

Rx

KAVOSNOR

[Ezetimibe 10mg, Atorvastatin (dưới dạng Atorvastatin calcium) 10mg]

“Để xa tầm tay trẻ em”

“Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng”

“Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc”

“Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc”

“Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sỹ”

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần hoạt chất: Ezetimibe 10mg, atorvastatin (dưới dạng atorvastatin calcium) 10mg.

Thành phần tá dược: Lactose monohydrate, microcrystalline cellulose M101, povidon K30, croscarmellose sodium, sodium lauryl sulfate, calcium carbonate, magnesium stearate, colloidal silicon dioxide, hydroxypropyl methylcellulose 2910, polyethylen glycol 6000, talc, titanium dioxide.

2. DẠNG BÀO CHẾ:

Viên nén bao phim.

Mô tả sản phẩm: Viên nén tròn, bao phim màu trắng, một mặt trơn, một mặt có gạch ngang được dập trực tiếp trên bề mặt viên, cạnh và thành viên lành lặn.

3. CHỈ ĐỊNH:

Thuốc điều trị rối loạn lipid máu chỉ nên được coi là một phần của sự can thiệp vào các yếu tố nguy cơ ở người có nguy cơ tăng đáng kể bệnh xơ vữa động mạch do tăng cholesterol máu. Điều trị bằng thuốc được chỉ định như biện pháp hỗ trợ cho chế độ ăn uống với một chế độ ăn uống hạn chế chất béo bão hòa và cholesterol, vì nếu chỉ dùng các biện pháp không dùng thuốc sẽ không đủ để điều trị.

Tăng mỡ máu nguyên phát

KAVOSNOR được chỉ định để giảm cholesterol toàn phần, cholesterol lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL-C), apolipoprotein B (Apo B), triglyceride (TG) và cholesterol phi lipoprotein tỷ trọng cao (non-HDL-C) và tăng cholesterol tỷ trọng cao (HDL-C) ở những bệnh nhân mắc chứng tăng lipid máu nguyên phát (dị hợp tử có tính chất gia đình và không có tính chất gia đình) hoặc tăng lipid máu hỗn hợp.

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

KAVOSNOR được chỉ định để làm giảm nồng độ cholesterol toàn phần và LDL-C ở những bệnh nhân tăng cholesterol máu đồng hợp tử có tính gia đình, như một biện pháp hỗ trợ cho các phương pháp điều trị hạ lipid máu khác (ví dụ: tách LDL) hoặc nếu các phương pháp điều trị đó không khả dụng.

Hạn chế sử dụng

Chưa thấy có gia tăng lợi ích của KAVOSNOR đối với bệnh nhân mắc bệnh tim mạch và tử vong, và từ đó thiết lập an toàn và hiệu quả cho atorvastatin. KAVOSNOR chưa được nghiên cứu ở bệnh rối loạn lipid máu Fredrickson loại I, III, IV và V.

4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG:

Cách dùng:

Dùng đường uống, uống nguyên viên, không nghiền nát, hòa tan hay nhai viên thuốc. Có thể dùng một liều đơn bất cứ thời điểm nào trong ngày, kèm hoặc không kèm theo thức ăn.

Nếu đang dùng chất cô lập acid mật, nên dùng thuốc ít nhất 2 giờ trước hoặc ít nhất 4 giờ sau khi sử dụng chất cô lập acid mật.

Nếu quên dùng thuốc, uống thuốc ngay khi nhớ ra. Nếu thời điểm nhớ ra gần với thời điểm uống liều tiếp theo, bỏ qua liều đã quên và tiếp tục uống liều tiếp theo như thường lệ. Không được uống liều gấp đôi để bù cho liều đã quên.

Không có yêu cầu đặc biệt về xử lý thuốc sau khi sử dụng.

Liều dùng:

Phạm vi liều lượng của ezetimibe/atorvastatin là 10/10 mg/ngày đến 10/80 mg/ngày.

Liều khởi đầu khuyến cáo của ezetimibe/atorvastatin là 10/10 mg/ngày hoặc 10/20 mg/ngày.

Liều khởi đầu khuyến cáo cho những bệnh nhân cần giảm LDL-C nhiều hơn (hơn 55%) là 10/40 mg/ngày.

Sau khi bắt đầu và/hoặc sau khi định lượng KAVOSNOR, nên phân tích nồng độ lipid trong vòng 2 tuần trở lên và điều chỉnh liều lượng cho phù hợp.

Bệnh nhân tăng cholesterol máu đồng hợp tử có tính gia đình

Liều lượng ezetimibe/atorvastatin ở bệnh nhân tăng cholesterol máu đồng hợp tử có tính gia đình là 10/40 mg/ngày hoặc 10/80 mg/ngày. KAVOSNOR nên được sử dụng như một phương pháp hỗ trợ cho các phương pháp điều trị hạ lipid máu khác (ví dụ: tách LDL) ở những bệnh nhân này hoặc nếu các phương pháp điều trị đó không có sẵn.

Dùng phối hợp với các loại thuốc khác

Chất cô lập acid mật

Nên dùng ezetimibe/atorvastatin trước ≥ 2 giờ hoặc sau ≥ 4 giờ sau khi dùng chất cô lập acid mật (xem phần *Tương tác của thuốc*).

Cyclosporin, Clarithromycin, Itraconazol hoặc một số thuốc kháng virus HIV/HCV

Ở những bệnh nhân dùng cyclosporin hoặc thuốc ức chế protease HIV (tipranavir cộng với ritonavir) hoặc thuốc ức chế protease viêm gan C (telaprevir), nên tránh điều trị bằng KAVOSNOR. Ở những bệnh nhân nhiễm HIV dùng lopinavir cộng với ritonavir, nên thận trọng khi kê đơn KAVOSNOR và sử dụng liều thấp nhất nếu cần thiết.

Ở những bệnh nhân dùng clarithromycin, itraconazol hoặc ở những bệnh nhân nhiễm HIV dùng kết hợp saquinavir cộng với ritonavir, darunavir cộng với ritonavir, fosamprenavir hoặc fosamprenavir cộng với ritonavir, nên giới hạn điều trị bằng ezetimibe/atorvastatin ở mức 10/20 mg và nên đánh giá lâm sàng thích hợp để đảm bảo rằng liều ezetimibe/atorvastatin thấp nhất cần thiết được sử dụng. Ở những bệnh nhân đang dùng thuốc kháng virus viêm gan C có chứa elbasvir và grazoprevir, liệu pháp điều trị bằng ezetimibe/atorvastatin không được vượt quá 10/20 mg. Ở những bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế protease HIV nelfinavir hoặc thuốc ức chế protease viêm gan C boceprevir, việc điều trị bằng ezetimibe/atorvastatin nên được giới hạn ở mức 10/40 mg và nên đánh giá lâm sàng thích hợp để đảm bảo sử dụng

liều ezetimibe/atorvastatin thấp nhất cần thiết (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Tương tác của thuốc*).

Liệu pháp hạ lipid đồng thời khác.

Không nên kết hợp KAVOSNOR và gemfibrozil (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Tương tác của thuốc*).

Sử dụng cho trẻ em

An toàn và hiệu quả chưa được thiết lập ở bệnh nhi.

Ezetimibe

Dựa trên ezetimibe toàn phần (ezetimibe + ezetimibe-glucuronide), không có sự khác biệt về dược động học giữa thanh thiếu niên và người lớn. Dữ liệu dược động học ở trẻ em <10 tuổi không có sẵn.

Atorvastatin

Dữ liệu dược động học ở trẻ em không có sẵn.

Sử dụng cho người cao tuổi

Trong số những bệnh nhân dùng ezetimibe đồng thời với atorvastatin trong các nghiên cứu lâm sàng, 1166 người từ 65 tuổi trở lên (bao gồm 291 người từ 75 tuổi trở lên). Các hiệu quả và độ an toàn của viên nén ezetimibe/ atorvastatin là tương tự nhau giữa những bệnh nhân này và những đối tượng trẻ tuổi hơn. Độ nhạy cao hơn ở một số người cao tuổi không thể loại trừ. Vì tuổi cao (≥ 65 tuổi) là một yếu tố dễ dẫn đến bệnh cơ, nên thận trọng khi kê đơn viên nén ezetimibe/atorvastatin cho bệnh nhân.

