giảm lipid máu khác (ví dụ lọc bỏ lipoprotein mật độ thấp [LDL]).

Liều dùng và cách dùng:

Liều dùng

Tăng cholesterol máu nguyên phát và/hoặc bệnh động mạch vành (có tiền sử ACS)

Bệnh nhân nên theo chế độ ăn làm giảm lipid máu thích hợp và nên tiếp tục chế độ ăn này trong thời gian điều trị với thuốc.

Khoảng liều của ezetimib/atorvastatin là 10/10 mg đến 10/80 mg, 1 lần/ngày. Liều dùng thông thường của ezetimib/atorvastatin là 10/10 mg, 1 lần/ngày. Nồng độ cholesterol lipoprotein mật độ thấp (LDL-C), nguy cơ mắc bệnh động mạch vành và sự đáp ứng với liệu pháp giảm cholesterol hiện tại nên được xem xét khi bắt đầu điều trị hoặc điều chỉnh liều.

Liều dùng của ezetimib/atorvastatin nên được cụ thể hóa cho từng bệnh nhân dựa trên hiệu quả đã biết của các mức liều khác nhau của ezetimib/atorvastatin và sự đáp ứng với liệu pháp giảm cholesterol hiện tại. Việc điều chỉnh liều dùng nên thực hiện với khoảng cách từ 4 tuần trở lên.

Tăng cholesterol máu đồng hợp tử có tính gia đình

Liều dùng của ezetimib/atorvastatin ở bệnh nhân tăng cholesterol máu đồng hợp tử có tính gia đình là từ 10/10 mg/ngày đến 10/80 mg/ngày. Nên sử dụng thuốc như thuốc hỗ trợ cho các phương pháp điều trị làm giảm lipid máu khác (ví dụ lọc bỏ LDL) ở những bệnh nhân này hoặc nếu không có sẵn các phương pháp điều trị như vậy.

Dùng phối hợp với các thuốc khác

Nên dùng thuốc trước ≥ 2 giờ hoặc sau ≥ 4 giờ sau khi dùng thuốc hấp thụ acid mật.

Những bệnh nhân đang dùng thuốc điều trị viêm gan C có chứa elbasvir hoặc grazoprevir kết hợp ezetimib/atorvastatin thì liều dùng của ezetimib/atorvastatin không được quá 10/20 mg/ngày.

Người già: Không cần điều chỉnh liều dùng của thuốc ở người già.

Trẻ em: Độ an toàn và hiệu quả của thuốc ở trẻ em chưa được chứng minh. Không có dữ liệu sẵn có.

Suy gan: Cần thận trọng khi sử dụng thuốc ở bệnh nhân suy gan. Chống chỉ định dùng thuốc cho bệnh nhân mắc bệnh gan hoạt động.

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

Cách dùng

Thuốc được dùng bằng đường uống. Có thể dùng thuốc dưới dạng liều đơn ở bất kỳ thời điểm nào trong ngày, kèm hoặc không kèm với thức ăn.

Chống chỉ định:

Không dùng thuốc cho bệnh nhân:

- Quá mẫn cảm với hoạt chất hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Phụ nữ có thai và phụ nữ cho con bú, và phụ nữ có khả năng có thai nhưng không sử dụng các biện pháp tránh thai thích hợp.
- Mắc bệnh gan hoạt động hoặc tăng transaminase huyết thanh dai dẳng không rõ nguyên nhân, vượt quá 3 lần giới hạn trên của mức bình thường.

Cảnh báo và thận trọng:

Bệnh lý cơ/Tiêu cơ vân

Theo kinh nghiệm sau khi đưa thuốc ra thị trường với ezetimib, các trường hợp bệnh về cơ và tiêu cơ vân đã được báo cáo. Hầu hết bệnh nhân bị tiêu cơ vân đều dùng statin đồng thời với ezetimib. Tuy nhiên, tiêu cơ vân đã được báo cáo là rất hiếm gặp khi sử dụng ezetimib riêng lẻ và rất hiếm gặp khi bổ sung ezetimib vào các thuốc được biết là có liên quan đến tăng nguy cơ tiêu cơ vân.

Thuốc chứa atorvastatin. Atorvastatin, giống với các thuốc ức chế men khử HMG-CoA khác, đôi khi có thể làm ảnh hưởng đến cơ xương, gây đau cơ, viêm cơ và các bệnh cơ có thể tiến triển thành tiêu cơ vân, là một bệnh lý có thể đe dọa tới tính mạng được đặc trưng bởi sự tăng nồng độ creatin phosphokinase (CPK) rõ rệt (> 10 lần ULN), myoglobin máu và myoglobin niệu, có thể dẫn đến suy thận.

Trước khi điều trị

Cần thận trọng khi sử dụng thuốc cho những bệnh nhân có nguy cơ về tiêu cơ vân. Cần đo nồng độ CPK trước khi bắt đầu điều trị trong các tình huống sau:

- Suy thận.
- Giảm năng tuyến giáp.
- Tiền sử bị các rối loạn cơ bắp di truyền có tính chất gia đình hoặc cá nhân.
- Tiền sử về nhiễm độc cơ trước đây với statin hoặc fibrat.
- Tiền sử về bệnh gan và/ hoặc uống nhiều rượu trước đó.
- Người già (trên 70 tuổi), nên xem xét tới sự cần thiết của xét nghiệm này theo sự có mặt của các yếu tố nguy cơ khác đối với tiêu cơ vân.
- Những tình huống có thể bị tăng nồng độ thuốc trong huyết tương, như là các tương tác thuốc và ở những đối tượng bệnh nhân đặc biệt bao gồm các bệnh nhân có yếu tố di truyền.

Đối với các trường hợp này, cần cân nhắc giữa nguy cơ và lợi ích của việc điều trị và cần phải theo dõi lâm sàng.

Nếu nồng độ CPK ban đầu tăng đáng kể (> 5 gấp lần ULN), thì không nên bắt đầu điều trị.

