

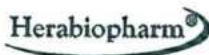
R_x Thuốc kê đơn

Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim

EZELIP A

EZELIP A
Atorvastatin (dạng Calcium trihydrate) 80 mg & Ezetimibe 10 mg

Atorvastatin (dạng Calcium trihydrate) 80 mg & Ezetimibe 10 mg



Sản xuất tại:
CÔNG TY TNHH SINH DƯỢC PHẨM HERA
Địa chỉ: Lô A17, KCN Từ Hạ, Tx. Hương Trà, Tỉnh Thừa Thiên Huế, Việt Nam.

Composition: Each film-coated tablet contains
Atorvastatin (as Calcium trihydrate).....80 mg
Ezetimibe.....10 mg
Excipients: q.s

Indications/ Dosage and administration/ Contra-indications and other information:

Please read the package insert inside

Storage: In a sealed package, at a dry place and below 30°C

Specifications: Manufacturer's

Keep out of reach of the children

Read the leaflet carefully before using

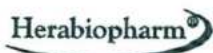
R_x Prescription medicine

3 blisters x 10 film-coated tablets

EZELIP A

SĐK/REG. No. : #####
Số 10 SX/Lot No. : #####
NSX/Min. Date : dd/mm/yy
HĐ/Exp. Date : dd/mm/yy

Atorvastatin (as Calcium trihydrate) 80 mg & Ezetimibe 10 mg



Manufactured by:
HERA BIOPHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
Address: Lot A17, Tu Ha Industrial Zone, Huong Tra Town, Thua Thien Hue Province, Vietnam.

Thành phần: Mỗi viên nén bao phim có chứa
Atorvastatin (dạng Calcium trihydrate).....80 mg
Ezetimibe.....10 mg

Tã được: vừa đủ 01 viên

Chỉ định/ Liều dùng/ Cách dùng/ Chống chỉ định và những thông tin khác:

Xin xem kỹ tờ hướng dẫn sử dụng

Bảo quản: Trong bao bì kín, nơi khô ráo, dưới 30°C

Tiêu chuẩn: NSX

Để thuốc xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng



EZELIP A

Atorvastatin (dạng Calcium trihydrate) 80 mg & Ezetimibe 10 mg
Công ty TNHH Sinh Dược phẩm HERA

EZELIP A

Atorvastatin (dạng Calcium trihydrate) 80 mg & Ezetimibe 10 mg
Công ty TNHH Sinh Dược phẩm HERA

EZELIP A

Atorvastatin (dạng Calcium trihydrate) 80 mg & Ezetimibe 10 mg
Công ty TNHH Sinh Dược phẩm HERA

EZELIP A

Atorvastatin (dạng Calcium trihydrate) 80 mg & Ezetimibe 10 mg
Công ty TNHH Sinh Dược phẩm HERA

EZELIP A

Atorvastatin (dạng Calcium trihydrate) 80 mg & Ezetimibe 10 mg
Công ty TNHH Sinh Dược phẩm HERA

Số 10 SX: ##### HD: dd/mm/yy



PANTONE 3308 C

Black

Rx_Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

EZELIP A

Viên nén bao phim Ezetimibe 10 mg và Atorvastatin 10 mg

Viên nén bao phim Ezetimibe 10 mg và Atorvastatin 20 mg

Viên nén bao phim Ezetimibe 10 mg và Atorvastatin 40 mg

Viên nén bao phim Ezetimibe 10 mg và Atorvastatin 80 mg



Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Để xa tầm tay trẻ em

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc
Sử dụng thuốc có dạng bào chế và hàm lượng thích hợp với liều được chỉ định

THÀNH PHẦN VÀ HÀM LƯỢNG

Mỗi viên nén bao phim có chứa:

Hoạt chất:

Viên nén bao phim Ezetimibe 10 mg và Atorvastatin 10 mg:

Ezetimibe 10 mg

Atorvastatin calcium trihydrate tương đương Atorvastatin 10 mg

Viên nén bao phim Ezetimibe 10 mg và Atorvastatin 20 mg:

Ezetimibe 10 mg

Atorvastatin calcium trihydrate tương đương Atorvastatin 20 mg

Viên nén bao phim Ezetimibe 10 mg và Atorvastatin 40 mg:

Ezetimibe 10 mg

Atorvastatin calcium trihydrate tương đương Atorvastatin 40 mg

Viên nén bao phim Ezetimibe 10 mg và Atorvastatin 80 mg:

Ezetimibe 10 mg

Atorvastatin calcium trihydrate tương đương Atorvastatin 80 mg

Tá dược vừa đủ: Calci carbonat, cellulose vi tinh thể 102, lactose monohydrat 200, natri croscarmellose, polysorbat 80, povidon K30, silic keo khan, magnesi stearat, cellulose vi tinh thể 101, tinh bột natri glycolat loại A, natri lauryl sulfat, tá dược bao phim.

Viên nén bao phim Ezetimibe 10 mg và Atorvastatin 10 mg: Tá dược bao phim Opadry AMB II Yellow (thành phần: polyvinyl alcohol, glyceryl monocaprylocaprat, talc, natri lauryl sulfat, titan dioxid, sắt oxid vàng).