Ở bệnh nhân cao tuổi, không cần điều chỉnh liều lượng viên nén ezetimibe/atorvastatin.

Suy gan

Viên nén ezetimibe/atorvastatin chống chỉ định ở những bệnh nhân mắc bệnh gan tiến triển hoặc tăng nồng độ transaminase gan kéo dài không rõ nguyên nhân.

Suy thận

Tiền sử suy thận có thể là một yếu tố nguy cơ đối với bệnh cơ do statin. Những bệnh nhân này cần được theo dõi chặt chẽ hơn về các tác động lên cơ xương.

Ở bệnh nhân suy thận, không cần điều chỉnh liều lượng viên nén ezetimibe/atorvastatin.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Chống chỉ định dùng KAVOSNOR với bệnh nhân:

Bệnh gan thể hoạt động hoặc tăng nồng độ transaminase gan dai dẳng không rõ nguyên nhân. Quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của viên nén ezetimibe/atorvastatin.

Phụ nữ đang mang thai hoặc có thể mang thai. Viên nén ezetimibe/atorvastatin có thể gây hại cho thai nhi khi dùng cho phụ nữ mang thai. Cholesterol và triglycerid huyết tăng trong thời kỳ mang thai, và cholesterol hoặc các dẫn xuất của cholesterol rất cần thiết cho sự phát triển của bào thai. Xơ vữa động mạch là một quá trình mãn tính và việc ngừng thuốc hạ lipid huyết trong thời kỳ mang thai sẽ ít ảnh hưởng đến kết quả điều trị lâu dài chứng tăng cholesterol máu nguyên phát. Không có nghiên cứu đầy đủ và được kiểm soát tốt về việc sử dụng viên nén ezetimibe/atorvastatin trong thời kỳ mang thai. Tuy nhiên, trong một số báo cáo, dị tật bẩm sinh đã được quan sát thấy sau khi tiếp xúc với statin trong tử cung. Trong các nghiên cứu về sinh sản ở chuột và thỏ, atorvastatin không cho thấy bằng chứng gây quái thai. Viên nén ezetimibe/atorvastatin chỉ nên được dùng cho phụ nữ trong độ tuổi sinh sản nếu

những bệnh nhân này rất khó có khả năng thụ thai và đã được thông báo về các nguy cơ tiềm ẩn.

Nếu bệnh nhân có thai trong khi dùng thuốc này, nên ngừng sử dụng thuốc ezetimibe/atorvastatin ngay lập tức và bệnh nhân nên được thông báo về nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi.

Ở phụ nữ cho con bú: Không biết liệu atorvastatin có được bài tiết vào sữa mẹ hay không; Tuy nhiên, một lượng nhỏ thuốc khác trong nhóm này đi vào sữa mẹ.

Vì statin có khả năng gây ra các phản ứng bất lợi nghiêm trọng ở trẻ bú mẹ, những phụ nữ cần điều trị bằng viên nén ezetimibe/atorvastatin không nên cho con bú.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Bệnh lý cơ/Tiêu cơ vân

Atorvastatin

Các trường hợp tiêu cơ vân hiếm gặp 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 cho sự phát triển của tiêu cơ vân. Những bệnh nhân như vậy cần được theo dõi chặt chẽ hơn về các tác động lên cơ xương.

Atorvastatin, giống như các statin khác, đôi khi gây ra bệnh cơ, được định nghĩa là đau cơ hoặc yếu cơ kết hợp với việc tăng giá trị creatine phosphokinase (CPK) >10 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN). Việc sử dụng đồng thời atorvastatin liều cao hơn với một số loại thuốc như cyclosporin và chất ức chế mạnh CYP3A4 (ví dụ: clarithromycin, itraconazol và chất ức chế protease HIV) làm tăng nguy cơ bệnh lý cơ/tiêu cơ vân.

Bệnh lý cơ nên được xem xét ở bất kỳ bệnh nhân nào bị đau cơ lan tỏa, đau hoặc yếu cơ và/hoặc tăng CPK rõ rệt. Bệnh nhân nên được khuyến cáo ngay tình trạng đau cơ, nhạy cảm hoặc yếu cơ không rõ nguyên nhân, đặc biệt nếu kèm theo khó chịu hoặc sốt hoặc nếu các dấu hiệu và triệu chứng cơ vẫn tồn tại sau khi ngừng sử dụng viên nén ezetimibe/atorvastatin. Nên ngừng điều trị bằng viên nén ezetimibe/atorvastatin nếu nồng độ CPK tăng rõ rệt hoặc bệnh lý cơ được chẩn đoán hoặc nghi ngờ.

Nguy cơ mắc bệnh lý cơ trong khi điều trị bằng statin tăng lên khi dùng đồng thời cyclosporin, dẫn xuất acid fibric, erythromycin, clarithromycin, thuốc kháng virus viêm gan C telaprevir, kết hợp elbasvir cộng với grazoprevir, kết hợp thuốc ức chế protease HIV, bao gồm saquinavir kết hợp với ritonavir, lopinavir kết hợp với ritonavir, tipranavir kết hợp với ritonavir, darunavir kết hợp với ritonavir, fosamprenavir và fosamprenavir kết hợp với ritonavir, niacin hoặc thuốc kháng nấm azol. Các bác sĩ cần nhắc điều trị kết hợp viên nén ezetimibe/atorvastatin và các dẫn xuất acid fibric, erythromycin, clarithromycin, kết hợp elbasvir với grazoprevir, kết hợp saquinavir với ritonavir, lopinavir với ritonavir, darunavir với ritonavir, fosamprenavir hoặc fosamprenavir kết hợp với ritonavir, thuốc kháng nấm nhóm azol, hoặc liều điều chỉnh lipid của niacin nên cân nhắc cẩn thận giữa lợi ích và rủi ro tiềm ẩn và nên theo dõi cẩn thận bệnh nhân về bất kỳ dấu hiệu hoặc triệu chứng nào của đau cơ, nhạy cảm hoặc yếu cơ, đặc biệt là trong những tháng đầu điều trị và trong bất kỳ giai đoạn tăng liều lượng nào của một trong hai loại thuốc. Nên xem xét liều khởi đầu và liều duy trì thấp hơn của viên nén ezetimibe/atorvastatin khi dùng đồng thời với các thuốc nói trên (xem phần *Tương tác của thuốc*). Việc xác định CPK định kỳ có thể được xem xét trong

những tình huống như vậy, nhưng không có gì đảm bảo rằng việc theo dõi như vậy sẽ ngăn ngừa sự xuất hiện của bệnh lý cơ nghiêm trọng.

Các khuyến nghị kê đơn cho các tác nhân tương tác được tóm tắt dưới đây:

Tương tác thuốc liên quan đến tăng nguy cơ mắc Bệnh lý cơ/Tiêu cơ vân với Atorvastatin	
Tác nhân tương tác	Khuyến nghị cho Viên nén ezetimibe/atorvastatin
Cyclosporin, thuốc ức chế protease của virus HIV (tipranavir kết hợp với ritonavir), thuốc ức chế protease viêm gan C (telaprevir), gemfibrozil	Tránh kết hợp với viên nén ezetimibe/atorvastatin.
Thuốc ức chế protease của virus HIV (lopinavir kết hợp với ritonavir)	Sử dụng thận trọng và dùng liều lượng tối thiểu cần thiết.
Clarithromycin, itraconazol, thuốc ức chế protease của virus HIV (saquinavir kết hợp với ritonavir*, darunavir kết hợp với ritonavir, fosamprenavir, fosamprenavir kết hợp với ritonavir), thuốc kháng virus viêm gan C (elbasvir và grazoprevir).	Không vượt quá liều ezetimibe/atorvastatin 20/10 mg/ngày.
Thuốc ức chế protease của virus HIV (nelfinavir), thuốc ức chế protease viêm gan C (boceprevir)	Không vượt quá liều ezetimibe/atorvastatin 10/40 mg/ngày.

*Sử dụng thận trọng và với liều lượng tối thiểu cần thiết.

Các trường hợp bệnh lý cơ, bao gồm tiêu cơ vân, đã được báo cáo khi dùng đồng thời atorvastatin với colchicin, nên thận trọng khi kê đơn viên nén ezetimibe/atorvastatin với colchicin (xem phần *Tương tác của thuốc*).