Do creatin phosphokinase

Không nên đo creatin phosphokinase (CPK) sau khi vận động gắng sức hoặc khi có sự hiện diện của một nguyên nhân nào đó có thể làm tăng nồng độ CPK vì điều này có thể làm sai lệch kết quả. Nếu nồng độ CPK ban đầu tăng đáng kể ($> 5 \times \text{ULN}$), thì nên thực hiện một xét nghiệm để xác định lại trong vòng 5-7 ngày.

Trong thời gian điều trị

Phải yêu cầu bệnh nhân thông báo kịp thời khi bị đau, chuột rút hoặc yếu cơ, đặc biệt là kèm theo mệt mỏi hoặc sốt hoặc các dấu hiệu và triệu chứng về cơ vẫn tồn tại sau khi đã ngừng dùng thuốc.

Nếu các triệu chứng này xảy ra trong thời gian bệnh nhân đang điều trị với thuốc, thì phải đo nồng độ CPK. Nếu nồng độ CPK tăng đáng kể ($> 5 \times \text{ULN}$), thì phải ngừng điều trị.

Nếu các triệu chứng về cơ nghiêm trọng và gây khó chịu hàng ngày, ngay cả khi nồng độ CPK $< 5 \times \text{ULN}$, thì có thể xem xét đến việc ngừng điều trị.

Nếu các triệu chứng thuyên giảm và nồng độ CPK trở lại bình thường, thì có thể xem xét tới việc dùng lại thuốc hoặc một sản phẩm khác có chứa statin ở mức liều thấp nhất và được theo dõi chặt chẽ.

Đã có các báo cáo rất hiếm gặp về bệnh cơ hoại tử qua trung gian miễn dịch (IMNM) trong hoặc sau khi điều trị với một số thuốc statin. IMNM có đặc trưng lâm sàng là: yếu cơ gan bàn chân kéo dài và creatin kinase huyết thanh tăng cao, vẫn tồn tại mặc dù đã ngừng điều trị với thuốc statin.

Do thuốc có chứa atorvastatin, nên nguy cơ tiêu cơ vân sẽ tăng lên khi dùng đồng thời với một số thuốc có thể làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương như là các chất ức chế mạnh CYP3A4 hoặc protein vận chuyển (ví dụ: ciclosporin, telithromycin, clarithromycin, delavirdin, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, và thuốc ức chế HIV protease bao gồm ritonavir, lopinavir, atazanavir, v.v.). Nguy cơ tiêu cơ vân cũng tăng lên khi dùng đồng thời với gemfibrozil và các dẫn xuất acid fibrat khác, erythromycin, niacin, thuốc điều trị viêm gan C như là boceprevir, telaprevir, elbasvir, grazoprevir, hoặc dùng đồng thời với tipranavir/ritonavir. Nếu có thể, các liệu pháp thay thế (không gây ra tương tác) nên được xem xét để thay thế cho các thuốc này.

Những trường hợp cần thiết phải điều trị đồng thời với các thuốc này, thì lợi ích và nguy cơ của việc điều trị đồng thời nên được xem xét cẩn thận. Ở những bệnh nhân đang sử dụng các thuốc làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương thì nên dùng ezetimib/atorvastatin ở liều thấp hơn liều tối đa.

Không được dùng đồng thời atorvastatin với acid fusidic dùng toàn thân hoặc trong vòng 7 ngày sau khi ngừng điều trị với acid fusidic. Ở những bệnh nhân cần phải sử dụng acid fusidic toàn thân, thì phải ngừng điều trị với statin trong suốt thời gian điều trị với acid fusidic. Đã có

báo cáo về tiêu cơ vân (bao gồm một số trường hợp tử vong) ở những bệnh nhân sử dụng acid fusidic kết hợp với statin. Nên tư vấn bệnh nhân là phải tới gặp bác sĩ ngay lập tức nếu gặp bất kỳ triệu chứng yếu cơ, đau hoặc căng cơ.

Có thể điều trị lại với statin 7 ngày sau liều dùng cuối cùng của acid fusidic.

Trong trường hợp đặc biệt, cần sử dụng kéo dài acid fusidic toàn thân, ví dụ: để điều trị các bệnh nhiễm trùng nặng, thì việc điều trị đồng thời ezetimib/atorvastatin với acid fusidic chỉ nên được xem xét cho từng trường hợp cụ thể dưới sự giám sát y tế chặt chẽ.

Enzym gan

Trong các thử nghiệm sử dụng đồng thời được kiểm soát ở những bệnh nhân dùng ezetimib với atorvastatin, đã quan sát thấy tăng transaminase liên tiếp (≥ 3 lần giới hạn trên của mức bình thường [ULN]).

Nên thực hiện các xét nghiệm đánh giá chức năng gan trước khi bắt đầu điều trị với thuốc và định kỳ sau đó. Nên thực hiện các xét nghiệm đánh giá chức năng gan ở những bệnh nhân có bất kỳ dấu hiệu hoặc triệu chứng nghi ngờ là tổn thương gan. Những bệnh nhân bị tăng nồng độ transaminase nên được theo dõi cho đến khi các bất thường này trở lại bình thường. Nếu sự gia tăng nồng độ transaminase trên 3 lần ULN vẫn xảy ra, thì nên giảm liều hoặc ngừng dùng thuốc.

Nên dùng thuốc thận trọng ở những bệnh nhân uống nhiều rượu và/hoặc có tiền sử bệnh gan.

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 thuốc cho những bệnh nhân này.

Các thuốc fibrat

Sự an toàn và hiệu quả của ezetimib khi dùng cùng với các thuốc fibrat chưa được thiết lập, do đó không nên dùng đồng thời ezetimib với các thuốc fibrat.

Cyclosporin

Cần thận trọng khi bắt đầu thuốc ở những bệnh nhân đang được điều trị với cyclosporin. Nên theo dõi nồng độ cyclosporin ở những bệnh nhân dùng đồng thời cyclosporin với ezetimib/atorvastatin.

Thuốc chống đông máu

Nếu dùng đồng thời thuốc với warfarin, một thuốc chống đông máu coumarin khác, hoặc fluindion, thì nên theo dõi chỉ số bình thường hóa quốc tế (INR) một cách thích hợp.

