

Rx

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC



1. Tên thuốc.

TORMEG EZ 10 + 10

TORMEG EZ 20 + 10

2. Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

3. Thành phần công thức thuốc.

Thành phần được chất:

TORMEG EZ 10 + 10: Mỗi viên nén bao phim chứa:

Atorvastatin calcium trihydrate

Tương đương Atorvastatin 10 mg

Ezetimibe 10 mg

TORMEG EZ 20 + 10: Mỗi viên nén bao phim chứa:

Atorvastatin calcium trihydrate

Tương đương Atorvastatin 20 mg

Ezetimibe 10 mg

Thành phần tá dược: Cellulose Microcrystalline 101, Mannitol, Calcium carbonate, Croscarmellose Sodium, Hydroxypropylcellulose, Polysorbate 80, Iron oxide yellow (E172), Magnesium stearate, Povidone K-29/32, Sodium laurilsulfate, Opadry White OY-L-28900.

4. Dạng bào chế.

Viên nén bao phim.

Mô tả dạng bào chế: Viên nén bao phim màu trắng, hình tròn, hai mặt lõm.

5. Chỉ định.

Điều trị với các tác nhân làm thay đổi nồng độ lipid máu chỉ nên là một phần trong phác đồ điều trị ở những bệnh nhân tăng đáng kể nguy cơ xơ vữa động mạch do tăng cholesterol máu. Điều trị dùng thuốc được chỉ định để bổ trợ cho chế độ ăn khi chế độ ăn giảm chất béo bão hòa, cholesterol và các phương pháp không dùng thuốc khác không cho đáp ứng đầy đủ.

Tăng lipid máu nguyên phát

Viên phối hợp atorvastatin/ezetimibe được chỉ định để làm giảm lượng cholesterol toàn phần, LDL-cholesterol (LDL-C), apolipoprotein B (Apo B), triglycerid (TG) và non-HDL-cholesterol (non-HDL-C) ở bệnh nhân tăng lipid máu nguyên phát (tăng lipid máu gia đình dị hợp tử và không có tính gia đình) hoặc tăng lipid máu hỗn hợp.

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

Viên phối hợp atorvastatin/ezetimibe được chỉ định để làm giảm lượng cholesterol toàn phần và LDL-C ở những bệnh nhân tăng cholesterol máu có tính gia đình đồng hợp tử, được sử dụng như

thuốc hỗ trợ cho các phương pháp điều trị làm giảm lipid máu khác (ví dụ lọc huyết tương tách LDL) hoặc nếu không có các phương pháp điều trị như vậy.

Giới hạn chỉ định

Không có sự gia tăng lợi ích trên tỷ lệ mắc bệnh tim mạch và tử vong của viên phối hợp atorvastatin/ezetimibe so với atorvastatin.

Viên phối hợp atorvastatin/ezetimibe chưa được nghiên cứu trên rối loạn lipid týp I, III, IV và V theo phân loại Fredrickson.

6. Cách dùng, liều dùng.

Liều khuyến cáo

Khoảng liều của viên phối hợp atorvastatin/ezetimibe là 10/10 mg/ngày đến 80/10 mg/ngày. Liều khởi đầu khuyến cáo của viên phối hợp atorvastatin/ezetimibe là 10/10 mg/ngày (1 viên TORMEG EZ 10 +10) hoặc 20/10 mg/ngày (1 viên TORMEG EZ 20 + 10). Trong trường hợp cần giảm $\geq 55\%$ lượng LDL-C, liều khởi đầu là 40/10 mg/ngày. Sau 2 tuần điều trị khởi đầu và/hoặc hiệu chỉnh liều, cần kiểm tra lại nồng độ lipid trong máu để điều chỉnh liều cho phù hợp.

Tăng cholesterol máu có tính gia đình đồng hợp tử

Liều viên phối hợp atorvastatin/ezetimibe ở bệnh nhân tăng cholesterol máu có tính gia đình đồng hợp tử là 40/10 mg/ngày hoặc 80/10 mg/ngày. Nên sử dụng viên phối hợp atorvastatin/ezetimibe như một thuốc hỗ trợ cho các phương pháp điều trị làm giảm lipid máu khác (ví dụ lọc huyết tương tách LDL) ở những bệnh nhân này hoặc nếu không có các phương pháp điều trị như vậy.

Sử dụng đồng thời với các thuốc khác

Nhựa gắn acid mật

Thuốc nên được sử dụng trước 2 giờ hoặc sau 4 giờ so với thời điểm sử dụng các nhựa gắn acid mật.

Cyclosporin, clarithromycin, itraconazol và một số thuốc ức chế virus HIV/HCV

Ở bệnh nhân đang sử dụng cyclosporin hoặc các chất ức chế protease HIV (tipranavir + ritonavir) hoặc chất ức chế protease viêm gan C (telaprevir) nên tránh sử dụng TORMEG EZ. Ở bệnh nhân đang sử dụng lopinavir + ritonavir, thận trọng khi chỉ định TORMEG EZ và nên sử dụng với liều thấp nhất có hiệu quả. Ở bệnh nhân đang dùng clarithromycin, itraconazol hoặc bệnh nhân HIV đang uống saquinavir + ritonavir, darunavir + ritonavir, fosamprenavir hoặc fosamprenavir + ritonavir, liều viên phối hợp atorvastatin/ezetimibe nên giới hạn ở mức 20/10 mg, và đánh giá lâm sàng thích hợp để đảm bảo liều thấp nhất có hiệu quả được sử dụng. Ở bệnh nhân dùng thuốc kháng virus viêm gan C chứa elbasvir và grazoprevir, liều viên phối hợp atorvastatin/ezetimibe không vượt quá 20/10 mg. Ở bệnh nhân sử dụng chất ức chế protease HIV nelfinavir hoặc ức chế protease viêm gan C boceprevir, liều viên phối hợp atorvastatin/ezetimibe nên giới hạn ở mức 40/10 mg và các đánh giá lâm sàng cần thiết để đảm bảo đã sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả.

Các thuốc giảm lipid khác

Không khuyến cáo kết hợp TORMEG EZ với gemfibrozil.

Cách dùng

Uống cả viên thuốc. Không bẻ, ngậm hoặc nhai viên thuốc.

Có thể uống thuốc ở bất kỳ thời điểm nào trong ngày, cùng với thức ăn hoặc không.

7. Chống chỉ định.

• Chống chỉ định dùng TORMEG EZ ở bệnh nhân quá mẫn với ezetimibe, atorvastatin hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

- Bệnh gan hoạt động hoặc tăng transaminase huyết thanh dai dẳng không giải thích được.
- Thuốc chống chỉ định sử dụng cho phụ nữ có thai hoặc có khả năng mang thai. Thuốc chỉ dùng cho phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ khi những bệnh nhân này rất khó có khả năng thụ thai và đã được thông báo về những nguy cơ tiềm ẩn
- Phụ nữ đang cho con bú. Không biết atorvastatin có đi vào sữa mẹ hay không, tuy nhiên một lượng nhỏ của thuốc khác cùng nhóm có thể đi vào sữa mẹ. Bởi vì nhóm statin có nguy cơ tiềm tàng gây tác dụng phụ nghiêm trọng ở trẻ, không được cho con bú nếu đang sử dụng TORMEG EZ.

8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc.

Bệnh cơ/ Tiêu cơ vân

Atorvastatin

Những trường hợp hiếm gặp về 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 phát sinh tiêu cơ vân. Những bệnh nhân này cần được giám sát chặt chẽ hơn đối với các tác dụng trên cơ vân.

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

Nên xem xét bệnh cơ ở bất kỳ bệnh nhân nào có đau cơ lan tỏa, nhạy cảm đau cơ hoặc yếu cơ và/hoặc tăng CPK rõ rệt. Cần khuyến bệnh nhân báo cáo ngay lập tức về đau cơ, nhạy cảm đau cơ hoặc yếu cơ không giải thích được, đặc biệt nếu đi kèm với khó chịu hoặc sốt hoặc nếu các dấu hiệu và triệu chứng về cơ vẫn tồn tại sau khi ngừng dùng thuốc. Cần ngưng điều trị nếu thấy nồng độ CPK tăng rõ rệt hoặc bệnh cơ được chẩn đoán hoặc nghi ngờ.

Nguy cơ bị bệnh cơ trong khi điều trị bằng statin tăng lên do sử dụng đồng thời với cyclosporin, dẫn xuất của acid fibrin, erythromycin, clarithromycin, các thuốc ức chế virus viêm gan C telaprevir, phối hợp elbasvir + grazoprevir, phối hợp các thuốc ức chế protease của HIV bao gồm saquinavir + ritonavir, lopinavir + ritonavir, tipranavir + ritonavir, darunavir + ritonavir, fosamprenavir, và fosamprenavir + ritonavir, niacin, hoặc thuốc kháng nấm nhóm azol. Các bác sĩ dự định phối hợp TORMEG EZ và dẫn xuất của acid fibrin, erythromycin, clarithromycin, phối hợp elbasvir + grazoprevir, saquinavir + ritonavir, lopinavir + ritonavir, darunavir + ritonavir, fosamprenavir, hoặc fosamprenavir + ritonavir, thuốc kháng nấm nhóm azol hoặc liệu niacin làm giảm lipid nên cân nhắc cẩn thận giữa lợi ích và nguy cơ có thể xảy ra và nên theo dõi bệnh nhân cẩn thận về bất kỳ dấu hiệu hoặc triệu chứng đau cơ, nhạy cảm đau hoặc yếu cơ, đặc biệt là trong những tháng đầu điều trị và trong bất kỳ giai đoạn chỉnh độ tăng liều của từng thuốc. Nên xem xét liều viên phối hợp atorvastatin/ezetimibe khởi đầu và duy trì thấp hơn khi được dùng đồng thời với các thuốc trên. Có thể xem xét đo CPK định kỳ trong những tình huống trên, nhưng không có gì đảm bảo rằng kiểm tra định kỳ này sẽ ngăn ngừa bệnh lý cơ.

