

MẪU TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC (MẶT TRƯỚC)

1. TÊN THUỐC:

Rx

Atostine 80/10

2. CÁC DẤU HIỆU LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO KHI DÙNG THUỐC:

**ĐỂ XA TẮM TAY CỦA TRẺ EM
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG
THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN THUỐC**

3. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:

Mỗi viên Atostine 80/10 chứa:

Thành phần hoạt chất:

Atorvastatin (Dưới dạng atorvastatin calci)80 mg

Ezetimibe 10 mg

Thành phần tá dược: Lactose monohydrat, Cellulose vi tinh thể, Calci carbonat, Hydroxypropyl cellulose, Natri croscarmellose, Povidon, Natri lauryl sulfat, Polysorbat 80, Magnesi stearat, Hydroxypropyl methyl cellulose, Polyethyl glycol, Titan dioxide, Talc.

4. DẠNG BẢO CHẾ:

Viên nén bao phim, hình caplet, màu trắng, cạnh và thành viên lạnh lặn.

5. CHỈ ĐỊNH:

Phòng ngừa các biến cố tim mạch

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

Tăng cholesterol máu

Atostine được chỉ định như một liệu pháp bổ sung cho chế độ ăn kiêng ở những bệnh nhân người lớn mắc chứng tăng cholesterol máu nguyên phát hoặc rối loạn lipid máu hỗn hợp khi sử dụng sản phẩm kết hợp là phù hợp.

+ Bệnh nhân không được kiểm soát đầy đủ với statin đơn độc,

+ Bệnh nhân đã dùng Statin và Ezetimibe.

Tăng cholesterol máu gia đình đồng hợp tử (FH/FH)

Atostine được chỉ định như một phác đồ phối hợp cho chế độ ăn kiêng sử dụng ở người lớn bị FH. Bệnh nhân cũng có thể được điều trị phối hợp (như ly trích LDL máu).

6. CÁCH DÙNG VÀ LIỀU DÙNG:

Cách dùng: Được chỉ định liều 1 lần trong ngày, có thể dùng bất kỳ thời điểm nào trong ngày, có hoặc không có thức ăn. Nên nuốt toàn bộ viên, không được nghiền nát hòa tan hoặc nhai.

Liều dùng:

Tăng cholesterol máu và / hoặc bệnh mạch vành (có tiền sử hội chứng mạch vành cấp tính)

Trong suốt thời gian điều trị với Atostine, bệnh nhân phải tuân theo chế độ ăn lipid phù hợp.

Liều dùng của Atostine là 10/10 mg / ngày đến mức 80/10 mg / ngày. Liều thông thường là 10/10 mg một lần / ngày. Mức độ cholesterol lipoprotein mật độ thấp (LDL-C) của bệnh nhân, tình trạng nguy cơ mắc bệnh mạch vành và 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 Atostine nên được cá thể hóa dựa trên các nghiên cứu về hiệu quả theo từng hàm lượng thuốc cũng như đáp ứng với liệu pháp giảm lipid đang điều trị. Cần điều chỉnh liều lượng, nếu cần, trong khoảng thời gian từ 4 tuần đến 8 tuần.

Tăng cholesterol máu gia đình đồng hợp tử

Liều dùng của Atostine ở bệnh nhân đồng hợp tử FH là 10/10 mg đến 80/10 mg mỗi ngày. Atostine có thể được sử dụng như một biện pháp bổ trợ cho các phương pháp điều trị hạ lipid khác (ví dụ, ly trích LDL máu) ở những bệnh nhân này hoặc nếu các phương pháp điều trị này không có sẵn.

Phối hợp với các thuốc khác

Ở những bệnh nhân dùng thuốc kháng virus viêm gan C có chứa elbasvir hoặc grazoprevir cùng với Atostine, liều Atostine không được vượt quá 20/10 mg mỗi ngày

Người cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều lượng ở bệnh nhân cao tuổi.

Trẻ em

Sự an toàn và hiệu quả của Atostine ở trẻ em chưa được thiết lập. Không có dữ liệu.

Suy gan

Atostine nên được sử dụng cẩn thận ở những bệnh nhân bị suy gan. Atostine không chỉ định ở những bệnh nhân bị bệnh gan tiến triển.

Suy thận

Không cần điều chỉnh liều lượng ở bệnh nhân suy thận.

7. CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

- Chống chỉ định sử dụng cho bệnh nhân quá mẫn với bất cứ thành phần nào của thuốc.

