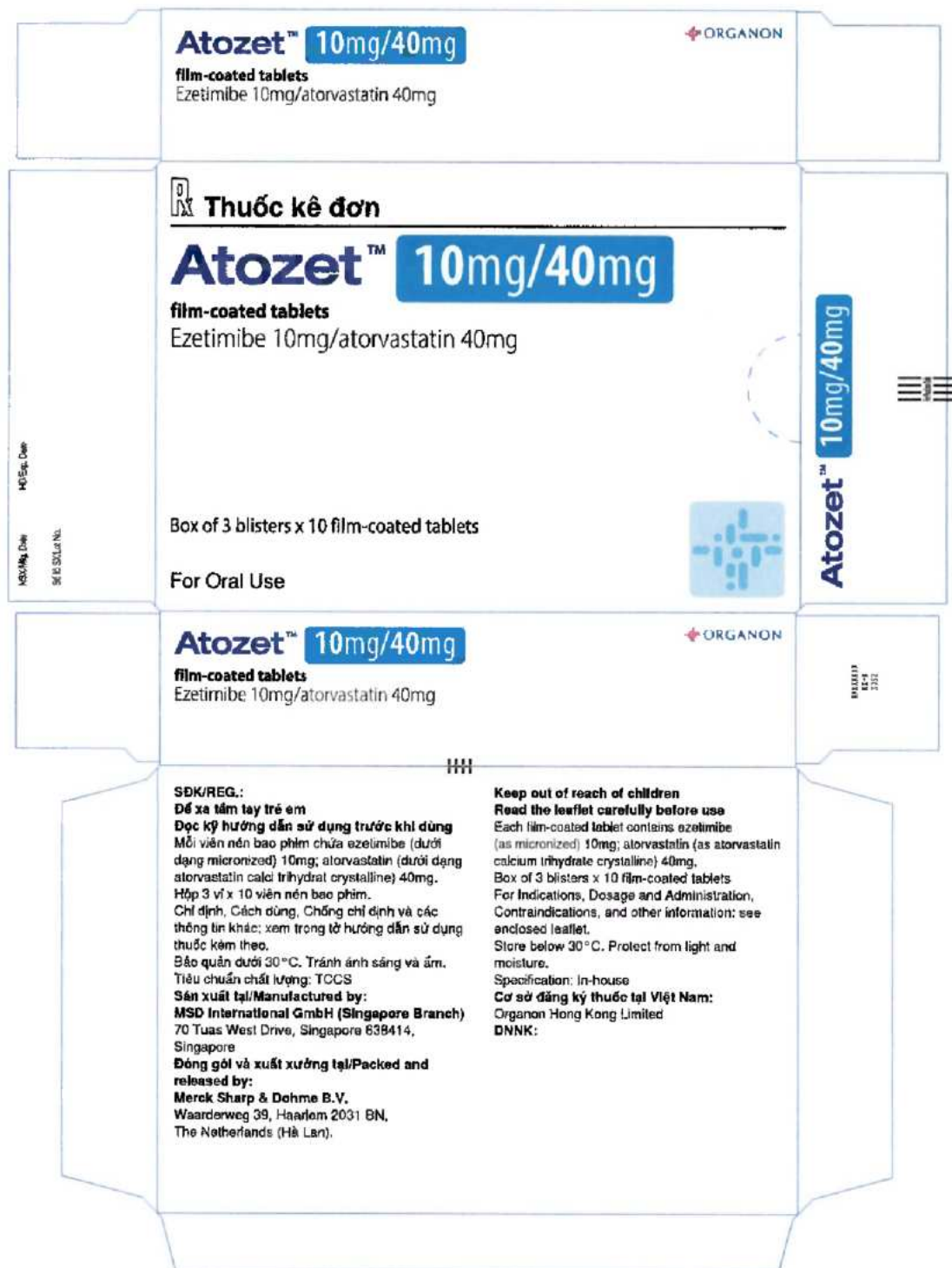




CARTON - ATOZET 10mg/40mg





Foi Atozet 10mg/40mg



Lot No."and "Exp. date" will be printed during packaging process

July-2023

S-CCDS-OG0653C-T-062023

100003530-VN-20240717-Atozet 10/10.10/20.10/40-SG/NL



HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Rx **ATOZET™**

(Ezetimibe/Atorvastatin, Viên nén bao phim)

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Thành phần hoạt chất

ATOZET 10mg/10mg: Mỗi viên nén bao phim chứa ezetimibe (dưới dạng micronized) 10mg; atorvastatin (dưới dạng atorvastatin calci trihydrat crystalline) 10mg.

ATOZET 10mg/20mg: Mỗi viên nén bao phim chứa ezetimibe (dưới dạng micronized) 10mg; atorvastatin (dưới dạng atorvastatin calci trihydrat crystalline) 20mg.

ATOZET 10mg/40mg: Mỗi viên nén bao phim chứa ezetimibe (dưới dạng micronized) 10mg; atorvastatin (dưới dạng atorvastatin calci trihydrat crystalline) 40mg.

Thành phần tá dược

Mỗi viên nén bao phim ATOZET chứa các tá dược sau đây: calcium carbonate, colloidal silicon dioxide, croscarmellose sodium, hydroxypropyl cellulose, lactose monohydrate, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, polysorbate, povidone, sodium lauryl sulfate.

Thành phần tá dược của lớp bao phim: hydroxypropyl methylcellulose/hypromellose, macrogol, titanium dioxide, talc.

DẠNG BẢO CHẾ

ATOZET 10mg/10mg: Viên nén bao phim hình thuôn, hai mặt lồi, màu trắng đến trắng ngà, một mặt khắc số "257".

ATOZET 10mg/20mg: Viên nén bao phim hình thuôn, hai mặt lồi, màu trắng đến trắng ngà, một mặt khắc số "333".

ATOZET 10mg/40mg: Viên nén bao phim hình thuôn, hai mặt lồi, màu trắng đến trắng ngà, một mặt khắc số "337".

CHỈ ĐỊNH

Phòng ngừa các bệnh tim mạch

ATOZET được chỉ định để làm giảm nguy cơ các biến cố tim mạch (tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim không tử vong, đột quỵ không tử vong, nhập viện do đau thắt ngực không ổn định, hoặc cần tái thông mạch máu) ở những bệnh nhân mắc bệnh động mạch vành (CHD) và có tiền sử hội chứng mạch vành cấp (ACS), đã điều trị trước đó bằng statin hay không.

Tăng cholesterol máu nguyên phát

ATOZET được chỉ định như liệu pháp hỗ trợ cho chế độ ăn kiêng ở bệnh nhân người lớn bị tăng cholesterol máu nguyên phát (dị hợp tử có tính chất gia đình và không có tính chất gia đình) hoặc tăng cholesterol máu hỗn hợp, khi việc sử dụng phối hợp này là phù hợp.

- Bệnh nhân không được kiểm soát đầy đủ với statin đơn trị
- Bệnh nhân đã được điều trị bởi một statin và ezetimibe

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

ATOZET được chỉ định như liệu pháp hỗ trợ cho chế độ ăn kiêng ở bệnh nhân tăng cholesterol máu có tính gia đình đồng hợp tử (HoFH). Bệnh nhân cũng có thể nhận được các phương pháp điều trị hỗ trợ (ví dụ lọc huyết tương tách LDL).

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Nguyên tắc chung

Bệnh nhân nên theo chế độ ăn thích hợp làm giảm lipid máu và nên tiếp tục chế độ ăn này trong khi điều trị bằng ATOZET. Liều dùng nên được điều chỉnh cho từng bệnh nhân theo mức LDL-C ban đầu, mục tiêu điều trị được khuyến cáo và đáp ứng của bệnh nhân. ATOZET có thể được dùng dưới dạng một liều đơn vào bất kỳ thời điểm nào trong ngày, cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Người lớn

Tăng cholesterol máu nguyên phát và/hoặc bệnh động mạch vành

Khoảng liều của ezetimibe/atorvastatin là 10/10 mg đến 10/80 mg, 1 lần/ngày. Không phải tất cả các liều đều có sẵn. Khuyến cáo khởi đầu với liều thấp nhất có hiệu quả, nên dùng liều 10/10 mg hoặc 10/20 mg, 1 lần/ngày. Nếu cần thiết, nên điều chỉnh liều theo mục tiêu điều trị được khuyến cáo và đáp ứng của bệnh nhân. Nếu cần điều chỉnh liều thì phải thực hiện ở những khoảng cách không dưới 4 tuần. Những bệnh nhân cần đạt mức giảm LDL-C nhiều hơn (giảm hơn 55%) có thể khởi đầu với liều 10/40 mg, 1 lần/ngày. Phải theo dõi chặt chẽ các phản ứng có hại, đặc biệt là tổn thương cơ.

Liều dùng ở bệnh nhân tăng cholesterol máu có tính gia đình đồng hợp tử

Liều ATOZET ở bệnh nhân tăng cholesterol máu có tính gia đình đồng hợp tử là 10/40 mg/ngày hoặc ezetimibe/atorvastatin 10/80 mg/ngày. Không phải tất cả các liều đều có sẵn. Nên sử dụng ATOZET 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.