Khuyến cáo kê đơn đối với các thuốc gây tương tác được tóm tắt trong Bảng 1

Bảng 1

Tương tác thuốc với atorvastatin liên quan tới tăng nguy cơ bị bệnh cơ/tiêu cơ vân

Các thuốc gây tương tác	Khuyến cáo kê đơn với viên phối hợp atorvastatin/ezetimibe
Cyclosporin, thuốc ức chế protease của HIV (tipranavir cộng với ritonavir), thuốc ức chế protease của virus viêm gan C (telaprevir),	Tránh dùng viên phối hợp atorvastatin/ezetimibe

gemfibrozil	
Thuốc ức chế protease của HIV (lopinavir cộng với ritonavir)	Sử dụng thận trọng và với liều thấp nhất cần thiết
Clarithromycin, itraconazol, thuốc ức chế protease của HIV (saquinavir cộng với ritonavir*, darunavir cộng với ritonavir, fosamprenavir, fosamprenavir cộng với ritonavir), thuốc ức chế virus viêm gan C (elbasvir và grazoprevir)	Không vượt quá 20/10 mg viên phối hợp atorvastatin/ezetimibe /ngày
Thuốc ức chế protease của HIV (nelfinavir), thuốc ức chế protease viêm gan C (boceprevir)	Không vượt quá 40/10 mg viên phối hợp atorvastatin/ezetimibe /ngày

* Sử dụng thận trọng với liều thấp nhất cần thiết.

Các trường hợp bệnh cơ, bao gồm cả tiêu cơ vân, đã được báo cáo khi atorvastatin được dùng đồng thời với colchicin và cần thận trọng khi kê đơn viên phối hợp atorvastatin/ezetimibe với colchicin.

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

Ezetimibe

Trong các thử nghiệm lâm sàng, không có sự gia tăng bệnh cơ hoặc tiêu cơ vân liên quan đến ezetimibe khi so sánh với nhóm đối chứng (giả được hoặc statin đơn trị). Tuy nhiên, bệnh cơ và tiêu cơ vân được biết là phản ứng không mong muốn của các thuốc statin và các thuốc hạ lipid khác. Trong các thử nghiệm lâm sàng, tỉ lệ creatin phosphokinase (CPK) > 10 lần giới hạn trên là 0,2% ở nhóm ezetimibe so với 0,1% ở nhóm giả được và 0,1% đối với nhóm ezetimibe kết hợp statin so với 0,4% ở nhóm statin đơn trị. Nguy cơ độc tính đối với cơ xương tăng lên khi sử dụng liều cao statin, bệnh nhân cao tuổi (> 65), suy giáp, suy thận, và tùy thuộc vào statin được sử dụng, sử dụng đồng thời các thuốc khác.

Dữ liệu về quá trình lưu hành trên thị trường của ezetimibe, trường hợp bệnh cơ và tiêu cơ vân đã được báo cáo. Hầu hết các bệnh nhân bị tiêu cơ vân đã dùng statin trước khi bắt đầu dùng ezetimibe. Tuy nhiên, tiêu cơ vân đã được báo cáo với đơn trị liệu bằng liệu pháp ezetimibe và dùng ezetimibe cùng với các tác nhân có liên quan đến tăng nguy cơ bị tiêu cơ vân, như các dẫn xuất acid fibric. Dùng đồng thời viên phối hợp atorvastatin/ezetimibe với fenofibrat nên được ngừng ngay lập tức khi có dấu hiệu hoặc nghi ngờ các bệnh lý cơ. Sự hiện diện các triệu chứng về cơ và nồng độ creatin phosphokinase >10 lần giới hạn trên là chỉ dấu cho bệnh lý cơ.

Hoại tử cơ qua trung gian miễn dịch

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: suy nhược cơ bắp và tăng nồng độ creatinin kinase trong huyết thanh, tình trạng này vẫn duy trì mặc dù đã ngừng điều trị statin; dương tính kháng thể kháng HMG CoA reductase; sinh thiết cơ cho thấy cơ bị hoại tử; triệu chứng cải thiện khi sử dụng các tác nhân ức chế miễn dịch. Thực hiện thêm xét nghiệm huyết thanh và thần kinh cơ có thể cần thiết. Có thể cần phải điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch. Xem xét cẩn thận nguy cơ IMNM trước khi bắt đầu sử dụng một statin khác. Nếu bắt đầu điều trị bằng statin khác, hãy theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng của IMNM.

Enzym gan

Atorvastatin

Statins, giống như một số thuốc giảm lipid khác, có liên quan đến bất thường chỉ số sinh hóa về chức năng gan. Enzym gan trong huyết thanh tăng kéo dài (> 3 lần giới hạn trên và xuất hiện từ 2

IG
N
PH
NH
M

lần trở lên) xảy ra ở 0,7% bệnh nhân dùng atorvastatin trong các thử nghiệm lâm sàng. Tỷ lệ những bất thường này tương ứng là 0,2%, 0,2%, 0,6% và 2,3% đối với liều 10, 20, 40 và 80 mg atorvastatin.

Một bệnh nhân trong các thử nghiệm lâm sàng của atorvastatin đã bị vàng da. Tăng xét nghiệm chức năng gan (LFT) ở những bệnh nhân khác không liên quan đến vàng da hoặc các dấu hiệu hoặc triệu chứng lâm sàng khác. Khi giảm liều hoặc ngưng dùng, nồng độ transaminase trở lại hoặc gần về mức trước khi điều trị và không để lại di chứng. 18 trong số 30 bệnh nhân có nồng độ enzym gan cao kéo dài tiếp tục được điều trị bằng atorvastatin với liều thấp hơn.

Ezetimibe

Trong các nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát, tỷ lệ tăng nồng độ transaminase gan kéo dài (> 3 lần giới hạn trên) tương tự nhau giữa ezetimibe (0,5%) và giả dược (0,3%).

Trong các nghiên cứu lâm sàng kết hợp ezetimibe đồng thời với atorvastatin, tỷ lệ tăng nồng độ transaminase gan kéo dài (> 3 lần giới hạn trên) là 0,6% đối với bệnh nhân được điều trị với ezetimibe và atorvastatin. Việc tăng nồng độ transaminase thường không có triệu chứng, không liên quan đến chứng ứ mật, và trở lại bình thường sau khi ngừng điều trị.

Viên phối hợp atorvastatin/ezetimibe

Khuyến cáo thực hiện các xét nghiệm enzym gan trước khi bắt đầu điều trị với viên phối hợp atorvastatin/ezetimibe và lặp lại theo chỉ dẫn lâm sàng. Sau khi thuốc lưu hành trên thị trường, đã có báo cáo hiếm gặp về gây suy gan (có thể tử vong hoặc không) ở bệnh nhân dùng statin, bao gồm atorvastatin. Nếu có 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 với viên phối hợp atorvastatin/ezetimibe, ngưng thuốc kịp thời. Nếu không xác định được nguyên nhân nào khác, không dùng lại viên phối hợp atorvastatin/ezetimibe.

Viên phối hợp atorvastatin/ezetimibe nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân uống nhiều rượu và/hoặc có tiền sử bệnh gan. Chống chỉ định sử dụng viên phối hợp atorvastatin/ezetimibe cho bệnh nhân mắc bệnh gan tiến triển hoặc tăng transaminase kéo dài không rõ nguyên nhân.

Chức năng nội tiết

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

Statin can thiệp vào sự tổng hợp cholesterol và về mặt lý thuyết có thể làm giảm sản xuất steroid thượng thận và/hoặc steroid sinh dục. Các nghiên cứu lâm sàng đã cho thấy atorvastatin không làm giảm nồng độ cortisol huyết tương cơ bản hoặc làm giảm dự trữ thượng thận. Ảnh hưởng của statin đến khả năng sinh sản của nam giới chưa được nghiên cứu với số lượng bệnh nhân thích hợp. Các ảnh hưởng, nếu có, đến trục tuyến yên-tuyến sinh dục ở phụ nữ tiền mãn kinh chưa được biết. Cần thận trọng khi viên phối hợp atorvastatin/ezetimibe được sử dụng đồng thời với các thuốc có thể làm giảm nồng độ hoặc hoạt tính của các hormon steroid nội sinh như ketoconazol, spironolacton và cimetidin.

Sử dụng thuốc ở bệnh nhân mới bị đột quỵ hoặc thiếu máu cục bộ thoáng qua

Trong nghiên cứu phòng đột quỵ bằng cách hạ tích cực cholesterol (SPARCL) đánh giá atorvastatin 80 mg so với giả dược được thực hiện ở 4731 bệnh nhân không có bệnh mạch vành bị đột quỵ hoặc thiếu máu cục bộ thoáng qua trong vòng 6 tháng, tỷ lệ đột quỵ xuất huyết cao hơn trong nhóm atorvastatin 80 mg so với giả dược (55, 2,3% bệnh nhân dùng atorvastatin so với 33, 1,4% bệnh nhân dùng giả dược; tỷ lệ rủi ro (HR): 1,68, khoảng tin cậy (CI) 95%: 1,09, 2,59; p=0,0168). Tỷ lệ đột quỵ xuất huyết gây tử vong là tương tự giữa các nhóm điều trị (lần lượt là 17 so với 18 đối với nhóm dùng atorvastatin và nhóm dùng 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 do xuất huyết và đột quỵ lỗ khuyết khi đưa vào nghiên cứu có liên quan với một tỷ lệ đột quỵ do xuất huyết cao hơn ở nhóm dùng atorvastatin.

