

EUROSTAT-E

Rx Thuốc bán theo đơn Hộp 3 vỉ x 10 viên

Atorvastatin and Ezetimibe Tablets

EUROSTAT-E

Sản xuất tại Ấn Độ bởi:
EUROLIFE HEALTHCARE PVT LTD.
Khasra No: 242, Village Bhagwanpur, Roorkee, Dist. Haridwar, Uttarakhand, India

eurolife

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 19/9/2014

Nhãn vỏ hộp

Atorvastatin and Ezetimibe Tablets

EUROSTAT-E

CÔNG THỨC: Mỗi viên nén bao phim chứa:
10,84 mg Atorvastatin Calci Trihydrat BP tương đương Atorvastatin 10 mg
Ezetimib 10 mg

CHỈ ĐỊNH, CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG, VÀ CÁC THÔNG TIN KHÁC: XIN XEM TRONG TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG KÈM THEO.

TIÊU CHUẨN: Nhà sản xuất

BẢO QUẢN: ở nơi khô ráo, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.

ĐƯỜNG DÙNG: Uống

THUỐC BÁN THEO ĐƠN

GIỮ THUỐC NGOÀI TẦM TAY TRẺ EM

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG

Reg.No./Số ĐK:
Mfg.Lic.No/Số GP
Batch No./ Số lô SX: XXXX
Mfg.Date/ NSX : dd/mm/yyyy
Exp.Date/ HD : dd/mm/yyyy
DNNK:

COMPOSITION: Each film coated tablet contains :
10.84 mg Atorvastatin Calcium Trihydrate BP Eq. to Atorvastatin 10 mg
Ezetimibe 10 mg

FOR DOSAGE, INDICATIONS, AND ADMINISTRATION: PLEASE REFER MORE OTHER INFORMATION IN PACKAGE INSERTS.

SPECIFICATION: In house

STORAGE: Store in a dry place at a temperature below 30°C. Protect from light.

ROUTE OF ADMINISTRATION: Oral

FOR PRESCRIPTION USE ONLY.

KEEP OUT OF THE REACH OF CHILDREN.

CAREFULLY READ THE ACCOMPANYING INSTRUCTIONS BEFORE USE.

Manufactured in India by:
eurolife
EUROLIFE HEALTHCARE PVT LTD.
Khasra No: 242, Village Bhagwanpur, Roorkee,
Dist. Haridwar, Uttarakhand, India

Atorvastatin and Ezetimibe Tablets

EUROSTAT-E



EUROSTAT-E

241187 (851 2416/14)

EUROSTAT-E

EUROSTAT-E

MADE IN
EUROPE
MADE IN
EUROPE
MADE IN
EUROPE

EUROSTAT-E

EUROSTAT-E

MADE IN EUROPE

EUROSTAT-E

MADE IN EUROPE

EUROSTAT-E

MADE IN EUROPE



EUROSTAT-E EUROSTAT-E EUROSTAT-E EUROSTAT-E EUROSTAT-E EUROSTAT-E EUROSTAT-E EUROSTAT-E EUROSTAT-E EUROSTAT-E

R_x Prescription Drug

Atorvastatin and Ezetimibe Tablets

EUROSTAT-E

Each film coated tablet contains :
10.84 mg Atorvastatin Calcium Trihydrate BP
Eq. to Atorvastatin 10 mg
Ezetimibe 10 mg
Manufactured in India by:



EUROLIFE HEALTHCARE PVT LTD.
Khasra No: 242, Village Bhagwanpur, Roorkee,
Dist. Haridwar, Uttarakhand, India

R_x Prescription Drug

Atorvastatin and Ezetimibe Tablets

EUROSTAT-E

Each film coated tablet contains :
10.84 mg Atorvastatin Calcium Trihydrate BP
Eq. to Atorvastatin 10 mg
Ezetimibe 10 mg
Manufactured in India by:



EUROLIFE HEALTHCARE PVT LTD.
Khasra No: 242, Village Bhagwanpur, Roorkee,
Dist. Haridwar, Uttarakhand, India

R_x Prescription Drug

Atorvastatin and Ezetimibe Tablets

EUROSTAT-E

Each film coated tablet contains :
10.84 mg Atorvastatin Calcium Trihydrate BP
Eq. to Atorvastatin 10 mg
Ezetimibe 10 mg
Manufactured in India by:



EUROLIFE HEALTHCARE PVT LTD.
Khasra No: 242, Village Bhagwanpur, Roorkee,
Dist. Haridwar, Uttarakhand, India

Mfg.Lic.No:
Batch.No: XXXX Mfg: dd/mm/yyyy Exp: dd/mm/yyyy



Handwritten text on the left edge of the page.