- Chống chỉ định sử dụng cho bệnh nhân bệnh gan hoặc tăng nồng độ transaminase do bất kỳ nguyên nhân nào.

- Phụ nữ có thai và cho con bú, và ở những phụ nữ có khả năng sinh con không sử dụng các biện pháp tránh thai thích hợp.

8. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

Bệnh cơ/tiểu cơ vân:

Atostine chứa atorvastatin. Giống như các chất ức chế reductase khác của HMG-CoA, atorvastatin hiếm khi gây tổn thương cơ xương và có thể dẫn đến chứng đau cơ, viêm cơ, có thể tiến triển đến tình trạng tiêu cơ vân, một tình trạng nguy hiểm đến tính mạng do tăng creatine phosphokinase (CPK) > 10 x ULN, chứng hạ đường huyết và myoglobin niệu có thể dẫn đến suy thận.

Trước khi điều trị

Atostine nên được kê đơn cẩn thận ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ bị tiêu cơ vân. Xét nghiệm CPK nên được thực hiện trước khi bắt đầu điều trị trong những trường hợp sau: suy thận, suy giáp, cá nhân hoặc gia đình có bệnh lý cơ sở di truyền, có tiền sử đột biến trong cơ khi điều trị với statin hoặc fibrat, tiền sử bệnh gan và / hoặc uống rượu quá mức, ở bệnh nhân cao tuổi (> 70 tuổi), cần phải xem xét xét nghiệm CPK dựa trên sự có mặt của các yếu tố nguy cơ khác đối với bệnh tiêu cơ vân, các tình trạng trong đó nồng độ trong huyết tương có thể tăng lên, ví dụ do tương tác và trong các quần thể đặc biệt bao gồm đa hình di truyền.

Trong những tình huống như vậy, quy cơ điều trị nên được đánh giá dựa trên lợi ích và theo dõi lâm sàng được khuyến cáo.

Nếu giá trị CPK cao đáng kể (> 5 x ULN), không nên bắt đầu điều trị.

Xác định creatine phosphokinase

Creatine phosphokinase (CPK) không nên được khảo sát sau khi hoạt động gắng sức hoặc trong trường hợp có bất kỳ nguyên nhân khác có thể xảy ra làm tăng CPK vì điều này sẽ làm khó khăn cho việc giải thích các kết quả. Nếu tỷ lệ cao đáng kể (> 5 x ULN), cần kiểm tra lại 5 đến 7 ngày sau để xác nhận kết quả.

Trong quá trình điều trị

+ Nên khuyến khích bệnh nhân kịp thời báo cáo bất kỳ chứng đau, chuột rút hoặc suy nhược cơ thể, đặc biệt nếu đi cùng với cảm giác chóng mặt hoặc sốt, hoặc nếu các dấu hiệu cơ và các triệu chứng vẫn tồn tại sau khi ngưng dùng Atostine.

+ Nếu những triệu chứng này xuất hiện ở bệnh nhân trong quá trình điều trị với Atostine, cần phải làm xét nghiệm CPK. Nếu tỷ lệ cao đáng kể (> 5 x ULN), nên ngưng dùng thuốc.

+ Nếu các triệu chứng cơ nặng và gây khó chịu hàng ngày, nên ngưng điều trị ngay cả khi mức CPK ≤ 5 x ULN.

+ Trong trường hợp có triệu chứng và CPK bình thường, việc tiếp tục điều trị bằng Atostine hoặc một loại thuốc chứa statin khác có thể được xem xét ở liều thấp nhất và dưới sự giám sát chặt chẽ.

+ Điều trị bằng Atostine nên ngưng nếu tăng CPK (> 10 x ULN) về mặt lâm sàng hoặc trong chẩn đoán hoặc nghi ngờ bị tiêu cơ vân.

+ Rất hiếm trường hợp chứng đau cơ hoành qua trung gian tự miễn dịch (IMNM) đã được báo cáo trong hoặc sau khi điều trị với một số statin nhất định. Nhiệm vụ cơ hoành qua trung gian tự miễn dịch (IMNM) được đặc trưng lâm sàng bởi suy nhược cơ bắp và tăng creatin kinase huyết thanh kéo dài mặc dù đã ngừng điều trị statin.

