

Rx "Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc"



AZETAM

Khuyến cáo:

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

1. Tên thuốc:

AZETAM 10/10

AZETAM 10/20

AZETAM 10/40

2. Thành phần công thức:

Thành phần dược chất: Mỗi viên nén bao phim chứa

AZETAM 10/10

Atorvastatin 10,0 mg (tương đương Atorvastatin calci trihydrat 10,85 mg)

Ezetimib 10,0 mg

AZETAM 10/20

Atorvastatin 20,0 mg (tương đương Atorvastatin calci trihydrat 21,7 mg)

Ezetimib 10,0 mg

AZETAM 10/40

Atorvastatin 40,0 mg (tương đương Atorvastatin calci trihydrat 43,4 mg)

Ezetimib 10,0 mg

Thành phần tá dược:

Precipitated Calcium Carbonate, Microcrystalline cellulose, Lactose Hydrate, Croscarmellose Sodium, Polysorbate 80, Hydroxypropylcellulose, Magnesium Stearate, Sodium Stearyl Fumarate, Low Substituted Hydroxypropylcellulose, Dibasic Calcium Phosphate Hydrate, D-mannitol, Opadry White (03B28796)*, Polyethylen Glycol 6000, Talc.

*Opadry White (03B28796) bao gồm Hypromellose 2910 6cP, Titanium Oxide, Polyethylene Glycol 400

3. Dạng bào chế:

Viên nén bao phim hình thuôn dài, màu trắng.

4. Chỉ định:

Điều trị bằng các thuốc làm thay đổi lipid máu là một thành phần của can thiệp đa yếu tố nguy cơ ở những người có nguy cơ mắc bệnh mạch máu do xơ vữa động mạch tăng lên đáng kể do tăng cholesterol máu. Điều trị bằng thuốc được chỉ định như một biện pháp hỗ trợ cho chế độ ăn kiêng khi mà chế độ ăn hạn chế chất béo bão hòa và cholesterol cũng như các biện pháp không dùng thuốc khác đơn thuần là không đủ.

Điều trị tăng cholesterol máu nguyên phát



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

Tăng cholesterol máu di truyền đồng hợp tử (HoFH):

AZETAM được chỉ định để giảm cholesterol toàn phần và LDL-C tăng cao ở những bệnh nhân tăng cholesterol máu di truyền đồng hợp tử như một biện pháp hỗ trợ cho các phương pháp điều trị hạ lipid khác (ví dụ: lọc huyết tương tách LDL) hoặc nếu các phương pháp điều trị đó không có sẵn.

5. Liều dùng và cách dùng

Liều dùng khuyến cáo

AZETAM có thể được sử dụng trong phạm vi liều lượng từ 10/10 mg đến 10/80 mg, một liều duy nhất mỗi ngày. Liều khởi đầu được khuyến cáo của AZETAM là 10/10 mg/ngày hoặc 10/20 mg/ngày. AZETAM có thể được uống 1 liều duy nhất vào bất kỳ thời điểm nào trong ngày, cùng hoặc không cùng bữa ăn. Liều khởi đầu khuyến cáo cho bệnh nhân điều trị giảm LDL-C nhiều hơn (lớn hơn 55%) là 10/40mg/ngày. Sau khi bắt đầu và/hoặc chỉnh liều AZETAM, nên xét nghiệm nồng độ lipid trong máu từ 2 tuần trở lên và điều chỉnh liều lượng cho phù hợp.

Khuyến cáo bắt đầu điều trị với liều thấp nhất mà thuốc có tác dụng, sau đó nếu cần thiết, có thể điều chỉnh liều theo nhu cầu và đáp ứng của từng người bằng cách tăng liều từng đợt cách nhau không dưới 04 tuần và phải theo dõi các phản ứng có hại của thuốc, đặc biệt là các phản ứng có hại đối với hệ cơ.

Bệnh nhân nên nuốt cả viên AZETAM, không nghiền nát, hoà tan hoặc nhai viên thuốc.

Liều dùng ở bệnh nhân tăng cholesterol máu di truyền đồng hợp tử (HoFH)

Liều AZETAM ở bệnh nhân tăng cholesterol máu di truyền đồng hợp tử là 10/40mg/ngày hoặc 10/80mg/ngày. AZETAM nên được sử dụng như một biện pháp bổ trợ cho các phương pháp điều trị hạ lipid máu khác (ví dụ lọc huyết tương tách LDL) ở những bệnh nhân này hoặc nếu các phương pháp điều trị đó không có sẵn.

Sử dụng kết hợp với các thuốc khác

Tăng nguy cơ tổn thương cơ khi sử dụng statin đồng thời với các thuốc sau:

- Gemfibrozil
- Các thuốc hạ cholesterol máu nhóm fibrat khác
- Niacin liều cao (> 1 g/ngày)
- Colchicin

Thuốc tách acid mật

Nên uống AZETAM trước ≥ 2 giờ hoặc sau ≥ 4 giờ khi dùng thuốc tách acid mật.

Ciclosporin, clarithromycin, itraconazol, hoặc một số thuốc kháng virus HIV/HCV

Cần tránh sử dụng AZETAM ở những bệnh nhân đang dùng ciclosporin hoặc các thuốc ức chế protease HIV (tipranavir phối hợp với ritonavir) hoặc thuốc ức chế protease của virus viêm gan C (telaprevir). Ở những bệnh nhân nhiễm HIV đang dùng lopinavir cùng với ritonavir, nên thận trọng



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

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.

Amiodarone

Khi dùng phối hợp với Amiodarone, không nên dùng Atorvastatin quá 20mg/ngày.

Liệu pháp hạ lipid máu đồng thời khác

Không nên kết hợp AZETAM và gemfibrozil. (Xem thêm phần “Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc”)

6. Chống chỉ định:

- Quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc này.
- Bệnh cơ thứ phát sau khi dùng các thuốc hạ lipid khác.
- Bệnh gan đang hoạt động hoặc tăng transaminase huyết thanh mạn tính không giải thích được
- Phụ nữ có thai và cho con bú. Phụ nữ trong độ tuổi sinh nở không sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả.
- Kết hợp AZETAM với fenofibrat được chống chỉ định ở những bệnh nhân bị bệnh túi mật.
- Sử dụng đồng thời với acid fusidic

7. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Men gan

Như với các thuốc hạ lipid khác cùng loại, transaminase huyết thanh tăng trung bình (> 3 lần giới hạn trên [ULN]) đã được báo cáo sau khi điều trị bằng atorvastatin.

Transaminase huyết thanh tăng $> 3 \times \text{ULN}$ xảy ra ở 0,7% bệnh nhân sử dụng atorvastatin trong các thử nghiệm lâm sàng. Tỷ lệ xuất hiện những bất thường này là 0,2; 0,2; 0,6 và 2,3% cho lần lượt 10, 20, 40 và 80 mg. Sự gia tăng nói chung không liên quan đến vàng da hoặc các dấu hiệu lâm sàng hoặc các triệu chứng khác. Khi giảm liều, sử dụng gián đoạn hoặc ngưng sử dụng atorvastatin, nồng độ transaminase trở lại mức trước khi điều trị. Hầu hết bệnh nhân tiếp tục điều trị khi giảm liều atorvastatin mà không có di chứng.

Trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng, tỷ lệ tăng liên tiếp ($\geq 3 \times \text{ULN}$) về nồng độ transaminase ở gan tương tự giữa ezetimib (0,5%) và giả dược (0,3%).

Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng ở bệnh nhân dùng đồng thời ezetimib với atorvastatin,



tỷ lệ tăng nồng độ transaminase ($\geq 3 \times \text{ULN}$) ở gan là 0,6%.

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

Đã có một số báo cáo hiếm gặp sau khi lưu hành thuốc về suy gan gây tử vong và không tử vong ở những 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 AZETAM, hãy ngừng điều trị ngay lập tức. Nếu không tìm thấy nguyên nhân thay thế, không được dùng lại AZETAM.