Phòng ngừa đột quy bằng cách giảm tích cực nồng độ cholesterol (SPARCL)

Trong một phân tích hậu kiểm (post-hoc) về các kiểu đột quy ở những bệnh nhân không bị bệnh mạch vành (CHD) đã bị đột quy hoặc cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua (TIA), có tỷ lệ đột quy do xuất huyết cao hơn ở những bệnh nhân bắt đầu atorvastatin 80 mg so với giả dược. Sự gia tăng nguy cơ này đặc biệt được chú ý ở những bệnh nhân bị đột quy do xuất huyết hoặc đột quy lỗ khuyết trước đó khi đưa vào nghiên cứu. Đối với những bệnh nhân bị đột quy do xuất huyết hoặc đột quy lỗ khuyết trước đó, thì sự cân bằng giữa nguy cơ và lợi ích của việc sử dụng atorvastatin 80 mg là chưa chắc chắn, do đó cần xem xét cẩn thận về nguy cơ đột quy do xuất huyết trước khi bắt đầu điều trị.

Bệnh phổi kẽ

Các trường hợp bệnh phổi kẽ đã được báo cáo với một số thuốc statin, đặc biệt là khi sử dụng dài ngày. Các biểu hiện bệnh có thể bao gồm khó thở, ho khan và suy giảm sức khỏe (mệt mỏi, giảm cân và sốt). Nếu nghi ngờ bệnh nhân bị bệnh phổi kẽ, thì phải ngừng điều trị với thuốc statin.

Bệnh 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 về bệnh đái tháo đường trong tương lai, gây tăng đường huyết dẫn đến cần phải điều trị. Tuy nhiên, nguy cơ này không đáng kể so với việc giảm nguy cơ tim mạch của statin và do đó không phải là lý do để ngưng 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 quốc gia.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ mang thai và cho con bú

Phụ nữ có khả năng có con

Phụ nữ có khả năng có con nên sử dụng các biện pháp tránh thai thích hợp trong thời gian điều trị với ezetimib/atorvastatin

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai

Xơ vữa động mạch là một quá trình mạn tính, và ngừng điều trị với các thuốc hạ lipid thông thường trong thai kỳ ít ảnh hưởng đến nguy cơ lâu dài liên quan đến tăng cholesterol máu nguyên phát.

Chống chỉ định ở phụ nữ có thai.

Việc dùng phối hợp ezetimib và atorvastatin ở chuột mang thai đã cho thấy có sự gia tăng liên quan đến bài viết thử nghiệm về sự thay đổi của bộ xương, làm giảm sự cốt hóa của xương ức ở nhóm dùng ezetimib/atorvastatin liều cao. Điều này có thể liên quan đến việc làm giảm trọng lượng cơ thể thai nhi. Ở thỏ mang thai, tỷ lệ biến dạng xương thấp hơn.

Atorvastatin:

Chưa nghiên cứu về độ an toàn của atorvastatin trên phụ nữ có thai. Chưa tiến hành các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát khi dùng atorvastatin trên phụ nữ có thai. Hiếm có báo cáo bất thường bẩm sinh sau khi bào thai tiếp xúc với các chất ức chế men khử HMG-CoA. Các nghiên cứu trên động vật thấy có độc tính sinh sản.

Ezetimib:

Không có dữ liệu lâm sàng ở phụ nữ có thai dùng ezetimib.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú

Chống chỉ định ở phụ nữ cho con bú. Do có khả năng gây ra các phản ứng không mong muốn nghiêm trọng, nên những phụ nữ dùng thuốc không nên cho con bú. Các nghiên cứu trên chuột cho thấy ezetimib được tiết vào sữa. Ở chuột, nồng độ của atorvastatin và các chất chuyển hóa có hoạt tính tương tự như ở trong sữa. Chưa biết liệu các hoạt chất atorvastatin, ezetimib có được bài tiết vào sữa mẹ hay không.

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

Thuốc không ảnh hưởng đáng kể tới khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Tuy nhiên nên cân nhắc khả năng bị chóng mặt khi lái xe hoặc vận hành máy móc có thể gặp phải sau khi dùng thuốc.

Tương tác của thuốc

Nhiều cơ chế có thể đóng góp vào các tương tác có thể xảy ra với các chất ức chế enzym HMG Co- reductase. Các sản phẩm thuốc hoặc thảo dược làm ức chế một số enzym (ví dụ: CYP3A4) và/ hoặc các con đường vận chuyển (ví dụ: OATP1B) có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của atorvastatin và có thể dẫn đến tăng nguy cơ bệnh về cơ/ tiêu cơ vân.

Tham khảo tờ hướng dẫn sử dụng của tất cả các loại thuốc được sử dụng đồng thời để có thêm thông tin về tương tác tiềm ẩn của chúng với atorvastatin và/ hoặc khả năng thay đổi enzym hoặc chất vận chuyển và có thể điều chỉnh liều dùng và chế độ liều dùng.

Các tương tác dược lực học

Atorvastatin được chuyển hóa bởi cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) và là chất nền của các protein vận chuyển, ví dụ: chất vận chuyển hấp thu tại gan OATP1B1. Việc dùng đồng thời với các chất ức chế CYP3A4 hoặc protein vận chuyển có thể làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương và tăng nguy cơ bệnh về cơ. Nguy cơ này cũng có thể được tăng lên khi dùng đồng thời ezetimib/atorvastatin với các thuốc có khả năng gây ra bệnh về cơ, chẳng hạn như các dẫn xuất của acid fibrin và ezetimib.

Các tương tác dược động học

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

Các ảnh hưởng của thuốc khác tới ezetimib/atorvastatin

Ezetimib

Các thuốc kháng acid: Dùng đồng thời với thuốc kháng acid làm giảm tỉ lệ hấp thu của ezetimib nhưng không ảnh hưởng đến sinh khả dụng của ezetimib. Việc giảm tỉ lệ hấp thu này được xem không có ý nghĩa trên lâm sàng.

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 thuốc vào liệu pháp cholestyramin có thể kém hơn do xảy ra tương tác này.