Bệnh nhân trẻ em

Không khuyến cáo điều trị bằng ATOZET.

Bệnh nhân cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều đối với bệnh nhân cao tuổi.

Suy thận

Không cần điều chỉnh liều đối với bệnh nhân suy thận.

Suy gan

Không cần điều chỉnh liều đối với bệnh nhân suy gan nhẹ (điểm số Child-Pugh 5-6). Điều trị bằng ATOZET không được khuyến cáo ở bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan trung bình (điểm số Child-Pugh 7-9) hoặc nặng (điểm số Child-Pugh > 9). [Xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC, Suy gan].

Dùng đồng thời với thuốc ngăn cản sự tái hấp thu acid mật

Nên dùng ATOZET ≥ 2 giờ trước hoặc ≥ 4 giờ sau khi dùng một thuốc ngăn cản sự tái hấp thu acid mật.

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

Ở những bệnh nhân đang dùng cyclosporin hoặc tipranavir cùng với ritonavir là những thuốc ức chế protease của HIV hoặc telaprevir là thuốc ức chế protease của virus viêm gan C, nên tránh điều trị bằng ATOZET. Ở những bệnh nhân bị nhiễm HIV đang dùng lopinavir cùng với ritonavir, cần thận trọng khi kê đơn ATOZET và nên sử dụng liều thấp nhất cần thiết. Ở những bệnh nhân đang dùng clarithromycin, itraconazole hoặc các thuốc ức chế virus viêm gan C boceprevir, elbasvir, grazoprevir, hoặc ở những bệnh nhân bị nhiễm HIV đang dùng kết hợp saquinavir cùng với ritonavir, darunavir cùng với ritonavir, fosamprenavir, hoặc fosamprenavir cùng với ritonavir, việc điều trị bằng ATOZET nên được giới hạn ở 10/20 mg và khuyến cáo đánh giá lâm sàng thích hợp để bảo đảm sử dụng liều atorvastatin thấp nhất cần thiết. Ở những bệnh nhân đang dùng nelfinavir là thuốc ức chế protease của HIV, việc điều trị bằng ATOZET nên được giới hạn ở 10/40 mg và khuyến cáo đánh giá lâm sàng thích hợp để bảo đảm sử dụng liều ATOZET thấp nhất cần thiết. [Xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC, Bệnh cơ/Tiêu cơ vân].

Dùng đồng thời với các tri liệu làm giảm lipid khác

Sự kết hợp của ATOZET và các fibrat không được khuyến cáo [xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC, Các fibrat, và TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC, Các tương tác khác].

Amiodarone

Liều ATOZET không nên vượt quá 10/20 mg/ngày ở những bệnh nhân đang dùng thuốc này đồng thời với amiodarone.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Chống chỉ định dùng ATOZET ở bệnh nhân quá mẫn với ezetimibe, atorvastatin hoặc với bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.
- Chống chỉ định dùng ATOZET ở bệnh nhân có bệnh gan thể hoạt động hoặc tăng transaminase huyết thanh quá 3 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN) dai dẳng không giải thích được.
- Chống chỉ định dùng ATOZET ở phụ nữ có thai và cho con bú, và phụ nữ có khả năng có thai nhưng không sử dụng các biện pháp tránh thai thích hợp [xem SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ].
- Chống chỉ định dùng ATOZET ở bệnh nhân dùng glecaprevir/pibrentasvir điều trị virus viêm gan C.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Bệnh cơ/Tiêu cơ vân

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 creatine phosphokinase (CPK) > 10 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN). 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 ATOZET. Cần ngưng điều trị bằng ATOZET nếu thấy nồng độ CPK tăng rõ rệt hoặc bệnh cơ được chẩn đoán hoặc nghi ngờ [xem TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC].

Cần thận trọng ở những bệnh nhân có nguy cơ bị tiêu cơ vân. Cần đo nồng độ creatine kinase (CK) trước khi bắt đầu điều trị trong các trường hợp sau đây: suy chức năng thận, thiếu năng tuyến giáp không được kiểm soát, tiền sử cá nhân hoặc gia đình có rối loạn cơ di truyền, tiền sử bị nhiễm độc cơ do sử dụng statin hoặc fibrat, lạm dụng rượu, người cao tuổi (> 65 tuổi) hoặc nữ giới. Trong những trường hợp này, cần cân nhắc giữa nguy cơ của việc điều trị với những lợi ích có thể có và khuyến cáo nên theo dõi lâm sàng. Nếu nồng độ CK tăng cao đáng kể so với lúc ban đầu (> 5 lần giới hạn trên của mức bình thường) thì không nên bắt đầu điều trị.

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, elbasvir, grazoprevir, kết hợp các thuốc ức chế protease của HIV bao gồm saquinavir cùng với ritonavir, lopinavir cùng với ritonavir, tipranavir cùng với ritonavir, darunavir cùng với ritonavir, fosamprenavir, và fosamprenavir cùng với ritonavir, niacin, hoặc thuốc kháng nấm nhóm azol. Các bác sĩ nếu đang xem xét liệu pháp phối hợp ATOZET và dẫn xuất của acid fibrin, erythromycin, clarithromycin, elbasvir, grazoprevir, kết hợp của saquinavir cùng với ritonavir, lopinavir cùng với ritonavir, darunavir cùng với ritonavir, fosamprenavir, hoặc fosamprenavir cùng với ritonavir, thuốc kháng nấm nhóm azol hoặc liều niacin điều chỉnh lipid thì 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, nhay cảm đau hoặc yếu cơ, đặc biệt là trong những tháng đầu điều trị và trong bất kỳ giai đoạn điều chỉnh tăng liều của từng thuốc. Nên xem xét liệu ATOZET khởi đầu và duy trì thấp hơn khi được dùng đồng thời với các thuốc trên. [Xem TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC, Tương tác với CYP3A4]. 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 cơ nghiêm trọng.

Khuyến cáo kê đơn đối với các thuốc gây tương tác được tóm tắt trong Bảng 1 [xem CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG, Cyclosporin, Clarithromycin, Itraconazol hoặc một số thuốc ức chế protease, và TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC, Tương tác với CYP3A4].

Bảng 1

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

Các thuốc gây tương tác	Khuyến cáo về kê đơn đối với ATOZET
Cyclosporin, thuốc ức chế protease của HIV (tipranavir cùng với ritonavir), thuốc ức chế protease của virus viêm gan C (telaprevir), gemfibrozil	Tránh dùng ATOZET
Các fibrat khác (ngoại trừ fenofibrat), acid fusidic	Không khuyến cáo dùng cùng với ATOZET
Thuốc ức chế protease của HIV (lopinavir cùng với ritonavir)	Sử dụng thận trọng và với liều thấp nhất cần thiết.
Clarithromycin, itraconazol, thuốc ức chế protease của HIV (saquinavir cùng với ritonavir*, darunavir cùng với ritonavir, fosamprenavir, fosamprenavir cùng với ritonavir), thuốc ức chế virus viêm gan C (boceprevir, elbasvir, grazoprevir)	Không vượt quá 10/20 mg ATOZET/ngày
Thuốc ức chế protease của HIV (nelfinavir)	Không vượt quá 10/40 mg ATOZET/ngày

* Sử dụng thận trọng và 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, cần thận trọng khi kê đơn ATOZET với colchicin [xem *TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KÝ CỦA THUỐC, Các tương tác khác*].

Đã có các báo cáo về bệnh cơ và/hoặc tiêu cơ vân khi dùng đồng thời các thuốc ức chế HMG-CoA reductase cùng với daptomycin. Cần thận trọng khi kê đơn các thuốc ức chế HMG-CoA reductase cùng với daptomycin vì các thuốc này có thể gây bệnh cơ và/hoặc tiêu cơ vân khi dùng đơn độc. Cần nhắc tạm ngừng ATOZET ở những bệnh nhân đang sử dụng daptomycin [xem *TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KÝ CỦA THUỐC, Các tương tác khác*].

Nên tạm ngừng hoặc ngừng điều trị bằng ATOZET ở bất kỳ bệnh nhân nào có một tình trạng cấp tính, nghiêm trọng gợi ý 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, nội tiết, điện giải nặng và co giật không được kiểm soát).

Bệnh nhược cơ/nhược cơ mắt

Trong một số ít trường hợp, các statin đã được báo cáo gây ra hoặc làm nặng thêm tình trạng của bệnh nhược cơ/nhược cơ mắt [Xem *TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC*]. Nên ngừng sử dụng ATOZET khi xảy ra tình trạng các bệnh này. Đã có báo cáo về sự tái phát các bệnh này khi sử dụng (tái sử dụng) cùng loại hoặc loại statin khác.

Enzyme gan

Trong các thử nghiệm sử dụng đồng thời có kiểm soát ở những bệnh nhân dùng ezetimibe với atorvastatin, đã quan sát thấy tăng transaminase liên tiếp (≥ 3 lần giới hạn trên của mức bình thường [ULN]) [Xem *TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC*].

Atorvastatin, giống như một số phương pháp điều trị làm giảm lipid khác, có liên quan với các bất thường sinh hóa về chức năng gan.