Thận trọng sử dụng AZETAM cho những bệnh nhân uống nhiều rượu và/hoặc có tiền sử bệnh gan. Chống chỉ định với bệnh nhân đang có bệnh gan tiến triển hoặc tăng transaminase mạn tính không giải thích được.

Cơ xương

Ezetimib

Trong các thử nghiệm lâm sàng, không có quá nhiều bệnh cơ hoặc tiêu cơ vân liên quan đến ezetimib so với nhóm đối chứng liên quan (giả dược hoặc statin đơn thuần). Tuy nhiên, bệnh cơ và tiêu cơ vân được biết là phản ứng có hại với statin và các thuốc hạ lipid máu khác. Trong các thử nghiệm lâm sàng, tỷ lệ creatin phosphokinase (CPK) $> 10 \times \text{ULN}$ là 4 trong số 1.674 (0,2%) bệnh nhân dùng ezetimib đơn độc so với 1 trong số 786 (0,1%) bệnh nhân dùng giả dược và 1 trong số 917 (0,1%) bệnh nhân dùng đồng thời ezetimib và một nhóm statin so với 4 trong số 929 (0,4%) bệnh nhân chỉ dùng statin.

Theo dữ liệu sau khi lưu hành với ezetimib, các trường hợp bệnh cơ và tiêu cơ vân đã được báo cáo bất kể quan hệ nhân quả. Hầu hết bệnh nhân bị tiêu cơ vân đều đã dùng statin trước đó. Tuy nhiên, tiêu cơ vân đã được báo cáo rất hiếm gặp với ezetimib đơn trị liệu và rất hiếm gặp khi bổ sung ezetimib vào các tác nhân được biết là có liên quan đến tăng nguy cơ tiêu cơ vân.

Atorvastatin

Cần cân nhắc khi dùng thuốc thuộc nhóm statin đối với bệnh nhân có những yếu tố nguy cơ dẫn đến tổn thương cơ. Thuốc thuộc nhóm statin có nguy cơ gây ra các phản ứng có hại đối với hệ cơ như teo cơ, viêm cơ, đặc biệt đối với các bệnh nhân có yếu tố nguy cơ như bệnh nhân trên 65 tuổi, bệnh nhân bị bệnh thiếu năng tuyến giáp không được kiểm soát, bệnh nhân bị bệnh thận. Cần theo dõi chặt chẽ các phản ứng có hại trong quá trình dùng thuốc.

Các trường hợp hiếm gặp của tiêu cơ vân với suy thận cấp thứ phát do myoglobin niệu đã được báo cáo với atorvastatin và với các thuốc khác trong nhóm này. Tiền sử suy thận có thể là một yếu tố nguy cơ cho sự hình thành tiêu cơ vân. Những bệnh nhân này cần được theo dõi chặt chẽ hơn đối với các tác động đến cơ xương.

Atorvastatin, giống như các statin khác, đôi khi gây ra bệnh cơ, được định nghĩa là đau cơ hoặc yếu cơ cùng với sự gia tăng giá trị CK $> 10 \times \text{ULN}$. Việc sử dụng đồng thời liều cao atorvastatin với một số loại thuốc như ciclosporin và chất ức chế CYP3A4 mạnh (ví dụ: clarithromycin, itraconazol, và các chất ức chế protease HIV) làm tăng nguy cơ bệnh cơ/tiêu cơ vân.

Đã có những báo cáo hiếm gặp về bệnh hoại tử cơ qua trung gian miễn dịch (IMNM), một bệnh tự miễn liên quan đến sử dụng statin. IMNM được đặc trưng bởi: yếu cơ đùi, cơ cánh tay và tăng



creatinin kinase huyết thanh, triệu chứng vẫn tồn tại mặc dù đã ngừng điều trị bằng statin; sinh thiết cơ cho thấy bệnh cơ hoại tử mà không có viêm đáng kể; triệu chứng cải thiện khi sử dụng tác nhân ức chế miễn dịch.

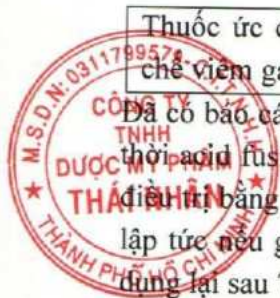
Bệnh cơ nên được xem xét ở bất kỳ bệnh nhân nào bị đau cơ lan tỏa, đau hoặc yếu cơ, và/hoặc nồng độ CK tăng rõ rệt. Bệnh nhân cần thông báo với bác sĩ ngay khi gặp các cơn đau cơ không rõ nguyên nhân, đau hoặc yếu, đặc biệt nếu đi kèm với tình trạng khó chịu, sốt hoặc nếu các dấu hiệu và triệu chứng cơ vẫn tồn tại sau khi ngừng Ezetimib/Atorvastatin. Nên ngừng liệu pháp ezetimib/Atorvastatin nếu nồng độ CK tăng rõ rệt hoặc chẩn đoán /ngghi ngờ mắc bệnh cơ.

Nguy cơ mắc bệnh cơ trong khi điều trị với statin tăng lên khi dùng đồng thời ciclosporin, các dẫn xuất của acid fibrin, erythromycin, clarithromycin, sự kết hợp của chất ức chế HIV protease, bao gồm saquinavir với ritonavir, lopinavir với ritonavir, tipranavir với ritonavir, darunavir với ritonavir, fosamprenavir hoặc fosamprenavir với ritonavir, niacin, thuốc chống nấm azol, colchicin, hoặc thuốc kháng virus viêm gan C như, telaprevir, boceprevir, elbasvir và grazoprevir. 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.

Các bác sĩ đang cân nhắc liệu pháp kết hợp với AZETAM và các dẫn xuất của acid fibrin, erythromycin, clarithromycin, elbasvir, grazoprevir, sự kết hợp của saquinavir với ritonavir, lopinavir với ritonavir, darunavir với ritonavir, fosamprenavir, hoặc fosamprenavir cộng với ritonavir, thuốc chống nấm azol, colchicin, hoặc liệu điều chỉnh lipid của niacin nên cân nhắc cẩn thận giữa lợi ích và nguy cơ tiềm ẩn và nên theo dõi bệnh nhân cẩn thận để phát hiện bất kỳ dấu hiệu nào hoặc các triệu chứng đau cơ, đau hoặc yếu, đặc biệt là trong những tháng đầu điều trị và trong bất kỳ khoảng thời gian nào của quá trình chỉnh liều của một trong hai loại thuốc. Liều khởi đầu và liều duy trì AZETAM nên được xem xét khi dùng đồng thời với các loại thuốc nói trên. Việc xác định CK định kỳ có thể được xem xét trong những trường hợp này.

Các khuyến nghị kê đơn cho các tác nhân tương tác được tóm tắt trong bảng dưới đây: Liều lượng và cách dùng - ciclosporin, clarithromycin, itraconazol, hoặc tác nhân kháng virus HIV/HCV nhất định.

Các tác nhân tương tác	Khuyến cáo
Ciclosporin, thuốc ức chế HIV protease (tipranavir và ritonavir sử dụng đồng thời), thuốc ức chế viêm gan C protease (telaprevir), gemfibrozil	Tránh sử dụng cùng AZETAM
Thuốc ức chế HIV protease (lopinavir và ritonavir sử dụng đồng thời)	Sử dụng thận trọng với liều thấp nhất có tác dụng.
Clarithromycin, itraconazol, thuốc ức chế HIV protease (saquinavir và ritonavir dùng đồng thời, darunavir và ritonavir dùng đồng thời, fosamprenavir, fosamprenavir và ritonavir dùng đồng thời), các tác nhân ức chế virus viêm gan C (elbasvir và grazoprevir)	Không dùng quá 10/20mg AZETAM mỗi ngày



Thuốc ức chế HIV protease (nelfinavir), thuốc ức chế viêm gan C protease (boceprevir)

Không dùng quá 10/40mg AZETAM mỗi ngày

Đã có báo cáo về tiêu cơ vân (bao gồm một số trường hợp tử vong) ở những bệnh nhân dùng đồng thời acid fusidic và statin. Ở những bệnh nhân bắt buộc sử dụng acid fusidic toàn thân, nên ngừng điều trị bằng statin trong suốt thời gian điều trị bằng acid fusidic. Bệnh nhân cần được tư vấn ngay lập tức nếu gặp bất kỳ triệu chứng nào của đau cơ hoặc yếu cơ. Liệu pháp statin có thể được áp dụng lại sau 7 ngày sau liều acid fusidic cuối cùng.