Cyclosporin: Trong một nghiên cứu ở 8 bệnh nhân sau ghép thận có tăng creatinin > 50mL/phút khi dùng liều cyclosporin ổn định, ezetimib 10 mg liều duy nhất gây tăng 3,4 lần (2,3 đến 7,9 lần) AUC trung bình của tổng ezetimib 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 đang dùng cyclosporin và nhiều loại thuốc khác, đã thấy có sự tăng tiếp xúc với ezetimib toàn phần gấp 12 lần so với liệu pháp điều trị với ezetimib riêng lẻ. Trong một nghiên cứu hai giai đoạn trên 12 người khỏe mạnh, dùng liều hàng ngày 20 mg ezetimib trong 8 ngày với liều duy nhất 100 mg cyclosporin vào ngày thứ 7 đã gây tăng AUC của cyclosporin trung bình 15% (giảm từ 10% đến tăng 51%) so với khi dùng một mình liều duy nhất 100 mg cyclosporin. Chưa có nghiên cứu có kiểm soát về ảnh hưởng của ezetimib khi dùng đồng thời với cyclosporin ở bệnh nhân ghép thận. Cần thận trọng khi bắt đầu thuốc ở bệnh nhân đang dùng cyclosporin. Cần theo dõi nồng độ cyclosporin ở bệnh nhân dùng đồng thời thuốc với cyclosporin.

Các thuốc fibrat: Sử dụng đồng thời với fenofibrat hoặc gemfibrozil làm tăng tổng nồng độ ezetimib toàn phần lần lượt khoảng 1,5 lần và 1,7 lần. Mặc dù sự gia tăng này được xem là không có ý nghĩa trên lâm sàng, nhưng không nên dùng thuốc kết hợp với các fibrat.

Atorvastatin

Chất ức chế CYP3A4: Các chất ức chế CYP3A4 mạnh đã được chứng minh làm tăng đáng kể nồng độ atorvastatin. Nên tránh dùng đồng thời các chất ức chế CYP3A4 mạnh (ví dụ cyclosporin, telithromycin, clarithromycin, delavirdin, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol và các chất ức chế HIV protease bao gồm ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, v.v) nếu có thể. Trong các trường hợp không thể tránh được việc dùng đồng thời các thuốc này với ezetimib/atorvastatin, thì nên xem xét đến việc sử dụng mức liều khởi đầu thấp hơn mức liều tối đa và những bệnh này nên được theo dõi lâm sàng thích hợp.

Chất ức chế CYP3A4 trung bình (ví dụ: erythromycin, diltiazem, verapamil và fluconazol) có thể làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương. Nguy cơ bệnh cơ gia tăng đã được ghi nhận khi sử dụng erythromycin đồng thời với các statin. Nghiên cứu về tương tác thuốc đánh giá ảnh hưởng của amiodaron hoặc verapamil đến atorvastatin chưa được tiến hành. Cả amiodaron và verapamil được biết gây ức chế hoạt động của CYP3A4 và khi dùng đồng thời với ezetimib/atorvastatin có thể gây tăng mức tiếp xúc với atorvastatin. Do đó, nên xem xét dùng ezetimib/atorvastatin với liều thấp hơn mức liều tối đa và cần theo dõi lâm sàng phù hợp cho bệnh nhân dùng đồng thời atorvastatin với các thuốc ức chế CYP3A4 mức độ trung bình. Cần theo dõi lâm sàng thích hợp sau khi bắt đầu hoặc sau khi điều chỉnh liều thuốc ức chế CYP3A4.

Các chất ức chế protein kháng ung thư vú (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 đó, việc điều chỉnh liều của atorvastatin nên được xem xét tùy thuộc vào liều dùng được kê đơn. Việc dùng đồng thời elbasvir và grazoprevir với atorvastatin làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương gấp 1,9 lần; do đó liều dùng của ezetimib/atorvastatin không nên vượt quá 10/20 mg/ngày ở những bệnh nhân dùng thuốc đồng thời với các sản phẩm có chứa elbasvir hoặc grazoprevir.

Chất gây cảm ứng CYP3A4: Dùng đồng thời atorvastatin với các thuốc cảm ứng cytochrom P450 3A4 (chẳng hạn efavirenz, rifampicin, St. John's Wort) có thể dẫn đến giảm nồng độ atorvastatin trong huyết tương ở mức độ khác nhau. Do cơ chế tương tác kép của rifampicin (cảm ứng cytochrome P450 3A4 và ức chế chất vận chuyển hấp thu tế bào gan OATP1B1), nên sử dụng đồng thời atorvastatin cùng với rifampin, bởi vì dùng atorvastatin sau khi dùng rifampicin làm giảm đáng kể nồng độ atorvastatin trong huyết tương. Tuy nhiên, ảnh hưởng của rifampicin lên nồng độ atorvastatin ở các tế bào gan vẫn chưa được biết và nếu không thể tránh được việc dùng đồng thời, cần phải theo dõi bệnh nhân cẩn thận để kiểm soát hiệu quả điều trị.

Các chất ức chế protein vận chuyển: Các chất ức chế protein vận chuyển (ví dụ: cyclosporin) có thể làm tăng mức tiếp xúc toàn thân của atorvastatin. Ảnh hưởng của sự ức chế của các chất vận chuyển hấp thu tại gan tới nồng độ atorvastatin ở các tế bào gan chưa được biết. Nếu không thể tránh được việc dùng đồng thời các thuốc này thì nên giảm liều và theo dõi lâm sàng để kiểm soát hiệu quả điều trị.

Gemfibrozil/dẫn xuất của acid fibric: Việc sử dụng các fibrat riêng lẻ đôi khi liên quan đến các biến cố về cơ, kể cả tiêu cơ vân. Nguy cơ của các biến cố này có thể gia tăng do việc dùng đồng thời dẫn xuất của acid fibric và atorvastatin. Cần theo dõi lâm sàng ở bệnh nhân một cách thích hợp.

Ezetimib: Việc sử dụng ezetimib đơn độc có thể gây ra các biến cố liên quan đến cơ, kể cả tiêu cơ vân. Nguy cơ của các biến cố này có thể gia tăng do việc dùng đồng thời ezetimib và atorvastatin. Cần theo dõi lâm sàng thích hợp cho các bệnh nhân này.