Độc tính thần kinh trung ương

Atorvastatin

Xuất huyết não đã được thấy ở chó cái điều trị trong khoảng 3 tháng với liều 120 mg/kg/ngày. Xuất huyết não và tổn thương thần kinh thị giác đã được quan sát ở một nhóm chó cái khác sử dụng atorvastatin trong vòng 11 tuần với liều 280 mg/kg/ngày trước khi chết trong tình trạng suy sụp. Liều 120 mg/kg/ngày dẫn đến phơi nhiễm toàn thân gấp 16 lần so với người sử dụng liều tối đa dành cho người 80 mg/ngày. Co cứng đã được phát hiện ở 2 chó đực (dùng liều 10 mg/kg/ngày và 120 mg/kg/ngày). Không phát hiện độc tính trên thần kinh trung ương ở chuột nhắt khi sử dụng liều 400 mg/kg/ngày trong vòng 2 năm và ở chuột cống với liều 100 mg/kg/ngày.

Tổn thương trên các mạch máu ở thần kinh trung ương, đặc trưng bởi xuất huyết, phù và các tế bào đơn nhân xâm nhập ra vùng ngoài mạch đã được quan sát thấy ở chó khi được điều trị với các thuốc khác thuộc cùng nhóm.

Độc tính trên hệ thần kinh trung ương (CNS)

Quan sát thấy xuất huyết não ở một con chó cái được điều trị bằng atorvastatin trong 3 tháng ở liều 120 mg/kg/ngày. Quan sát thấy xuất huyết não và tạo không bào thần kinh thị giác ở một con chó cái khác đã bị chết trong tình trạng hấp hối sau 11 tuần tăng dần liều lên đến 280 mg/kg/ngày. Liều 120 mg/kg dẫn đến phơi nhiễm toàn thân xấp xỉ 16 lần diện tích dưới đường cong huyết tương người (AUC, 0-24 giờ) dựa trên liều tối đa ở người là 80 mg/ngày. Quan sát thấy một cơn co giật cứng ở từng con trong 2 con chó đực (một con được điều trị ở liều 10 mg/kg/ngày và một con ở liều 120 mg/kg/ngày) trong một nghiên cứu 2 năm. Không quan sát thấy tổn thương CNS ở chuột nhắt sau khi điều trị mạn tính lên đến 2 năm ở liều lên đến 400 mg/kg/ngày hoặc ở chuột cống ở liều lên đến 100 mg/kg/ngày. Các liều này gấp 6 đến 11 lần (chuột nhắt) và 8 đến 16 lần (chuột cống) AUC₍₀₋₂₄₎ ở người dựa trên liều tối đa được khuyến cáo ở người là 80 mg/ngày.

Quan sát thấy tổn thương mạch máu hệ thần kinh trung ương (CNS), đặc trưng bởi xuất huyết quanh mạch máu, phù nề, và xâm nhập tế bào đơn nhân của vùng quanh mạch máu ở chó được điều trị bằng những statin khác. Một loại thuốc tương tự về hóa học trong nhóm này gây thoái hóa thần kinh thị giác (thoái hóa Waller của sợi võng mạc) ở những con chó bình thường về lâm sàng phụ thuộc liều ở liều tương ứng với nồng độ thuốc huyết tương cao gấp 30 lần nồng độ thuốc trung bình ở người được cho dùng liều khuyến cáo cao nhất.

Sử dụng thuốc cho trẻ em

Viên phối hợp atorvastatin/ezetimibe

Tính an toàn và hiệu quả của viên phối hợp atorvastatin/ezetimibe chưa được thiết lập ở bệnh nhân trẻ em.

Ezetimibe

Không có sự khác biệt được động học theo ezetimibe toàn phần (ezetimibe + ezetimibe-glucuronide) giữa trẻ vị thành niên và người lớn. Không có sẵn dữ liệu được động học ở trẻ < 10 tuổi.

Atorvastatin

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

Sử dụng thuốc cho người cao tuổi

Trong số những bệnh nhân được điều trị bằng ezetimibe đồng thời với atorvastatin trong các nghiên cứu lâm sàng có 1166 bệnh nhân 65 tuổi trở lên (bao gồm 291 người từ 75 tuổi trở lên). Hiệu quả và tính an toàn của atorvastatin/ezetimibe tương tự nhau giữa những bệnh nhân này và những người trẻ tuổi. Sự nhạy cảm cao hơn của một số người cao tuổi không thể loại trừ được. Bởi vì cao tuổi (≥ 65 tuổi) là một yếu tố nguy cơ cho bệnh cơ, nên thận trọng khi chỉ định viên phối hợp atorvastatin/ezetimibe cho người cao tuổi.

Không cần hiệu chỉnh liều viên phối hợp atorvastatin/ezetimibe ở người cao tuổi.

Bệnh nhân suy gan

Chống chỉ định sử dụng viên phối hợp atorvastatin/ezetimibe cho bệnh nhân mắc bệnh gan tiến triển hoặc tăng transaminase kéo dài không rõ nguyên nhân.

Bệnh nhân suy thận

Tiền sử bị suy thận có thể là một yếu tố nguy cơ cho bệnh cơ liên quan đến statin. Cần theo dõi chặt chẽ các tác động đến cơ xương ở nhóm bệnh nhân này.

Không cần hiệu chỉnh liều viên phối hợp atorvastatin/ezetimibe ở bệnh nhân suy thận.

9. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

Phụ nữ có thai

Phối hợp atorvastatin + ezetimibe

Chống chỉ định sử dụng TORMEG EZ cho phụ nữ có thai hoặc có kế hoạch mang thai. Nồng độ cholesterol và triglycerid tăng lên trong thai kỳ. Các thuốc hạ lipid huyết không có tác dụng trong giai đoạn này vì cholesterol và các dẫn xuất của cholesterol cần thiết cho sự phát triển bình thường của thai nhi. Xơ vữa động mạch là một quá trình mãn tính và việc ngừng điều trị các thuốc hạ lipid trong thời kỳ mang thai ít ảnh hưởng đến nguy cơ lâu dài liên quan đến tăng cholesterol máu nguyên phát.

Không có đầy đủ các nghiên cứu về sử dụng phối hợp atorvastatin/ezetimibe trên phụ nữ có thai. Tuy nhiên, trong một số ít các trường hợp, dị tật bẩm sinh đã được quan sát thấy khi phơi nhiễm với thuốc nhóm statin trong tử cung. Khi xem xét khoảng 100 trường hợp mang thai được theo dõi tiến cứu ở những phụ nữ dùng các statin khác, tỷ lệ dị tật bẩm sinh, sảy thai tự nhiên và thai chết/thai lưu không vượt quá mức dự kiến trong dân số chung. Tuy nhiên, nghiên cứu này chỉ có thể loại trừ nguy cơ dị tật bẩm sinh tăng gấp ba đến bốn lần so với tỷ lệ mắc bệnh cơ bản. Trong 89% những trường hợp này, điều trị bằng thuốc được bắt đầu trước thai kỳ và đã ngừng trong ba tháng đầu tiên khi xác định mang thai.

Statin có thể gây hại cho thai nhi khi dùng trên phụ nữ mang thai. Bởi vì TORMEG EZ có chứa atorvastatin, TORMEG EZ được dùng cho phụ nữ trong độ tuổi sinh sản chỉ khi nào sử dụng các biện pháp tránh thai hiệu quả và đã được thông báo về các nguy cơ tiềm ẩn của thuốc. Nếu phụ nữ mang thai trong khi dùng TORMEG EZ, cần ngưng thuốc ngay lập tức và thông báo với bệnh nhân một lần nữa về các nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi và sự thiếu hụt hiệu quả lâm sàng đã biết khi tiếp tục sử dụng thuốc.

Ezetimibe

Trong các nghiên cứu phát triển phôi thai bằng đường uống được tiến hành trên chuột và thỏ trong giai đoạn hình thành cơ quan, không có bằng chứng về tác dụng gây chết phôi ở các liều thử nghiệm (250, 500, 1000 mg/kg/ngày). Ở chuột, đã thấy sự gia tăng bất thường của xương (thêm một cặp xương sườn ngực, trung tâm đốt sống cổ không hóa xương, xương sườn ngắn lại) ở liều 1000 mg/kg/ngày (~10 lần mức phơi nhiễm ở người ở liều 10 mg mỗi ngày dựa trên AUC_{0-24h} ezetimibe toàn phần). Ở thỏ được điều trị bằng ezetimibe, đã quan sát thấy sự gia tăng tỷ lệ xuất hiện xương sườn ngoài ngực ở liều 1000 mg/kg/ngày (gấp 150 lần mức phơi nhiễm ở người ở liều 10 mg mỗi ngày dựa trên AUC_{0-24h} ezetimibe toàn phần). Ezetimibe đi qua nhau thai khi chuột và thỏ mang thai được cho uống đa liều.

Các nghiên cứu đa liều ezetimibe kết hợp với statin ở chuột và thỏ trong giai đoạn hình thành cơ quan dẫn đến mức phơi nhiễm ezetimibe và statin cao hơn. Các bất thường về sinh sản xảy ra ở liều thấp hơn trong liệu pháp phối hợp so với đơn trị liệu.

Atorvastatin

Atorvastatin đi qua nhau thai chuột và đạt nồng độ trong gan của bào thai tương đương với trong huyết tương của cá thể mẹ. Atorvastatin không gây quái thai ở chuột với liều lên tới 300 mg/kg/ngày hoặc ở thỏ với liều lên tới 100 mg/kg/ngày. Các liều này làm tăng khoảng 30 lần (chuột) hoặc 20 lần (thỏ) nồng độ phơi nhiễm ở người dựa trên diện tích bề mặt (mg/m²).

Trong một nghiên cứu trên chuột mang thai được cho dùng liều 20, 100 hoặc 225 mg/kg/ngày, từ ngày 7 thai kỳ đến ngày 21 thời kỳ tiết sữa (cai sữa), tỷ lệ sống sót khi sinh, sau sinh, cai sữa và sau cai sữa ở con non của cá thể mẹ được cho dùng liều 225 mg/kg/ngày. Trọng lượng cơ thể của con non giảm vào ngày 4 và 21 sau sinh ở cá thể mẹ dùng liều 100 mg/kg/ngày; trọng lượng cơ thể con non giảm khi mới sinh và các ngày 4, 21 và 91 sau sinh ở cá thể mẹ dùng liều 225 mg/kg/ngày.