Các báo cáo về bệnh cơ và/hoặc tiêu cơ vân đã được quan sát với các chất ức chế HMG-CoA reductase dùng chung với daptomycin. Thận trọng khi kê đơn chất ức chế HMGCoA reductase với daptomycin, vì một trong hai tác nhân này có thể gây ra bệnh cơ và/hoặc tiêu cơ vân khi dùng đơn độc. Cần cân nhắc việc ngừng AZETAM tạm thời ở những bệnh nhân đang dùng daptomycin

Nên ngừng điều trị bằng AZETAM ở bất kỳ bệnh nhân nào bị cấp tính, các tình trạng gợi ý bệnh cơ nghiêm trọng hoặc có yếu tố nguy cơ dẫn đến sự hình thành suy thận thứ phát sau tiêu cơ vân, (ví dụ: nhiễm trùng cấp tính nặng, hạ huyết áp, đại phẫu thuật, chấn thương, rối loạn chuyển hóa, nội tiết và điện giải nghiêm trọng, co giật không kiểm soát được).

Tăng nguy cơ tổn thương cơ khi sử dụng statin đồng thời với các thuốc sau:

- Gemfibrozil
- Các thuốc hạ cholesterol máu nhóm fibrat khác
- Niacin liều cao (> 1 g/ngày)
- Colchicin

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.

Fenofibrat

Chất xơ có thể làm tăng bài tiết cholesterol từ mật, và tăng cholesterol trong túi mật trong một nghiên cứu tiền lâm sàng ở chó. Có khả năng mắc bệnh sỏi mật, và về mặt số lượng tỷ lệ u túi mật cao hơn ở những bệnh nhân dùng ezetimib và fenofibrat trong lâm sàng nghiên cứu không khuyến cáo sử dụng đồng thời AZETAM và fenofibrat ở bệnh nhân với bệnh túi mật từ trước.

Ciclosporin

Ở những bệnh nhân đang dùng ciclosporin, nên tránh điều trị bằng AZETAM

Thuốc chống đông máu

Nếu AZETAM được thêm vào warfarin, một chất chống đông máu coumarin khác hoặc fluindion.



Ghi số INR cần được theo dõi một cách thích hợp.

Bệnh nhân có đột quỵ hay TIA gần đây

Trong một phân tích hồi cứu của nghiên cứu phòng ngừa đột quỵ bằng cách giảm nồng độ cholesterol xấu (SPARCL), khi so sánh atorvastatin 80 mg với giả dược được sử dụng ở 4731 đối tượng không mắc bệnh CHD có tiền sử đột quỵ hoặc cơn thiếu máu não cục bộ thoáng qua (TIA) trong vòng 6 tháng, tỷ lệ mắc đột quỵ xuất huyết ở nhóm atorvastatin 80 mg cao hơn so với giả dược (55, 2,3% atorvastatin với 33, 1,4% placebo; HR: 1,68, 95% CI: 1,09, 2,59; $p=0,0168$). Tỷ lệ đột quỵ xuất huyết gây tử vong là tương tự giữa các nhóm điều trị (17 và 18 tương ứng với nhóm atorvastatin và giả dược). Tỷ lệ đột quỵ xuất huyết không tử vong cao hơn đáng kể ở nhóm dùng atorvastatin (38, 1,6%) so với nhóm dùng giả dược (16, 0,7%). Một số đặc điểm cơ bản, bao gồm đột quỵ xuất huyết và đột quỵ lỗ khuyết khi bắt đầu nghiên cứu, có liên quan đến tỷ lệ đột quỵ xuất huyết cao hơn ở nhóm dùng atorvastatin.

Độc tính trên hệ thần kinh trung ương

Xuất huyết não khi dùng Atorvastatin đã được quan sát thấy ở một cá thể chó cái được điều trị trong 3 tháng với liều 120mg/kg/ngày. Xuất huyết não và tạo không bào thần kinh thị giác đã được thấy ở một cá thể chó cái khác bị chết trong tình trạng hấp hối sau 11 tuần tăng liều lên tới 280mg/kg/ngày. Liều 120mg/kg/ngày dẫn đến nồng độ toàn thân gấp khoảng 16 lần diện tích dưới đường cong trong huyết tương ở người (AUC, 0-24 giờ) so với liều tối đa ở người là 80mg/ngày. Một cơn co giật do tăng trương lực đã được quan sát thấy ở mỗi cá thể trong số 2 cá thể chó đực (một con được điều trị ở liều 10mg/kg/ngày và một con ở liều 120mg/kg/ngày) trong một nghiên cứu kéo dài 2 năm. Không quan sát thấy tổn thương thần kinh trung ương ở chuột sau khi điều trị lâu dài tới 2 năm với liều lên tới 400 mg/kg/ngày hoặc ở chuột cống với liều lên tới 100 mg/kg/ngày. Những liều này gấp 6 đến 11 lần (chuột nhắt) và 8 đến 16 lần (chuột cống) AUC ở người (0-24 giờ) dựa trên liều tối đa được khuyến nghị cho người là 80 mg/ngày.

Các 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 vào các khoang quanh mạch máu, đã được quan sát thấy ở những cá thể chó được điều trị cùng với các thuốc khác trong nhóm này. Một loại thuốc tương tự về mặt hóa học trong nhóm này tạo ra sự thoái hóa thần kinh thị giác (thoái hóa Wallerian của các sợi retinogeniculate) ở những con chó bình thường trên lâm sàng theo cơ chế phụ thuộc liều ở liều tạo ra nồng độ thuốc trong huyết tương cao hơn khoảng 30 lần so với nồng độ thuốc trung bình ở người dùng liều khuyến cáo cao nhất.

Nội tiết:

Statin can thiệp vào quá trình tổng hợp cholesterol và về mặt lý thuyết có thể làm suy giảm nồng độ steroid tuyến thượng thận và/hoặc steroid tuyến sinh dục. Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy atorvastatin không làm giảm cortisol huyết tương hoặc suy giảm cortisol dự trữ ở tuyến thượng thận. Ảnh hưởng của statin đối với khả năng sinh sản của nam giới chưa được nghiên cứu đầy đủ. Các tác động, nếu có, trên trục tuyến yên-tuyến sinh dục ở phụ nữ tiền mãn kinh đều không rõ. Cần thận trọng nếu sử dụng đồng thời AZETAM với các loại thuốc có thể làm giảm mức độ hoặc hoạt động của các hormon steroid nội sinh, chẳng hạn như ketoconazol, spironolacton và cimetidin. Tăng HbA1c và nồng độ đường huyết lúc đói đã được báo cáo khi dùng các chất ức chế HMG-CoA



reductase, bao gồm atorvastatin

Bệnh phổi kẽ

Các trường hợp bệnh phổi kẽ đã được báo cáo với một số statin, đặc biệt là khi điều trị lâu dài. Các triệu chứng báo cáo có thể bao gồm khó thở, ho không có đờm và suy giảm sức khỏe nói chung (mệt mỏi, sụt cân và sốt). Nếu nghi ngờ bệnh nhân bị bệnh phổi kẽ, nên ngừng điều trị bằng AZETAM.

Ảnh hưởng đến mức độ Ubiquinon (COQ10)

Giảm đáng kể nồng độ ubiquinon ở những bệnh nhân được điều trị bằng atorvastatin và các loại statin khác. Ý nghĩa lâm sàng của sự thiếu hụt statin lâu dài hoặc thiếu hụt tiềm ẩn của ubiquinon chưa được xác định.

Ảnh hưởng đến Lipoprotein (a)

Giống như các chất ức chế HMG-CoA reductase khác, atorvastatin có tác dụng khác nhau trên lipoprotein (a) (Lp (a)). Nó không rõ liệu tác dụng có lợi của việc giảm LDL-C và cholesterol toàn phần ở một số bệnh nhân có thể bị giảm bởi mức Lp (a) tăng lên hay không.