Colestipol: Nồng độ atorvastatin trong huyết tương và các chất chuyển hóa có hoạt tính thấp hơn (xấp xỉ 25%) khi dùng đồng thời colestipol cùng với atorvastatin. Tuy nhiên, tác dụng giảm lipid lớn hơn khi dùng đồng thời atorvastatin và colestipol so với khi dùng một trong hai thuốc này đơn độc.

Acid fusidic: Nguy cơ bệnh về cơ bao gồm tiêu cơ vân có thể tăng lên khi dùng đồng thời acid fusidic toàn thân với thuốc statin. Cơ chế của sự tương tác này chưa được biết. Đã có báo cáo về tiêu cơ vân (bao gồm một số trường hợp tử vong) ở những bệnh nhân được dùng sự kết hợp này.

Nếu việc điều trị với acid fusidic toàn thân là cần thiết, thì nên ngừng điều trị atorvastatin trong suốt thời gian điều trị với acid fusidic.

Colchicin: Mặc dù các nghiên cứu tương tác giữa atorvastatin với colchicin chưa được thực hiện, những trường hợp bị bệnh về cơ đã được báo cáo khi sử dụng đồng thời colchicin và atorvastatin, và cần thận trọng khi kê đơn atorvastatin với colchicin.

Boceprevir: Sự tiếp xúc với atorvastatin được tăng lên khi dùng chung với boceprevir. Khi cần dùng đồng thời với ezetimib/atorvastatin, nên bắt đầu với liều ezetimib/atorvastatin thấp nhất cùng với việc chuẩn độ liều dùng cho tới khi đạt được hiệu quả lâm sàng như mong muốn và theo dõi để đảm bảo an toàn và liều dùng không được vượt quá 10/20 mg/ngày. Đối với bệnh nhân hiện đang sử dụng ezetimib/atorvastatin, liều ezetimib/atorvastatin không được vượt quá 10/20 mg/ ngày khi dùng chung với boceprevir.

Ảnh hưởng của ezetimib/atorvastatin lên dược động học của các thuốc khác

Ezetimib

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

Các thuốc chống đông máu: Dùng đồng thời với ezetimib (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 sau khi đưa thuốc ra thị trường về tăng chỉ số bình thường hóa quốc tế (INR) ở những bệnh nhân dùng ezetimib cùng với warfarin hoặc

fluindion. Nếu dùng đồng thời ezetimib/atorvastatin với warfarin, một thuốc chống đông máu coumarin khác, hoặc fluindion, thì nên được theo dõi INR một cách thích hợp.

Atorvastatin

Digoxin: Khi dùng đồng thời digoxin đa liều với 10mg atorvastatin, nồng độ digoxin ở trạng thái ổn định tăng nhẹ. Cần theo dõi bệnh nhân đang dùng digoxin một cách thích hợp.

Thuốc tránh thai dùng đường uống: Việc dùng đồng thời atorvastatin với thuốc tránh thai dùng uống làm tăng nồng độ của norethindron và ethinyl oestradiol trong huyết tương.

Warfarin: Trong một nghiên cứu lâm sàng ở bệnh nhân dùng warfarin kéo dài, sử dụng đồng thời atorvastatin 80mg/ ngày với warfarin gây giảm nhẹ thời gian prothrombin khoảng 1,7 giây trong 4 ngày đầu tiên dùng thuốc, tình trạng này trở lại bình thường trong vòng 15 ngày điều trị bằng atorvastatin. Mặc dù chỉ có rất hiếm các trường hợp tương tác với thuốc chống đông máu có ý nghĩa đáng kể về mặt lâm sàng được báo cáo, nhưng cần xác định thời gian prothrombin trước khi bắt đầu điều trị bằng ezetimib/atorvastatin ở bệnh nhân dùng thuốc chống đông máu coumarin và định kỳ trong suốt thời gian đầu của quá trình điều trị để đảm bảo thời gian prothrombin không thay đổi đáng kể. Ngay khi thời gian prothrombin đã ổn định, có thể theo dõi thời gian prothrombin theo khoảng thời gian thường được khuyến cáo cho các bệnh nhân đang dùng thuốc chống đông máu coumarin. Nếu thay đổi liều hoặc ngưng dùng ezetimib/atorvastatin, cần phải lập lại quy trình tương tự. Atorvastatin không liên quan đến sự chảy máu hoặc thay đổi thời gian prothrombin ở bệnh nhân không dùng thuốc chống đông máu.

Bảng 1: Ảnh hưởng của các thuốc dùng đồng thời tới dược động học của atorvastatin

Thuốc dùng đồng thời và chế độ liều	Atorvastatin		Ezetimib/Atorvastatin Khuyến nghị lâm sàng[#]
	Liều dùng (mg)	Thay đổi về AUC^{&}	
Tipranavir 500 mg ngày 2 lần/ Ritonavir 200 mg ngày 2 lần, 8 ngày (các ngày 14 đến 21)	40 mg vào ngày 1, 10 mg vào ngày 20	↑ 9,4 lần	Những trường hợp cần phải sử dụng đồng thời với ezetimib/atorvastatin, thì liều dùng của ezetimib/atorvastatin không vượt quá 10/10 mg/ngày. Cần theo dõi lâm sàng thích hợp ở những bệnh nhân này.
Ciclosporin 5,2 mg/kg/ngày, liều ổn định	10 mg ngày 1 lần trong 28 ngày	↑ 8,7 lần	
Lopinavir 400 mg ngày 2 lần / Ritonavir 100 mg ngày 2 lần, 14 ngày	20 mg ngày 1 lần trong 4 ngày	↑ 5,9 lần	Những trường hợp cần phải sử dụng đồng thời với ezetimib/atorvastatin, thì nên dùng ezetimib/atorvastatin ở mức liều duy trì thấp hơn. Liều dùng của ezetimib/atorvastatin không vượt quá 10/20 mg/ngày và cần theo dõi lâm sàng thích hợp ở những bệnh nhân này.
Clarithromycin 500 mg ngày 2 lần, 9 ngày	80 mg ngày 1 lần trong 8 ngày	↑ 4,4 lần	
Saquinavir 400 mg ngày 2 lần / Ritonavir 300 mg ngày 2 lần từ ngày 5-7, tăng lên 400 mg ngày 2 lần vào ngày 8, ngày 5-18, 30 phút sau khi dùng atorvastatin	40 mg ngày 1 lần trong 4 ngày	↑ 3,9 lần	Những trường hợp cần phải sử dụng đồng thời với ezetimib/atorvastatin, thì nên dùng ezetimib/atorvastatin ở mức liều duy trì thấp hơn. Liều dùng của ezetimib/atorvastatin không vượt quá 10/40 mg/ngày và cần theo dõi lâm sàng thích
Darunavir 300 mg	10 mg ngày 1	↑ 3,3 lần	