Rx - Thuốc bán theo đơn

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Nếu cần thêm thông tin, xin tham khảo ý kiến thầy thuốc

Viên nén bao phim
EUROSTAT -E
(Atorvastatin & Ezetimib Tablet)



Thành phần: Mỗi viên nén bao phim chứa:

Hoạt chất:

10,84 mg Atorvastatin Calci Trihydrat tương đương Atorvastatin10 mg
Ezetimib ... 10 mg

Tá dược:

Cellulos dạng vi tinh thể P 101, Dibasic Calci Phosphat, Natri Lauryl Sulphat, Tinh bột ngô, Povidon, Methyl Paraben Natri, Propyl Paraben Natri, Magnesi Stearat, Talc tinh khiết, Keo Silicon Dioxid, Croscarmelos Natri, Crospovidon, Instacoat-sol (trắng), Titani Dioxid.

Chỉ định điều trị:

Dùng atorvastatin bổ trợ cho chế độ dinh dưỡng để làm giảm nồng độ trong máu của cholesterol toàn phần, LDL – cholesterol, apolipoprotein B và triglycorid ở bệnh nhân tăng cholesterol-máu nguyên phát, rối loạn lipid-máu thể hỗn hợp và tăng cholesterol máu dị hợp tử có tính gia đình.

Cũng dùng atorvastatin để làm giảm cholesterol toàn phần và LDL – C ở bệnh nhân tăng cholesterol máu đồng hợp tử có tính gia đình và bổ trợ cho các trị liệu giảm lipid khác (như lọc rút (apheresis) LDL) hoặc khi các trị liệu này tỏ ra không có hiệu lực. Sử dụng các thuốc làm giảm lipid chỉ là sự can thiệp vào yếu tố nhiều nguy cơ ở các bệnh nhân có tăng nguy cơ bệnh vữa xơ mạch máu do tăng cholesterol máu.

Cần dùng các thuốc hạ lipid máu kèm với chế độ dinh dưỡng ít mỡ bão hòa, ít cholesterol và chỉ dùng khi nào không đáp ứng đầy đủ với chế độ dinh dưỡng và với các biện pháp không dùng thuốc khác.

Trước khi khởi đầu dùng atorvastatin, cần loại trừ các nguyên nhân thứ phát về tăng cholesterol máu (ví dụ tiểu đường khó kiểm soát, suy chức năng tuyến giáp, hội chứng hư thận, rối loạn protein máu, bệnh gan tắc nghẽn, nghiện rượu, dùng các thuốc khác), cũng cần tiến hành kiểm tra lipid máu bằng xét nghiệm cholesterol toàn phần, LDL-C, HDL-C và triglyceride máu.

Phối hợp trị liệu với các thuốc ức chế HMG-COA-reductase (các statin)-ezetimib phối hợp với thuốc ức chế 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzym-A-reductase (statin) được chỉ định điều trị bổ trợ cho chế độ dinh dưỡng để làm giảm sự tăng nồng độ cholesterol toàn phần, LDL-C và apo-B ở bệnh nhân rối loạn lipid-máu nguyên phát (dị hợp tử có tính gia đình và không có tính gia đình).

Liều lượng và cách dùng

Liều khởi đầu thông thường là mỗi ngày một viên. Liều lượng tùy theo cá thể, dựa vào mức LDL-C cơ bản, mục đích điều trị và đáp ứng của bệnh nhân. Điều chỉnh liều lượng chỉ được thực hiện sau từng đợt ≥ 4 tuần điều trị. Có thể dùng vào bất kỳ lúc nào trong ngày, không phụ thuộc no đói.

Chống chỉ định

Atorvastatin:

Quá mẫn cảm với các thành phần của chế phẩm.

Bệnh gan hoạt động hoặc tăng dai dẳng không cắt nghĩa được về transaminase huyết thanh.