Bệnh nhân suy gan

Do tác dụng chưa biết của việc tăng tiếp xúc với ezetimib ở bệnh nhân suy gan trung bình hoặc nặng, không khuyến cáo sử dụng AZETAM ở những bệnh nhân này

Người cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều lượng đối với bệnh nhân cao tuổi. Tuy nhiên vì tuổi cao (≥ 65 tuổi) là một yếu tố nguy cơ mắc bệnh cơ, cần thận trọng sử dụng AZETAM ở người cao tuổi

Sử dụng đồng thời ezetimib và atorvastatin đã được nghiên cứu ở 1.053 bệnh nhân ≥ 65 tuổi có tăng cholesterol máu và nguy cơ cao mắc bệnh CHD. Bệnh nhân được dùng liều ezetimib 10 mg và atorvastatin từ 10 đến 40 mg mỗi ngày. Các phương pháp điều trị được dung nạp tốt, với đặc điểm an toàn tương tự như được quan sát thấy ở những bệnh nhân trẻ hơn.

Atorvastatin

Kinh nghiệm điều trị ở người lớn ≥ 70 tuổi với liều atorvastatin lên đến 80 mg/ngày đã được đánh giá ở 221 bệnh nhân. Tính an toàn và hiệu quả của atorvastatin trong quần thể này tương tự như của bệnh nhân <70 tuổi.

Trẻ em

Không có đủ dữ liệu để sử dụng an toàn và hiệu quả ezetimib và atorvastatin trên đối tượng trẻ em.

Ảnh hưởng đến các kết quả xét nghiệm

Viên nén AZETAM có thể gây tăng ALT/AST, phosphatase kiềm, GGT, bilirubin và creatin kinase.

Thận trọng đối với tá dược

Thuốc có chứa tá dược lactose hydrat, bệnh nhân bị rối loạn di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase hoàn toàn hoặc kém hấp thu glucose- galactose không nên dùng thuốc này.

8. Tương tác thuốc

Không có tương tác dược động học có ý nghĩa lâm sàng nào khi dùng chung ezetimib với atorvastatin.



Nhiều chất ức chế có thể góp phần vào các tương tác tiềm ẩn với các chất ức chế HMG Co-A reductase. Thuốc hoặc sản phẩm thảo dược ức chế một số enzyme (ví dụ: CYP3A4) và/hoặc con đường vận chuyển (ví dụ OATP1B) có thể làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương và có thể dẫn đến tăng nguy cơ bệnh cơ/tiêu cơ vân.

Tham khảo thông tin của tất cả các loại thuốc sử dụng đồng thời để có thêm thông tin về tương tác tiềm ẩn của chúng với atorvastatin và/hoặc khả năng thay đổi enzyme hoặc chất vận chuyển và có thể điều chỉnh liều lượng và phác đồ điều trị.

Ức chế 3A4

Atorvastatin

Việc dùng cùng với các thuốc ức chế enzyme CYP3A4 có thể làm tăng nồng độ của atorvastatin trong huyết tương dẫn đến tăng nguy cơ bệnh cơ và tiêu cơ. Mức độ tương tác và khả năng tác động phụ thuộc vào sự thay đổi tác dụng trên cytochrome P450 3A4. Tương tác dược động học của thuốc gây nên tăng nồng độ atorvastatin toàn thân đã được ghi nhận với các chất ức chế protease HIV (fosamprenavir và sự kết hợp của lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir), thuốc ức chế protease của virus viêm gan C (boceprevir), clarithromycin và itraconazol. Ở những bệnh nhân dùng ciclosporin, chất ức chế HIV protease tipranavir dùng đồng thời với ritonavir, hoặc chất ức chế protease của virus viêm gan C telaprevir, nên tránh sử dụng đồng thời với AZETAM. Ở bệnh nhân nhiễm HIV chất ức chế protease lopinavir cộng với ritonavir, nên thận trọng khi kê đơn AZETAM và dùng liều thấp nhất có tác dụng. Ở những bệnh nhân dùng thuốc ức chế men protease HIV saquinavir với ritonavir, darunavir với ritonavir, fosamprenavir hoặc fosamprenavir với ritonavir, hoặc chất ức chế protease của virus viêm gan C boceprevir, liều lượng của AZETAM không được vượt quá 10/20 mg và nên thận trọng sử dụng. Ở những bệnh nhân đang dùng chất ức chế protease HIV nelfinavir, liều AZETAM không nên vượt quá 10/40 mg và cần theo dõi bệnh nhân chặt chẽ. Theo kinh nghiệm với các chất ức chế HMGCoA reductase khác, nên thận trọng khi dùng atorvastatin cùng với các chất ức chế cytochrome P450 3A4 (ví dụ: kháng sinh macrolid bao gồm erythromycin và clarithromycin, và thuốc chống nấm azol bao gồm itraconazol). Nguy cơ mắc bệnh cơ khi điều trị với HMG-CoA khác. Nồng độ các chất ức chế men reductase tăng lên khi dùng đồng thời với ciclosporin, các dẫn xuất của acid fibric, erythromycin, thuốc chống nấm azol hoặc niacin.

Amiodarone: Khi dùng phối hợp với Amiodarone, không nên dùng quá Atorvastatin 20mg/ngày vì làm tăng nguy cơ gây ra chứng tiêu cơ vân. Đối với những bệnh nhân phải dùng liều trên 20mg/ngày mới có hiệu quả điều trị, bác sĩ có thể lựa chọn thuốc statin khác (như Pravastatin).

Erythromycin/Clarithromycin: Ở người khỏe mạnh, dùng đồng thời atorvastatin (80 mg x 1 lần/ngày) và erythromycin (500 mg x 1 lần/ngày), hoặc clarithromycin (500 mg x 2 lần/ngày), các chất ức chế cytochrom P450 3A4 đã biết, có liên quan đến nồng độ atorvastatin trong huyết tương cao hơn. Ở những bệnh nhân dùng clarithromycin, liều AZETAM không được vượt quá 10/20 mg.

Chất ức chế protease: Sử dụng đồng thời atorvastatin và chất ức chế protease, những chất ức chế cytochrom P450 3A4, có nguy cơ gây tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương.

Itraconazol: Dùng đồng thời atorvastatin (20 đến 40mg) và itraconazol (200 mg) có thể gây tăng



AUC của atorvastatin. Ở những bệnh nhân dùng itraconazol, liều AZETAM không được vượt quá 10/20 mg.

Diltiazem Hydrochlorid: Dùng đồng thời atorvastatin (40 mg) với diltiazem (240 mg) có thể gây tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương.

Cimetidin: Nồng độ atorvastatin trong huyết tương và sự giảm LDL-C không bị thay đổi khi dùng đồng thời với cimetidin.

Nước ép bưởi chùm: Chứa một hoặc nhiều thành phần ức chế cytochrom P450 3A4 và có thể gây tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương, đặc biệt khi uống quá nhiều nước ép bưởi chùm (> 1,2 L mỗi ngày).

Niacin liều cao (> 1 g/ngày): Nguy cơ ảnh hưởng đến cơ xương có thể tăng lên khi sử dụng AZETAM cùng niacin, nên cân nhắc việc giảm liều AZETAM trong trường hợp này.

Ezetimib

Cimetidin: Sử dụng đồng thời cimetidin và ezetimib, không ảnh hưởng đến sinh khả dụng của ezetimib

Cảm ứng 3A4

Atorvastatin

Atorvastatin được chuyển hóa bởi cytochrom P450 3A4. Dùng đồng thời atorvastatin với chất cảm ứng cytochrom P450 3A4 (ví dụ: efavirenz, rifampicin, phenytoin, St John's Wort) có thể dẫn đến giảm nồng độ trong huyết tương của atorvastatin. Do cơ chế tương tác kép của rifampicin (chất cảm ứng cytochrom P450 3A4 và chất ức chế vận chuyển hấp thu tế bào gan (OATP1B1), dùng đồng thời atorvastatin với rifampicin được khuyến cáo, vì chậm dùng atorvastatin sau khi dùng rifampicin có liên quan đến việc giảm đáng kể nồng độ atorvastatin trong huyết tương.