Nên tạm thời ngừng hoặc ngừng điều trị bằng viên nén ezetimibe/atorvastatin ở bất kỳ bệnh nhân nào có tình trạng cấp tính, nghiêm trọng, gợi ý bệnh lý cơ hoặc có yếu tố nguy cơ dẫn đến suy thận thứ phát do tiêu cơ vân (ví dụ: nhiễm trùng cấp tính nặng, hạ huyết áp, đại phẫu thuật, chấn thương, rối loạn chuyển hóa, nội tiết, điện giải nghiêm trọng, và cơ giât không kiểm soát được).

Ezetimibe

Trong các thử nghiệm lâm sàng, không có quá nhiều bệnh lý cơ hoặc tiêu cơ vân liên quan đến ezetimibe so với nhóm đối chứng có liên quan (giả dược hoặc statin đơn thuần).

Tuy nhiên, bệnh lý cơ và tiêu cơ vân được biết đến là những phản ứng bất lợi đối với statin và các thuốc hạ lipid máu khác. Trong các thử nghiệm lâm sàng, tỷ lệ creatine phosphokinase (CPK) >10 lần ULN là 0,2% với ezetimibe so với 0,1% đối với giả dược và 0,1% với ezetimibe dùng đồng thời với statin so với 0,4% với statin đơn độc.

Nguy cơ nhiễm độc cơ xương tăng lên khi dùng statin liều cao, tuổi cao (>65), suy giáp, suy thận và tùy thuộc vào loại statin được sử dụng, sử dụng đồng thời với các thuốc khác.

Theo kinh nghiệm sau khi lưu hành với ezetimibe, các trường hợp bệnh lý cơ và tiêu cơ vân đã được báo cáo. Hầu hết bệnh nhân bị tiêu cơ vân đều dùng statin trước khi bắt đầu dùng ezetimibe. Tuy nhiên, tiêu cơ vân đã được báo cáo với đơn trị liệu bằng ezetimibe và khi bổ sung ezetimibe với các thuốc được biết là có liên quan đến tăng nguy cơ tiêu cơ vân, chẳng hạn như các dẫn xuất của acid fibric. Nếu dùng đồng thời viên nén ezetimibe/atorvastatin và

1 fenofibrat, nên ngừng ngay lập tức nếu chẩn đoán hoặc nghi ngờ bệnh lý cơ. Sự hiện diện của các triệu chứng cơ và mức CPK >10 lần ULN cho thấy có xuất hiện bệnh lý cơ.

Bệnh cơ hoại tử qua trung gian miễn dịch

Đã có những báo cáo hiếm hoi về bệnh cơ hoại tử qua trung gian miễn dịch (IMNM), một bệnh cơ tự miễn, liên quan đến việc sử dụng statin. IMNM được đặc trưng bởi: yếu cơ và tăng creatine kinase huyết thanh, vẫn tồn tại mặc dù đã ngừng điều trị bằng statin; kháng thể anti-HMG CoA reductase dương tính; sinh thiết cơ cho thấy bệnh cơ hoại tử; và cải thiện với các thuốc ức chế miễn dịch. Có thể cần thêm xét nghiệm thần kinh cơ và huyết thanh.

Điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch có thể được chỉ định. Cần nhắc nhở thận trọng nguy cơ IMNM trước khi bắt đầu dùng một statin khác. Nếu bắt đầu điều trị bằng một statin khác, hãy theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng của IMNM.

Men gan

Atorvastatin

Statin, giống như một số liệu pháp hạ lipid máu khác, có liên quan đến những bất thường về sinh hóa chức năng gan. Tăng dai dẳng (>3 lần ULN xảy ra trong 2 lần trở lên) transaminase huyết thanh xảy ra ở 0,7% bệnh nhân dùng atorvastatin trong các thử nghiệm lâm sàng. Tỷ lệ mắc các bất thường này lần lượt là 0,2%, 0,2%, 0,6% và 2,3% đối với atorvastatin 10, 20, 40 và 80 mg.

Một bệnh nhân trong các thử nghiệm lâm sàng về atorvastatin bị vàng da. Sự gia tăng các xét nghiệm chức năng gan ở những bệnh nhân khác không liên quan đến vàng da hoặc các dấu hiệu hoặc triệu chứng lâm sàng khác. Sau khi giảm liều, gián đoạn hoặc ngừng thuốc, nồng độ transaminase trở lại hoặc gần bằng mức trước khi điều trị mà không để lại di chứng. 18 trong số 30 bệnh nhân bị tăng chỉ số xét nghiệm chức năng gan dai dẳng tiếp tục điều trị với liều atorvastatin thấp.

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

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

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

+ Trong quá trình điều trị bằng statin, bệnh nhân cần thông báo khi có các biểu hiện về cơ như đau cơ, cứng cơ, yếu cơ ... Khi có các biểu hiện này, bệnh nhân cần làm xét nghiệm CK để có các biện pháp can thiệp phù hợp.

Ezetimibe

Trong các nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát, tỷ lệ tăng liên tiếp (#3 lần ULN) về nồng độ transaminase ở gan là tương tự giữa ezetimibe (0,5%) và giả dược (0,3%).

Trong các nghiên cứu phối hợp lâm sàng có kiểm soát khi dùng đồng thời ezetimibe với atorvastatin, tỷ lệ tăng liên tiếp (≥ 3 lần ULN) ở nồng độ transaminase gan là 0,6% đối với bệnh nhân điều trị bằng ezetimibe kết hợp với atorvastatin. Sự gia tăng các transaminase này

nói chung là không có triệu chứng, không liên quan đến ứ mật và trở về mức ban đầu sau khi ngừng điều trị hoặc tiếp tục điều trị.

Viên nén Ezetimibe/Atorvastatin

Nên thực hiện các xét nghiệm men gan trước khi bắt đầu điều trị bằng viên nén ezetimibe/atorvastatin và lặp lại theo chỉ định lâm sàng. Hiếm có báo cáo sau lưu hành về suy gan gây tử vong và không gây tử vong ở bệnh nhân dùng statin, kể cả atorvastatin. Nếu tổn thương gan nghiêm trọng với các triệu chứng lâm sàng và/hoặc tăng bilirubin máu hoặc vàng da xảy ra trong quá trình điều trị bằng viên nén ezetimibe/atorvastatin, hãy ngừng điều trị ngay. Nếu không tìm thấy nguyên nhân thay thế, không dùng lại viên nén ezetimibe/atorvastatin.

Nên thận trọng khi sử dụng viên nén ezetimibe/atorvastatin ở những bệnh nhân uống nhiều rượu và/hoặc có tiền sử bệnh gan. Bệnh gan đang hoạt động hoặc tăng transaminase dai dẳng không giải thích được nên chống chỉ định sử dụng viên nén ezetimibe/atorvastatin (xem phần *Chống chỉ định*).

Chức năng nội tiết

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

Statin can thiệp vào quá trình tổng hợp cholesterol và về mặt lý thuyết có thể làm giảm sản xuất hormon steroid tuyến thượng thận và/hoặc tuyến sinh dục. Các nghiên cứu lâm sàng đã chỉ ra rằng atorvastatin không làm giảm nồng độ cortisol cơ bản trong huyết tương hoặc làm giảm dự trữ tuyến thượng thận và ezetimibe không làm giảm sản xuất hormon steroid vỏ thượng thận. Tác dụng của statin đối với khả năng sinh sản của nam giới chưa được nghiên cứu đầy đủ trên bệnh nhân. Tác dụng, nếu có, trên trục tuyến yên-tuyến sinh dục ở phụ nữ tiền mãn kinh vẫn chưa được khẳng định.

Cần thận trọng nếu dùng đồng thời viên nén ezetimibe/atorvastatin với các thuốc có thể làm giảm nồng độ hoặc hoạt tính của các hormon steroid nội sinh, chẳng hạn như ketoconazol, spironolacton và cimetidin.