ngày 2 lần/ Ritonavir 100 mg ngày 2 lần, 9 ngày	lần trong 4 ngày		hợp ở những bệnh nhân này.
Itraconazole 200 mg ngày 1 lần, 4 ngày	40 mg liều duy nhất	↑ 3,3 lần	
Fosamprenavir 700 mg ngày 2 lần/ Ritonavir 100 mg ngày 2 lần, 14 ngày	10 mg ngày 1 lần trong 4 ngày	↑ 2,5 lần	
Fosamprenavir 1400 mg ngày 2 lần, 14 ngày	10 mg ngày 1 lần trong 4 ngày	↑ 2,3 lần	
Nelfinavir 1250 mg ngày 2 lần, 14 ngày	10 mg ngày 1 lần trong 28 ngày	↑ 1,7 lần [^]	Không có khuyến nghị cụ thể.
Nước ép bưởi, 240 mL ngày 1 lần*	40 mg liều duy nhất	↑ 37%	Tránh dùng lượng lớn nước ép bưởi đồng thời với ezetimib/atorvastatin.
Diltiazem 240 mg ngày 1 lần, 28 ngày	40 mg liều duy nhất	↑ 51%	Sau khi bắt đầu hoặc điều chỉnh liều dùng của diltiazem, cần theo dõi lâm sàng thích hợp ở những bệnh nhân này.
Erythromycin 500 mg ngày 4 lần, 7 ngày	10 mg liều duy nhất	↑ 33% [^]	Dùng liều thấp hơn liều tối đa và cần theo dõi lâm sàng thích hợp ở những bệnh nhân này.
Amlodipin 10 mg, liều duy nhất	80 mg liều duy nhất	↑ 18%	Không có khuyến nghị cụ thể.
Cimetidin 300 mg ngày 4 lần, 2 tuần	10 mg ngày 1 lần trong 4 tuần	↓ nhỏ hơn 1% [^]	Không có khuyến nghị cụ thể.
Hỗn dịch kháng acid chứa magnesi và nhôm hydroxyd, 30 mL ngày 4 lần, 2 tuần.	10 mg ngày 1 lần trong 4 tuần	↓ 35% [^]	Không có khuyến nghị cụ thể.
Efavirenz 600 mg ngày 1 lần, 14 ngày	10 mg trong 3 ngày	↓ 41%	Không có khuyến nghị cụ thể.
Rifampicin 600 mg ngày 1 lần, 7 ngày (dùng đồng thời)	40 mg liều duy nhất	↑ 30%	Nếu không thể tránh được việc sử dụng đồng thời, khuyến nghị dùng đồng thời ezetimib/atorvastatin với rifampicin, kết hợp với theo dõi lâm sàng.
Rifampicin 600 mg ngày 1 lần, 5 ngày (liều cách nhau)	40 mg liều duy nhất	↓ 80%	
Gemfibrozil 600 mg ngày 2 lần, 7 ngày	40 mg liều duy nhất	↑ 35%	Không có khuyến nghị cụ thể.
Fenofibrat 160 mg ngày 1 lần, 7 ngày	40 mg liều duy nhất	↑ 3%	Không có khuyến nghị cụ thể.
Boceprevir 800 mg ngày 3 lần, 7 ngày	40 mg liều duy nhất	↑ 2,3 lần	Nên bắt đầu ở mức liều thấp hơn và cần theo dõi lâm sàng thích hợp ở những bệnh nhân này. Liều dùng của ezetimib/atorvastatin không được vượt quá 10/20 mg/ngày

			khi dùng đồng thời với boceprevir.
Elbasvir 50 mg + Grazoprevir 200 mg ngày 1 lần, 13 ngày	20 mg liều duy nhất	↑ 1,9 lần	Liều dùng của ezetimib/atorvastatin không được vượt quá 10/20 mg/ngày khi dùng đồng thời với các sản phẩm có chứa elbasvir hoặc grazoprevir.

[&]Số liệu cho biết mức thay đổi x-lần biểu thị tỷ lệ đơn giản giữa việc dùng đồng thời và dùng atorvastatin riêng lẻ (tức là 1 lần = không thay đổi). Số liệu biểu thị bằng % thay đổi cho biết % khác biệt so với dùng atorvastatin riêng lẻ (tức là 0%= không thay đổi).

[#]Xem các mục cảnh báo và thận trọng và tương tác, tương kỵ của thuốc về biến đổi lâm sàng.

^{*}Chứa một hoặc nhiều thành phần ức chế CYP3A4 và có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của các thuốc được chuyển hóa bởi CYP3A4. Uống một cốc nước ép bưởi có dung tích 240 ml cũng có thể làm giảm 20,4% AUC của chất chuyển hóa có hoạt tính orthohydroxy. Lượng lớn nước ép bưởi (trên 1,2 L hàng ngày trong 5 ngày) làm tăng AUC của atorvastatin 2,5 lần và AUC của chất có hoạt tính (atorvastatin và các chất chuyển hóa).

[^]Hoạt động tương đương của atorvastatin toàn phần.

Sự tăng được biểu thị bởi “↑”, giảm biểu thị bởi “↓”.