Khuyến cáo thực hiện các xét nghiệm enzyme gan trước khi bắt đầu điều trị bằng ATOZET và lặp lại khi được chỉ định trên lâm sàng. Đã có báo cáo hậu mãi về suy gan gây tử vong và không gây tử vong ở bệnh nhân đang dùng statin, bao gồm atorvastatin. Nếu tổn thương gan nghiêm trọng với các triệu chứng lâm sàng và/hoặc tăng bilirubin máu hoặc vàng da xảy ra trong khi điều trị bằng ATOZET, phải ngưng điều trị ngay lập tức. Nếu không tìm thấy một nguyên nhân khác, không được dùng lại ATOZET.

Cần thận trọng khi sử dụng ATOZET ở những bệnh nhân uống nhiều rượu và/hoặc có tiền sử bệnh gan. Chống chỉ định sử dụng atorvastatin khi có bệnh gan thể hoạt động hoặc tăng transaminase dai dẳng không giải thích được [xem *CHỐNG CHỈ ĐỊNH*].

Chức năng nội tiết

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 nền 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 sử dụng ATOZET đồng thời với các thuốc có thể làm giảm nồng độ hoặc hoạt tính của các hormone steroid nội sinh như ketoconazol, spironolacton và cimetidin.

Suy gan

Do ảnh hưởng chưa rõ của sự tăng nồng độ ezetimibe ở những bệnh nhân suy gan trung bình hoặc suy gan nặng, ATOZET không được khuyến cáo ở những bệnh nhân này.

Các fibrat [xem *TƯƠNG TÁC THUỐC, Các tương tác khác*]

Gemfibrozil: Nên tránh dùng đồng thời ATOZET với gemfibrozil.

Fenofibrat: Cần thận trọng khi kê đơn ATOZET và fenofibrat vì fenofibrat có thể gây bệnh cơ khi dùng đơn độc.

Nếu nghi ngờ sỏi mật ở bệnh nhân đang điều trị bằng ATOZET và fenofibrat, cần phải khảo sát túi mật và nên xem xét liệu pháp điều trị làm giảm lipid khác [xem thông tin sản phẩm của fenofibrat và acid fenofibric].

Các fibrat khác: Việc dùng đồng thời ezetimibe với các fibrat khác chưa được nghiên cứu. Do đó, không khuyến cáo dùng đồng thời ATOZET và các fibrat khác.

Acid fusidic

Những bệnh nhân đang được điều trị bằng acid fusidic đồng thời với ATOZET có thể có nguy cơ cao hơn bị bệnh cơ/tiêu cơ vân [xem *TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC, Các tương tác khác*]. Việc dùng đồng thời với acid fusidic không được khuyến cáo. Ở những bệnh nhân mà việc sử dụng acid fusidic toàn thân được xem là cần thiết, nên ngưng dùng ATOZET trong suốt thời gian điều trị bằng acid fusidic. Trong trường hợp đặc biệt cần sử dụng acid fusidic toàn thân kéo dài, ví dụ trong điều trị các bệnh nhiễm trùng nặng, sự cần thiết sử dụng đồng thời ATOZET và acid fusidic chỉ nên được xem xét trên cơ sở từng trường hợp dưới sự giám sát y tế chặt chẽ.

Thuốc chống đông

Nếu dùng đồng thời ATOZET với warfarin, thuốc chống đông coumarin khác, hoặc fluindion, tỷ số bình thường hóa quốc tế (INR) cần được theo dõi thích hợp [xem *TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC, Các tương tác khác*].

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

Trong một phân tích hậu kiểm (post-hoc) của nghiên cứu về phòng ngừa đột quỵ bằng cách giảm tích cực nồng độ cholesterol (SPARCL) sử dụng atorvastatin 80mg so với giả dược ở 4.731 đối tượng không bị bệnh mạch vành (CHD) đã bị đột quỵ hoặc cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua (TIA) trong vòng 6 tháng trước, tỷ lệ đột quỵ do xuất huyết cao hơn đã được thấy ở nhóm dùng atorvastatin 80mg so với giả dược. Tỷ lệ đột quỵ do xuất huyết gây tử vong tương tự giữa các nhóm điều trị. Tỷ lệ đột quỵ do xuất huyết không gây tử vong cao hơn có ý nghĩa ở nhóm dùng atorvastatin so với nhóm dùng giả dược. 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 tỷ lệ đột quỵ do xuất huyết cao hơn ở nhóm dùng atorvastatin.

Bệnh phổi mô kẽ

Một số trường hợp ngoại lệ của bệnh phổi mô kẽ đã được báo cáo với một vài statin, đặc biệt là với liệu pháp dài hạn [xem *TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC*]. Các dấu hiệu có thể bao gồm khó thở, ho khan và suy giảm sức khỏe nói chung (mệt mỏi, giảm cân và sốt). Nếu nghi ngờ bệnh nhân đã phát triển bệnh phổi mô kẽ, nên ngưng dùng statin.

Đái tháo đường

Một số bằng chứng cho thấy statin là nhóm thuốc làm tăng glucose máu và ở một số bệnh nhân có nguy cơ cao sẽ mắc bệnh đái tháo đường trong tương lai, statin có thể gây ra một mức độ tăng đường huyết mà cần điều trị đái tháo đường một cách chính thức. Tuy nhiên sự giảm nguy cơ tim mạch với statin trội hơn nguy cơ này và do đó không phải là lý do để ngừng điều trị bằng statin. Những bệnh nhân có nguy cơ (đường huyết lúc đói 5,6-6,9 mmol/L, chỉ số khối cơ thể (BMI) > 30 kg/m², tăng triglycerid, tăng huyết áp) nên được theo dõi cả về lâm sàng và sinh hóa theo các hướng dẫn quốc gia.

Tá dược

ATOZET có chứa lactose. Các bệnh nhân với các bệnh lý di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu enzyme Lapp lactase, hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Sử dụng ở trẻ em

Chưa có đầy đủ dữ liệu về an toàn và hiệu quả khi sử dụng ATOZET ở bệnh nhân trẻ em.

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

Phụ nữ có khả năng có thai

Phụ nữ có khả năng có thai nên sử dụng các biện pháp tránh thai thích hợp trong quá trình điều trị [xem **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**].

Phụ nữ có thai

Xơ vữa động mạch là một quá trình mạn tính và việc ngừng thuốc làm giảm lipid trong khi mang thai có tác động ít đến kết quả điều trị lâu dài của tăng cholesterol máu nguyên phát.

ATOZET

Chống chỉ định dùng ATOZET ở phụ nữ có thai. Các thuốc ức chế HMG-CoA reductase làm giảm tổng hợp cholesterol và có thể làm giảm tổng hợp các dẫn xuất sinh học có hoạt tính có nguồn gốc từ cholesterol, sử dụng ATOZET cho phụ nữ có thai có thể gây hại cho thai nhi. Nếu phát hiện có thai, phải ngừng dùng ATOZET càng sớm càng tốt [xem **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**]. Khuyến cáo phụ nữ có khả năng có thai nên sử dụng các biện pháp tránh thai có hiệu quả trong quá trình điều trị với ATOZET.

Ezetimibe

Không có dữ liệu lâm sàng về các trường hợp phụ nữ mang thai sử dụng thuốc. Những nghiên cứu ở động vật dùng ezetimibe đơn độc không cho thấy ảnh hưởng bất lợi trực tiếp hoặc gián tiếp đến quá trình mang thai, sự phát triển của phôi/thai, quá trình sinh đẻ hoặc phát triển sau khi sinh. Tuy nhiên, nên thận trọng khi dùng thuốc cho phụ nữ mang thai.

Khi dùng ezetimibe cùng với lovastatin, simvastatin, pravastatin hoặc atorvastatin, không quan sát thấy quái thai trong nghiên cứu phát triển phôi thai ở chuột cống mang thai. Ở thỏ mang thai, đã ghi nhận tỷ lệ thấp dị dạng xương.

Xin tham khảo hướng dẫn sử dụng của statin khi dùng ezetimibe cùng với statin.

Atorvastatin

Chống chỉ định dùng atorvastatin ở phụ nữ có thai. Phụ nữ có khả năng có thai nên sử dụng các biện pháp tránh thai thích hợp trong quá trình điều trị. Trị liệu với atorvastatin nên tạm ngừng cho đến khi xác nhận không mang thai, và bệnh nhân được thông báo về nguy cơ đối với thai.

Phụ nữ cho con bú

ATOZET

Chống chỉ định dùng ATOZET ở phụ nữ cho con bú. Phụ nữ đang cho con bú không nên dùng ATOZET vì có khả năng gây ra các phản ứng có hại nghiêm trọng ở trẻ bú mẹ.

Ezetimibe

Các nghiên cứu trên chuột cống đã cho thấy ezetimibe được bài tiết vào sữa chuột. Chưa rõ liệu ezetimibe có bài tiết vào sữa người mẹ hay không, không nên dùng ezetimibe cho phụ nữ cho con bú trừ khi lợi ích vượt trội nguy cơ có thể xảy ra cho trẻ.

Atorvastatin

Chống chỉ định dùng atorvastatin ở phụ nữ cho con bú. Chưa biết liệu atorvastatin và các chất chuyển hóa có được tiết vào sữa người mẹ hay không. Phụ nữ đang cho con bú không nên dùng atorvastatin vì có khả năng gây ra các phản ứng có hại nghiêm trọng ở trẻ bú mẹ.