Viên nén bao phim Ezetimibe 10 mg và Atorvastatin 20 mg: Tá dược bao phim Opadry AMB II White (thành phần: polyvinyl alcohol, glyceryl monocaprylocaprat, talc, natri lauryl sulfat, titan dioxid).

Viên nén bao phim Ezetimibe 10 mg và Atorvastatin 40 mg: Tá dược bao phim Opadry AMB II White (thành phần: polyvinyl alcohol, glyceryl monocaprylocaprat, talc, natri lauryl sulfat, titan dioxid).

Viên nén bao phim Ezetimibe 10 mg và Atorvastatin 80 mg: Tá dược bao phim Opadry AMB II White (thành phần: polyvinyl alcohol, glyceryl monocaprylocaprat, talc, natri lauryl sulfat, titan dioxit).

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim Ezetimibe 10 mg và Atorvastatin 10 mg: Viên nén bao phim màu vàng, bóng láng, không bong hay dính chữ, hình tròn, hai mặt khum, một mặt được dập chìm chữ “HBP”, một mặt trơn láng, cạnh và thành viên lạnh lặn.

Viên nén bao phim Ezetimibe 10 mg và Atorvastatin 20 mg: Viên nén bao phim màu trắng, bóng láng, không bong hay dính chữ, hình tròn, hai mặt khum, một mặt được dập chìm chữ “HBP”, một mặt trơn láng, cạnh và thành viên lạnh lặn.

Viên nén bao phim Ezetimibe 10 mg và Atorvastatin 40 mg: Viên nén bao phim màu trắng, bóng láng, không bong hay dính chữ, hình tròn, hai mặt khum, một mặt được dập chìm chữ “HERA”, một mặt có vạch ngang, cạnh và thành viên lạnh lặn. Không bẻ đôi viên thuốc.

Viên nén bao phim Ezetimibe 10 mg và Atorvastatin 80 mg: Viên nén bao phim màu trắng, bóng láng, không bong hay dính chữ, hình capsule, hai mặt khum, một mặt được dập chìm chữ “HERA”, một mặt có vạch ngang, cạnh và thành viên lạnh lặn. Không bẻ đôi viên thuốc.

CHỈ ĐỊNH

Phòng ngừa các biến cố tim mạch

Thuốc được chỉ định ở bệnh nhân mắc bệnh tim mạch vành (CHD), có tiền sử hội chứng mạch vành cấp (ACS) đang dùng atorvastatin với liều dung nạp tối đa và cần giảm thêm LDL-C với mong muốn giảm nguy cơ các biến cố tim mạch sau ít nhất một năm điều trị.

Tăng cholesterol máu nguyên phát

Thuốc được chỉ định điều trị hỗ trợ cho chế độ ăn kiêng ở người lớn tăng cholesterol máu nguyên phát (dị hợp tử có hoặc không có tính chất gia đình) hoặc tăng lipid máu hỗn hợp, phù hợp trong các trường hợp:

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

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

Thuốc được chỉ định điều trị hỗ trợ chế độ ăn kiêng ở người lớn kèm HoFH. Bệnh nhân cũng có thể sử dụng các phương pháp điều trị hỗ trợ khác (ví dụ: lọc bỏ lipoprotein tỷ trọng thấp [LDL]).

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều dùng

Tăng cholesterol máu và/hoặc bệnh tim mạch vành (có tiền sử ACS)

Bệnh nhân nên thực hiện chế độ ăn kiêng giảm lipid thích hợp và tiếp tục chế độ ăn này trong thời gian điều trị với ezetimibe/atorvastatin.

Khoảng liều của ezetimibe/atorvastatin là 10/10 mg/ngày đến 10/80 mg/ngày. Liều thông thường là 10/10 mg x 1 lần/ngày. Khi bắt đầu điều trị hoặc điều chỉnh liều nên xem xét nồng độ cholesterol lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL-C) của bệnh nhân, nguy cơ bệnh tim mạch vành và đáp ứng với liệu pháp giảm cholesterol hiện tại.

Liều ezetimibe/atorvastatin nên dựa vào hiệu quả đã biết của các mức độ liều khác nhau trên từng cá nhân và sự đáp ứng với liệu pháp giảm cholesterol hiện tại. Điều chỉnh liều nên được thực hiện trong khoảng thời gian từ 4 tuần trở lên.

Tăng cholesterol máu đồng hợp tử có tính chất gia đình

Liều hàng ngày ở bệnh nhân đồng hợp tử có tính chất gia đình là 10/10 đến 10/80 mg. Sử dụng thuốc như một phương pháp hỗ trợ cho các liệu pháp giảm lipid khác (như lọc bỏ LDL) ở những bệnh nhân này hoặc các phương pháp điều trị không có sẵn.

Sử dụng đồng thời với các thuốc khác

Các chất cô lập acid mật

Sử dụng thuốc ≥ 2 giờ trước hoặc ≥ 4 giờ sau khi dùng các chất cô lập acid mật.