Con non bị chậm phát triển (thử nghiệm rotarod ở 100 mg/kg/ngày và giật mình do âm thanh ở 225 mg/kg/ngày; mờ loa tai và mờ mắt ở 225 mg/kg/ngày). Các liều atorvastatin này tương ứng với 6 lần (100 mg/kg) và 22 lần (225 mg/kg) nồng độ phơi nhiễm ở người dựa trên AUC ở liều 80 mg/ngày. Đã có những báo cáo hiếm hoi về dị tật bẩm sinh sau khi tiếp xúc với thuốc ức chế statin reductase trong tử cung.

Phụ nữ cho con bú

Trong các nghiên cứu trên chuột, mức phơi nhiễm với ezetimibe toàn phần ở chuột non đang bú mẹ lên tới một nửa so với mức trong huyết tương chuột mẹ. Không biết liệu ezetimibe có được bài tiết vào sữa người hay không.

Hiện chưa rõ khả năng thuốc có được bài tiết qua sữa người, nhưng một lượng nhỏ thuốc khác cùng nhóm với atorvastatin đã được phát hiện trong sữa người. Chuột non đang bú mẹ có nồng độ atorvastatin trong huyết tương và gan là 50% và 40% so với lượng trong sữa mẹ.

Bởi vì nguy cơ các tác dụng không mong muốn tiềm tàng trên trẻ sơ sinh, phụ nữ đang sử dụng TORMEG EZ không được cho con bú.

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

Chưa có nghiên cứu nào về tác động trên khả năng lái xe và vận hành máy móc được thực hiện. Tuy nhiên, một số tác dụng bất lợi đã được báo cáo với viên phối hợp atorvastatin/ezetimibe có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc của một số bệnh nhân. Đáp ứng của từng bệnh nhân đối với viên phối hợp atorvastatin/ezetimibe có thể thay đổi.

11. Tương tác, tương kỵ của thuốc.

Viên phối hợp atorvastatin/ezetimibe

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

Tương tác với CYP3A4

Trong các nghiên cứu tiền lâm sàng, đã chứng minh rằng ezetimibe không gây cảm ứng các enzym chuyển hóa thuốc cytochrom P450. Không quan sát thấy tương tác dược động học có ý nghĩa lâm sàng giữa ezetimibe và các loại thuốc đã biết được chuyển hóa bởi cytochrom P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 và 3A4 hoặc N-acetyltransferase. Atorvastatin được chuyển hóa bởi cytochrom P450 3A4. Dùng đồng thời atorvastatin với thuốc ức chế cytochrom P450 3A4 có thể dẫn đến tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương. Mức độ tương tác và tiềm lực tác dụng phụ thuộc vào sự thay đổi tác dụng trên cytochrom P450 3A4.

Các thuốc ức chế cytochrom P3A4 làm tăng nguy cơ bị bệnh cơ bằng cách làm giảm thải trừ thành phần atorvastatin của TORMEG EZ.

Clarithromycin

Diện tích dưới đường cong (AUC) của atorvastatin tăng đáng kể khi dùng đồng thời 80 mg atorvastatin với clarithromycin (500 mg, 2 lần/ngày) so với dùng atorvastatin đơn độc. Do đó, ở bệnh nhân đang dùng clarithromycin, cần thận trọng khi liều viên phối hợp atorvastatin/ezetimibe vượt quá 20/10 mg.

Kết hợp các thuốc ức chế protease

AUC của atorvastatin tăng đáng kể khi dùng đồng thời atorvastatin với một số dạng kết hợp của thuốc ức chế protease của HIV cũng như với telaprevir là thuốc ức chế protease của virus viêm gan C so với dùng atorvastatin đơn độc. Do đó, ở những bệnh nhân đang dùng tipranavir cộng với ritonavir là các thuốc ức chế protease của HIV hoặc telaprevir là thuốc ức chế protease của virus viêm gan C, nên tránh sử dụng TORMEG EZ đồng thời. Ở những bệnh nhân đang dùng lopinavir cộng với ritonavir là các thuốc ức chế protease của HIV, cần thận trọng khi kê đơn TORMEG EZ và nên dùng liều thấp nhất cần thiết. Ở những bệnh nhân dùng các thuốc ức chế protease của HIV saquinavir cộng với ritonavir, darunavir cộng với ritonavir, fosamprenavir, hoặc fosamprenavir cộng với ritonavir, hoặc boceprevir là thuốc ức chế protease của virus viêm gan C, liều viên phối hợp atorvastatin/ezetimibe không nên vượt quá 20/10 mg và cần thận trọng khi sử dụng. Ở những bệnh nhân đang dùng nelfinavir là thuốc ức chế protease của HIV, liều viên phối hợp atorvastatin/ezetimibe không nên vượt quá 40/10 mg và khuyến cáo theo dõi lâm sàng chặt chẽ.

Itraconazol

Diện tích dưới đường cong (AUC) của atorvastatin tăng đáng kể khi dùng đồng thời atorvastatin 40 mg và itraconazole 200 mg. Do đó, ở bệnh nhân đang dùng itraconazole, cần thận trọng khi liều viên phối hợp atorvastatin/ezetimibe vượt quá 20/10 mg.

Nước bưởi chùm

Chứa một hoặc nhiều thành phần ức chế CYP 3A4 và có thể làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương, đặc biệt là khi uống lượng nước bưởi quá nhiều (>1,2 lít/ngày).

Cyclosporin

Trong một nghiên cứu ở 8 bệnh nhân sau ghép thận có độ thanh thải creatinin >50 mL/phút với một liều cyclosporin ổn định, một liều đơn 10 mg ezetimibe đã dẫn đến tăng AUC trung bình của ezetimibe toàn phần gấp 3,4 lần (khoảng từ 2,3-7,9 lần) 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 (độ thanh thải creatinin 13,2 mL/phút/1,73m²), đang sử dụng nhiều loại thuốc, bao gồm cả cyclosporin, đã cho thấy nồng độ của ezetimibe toàn phần cao hơn gấp 12 lần so với các nhóm đối chứng đồng thời. Trong một nghiên cứu bất chéo hai giai đoạn ở 12 đối tượng khỏe mạnh, sử dụng ezetimibe 20 mg/ngày trong 8 ngày với một liều đơn cyclosporin 100 mg vào ngày thứ 7 đã dẫn đến tăng AUC trung bình của cyclosporin 15% (từ giảm 10% đến tăng 51%) so với một liều đơn cyclosporin 100 mg dùng đơn độc.

Atorvastatin và các chất chuyển hóa của atorvastatin là các cơ chất của chất vận chuyển OATP1B1. Các thuốc ức chế OATP1B1 (ví dụ cyclosporin) có thể làm tăng sinh khả dụng của atorvastatin. AUC của atorvastatin tăng đáng kể khi dùng đồng thời atorvastatin 10 mg và cyclosporin 5,2 mg/kg/ngày so với dùng atorvastatin đơn độc. Nên tránh dùng đồng thời TORMEG EZ với cyclosporin.

Các tương tác khác

Thuốc kháng acid

Dùng đồng thời với thuốc kháng acid làm giảm tốc độ hấp thu của ezetimibe nhưng không ảnh hưởng đến sinh khả dụng của ezetimibe. Tốc độ hấp thu giảm này không được xem là có ý nghĩa lâm sàng.

Dùng đồng thời atorvastatin với một hỗn dịch uống kháng acid chứa magesi và nhôm hydroxid làm giảm nồng độ trong huyết tương của atorvastatin và các chất chuyển hóa có hoạt tính khoảng 35%; tuy nhiên sự giảm LDL-C không thay đổi.

Cholestyramin

Dùng đồng thời với cholestyramin làm giảm AUC trung bình của ezetimibe toàn phần (ezetimibe + ezetimibe glucuronide) khoảng 55%. Mức giảm thêm LDL-C do cộng thêm ezetimibe vào cholestyramin có thể bị giảm đi do sự tương tác này.

Các fibrat

Gemfibrozil

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

Trong một nghiên cứu về dược động học, sử dụng đồng thời với gemfibrozil làm tăng nồng độ ezetimibe toàn phần khoảng 1,7 lần. Sự tăng này không được xem là có ý nghĩa lâm sàng. Hiện chưa có dữ liệu lâm sàng.

Fenofibrat

Do đã biết nguy cơ bệnh cơ trong khi điều trị bằng thuốc ức chế HMG-CoA reductase tăng lên khi dùng đồng thời với fenofibrat, TORMEG EZ cần được dùng thận trọng khi sử dụng đồng thời với fenofibrat.

Trong một nghiên cứu về dược động học, sử dụng đồng thời với fenofibrat làm tăng nồng độ ezetimibe toàn phần khoảng 1,5 lần. Sự tăng này không được xem là có ý nghĩa lâm sàng.

Các fibrat khác

Độ an toàn và hiệu quả của ezetimibe được dùng với các fibrat khác chưa được xác định. Fibrat có thể làm tăng bài tiết cholesterol vào mật, dẫn đến sỏi mật. Trong một nghiên cứu tiền lâm sàng ở chó, ezetimibe làm tăng cholesterol ở túi mật. Mặc dù chưa rõ ý nghĩa của phát hiện tiền lâm sàng này với người, việc dùng đồng thời TORMEG EZ với fibrat khác không được khuyến cáo cho đến khi việc sử dụng ở bệnh nhân được nghiên cứu.

Acid fusidic

Nguy cơ bị bệnh cơ/tiêu cơ vân có thể tăng lên khi dùng đồng thời với acid fusidic.

Amiodaron

Liều viên phối hợp atorvastatin/ezetimibe không nên vượt quá 20/10 mg/ngày ở những bệnh nhân đang dùng thuốc này đồng thời với amiodaron.