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

Chưa có nghiên cứu 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 ATOZET 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 ATOZET có thể thay đổi. [Xem **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC**].

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

ATOZET

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

Có nhiều cơ chế đóng góp vào các tương tác với các thuốc ức chế men HMG-CoA reductase. Những thuốc hoặc sản phẩm thảo dược có khả năng ức chế một số enzyme (ví dụ CYP3A4) và/hoặc con đường vận chuyển (OATP1B) có thể làm tăng nồng độ atorvastatin huyết tương và có thể dẫn đến tăng nguy cơ bệnh cơ/tiêu cơ vân.

Tham khảo hướng dẫn sử dụng của tất cả các thuốc sử dụng đồng thời để có thêm thông tin về các tương tác có thể có của những thuốc này với atorvastatin và/hoặc sự thay đổi có thể xảy ra với enzyme hoặc chất vận chuyển và những điều chỉnh có thể cần thiết trên liều dùng và phác đồ điều trị.

Tương tác với CYP3A4

Trong các nghiên cứu tiền lâm sàng, đã chứng minh rằng ezetimibe không gây cảm ứng các enzyme 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 P450 3A4 làm tăng nguy cơ bị bệnh cơ bằng cách làm giảm thải trừ thành phần atorvastatin của ATOZET [xem **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC, Bệnh cơ/Tiêu cơ vân**]:

Clarithromycin: Diện tích dưới đường cong (AUC) của atorvastatin tăng đáng kể khi dùng đồng thời 80mg atorvastatin với clarithromycin (500mg, 2 lần/ngày) so với dùng atorvastatin đơn độc. Do đó, ở bệnh nhân đang dùng clarithromycin, cần thận trọng khi liều ATOZET vượt quá 10/20 mg [xem **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC, Bệnh cơ/Tiêu cơ vân, và CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG, Cyclosporin, Clarithromycin, Itraconazol hoặc một số thuốc ức chế protease**].

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 cùng 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 đồng thời với ATOZET. Ở những bệnh nhân đang dùng lopinavir cùng với ritonavir là các thuốc ức chế protease của HIV, cần thận trọng khi kê đơn ATOZET và nên dùng liều thấp nhất cần thiết. Ở những bệnh nhân dùng các thuốc ức chế protease của HIV saquinavir cùng với ritonavir, darunavir cùng với ritonavir, fosamprenavir, hoặc fosamprenavir cùng với ritonavir, hoặc boceprevir là thuốc ức chế protease của virus viêm gan C, liều ATOZET không nên vượt quá 10/20 mg và cần thận trọng khi sử dụng [xem **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC, Bệnh cơ/Tiêu cơ vân, và CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG, Cyclosporin, Clarithromycin, Itraconazol hoặc một số thuốc ức chế protease**]. Ở những bệnh nhân đang dùng nelfinavir là thuốc ức chế protease của HIV, liều ATOZET không nên vượt quá 10/40 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 40mg và itraconazole 200mg. Do đó, ở bệnh nhân đang dùng itraconazole, cần thận trọng khi liều ATOZET vượt quá 10/20 mg.

Nước bưởi (Grapefruit): 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 10mg 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/1,73 m²), 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 100mg 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 100mg dùng đơn độc [xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC, Bệnh cơ/Tiêu cơ vân].

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 10mg và cyclosporin 5,2 mg/kg/ngày so với dùng atorvastatin đơn độc. Nên tránh dùng đồng thời ATOZET với cyclosporin [xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC, Bệnh cơ/Tiêu cơ vân].

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 tương tác này.

Các fibrat [xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC, 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 ATOZET 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, cần thận trọng khi dùng ATOZET 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 khi dùng cùng với các fibrat khác chưa được xác định. Các 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 ATOZET với các 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 [xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC, Bệnh cơ/Tiêu cơ vân].

Amiodaron: Liều ATOZET không nên vượt quá 10/20 mg/ngày ở những bệnh nhân đang dùng thuốc này đồng thời với amiodaron.

Thuốc chống đông: Dùng đồng thời ezetimibe (10mg, 1 lần/ngày) không có ảnh hưởng đáng kể đến sinh khả dụng của warfarin và thời gian prothrombin trong một nghiên cứu ở 12 nam giới người lớn khỏe mạnh. Đã có báo cáo hậu mãi về tăng tỷ số bình thường hóa quốc tế (INR) ở những bệnh nhân dùng ezetimibe cùng với warfarin hoặc fluindion. Hầu hết các bệnh nhân cũng đang dùng các thuốc khác. [xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC, Thuốc chống đông].

Atorvastatin không có ảnh hưởng đáng kể trên lâm sàng về thời gian prothrombin khi dùng cho những bệnh nhân đang được điều trị bằng warfarin lâu dài.

Ảnh hưởng của ATOZET đối với thời gian prothrombin chưa được nghiên cứu.

Các chất ức chế BCRP (Breast Cancer Resistant Protein): 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 ATOZET quá 10/20 mg mỗi ngày cho bệnh nhân đang dùng đồng thời với sản phẩm có chứa elbasvir hoặc grazoprevir [xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC, Bệnh cơ/Tiêu cơ vân].

Thuốc gây cảm ứng cytochrom P450 3A4: 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 trong huyết tương 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 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 80mg với amlodipin 10mg 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 ATOZET với niacin; nên xem xét giảm liều ATOZET trong trường hợp này [xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC, Bệnh cơ/Tiêu cơ vân].

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 ATOZET với colchicin.

Daptomycin: Nguy cơ bệnh cơ và/hoặc tiêu cơ vân có thể tăng lên khi dùng đồng thời các thuốc ức chế HMG-CoA reductase với daptomycin [xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC, Bệnh cơ/Tiêu cơ vân].

Glecaprevir/pibrentasvir: dùng đồng thời glecaprevir và pibrentasvir với atorvastatin làm tăng AUC của atorvastatin đến 8,3 lần; do vậy, chống chỉ định dùng đồng thời ATOZET với các thuốc có chứa glecaprevir hoặc pibrentasvir [xem CHỐNG CHỈ ĐỊNH].

TƯƠNG KÝ CỦA THUỐC

Không áp dụng

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Kinh nghiệm từ các thử nghiệm lâm sàng

Người lớn

ATOZET

ATOZET (hoặc dùng đồng thời ezetimibe và atorvastatin tương đương với ATOZET) đã được đánh giá là an toàn ở hơn 2.400 bệnh nhân trong 7 thử nghiệm lâm sàng. ATOZET thường được dung nạp tốt.

Các phản ứng có hại liên quan với thuốc sau đây thường gặp ($\geq 1/100$, $< 1/10$) hoặc ít gặp ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng ATOZET:

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng:

Ít gặp: cúm

Rối loạn tâm thần:

Ít gặp: trầm cảm; mất ngủ; rối loạn giấc ngủ

Rối loạn hệ thần kinh:

Ít gặp: chóng mặt; loạn vị giác; nhức đầu; dị cảm

Rối loạn tim:

Ít gặp: nhịp chậm xoang

Rối loạn mạch:

Ít gặp: nóng bừng

Rối loạn hô hấp; ngực và trung thất:

Ít gặp: khó thở

Rối loạn tiêu hóa:

Thường gặp: tiêu chảy

Ít gặp: khó chịu ở bụng; chướng bụng; đau bụng; đau bụng dưới; đau bụng trên; táo bón; khó tiêu; đầy hơi; tăng nhu động ruột; viêm dạ dày; buồn nôn; khó chịu dạ dày

Rối loạn da và mô dưới da:

Ít gặp: mụn trứng cá; mề đay

Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết:

Thường gặp: đau cơ

Ít gặp: đau khớp; đau lưng; mỏi cơ; co thắt cơ; yếu cơ; đau ở đầu chi

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

Ít gặp: suy nhược; mệt mỏi; khó chịu; phù

Xét nghiệm:

Ít gặp: tăng ALT và/hoặc AST; tăng phosphatase kiềm; tăng creatine kinase (CK) trong máu; tăng gamma-glutamyltransferase, tăng enzyme gan; xét nghiệm chức năng gan bất thường; tăng cân.

Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, tỷ lệ tăng các transaminase huyết thanh quan trọng về mặt lâm sàng (ALT và/hoặc AST ≥ 3 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN), liên tiếp) là 0,6% đối với bệnh nhân được điều trị bằng ATOZET. Sự tăng transaminase này thường không có triệu chứng, không liên quan đến ứ mật và trở về mức ban đầu một cách tự nhiên hoặc sau khi ngưng điều trị. [Xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC, Các enzyme gan].

Không có bệnh nhân nào trong số những bệnh nhân được điều trị bằng ATOZET có nồng độ CK ≥ 10 lần giới hạn trên của mức bình thường.