Bảng 2: Ảnh hưởng của atorvastatin lên dược động học của các thuốc sử dụng đồng thời

Atorvastatin và chế độ liều	Các thuốc sử dụng đồng thời		ezetimib/atorvastatin Khuyến nghị lâm sàng
	Thuốc/ Liều dùng (mg)	Thay đổi về AUC ^{&}	
80 mg ngày 1 lần trong 10 ngày	Digoxin 0,25 mg ngày 1 lần, 20 ngày	↑ 15%	Bệnh nhân đang dùng digoxin cần được theo dõi lâm sàng thích hợp.
40 mg ngày 1 lần trong 22 ngày	Thuốc tránh thai đường uống ngày 1 lần, 2 tháng: - Norethisteron 1 mg. - Ethinyl estradiol 35 µg	↑ 28% ↑ 19%	Không có khuyến nghị cụ thể.
80 mg ngày 1 lần trong 15 ngày	*Phenazon, 600 mg liều duy nhất	↑ 3%	Không có khuyến nghị cụ thể.
80 mg ngày 1 lần trong 4 ngày	Fosamprenavir 1400 mg ngày 2 lần, 14 ngày	↓ 27%	Không có khuyến nghị cụ thể.

[&]Số liệu biểu thị bằng % thay đổi cho biết % khác biệt so với dùng atorvastatin riêng lẻ (tức là 0%= không thay đổi).

^{*}Việc dùng đồng thời atorvastatin đa liều với phenazone cho thấy ảnh hưởng đến độ thanh thải phenazone rất nhỏ hoặc không phát hiện được.

Sự tăng được biểu thị bởi “↑”, giảm biểu thị bởi “↓”.

Tác dụng không mong muốn (ADR):

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng: Viêm mũi họng.

Máu và bạch huyết: Giảm tiểu cầu.

Hệ miễn dịch: Phản ứng quá mẫn, bao gồm phản ứng phản vệ, phù mạch, phát ban và mề đay.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Giảm sự ngon miệng, chán ăn, tăng đường máu, hạ đường máu.

Tâm thần: Gặp ác mộng

Thần kinh: Giảm cảm giác, bệnh thần kinh ngoại biên, giảm trí nhớ.

Mắt: Nhìn mờ, rối loạn thị giác.

Tai: ù tai, giảm thính giác.

Mạch máu: Tăng huyết áp.

Hô hấp: Ho, đau họng - thanh quản, chảy máu cam.

Tiêu hóa: Viêm tụy, trào ngược dạ dày thực quản, ợ hơi, buồn nôn, khô miệng.

Gan mật: Viêm gan, sỏi mật, viêm túi mật; ứ mật; suy gan không gây tử vong và gây tử vong.

Da: Rụng tóc; phát ban ở da, ngứa, hồng ban đa dạng, phù mạch, viêm da bóng nước bao gồm hồng ban đa dạng; hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử biểu bì nhiễm độc.

Cơ xương khớp: Bệnh về cơ/ tiêu cơ vân; đau cổ; sưng khớp; viêm cơ; hoại tử cơ qua trung gian miễn dịch (chưa rõ tỷ lệ gặp).

Bộ phận sinh dục: Chứng vú to ở nam giới.

Toàn thân và tại chỗ: Đau ngực, đau, phù ngoại biên, sốt.

Xét nghiệm: Bạch cầu trong nước tiểu dương tính.

Tổn thương, ngộ độc và biến chứng: Chân thương ở gân, đôi khi tổn thương phức tạp do đứt.

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

- Rối loạn khả năng tình dục.
- Một số trường hợp ngoại lệ của bệnh phổi kẽ, đặc biệt là với liệu pháp điều trị dài ngày.
- Đái tháo đường: Tỷ lệ gặp phụ thuộc vào sự hiện diện hay vắng mặt của các yếu tố nguy cơ (đường huyết lúc đói $\geq 5,6$ mmol/ L, BMI > 30 kg/m², tăng triglycerid, tiền sử tăng huyết áp).

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

Quá liều và cách xử trí:

ezetimib/atorvastatin

Trong trường hợp quá liều, cần sử dụng các biện pháp điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Nên thực hiện các xét nghiệm đánh giá chức năng gan và theo dõi nồng độ CPK huyết thanh.

Ezetimib

Trong các nghiên cứu lâm sàng, sử dụng ezetimib 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, thường được dung nạp tốt. Một vài trường hợp quá liều đã được báo cáo, hầu hết không đi kèm với các phản ứng không mong muốn. Những phản ứng không mong muốn được báo cáo không nghiêm trọng. Ở động vật, không thấy có độc tính sau khi dùng một liều đơn 5000 mg/ kg ezetimib ở chuột và 3000 mg/ kg ở chó.

Atorvastatin

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

Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc ức chế enzym HMG-CoA reductase phối hợp với thuốc hạ lipid, mã ATC: C10BA05.

Ezetimib/Atorvastatin là một thuốc hạ 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.

Cơ chế tác dụng

Cholesterol huyết tương được tạo thành từ hấp thu từ ruột và tổng hợp nội sinh. Ezetimib/Atorvastatin có chứa ezetimib và atorvastatin, hai thành phần giảm lipid với cơ chế tác dụng bổ sung. Ezetimib/Atorvastatin làm giảm cholesterol toàn phần, LDL-C, apolipoprotein B (Apo B), triglycerid (TG) và cholesterol không có lipoprotein tỷ trọng cao (non-HDL-C), và làm tăng cholesterol có lipoprotein tỷ trọng cao (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). Phân tử đích của ezetimib là phân tử vận chuyển sterol, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), 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. Trong một nghiên cứu lâm sàng kéo dài 2 tuần trên 18 bệnh nhân tăng cholesterol máu, ezetimib ức chế hấp thu cholesterol ở ruột khoảng 54% so với giả dược.

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 [^{14}C]-cholesterol mà không ảnh hưởng tới hấp thu triglycerid, các 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-coenzyme 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.