Do thành phần atorvastatin của Atostine, nguy cơ tiêu cơ vân tăng lên khi Atostine được dùng đồng thời với một số sản phẩm thuốc có thể làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương như thuốc ức chế CYP3A4 hoặc protein vận chuyển (ví dụ như ciclosporin, telithromycin, clarithromycin, delavirdine, stiripentol, ketoconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole, và các chất ức chế protease HIV bao gồm ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, ...). Nguy cơ bệnh cơ cũng có thể tăng lên khi sử dụng đồng thời với gemfibrozil và các dẫn xuất acid fibric khác, coxeprevir, erythromycin, niacin, telaprevir hoặc kết hợp tipranavir/ritonavir. Nếu có thể, các liệu pháp thay thế (không tương tác) nên được xem xét thay vì các sản phẩm thuốc này. (xem mục 11. Tương tác, tương kỵ của thuốc).

Trong trường hợp sử dụng đồng thời các sản phẩm thuốc trên với Atostine là cần thiết, nên cân nhắc lợi ích và nguy cơ. Khi bệnh nhân đang dùng các sản phẩm thuốc làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương, nên sử dụng liều Atostine tối đa thấp hơn. Ngoài ra, trong trường hợp thuốc ức chế CYP3A4 mạnh, nên xem xét liều khởi đầu thấp của Atostine và nên theo dõi lâm sàng thích hợp những bệnh nhân này (xem mục 11. Tương tác, tương kỵ của thuốc).

Tương tác, tương kỵ của thuốc.

Trong trường hợp sử dụng đồng thời các sản phẩm thuốc trên với Atostine là cần thiết, nên cân nhắc lợi ích và nguy cơ. Khi bệnh nhân đang dùng các sản phẩm thuốc làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương, nên sử dụng liều Atostine tối đa thấp hơn. Ngoài ra, trong trường hợp thuốc ức chế CYP3A4 mạnh, nên xem xét liều khởi đầu thấp của Atostine và nên theo dõi lâm sàng thích hợp những bệnh nhân này (xem mục 11. Tương tác, tương kỵ của thuốc).

Enzym gan

Trong các bệnh nhân lâm sàng, tăng transaminase huyết thanh (> 3 x ULNs) xảy ra nhiều lần ở những bệnh nhân dùng ezetimibe và atorvastatin.

Xét nghiệm chức năng gan phải được thực hiện trước và sau khi điều trị. Nên theo dõi chức năng gan ở những bệnh nhân có dấu hiệu hoặc triệu chứng tổn thương gan. Bệnh nhân có nồng độ transaminase tăng nên được giám sát cho đến khi các vấn đề được giải quyết. Trong trường hợp tăng transaminase > 3 x ULN liên tục, nên giảm liều hoặc ngừng điều trị với Atostine.

Atostine nên được sử dụng cẩn thận ở những bệnh nhân sử dụng lượng lớn rượu và / hoặc có tiền sử tổn thương gan.

Suy gan

Ở những bệnh nhân suy gan vừa hoặc nặng vì không biết rõ tác động của việc tăng tiếp xúc với ezetimibe, không nên dùng Atostine.

Fibrat

Hiệu quả và tính an toàn của ezetimibe được điều trị bằng fibrates chưa được thiết lập; do đó, sự kết hợp của Atostine với fibrates không được khuyến cáo.

Cyclosporin

Cần thận trọng khi dùng đồng thời Atostine với ciclosporin.

Nồng độ ciclosporin nên được theo dõi ở những bệnh nhân dùng Atostine kết hợp với ciclosporin. Thuốc chống đông máu

Nếu Atostine kết hợp với warfarin, thuốc chống đông máu coumarin khác, hoặc fluindione, chỉ số INR nên được theo dõi thích hợp.

Nghiên cứu SPARCL (Phòng ngừa đột quỵ do giảm lượng Cholesterol)

Trong phân tích các yếu tố đột quỵ ở bệnh nhân không phải bệnh mạch vành với tiền sử đột quỵ (ACV) hoặc cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua (AIT). Tỷ lệ xuất hiện đột quỵ cao hơn ở bệnh nhân sử dụng atorvastatin so với bệnh nhân dùng giả dược.

Viêm phổi kẽ

Các trường hợp ngoại lệ của viêm phổi kẽ được báo cáo khi dùng một số statins, đặc biệt trong trường hợp điều trị kéo dài. Các triệu chứng bao gồm khó thở, ho không hiệu quả, suy giảm sức khỏe nói chung (mệt mỏi, giảm cân và sốt). Trong trường hợp nghi ngờ viêm phổi kẽ ở bệnh nhân, nên ngưng dùng statin.