Các chất ức chế protein kháng ung thư vú (BCRP)

Atorvastatin là một chất nền của hệ thống vận chuyển ra BCRP. Dùng đồng thời với các thuốc ức chế BCRP (như elbasvir và grazoprevir) có thể làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương và tăng nguy cơ bệnh cơ; do vậy, có thể cần điều chỉnh liều atorvastatin. Dùng đồng thời elbasvir và grazoprevir với atorvastatin làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương tới 1,9 lần do ức chế CYP3A và/hoặc BCRP; do vậy, không nên dùng liều viên phối hợp atorvastatin/ezetimibe quá 20/10 mg mỗi ngày cho bệnh nhân đang dùng đồng thời với sản phẩm có chứa elbasvir hoặc grazoprevir.

Rifampin hoặc các chất cảm ứng cytochrom P450 3A4 khác

Dùng đồng thời atorvastatin với các thuốc gây cảm ứng cytochrom P450 3A4 (ví dụ efavirenz, rifampin) có thể dẫn đến các mức giảm thay đổi về nồng độ atorvastatin trong huyết tương. Do cơ chế tương tác kép của rifampin, khuyến cáo dùng đồng thời atorvastatin với rifampin, vì sử dụng atorvastatin muộn sau khi dùng rifampin có liên quan với sự giảm đáng kể nồng độ atorvastatin trong huyết tương.

Antipyrin

Do atorvastatin không ảnh hưởng đến dược động học của antipyrin, tương tác với các thuốc khác được chuyển hóa qua cùng isozym cytochrom này không được dự kiến.

Colestipol

Nồng độ atorvastatin trong huyết tương giảm khoảng 25% khi sử dụng đồng thời colestipol với atorvastatin. Tuy nhiên, sự giảm LDL-C lớn hơn khi atorvastatin và colestipol được dùng đồng thời so với khi dùng mỗi thuốc đơn độc.

Digoxin

Khi dùng đồng thời nhiều liều atorvastatin và digoxin, nồng độ digoxin ở trạng thái ổn định tăng lên khoảng 20%. Những bệnh nhân đang dùng digoxin cần được theo dõi thích hợp.

Các thuốc tránh thai đường uống

Dùng đồng thời atorvastatin với một thuốc tránh thai đường uống làm tăng trị số AUC của norethindron và ethinyl estradiol khoảng 30% và 20%. Cần xem xét sự tăng này khi lựa chọn thuốc tránh thai đường uống cho một phụ nữ đang dùng atorvastatin.

Amlodipin

Trong một nghiên cứu về tương tác thuốc-thuốc ở các đối tượng khỏe mạnh, dùng đồng thời atorvastatin 80 mg và amlodipin 10 mg đã dẫn đến tăng 18% về nồng độ atorvastatin mà không có ý nghĩa lâm sàng.

Niacin

Nguy cơ về các tác dụng trên cơ vân có thể tăng lên khi sử dụng đồng thời TORMEG EZ với niacin; nên xem xét giảm liều TORMEG EZ trong trường hợp này.

Colchicin

Các trường hợp bệnh cơ, bao gồm cả tiêu cơ vân, đã được báo cáo khi sử dụng đồng thời atorvastatin với colchicin và cần thận trọng khi kê đơn TORMEG EZ với colchicin.

Elbasvir và grazoprevir

Sử dụng đồng thời elbasvir và grazoprevir có thể làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương và tăng nguy cơ bệnh cơ; do đó, việc điều chỉnh liều atorvastatin có thể cần thiết. Dùng đồng thời elbasvir và grazoprevir với atorvastatin làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương gấp 1,9 lần một phần do ức chế BCRP và/hoặc CYP3A, OATP1B1; do đó, liều viên phối hợp atorvastatin/ezetimibe không được vượt quá 20/10 mg mỗi ngày ở những bệnh nhân dùng đồng thời viên phối hợp atorvastatin/ezetimibe với các thuốc có chứa elbasvir và grazoprevir.

Thuốc chống đông nhóm coumarin

Cần theo dõi cẩn thận tỷ số chuẩn hóa quốc tế (INR) nếu TORMEG EZ sử dụng kèm warfarin, một thuốc chống đông nhóm coumarin.

12. Tác dụng không mong muốn của thuốc.

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

- Bệnh cơ và tiêu cơ vân (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*)
- Bất thường enzym gan (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*)

Kinh nghiệm từ các thử nghiệm lâm sàng

Phối hợp atorvastatin/ezetimibe

Vì các thử nghiệm lâm sàng được tiến hành trong các điều kiện rất đa dạng, tỷ lệ phản ứng bất lợi quan sát được trong các thử nghiệm lâm sàng của thuốc không thể so sánh trực tiếp với tỷ lệ trong các thử nghiệm lâm sàng của một loại thuốc khác và có thể không phản ánh tỷ lệ quan sát được trong thực tế.

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

Các phản ứng bất lợi thường gặp nhất ở bệnh nhân điều trị bằng phối hợp atorvastatin/ezetimibe dẫn đến phải ngưng dùng thuốc và xảy ra ở tỷ lệ cao hơn giả được là:

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

Các phản ứng bất lợi thường được báo cáo nhất (tỷ lệ $\geq 2\%$ và cao hơn giả được) trong thử nghiệm này là: tăng ALT (5%), tăng AST (4%) và đau cơ xương khớp (4%).

Viên phối hợp ezetimibe và atorvastatin đã được đánh giá về độ an toàn ở 2403 bệnh nhân trong 7 thử nghiệm lâm sàng (một thử nghiệm lâm sàng đối chứng giả được và sáu thử nghiệm đối chứng hoạt chất).

Bảng 2 tóm tắt tần suất của các phản ứng bất lợi lâm sàng, bất kể nguyên nhân, được báo cáo ở $\geq 2\%$ và với tỷ lệ cao hơn giả được từ thử nghiệm lâm sàng đối chứng giả được

Bảng 2. Phản ứng bất lợi lâm sàng và xét nghiệm đặc hiệu xảy ra ở $\geq 2\%$ ở những bệnh nhân điều trị với viên phối hợp atorvastatin/ezetimibe và tỷ lệ cao hơn so với giả được bất kể nguyên nhân

Toàn bộ cơ thể/hệ cơ quan Phản ứng bất lợi	Placebo (%) n = 60	Ezetimibe 10 mg (%) n=65	Atorvastatin [†] (%) n = 248	Phối hợp Atorvastatin/ezetimibe [†] (%) n = 255
Rối loạn hệ thần kinh				
Chóng mặt	0	6	<1	2
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất				
Ho	0	3	<1	2
Rối loạn tiêu hóa				
Đau bụng	2	2	4	3
Buồn nôn	0	2	5	3
Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết				
Đau khớp	0	5	6	3
Đau cơ	0	2	0	2
Đau cơ xương khớp	3	8	5	4
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng				
Tăng kali huyết	0	0	<1	2
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng				
Viêm phế quản	0	2	2	2
Viêm xoang	0	3	2	2
Rối loạn mạch				
Nóng bừng	0	0	<1	2
Xét nghiệm				
Tăng ALT	0	0	2	5
Tăng AST	0	0	<1	4

[†] Nghiên cứu phối hợp đối chứng giả được trong đó các hoạt chất tương đương với TORMEG EZ được sử dụng đồng thời.

[†] Tất cả liều.

Sau khi hoàn tất nghiên cứu kéo dài 12 tuần, những bệnh nhân đủ điều kiện được chỉ định dùng đồng thời ezetimibe và atorvastatin (10/10-10/80) hoặc atorvastatin (10-80 mg/ngày) thêm 48 tuần nữa. Tính an toàn khi sử dụng đồng thời ezetimibe và atorvastatin dài hạn tương tự như dùng atorvastatin đơn độc.

Ezetimibe

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

Các phản ứng bất lợi được báo cáo ở $\geq 2\%$ bệnh nhân điều trị bằng ezetimibe và với tỷ lệ cao hơn giả được bất kể quan hệ nguyên nhân được thể hiện trong Bảng 3.

Bảng 3. Phản ứng bất lợi lâm sàng xảy ra ở $\geq 2\%$ ở những bệnh nhân điều trị với ezetimibe và tỷ lệ cao hơn so với giả được bất kể nguyên nhân

Toàn bộ cơ thể/hệ cơ quan Phản ứng bất lợi	Ezetimibe 10 mg (%) n=2.396	Placebo (%) n=1.159
Rối loạn tiêu hóa		
Tiêu chảy	4,1	3,7
Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng thuốc		

Một mỗi	2,4	1,5
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng		
Cúm	2,0	1,5
Viêm xoang	2,8	2,2
Nhiễm trùng đường hô hấp trên	4,3	2,5
Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết		
Đau khớp	3,0	2,2
Đau tứ chi	2,7	2,5

Atorvastatin

Trong cơ sở dữ liệu thử nghiệm lâm sàng đối chứng giả được atorvastatin trên 16.066 bệnh nhân (8.755 atorvastatin so với 7.311 giả được; độ tuổi 10–93, 39% nữ, 91% người da trắng, 3% người da đen, 2% người châu Á, 4% chủng tộc khác) với thời gian điều trị trung bình 53 tuần, 9,7% bệnh nhân dùng atorvastatin và 9,5% bệnh nhân dùng giả được bị ngừng điều trị do phản ứng bất lợi bất kể quan hệ nguyên nhân.

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

Bảng 4 tóm tắt tần suất các phản ứng bất lợi lâm sàng, bất kể nguyên nhân, được báo cáo ở $\geq 2\%$ và với tỷ lệ cao hơn giả được ở những bệnh nhân điều trị bằng atorvastatin (n=8.755), từ 17 thử nghiệm đối chứng giả được.