Chống chỉ định atorvastatin khi mang thai, với phụ nữ thời kỳ mẹ cho con bú và ở phụ nữ có tiềm năng sinh đẻ mà không dùng các biện pháp ngừa thai hữu hiệu. Cần một khoảng cách một tháng từ khi ngừng dùng atorvastatin tới khi thụ thai nếu có kế hoạch có thai.

Trẻ em: Chưa xác định được độ an toàn và hiệu lực của atorvastatin.

Với Ezetimib :

Chống chỉ định ezetimib trong các trường hợp sau đây:

Không phối hợp ezetimib với statin ở bệnh nhân bệnh gan hoạt động hoặc có tăng hàm lượng transaminase gan dai dẳng và không cắt nghĩa được.

Phụ nữ đang mang thai hoặc muốn có thai, vì các statin làm giảm tổng hợp cholesterol và có khả năng làm giảm tổng hợp cả các chất sinh học dẫn xuất từ cholesterol, nên nếu phối hợp ezetimib với cholesterol có thể gây rủi ro cho thai nếu dùng trong thai kỳ. Hơn nữa, không có lợi ích rõ rệt khi dùng thuốc trong thai kỳ và cũng chưa xác định được độ an toàn cho người mang thai. Nếu bệnh nhân có thai trong thời kỳ đang dùng thuốc, bệnh nhân cần được cảnh báo về tiềm năng rủi ro cho thai và sự thiếu lợi ích lâm sàng của thuốc nếu vẫn dùng trong thai kỳ.

Trong thời kỳ cho con bú: Vì các statin có thể bài tiết qua sữa mẹ và vì các statin có tiềm năng gây các phản ứng có hại nghiêm trọng cho trẻ bú mẹ nên phụ nữ nào cần dùng phối hợp ezetimib với statin thì không được cho con bú.

Bệnh nhân quá mẫn cảm với các thành phần của chế phẩm: các phản ứng quá mẫn cảm bao gồm phản vệ, phù mạch, phát ban, mày đay đã gặp với ezetimib .

Những lưu ý đặc biệt và cảnh báo khi sử dụng thuốc

Tác dụng trên gan:

Tăng dai dẳng transaminase huyết thanh (> 3 lần mức tối đa của bình thường (ULN) gặp ở ≥ 2 lần) có thấy ở 0,7% số bệnh nhân dùng atorvastatin trong các thử nghiệm lâm sàng. Tỷ lệ các bất thường này gặp ở 0,2% - 0,2% - 0,6% và 2,3% tương ứng với những người dùng 10 – 20 – 40 và 80mg atorvastatin.

Khuyến cáo cần làm test chức năng gan trước khi khởi đầu điều trị, hoặc sau mỗi khi tăng liều và sau đó kiểm tra định kỳ. Những thay đổi về enzym gan thường bắt đầu trong 4 tháng đầu tiên dùng atorvastatin. Cần theo dõi những bệnh nhân có tăng hàm lượng transaminase cho tới khi hết bất thường. Nếu cứ tồn tại tăng ALT hoặc AST quá 3 lần ULN thì cần ngừng dùng atorvastatin.

Cần dùng thận trọng atorvastatin ở bệnh nhân nghiện rượu (hoặc uống nhiều rượu) và/hoặc có tiền sử bệnh gan. Chống chỉ định dùng atorvastatin khi có bệnh gan hoạt động hoặc có tăng transaminase dai dẳng mà không cắt nghĩa được.

Đau cơ:

Mọi bệnh nhân khởi đầu dùng ezetimib cần được cảnh báo về nguy cơ bệnh cơ và cần cảnh báo ngay nếu gặp đau cơ, căng cơ hoặc yếu cơ mà không cắt nghĩa được. Nguy cơ này tăng lên khi dùng thêm một số thuốc. Bệnh nhân cần báo cáo về mọi thuốc đã dùng (có hoặc không có kê đơn) với bác sĩ.

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.

Tương tác với thuốc khác, các dạng tương tác khác

Với Atorvastatin:

Cũng như với các thuốc ức chế HMG-COA-reductase khác, khi dùng atorvastatin thấy có tăng nguy cơ bệnh cơ, nếu phối hợp với các thuốc ức chế men dịch, dẫn xuất fibrat, thuốc kháng sinh nhóm macrolid (ví dụ erythromycin), thuốc chống nấm nhóm azole (ví dụ clotrimazole) hoặc niacin (acid nicotinic).