Kinh nghiệm hậu mãi và kinh nghiệm từ các thử nghiệm lâm sàng khác

Các phản ứng có hại bổ sung sau đây đã được báo cáo khi sử dụng ATOZET hậu mãi hoặc trong các nghiên cứu lâm sàng hoặc sử dụng hậu mãi với ezetimibe hoặc atorvastatin:

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng: viêm mũi họng

Rối loạn máu và hệ bạch huyết: giảm tiểu cầu

Rối loạn hệ miễn dịch: phản ứng quá mẫn; bao gồm cả phản vệ; phù mạch; phát ban và mề đay

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: giảm sự ngon miệng; chán ăn; tăng đường huyết; hạ đường huyết

Rối loạn tâm thần: ác mộng

Rối loạn hệ thần kinh: giảm nhạy cảm với kích thích; bệnh thần kinh ngoại biên; bệnh nhược cơ [Xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC, Bệnh nhược cơ/nhược cơ mất]

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 khởi phát triệu chứng thay đổi (1 ngày đến nhiều năm) và giảm triệu chứng (trung bình 3 tuần).

Rối loạn mắt: nhìn mờ; rối loạn thị giác; bệnh nhược cơ mắt [Xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC, Bệnh nhược cơ/nhược cơ mất]

Rối loạn tai và mê đạo: ù tai; mất thính lực

Rối loạn mạch: tăng huyết áp

Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất: ho; đau họng-thanh quản; chảy máu cam

Rối loạn tiêu hóa: khô miệng; viêm tụy; bệnh trào ngược dạ dày thực quản; ợ hơi; nôn

Rối loạn gan mật: viêm gan; sỏi mật; viêm túi mật; ứ mật; tổn thương gan do thuốc

Rối loạn da và mô dưới da: rụng tóc; ngứa; nổi ban da; phù mạch; phản ứng có hại nghiêm trọng trên da (SCARs), bao gồm hội chứng Stevens-Johnson (SJS) và hoại tử biểu mô nhiễm độc (TEN), phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS), viêm da bóng nước và ban đỏ đa dạng.

Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết: bệnh cơ/tiêu cơ vân [Xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC, Bệnh cơ/tiêu cơ vân]; đau cổ; sưng khớp; viêm cơ; bệnh dây chằng, đôi khi tổn thương phức tạp do đứt

Đã có báo cáo rất hiếm gặp về bệnh cơ hoại tử qua trung gian miễn dịch (IMNM) là một bệnh cơ tự miễn có liên quan với việc sử dụng statin. IMNM được đặc trưng bởi: yếu cơ đầu gối và tăng creatine kinase huyết thanh dai dẳng mặc dù đã ngừng điều trị bằng statin; sinh thiết cơ cho thấy cơ hoại tử mà không có viêm đáng kể; bệnh được cải thiện bằng thuốc ức chế miễn dịch [xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC, Bệnh cơ/tiêu cơ vân].

Rối loạn hệ sinh sản và ngực: vú to ở nam giới

Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng thuốc: đau ngực; đau; phù ngoại biên; sốt

Xét nghiệm: bạch cầu trong nước tiểu dương tính

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

Các biến cố bất lợi sau đã được báo cáo với một vài statin:

- Rối loạn tình dục

- Trầm cảm
- Một số trường hợp ngoại lệ của bệnh phổi kẽ, đặc biệt là với liệu pháp dài hạn
- Đái tháo đường: tần suất phụ thuộc vào việc có hay không có các yếu tố nguy cơ (đường huyết lúc đói $\geq 5,6$ mmol/L, chỉ số khối cơ thể (BMI) > 30 kg/m², tăng triglycerid, tiền sử tăng huyết áp

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

ATOZET

Không có điều trị đặc hiệu nào về quá liều ATOZET 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 có hại. Những phản ứng có hại được báo cáo không nghiêm trọng.

Atorvastatin

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

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý và mã ATC

Mã ATC: C10BA05

ATOZET (ezetimibe/atorvastatin) là thuốc làm giảm lipid máu, ức chế chọn lọc sự hấp thu cholesterol ở ruột và các sterol thực vật liên quan và ức chế sự tổng hợp cholesterol nội sinh.

Cơ chế tác dụng

ATOZET

Cholesterol trong huyết tương có nguồn gốc từ sự hấp thu ở ruột và tổng hợp nội sinh. ATOZET chứa ezetimibe và atorvastatin, hai hợp chất làm giảm lipid máu với cơ chế tác dụng bổ sung. ATOZET 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 ngăn cản sự tái hấp thu acid mật [resin], dẫn xuất của acid fibric và stanol thực vật). Phân tử đích của ezetimibe là chất vận chuyển sterol, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), chịu trách nhiệm cho sự hấp thu cholesterol và phytosterol ở ruột.

Ezetimibe hiện diện tại bờ 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 [^{14}C] - 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 enzyme 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.

Trên mô hình động vật, atorvastatin làm giảm cholesterol huyết tương và giảm mức lipoprotein bằng cách ức chế HMG-CoA reductase dẫn đến làm giảm tổng hợp cholesterol ở gan và bằng cách làm tăng số lượng thụ thể LDL trên bề mặt tế bào gan dẫn đến tăng sự hấp thu và dị hóa LDL; atorvastatin cũng làm giảm sản xuất LDL và giảm số lượng các hạt LDL.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Giới thiệu chung

ATOZET

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

Hấp thu

ATOZET

Các ảnh hưởng của một bữa ăn nhiều chất béo trên dược động học của ezetimibe và atorvastatin khi được dùng dưới dạng viên nén ATOZET tương đương với các ảnh hưởng đã được báo cáo đối với viên nén của từng chất riêng biệt.

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). Nồng độ tối đa ($C_{\max}$) trung bình trong huyết tương xảy ra trong vòng 1-2 giờ đối với ezetimibe-glucuronide và 4-12 giờ đối với ezetimibe. Không thể xác định sinh khả dụng tuyệt đối của ezetimibe vì hợp chất này hầu như không tan trong môi trường nước thích hợp để tiêm.

Dùng đồng thời với thức ăn (bữa ăn nhiều chất béo hoặc bữa ăn không chất béo) không có ảnh hưởng trên sinh khả dụng đường uống của ezetimibe khi được dùng dưới dạng viên nén ezetimibe 10mg.

Atorvastatin

Atorvastatin được hấp thu nhanh sau khi dùng đường uống; nồng độ tối đa trong huyết tương ($C_{\max}$) xảy ra trong vòng 1-2 giờ. Mức độ hấp thu tăng tỷ lệ với liều atorvastatin. Sau khi dùng đường uống, viên nén bao phim atorvastatin có sinh khả dụng 95% đến 99% so với dung dịch uống. Sinh khả dụng tuyệt đối của atorvastatin khoảng 12% và sinh khả dụng toàn thân của hoạt tính ức chế HMG-CoA reductase khoảng 30%. Sinh khả dụng toàn thân thấp được cho là do sự thanh thải trước khi vào tuần hoàn toàn thân ở niêm mạc đường tiêu hóa và/hoặc sự chuyển hóa qua gan lần đầu.

Phân bố

Ezetimibe

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

Atorvastatin

Thể tích phân bố trung bình của atorvastatin khoảng 381 lít. Atorvastatin gắn kết $\geq 98\%$ với protein huyết tương.

Chuyển hóa

Ezetimibe

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

Atorvastatin

Atorvastatin được chuyển hóa bởi cytochrom P450 3A4 thành các dẫn xuất hydroxy hóa ở vị trí ortho và para và các sản phẩm beta-oxy hóa khác nhau. Ngoài các con đường khác, những sản phẩm này được chuyển hóa thêm thông qua sự glucuronide hóa. *In vitro*, sự ức chế HMG-CoA reductase bởi các chất chuyển hóa hydroxy hóa ở vị trí ortho và para tương đương với atorvastatin. Khoảng 70% hoạt tính ức chế đối với HMG-CoA reductase trong tuần hoàn được cho là do các chất chuyển hóa có hoạt tính.

Thải trừ

Ezetimibe

Sau khi dùng ¹⁴C-ezetimibe (20mg) đường uống cho người, ezetimibe toàn phần chiếm khoảng 93% tổng liều có đánh dấu phóng xạ trong huyết tương. Khoảng 78% và 11% liều có đánh dấu phóng xạ đã dùng được tìm thấy theo thứ tự tương ứng trong phân và trong nước tiểu, trong thời gian thu thập 10 ngày. Sau 48 giờ, không có mức liều có đánh dấu phóng xạ nào được phát hiện trong huyết tương.

Atorvastatin

Atorvastatin được thải trừ chủ yếu qua mật sau khi chuyển hóa qua gan và/hoặc ngoài gan. Tuy nhiên, thuốc dường như không trải qua quá trình tái tuần hoàn ruột gan đáng kể. Thời gian bán thải của atorvastatin trung bình trong huyết tương ở người khoảng 14 giờ. Thời gian bán hủy của hoạt tính ức chế đối với HMG-CoA reductase khoảng 20-30 giờ do sự góp phần của các chất chuyển hóa có hoạt tính.

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Suy thận

Ezetimibe

Sau một liều đơn ezetimibe 10mg ở những bệnh nhân bị bệnh thận nặng (n= 8; độ thanh thải creatinin (CrCl) trung bình ≤ 30 mL/phút/1,73 m²), 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).