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

Trong một nghiên cứu về Ngăn ngừa đột quỵ bằng cách giảm tích cực nồng độ cholesterol, trong đó atorvastatin 80 mg so với giả dược được sử dụng ở 4.731 đối tượng không mắc bệnh mạch vành đã bị đột quỵ hoặc TIA trong vòng 6 tháng trước đó, tỷ lệ mắc bệnh cao hơn. Đột quỵ xuất huyết đã được ghi nhận ở nhóm dùng atorvastatin 80 mg so với nhóm giả dược (55, 2,3% atorvastatin so với 33, 1,4% giả dược; HR: 1,68, KTC 95%: 1,09, 2,59; p=0,0168). Tỷ lệ đột quỵ xuất huyết gây tử vong là tương tự giữa các nhóm điều trị (lần lượt là 17 và 18 đối với nhóm atorvastatin và nhóm giả dược). Tỷ lệ đột quỵ xuất huyết không tử vong cao hơn đáng kể ở nhóm atorvastatin (38, 1,6%) so với nhóm giả dược (16, 0,7%). Một số đặc điểm ban đầu, bao gồm đột quỵ xuất huyết và đột quỵ ổ khuyết khi bắt đầu nghiên cứu, có liên quan đến tỷ lệ đột quỵ xuất huyết cao hơn ở nhóm dùng atorvastatin.

Độc tính thần kinh trung ương

Atorvastatin

Xuất huyết não đã được quan sát thấy ở một con chó cái được điều trị trong 3 tháng ở liều 120 mg/kg/ngày. Xuất huyết não và không bào thần kinh thị giác đã được quan sát thấy ở một con chó cái khác bị chết trong tình trạng hấp hối sau 11 tuần dùng liều tăng dần lên tới 280 mg/kg/ngày. Liều 120 mg/kg dẫn đến mức phơi nhiễm toàn thân xấp xỉ 16 lần diện tích dưới đường cong ở người (AUC, 0-24 giờ) dựa trên liều tối đa ở người là 80 mg/ngày. Một

còn cơ giết đã được quan sát thấy ở 2 con chó đực (một con được điều trị ở liều 10 mg/kg/ngày và một con ở liều 120 mg/kg/ngày) trong một nghiên cứu kéo dài 2 năm. Không quan sát thấy tổn thương thần kinh trung ương ở chuột nhắt sau khi điều trị kéo dài đến 2 năm với liều lượng lên đến 400 mg/kg/ngày hoặc ở chuột cống với liều lượng lên đến 100 mg/kg/ngày. Những liều này gấp 6 đến 11 lần (chuột nhắt) và 8 đến 16 lần (chuột cống) AUC ở người dựa trên liều khuyến cáo tối đa cho người là 80 mg/ngày. Tổn thương mạch máu thần kinh trung ương, đặc trưng bởi xuất huyết quanh mạch máu, phù nề và thâm nhiễm tế bào đơn nhân trong không gian quanh mạch máu, đã được quan sát thấy ở những con chó đực được điều trị bằng các thuốc khác của nhóm này. Một loại thuốc tương tự về mặt hóa học trong nhóm này gây thoái hóa thần kinh thị giác (thoái hóa Wallerian của các sợi tái tạo) ở những con chó bình thường về mặt lâm sàng theo kiểu phụ thuộc vào liều lượng, với liều lượng tạo ra nồng độ thuốc trong huyết tương cao hơn khoảng 30 lần so với nồng độ thuốc trung bình ở người dùng liều cao nhất được khuyến cáo.

* **Cảnh báo tá dược:** Thuốc có chứa tá dược lactose monohydrate, bệnh nhân bị mắc các rối loạn di truyền hiếm gặp về dung nạp galactose, chứng thiếu hụt lactose toàn phần hoặc rối loạn hấp thu glucose-galactose không nên sử dụng thuốc này.

7. SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Thuốc thuộc phân loại nhóm X theo FDA (Xem phần *Chống chỉ định*).

Viên nén ezetimibe/atorvastatin

Chống chỉ định ở phụ nữ đang hoặc có thể mang thai. Cholesterol huyết thanh và triglycerid tăng trong suốt thai kỳ. Thuốc hạ lipid máu không mang lại lợi ích gì trong thời kỳ mang thai, vì cholesterol và các dẫn xuất của cholesterol cần thiết cho sự phát triển bình thường của bào thai.

Xơ vữa động mạch là một quá trình mạn tính và việc ngừng sử dụng thuốc hạ lipid máu trong thời kỳ mang thai sẽ ít ảnh hưởng đến hiệu quả lâu dài của liệu pháp điều trị tăng cholesterol máu nguyên phát.

Không có nghiên cứu đầy đủ và được kiểm soát tốt về việc sử dụng viên nén ezetimibe/atorvastatin trong thời kỳ mang thai. Hiếm có báo cáo về dị tật bẩm sinh sau khi tiếp xúc với statin trong tử cung. Khi xem xét khoảng 100 trường hợp mang thai được theo dõi ở những phụ nữ tiếp xúc với các statin khác, tỷ lệ dị tật bẩm sinh, sảy thai tự nhiên và thai chết/thai chết lưu không vượt quá tỷ lệ dự kiến nói chung. Tuy nhiên, nghiên cứu này chỉ có thể loại trừ nguy cơ dị tật bẩm sinh tăng gấp ba đến bốn lần so với tỷ lệ mắc bệnh. Trong 89% các trường hợp này, việc điều trị bằng thuốc bắt đầu trước khi mang thai và dừng lại trong ba tháng đầu sau khi xác định có thai.

Statin có thể gây hại cho thai nhi khi dùng cho phụ nữ mang thai. Vì viên nén ezetimibe/atorvastatin có chứa atorvastatin, nên chỉ dùng viên nén ezetimibe/atorvastatin cho phụ nữ có khả năng mang thai khi những bệnh nhân này rất khó có khả năng thụ thai và đã được thông báo về các nguy cơ tiềm ẩn. Nếu người phụ nữ có thai trong khi dùng viên nén ezetimibe/atorvastatin, nên ngừng thuốc ngay lập tức và bệnh nhân được thông báo về những nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi và việc không có lợi ích lâm sàng khi tiếp tục sử dụng thuốc trong thời kỳ mang thai.

Ezetimibe

Trong các nghiên cứu phát triển phôi thai-thai nhi bằng đường uống về ezetimibe được tiến hành ở chuột và thỏ trong quá trình hình thành các cơ quan, không có bằng chứng về tác dụng gây chết phôi ở các liều thử nghiệm (250, 500, 1000 mg/kg/ngày). Ở chuột cống, tỷ lệ phát hiện phổ biến về xương của thai nhi tăng lên (thêm một cặp xương sườn ở ngực, trung tâm đốt sống cổ không cốt hóa, xương sườn ngắn lại) đã được quan sát thấy ở mức 1000 mg/kg/ngày (~10 lần mức phơi nhiễm ở người ở mức 10 mg mỗi ngày dựa trên diện tích dưới đường cong AUC cho toàn bộ). ezetimib). Ở thỏ được điều trị bằng ezetimib, tỷ lệ xương sườn ngoài lồng ngực tăng lên đã được quan sát thấy ở liều 1000 mg/kg/ngày (gấp 150 lần mức phơi nhiễm ở người ở liều 10 mg mỗi ngày dựa trên AUC cho toàn bộ ezetimib). Ezetimibe đi qua nhau thai khi cho chuột và thỏ mang thai uống nhiều liều.

Các nghiên cứu sử dụng nhiều liều ezetimibe kết hợp với statin ở chuột và thỏ trong quá trình hình thành cơ quan dẫn đến phơi nhiễm ezetimibe và statin cao hơn.

Kết quả sinh sản xảy ra ở liều thấp hơn trong liệu pháp phối hợp so với đơn trị liệu.

Atorvastatin

Atorvastatin đi qua nhau thai chuột và đạt nồng độ trong gan của bào thai tương đương với nồng độ trong huyết tương của mẹ. Atorvastatin không gây quái thai ở chuột với liều lên đến 300 mg/kg/ngày hoặc ở thỏ với liều lên đến 100 mg/kg/ngày. Những liều lượng này dẫn đến bội số của khoảng 30 lần (chuột cống) hoặc 20 lần (thỏ) mức phơi nhiễm của con người dựa trên diện tích bề mặt da (mg/m²).