Ezetimib

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

Các loại tương tác khác

Ezetimib khi dùng đồng thời không ảnh hưởng đến dược động học của các thuốc như dapson, dextromethorphan, digoxin, thuốc tránh thai đường uống (ethinylloestradiol và levonorgestrel), glipizid, tolbutamid hoặc midazolam.

Thuốc kháng acid:

Ezetimib: Dùng đồng thời thuốc kháng acid làm giảm tốc độ hấp thu của ezetimib nhưng không ảnh hưởng đến sinh khả dụng của ezetimib. Sự giảm hấp thu này không có ý nghĩa lâm sàng.

Atorvastatin: Dùng chung atorvastatin với hỗn dịch thuốc kháng acid uống có chứa magie và nhôm hydroxid làm giảm nồng độ atorvastatin trong huyết tương và các chất chuyển hóa có hoạt tính của nó khoảng 35%; tuy nhiên, hiệu quả giảm LDL-C không bị thay đổi.

Thuốc cô lập acid mật

Nên uống AZETAM và thuốc cô lập acid mật cách nhau vài giờ. Tuy nhiên, hiệu quả của việc dùng đồng thời vẫn chưa được nghiên cứu.



Nồng độ atorvastatin trong huyết tương thấp hơn (khoảng 25%) khi sử dụng đồng thời colestipol và atorvastatin. Tuy nhiên, mức giảm LDL-C lớn hơn khi dùng đồng thời atorvastatin và colestipol so với khi chỉ dùng một trong hai loại thuốc.

Cholestyramin:

Dùng cholestyramin đồng thời làm giảm AUC trung bình của ezetimib toàn phần (ezetimib + ezetimib glucuronid) khoảng 55%. Khi dùng đồng thời ezetimib và cholestyramin, hiệu quả giảm LDC-C có thể bị giảm

Fibrat: Chống chỉ định dùng đồng thời AZETAM với các fibrat do tăng nguy cơ tổn thương cơ

Gemfibrozil:

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

Fenofibrat (fenofibrat và acid fenofibric):

Do nguy cơ mắc bệnh cơ trong quá trình điều trị bằng thuốc ức chế HMG-CoA reductase tăng lên, nên thận trọng khi dùng đồng thời AZETAM với fenofibrat.

Fenofibrat có thể tăng tiết cholesterol vào mật, có thể gây tăng sỏi cholesterol.

Nếu nghi ngờ bệnh sỏi mật ở bệnh nhân đang dùng AZETAM và fenofibrat, cần chỉ định làm các xét nghiệm về túi mật và xem xét sử dụng liệu pháp hạ lipid thay thế.

Elbasvir và Grazoprevir

Sử dụng đồng thời elbasvir và grazoprevir có thể dẫn đến tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương và tăng nguy cơ mắc bệnh cơ; do đó, có thể cần phải điều chỉnh liều atorvastatin. Dùng đồng thời elbasvir và grazoprevir với atorvastatin làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương lên 1,9 lần một phần do ức chế BCRP và/hoặc CYP3A, OATP1B1; do đó, liều AZETAM không được vượt quá 10/20 mg mỗi ngày ở những bệnh nhân dùng thuốc đồng thời với các sản phẩm có chứa elbasvir và grazoprevir

Thuốc chống đông máu:

Ảnh hưởng của ezetimib và atorvastatin lên thời gian prothrombin chưa được nghiên cứu.

Ezetimib: Dùng đồng thời ezetimib (10mg x 1 lần/ngày) không có ảnh hưởng đáng kể đến sinh khả dụng của warfarin và thời gian prothrombin trong một nghiên cứu trên 12 nam giới trưởng thành khỏe mạnh. Đã có báo cáo sau khi lưu hành thuốc về tăng chỉ số INR ở những bệnh nhân đã thêm ezetimib vào warfarin hoặc fluindion. Hầu hết những bệnh nhân này cũng đang sử dụng các loại thuốc khác.

Atorvastatin: không có ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng đối với thời gian prothrombin khi dùng cho bệnh nhân đang điều trị warfarin mãn tính.

Acid fusidic:

Nguy cơ mắc bệnh cơ bao gồm tiêu cơ vân có thể tăng lên khi dùng đồng thời với acid fusidic toàn thân với statin. Việc sử dụng đồng thời có thể làm tăng nồng độ huyết tương của cả hai thuốc. Cơ chế của sự tương tác này (cho dù đó là dược lực học hay dược động học, hoặc cả hai) vẫn chưa được biết.

Mặc dù các nghiên cứu tương tác với atorvastatin và acid fusidic chưa được tiến hành, nhưng đã có



báo cáo về tiêu cơ vân (bao gồm một số trường hợp tử vong) ở những bệnh nhân dùng phối hợp các thuốc này. Nếu bắt buộc phải điều trị bằng acid fusidic, nên ngừng điều trị bằng AZETAM trong suốt thời gian xử lý acid fusidic

Colchicin

Các trường hợp bệnh cơ, bao gồm tiêu cơ vân đã được báo cáo khi dùng atorvastatin chung với colchicin; nên thận trọng khi kê đơn AZETAM với colchicin.

Chất ức chế vận chuyển

Atorvastatin

Atorvastatin và các chất chuyển hóa có hoạt tính của atorvastatin là cơ chất của chất vận chuyển OATP1B1. Những chất ức chế OATP1B1 (ví dụ: ciclosporin) có thể làm tăng sinh khả dụng của atorvastatin. Sử dụng đồng thời atorvastatin 10 mg và ciclosporin 5,2 mg/kg/ngày dẫn đến tăng nồng độ của atorvastatin. Nên tránh sử dụng đồng thời AZETAM với ciclosporin

Ezetimib

Tương tác giữa ciclosporin với ezetimib đã được nghiên cứu ở tám bệnh nhân sau ghép thận có độ thanh thải creatinin > 50 mL/phút ở những người đang dùng ciclosporin liều ổn định. Một liều 10 mg ezetimib duy nhất đã làm tăng AUC trung bình lên 3,4 lần (khoảng 2,3 đến 7,9 lần) đối với tổng số ezetimib so với một nhóm tình nguyện viên khỏe mạnh trước đây (n = 17) đã dùng một liều ezetimib 10 mg.

Digoxin: Khi dùng đồng thời nhiều liều atorvastatin và digoxin, nồng độ digoxin trong huyết tương ở trạng thái ổn định tăng lên khoảng 20%. Bệnh nhân dùng digoxin nên được theo dõi thích hợp.

Thuốc tránh thai đường uống: Dùng chung atorvastatin và thuốc tránh thai đường uống làm tăng giá trị AUC của norethindron và ethinyl estradiol lên khoảng 30% và 20%. Những sự gia tăng này nên được xem xét khi lựa chọn một loại thuốc tránh thai đường uống cho bệnh nhân nữ đang dùng atorvastatin.

Daptomycin: Nguy cơ mắc bệnh cơ và/hoặc tiêu cơ vân có thể tăng lên khi dùng đồng thời các chất ức chế HMG-CoA reductase và daptomycin.

Các thuốc khác không tương tác với atorvastatin

Amlodipin: Trong một nghiên cứu về tương tác thuốc-thuốc ở những người khỏe mạnh, dùng chung atorvastatin 80 mg và amlodipin 10 mg làm tăng 18% phơi nhiễm atorvastatin không có ý nghĩa về mặt lâm sàng.

Azithromycin: Dùng đồng thời atorvastatin 10 mg mỗi ngày và azithromycin (500 mg x 1 lần/ngày) không làm thay đổi nồng độ huyết tương của atorvastatin.

Sử dụng đồng thời với các thuốc khác

Trong các nghiên cứu lâm sàng, atorvastatin được sử dụng đồng thời với các thuốc hạ huyết áp và các liệu pháp điều trị thay thế estrogen mà không có bằng chứng về các tương tác bất lợi có ý nghĩa lâm sàng. Nghiên cứu tương tác với tất cả các thuốc cụ thể chưa được tiến hành.