Một bệnh nhân trong nghiên cứu này (sau ghép thận và dùng nhiều thuốc, bao gồm cả cyclosporin) có nồng độ của ezetimibe toàn phần cao hơn gấp 12 lần.

Atorvastatin

Bệnh thận không ảnh hưởng đến nồng độ trong huyết tương hoặc tác dụng giảm lipid của atorvastatin và các chất chuyển hóa có hoạt tính.

Suy gan

Ezetimibe

Sau một liều đơn ezetimibe 10mg, 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. Trong một nghiên cứu đa liều, 14 ngày (10 mg/ngày) ở những bệnh nhân suy gan trung bình (điểm số Child Pugh 7-9), AUC trung bình của ezetimibe toàn phần tăng khoảng 4 lần vào ngày thứ nhất và ngày thứ 14 so với

các đối tượng khỏe mạnh. Không cần điều chỉnh liều đối với bệnh nhân suy gan nhẹ. Do chưa rõ ảnh hưởng của nồng độ ezetimibe tăng ở những bệnh nhân suy gan trung bình đến nặng (điểm Child Pugh > 9), không khuyến cáo dùng ezetimibe cho những bệnh nhân này [xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC, Suy gan].

Atorvastatin

Nồng độ của atorvastatin và các chất chuyển hóa có hoạt tính của nó trong huyết tương tăng lên rõ rệt (C_{max} tăng khoảng 16 lần và AUC tăng khoảng 11 lần) ở những bệnh nhân bị bệnh gan mạn tính do rượu (Child-Pugh B).

Trẻ em

Ezetimibe

Dược động học của ezetimibe là tương đương giữa trẻ em ≥ 6 tuổi và người lớn. Chưa có dữ liệu dược động học ở nhóm bệnh nhân trẻ em < 6 tuổi.

Atorvastatin

Chưa có dữ liệu dược động học ở nhóm bệnh nhân trẻ em.

Người cao tuổi

Ezetimibe

Nồng độ trong huyết tương của ezetimibe toàn phần ở người cao tuổi (≥ 65 tuổi) cao hơn khoảng 2 lần so với người trẻ tuổi (18-45 tuổi). Sự giảm LDL-C và hồ sơ về an toàn tương đương giữa các đối tượng cao tuổi và trẻ tuổi được điều trị bằng ezetimibe.

Atorvastatin

Nồng độ của atorvastatin và các chất chuyển hóa có hoạt tính của nó trong huyết tương ở người cao tuổi khỏe mạnh cao hơn ở người trẻ trong khi ảnh hưởng trên lipid tương đương ảnh hưởng được thấy ở nhóm bệnh nhân trẻ hơn.

Chủng tộc

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.

Giới tính

Ezetimibe

Nồng độ của ezetimibe toàn phần trong huyết tương ở phụ nữ hơi cao hơn (< 20%) so với nam giới. Mức giảm LDL-C và hồ sơ về an toàn là tương đương giữa nam giới và phụ nữ được điều trị bằng ezetimibe.

Atorvastatin

Nồng độ của atorvastatin và các chất chuyển hóa có hoạt tính của nó ở phụ nữ khác với ở nam giới (phụ nữ: C_{max} cao hơn khoảng 20% và AUC thấp hơn khoảng 10%). Những khác biệt này không có ý nghĩa lâm sàng, dẫn đến không có sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng về ảnh hưởng đến lipid ở nam giới và phụ nữ.

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.

DỮ LIỆU TỪ CÁC THỬ NGHIỆM LÂM SÀNG

Trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng, ATOZET làm giảm đáng kể cholesterol toàn phần (total-C), cholesterol lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL-C), Apo B, triglyceride (TG), và làm tăng cholesterol lipoprotein tỷ trọng cao (HDL-C) ở bệnh nhân tăng cholesterol máu.

Tăng cholesterol máu nguyên phát

Trong một nghiên cứu lâm sàng đối chứng với giả dược, 628 bệnh nhân tăng lipid máu được phân ngẫu nhiên dùng giả dược, ezetimibe (10mg), atorvastatin (10mg, 20mg, 40mg hoặc 80mg), hoặc dùng đồng thời ezetimibe và atorvastatin tương đương với ATOZET (10/10, 10/20, 10/40, và 10/80) đến 12 tuần.

So sánh gộp những bệnh nhân dùng tất cả các liều ATOZET với những bệnh nhân dùng tất cả các liều atorvastatin. ATOZET làm giảm total-C, LDL-C, Apo B, TG, non-HDL-C, và làm tăng HDL-C nhiều hơn có ý nghĩa so với atorvastatin đơn độc (xem Bảng 2).

Bảng 2

Đáp ứng với ATOZET ở bệnh nhân tăng lipid máu nguyên phát

(% thay đổi trung bình^a so với ban đầu chưa điều trị^b đánh giá lúc 12 tuần)

Điều trị (Liều hàng ngày)	N	Total-C	LDL-C	Apo B	TG ^a	HDL-C	Non-HDL-C
Dữ liệu gộp (Tất cả các liều ATOZET) ^c	255	-41	-56	-45	-33	+7	-52
Dữ liệu gộp (Tất cả các liều atorvastatin) ^c	248	-32	-44	-36	-24	+4	-41
Ezetimibe 10mg	65	-14	-20	-15	-5	+4	-18
Giả dược	60	+4	+4	+3	-6	+4	+4
ATOZET theo liều							
10/10	65	-38	-53	-43	-31	+9	-49
10/20	62	-39	-54	-44	-30	+9	-50
10/40	65	-42	-56	-45	-34	+5	-52
10/80	63	-46	-61	-50	-40	+7	-58
Atorvastatin theo liều							
10mg	60	-26	-37	-28	-21	+6	-34
20mg	60	-30	-42	-34	-23	+4	-39
40mg	66	-32	-45	-37	-24	+4	-41
80mg	62	-40	-54	-46	-31	+3	-51

^a Đối với triglyceride, % thay đổi trung vị so với ban đầu

^b Ban đầu - khi không dùng thuốc hạ lipid

^c Các liều ATOZET gộp (10/10-10/80 mg) làm giảm có ý nghĩa về total-C, LDL-C, Apo B, TG, non-HDL-C và làm tăng HDL-C có ý nghĩa so với tất cả liều atorvastatin gộp (10-80 mg).

Trong một nghiên cứu có đối chứng, chỉnh liều atorvastatin so với bổ sung ezetimibe vào atorvastatin ở bệnh nhân tăng cholesterol máu (TEMPO), bao gồm 184 bệnh nhân có nồng độ LDL-C $\geq 2,6$ mmol/L và $\leq 4,1$ mmol/L và có nguy cơ khá cao về bệnh mạch vành (CHD), được dùng atorvastatin 20mg trong tối thiểu 4 tuần trước khi được phân nhóm ngẫu nhiên. Những bệnh nhân không đạt nồng độ LDL-C $< 2,6$ mmol/L được phân ngẫu nhiên dùng đồng thời ezetimibe và atorvastatin (tương đương với ATOZET 10/20) hoặc atorvastatin 40mg trong 6 tuần.

ATOZET 10/20 có hiệu quả mạnh hơn đáng kể so với việc tăng gấp đôi liều atorvastatin đến

40mg trong việc làm giảm thêm total-C (-20% so với -7%), LDL-C (-31% so với -11%), Apo B (-21% so với -8%) và non-HDL-C (-27% so với -10%). Kết quả đối với HDL-C và TG giữa 2 nhóm điều trị không khác biệt có ý nghĩa. Ngoài ra, dùng ATOZET 10/20 giúp nhiều bệnh nhân đạt được LDL-C < 2,6 mmol/L một cách đáng kể hơn so với những bệnh nhân dùng atorvastatin 40mg, 84% so với 49%.

Trong một nghiên cứu có đối chứng, Ezetimibe cùng với atorvastatin so với chỉ dùng atorvastatin trong việc đạt được mục tiêu LDL-C thấp hơn trong nghiên cứu ở bệnh nhân tăng cholesterol máu (EZ-PATH), bao gồm 556 bệnh nhân có nguy cơ cao về bệnh tim mạch với nồng độ LDL-C $\geq 1,8$ mmol/L và $\leq 4,1$ mmol/L được dùng atorvastatin 40mg trong tối thiểu 4 tuần trước khi được phân nhóm ngẫu nhiên. Những bệnh nhân không đạt nồng độ LDL-C < 1,8 mmol/L được phân ngẫu nhiên dùng đồng thời ezetimibe và atorvastatin (tương đương với ATOZET 10/40) hoặc atorvastatin 80mg trong 6 tuần.

ATOZET 10/40 có hiệu quả mạnh hơn đáng kể so với việc tăng gấp đôi liều atorvastatin đến 80mg trong việc làm giảm thêm total-C (-17% so với -7%), LDL-C (-27% so với -11%), Apo B (-18% so với -8%), TG (-12% so với -6%), và non-HDL-C (-23% so với -9%). Kết quả đối với HDL-C giữa 2 nhóm điều trị không khác biệt đáng kể. Ngoài ra, những bệnh nhân dùng ATOZET 10/40 đạt mức LDL-C < 1,8 mmol/L nhiều hơn đáng kể so với những bệnh nhân dùng atorvastatin 80mg, 74% so với 32%.