Đặc tính dược động học

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

Hấp thu

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

Ezetimib

Sau khi dùng đường uống, ezetimib được hấp thu nhanh và được liên hợp mạnh thành một phenolic glucuronide có hoạt tính dược lý (ezetimib-glucuronide). Nồng độ tối đa ($C_{\max}$) trung bình trong huyết tương xảy ra trong vòng 1-2 giờ đối với ezetimib-glucuronide và 4-12 giờ đối với ezetimib. Không thể xác định sinh khả dụng tuyệt đối của ezetimib 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 ezetimib khi được dùng dưới dạng viên nén ezetimib 10 mg.

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

Ezetimib

Ezetimib gắn kết 99,7% và ezetimib-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 $\geq 98\%$ với protein huyết tương.

Chuyển hóa

Ezetimib

Ezetimib được chuyển hóa chủ yếu ở ruột non và gan qua sự liên hợp glucuronid (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. Ezetimib và ezetimib-glucuronid là những hợp chất chuyển hóa chính của thuốc được phát hiện trong huyết tương, ezetimib chiếm khoảng 10-20% và ezetimib-glucuronid chiếm khoảng 80-90% tổng lượng thuốc trong huyết tương. Cả ezetimib và ezetimib-glucuronide được thải trừ dần dần khỏi huyết tương với bằng chứng tái tuần hoàn ruột-gan đáng kể. Thời gian bán hủy của ezetimib và ezetimib-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

Ezetimib

Sau khi dùng ^{14}C -ezetimib (20 mg) đường uống cho người, ezetimib 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.

Atorvastatin là chất nền của protein vận chuyển ra BCRP.

Các đối tượng đặc biệt

Trẻ em

Ezetimib

Sự hấp thu và chuyển hóa của ezetimib tương tự nhau giữa trẻ em và thanh thiếu niên từ 10 đến 18 tuổi và người lớn. Dựa trên nồng độ ezetimib toàn phần, không có sự khác biệt về dược động học giữa thanh thiếu niên và người lớn. Chưa có dữ liệu dược động học ở nhóm bệnh nhân trẻ em < 10 tuổi. Kinh nghiệm lâm sàng ở trẻ em và thanh thiếu niên từ 9 tuổi đến 17 tuổi bị hạn chế ở bệnh nhân mắc HoFH hoặc sitosterolaemia.

Atorvastatin

Theo một nghiên cứu mở nhãn kéo dài 8 tuần, giai đoạn Tanner 1 (N=15) và giai đoạn Tanner 2 (N=24) bệnh nhân trẻ em (có tuổi từ 6-17) tăng cholesterol máu dị hợp tử có tính chất gia đình và nồng độ LDL-C ban đầu ≥ 4 mmol/L được điều trị với viên nén nhai atorvastatin 5

hoặc 10mg hoặc viên nén bao phim atorvastatin 10 hoặc 20mg, 1 lần/ ngày. Trọng lượng cơ thể chỉ là biến thứ ba quan trọng trong mô hình PK của người sử dụng atorvastatin. Độ thanh thải đường uống biểu kiến của atorvastatin ở trẻ em tương tự như ở người lớn khi so sánh theo khối lượng cơ thể. Mức giảm phù hợp về nồng độ LDL-C và cholesterol toàn phần đã quan sát được trên khoảng tiếp xúc của atorvastatin và o-hydroxyatorvastatin.

Người già

Ezetimib

Nồng độ trong huyết tương của ezetimib toàn phần ở người già (≥ 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 người già và người trẻ được điều trị bằng ezetimib.

Atorvastatin

Nồng độ của atorvastatin và các chất chuyển hóa có hoạt tính trong huyết tương ở người già 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.

Suy gan

Ezetimib

Sau một liều đơn ezetimib 10 mg, diện tích dưới đường cong (AUC) trung bình của ezetimib 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 ezetimib 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 sự tăng nồng độ ezetimib ở những bệnh nhân suy gan trung bình đến nặng (điểm Child Pugh >9), không khuyến cáo dùng ezetimib cho những bệnh nhân này.

Atorvastatin

Nồng độ của atorvastatin và các chất chuyển hóa có hoạt tính 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).

Suy thận

Ezetimib

Sau một liều đơn ezetimib 10 mg ở những bệnh nhân bị bệnh thận nặng ($n=8$; độ thanh thải creatinin ($CrCl$) trung bình ≤ 30 mL/phút/1,73m²), diện tích dưới đường cong (AUC) trung bình của ezetimib 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 ezetimib 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 của nó.

Giới tính

Ezetimib

Nồng độ của ezetimib 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 ezetimib.

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.

Đa hình SLCO1B1

Atorvastatin

Sự hấp thu tại gan của tất cả các chất ức chế HMG-CoA reductase bao gồm cả atorvastatin liên quan đến chất vận chuyển OATP1B1. Ở bệnh nhân đa hình SLOC1B1, có nguy cơ gia tăng

tiếp xúc với atorvastatin, có thể dẫn đến tăng nguy cơ tiêu cơ vân. Hiện tượng đa hình trong mã hóa gen OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) có liên quan đến mức tiếp xúc của atorvastatin (AUC) cao hơn gấp 2,4 lần so với ở các đối tượng không có kiểu gen biến thể này (c.521TT). Sự hấp thu tại gan bị suy giảm do di truyền của atorvastatin cũng có thể xảy ra ở những bệnh nhân này. Kết quả của sự ảnh hưởng này vẫn chưa được biết.

Quy cách đóng gói: Hộp 3 vỉ x 10 viên; Hộp 4 vỉ x 7 viên

Điều kiện bảo quản:

Bảo quản thuốc ở nơi khô, thoáng, nhiệt độ dưới 30⁰C, tránh ánh sáng.

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

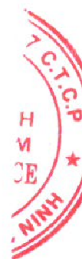
Tiêu chuẩn: Tiêu chuẩn cơ sở.

Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất:

CÔNG TY CỔ PHẦN LIÊN DOANH DƯỢC PHẨM ÉLOGE FRANCE VIỆT NAM

Địa chỉ : Khu Công Nghiệp Quế Võ, Xã Phương Liễu, Huyện Quế Võ, Tỉnh Bắc Ninh

Điện thoại : 024 13617888 Fax : 024 13617789



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Chu Quốc Thịnh