9. Ảnh hưởng đến khả năng sinh sản, phụ nữ có thai và cho con bú

Ảnh hưởng đến khả năng sinh sản

Ezetimib



Ezetimib không có ảnh hưởng đến khả năng sinh sản ở chuột đực và chuột cái với liều lên đến 1000 mg/kg/ngày, tương ứng với mức phơi nhiễm khoảng 1 và 7 lần so với mức phơi nhiễm của người trưởng thành đối với ezetimib và tổng ezetimib.

Atorvastatin

Ảnh hưởng của atorvastatin đối với quá trình sinh tinh và khả năng sinh sản của con người chưa được nghiên cứu trên lâm sàng.

Phụ nữ có thai

Nhóm D

Là các loại thuốc đã gây ra, bị nghi ngờ là đã gây ra hoặc có thể dự kiến sẽ gây ra, gia tăng tỷ lệ dị tật thai nhi ở người hoặc tổn thương không thể phục hồi. Những loại thuốc này cũng có thể có tác dụng được lý bất lợi.

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

Thuốc được chống chỉ định trong thời kỳ mang thai. Vì các chất ức chế HMG-CoA reductase làm giảm tổng hợp cholesterol và có thể tổng hợp các hoạt chất sinh học khác có nguồn gốc từ cholesterol, AZETAM có thể gây hại cho thai nhi khi dùng cho phụ nữ mang thai. Dùng sử dụng AZETAM ngay lập tức khi phát hiện có thai. Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản cần sử dụng các biện pháp tránh thai hiệu quả trong quá trình điều trị bằng AZETAM.

Ezetimib: Không có dữ liệu lâm sàng về các trường hợp mang thai bị ảnh hưởng. Các nghiên cứu trên động vật sử dụng ezetimib đơn độc không chỉ ra tác dụng có hại trực tiếp hoặc gián tiếp đối với thai kỳ, sự phát triển của phôi/bào thai, quá trình sinh nở hoặc sự phát triển sau khi sinh.

Khi dùng đồng thời ezetimib với statin, không có tác dụng gây quái thai nào được ghi nhận trong các nghiên cứu về sự phát triển của phôi thai ở chuột mang thai. Ở thỏ mang thai, tỷ lệ dị tật xương thấp.

Atorvastatin: Không có nghiên cứu đầy đủ và có kiểm soát về việc sử dụng atorvastatin trong thai kỳ. Đã có các báo cáo hiếm gặp về dị tật bẩm sinh sau khi tử cung tiếp xúc với các chất ức chế HMG-CoA reductase khác. Trong một đánh giá trên khoảng 100 trường hợp mang thai được theo dõi tiền cứu ở những phụ nữ sử dụng simvastatin hoặc lovastatin, tỷ lệ dị tật bẩm sinh, sảy thai tự nhiên và thai chết lưu/tử vong ở trẻ sơ sinh không vượt quá so với đối tượng không sử dụng thuốc. Trong 89% trường hợp mang thai được theo dõi tiền cứu, điều trị bằng thuốc được bắt đầu trước khi mang thai và được ngừng điều trị vào một thời điểm nào đó trong ba tháng đầu khi xác định có thai.

Phụ nữ cho con bú

Chống chỉ định sử dụng thuốc ở các bà mẹ đang cho con bú. Do khả năng xảy ra phản ứng có hại nghiêm trọng ở trẻ sơ sinh bú sữa mẹ, phụ nữ đang cho con bú không nên dùng AZETAM.

Ezetimib: Các nghiên cứu trên chuột cho thấy ezetimib được bài tiết qua sữa. Chưa có dữ liệu chắc chắn ezetimib có được bài tiết vào sữa mẹ hay không.

Atorvastatin: Không có thông tin về tác dụng của atorvastatin đối với trẻ bú sữa mẹ hoặc ảnh hưởng của atorvastatin đối với sản xuất sữa. Chưa có dữ liệu chắc chắn ezetimib có được bài tiết vào sữa mẹ hay không, nhưng người ta đã chứng minh rằng một loại thuốc khác trong nhóm này đi vào sữa



me và atorvastatin có trong sữa chuột.

10. Ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc

Không có nghiên cứu nào về ảnh hưởng đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc đã được thực hiện. Tuy nhiên, một số tác dụng phụ đã được báo cáo với viên nén ezetimib và atorvastatin có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc của bệnh nhân. Ảnh hưởng của AZETAM lên từng cá thể có thể khác nhau.

11. Tác dụng không mong muốn của thuốc

Các phản ứng có hại nghiêm trọng sau đây được trình bày chi tiết hơn trong các phần khác của hướng dẫn sử dụng:

Tiêu cơ vân và bệnh cơ, Bất thường men gan

Bởi vì các nghiên cứu lâm sàng được thực hiện trong các điều kiện khác nhau, tỷ lệ phản ứng có hại được quan sát 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 thực hành lâm sàng.

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

Các phản ứng phụ thường gặp nhất trong nhóm được điều trị bằng viên nén phối hợp ezetimib và atorvastatin dẫn đến việc phải ngừng điều trị và xảy ra với tỷ lệ cao hơn so với giả được là:

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

Các phản ứng có hại được báo cáo phổ biến nhất (tần suất $\geq 2\%$ và cao hơn giả được) trong thử nghiệm lâm sàng này là: tăng ALT (5%), tăng AST (4%) và đau cơ xương (4%).

Viên nén phối hợp ezetimib và atorvastatin đã được đánh giá về độ an toàn trên 2403 bệnh nhân trong 7 thử nghiệm lâm sàng có đối chứng.

Bảng dưới đây tóm tắt tần suất phản ứng có hại trên lâm sàng được báo cáo ở $\geq 2\%$ bệnh nhân được điều trị bằng viên nén phối hợp ezetimib và atorvastatin ($n = 255$) và có tỷ lệ xuất hiện cao hơn giả được, bất kể đánh giá quan hệ nhân quả, từ thử nghiệm lâm sàng đối chứng với giả được.

Các phản ứng có hại xảy ra ở $\geq 2\%$ bệnh nhân được điều trị bằng viên nén phối hợp ezetimib và atorvastatin và có tỷ lệ xuất hiện cao hơn giả được

Phản ứng có hại toàn thân hoặc tại cơ quan	Placebo (%) n=60	Ezetimibe 10mg (%) n=65	Atorvastatin (%) n=248	Viên nén phối hợp ezetimib và atorvastatin (%) N=255
Rối loạn hệ thần kinh				



Chông mặt	0	6	<1	2
Rối loạn hô hấp, lồng ngực				
Ho khan	0	3	<1	2
Rối loạn tiêu hóa				
Đau bụng	2	2	4	3
Buồn nôn	0	2	5	3
Rối loạn cơ xương và mô liên kết				
Đau khớp	0	5	6	3
Yếu cơ	0	2	0	2
Đau cơ xương khớp	3	8	5	4
Rối loạn chuyển hóa				
Tăng kali máu	0	0	<1	2
Nhiễm trùng và nhiễm độc				
Viêm phế quản	0	2	2	2
Viêm xoang	0	3	2	2
Rối loạn mạch máu				
Bốc hỏa	0	0	<1	2
Kết quả xét nghiệm bất thường				
Tăng ALT	0	0	2	5
Tăng AST	0	0	<1	4

Sau khi hoàn thành nghiên cứu kéo dài 12 tuần, những bệnh nhân đủ điều kiện được chỉ định dùng ezetimib đồng thời với atorvastatin tương đương với viên nén phối hợp ezetimib và atorvastatin (10/10 - 10/80) hoặc atorvastatin (10-80 mg/ngày) trong 48 tuần nữa. Việc sử dụng đồng thời ezetimib với atorvastatin trong thời gian dài có độ an toàn tương tự như khi chỉ dùng atorvastatin.

Atorvastatin

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

Các phản ứng có hại phổ biến (tỷ lệ mắc $\geq 2\%$ và cao hơn giả dược) bất kể quan hệ nhân quả, ở những bệnh nhân được điều trị bằng atorvastatin trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với giả dược (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%).