Bệnh tiểu đường

Một số dữ liệu cho thấy rằng statins làm tăng mức đường trong máu. Ở một số bệnh nhân có nguy cơ cao mắc bệnh tiểu đường, statin có thể gây tăng đường huyết đối với điều trị bệnh đái tháo đường. Tuy nhiên, nguy cơ này lớn hơn nhiều so với việc giảm nguy cơ tim mạch với statin và do đó không phải là lý do để ngừng điều trị bằng statin. Những bệnh nhân có nguy cơ (đường huyết lúc đói từ 5,6 đến 6,9 mmol / L, BMI > 30 kg / m², tăng mức triglyceride, cao huyết áp) nên được theo dõi lâm sàng và sinh học theo đề xuất.

Tá dược

Atostine chứa lactose. Bệnh nhân bị dị ứng với galactose, thiếu Lapp lactase hoặc hội chứng chán ăn glucose hoặc galactose (các bệnh di truyền hiếm gặp) không nên sử dụng thuốc này.

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

Phụ nữ có khả năng sinh đẻ nên sử dụng các biện pháp tránh thai thích hợp trong quá trình điều trị. Thời kỳ mang thai

Xơ vữa động mạch là một bệnh mạn tính, ngưng dùng thuốc hạ lipid trong thời kỳ mang thai nên ít ảnh hưởng đến nguy cơ lâu dài liên quan đến tăng cholesterol máu nguyên phát.

Atostine là chống chỉ định trong thời kỳ mang thai. Không có dữ liệu lâm sàng về việc sử dụng trong thời kỳ mang thai.

Sử dụng đồng thời ezetimibe và atorvastatin ở chuột cho thấy có sự gia tăng liên quan đến thuốc trong các bất thường về xương "giảm hệ số xương sườn-não" ở nhóm liều cao của ezetimibe / atorvastatin. Điều này có thể liên quan đến việc giảm trọng lượng thai nhi. Ở những con thỏ đực, tỷ lệ mắc các dị tật xương là thấp.

Atorvastatin

An toàn sử dụng chưa được thiết lập ở 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 đã cho thấy độc tính đối với sinh sản.

Ezetimibe

Không có dữ liệu lâm sàng về việc sử dụng ezetimibe trong thai kỳ.

Thời kỳ cho con bú

Atostine chống chỉ định khi cho con bú. Vì có thể có các phản ứng phụ nghiêm trọng, nên phụ nữ điều trị bằng Atostine không nên cho con bú. Các nghiên cứu ở ả lách đã chỉ ra rằng ezetimibe được bài tiết trong sữa mẹ. Ở lách, nồng độ atorvastatin trong huyết tương và các chất chuyển hóa có hoạt tính trong đường với nồng độ trong sữa. Không biết các chất hoạt tính trong Atostine có bài tiết trong sữa mẹ hay không.

10. ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC:

Atostine ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Tuy nhiên, khi lái xe hoặc sử dụng máy móc, cần phải tính đến sự chóng mặt đã được báo cáo.

11. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC:

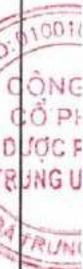
Ảnh hưởng của các thuốc khác đối với Atostine

Ezetimibe

Thuốc kháng acid: sử dụng đồng thời các thuốc kháng acid làm giảm tỷ lệ hấp thu của ezetimibe nhưng không có ảnh hưởng đến sinh khả dụng của ezetimibe. Sự giảm tỷ lệ hấp thu của ezetimibe không được coi là có ý nghĩa lâm sàng.

Cholestyramine: Dùng cholestyramine đồng thời làm giảm khoảng AUC của tổng số ezetimibe khoảng 55% (ezetimibe + ezetimibe glucuronide). Sự giảm thêm LDL-Cholesterol khi kết hợp với Atostine và cholestyramine có thể được giảm bớt do sự tương tác này.