Bảng 4. Phản ứng bất lợi lâm sàng xảy ra ở $\geq 2\%$ ở những bệnh nhân điều trị bằng bất kỳ liều atorvastatin và tỷ lệ cao hơn giả được, bất kể nguyên nhân (% bệnh nhân)

Phản ứng bất lợi*	Liều bất kỳ N = 8.755	10 mg N = 3908	20 mg N = 188	40 mg N = 604	80 mg N = 4.055	Giả được N = 7.311
Viêm mũi hầu	8,3	12,9	5,3	7,0	4,2	8,2
Đau khớp	6,9	8,9	11,7	10,6	4,3	6,5
Tiêu chảy	6,8	7,3	6,4	14,1	5,2	6,3
Đau tứ chi	6,0	8,5	3,7	9,3	3,1	5,9
Nhiễm khuẩn đường tiết niệu	5,7	6,9	6,4	8,0	4,1	5,6
Khó tiêu	5,7	6,9	6,4	8,0	4,1	5,6
Buồn nôn	4,0	3,7	3,7	7,1	3,8	3,5
Đau cơ xương khớp	3,8	5,2	3,2	5,1	2,3	3,6
Cơ thất cơ	3,6	4,6	4,8	5,1	2,4	3,0
Đau cơ	3,5	3,6	5,9	8,4	2,7	3,1
Mất ngủ	3,0	2,8	1,1	5,3	2,8	2,9
Đau họng thanh quản	2,3	3,9	1,6	2,8	0,7	2,1

* Phản ứng bất lợi $\geq 2\%$ ở bất kỳ liều nào cao hơn giả được

Kinh nghiệm sau khi thuốc lưu hành

Vì các phản ứng bên dưới được báo cáo tự nguyện từ một nhóm đối tượng có số lượng không rõ ràng, nên không phải lúc nào cũng có thể ước tính một cách chắc chắn tần suất phản ứng hoặc thiết lập quan hệ nhân quả giữa phản ứng và phơi nhiễm với thuốc.

Các phản ứng khác bên dưới đã được xác định trong quá trình hậu phê duyệt ezetimibe và/hoặc atorvastatin.

Rối loạn máu và hệ bạch huyết: giảm tiểu cầu

Rối loạn hệ thần kinh: đau đầu; chóng mặt; dị cảm; bệnh lý thần kinh ngoại biên

Đã có các báo cáo hậu mãi hiếm gặp về suy giảm nhận thức (ví dụ mất trí nhớ, hay quên, quên, suy giảm trí nhớ, lú lẫn) liên quan với việc sử dụng statin. Những vấn đề về nhận thức này đã được báo cáo đối với tất cả các statin. Các báo cáo thường không nghiêm trọng và hồi phục khi ngừng dùng statin, với thời gian dẫn đến khởi phát triệu chứng thay đổi (1 ngày đến nhiều năm) và giảm triệu chứng (trung bình 3 tuần).

Rối loạn tiêu hóa: viêm tụy

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

Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết: viêm cơ, bệnh cơ/tiêu cơ vân

Đã có báo cáo rất hiếm gặp về bệnh cơ hoại tử qua trung gian miễn dịch (IMNM) liên quan với việc sử dụng statin.

Chấn thương, ngộ độc và biến chứng thủ thuật: đứt gân

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

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

Rối loạn tâm thần: ác mộng

Hô hấp: bệnh phổi kẽ

Xét nghiệm: tăng creatine phosphokinase

Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng thuốc: mệt mỏi

13. Quá liều và cách xử trí.

Viên phối hợp atorvastatin/ezetimibe

Không có điều trị đặc hiệu nào về quá liều phối hợp atorvastatin/ezetimibe có thể được khuyến cáo. Trong trường hợp quá liều, cần sử dụng các biện pháp điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Ezetimibe

Trong các nghiên cứu lâm sàng, sử dụng ezetimibe 50 mg/ngày cho 15 đối tượng khỏe mạnh lên đến 14 ngày, 40 mg/ngày cho 18 bệnh nhân tăng lipid máu nguyên phát lên đến 56 ngày và 40 mg/ngày cho 27 bệnh nhân tăng sitosterol máu đồng hợp tử trong 26 tuần, thường được dung nạp tốt.

Một vài trường hợp quá liều đã được báo cáo, hầu hết không đi kèm với các phản ứng bất lợi. Những phản ứng bất lợi được báo cáo không nghiêm trọng.

Atorvastatin

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

14. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc điều chỉnh lipid máu, thuốc ức chế HMG-CoA reductase kết hợp với các thuốc điều chỉnh lipid khác.

Mã ATC: C10BA05

Cơ chế tác dụng

Viên phối hợp atorvastatin/ezetimibe

Cholesterol trong huyết tương có nguồn gốc từ sự hấp thu ở ruột và tổng hợp nội sinh. TORMEG EZ chứa atorvastatin và ezetimibe, hai hợp chất làm giảm lipid máu với cơ chế tác dụng bổ sung. Viên phối hợp atorvastatin/ezetimibe làm giảm nồng độ tăng cao của cholesterol toàn phần (total- C), LDL-C, Apo B, TG và non-HDL-C, và làm tăng HDL-C thông qua ức chế kép trên sự hấp thu và tổng hợp cholesterol.

Ezetimibe

Ezetimibe ức chế sự hấp thu cholesterol ở ruột. Ezetimibe có hoạt tính đường uống và có cơ chế tác dụng khác với các nhóm hợp chất làm giảm cholesterol khác (ví dụ statin, thuốc tách acid mật [resin], dẫn xuất của acid fibric và stanol thực vật). Phân tử đích của ezetimibe là chất vận

...LƯU C
VĂN P
ĐẠI I
ẠI THÀ
HỒ CH
MEG

chuyển sterol, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), chịu trách nhiệm cho sự hấp thu cholesterol và phytosterol ở ruột.

Ezetimibe định vị tại rìa bàn chải của ruột non và ức chế sự hấp thu cholesterol, dẫn đến giảm vận chuyển cholesterol từ ruột đến gan; statin làm giảm tổng hợp cholesterol ở gan và các cơ chế khác nhau này đem lại sự giảm thêm cholesterol.

Trong một nghiên cứu lâm sàng 2 tuần ở 18 bệnh nhân tăng cholesterol máu, ezetimibe ức chế hấp thu cholesterol ở ruột là 54%, so với giả dược.

Một loạt các nghiên cứu tiền lâm sàng đã được thực hiện để xác định tính chọn lọc của ezetimibe trong việc ức chế sự hấp thu cholesterol. Ezetimibe ức chế sự hấp thu [14C] - cholesterol mà không ảnh hưởng đến sự hấp thu triglycerid, acid béo, acid mật, progesteron, ethinyl estradiol hoặc các vitamin A và D tan trong mỡ.

Atorvastatin

Atorvastatin là thuốc ức chế chọn lọc, cạnh tranh của HMG-CoA reductase, đây là enzym hạn chế tốc độ, chịu trách nhiệm cho việc chuyển đổi 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A thành mevalonat, là một tiền chất của sterol, bao gồm cholesterol. Triglycerid và cholesterol trong gan được kết hợp thành lipoprotein tỷ trọng rất thấp (VLDL) và được phóng thích vào huyết tương để phân phối đến các mô ngoại biên.

Lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL) được hình thành từ VLDL và chủ yếu được dị hóa thông qua thụ thể có ái lực cao với LDL (thụ thể LDL).

Atorvastatin làm giảm nồng độ cholesterol và lipoprotein huyết thanh bằng cách ức chế HMG-CoA reductase, mà hệ quả làm giảm sinh tổng hợp cholesterol ở gan và làm tăng số lượng thụ thể LDL trên bề mặt tế bào gan để tăng cường sự hấp thu và dị hóa LDL.

Atorvastatin làm giảm sản xuất LDL và giảm số lượng các hạt LDL. Atorvastatin làm tăng mạnh và kéo dài hoạt tính của thụ thể LDL cùng với sự thay đổi có lợi về chất lượng của các hạt LDL trong tuần hoàn. Atorvastatin có hiệu quả trong việc làm giảm LDL-C ở bệnh nhân tăng cholesterol máu có tính gia đình đồng hợp tử, là một nhóm bệnh nhân thường không đáp ứng với thuốc làm giảm lipid máu.

Atorvastatin đã được chứng minh là làm giảm nồng độ của cholesterol toàn phần (total-C) (30% - 46%), LDL-C (41% - 61%), apolipoprotein B (34% - 50%) và triglycerid (14% - 33%) trong khi tạo ra sự tăng thay đổi về HDL-C và apolipoprotein A1 trong một nghiên cứu về đáp ứng với liều dùng. Các kết quả này đồng nhất ở những bệnh nhân tăng cholesterol máu có tính gia đình dị hợp tử, các dạng tăng cholesterol máu không có tính gia đình và tăng lipid máu hỗn hợp, bao gồm cả bệnh nhân đái tháo đường không phụ thuộc insulin.

15. Đặc tính dược động học

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

Hấp thu

Ezetimibe

Sau khi dùng đường uống, ezetimibe được hấp thu nhanh và được liên hợp mạnh thành một phenolic glucuronide có hoạt tính dược lý (ezetimibe-glucuronide).

Atorvastatin

Nồng độ tối đa trong huyết tương sau khi uống xảy ra trong vòng 1-2 giờ. Mức độ hấp thu tăng tỷ lệ thuận với liều atorvastatin. Sinh khả dụng tuyệt đối của atorvastatin (thuốc chưa chuyển hóa) là khoảng 14% và sinh khả dụng toàn thân của chất có hoạt tính ức chế HMG-CoA reductase là khoảng 30%. Sinh khả dụng toàn thân thấp được cho là do thanh thải tuần hoàn trong niêm mạc dạ dày - ruột và/ hoặc chuyển hóa lần đầu qua gan. Nồng độ atorvastatin trong

huyết tương thấp hơn (khoảng 30% với C_{max} và AUC) sau khi dùng thuốc vào buổi tối so với buổi sáng. Tuy nhiên, mức giảm LDL-C là giống nhau bất kể thời gian dùng thuốc trong ngày.

Ảnh hưởng của thức ăn đến sự hấp thu thuốc

Viên phối hợp atorvastatin/ezetimibe

Khi sử dụng viên phối hợp atorvastatin/ ezetimibe 80/10 mg cùng với chế độ ăn nhiều chất béo, C_{max} của atorvastatin bị giảm 7% và không quan sát thấy ảnh hưởng lên AUC atorvastatin. Bữa ăn nhiều chất béo không ảnh hưởng được động học của ezetimibe không liên hợp.