Một số tác dụng không mong muốn khác của Atorvastatin như:

- Suy giảm nhận thức (mất trí nhớ, lú lẫn, ...)
- Tăng đường huyết
- Tăng HbA1c

Dữ liệu khi lưu hành thuốc

Bởi vì các phản ứng dưới đây được báo cáo tự nguyện từ một quần thể có quy mô không xác định, nên thường không thể ước tính một cách đáng tin cậy tần suất hoặc thiết lập mối quan hệ nhân quả với việc phơi nhiễm với thuốc. Các biến cố bổ sung được mô tả dưới đây đã được xác định trong quá trình sử dụng ezetimib và/hoặc atorvastatin sau khi được cấp phép lưu hành.

- (1) Rối loạn máu và hệ bạch huyết: giảm tiểu cầu
- (2) Rối loạn hệ thần kinh: nhức đầu; chóng mặt; dị cảm; bệnh thần kinh ngoại biên. Báo cáo với tần suất hiếm gặp sau khi lưu hành thuốc 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. Các vấn đề về nhận thức này đã được báo cáo cho tất cả các statin. Các biến cố thường không có ý nghĩa và có thể hồi phục khi ngừng sử dụng statin, với thời gian khởi phát triệu chứng không cố định (1 ngày đến hàng năm) và hết triệu chứng (trung bình là 3 tuần).
- (3) Rối loạn tiêu hóa: viêm tụy
- (4) Rối loạn da và mô dưới da: phù mạch; phát ban dạng bong nước (bao gồm hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, và hoại tử biểu bì nhiễm độc); phát ban; mày đay
- (5) Rối loạn cơ xương và mô liên kết: viêm cơ; Bệnh cơ/tiêu cơ vân. Hiếm có báo cáo về bệnh hoại tử cơ qua trung gian miễn dịch liên quan đến việc sử dụng statin.
- (6) Chấn thương, ngộ độc và các biến chứng thủ thuật: đứt gân
- (7) Rối loạn hệ thống miễn dịch: sốc phản vệ; phản ứng quá mẫn
- (8) Rối loạn gan mật: viêm gan; sỏi đường mật; viêm túi mật; suy gan gây tử vong và không tử vong
- (9) Rối loạn tâm thần: suy hô hấp; bệnh phổi kẽ
- (10) Bất thường các kết quả xét nghiệm: tăng creatine phosphokinase
- (11) Rối loạn chung: mệt mỏi

Ezetimib

Trong 10 thử nghiệm lâm sàng mù đôi, có đối chứng với giả dược, 2396 bệnh nhân bị tăng lipid máu nguyên phát. Các phản ứng có hại được báo cáo ở $\geq 2\%$ bệnh nhân được điều trị bằng ezetimib có tỷ lệ xuất hiện cao hơn giả dược bất kể có hay không có mối quan hệ nhân quả được trình bày trong bảng dưới đây

Phản ứng có hại toàn thân hoặc tại cơ quan	Placebo (%) n=795	Ezetimib 10mg (%) n=1691
Rối loạn chung		
Mệt mỏi	1,8	2,2
Rối loạn tiêu hóa		



Tiêu chảy	2,8	3,0
Nhiễm trùng		
Cúm	1,8	2,2
Viêm họng hạt	2,1	2,3
Viêm xoang	2,8	3,6
Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết		
Đau khớp	3,4	3,8
Đau chi	3,9	4,1
Rối loạn hô hấp		
Ho khan	2,1	2,3

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc gia. Địa chỉ: 13 - 15 Lê Thánh Tông - Hoàn Kiếm - Hà Nội. Điện thoại: 024.3.9335.618; Fax: 024.3.9335642; Email: di.pvcenter@gmail.com.

12. Quá liều và cách xử trí

Không có khuyến cáo cụ thể về biện pháp điều trị quá liều AZETAM. Trong trường hợp quá liều, nên sử dụng các biện pháp điều trị hỗ trợ và điều trị triệu chứng. Ở những bệnh nhân có triệu chứng, theo dõi nồng độ creatinin, BUN, creatinin phosphokinase huyết thanh và myoglobin nước tiểu để phát hiện các dấu hiệu của suy thận thứ phát sau tiêu cơ vân. Các xét nghiệm chức năng gan nên được thực hiện ở những bệnh nhân có triệu chứng.

Ezetimib

Trong các nghiên cứu lâm sàng, sử dụng ezetimib, 50 mg/ngày cho 15 đối tượng khỏe mạnh trong tối đa 14 ngày, 40 mg/ngày cho 18 bệnh nhân tăng cholesterol máu nguyên phát trong tối đa 56 ngày không có ảnh hưởng xấu.

Một số trường hợp quá liều đã được báo cáo; hầu hết không có tác dụng bất lợi. Các tác dụng bất lợi được báo cáo thì không nghiêm trọng.

Atorvastatin

Nếu đã uống quá liều AZETAM, hãy cân nhắc sử dụng than hoạt tính. Than hoạt tính có hiệu quả nhất khi dùng trong vòng 1 giờ sau khi uống. Ở những bệnh nhân không hoàn toàn tỉnh táo hoặc bị cứng hàm, nên cân nhắc sử dụng than hoạt qua ống thông mũi dạ dày sau khi bảo vệ đường thở.

Đối với tiêu cơ vân, truyền nước muối 0,9% đủ để duy trì lượng nước tiểu từ 2 đến 3 mL/kg/giờ. Có thể sử dụng thuốc lợi tiểu để duy trì lượng nước tiểu. Kiểm hóa nước tiểu thường không được khuyến khích. Do thuốc liên kết nhiều với protein huyết tương, chạy thận nhân tạo không tăng đáng kể độ thanh thải atorvastatin.



13. Đặc tính dược lực học

Nhóm ~~dược lý~~ dược lý: Kết hợp các thuốc điều hòa lipid khác nhau.

Mã ATC: C10BA05

Cơ chế tác dụng

Viên nén chứa ezetimib và atorvastatin là một sản phẩm hạ lipid máu ức chế hấp thu chọn lọc cholesterol và các sterol thực vật liên quan và ức chế sự tổng hợp nội sinh của cholesterol.

Cholesterol huyết tương có nguồn gốc từ quá trình hấp thu và tổng hợp nội sinh ở ruột. Ezetimib và atorvastatin là các hợp chất làm giảm lipid với cơ chế hoạt động bổ sung. Kết hợp những các cơ chế riêng làm giảm tổng Cholesterol, LDL-C, Apo B, TG, và không phải HDL-C, đồng thời tăng HDL-C vượt trội hơn đơn trị liệu, thông qua việc ức chế kép sự hấp thu và tổng hợp cholesterol.

Các nghiên cứu lâm sàng chứng minh rằng mức cholesterol toàn phần, LDL-C và Apo B, loại protein là thành phần chính của LDL tăng cao sẽ thúc đẩy quá trình xơ vữa động mạch ở người. Ngoài ra, mức HDL-C giảm liên quan đến sự phát triển của xơ vữa động mạch. Các nghiên cứu dịch tễ học đã xác định rằng bệnh tật và tử vong tim mạch thay đổi trực tiếp theo mức Cholesterol toàn phần, LDL-C và tỷ lệ nghịch với với mức HDL-C. Giống như LDL, lipoprotein tỷ trọng rất thấp (VLDL), lipoprotein tỷ trọng trung bình (IDL) cũng có thể thúc đẩy xơ vữa động mạch.

Ezetimib

Ezetimib có cơ chế hoạt động khác với các nhóm hợp chất giảm cholesterol khác (ví dụ: statin, chất cô lập acid mật [nhựa], dẫn xuất acid fibric và sterol thực vật.)

Phân tử mục tiêu của ezetimib là chất vận chuyển sterol, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), chịu trách nhiệm về sự hấp thu cholesterol và phytosterol ở ruột. Do đó, ezetimib ức chế hấp thu cholesterol, dẫn đến giảm vận chuyển cholesterol ở ruột đến gan. Điều này làm giảm lượng dự trữ cholesterol trong gan và tăng thanh thải cholesterol từ máu. Ezetimib không làm tăng bài tiết acid mật (giống như chất cô lập acid mật) và không ức chế tổng hợp cholesterol ở gan (như statin).