Trong một nghiên cứu trên chuột được cho dùng liều 20, 100 hoặc 225 mg/kg/ngày, từ ngày mang thai thứ 7 đến ngày cho con bú thứ 21 (cai sữa), tỷ lệ sống sót của chuột con khi sinh, sơ sinh, cai sữa và trưởng thành bị giảm khi mẹ dùng liều 225 mg/kg/ngày. Trọng lượng cơ thể giảm vào ngày 4 và 21 ở chuột con có mẹ dùng liều 100 mg/kg/ngày; trọng lượng cơ thể của chuột con đã giảm khi sinh và vào các ngày 4, 21 và 91 khi mẹ dùng 225 mg/kg/ngày. Sự phát triển của chuột con bị chậm lại (hiệu suất quay ở mức 100 mg/kg/ngày và giật mình do âm thanh ở mức 225 mg/kg/ngày; đứt vành tai và mở mắt ở mức 225 mg/kg/ngày). Những liều này tương ứng với 6 lần (100 mg/kg) và 22 lần (225 mg/kg) AUC của con người ở mức 80 mg/ngày. Các báo cáo hiếm gặp về dị tật bẩm sinh đã được ghi nhận sau khi tiếp xúc với các chất ức chế enzym reductase (statin) trong tử cung.

Phụ nữ cho con bú

Trong các nghiên cứu trên chuột cống, mức độ tiếp xúc với ezetimibe toàn phần ở chuột con đang bú bằng một nửa so với mức tiếp xúc được quan sát thấy trong huyết tương của chuột mẹ. Không biết liệu ezetimibe có được bài tiết vào sữa mẹ hay không.

Người ta không biết liệu atorvastatin có bài tiết qua sữa mẹ hay không, nhưng một lượng nhỏ thuốc khác trong nhóm này có bài tiết vào sữa mẹ. Chuột con bú mẹ có nồng độ atorvastatin trong huyết tương và gan lần lượt là 50% và 40% so với trong sữa mẹ của chúng. Do khả năng xảy ra phản ứng bất lợi ở trẻ bú mẹ, phụ nữ dùng viên nén ezetimibe /atorvastatin không nên cho con bú (xem phần *Chống chỉ định*).

8. ẢNH HƯỞNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Thuốc không ảnh hưởng đáng kể đến khả năng lái xe và vận hành 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.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC:

Tương tác của thuốc

Nguy cơ mắc bệnh cơ trong khi điều trị bằng statin tăng lên khi sử dụng đồng thời các dẫn xuất acid fibric, liều điều chỉnh lipid của niacin, cyclosporin hoặc chất ức chế CYP3A4 mạnh (ví dụ: clarithromycin, chất ức chế protease của virus HIV và itraconazol) (xem phần *Cảnh báo và Thận trọng khi dùng thuốc và Thông tin về dược lý, lâm sàng*).

Chất ức chế mạnh cytocrom P450 3A4:

Atorvastatin được chuyển hóa bởi cytochrom P450 3A4. Dùng đồng thời atorvastatin với các chất ức chế mạnh CYP3A4 có thể dẫn đến tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương. Mức độ tương tác và mức độ ảnh hưởng phụ thuộc vào sự thay đổi tác dụng trên CYP3A4. Nguy cơ mắc bệnh cơ khi sử dụng đồng thời với:

Clarithromycin: AUC của atorvastatin tăng đáng kể khi dùng đồng thời atorvastatin 80 mg với clarithromycin (500 mg x 2 lần/ngày) so với dùng atorvastatin đơn độc. Do đó, ở những bệnh nhân đang dùng clarithromycin, nên thận trọng khi dùng liều atorvastatin/ezetimib vượt quá 20/10 mg.

Các chất ức chế protease:

AUC của atorvastatin tăng đáng kể khi phối hợp atorvastatin với các chất ức chế protease HIV hoặc chất ức chế protease viêm gan C so với chỉ dùng atorvastatin.

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

Khuyến cáo về tương tác thuốc giữa atorvastatin với các chất ức chế protease của HIV và HCV:

Statin	Các chất ức chế protease có tương tác	Khuyến cáo kê đơn
Atorvastatin	• Tipranavir + Ritonavir • Telaprevir	Tránh sử dụng atorvastatin
	• Lopinavir + Ritonavir	Sử dụng thận trọng và nếu cần thiết nên dùng liều atorvastatin thấp nhất
	• Darunavir + Ritonavir • Fosamprenavir • Fosamprenavir + Ritonavir • Saquinavir + Ritonavir	Không quá 20 mg atorvastatin/ngày
	• Nelfinavir	Không quá 40 mg atorvastatin/ngày

Itraconazol: AUC của atorvastatin tăng đáng kể khi dùng đồng thời atorvastatin 40 mg và itraconazol 200 mg. Do đó, ở những bệnh nhân đang dùng itraconazol, không sử dụng liều atorvastatin/ezetimib vượt quá 20/10 mg.

Cyclosporin:

Atorvastatin và các chất chuyển hóa atorvastatin là chất nền của chất vận chuyển OATP1B1. Các chất ức chế OATP1B1 (như Cyclosporin) có thể làm tăng sinh khả dụng của atorvastatin. AUC của atorvastatin tăng đáng kể khi dùng đồng thời atorvastatin 10 mg và cyclosporin 5,2 mg/kg/ngày so với chỉ dùng atorvastatin.

Ngoài ra, ezetimibe và cyclosporin được sử dụng đồng thời có thể làm tăng phơi nhiễm với cả ezetimibe và cyclosporin. Mức độ tăng phơi nhiễm ezetimibe có thể cao hơn ở bệnh nhân suy thận nặng.

Nên tránh dùng thuốc với cyclosporin.

Nước ép bưởi:

Nước ép bưởi có chứa một hoặc nhiều thành phần ức chế CYP3A4 có thể làm tăng nồng độ của atorvastatin trong huyết tương, đặc biệt khi uống quá nhiều nước ép bưởi (> 1,2L mỗi ngày).

Gemfibrozil:

Do tăng nguy cơ bệnh cơ/tiêu cơ vân khi phối hợp các chất ức chế HMG-CoA reductase với gemfibrozil, nên tránh dùng đồng thời thuốc với gemfibrozil.

Fibrat (fenofibrat và acid fenofibric):

Nguy cơ mắc bệnh cơ khi điều trị với chất ức chế HMG-CoA reductase tăng lên khi dùng đồng thời với fibrat, nên thận trọng khi dùng sử dụng đồng thời với fibrat.

Fibrat có thể làm tăng bài tiết cholesterol vào mật, dẫn đến sỏi mật. Nếu nghi ngờ sỏi mật ở bệnh nhân sử dụng thuốc với một fibrat, các nghiên cứu về túi mật được chỉ định và nên xem xét liệu pháp hạ lipid thay thế.

Niacin:

Sử dụng đồng thời với niacin liều cao (> 1g/ngày) có thể tăng nguy cơ ảnh hưởng trên cơ xương, nên xem xét giảm liều atorvastatin.

Digoxin:

Dùng đồng thời digoxin với atorvastatin có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của digoxin lên khoảng 20%. Bệnh nhân nên được theo dõi thích hợp.

Thuốc tránh thai đường uống:

Sử dụng đồng thời atorvastatin và thuốc tránh thai uống làm tăng giá trị AUC của norethindrone và ethinyl estradiol. Sự gia tăng này nên được xem xét khi lựa chọn thuốc tránh thai cho phụ nữ đang sử dụng thuốc có chứa atorvastatin.

Elbasvir và Grazoprevir:

Dùng đồng thời elbasvir và grazoprevir có thể dẫn đến tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương và tăng nguy cơ bệnh cơ. Liều viên atorvastatin/ezetimibe trong trường hợp này không được vượt quá 10/20 mg.

Rifampin và các chất cảm ứng Cytochrome P450 3A4:

Dùng đồng thời atorvastatin với chất cảm ứng cytochrom P450 3A4 (như efavirenz, rifampin) có thể làm giảm nồng độ atorvastatin trong huyết tương. Do cơ chế tương tác kép của rifampin, khuyến cáo dùng thuốc cùng lúc với rifampin, vì nếu dùng atorvastatin sau khi dùng rifampin có thể làm giảm đáng kể nồng độ atorvastatin trong huyết tương.

Colchicin:

Đã có báo cáo về bệnh cơ, bao gồm tiêu cơ vân, khi dùng chung atorvastatin với colchicin.