Thuốc phối hợp atorvastatin/ ezetimibe có thể dùng kèm hoặc không kèm với thức ăn.

Phân bố

Ezetimibe

Ezetimibe và ezetimibe-glucuronide gắn kết cao với protein huyết tương người (> 90%).

Atorvastatin

Thể tích phân bố trung bình của atorvastatin khoảng 381 lít. Atorvastatin gắn kết $\geq 98\%$ với protein huyết tương. Tỷ lệ máu/huyết tương khoảng 0,25 cho thấy khả năng thẩm của thuốc và hồng cầu kém. Dựa trên các quan sát trên chuột, atorvastatin calci nhiều khả năng tiết vào sữa mẹ ở người.

Chuyển hóa và thải trừ

Ezetimibe

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

Ở người, ezetimibe được chuyển hóa nhanh sang dạng liên hợp ezetimibe-glucuronide. Ezetimibe và ezetimibe-glucuronide là những hợp chất chuyển hóa chính của thuốc được phát hiện trong huyết tương, ezetimibe chiếm khoảng 10-20% và ezetimibe-glucuronide chiếm khoảng 80-90% tổng lượng thuốc trong huyết tương. Cả ezetimibe và ezetimibe-glucuronide được thải trừ dần dần khỏi huyết tương với bằng chứng tái tuần hoàn ruột-gan đáng kể. Thời gian bán hủy của ezetimibe và ezetimibe-glucuronide khoảng 22 giờ.

Sau khi dùng ^{14}C -ezetimibe (20 mg) đường uống cho người, ezetimibe toàn phần (ezetimibe + ezetimibe-glucuronide) chiếm khoảng 93% tổng liều có đánh dấu phóng xạ trong huyết tương. Sau 48 giờ, không có mức liều có đánh dấu phóng xạ nào được phát hiện trong huyết tương.

Khoảng 78% và 11% liều có đánh dấu phóng xạ đã dùng được tìm thấy theo thứ tự trong phân và trong nước tiểu tương ứng, trong thời gian thu thập 10 ngày. Ezetimibe là thành phần chính trong phân và chiếm 69% liều dùng, trong khi ezetimibe-glucuronide là thành phần chính trong nước tiểu và chiếm 9% liều dùng.

Atorvastatin

Atorvastatin được chuyển hóa chủ yếu thành các dẫn xuất ortho- và para-hydroxy hóa và nhiều sản phẩm beta oxy hóa khác nhau. Sự ức chế HMG-CoA reductase *in vitro* bởi các chất chuyển hóa ortho- và parahydroxy hóa tương đương với sự ức chế của atorvastatin. Khoảng 70% hoạt tính ức chế HMG-CoA reductase là do các chất chuyển hóa có hoạt tính. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy tầm quan trọng của sự chuyển hóa atorvastatin bởi cytochrom P450 3A4, phù hợp với việc tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương ở người sau khi dùng đồng thời với erythromycin, một chất ức chế đã biết của isoenzym này. Ở động vật, chất chuyển hóa ortho-hydroxy tiếp tục trải qua quá trình glucuronide hóa.

Atorvastatin và các chất chuyển hóa của nó được thải trừ chủ yếu qua mật sau quá trình chuyển hóa ở gan và/hoặc ngoài gan; tuy nhiên, thuốc có vẻ không trải qua chu trình khép kín ruột gan. Thời gian bán thải trung bình trong huyết tương ở người khoảng 14 giờ, nhưng thời gian bán thải của chất có hoạt tính ức chế HMG-CoA reductase giảm một nửa là từ 20 đến 30 giờ do có sự góp

sức của các chất chuyển hóa có hoạt tính. Sau khi uống, ít hơn 2% liều atorvastatin được tìm thấy trong nước tiểu.

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Người cao tuổi

Ezetimibe

Nồng độ trong huyết tương ezetimibe toàn phần cao hơn 2 lần ở người cao tuổi khỏe mạnh (≥ 65 tuổi) so với người trẻ tuổi khi sử dụng liều 10 mg/ngày trong vòng 10 ngày.

Atorvastatin

Nồng độ trong huyết tương của atorvastatin cao hơn (khoảng 40% với C_{max} và 30% với AUC) ở người cao tuổi khỏe mạnh (≥ 65 tuổi) so với người trẻ tuổi. Các dữ liệu lâm sàng cho thấy tác dụng giảm LDL tốt hơn ở bệnh nhân cao tuổi so với bệnh nhân trẻ tuổi.

Chủng tộc

Ezetimibe

Dựa trên phân tích tổng hợp của các nghiên cứu dược động học với ezetimibe, không có sự khác biệt về dược động học giữa người da đen và da trắng và người châu Á.

Suy gan

Ezetimibe

Sau một liều đơn ezetimibe 10 mg, diện tích dưới đường cong (AUC) trung bình của ezetimibe toàn phần tăng khoảng 1,7 lần ở bệnh nhân suy gan nhẹ (điểm số Child Pugh 5 hoặc 6) so với các đối tượng khỏe mạnh. AUC trung bình của ezetimibe toàn phần và ezetimibe tăng khoảng 3 - 4 lần và 5 - 6 lần tương ứng ở bệnh nhân suy gan trung bình (Child-Pugh từ 7 - 9) và suy gan nặng (Child-Pugh từ 10 - 15). Khi sử dụng liều 10 mg/ngày trong 14 ngày ở bệnh nhân suy gan trung bình, AUC trung bình của ezetimibe toàn phần và ezetimibe tăng khoảng 4 lần ở cả ngày thứ 1 và ngày thứ 14 so với người khỏe mạnh.

Atorvastatin

Ở bệnh nhân mắc bệnh gan mạn tính do rượu, nồng độ trong huyết tương của atorvastatin tăng đáng kể. C_{max} và AUC tăng khoảng 4 lần ở bệnh nhân Child-Pugh A. C_{max} và AUC tăng tương ứng 16 lần và 11 lần ở bệnh nhân Child-Pugh B.

Suy thận

Ezetimibe

Sau một liều đơn ezetimibe 10 mg ở những bệnh nhân bị bệnh thận nặng ($n=8$; độ thanh thải creatinin (CrCl) trung bình ≤ 30 mL/phút/1,73m²), diện tích dưới đường cong (AUC) trung bình của ezetimibe toàn phần tăng khoảng 1,5 lần so với các đối tượng khỏe mạnh ($n=9$).

Atorvastatin

Bệnh thận không ảnh hưởng đến nồng độ trong huyết tương và tác dụng giảm LDL-C của atorvastatin.

Thẩm phân máu

Atorvastatin

Trong khi chưa có các nghiên cứu được thực hiện ở những bệnh nhân bị bệnh thận giai đoạn cuối, thẩm phân máu không được dự kiến là sẽ làm tăng đáng kể độ thanh thải của atorvastatin do thuốc được gắn kết mạnh với protein huyết tương.

Tương tác thuốc

Không có tương tác dược động học đáng kể nào khi sử dụng đồng thời ezetimibe và atorvastatin. Chưa thấy có tương tác dược động học chuyên biệt nào với thuốc phối hợp atorvastatin/ezetimibe được báo cáo.

Cytochrom P450

Ezetimibe không ảnh hưởng đáng kể đối với các thuốc (caffeine, dextromethorphan, tolbutamide, và midazolam tiêm tĩnh mạch), các thuốc này bị chuyển hóa bởi cytochrome P450 (1A2, 2D6, 2C8/9 và 3A4) trong một nghiên cứu “cocktail” trên 12 nam người lớn khỏe mạnh. Điều này cho thấy ezetimibe không phải là chất ức chế hay cảm ứng các isozyme cytochrome P450 này, và ezetimibe khó có khả năng ảnh hưởng đến quá trình chuyển hóa của các thuốc được chuyển hóa bởi các enzyme này.

Atorvastatin được chuyển hóa bởi cytochrome P450 3A4. Sử dụng đồng thời thuốc kết hợp atorvastatin/ ezetimibe có thể dẫn đến tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương. Mức độ tương tác phụ thuộc vào khả năng tác động lên cytochrome P450 3A4.

Ezetimibe

Bảng 5. Tác dụng của thuốc dùng đồng thời lên ezetimibe toàn phần

Thuốc dùng đồng thời và chế độ liều	Ezetimibe toàn phần*	
	Thay đổi AUC	Thay đổi C _{max}
Cyclosporine liều ổn định (75-150 mg 2 lần/ngày) ^{†,‡}	↑240%	↑290%
Fenofibrate, 200 mg 1 lần/ngày, 14 ngày [‡]	↑48%	↑64%
Gemfibrozil, 600 mg 2 lần/ngày, 7 ngày [‡]	↑64%	↑91%
Cholestyramine, 4 g 2 lần/ngày, 14 ngày [‡]	↓55%	↓4%
Aluminum & magnesium hydroxide combination antacid, liều đơn [§]	↓4%	↓30%
Cimetidine, 400 mg 2 lần/ngày, 7 ngày	↑6%	↑22%
Glipizide, 10 mg, liều đơn	↑4%	↓8%
Statins		
Lovastatin 20 mg 1 lần/ngày, 7 ngày	↑9%	↑3%
Pravastatin 20 mg 1 lần/ngày, 14 ngày	↑7%	↑23%
Atorvastatin 10 mg 1 lần/ngày, 14 ngày	↓2%	↑12%
Rosuvastatin 10 mg 1 lần/ngày, 14 ngày	↑13%	↑18%
Fluvastatin 20 mg 1 lần/ngày, 14 ngày	↓19%	↑7%

* Dựa theo liều ezetimibe 10 mg

[†] Bệnh nhân sau ghép thận có suy thận nhẹ hoặc bình thường. Trong một nghiên cứu khác, một bệnh nhân ghép thận bị suy thận nặng (độ thanh thải creatinin 13,2 mL/phút/1,73 m²) đang dùng nhiều loại thuốc, bao gồm cả cyclosporine, đã cho thấy mức phơi nhiễm với tổng lượng ezetimibe cao hơn 12 lần so với người khỏe mạnh.