Atorvastatin

Atorvastatin là một chất làm giảm tổng hợp lipid. Atorvastatin là một chất ức chế HMG-CoA reductase, enzym giới hạn tốc độ chuyển đổi 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A thành mevalonat, một tiền chất của sterol, bao gồm cả cholesterol. Triglycerid (TG) và cholesterol trong gan được kết hợp thành lipoprotein tỷ trọng rất thấp (VLDL) và được giải phóng vào huyết tương để phân phối đến các mô ngoại vi. Lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL) được hình thành từ VLDL và được dị hóa chủ yếu thông qua LDL có ái lực cao với cơ quan thụ cảm.

Atorvastatin làm giảm nồng độ cholesterol và lipoprotein trong huyết tương bằng cách ức chế HMG-CoA reductase và tổng hợp cholesterol ở gan và bằng cách tăng số lượng các thụ thể LDL ở gan trên bề mặt tế bào để tăng cường hấp thu và dị hóa LDL. Atorvastatin làm giảm sản xuất LDL và số lượng của các hạt LDL. Atorvastatin tạo ra sự gia tăng rõ rệt và bền vững trong hoạt động của thụ thể LDL cùng với với một sự thay đổi có lợi về chất lượng của các hạt LDL tuần hoàn.

Atorvastatin làm giảm tổng cholesterol, LDL-C và Apo B ở cả những người tình nguyện khỏe mạnh và ở những bệnh nhân bị tăng cholesterol máu di truyền đồng hợp tử và dị hợp tử (FH), các dạng không di truyền của tăng cholesterol máu và rối loạn lipid máu hỗn hợp. Atorvastatin cũng làm giảm cholesterol lipoprotein tỷ trọng rất thấp (VLDL-C), TG và làm tăng HDL-C, apolipoprotein



Atorvastatin làm giảm tổng cholesterol, LDL-C, VLDL-C, Apo B và TG, và tăng HDL-C ở những bệnh nhân bị tăng triglycerid máu đơn độc. Atorvastatin làm giảm cholesterol lipoprotein tỷ trọng trung bình (IDL-C) ở bệnh nhân bị rối loạn chuyển hóa protein máu.

Trên các mô hình động vật, atorvastatin hạn chế sự phát triển của các tổn thương xơ vữa động mạch giàu lipid và thúc đẩy sự thoái triển của các mảng xơ vữa đã hình thành từ trước.

Atorvastatin và các chất chuyển hóa của nó chịu trách nhiệm cho hoạt động dược lý ở người. Cơ quan tác dụng chủ yếu của thuốc là gan, cũng vị trí chính của tổng hợp cholesterol và thanh thải LDL. Cần cá thể hóa liều lượng thuốc nên dựa trên đáp ứng điều trị.

14. Đặc tính dược động học

Ezetimib

Hấp thu

Sau khi uống, ezetimib được hấp thu nhanh chóng và liên hợp nhiều với glucuronid phenolic có hoạt tính (ezetimib-glucuronid). Vì vậy thời gian đạt nồng độ tối đa trong huyết tương (C_{max}) là trong vòng 1 đến 2 giờ đối với ezetimib-glucuronid và 4 đến 12 giờ đối với ezetimib. Sinh khả dụng tuyệt đối của ezetimib không thể xác định được vì hợp chất này hầu như không tan trong môi trường nước để pha chế dung dịch tiêm.

Uống thuốc cùng bữa ăn (bữa ăn nhiều chất béo hoặc không béo) không ảnh hưởng đến sinh khả dụng đường uống của ezetimib khi dùng dưới dạng viên nén 10 mg ezetimib.

Phân bố

Ezetimib và ezetimib-glucuronid liên kết tương ứng với 99,7% và 88-92% với protein huyết tương

Chuyển hóa

Ezetimib được chuyển hóa chủ yếu ở ruột non và gan thông qua liên hợp glucuronid (giai đoạn II) và sau đó được bài tiết qua mật. Phản ứng oxy hóa tối thiểu (giai đoạn I) được quan sát thấy ở tất cả các loài được đánh giá. Ezetimib và ezetimib-glucuronid là thành phần chính có nguồn gốc từ các hợp chất được phát hiện trong huyết tương, chiếm tương ứng khoảng 10-20% và 80-90% tổng số thuốc trong huyết tương. Cả ezetimib và ezetimib-glucuronid đều được thải trừ chậm khỏi huyết tương do có chu trình ruột gan. Thời gian bán thải của ezetimib và ezetimib-glucuronid là khoảng 22 giờ.

Thải trừ

Sau khi uống ^{14}C -ezetimib (20 mg) cho người, tổng số ezetimib chiếm xấp xỉ 93% tổng hoạt độ phóng xạ trong huyết tương. Khoảng 78% và 11% hoạt độ phóng xạ được sử dụng lần lượt được phát hiện trong phân và nước tiểu trong 10 ngày thu thập mẫu. Sau 48 giờ, không thể phát hiện được phóng xạ trong huyết tương.

Atorvastatin

Hấp thu

Atorvastatin được hấp thu nhanh chóng sau khi uống; thời gian thuốc đạt nồng độ tối đa trong huyết tương là từ 1 đến 2 giờ. Một tỷ lệ không đổi của atorvastatin được hấp thu nguyên vẹn. Sinh khả dụng tuyệt đối là 14%. Mặc dù thức ăn làm giảm tốc độ và mức độ hấp thu thuốc tương ứng khoảng 25% và 9% nhưng theo đánh giá C_{max} và AUC, mức giảm LDL-C là tương tự cho dù atorvastatin



được dùng cùng hoặc không cùng bữa ăn. 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 như nhau bất kể thời gian dùng thuốc trong ngày

Phân bố

Thể tích phân bố trung bình của atorvastatin là khoảng 400 lít. Tỷ lệ liên kết của atorvastatin với protein huyết tương $\geq 98\%$. Tỷ lệ thuốc trong hồng cầu/huyết tương xấp xỉ 0,25 cho thấy thuốc ngấm vào tế bào hồng cầu kém. Dựa trên các quan sát ở chuột, atorvastatin có khả năng được bài tiết vào sữa mẹ

Chuyển hóa

Ở người, atorvastatin được chuyển hóa thành các dẫn xuất ortho- và para-hydroxyl hóa. Sự ức chế HMG-CoA reductase bởi các chất chuyển hóa ortho- và para-hydroxyl hóa tương đương với atorvastatin trong ống nghiệm. Khoảng 70% hoạt động ức chế đối với HMG-CoA reductase là do các chất chuyển hóa có hoạt tính. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy tầm quan trọng của chuyển hóa atorvastatin bằng cytochrom P450 3A4 với sự gia tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương ở người sau dùng chung với erythromycin, một chất ức chế của isozym này. Ở động vật, chất chuyển hóa ortho-hydroxy trải qua nhiều quá trình glucuronid hóa hơn.

Thải trừ

Atorvastatin được thải trừ chủ yếu qua mật sau khi chuyển hóa qua gan và/hoặc ngoài gan. Tuy nhiên, thuốc dường như không có chu trình gan ruột. Thời gian bán thải trung bình trong huyết tương của atorvastatin ở người là khoảng 14 giờ. Thời gian bán thải của chất ức chế HMG-CoA reductase là 20 đến 30 giờ do hoạt tính của các chất chuyển hóa có hoạt tính. Dưới 2% liều atorvastatin được tái hấp thu trong nước tiểu sau khi uống.

15. **Quy cách đóng gói:** Hộp 3 vỉ x 10 viên.
16. **Điều kiện bảo quản:** Bảo quản trong bao bì kín, tránh ẩm, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ dưới 30°C
17. **Hạn dùng:** 36 tháng kể từ ngày sản xuất.
18. **Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:** TCCS
19. **Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:**

APROGEN BIOLOGICS INC.

16, Dumeori-gil, Yanggam-myeon, Hwaseong-si, Gyeonggi-do, Hàn Quốc