Ciclosporin: Trong một nghiên cứu ở 8 bệnh nhân sau khi ghép thận có tăng creatinine > 50 mL/phút khi dùng liều ciclosporin ổn định, liều ezetimibe 10 mg duy nhất gây tăng 8,4 lần (2,3 đến 7,9 lần) AUC trung bình của tổng ezetimibe 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 (thanh thải creatinine 13,2 mL/phút/1,73m²) đã được dùng nhiều thuốc, kể cả ciclosporin, đã tăng nồng độ ezetimibe hơn 12 lần so với nhóm đối chứng. Trong một nghiên cứu hai giai đoạn trên 12 người khỏe mạnh, dùng liều hàng ngày 20 mg ezetimibe trong 8 ngày với liều duy nhất 100 mg ciclosporin vào ngày thứ 7 đã gây tăng AUC của ciclosporin trung bình 15% (giảm từ 10% đến 20% trong



MẪU TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC (MẶT SAU)

51%) so với khi dùng một mình liều duy nhất 100 mg ciclosporin. Không có nghiên cứu kiểm soát về hiệu quả của ezetimibe/ciclosporin đã được thực hiện ở bệnh nhân ghép thận.

Cần thận trọng khi bắt đầu quá trình điều trị Atostine với ciclosporin. Nồng độ ciclosporin nên được theo dõi ở những bệnh nhân dùng Atostine kết hợp với ciclosporin.

Fibrates: Sử dụng kết hợp với fenofibrate hoặc gemfibrozil làm tăng tổng nồng độ ezetimibe khoảng 1,5-1,7 lần nhưng không có ý nghĩa lâm sàng.

Atorvastatin

Thuốc ức chế CYP3A4: Các chất ức chế CYP3A4 mạnh dẫn đến nồng độ atorvastatin tăng đáng kể. Đồng thời sử dụng các thuốc ức chế CYP3A4 (ví dụ ciclosporin, telithromycin, clarithromycin, delavirdine, stiripentol, ketoconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole và các chất ức chế protease HIV bao gồm ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, vv.) nên tránh nếu có thể. Nếu cần điều trị kết hợp với Atostine, cần cân nhắc liều Atostine ban đầu thấp hơn, và nên theo dõi bệnh nhân một cách thích hợp.

Các chất ức chế BCRP: Việc dùng đồng thời 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, điều chỉnh liều atorvastatin nên được xem như là một yêu cầu của liều lượng theo quy định. Đồng thời sử dụng elbasvir và grazoprevir với atorvastatin làm tăng nồng độ atorvastatin huyết tương lên 1,9 lần; do đó, liều Atostine không được vượt quá 10 mg / 20 mg mỗi ngày ở những bệnh nhân dùng cùng thuốc có chứa elbasvir hoặc grazoprevir.

Thuốc cảm ứng cytochrome P4503A4: Dùng phối hợp thuốc atorvastatin với chất cảm ứng cytochrome P4503A4 (ví dụ như efavirenz, rifampicin, miltefosin) có thể làm giảm nồng độ atorvastatin trong huyết tương, hiệu quả điều trị nên được theo dõi chặt chẽ. Do cơ chế tương tác kép của rifampicin (cảm ứng cytochrom P450 3A4 và ức chế chất vận chuyển hấp thu tế bào gan OATP1B1), nên sử dụng đồng thời Atostine với rifampicin được khuyến cáo, vì việc sử dụng atorvastatin bị trì hoãn sau khi dùng rifampicin có liên quan đến việc giảm đáng kể nồng độ atorvastatin trong huyết tương. Tuy nhiên, tác động của rifampicin trên nồng độ atorvastatin trong tế bào gan không rõ và nếu dùng đồng thời không thể tránh khỏi, bệnh nhân nên được theo dõi cẩn thận cho những khả năng.

Các chất ức chế vận chuyển protein: Thuốc ức chế protein vận chuyển (ví dụ ciclosporin) có thể làm tăng tác dụng toàn thân atorvastatin. Nếu phối hợp không thể tránh được, nên giảm liều Atostine và theo dõi hiệu quả lâm sàng.

Gemfibrozil / dẫn xuất acid fibrat: Điều trị bằng fibrat đơn thuần đôi khi có liên quan đến các biến cố cơ, bao gồm tiêu cơ vân. Nguy cơ của các biến cố này có thể tăng lên nếu sử dụng đồng thời fibrat và atorvastatin.

Ezetimibe: Việc sử dụng liều pháp đơn trị liệu ezetimibe có liên quan đến các biến cố cơ, bao gồm tiêu cơ vân. Nguy cơ của các biến cố này có thể tăng lên nếu sử dụng đồng thời ezetimibe và atorvastatin. Cần theo dõi lâm sàng phù hợp của những bệnh nhân này.

Colestipol: Nồng độ atorvastatin trong huyết tương và chất chuyển hóa có hoạt tính giảm (khoảng 25%) khi dùng đồng thời với colestipol. Tuy nhiên, hiệu quả hạ lipid là lớn hơn khi atorvastatin và colestipol được sử dụng kết hợp so với khi mỗi thuốc được dùng đơn độc.