Thuốc kháng acid:

Phối hợp atorvastatin với dịch treo uống kháng acid chứa magesi và nhôm hydroxid sẽ làm giảm khoảng 35% các nồng độ của atorvastatin trong huyết tương; tuy nhiên, không có ảnh hưởng tới sự giảm LDL-cholesterol.

Antipgrin: do atorvastatin không có ảnh hưởng tới được động học của antipgrin nên không nghiên cứu tương tác giữa atorvastatin với các thuốc khác cũng được chuyển hóa qua cùng các isoenzym cytochrom.

Colestipol: Các nồng độ của atorvastatin trong huyết tương sẽ giảm khoảng 25% khi phối hợp với colestipol. Tuy nhiên, sự giảm LDL- C khi phối hợp atorvastatin + colestipol sẽ giảm mạnh hơn so với khi chỉ dùng riêng rẽ từng thứ thuốc.

Cholestyramin: Chưa có dữ liệu có giá trị.

Cimetidin: Các nồng độ của atorvastatin trong huyết tương và sự giảm LDL-C không bị ảnh hưởng khi phối hợp atorvastatin + cimetidin.

Digoxin: Phối hợp nhiều liều atorvastatin với digoxin sẽ làm tăng khoảng 20% các nồng độ digoxin trong huyết tương lúc trạng thái ổn định. Bệnh nhân dùng digoxin cần được theo dõi thích đáng.

Erythromycin: Với người khỏe mạnh, khi phối hợp atorvastatin với erythromycin thấy nồng độ atorvastatin trong huyết tương tăng khoảng 40% vì erythromycin là thuốc ức chế CYP3A4 quen biết.

Thuốc uống ngừa thai: Phối hợp atorvastatin với thuốc uống ngừa thai sẽ làm tăng giá trị AUC của norethinarone lên khoảng 30% và của ethinyl estradiol lên khoảng 20%. Cần lưu ý đến những sự tăng AUC đó mỗi khi dùng thuốc uống ngừa thai cho phụ nữ đang dùng atorvastatin.

Warfarin: atorvastatin không có ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng trên thời gian prothrombin khi dùng phối hợp warfarin + atorvastatin trong 2 tuần. Tuy vậy, vẫn cần theo dõi cẩn thận các bệnh nhân dùng phối hợp trên.

Các thuốc ức chế protease (điều trị HIV và HCV):

- Tránh sử dụng atorvastatin cùng với telaprevir hoặc tipranavir + ritonavir.
- Sử dụng thận trọng và nếu cần thiết nên dùng liều atorvastatin thấp nhất khi kết hợp với lopinavir + ritonavir.
- Không dùng quá 20 mg atorvastatin mỗi ngày khi kết hợp với darunavir + ritonavir, fosamprenavir, fosamprenavir + ritonavir, saquinavir + ritonavir.
- Không dùng quá 40 mg atorvastatin mỗi ngày khi kết hợp với nelfinavir.

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 thuốc phối hợp khác: Trong các nghiên cứu lâm sàng, có khi phối hợp atorvastatin với thuốc hạ áp và thuốc thay thế estrogen mà không gặp bằng chứng về tương tác có ý nghĩa lâm sàng rõ rệt. Không tiến hành nghiên cứu về tương tác với các thuốc chuyên biệt.

Với ezetimib:

Cyclosporin: Cần thận trọng khi phối hợp ezetimib với cyclosporin do có tăng phơi nhiễm với cả ezetimib sẽ lớn hơn khi dùng cho bệnh nhân suy thận nặng. Với bệnh nhân dùng cyclosporin, tiềm năng tác dụng của sự phơi nhiễm với ezetimib khi phối hợp cần được cân nhắc cẩn thận so với lợi ích của sự làm giảm nồng độ lipid.

Các fibrat:

Chưa nghiên cứu hiệu lực và độ an toàn của sự phối hợp ezetimib với fibrat ngoài fenofibrat. Các fibrat có thể làm tăng bài tiết cholesterol vào mật, có thể gây bệnh sỏi mật. Nghiên cứu tiền lâm sàng trên chó, thấy ezetimib làm tăng cholesterol trong mật ở túi mật. Không khuyến cáo dùng phối hợp ezetimib với các fibrat ngoài fenofibrat.