Trong một nghiên cứu đối chứng với giả dược, 8 tuần, 308 bệnh nhân bị tăng cholesterol máu được dùng atorvastatin và không đạt mức LDL-C mục tiêu theo National Cholesterol Education Program (NCEP) (mức LDL-C mục tiêu dựa trên mức LDL-C ban đầu và tình trạng nguy cơ bệnh mạch vành) được phân ngẫu nhiên dùng thêm ezetimibe 10mg hoặc giả dược vào trị liệu atorvastatin đang dùng.

Trong số các bệnh nhân không đạt mức LDL-C mục tiêu tại khởi điểm điều trị (~83%), số bệnh nhân đạt được mức LDL-C mục tiêu nhiều hơn đáng kể ở các bệnh nhân được phối hợp thêm ezetimibe với atorvastatin so với các bệnh nhân dùng giả dược cùng với atorvastatin, 67% so với 19%. Thêm ezetimibe vào liệu pháp atorvastatin làm giảm LDL-C nhiều hơn đáng kể so với dùng giả dược cùng với liệu pháp atorvastatin, 25% so với 4%. Thêm ezetimibe vào liệu pháp atorvastatin cũng làm giảm đáng kể total-C, Apo B, và TG khi so với thêm giả dược vào liệu pháp atorvastatin.

Trong một nghiên cứu có đối chứng, 12 tuần, 2 pha, 1.539 bệnh nhân có nguy cơ bệnh tim mạch cao, có nồng độ LDL-C từ 2,6 đến 4,1 mmol/L, đang dùng atorvastatin 10 mg/ngày, được phân ngẫu nhiên dùng thêm: atorvastatin 20mg, rosuvastatin 10mg hoặc ATOZET 10/10. Sau 6 tuần điều trị (pha I), những bệnh nhân dùng atorvastatin 20mg không đạt được nồng độ LDL-C < 2,6 mmol/L được chuyển sang dùng atorvastatin 40mg hoặc ATOZET 10/20 trong 6 tuần (pha II) và một số bệnh nhân tương tự dùng rosuvastatin 10mg trong pha I được chuyển sang dùng rosuvastatin 20mg hoặc ATOZET 10/20. Mức giảm LDL-C và so sánh giữa nhóm ATOZET và các nhóm điều trị khác trong nghiên cứu được trình bày trong Bảng 3.

Bảng 3

Đáp ứng với ATOZET* ở những bệnh nhân có nguy cơ cao với mức LDL-C từ 2,6 đến 4,1 mmol/L khi dùng atorvastatin 10 mg/ngày lúc ban đầu

Điều trị	N	Phần trăm thay đổi so với ban đầu [†]					
		Total-C	LDL-C	Apo B	TG [‡]	HDL-C	Non-HDL-C
Pha I							
Chuyển từ atorvastatin 10mg							
ATOZET 10/10	120	-13,5	-22,2	-11,3	-6,0	+0,6	-18,3
Atorvastatin 20mg	480	-6,4 [§]	-9,5 [§]	-6,0 [¶]	-3,9	-1,1	-8,1 [§]

Rosuvastatin 10mg	939	-7,7 [§]	-13,0 [§]	-6,9 [#]	-1,1	+1,1	-10,6 [§]
Pha II							
Chuyển từ atorvastatin 20mg							
ATOZET 10/20	124	-10,7	-17,4	-9,8	-5,9	+0,7	-15,1
Atorvastatin 40mg	124	-3,8 ^p	-6,9 ^p	-5,4	-3,1	+1,7	-5,8 ^p
Chuyển từ rosuvastatin 10mg							
ATOZET 10/20	231	-11,8	-17,1	-11,9	-10,2	+0,1	-16,2
Rosuvastatin 20mg	205	-4,5 ^p	-7,5 ^p	-4,1 ^p	-3,2 ^B	+0,8	-6,4 ^p

* Ezetimibe và atorvastatin được dùng đồng thời tương đương với ATOZET 10/10 hoặc ATOZET 10/20

† Ước tính M (dựa trên phương pháp Huber; khoảng tin cậy (CI) 95% và giá trị p đạt được từ việc điều chỉnh mô hình hồi quy mạnh cho phù hợp với các số hạng đối với việc điều trị và lúc ban đầu)

‡ Phần trăm thay đổi giá trị trung bình hình học so với ban đầu về TG được tính toán dựa trên chuyển đổi ngược qua lũy thừa của giá trị trung bình bình phương tối thiểu (LS) dựa trên mô hình và được biểu thị bằng (giá trị trung bình hình học - 1) nhân với 100

§ p < 0,001 so với ATOZET 10/10

¶ p < 0,01 so với ATOZET 10/10

p < 0,05 so với ATOZET 10/10

^p p < 0,001 so với ATOZET 10/20

^B p < 0,05 so với ATOZET 10/20

Bảng 3 không chứa dữ liệu so sánh hiệu quả của ATOZET 10/10 hoặc 10/20 với các liều cao hơn atorvastatin 40mg hoặc rosuvastatin 20mg.

Trong nghiên cứu MIRACL (Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering), đối chứng với giả dược, những bệnh nhân mắc hội chứng mạch vành cấp tính (MI – nhồi máu cơ tim không có sóng Q hoặc đau thắt ngực không ổn định) được phân ngẫu nhiên dùng atorvastatin 80 mg/ngày (n=1538) hoặc giả dược (n=1548). Điều trị được bắt đầu trong giai đoạn cấp tính sau khi nhập viện và kéo dài trong 16 tuần. Atorvastatin 80 mg/ngày làm giảm 16% (p=0,048) nguy cơ của tiêu chí chính phối hợp: tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào, nhồi máu cơ tim không tử vong, ngừng tim hồi sức thành công hoặc đau thắt ngực với bằng chứng thiếu máu cơ tim cần nhập viện. Điều này chủ yếu là do giảm 26% tái nhập viện vì đau thắt ngực với bằng chứng thiếu máu cơ tim (p=0,018).

ATOZET chứa atorvastatin. Trong nghiên cứu ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm), đối chứng với giả dược, hiệu quả của atorvastatin 10mg trên bệnh mạch vành gây tử vong và không gây tử vong đã được đánh giá ở 10.305 bệnh nhân tăng huyết áp, 40-80 tuổi, có nồng độ cholesterol toàn phần (TC) ≤ 6,5 mmol/L và ít nhất ba yếu tố nguy cơ tim mạch. Các bệnh nhân được theo dõi trong thời gian trung vị 3,3 năm. Atorvastatin 10mg làm giảm có ý nghĩa (p<0,001) nguy cơ tương đối đối với: bệnh mạch vành gây tử vong cùng với nhồi máu cơ tim không tử vong đến 36% (giảm nguy cơ tuyệt đối = 1,1%); tổng các biến cố tim mạch và thủ thuật tái thông mạch máu đến 20% (giảm nguy cơ tuyệt đối = 1,9%); và tổng các biến cố mạch vành đến 29% (giảm nguy cơ tuyệt đối = 1,4%).

Trong nghiên cứu CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study), đối chứng với giả dược, hiệu quả của atorvastatin 10mg trên tiêu chí về bệnh tim mạch được đánh giá trên 2.838 bệnh nhân, 40-75 tuổi, bị đái tháo đường type 2, có một hoặc một vài yếu tố nguy cơ trên tim mạch, LDL ≤ 4,1 mmol/L, và TG ≤ 6,8 mmol/L. Các bệnh nhân được theo dõi trong thời gian trung vị 3,9 năm. Atorvastatin 10mg làm giảm có ý nghĩa (p<0,05): tỷ lệ các biến cố tim mạch nặng đến 37% (giảm nguy cơ tuyệt đối = 3,2%); nguy cơ đột quỵ đến 48% (giảm

nguy cơ tuyệt đối = 1,3%); và nguy cơ nhồi máu cơ tim đến 42% (giảm nguy cơ tuyệt đối = 1,9%).

Phòng ngừa biến cố tim mạch

Trong một nghiên cứu về ezetimibe/simvastatin, đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng với hoạt chất, 18.144 bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu trong vòng 10 ngày nhập viện do hội chứng mạch vành cấp (ACS; hoặc nhồi máu cơ tim [MI] cấp hoặc đau thắt ngực không ổn định [UA]). Tất cả bệnh nhân được phân ngẫu nhiên theo tỷ lệ 1:1 dùng ezetimibe/simvastatin 10/40 mg (n= 9.067) hoặc simvastatin 40mg (n= 9.077) và được theo dõi trong thời gian trung vị 6,0 năm.