Acid fusidic: Nguy cơ mắc bệnh cơ, bao gồm tiêu cơ vân, có thể tăng lên khi dùng đồng thời acid fusidic và statin. Cơ chế tương tác này (có thể được học được, được động học hay cả hai) vẫn chưa được biết. Các trường hợp bị tiêu cơ vân (một số gây tử vong) đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng phối hợp này.

Nếu cần điều trị toàn thân bằng acid fusidic, nên ngừng sử dụng atorvastatin trong thời gian điều trị bằng acid fusidic.

Colchicine: Mặc dù chưa có nghiên cứu nào về sự tương tác giữa atorvastatin và colchicine, nhưng chứng bệnh cơ đã được báo cáo với việc sử dụng đồng thời atorvastatin và colchicine.

Boceprevir: Tác dụng atorvastatin tăng khi dùng với boceprevir. Nếu cần kết hợp với Atostine, nên điều trị bằng Atostine ở liều thấp nhất có thể và nên tăng liều theo dõi chặt chẽ đến khi đạt hiệu quả lâm sàng mong muốn. Ở những bệnh nhân đang dùng Atostine, liều Atostine hàng ngày không được vượt quá 10/20 mg trong thời gian điều trị cũng với boceprevir.

Ảnh hưởng của Atostine đối với được động học của các thuốc khác

Ezetimibe

Các nghiên cứu tiền lâm sàng cho thấy rằng ezetimibe không gây ra ảnh hưởng với các enzyme cytochrome P450 chịu trách nhiệm chuyển hóa thuốc. Không có sự tương tác về được động học có ý nghĩa lâm sàng giữa ezetimibe và thuốc dẫn đến là chuyển hóa bằng cytochrom P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9, và 3A4 hoặc N-acetyltransferase.

Thuốc chống đông máu: Trong một nghiên cứu trên 12 tình nguyện viên nam khỏe mạnh, việc dùng đồng thời ezetimibe (10 mg x 1 lần / ngày) không ảnh hưởng đáng kể đến khả dụng sinh học của warfarin và prothrombin. Tuy nhiên, kể từ khi ghi thử trên thí trường, sự gia tăng INR đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng ezetimibe kết hợp với warfarin hoặc fluindione. Nếu Atostine kết hợp với warfarin hoặc thuốc chống đông khác có nguồn gốc từ coumarin (AVK), hoặc fluindione, INR nên được theo dõi một cách thích hợp.

Atorvastatin

Digoxin: Sau khi dùng đồng thời digoxin và atorvastatin 10 mg, nồng độ digoxin ở trạng thái ổn định tăng nhẹ. Cần theo dõi thích hợp ở bệnh nhân điều trị bằng digoxin.

Thuốc ngừa thai uống: Dùng đồng thời với atorvastatin với thuốc ngừa thai uống làm tăng nồng độ norethisterone và ethinyl estradiol trong huyết tương.

Warfarin: Trong một nghiên cứu lâm sàng ở những bệnh nhân dùng liệu pháp warfarin kéo dài, dùng cùng lúc với atorvastatin 80 mg mỗi ngày với warfarin làm giảm tác dụng chống đông 1,7 giây trong 4 ngày đầu điều trị; giá trị trở nên bình thường trong vòng 15 ngày kể từ khi bắt đầu điều trị atorvastatin.

12. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC (ADR)

Tác dụng phụ thường gặp (1/100ADR≥1/100): Tiêu chảy, đau nhức cơ.

Tác dụng phụ không phổ biến (1/1000ADR≥1/1000): Cảm cúm, trầm cảm, mất ngủ, rối loạn giấc ngủ, chóng mặt, nhức đầu, dị cảm, nhịp tim chậm xoang, rối loạn vận mạch, khô thở, đau vùng bụng, táo bón, đầy hơi, nôn, buồn nôn, mụn, phát ban, đau cơ, đau lưng, mệt mỏi cơ bắp, sưng, mệt mỏi, phù, tăng ALAT hoặc ASAT, tăng alkaline phosphatase, tăng creatine phosphokinase (CPK), tăng gamma-glutamyltransferase, tăng men gan, tăng cân.

13. QUẢ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Atostine

Trong trường hợp quá liều, nên điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Xét nghiệm chức năng gan nên được thực hiện và cần theo dõi nồng độ CPK huyết thanh.