Cholestyramin:

Dùng đồng thời với cholestyramin làm giảm AUC trung bình của ezetimibe toàn phần (ezetimibe + ezetimibe glucuronid) khoảng 55%. Mức độ giảm thêm LDL-C do bổ sung thuốc vào liệu pháp cholestyramin có thể kém hơn do xảy ra tương tác này.

Thuốc chống đông máu coumarin:

Nếu bổ sung thuốc vào trị liệu warfarin, một chất chống đông máu coumarin, cần theo dõi chỉ số bình thường hóa quốc tế (INR) thích hợp.

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với thuốc khác.

Tương kỵ của thuốc

Không áp dụng.

2005
CÔNG
CỐ P
LỢC
IÁN
ANG

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Các phản ứng bất lợi nghiêm trọng sau đây được thảo luận chi tiết hơn trong các phần khác của tờ hướng dẫn sử dụng này:

Tiêu cơ vân và bệnh lý cơ (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*)

Bất thường men gan (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*)

10.1. Kinh nghiệm thử nghiệm lâm sàng

Do các nghiên cứu lâm sàng được tiến hành trong các điều kiện rất khác nhau nên tỷ lệ phản ứng bất lợi quan sát được trong các nghiên cứu lâm sàng của một loại thuốc không thể so sánh trực tiếp với tỷ lệ trong các nghiên cứu lâm sàng của một loại thuốc khác và có thể không phản ánh tỷ lệ quan sát được trong các nghiên cứu lâm sàng.

Trong một thử nghiệm lâm sàng có đối chứng giả được với viên nén ezetimibe/atorvastatin, 628 bệnh nhân (độ tuổi từ 18 đến 86, 59% phụ nữ, 85% người da trắng, 6% người da đen, 5% người gốc Tây Ban Nha, 3% người châu Á) với thời gian điều trị trung bình là 12 tuần , 6% bệnh nhân dùng viên nén ezetimibe/atorvastatin và 5% bệnh nhân dùng giả được đã ngừng dùng do phản ứng bất lợi.

Các phản ứng bất lợi phổ biến nhất ở nhóm được điều trị bằng viên nén ezetimibe/atorvastatin dẫn đến ngừng điều trị và xảy ra với tốc độ cao hơn so với giả được là:

Đau cơ (0,8%); Đau bụng (0,8%); Tăng men gan (0,8%)

Các phản ứng bất lợi được báo cáo phổ biến nhất (tỷ lệ ≥ 2% và cao hơn so với giả được) trong thử nghiệm này là: tăng ALT (5%), tăng AST (4%) và đau cơ xương (4%).

Viên nén ezetimibe/atorvastatin đã được đánh giá về độ an toàn trên 2403 bệnh nhân trong 7 thử nghiệm lâm sàng (một thử nghiệm có đối chứng với giả được và 6 thử nghiệm có đối chứng với hoạt chất).

Bảng dưới đây tóm tắt tần suất các phản ứng bất lợi trên lâm sàng được báo cáo ở ≥ 2% bệnh nhân được điều trị bằng viên nén ezetimibe/atorvastatin(n=255) và với tần suất cao hơn giả được, bất kể đánh giá nguyên nhân, từ thử nghiệm đối chứng giả được.

**Các phản ứng bất lợi trên lâm sàng và xét nghiệm chọn lọc xảy ra ở ≥ 2% bệnh nhân được điều trị bằng viên nén ezetimibe/atorvastatin và với tỷ lệ mắc bệnh cao hơn giả được, bất kể nguyên nhân.*

Hệ thống cơ thể/Các cơ quan Phản ứng bất lợi	Giả được (%) n=60	Ezetimibe 10 mg (%) n=65	atorvastatin [†] (%) n=248	Viên nén Ezetimibe/Atorvastatin [†] (%) n = 255
Rối loạn hệ thần kinh Chóng mặt	0	6	<1	2
Hô hấp, lồng ngực và rối loạn trung thất Ho	0	3	<1	2
Rối loạn tiêu hóa Đau bụng Buồn nôn	2 0	2 2	4 5	3 3
Rối loạn cơ xương và mô liên kết Đau khớp Yếu cơ Đau cơ xương khớp	0 0 3	5 2 8	6 0 5	3 2 4
Rối loạn chuyển hóa và dinh				

<i>dưỡng</i> Tăng kali máu	0	0	<1	2
<i>Nhiễm trùng và nhiễm độc</i> Viêm phế quản	0	2	2	2
Viêm xoang	0	3	2	2
<i>Rối loạn mạch máu</i> Bốc hỏa	0	0	<1	2
Chức năng gan ALT tăng	0	0	2	5
AST tăng	0	0	<1	4

**Nghiên cứu phối hợp có kiểm soát giả dược trong đó các thành phần hoạt tính tương đương với viên nén ezetimibe/ atorvastatin.*

† Tất cả các liều.

Sau khi hoàn thành nghiên cứu kéo dài 12 tuần, những bệnh nhân đủ điều kiện được chỉ định điều trị đồng thời ezetimibe và atorvastatin tương đương với viên nén ezetimibe/atorvastatin (10/10 đến 10/80) hoặc atorvastatin (10 đến 80 mg/ngày) trong 48 tuần nữa. Sử dụng đồng thời ezetimibe và atorvastatin trong thời gian dài có dữ liệu an toàn tổng thể tương tự như dùng đơn liều atorvastatin.

Ezetimibe

Trong 10 thử nghiệm lâm sàng mù đôi, kiểm soát giả dược, 2396 bệnh nhân mắc bệnh nguyên phát tăng lipid máu (độ tuổi từ 9 đến 86, 50% phụ nữ, 90% người da trắng, 5% người da đen, 3% người gốc Tây Ban Nha, 2% người châu Á) và tăng LDL-C được điều trị bằng ezetimibe 10 mg/ngày trong thời gian điều trị trung bình là 12 tuần (từ 0 đến 39 tuần).

Các phản ứng bất lợi được báo cáo ở ≥ 2% bệnh nhân được điều trị bằng ezetimibe và ở thời điểm tỷ lệ mắc bệnh cao hơn giả dược bất kể đánh giá quan hệ nhân quả được thể hiện trong bảng dưới đây.

Các phản ứng bất lợi trên lâm sàng xảy ra ở ≥ 2% bệnh nhân được điều trị bằng Ezetimibe và tỷ lệ mắc bệnh lớn hơn giả dược, bất kể nguyên nhân.

Hệ thống cơ thể/Các cơ quan Phản ứng bất lợi	Ezetimibe 10 mg (%) n=2396	Placebo (%) n=1159
<i>Rối loạn tiêu hóa</i> Tiêu chảy	4.1	3.7
<i>Các rối loạn toàn thân và tại chỗ</i> Mệt mỏi	2.4	1.5
<i>Nhiễm trùng và nhiễm độc</i> Cúm	2.0	1.5
Viêm xoang	2.8	2.2
Nhiễm trùng đường hô hấp trên	4.3	2.5
<i>Rối loạn cơ xương và mô liên kết</i> Đau khớp	3.0	2.2
Đau ở chi	2.7	2.5

Trong cơ sở dữ liệu thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với giả dược của atorvastatin trên 16.066 bệnh nhân (8755 dùng atorvastatin so với 7311 người dùng giả dược; độ tuổi từ 10 đến 93 tuổi, 39% phụ nữ, 91% người da trắng, 3% người da đen, 2% người châu Á, 4% khác) với thời gian điều trị trung bình là 53 tuần, 9,7% bệnh nhân dùng atorvastatin và 9,5% bệnh nhân dùng giả dược đã ngừng sử dụng do phản ứng bất lợi.

Các phản ứng bất lợi được báo cáo phổ biến nhất (tỷ lệ $\geq 2\%$ và lớn hơn giả dược) bất kể quan hệ nhân quả, ở những bệnh nhân được điều trị bằng atorvastatin so với giả dược trong các thử nghiệm có đối chứng (n=8755) là: viêm mũi họng (8,3%), đau khớp (6,9%), tiêu chảy (6,8%), đau tứ chi (6,0%) và nhiễm trùng đường tiết niệu (5,7%).