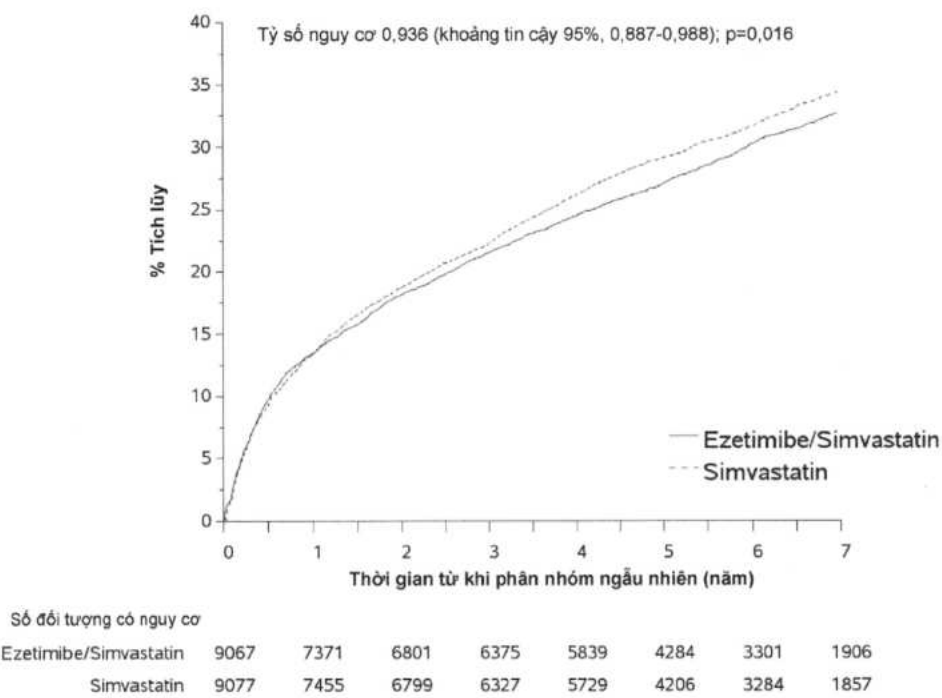
Các bệnh nhân có tuổi trung bình là 63,6 tuổi; 76% là nam giới, 84% là người da trắng và 27% là người mắc bệnh đái tháo đường. Giá trị LDL-C trung bình tại thời điểm biến cố được xác nhận đáp ứng tiêu chuẩn vào nghiên cứu là 80 mg/dL (2,1 mmol/L) đối với những bệnh nhân đang điều trị thuốc hạ lipid (n=6.390) và 101 mg/dL (2,6 mmol/L) đối với những bệnh nhân không điều trị thuốc hạ lipid trước đó (n=11.594). Trước khi nhập viện do biến cố hội chứng mạch vành cấp theo như tiêu chuẩn nhận vào nghiên cứu, 34% bệnh nhân đang điều trị bằng statin. Tại thời điểm 1 năm, LDL-C trung bình đối với những bệnh nhân tiếp tục điều trị là 53,2 mg/dL (1,4 mmol/L) đối với nhóm dùng ezetimibe/simvastatin và 69,9 mg/dL (1,8 mmol/L) đối với nhóm dùng simvastatin đơn trị liệu.

Tiêu chí chính là tiêu chí phối hợp gồm tử vong do bệnh tim mạch, biến cố mạch vành nặng (MCE; được định nghĩa là nhồi máu cơ tim không gây tử vong, đau thắt ngực không ổn định cần phải nhập viện, hoặc bất kỳ thủ thuật tái phân bố động mạch vành nào xảy ra ít nhất 30 ngày sau khi được phân nhóm điều trị ngẫu nhiên) và đột quỵ không gây tử vong. Nghiên cứu đã chứng minh rằng điều trị bằng ezetimibe/simvastatin mang lại lợi ích gia tăng trong việc giảm tiêu chí chính phối hợp bao gồm tử vong do bệnh tim mạch, biến cố mạch vành nặng và đột quỵ không gây tử vong so với điều trị bằng simvastatin đơn độc (giảm nguy cơ tương đối là 6,4%, p = 0,016). Tiêu chí chính xảy ra ở 2.572 trong số 9.067 bệnh nhân (tỷ lệ Kaplan-Meier [KM] lúc 7 năm là 32,72%) ở nhóm dùng ezetimibe/simvastatin và xảy ra ở 2.742 trong số 9.077 bệnh nhân (tỷ lệ KM lúc 7 năm là 34,67%) ở nhóm dùng simvastatin đơn độc. (xem Hình 1 & Bảng 4). Lợi ích gia tăng này được dự kiến là sẽ tương tự với việc dùng đồng thời ezetimibe và atorvastatin. Tổng tỷ lệ tử vong là không thay đổi trong nhóm có nguy cơ cao này.

Có một lợi ích tổng thể cho tất cả các trường hợp đột quỵ; tuy nhiên, có một sự gia tăng nhỏ không đáng kể trong đột quỵ xuất huyết ở nhóm dùng ezetimibe-simvastatin so với nhóm dùng simvastatin đơn độc. Nguy cơ đột quỵ xuất huyết ở nhóm dùng ezetimibe kết hợp với các statin có hiệu lực cao hơn trong các nghiên cứu dài hạn chưa được đánh giá.

Hiệu quả điều trị của ezetimibe/simvastatin nói chung phù hợp với kết quả tổng thể ở nhiều nhóm, bao gồm giới tính, tuổi, chủng tộc, tiền sử bệnh đái tháo đường, nồng độ lipid ban đầu, liệu pháp statin trước đó, đột quỵ trước đó, và tăng huyết áp.

Hình 1: Hiệu quả của ezetimibe/simvastatin trên tiêu chí chính phối hợp bao gồm tử vong do bệnh tim mạch, biến cố mạch vành nặng, hoặc đột quỵ không gây tử vong



Bảng 4
Các biến cố tim mạch nặng theo nhóm điều trị ở tất cả bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên trong nghiên cứu IMPROVE-IT

Kết quả	Ezetimibe/Simvastatin 10/40 mg* (N=9067)		Simvastatin 40mg† (N=9077)		Tỷ số nguy cơ (95% CI)	Giá trị p
	n	K-M %‡	n	K-M %‡		
Tiêu chí chính phối hợp về hiệu quả						
(tử vong do bệnh tim mạch, biến cố mạch vành nặng và đột quỵ không gây tử vong)	2572	32,72%	2742	34,67%	0,936 (0,887, 0,988)	0,016
Thành phần tiêu chí chính phối hợp và tiêu chí hiệu quả được lựa chọn (lần đầu tiên xảy ra biến cố được xác định ở mọi thời điểm)						
Tử vong do bệnh tim mạch	537	6,89%	538	6,84%	1,000 (0,887, 1,127)	0,997
Biến cố mạch vành nặng:						
Nhồi máu cơ tim không gây tử vong	945	12,77%	1083	14,41%	0,871 (0,798, 0,950)	0,002
Đau thắt ngực không	156	2,06%	148	1,92%	1,059 (0,846, 1,327)	0,618

ổn định cần phải nhập viện						1,326)		
Tái phân bố động mạch vành sau 30 ngày	1690	21,84%	1793	23,36%	0,947 (0,886, 1,012)		0,107	
Đột quỵ không gây tử vong	245	3,49%	305	4,24%	0,802 (0,678, 0,949)		0,010	

* 6% được điều chỉnh liều đến ezetimibe/simvastatin 10/80 mg.

† 27% được điều chỉnh liều đến simvastatin 80mg.

‡ ước tính Kaplan-Meier lúc 7 năm.

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

Trong một nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên, 12 tuần được thực hiện trên các bệnh nhân được chẩn đoán lâm sàng và/hoặc có gen HoFH. Dữ liệu được phân tích từ phân nhóm bệnh nhân đang dùng atorvastatin tại thời điểm khởi đầu nghiên cứu (n=36). Việc tăng liều từ 40mg lên 80mg (n=12) đã làm giảm mức LDL-C 2% so với ban đầu với liều atorvastatin 40mg. Dùng đồng thời ezetimibe với atorvastatin tương đương với ATOZET (gộp 10/40 và 10/80, n=24) đã làm giảm mức LDL-C 19% so với ban đầu với liều atorvastatin 40mg. Trong số các bệnh nhân dùng ezetimibe cùng với atorvastatin tương đương với ATOZET (10/80, n=12), LDL-C giảm 25% so với ban đầu với liều atorvastatin 40mg.

Sau khi hoàn thành 12 tuần nghiên cứu, các bệnh nhân đủ điều kiện (n=35), là những bệnh nhân đang dùng atorvastatin 40mg tại thời điểm khởi đầu nghiên cứu, đã được chọn để dùng đồng thời ezetimibe với atorvastatin tương đương với ATOZET 10/40 cho đến 24 tháng. Sau ít nhất 4 tuần điều trị, liều atorvastatin có thể tăng gấp đôi đến liều tối đa 80mg. Tại thời điểm cuối 24 tháng, ATOZET (gộp 10/40 và 10/80) đã làm giảm mức LDL-C phù hợp với kết quả trong nghiên cứu 12 tuần.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

ATOZET 10mg/10mg: Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim.

ATOZET 10mg/20mg: Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim.

ATOZET 10mg/40mg: Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Bảo quản dưới 30° C. Tránh ánh sáng và ẩm.

HẠN DÙNG: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC: TCCS

CƠ SỞ SẢN XUẤT/CƠ SỞ ĐÓNG GÓI:

Sản xuất tại:

MSD International GmbH (Singapore Branch)

70 Tuas West Drive, Singapore 638414, Singapore

Đóng gói và xuất xưởng tại:

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39, Haarlem 2031 BN, The Netherlands (Hà Lan)

 **ORGANON**