Fenofibrat:

Khi nghi ngờ có sỏi mật ở bệnh nhân dùng phối hợp ezetimib với fenofibrat, cần kiểm tra túi mật và cân nhắc dùng thuốc hạ lipid-máu khác thay thế.

Thuốc chống đông coumarin:

Khi ezetimib dùng cùng warfarin (là thuốc chống đông nhóm coumarin), cần theo dõi thích đáng chỉ số bình thường hóa quốc tế (INR).

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

Sử dụng cho phụ nữ có thai và cho con bú

Thời kỳ mang thai:

Phụ nữ ở tuổi có thai cần được khuyến cáo dùng một phương pháp ngừa thai hữu hiệu để ngăn ngừa mang thai khi dùng phối hợp ezetimib với statin. Bác sĩ cần thảo luận về kế hoạch có thai trong tương lai với nữ bệnh nhân và thảo luận xem bao giờ cần ngừng dùng phối hợp thuốc trên nếu bệnh nhân muốn có thai. Bệnh nhân cần được cảnh báo ngừng dùng ezetimib + statin khi thấy có thai và báo cáo ngay với bác sĩ.

Thời kỳ cho con bú:

Phụ nữ trong thời kỳ cho con bú cần được dặn dò không được dùng ezetimib + statin. Bệnh nhân có rối loạn lipid-máu mà lại đang thời kỳ cho con bú cần được dặn dò thảo luận với bác sĩ về sự lựa chọn cách dùng thuốc.

Tác động của thuốc khi lái xe và vận hành máy móc

Chưa có báo cáo về ảnh hưởng của thuốc với lái xe và vận hành máy móc. Nên cân nhắc trước khi dùng thuốc.

Tác dụng không mong muốn của thuốc

Với atorvastatin:

Những tác dụng có hại thường gặp nhất khi dùng atorvastatin cho bệnh nhân tham gia vào các nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát là: tiêu chảy, táo bón, ợ hơi, khó tiêu, đau bụng, nhức đầu, buồn nôn, đau cơ, đau khớp, suy nhược, mất ngủ và phát ban.

Cũng gặp những tác dụng phụ sau đây trong các thử nghiệm lâm sàng: co rút cơ; viêm cơ, bệnh cơ, dị cảm, bệnh thần kinh ngoại biên, viêm tụy tạng, viêm gan, vàng da tắc mật, chán ăn, nôn, rụng tóc, ngứa, liệt dương, tăng glucos máu, và hạ glucos máu. Hiếm gặp các phản ứng dị ứng.

Atorvastatin có thể làm tăng creatin-phosphokinase và tăng nồng độ transaminase phụ thuộc liều lượng.

Với Ezetimib :

Những phản ứng có hại nghiêm trọng sau đây đã được thảo luận chi tiết ở các mục khác của tờ hướng dẫn này.

Nghiên cứu về đơn trị liệu với ezetimib :

Trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm tra placebo trên 2396 bệnh nhân được điều trị trong thời gian trung bình là 12 tuần (0-39 tuần), thấy có 3,3% số bệnh nhân dùng ezetimib và 2,9% số bệnh nhân dùng placebo phải ngừng điều trị vì có phản ứng có hại. Những phản ứng hay gặp nhất ở nhóm dùng ezetimib mà phải ngừng điều trị và có tỷ lệ cao hơn ở nhóm placebo là:

+ Đau khớp (0,3%)

+ Choáng vàng (0,2%)

Tăng Gamma – glutamyl- transferase (0,2%)

Những phản ứng có hại hay gặp nhất (tần số 2% và cao hơn placebo) khi dùng đơn trị liệu ezetimib ở 2396 bệnh nhân là: nhiễm khuẩn đường hô hấp trên (4,3%), tiêu chảy (4,1%), đau khớp (3,0%), viêm xoang (2,8%) và đau chân tay (2,7%)

Nghiên cứu phối hợp ezetimib + statin:

Trong các thử nghiệm lâm sàng với ezetimib + statin có kiểm soát ở 11.308 bệnh nhân dùng thuốc trong thời gian trung bình là 8 (0-122) tuần, thấy có 4% số bệnh nhân dùng ezetimib + statin và 3,3% người dùng riêng statin phải ngừng thuốc do phản ứng có hại. Những phản ứng hay gặp nhất ở nhóm ezetimib + statin mà phải ngừng thuốc và đạt tỷ lệ cao hơn nhóm dùng statin đơn độc là:

Tăng amin aminotransferase ALT (0,6%)

Đau cơ (0,5%)

Mệt mỏi, tăng AST, nhức đầu, đau chân tay (mỗi hiện tượng là 0,2%).