Bảng dưới đây tóm tắt tần suất của các phản ứng bất lợi trên lâm sàng, bất kể nguyên nhân, được báo cáo ở $\geq 2\%$ và với tỷ lệ cao hơn so với giả dược ở những bệnh nhân được điều trị bằng atorvastatin (n=8755), từ 17 thử nghiệm có đối chứng giả dược.

Các phản ứng bất lợi lâm sàng xảy ra ở >2% bệnh nhân được điều trị bằng bất kỳ liều Atorvastatin và với tỷ lệ mắc bệnh lớn hơn giả dược bất kể nguyên nhân.

Phản ứng có hại*	Liều bất kỳ n=8755	Atorvastatin 10 mg n=3908	Atorvastatin 20 mg n=188	Atorvastatin 40 mg n=604	Atorvastatin 80 mg n=4055	Placebo n=7311
Viêm mũi họng	8.3	12.9	5.3	7.0	4.2	8.2
Đau khớp	6.9	8.9	11.7	10.6	4.3	6.5
Tiêu chảy	6.8	7.3	6.4	14.1	5.2	6.3
Đau tứ chi	6.0	8.5	3.7	9.3	3.1	5.9
Viêm đường tiết niệu	5.7	6.9	6.4	8.0	4.1	5.6
Rối loạn tiêu hóa	4.7	5.9	3.2	6.0	3.3	4.3
Buồn nôn	4.0	3.7	3.7	7.1	3.8	3.5
Bệnh lý cơ xương khớp	3.8	5.2	3.2	5.1	2.3	3.6
Co thắt cơ	3.6	4.6	4.8	5.1	2.4	3.0
Đau cơ	3.5	3.6	5.9	8.4	2.7	3.1
Mất ngủ	3.0	2.8	1.1	5.3	2.8	2.9
Viêm họng	2.3	3.9	1.6	2.8	0.7	2.1

*Phản ứng bất lợi >2% ở bất kỳ liều lượng nào lớn hơn giả dược

10.2. Báo cáo sau khi lưu hành

Do các phản ứng dưới đây được báo cáo tự nguyện từ một nhóm bệnh nhân có quy mô không chắc chắn nên nhìn chung không thể ước tính tần suất của chúng một cách đáng tin cậy hoặc thiết lập mối quan hệ nhân quả với việc tiếp xúc với thuốc.

Các báo cáo được mô tả bên dưới đã được xác định trong quá trình sử dụng ezetimibe và/hoặc atorvastatin sau khi lưu hành.

Rối loạn máu và hệ bạch huyết: giảm tiểu cầu

Rối loạn hệ thần kinh: nhức đầu; chóng mặt; dị cảm; Bệnh lý thần kinh ngoại biên

Hiếm có báo cáo sau lưu hành về suy giảm nhận thức (ví dụ: mất trí nhớ, hay quên, chứng hay quên, suy giảm trí nhớ, lú lẫn) liên quan đến việc sử dụng statin. Những vấn đề về nhận thức này đã được báo cáo đối với tất cả các statin. Các báo cáo nói chung là không nghiêm trọng và có thể hồi phục khi ngừng sử dụng statin, với thời gian khởi phát triệu chứng khác nhau (1 ngày đến nhiều năm) và hết triệu chứng (trung bình 3 tuần).

Rối loạn tiêu hóa: viêm tụy

Rối loạn da và mô dưới da: phù mạch; phát ban bóng nước (bao gồm hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử biểu bì nhiễm độc); phát ban; mày đay

Rối loạn cơ xương và mô liên kết: viêm cơ; bệnh lý cơ/tiêu cơ vân (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Đã có những báo cáo hiếm hoi về bệnh cơ hoại tử qua trung gian miễn dịch liên quan đến việc sử dụng statin (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Chấn thương, ngộ độc và biến chứng: đứt gân

Rối loạn hệ thống miễn dịch: sốc phản vệ; phản ứng quá mẫn

Rối loạn gan mật: viêm gan; sỏi mật; viêm túi mật; suy gan gây tử vong và không tử vong

Rối loạn tâm thần: trầm cảm

Hô hấp: bệnh phổi mô kẽ

Bất thường xét nghiệm: tăng creatine phosphokinase

Rối loạn toàn thân và tại chỗ: mệt mỏi

*** Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc được sự hướng dẫn của nhân viên y tế khi gặp phải bất kỳ tác dụng phụ nào khi sử dụng thuốc**

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Không có khuyến nghị điều trị đặc hiệu nào đối với trường hợp quá liều KAVOSNOR. Trong trường hợp quá liều, bệnh nhân nên được điều trị triệu chứng và áp dụng các biện pháp hỗ trợ khi cần thiết.

Ezetimibe

Trong các nghiên cứu lâm sàng, sử dụng ezetimibe 50 mg/ngày cho 15 đối tượng khỏe mạnh trong tối đa 14 ngày, 40 mg/ngày cho 18 bệnh nhân tăng lipid máu nguyên phát trong tối đa 56 ngày và 40 mg/ngày cho 27 bệnh nhân mắc bệnh sitosterol máu đồng hợp tử trong 26 tuần, nói chung là dung nạp tốt. Một bệnh nhân nữ mắc bệnh sitosterol máu đồng hợp tử đã vô tình dùng quá liều ezetimibe 120 mg/ngày trong 28 ngày mà không có tác dụng phụ về lâm sàng hoặc xét nghiệm nào được báo cáo.

Atorvastatin

Do thuốc liên kết nhiều với protein huyết tương, chạy thận nhân tạo không làm tăng đáng kể độ thanh thải atorvastatin.

12. THÔNG TIN VỀ DƯỢC LÝ, LÂM SÀNG:

a. Đặc tính dược lực học:

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

Cholesterol trong huyết tương có nguồn gốc từ sự hấp thu ở ruột và tổng hợp nội sinh. Thuốc có chứa ezetimibe và atorvastatin, hai hợp chất làm giảm lipid máu với cơ chế tác dụng bổ sung.

Ezetimibe:

Ezetimibe ức chế sự hấp thu cholesterol ở ruột non. Mục tiêu phân tử của ezetimibe là chất vận chuyển sterol, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), tham gia vào quá trình hấp thu cholesterol và phytosterol ở ruột. Trong một nghiên cứu lâm sàng kéo dài 2 tuần trên 18 bệnh nhân tăng cholesterol máu, ezetimibe ức chế sự hấp thu cholesterol ở ruột 54%, so với

giả được. Ezetimibe không có tác dụng có ý nghĩa lâm sàng đối với nồng độ trong huyết tương của vitamin tan trong dầu như A, D và E và không làm giảm sản xuất hormone steroid vỏ thượng thận.

Ezetimibe không ức chế tổng hợp cholesterol ở gan hoặc làm tăng bài tiết acid mật. Ezetimibe khu trú ở bờ bàn chải thành ruột non và ức chế sự hấp thụ cholesterol, dẫn đến giảm vận chuyển cholesterol trong ruột đến gan. Điều này làm giảm lượng dự trữ cholesterol ở gan và tăng khả năng thanh thải cholesterol ra khỏi máu; cơ chế riêng biệt này bổ sung cho cơ chế của statin.

Atorvastatin:

Trên các mô hình động vật, atorvastatin làm giảm nồng độ cholesterol và lipoprotein trong huyết tương bằng cách ức chế HMG-CoA reductase và tổng hợp cholesterol trong gan và bằng cách tăng số lượng các thụ thể LDL của gan trên bề mặt tế bào để tăng cường hấp thu và dị hóa LDL; atorvastatin cũng làm giảm sản xuất LDL và số lượng các tiểu phân LDL.

Các nghiên cứu lâm sàng đã chứng minh rằng nồng độ C toàn phần, LDL-C và Apo B tăng cao, thành phần protein chính của LDL, thúc đẩy chứng xơ vữa động mạch ở người. Ngoài ra, mức HDL-C giảm có liên quan đến sự phát triển của chứng xơ vữa động mạch. Các nghiên cứu dịch tễ học đã xác định rằng tỷ lệ mắc bệnh và tử vong do tim mạch thay đổi trực tiếp theo mức C toàn phần và LDL-C, và tỷ lệ nghịch với mức HDL-C. Giống như LDL, các lipoprotein giàu triglycerid giàu cholesterol, bao gồm lipoprotein tỷ trọng rất thấp (VLDL), lipoprotein tỷ trọng trung bình (IDL) và các phần còn lại, cũng có thể thúc đẩy xơ vữa động mạch. Tác dụng độc lập của việc tăng HDL-C hoặc giảm TG đối với nguy cơ mắc bệnh và tử vong do bệnh mạch vành và tim mạch chưa được xác định.