[‡] Xem tương tác thuốc

[§] Supralox®, 20 mL

Bảng 6. Tác dụng của ezetimibe lên phơi nhiễm toàn thân của các thuốc khác khi dùng đồng thời

Thuốc dùng đồng thời và chế độ liều	Chế độ liều ezetimibe	Thay đổi AUC của thuốc dùng đồng thời	Thay đổi C _{max} của thuốc dùng đồng thời
Warfarin, 25 mg liều đơn vào ngày 7	10 mg 1 lần/ngày, 11 ngày	↓2% (R-warfarin) ↓4% (S-warfarin)	↑3% (R-warfarin) ↑1% (S-warfarin)
Digoxin, 0,5 mg liều đơn	10 mg 1 lần/ngày, 8 ngày	↑2%	↓7%
Gemfibrozil, 600 mg 2 lần/ngày, 7 ngày*	10 mg 1 lần/ngày, 7 ngày	↓1%	↓11%
Ethinyl estradiol & Levonorgestrel, 1 lần/ngày, 21 ngày	10 mg 1 lần/ngày, Ngày 8-14 của chu kỳ 21 ngày thuốc ngừa thai	Ethinyl estradiol 0% Levonorgestrel 0%	Ethinyl estradiol ↓9% Levonorgestrel ↓5%
Glipizide, 10 mg vào ngày 1 và 9	10 mg 1 lần/ngày, Ngày 2-9	↓3%	↓5%

Fenofibrate, 200 mg 1 lần/ngày, 14 ngày*	10 mg 1 lần/ngày, 14 ngày	↑11%	↑7%
Cyclosporine, 100 mg liều đơn vào ngày 7*	20 mg 1 lần/ngày, 8 ngày	↑15%	↑10%
Statins			
Lovastatin 20 mg 1 lần/ngày, 7 ngày	10 mg 1 lần/ngày, 7 ngày	↑19%	↑3%
Pravastatin 20 mg 1 lần/ngày, 14 ngày	10 mg 1 lần/ngày, 14 ngày	↓20%	↓24%
Atorvastatin 10 mg 1 lần/ngày, 14 ngày	10 mg 1 lần/ngày, 14 ngày	↓4%	↑7%
Rosuvastatin 10 mg 1 lần/ngày, 14 ngày	10 mg 1 lần/ngày, 14 ngày	↑19%	↑17%
Fluvastatin 20 mg 1 lần/ngày, 14 ngày	10 mg 1 lần/ngày, 14 ngày	↓39%	↓27%

* Xem mục tương tác thuốc

Atorvastatin

Bảng 7. Tác dụng của thuốc dùng đồng thời lên dược động học atorvastatin

Thuốc dùng đồng thời và chế độ liều	Atorvastatin		
	Liều (mg)	Thay đổi AUC*	Thay đổi C _{max} *
Cyclosporine 5,2 mg/kg/day, liều ổn định†	10 mg 1 lần/ngày trong 28 ngày	↑8,7 lần	↑10,7 lần
Tipranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg 2 lần/ngày, 7 ngày†	10 mg, liều đơn	↑9,4 lần	↑8,6 lần
Telaprevir 750 mg 8 giờ một lần, 10 ngày†	20 mg, liều đơn	↑7,88 lần	↑10,6 lần
Saquinavir 400 mg 2 lần/ngày/ritonavir 400 mg 2 lần/ngày, 15 ngày†.#	40 mg 1 lần/ngày trong 4 ngày	↑3,9 lần	↑4,3 lần
Clarithromycin 500 mg 2 lần/ngày, 9 ngày†	80 mg 1 lần/ngày trong 8 ngày	↑4,4 lần	↑5,4 lần
Darunavir 300 mg 2 lần/ngày /ritonavir 100 mg 2 lần/ngày, 9 ngày†	10 mg 1 lần/ngày trong 4 ngày	↑3,4 lần	↑2,25 lần
Itraconazole 200 mg 1 lần/ngày, 4 ngày†	40 mg, liều đơn	↑3,3 lần	↑20%
Fosamprenavir 700 mg 2 lần/ngày /ritonavir 100 mg 2 lần/ngày, 14 ngày†	10 mg 1 lần/ngày trong 4 ngày	↑2,53 lần	↑2,84 lần
Fosamprenavir 1400 mg 2 lần/ngày, 14 ngày†	10 mg 1 lần/ngày trong 4 ngày	↑2,3 lần	↑4,04 lần
Nelfinavir 1250 mg 2 lần/ngày, 14 ngày†	10 mg 1 lần/ngày trong 28 ngày	↑74%	↑2,2 lần
Nước bưởi chùm, 240 mL 1 lần/ngày†,‡	40 mg, liều đơn	↑37%	↑16%
Diltiazem 240 mg 1 lần/ngày, 28 ngày	40 mg, liều đơn	↑51%	Không thay đổi
Erythromycin 500 mg 4 lần/ngày, 7 ngày	10 mg, liều đơn	↑33%	↑38%
Amlodipine 10 mg, liều đơn	80 mg, liều đơn	↑15%	↓12%
Cimetidine 300 mg 1 lần/ngày, 4 tuần	10 mg 1 lần/ngày trong 2 tuần	↓ít hơn 1%	↓11%
Colestipol 10 mg 2 lần/ngày, 28 tuần	40 mg 1 lần/ngày trong 28 tuần	Không xác định	↓26%§
Maalox TC® 30 mL 1 lần/ngày, 17 ngày	10 mg 1 lần/ngày trong 15 ngày	↓33%	↓34%
Efavirenz 600 mg 1 lần/ngày, 14 ngày	10 mg trong 3	↓41%	↓1%

	ngày		
Rifampin 600 mg 1 lần/ngày, 7 ngày (dùng đồng thời) ^{†‡}	40 mg, liều đơn	↑30%	↑2,7 lần
Rifampin 600 mg 1 lần/ngày, 5 ngày (liều riêng biệt) ^{†‡}	40 mg, liều đơn	↓80%	↓40%
Gemfibrozil 600 mg 2 lần/ngày, 7 ngày [†]	40 mg, liều đơn	↑35%	↓ít hơn 1%
Fenofibrate 160 mg 1 lần/ngày, 7 ngày [†]	40 mg, liều đơn	↑3%	↑2%
Boceprevir 800 mg 3 lần/ngày, 7 ngày	40 mg, liều đơn	↑2,30 lần	↑2,66 lần
Grazoprevir 200 mg + Elbasvir 50 mg 1 lần/ngày, 13 ngày	10 mg, liều đơn	↑1,9 lần	↑4,34 lần

* Dữ liệu x-lần biểu thị tỷ lệ giữa dùng đồng thời với atorvastatin so với atorvastatin đơn độc (ví dụ 1 lần = không thay đổi).

Dữ liệu % biểu thị % khác biệt so với atorvastatin đơn độc (ví dụ 0% = không thay đổi).

† Xem mục Cảnh báo và thận trọng và Tương tác thuốc để biết ý nghĩa lâm sàng

‡ Mức tăng AUC (lên đến 2,5 lần) và/hoặc C_{max} (lên đến 71%) cao hơn đã được báo cáo khi dùng quá nhiều nước bù trừ chùn (≥ 750 mL – 1,2 lít mỗi ngày).

§ Mẫu đơn được lấy 8-16 giờ sau khi dùng thuốc

¶ Vì cơ chế tương tác kép của rifampin, nên dùng đồng thời cùng lúc atorvastatin với rifampin, dùng atorvastatin sau khi dùng rifampin liên quan đến mức giảm đáng kể nồng độ trong huyết tương của atorvastatin.

Liều saquinavir + ritonavir trong nghiên cứu này không phải là liều sử dụng trên lâm sàng. Mức tăng nồng độ phơi nhiễm atorvastatin khi sử dụng trên lâm sàng nhiều khả năng cao hơn mức tăng quan sát được trong nghiên cứu này. Vì vậy, cần thận trọng và nên dùng liều thấp nhất cần thiết.

Bảng 8. Tác dụng của atorvastatin lên dược động học của các thuốc dùng đồng thời

Atorvastatin	Thuốc dùng đồng thời và chế độ liều		
	Thuốc/liều (mg)	Thay đổi AUC	Thay đổi C _{max}
80 mg 1 lần/ngày trong 15 ngày	Antipyrine, 600 mg 1 lần/ngày	↑3%	↓11%
80 mg 1 lần/ngày trong 14 ngày	Digoxin 0,25 mg 1 lần/ngày, 20 ngày*	↑15%	↑20%
40 mg 1 lần/ngày trong 22 ngày	Thuốc tránh thai đường uống 1 lần/ngày, 2 tháng – norethindrone 1 mg - ethinyl estradiol 35 µg	↑28% ↑19%	↑23% ↑30%
10 mg, 1 lần/ngày	Tipranavir 500 mg 2 lần/ngày/ritonavir 200 mg 2 lần/ngày, 7 ngày	Không thay đổi	Không thay đổi
10 mg 1 lần/ngày trong 4 ngày	Fosamprenavir 1400 mg 2 lần/ngày, 14 ngày	↓27%	↓18%
10 mg 1 lần/ngày trong 4 ngày	Fosamprenavir 700 mg 2 lần/ngày/ritonavir 100 mg 2 lần/ngày, 14 ngày	Không thay đổi	Không thay đổi

* Xem mục tương tác thuốc để biết ý nghĩa lâm sàng.

16. Quy cách đóng gói: Hộp 3 vỉ x 10 viên

17. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc.

Điều kiện bảo quản: Bảo quản dưới 30°C, nơi khô ráo. Tránh ánh sáng và ẩm.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: TCCS

18. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc.

ELPEN PHARMACEUTICAL CO., INC.

Marathonos AVE. 95, Pikermi Attiki, 19009, Hy Lạp