Ezetimibe

Trong các nghiên cứu lâm sàng, ezetimibe liều 50 mg/ngày dùng đến 14 ngày ở 15 đối tượng khỏe mạnh hoặc liều 40 mg/ngày dùng đến 56 ngày ở 18 bệnh nhân tăng cholesterol máu nguyên phát, nói chung, đều được dung nạp tốt. Chỉ có vài báo cáo về trường hợp dùng thuốc quá liều và phần lớn đều không làm theo tác dụng bất lợi. Các tác dụng bất lợi được báo cáo khi dùng thuốc duy nhất đều không nghiêm trọng. Ở động vật, không thấy có độc tính nào sau khi dùng liều duy nhất 5000mg/kg ezetimibe ở chuột và 3000mg / kg ở chó.

Atorvastatin

Do sự kết hợp mạnh của atorvastatin với protein huyết tương nên thẩm phân máu không tăng đáng kể độ thanh thải atorvastatin.

14. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm được lý: Thuốc ức chế men HMG-CoA kết hợp với thuốc hạ lipid máu khác

Mã ATC: C10BA05

Atostine

Cholesterol huyết tương có nguồn gốc từ sự hấp thu ruột và tổng hợp nội sinh. Atostine chứa ezetimibe và atorvastatin, hai loại thuốc hạ lipid có các cơ chế tác động bổ sung. Atostine làm giảm cholesterol toàn phần (C-total), LDL-C, apolipoprotein B (Apo B), triglycerides (TG) và không-HDL-C và tăng (HDL-C) thông qua ức chế kép sự hấp thụ và tổng hợp cholesterol.

Ezetimibe:

Ezetimibe ức chế sự hấp thu cholesterol ở ruột. Ezetimibe 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 fibrat, và các stanol có nguồn gốc thực vật), chịu trách nhiệm hấp thu cholesterol và phytosterol từ ruột.

Ezetimibe thu tại bề mặt chất 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, ezetimibe ức chế hấp thu cholesterol ở ruột khoảng 54% so với placebo.

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

Atorvastatin:

Atorvastatin là chất ức chế cạnh tranh có chọn lọc của HMG-CoA reductase, là men xúc tác quá trình chuyển đổi 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A thành mevalonate, một tiền chất của cholesterol. Trong gan, triglycerides và cholesterol được kết hợp với lipoprotein mật độ rất thấp (VLDL) và giải phóng vào trong huyết tương để vận chuyển đến mô ngoại vi. Lipoprotein mật độ thấp (LDL) được hình thành từ VLDL và được dị hóa chủ yếu bởi thụ thể LDL ái lực cao.

Atorvastatin làm giảm nồng độ cholesterol và lipoprotein huyết tương bằng cách ức chế men khử HMG-CoA và sau đó sinh tổng hợp cholesterol ở gan và tăng số lượng thụ thể LDL ở gan trên bề mặt tế bào để tăng cường hấp thụ và dị hóa LDL.

Atorvastatin làm giảm tổng hợp LDL và số lượng các hạt LDL. Nó gây ra một sự gia tăng đáng kể và kéo dài trong hoạt động thụ thể LDL kèm theo sự gia tăng chất lượng của các hạt LDL lưu hành. Atorvastatin có hiệu quả trong việc làm giảm LDL-C ở những bệnh nhân mắc chứng tăng cholesterol máu gia đình đồng hợp tử, cần số khó kiểm soát bằng thuốc hạ lipid.

Một nghiên cứu phân ứng liều cho thấy rằng atorvastatin làm giảm cholesterol toàn phần (CT) (30% đến 46%), LDL-C (41% đến 61%), Apolipoprotein B (34% đến 50%) và triglycerides (14% đến 33%) trong khi gây tăng HDL-C và apolipoprotein A1. Các kết quả này cũng được quan sát thấy ở những bệnh nhân tăng cholesterol máu gia đình dị hợp tử, các dạng tăng cholesterol máu không liên quan đến gia đình hoặc rối loạn lipid máu hỗn hợp, bao gồm những bệnh nhân tiêu đường phụ thuộc insulin.

15. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Hấp thu:

Atostine: Ảnh hưởng của một bữa ăn có chất béo cao đối với được động học của ezetimibe và atorvastatin khi dùng Atostine tương đương với những báo cáo cho mỗi loại thuốc.