Trên 11.308 bệnh nhân dùng phối hợp ezetimib + statin, thấy những phản ứng có hại hay gặp nhất (tỷ lệ $\geq 2\%$ và cao hơn ở nhóm dùng riêng statin) là như sau: viêm mũi-hầu (3,7%), đau cơ (3,2%), nhiễm khuẩn đường hô hấp trên (2,9%), đau khớp (2,6%), tiêu chảy (2,5%).

Tác dụng không mong muốn khác:

Suy giảm nhận thức (như mất trí nhớ, lú lẫn...)

Tăng đường huyết

Tăng HbA1c

“ Thông báo với thầy thuốc các tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc ”

Sử dụng quá liều

Triệu chứng quá liều và cách điều trị:

Với atorvastatin:

Chưa có cách điều trị đặc hiệu khi quá liều atorvastatin. Nếu gặp dùng quá liều cần điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ. Do thuốc gắn mạnh vào protein-huyết tương nên thẩm tách lọc máu khó làm tăng thanh lọc atorvastatin.

Với ezetimib :

Trong các nghiên cứu lâm sàng trên 15 người khỏe mạnh, dùng ezetimib mỗi ngày 50mg, dùng trong 14 ngày và trên 18 bệnh nhân có tăng lipid-máu nguyên phát dùng mỗi ngày 40 mg ezetimib cho tới 56 ngày thấy đều dung nạp tốt.

Một số ít trường hợp có dùng quá liều ezetimib phần nhiều có gặp phản ứng có hại nhưng không nghiêm trọng. Nếu gặp quá liều, cần điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ.

Các đặc tính dược lực học:

Atorvastatin:

Atorvastatin là chất ức chế cạnh tranh và có chọn lọc HMG – COA – reductase, là enzyme có hạn chế về tốc độ và xúc tác cho chuyển 3 – hydroxyl – 3 – methyl – glutaryl – coenzyme A sang mevalonat, là tiền chất của các sterol, bao gồm cholesterol.

Gan là nơi chủ yếu có tác dụng và là vị trí chủ yếu tổng hợp cholesterol và thanh lọc LDL – cholesterol.

Trên các mô hình động vật, atorvastatin làm giảm nồng độ cholesterol và lipoprotein do ức chế HMG – COA – reductase và sự tổng hợp cholesterol ở gan và làm tăng số lượng các thụ thể LDL ở bề mặt tế bào gan, dẫn tới tăng nhập và dị hóa LDL – C. Atorvastatin làm giảm sản xuất LDL – C, làm giảm số lượng các tiểu thể LDL – C. Tùy thuộc vào liều lượng, atorvastatin làm giảm lượng các tiểu thể chứa apolipoprotein – B ở bệnh nhân tăng cholesterol – máu. Atorvastatin làm tăng rõ rệt và kéo dài hoạt tính của thụ thể LDL – C đi cùng với sự thay đổi về chất lượng các tiểu thể LDL – C lưu thông.

Các đặc tính dược động học:

Dược động học và chuyển hóa của atorvastatin

Hấp thu:

Sau khi uống, đạt các nồng độ tối đa trong huyết tương sau 1 – 2 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối của atorvastatin (chất mẹ) khoảng 12% và giá trị hệ thống của hoạt tính ức chế HMG – COA – reductase là khoảng 30%. Sờ dĩ có giá trị hệ thống thấp là do sự thanh lọc trước hệ thống tại niêm mạc tiêu hóa và/hoặc do chuyển hóa lần đầu tiên qua gan. Tuy rằng thức ăn có làm giảm tốc độ và mức độ hấp thu thuốc tương ứng khoảng 25% và 9%, qua đánh giá bởi Cmax và AUC, nhưng sự giảm LDL – C là tương đương khi atorvastatin được uống khi no cũng như khi đói.

Các nồng độ của atorvastatin trong huyết tương khi uống buổi tối sẽ thấp hơn khi uống buổi sáng (thấp hơn khoảng 30%, tính theo Cmax và AUC). Tuy nhiên, sự giảm LDL – C là như nhau không kể thời điểm dùng thuốc.