Atorvastatin cũng như một số chất chuyển hóa của nó có hoạt tính dược lý ở người. Gan là nơi tác động chính và là nơi chủ yếu tổng hợp cholesterol và thanh thải LDL. Liều lượng thuốc, thay vì nồng độ thuốc toàn thân, tương quan tốt hơn với việc giảm LDL-C. Cá nhân hóa liều lượng thuốc nên dựa trên đáp ứng điều trị (xem phần *Cách dùng, liều dùng*).

b. Đặc tính dược động học:

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

Hấp thu:

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). Dùng đồng thời với thức ăn không ảnh hưởng đến sinh khả dụng đường uống của ezetimibe.

Atorvastatin: Nồng độ tối đa trong huyết tương (C_{max}) xảy ra trong vòng 1-2 giờ. Mức độ hấp thu tăng tương ứng với liều atorvastatin. Sinh khả dụng tuyệt đối của atorvastatin khoảng 14% 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 lần đầu qua gan. Nồng độ atorvastatin trong huyết tương thấp hơn (khoảng 30% đối với C_{max} và AUC) sau khi dùng thuốc buổi tối so với buổi sáng. Tuy nhiên, mức giảm LDL-C là như nhau bất kể thời gian dùng thuốc trong ngày.

Ảnh hưởng của thức ăn khi dùng thuốc qua đường uống

Khi dùng viên nén ezetimibe/atorvastatin 10/80 cùng với bữa ăn nhiều chất béo, nồng độ C_{max} của atorvastatin giảm 7% và không quan sát thấy tác động nào đối với AUC của

atorvastatin. Bữa ăn nhiều chất béo không ảnh hưởng đến dược động học của ezetimibe không liên hợp.

Phân bố:

Ezetimibe: Hơn 90% Ezetimibe và ezetimibe-glucuronide gắn kết với protein huyết tương người.

Atorvastatin: Thể tích phân bố trung bình của atorvastatin khoảng 381 lít. Hơn 98% Atorvastatin liên kết với protein huyết tương. Tỷ lệ hồng cầu/huyết tương khoảng 0,25 cho thấy thuốc ít thấm vào hồng cầu.

Chuyển hóa và thải trừ:

Ezetimibe:

Ezetimibe được chuyển hóa lần đầu chủ yếu ở ruột non và gan qua sự liên hợp glucuronid, sau đó được bài tiết qua mật và qua thận. Sự chuyển hóa oxy hóa tối thiểu đã được quan sát thấy trong tất cả các loài được đánh giá.

Ở người, ezetimibe được chuyển hóa nhanh hơn ezetimibe-glucuronide. Ezetimibe và ezetimibe-glucuronide là hai dạng 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 chậm khỏi huyết tương qua chu trình gan – ruột. Thời gian bán thải của ezetimibe và ezetimibe-glucuronide khoảng 22 giờ.

Sau khi dùng ^{14}C -ezetimibe (20mg) đường uống cho người, ezetimibe toàn phần (ezetimibe + ezetimibe-glucuronide) chiếm khoảng 93% tổng liều có đánh dấu phóng xạ trong huyết tương. Sau 48 giờ, không có mức liều có đánh dấu phóng xạ nào được phát hiện 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 10 ngày thu thập. Ezetimibe là thành phần chính trong phân và chiếm 69% liều dùng, trong khi ezetimibeglucuronid là thành phần chính trong nước tiểu và chiếm 9% liều dùng.

Atorvastatin:

Atorvastatin được chuyển hóa 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. Sự ức chế in vitro 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 là do các chất chuyển hóa có hoạt tính. Các nghiên cứu in vitro cho thấy tầm quan trọng của cytochrom P450 3A4 trong quá trình chuyển hóa atorvastatin, do sự tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương ở người sau khi dùng chung với erythromycin, một chất ức chế của isozyme này.

Atorvastatin và các chất chuyển hóa của nó được thải trừ chủ yếu qua mật sau khi chuyển hóa qua gan và/hoặc ngoài gan. Tuy nhiên, thuốc không đi qua chu trình gan – ruột. Thời gian bán thải của atorvastatin trung bình trong huyết tương ở người khoảng 14 giờ. Thời gian bán thải 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. Dưới 2% liều atorvastatin uống vào được tìm thấy trong nước tiểu.

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Người cao tuổi

Ezetimibe: Nồng độ trong huyết tương của ezetimibe toàn phần ở người cao tuổi khỏe mạnh (≥ 65 tuổi) cao hơn khoảng 2 lần so với người trẻ.

Atorvastatin: Nồng độ của atorvastatin trong huyết tương ở người cao tuổi khỏe mạnh (≥ 65 tuổi) cao hơn ở người trẻ (khoảng 40% với Cmax và 30% với AUC).

Trẻ em

Ezetimibe: Dược động học của ezetimibe toàn phần ở thanh thiếu niên tương tự với người lớn. Không có dữ liệu về dược động học ở trẻ em dưới 10 tuổi.

Atorvastatin: Không có dữ liệu dược động học ở trẻ em.

Giới tính

Ezetimibe: Nồng độ của ezetimibe toàn phần trong huyết tương ở phụ nữ là hơi cao hơn ($< 20\%$) so với nam giới.

Atorvastatin: Nồng độ của atorvastatin ở phụ nữ khác với nam giới (cao hơn khoảng 20% với Cmax và thấp hơn khoảng 10% với AUC). Không có sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng về giảm LDL-C với atorvastatin ở nam và nữ.

Chủng tộc

Dựa trên phân tích tổng hợp các nghiên cứu dược động học đa liều, không có sự khác biệt về dược động học giữa đối tượng da đen và da trắng. Các nghiên cứu ở đối tượng châu Á chỉ ra rằng dược động học của ezetimibe tương tự như dược động học ở đối tượng da trắng.

Suy gan

Ezetimibe: Sau một liều đơn ezetimibe 10 mg, AUC trung bình của ezetimibe toàn phần tăng khoảng 1,7 lần ở bệnh nhân suy gan nhẹ (điểm Child-Pugh 5 - 6) so với các đối tượng khỏe mạnh. Trong một nghiên cứu đa liều kéo dài 14 ngày (10 mg/ngày) ở bệnh nhân suy gan trung bình (điểm 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.

Atorvastatin: Ở những bệnh nhân bị bệnh gan mãn tính do rượu, nồng độ atorvastatin trong huyết tương tăng lên rõ rệt. Cmax và AUC đều cao hơn 4 lần ở những bệnh nhân mắc bệnh Child-Pugh A. Cmax và AUC lần lượt tăng khoảng 16 lần và 11 lần ở những bệnh nhân mắc bệnh Child-Pugh B.

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 $\leq 30 \text{ ml/phút/1,73 m}^2$), AUC trung bình của ezetimibe toàn phần tăng khoảng 1,5 lần so với các đối tượng khỏe mạnh ($n = 9$).

Atorvastatin: Bệnh thận không ảnh hưởng đến nồng độ trong huyết tương hoặc giảm LDL-C của atorvastatin.

Thẩm phân máu

Atorvastatin: Chưa có các nghiên cứu ở bệnh nhân bị bệnh thận giai đoạn cuối. Thẩm phân máu không làm tăng đáng kể độ thanh thải của atorvastatin vì thuốc liên kết nhiều với protein huyết tương.

13. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 3 vỉ x 10 viên, Hộp 10 vỉ x 10 viên.

14. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Dưới 30°C , nơi khô ráo, tránh ánh sáng.

15. HẠN DÙNG CỦA THUỐC: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

16. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC: TCCS.

17. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM KHÁNH HÒA

Địa chỉ: Đường 2/4, khóm Đông Bắc, phường Vĩnh Hòa, thành phố Nha Trang, tỉnh Khánh Hòa

Nha Trang, ngày 20 tháng 03 năm 2023

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM KHÁNH HÒA



TỔNG GIÁM ĐỐC

ĐS. Lê Nhuận