Ezetimibe

Sau khi uống ezetimibe được hấp thu nhanh và liên hợp mạnh thành chất có tác dụng được học phenolic glucuronide (ezetimibe-glucuronide). Nồng độ huyết tương tối đa trung bình (C_{max}) xuất hiện khoảng 1 đến 2 giờ đối với ezetimibe-glucuronide và 4 đến 12 giờ đối với ezetimibe. Không xác định được sinh khả dụng tuyệt đối của ezetimibe do hoạt chất này không tan trong dung môi để tiêm.

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

Atorvastatin

Sau khi uống, atorvastatin được hấp thu nhanh; nồng độ tối đa trong huyết tương (C_{max}) đạt được trong 1 đến 2 giờ. Mức độ hấp thu tăng tỷ lệ thuận với liều atorvastatin. Sau khi uống, sinh khả dụng của viên nén bao phim atorvastatin bao phim là từ 95% đến 99% so với dung dịch uống. Sinh khả dụng tuyệt đối của atorvastatin là khoảng 12% và tính sinh khả dụng của thuốc đối với hoạt động ức chế HMG-CoA reductase khoảng 30%.

Phân bố

Ezetimibe

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

Atorvastatin

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

Chuyển hóa:

Ezetimibe

Ezetimibe được chuyển hóa cơ bản ở ruột non và gan nhờ liên hợp với glucuronide (phản ứng giai đoạn II) và sau đó bài tiết qua mật. Đã thấy chuyển hóa oxy hóa tối thiểu (phản ứng giai đoạn I) ở tất cả các loại nghiên cứu. Ezetimibe và ezetimibe-glucuronide là thành phần chuyển hóa chính của thuốc xác định được trong huyết tương, chiếm tương ứng khoảng 10 đến 20% và 80 đến 95% tổng số thuốc trong huyết tương. Ezetimibe và ezetimibe-glucuronide được đào thải khỏi huyết tương chậm với dấu hiệu tái sử dụng đáng kể ở ruột gan. Nửa đời thải trừ của ezetimibe và ezetimibe-glucuronide khoảng 22 giờ.

Atorvastatin

Atorvastatin được chuyển hóa bởi cytochrome P450 3A4 sang các dẫn chất ortho và para-hydroxy và một số sản phẩm beta-oxyl hóa. Ngoài các tuyến đường khác, các sản phẩm này sau đó được chuyển hóa bằng glucuronid hóa. Trong ống nghiệm, sự ức chế của reductase HMG-CoA bằng các chất chuyển hóa ortho- và para-hydroxy tương đương với chất gây ra bởi atorvastatin. Khoảng 70% hoạt động ức chế HMG-CoA lưu thông đang lưu hành là do các chất chuyển hóa có hoạt tính.

Thải trừ:

Ezetimibe

Ở người, sau khi uống 14C-ezetimibe (20 mg), ezetimibe toàn phần chiếm khoảng 93% tổng hoạt chất đánh dấu phóng xạ trong huyết tương. Đã tìm thấy tương ứng 78% và 11% hoạt chất đánh dấu phóng xạ trong phân và nước tiểu thu được trong 10 ngày. Sau 48 giờ, không thấy hoạt chất đánh dấu phóng xạ trong huyết tương.

Atorvastatin

Atorvastatin được loại bỏ chủ yếu qua mật sau khi chuyển hóa qua gan và/hoặc ngoài gan. Tuy nhiên, thuốc dường như không trải qua một chu kỳ chu trình ruột già đáng kể. Ở người, thời gian bán thải trung bình trong huyết tương của atorvastatin là khoảng 14 giờ. Thời gian bán hủy của hoạt động ức chế của reductase HMG-CoA là khoảng 20 đến 30 giờ do sự đóng góp của các chất chuyển hóa có hoạt tính.

16. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Hộp 03 vỉ x 10 viên + tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

Hộp 06 vỉ x 10 viên + tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

17. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC:

Điều kiện bảo quản: Nơi khô, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tên dụng cụ chất lượng của thuốc: TCCS.

18. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT:

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ ĐĂNG KÝ

CÔNG TY TNHH DƯỢC PHẨM HQ

Số 229 CS khu ĐTM Đại Kim, Q. Hoàng Mai, Hà Nội, Việt Nam

ĐT: 024.36686300/36686301 * FAX: 024.36686302

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM TRUNG ƯƠNG 2

Lô 27, KCN Quang Minh - Mê Linh - Hà Nội - Việt Nam

ĐT: 024.39716291 * FAX: 024.35251484