Phân bố:

Thể tích phân bố trung bình của atorvastatin khoảng 381 lít. Atorvastatin gắn 7,98% vào protein- huyết tương.

Chuyển hóa:

Atorvastatin chuyển hóa mạnh qua xúc tác của CYP3 A4 để cho các chất chuyển hóa ortho- và parahydroxyl hóa và nhiều sản phẩm beta-oxy hóa khác nhau. Sự ức chế *in vitro* hoạt tính của HMG-COA-reductase bởi các chất chuyển hóa ortho- và parahydroxyl hóa là tương đương với sự ức chế bởi atorvastatin.

Khoảng 70% hoạt tính ức chế HMG-COA-reductase lưu thông là nhờ các chất chuyển hóa có hoạt tính.

Đào thải:

Atorvastatin bài tiết chủ yếu qua mật sau khi chuyển hóa ở gan và/hoặc ngoài gan. Tuy nhiên, có thể không có chu trình ruột-gan. Thời gian bán thải trung bình trong huyết tương của atorvastatin (chất mẹ) ở người là khoảng 14 giờ, nhưng nửa thời gian ức chế hoạt tính của HMG-COA-reductase lại là 20 – 30 giờ do có sự tham gia của các chất chuyển hóa có hoạt tính; < 2% liều dùng atorvastatin được thải qua nước tiểu sau khi uống thuốc.

Ezetimib :

Ezetimib làm giảm cholesterol-máu nhờ ức chế sự hấp thu cholesterol ở ruột non. Nghiên cứu lâm sàng kéo dài 2 tuần trên 18 bệnh nhân tăng cholesterol-máu, thấy ezetimib ức chế được 54% sự hấp thu cholesterol ở ruột, so sánh với nhóm

placebo. Ezetimib không có ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng tới những nồng độ trong huyết tương của các vitamin tan trong dầu (A, D, E) khi nghiên cứu trên 113 bệnh nhân và không làm hư hại sự sản xuất hormone steroid (nghiên cứu trên 118 bệnh nhân).

Hàm lượng cholesterol ở gan chủ yếu được sinh ra từ 3 nguồn. Gan có thể tổng hợp cholesterol, nhập cholesterol từ máu, từ các lipoprotein lưu thông, hoặc nhập cholesterol hấp thu từ ruột non. Cholesterol ở ruột lại lấy chủ yếu từ cholesterol bài tiết ở mật và từ cholesterol thức ăn.

Ezetimib có cơ chế tác dụng khác với các nhóm thuốc khác làm hạ cholesterol (như các statin, nhựa gắn acid mật, dẫn xuất fibrat, các stamol cây cỏ). Đích phân tử của ezetimib là chất vận chuyển sterol là Niemann-Pick-C1- like 1 (NPC1L1) tham gia vào sự nhập cholesterol và các phytosterol vào ruột.

Ezetimib không ức chế sự tổng hợp cholesterol ở gan, không làm tăng bài tiết mật. Thay vào đó, ezetimib nằm ở bờ bán thải của ruột non và ức chế sự hấp thu của cholesterol dẫn tới làm giảm cung cấp cholesterol ở ruột vào gan. Điều này sẽ gây giảm dự trữ cholesterol ở gan và làm tăng thanh lọc cholesterol khỏi máu. Cơ chế riêng biệt này của ezetimib sẽ bổ trợ cho cơ chế của các statin và fenofibrat.

Trình bày: Hộp 3 vỉ x 10 viên.

Bảo quản: ở nơi khô ráo, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất. Không dùng thuốc quá hạn sử dụng ghi trên bao bì

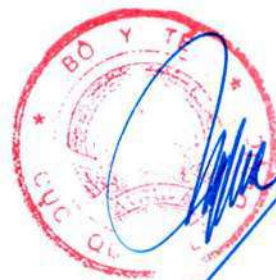
Tiêu chuẩn: Nhà sản xuất.

Cảnh báo:

- Không dùng quá liều.
- Giữ thuốc ngoài tầm tay trẻ em.

Sản xuất tại Ấn độ bởi: **EUROLIFE HEALTHCARE PVT. LTD.**

Khasra No: 242, Village Bhagwanpur, Roorkee, Dist. Haridwar, Uttarakhand, India



PHÓ CỤC TRƯỞNG
Nguyễn Việt Hùng