Cyclosporine, clarithromycin, itraconazole hoặc các thuốc kháng virus HIV/HCV nhất định

Tránh sử dụng ezetimibe/atorvastatin khi bệnh nhân đang dùng cyclosporine, các chất ức chế protease HIV (tipranavir + ritonavir) hoặc chất ức chế protease viêm gan C (telaprevir). Bệnh nhân HIV đang sử dụng lopinavir + ritonavir nên thận trọng và dùng liều cần thiết ezetimibe/atorvastatin thấp nhất. Bệnh nhân đang dùng clarithromycin, itraconazole hoặc bệnh nhân HIV đang sử dụng phối hợp saquinavir + ritonavir, darunavir + ritonavir, fosamprenavir, fosamprenavir + ritonavir nên dùng ezetimibe/atorvastatin với liều giới hạn đến 10/20 mg và đánh giá lâm sàng thích hợp được khuyến cáo để đảm bảo liều cần thiết thấp nhất được sử dụng. Bệnh nhân đang dùng các thuốc kháng virus viêm gan C chứa elbasvir và grazoprevir, điều trị với ezetimibe/atorvastatin không nên vượt quá 10/20 mg. Bệnh nhân đang dùng chất ức chế protease HIV nelfinavir hoặc chất ức chế protease viêm gan C boceprevir, điều trị với ezetimibe/atorvastatin nên được giới hạn đến 10/40 mg và khuyến cáo đánh giá lâm sàng đầy đủ để đảm bảo liều cần thiết thấp nhất được sử dụng.

Liệu pháp hạ lipid đồng thời khác

Dùng đồng thời ezetimibe/atorvastatin và gemfibrozil không được khuyến cáo.

Người cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân cao tuổi.

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của ezetimibe/atorvastatin ở trẻ em chưa được thiết lập. Không có dữ liệu sẵn có.

Suy giảm chức năng gan

Sử dụng thận trọng ezetimibe/atorvastatin ở bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan. Chống chỉ định ezetimibe/atorvastatin ở bệnh nhân đang có bệnh về gan.

Suy giảm chức năng thận

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận.

Cách dùng

Thuốc dùng đường uống. Có thể dùng liều duy nhất ở bất kỳ thời điểm nào trong ngày, cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Dùng đồng thời với các chất cô lập acid mật

Sử dụng thuốc ≥ 2 giờ trước hoặc ≥ 4 giờ sau khi dùng các chất cô lập acid mật.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Bệnh nhân quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Phụ nữ mang thai và cho con bú, phụ nữ có khả năng có thai nhưng không sử dụng các biện pháp tránh thai thích hợp.
- Bệnh nhân đang có bệnh về gan hoặc nồng độ transaminase huyết thanh tăng liên tục không rõ nguyên nhân, vượt quá 3 lần giới hạn trên bình thường (ULN).
- Bệnh nhân điều trị với các thuốc kháng virus viêm gan C có chứa glecaprevir/pibrentasvir.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Bệnh cơ/tiêu cơ vân

Sau khi ezetimibe lưu hành trên thị trường, các trường hợp về bệnh cơ và tiêu cơ vân được báo cáo. Hầu hết các bệnh nhân xuất hiện tiêu cơ vân đang dùng một statin đồng thời với ezetimibe. Tuy nhiên, rất hiếm gặp báo cáo tiêu cơ vân khi sử dụng ezetimibe đơn trị liệu và ezetimibe phối hợp với các thuốc khác liên quan tăng nguy cơ tiêu cơ vân.

Atorvastatin, giống với các chất ức chế HMG-CoA reductase khác, có thể ảnh hưởng đến cơ xương, gây đau cơ, viêm cơ và bệnh cơ có thể phát triển thành tiêu cơ vân, một bệnh lý có thể đe dọa tính mạng đặc trưng bởi sự tăng nồng độ creatin phosphokinase (CPK) (> 10 lần ULN), myoglobin máu và myoglobin niệu rõ rệt, có thể dẫn đến suy thận.

Trước khi điều trị

Sử dụng thận trọng ezetimibe/atorvastatin ở bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ gây tiêu cơ vân. Xác định nồng độ CPK trước khi bắt đầu điều trị trong các trường hợp sau:

- Suy giảm chức năng thận.
- Nhược giáp.
- Tiền sử bản thân hoặc gia đình mắc bệnh cơ di truyền.
- Tiền sử bị bệnh cơ do sử dụng statin hoặc fibrate trước đó.
- Tiền sử bệnh gan và/hoặc uống nhiều rượu.
- Người cao tuổi (> 70 tuổi) có những yếu tố nguy cơ gây tiêu cơ vân.
- Những trường hợp có thể tăng nồng độ thuốc trong huyết tương, như các tương tác thuốc và một số đối tượng đặc biệt bao gồm các bệnh nhân có yếu tố di truyền.

Trong những trường hợp này nên cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ, theo dõi bệnh nhân trên lâm sàng khi điều trị.

Không bắt đầu điều trị nếu nồng độ CPK ban đầu tăng đáng kể (> 5 lần ULN).

Xét nghiệm creatin phosphokinase

Không nên đo creatin phosphokinase (CPK) sau khi vận động gắng sức hoặc có bất kỳ nguyên nhân nào làm tăng nồng độ CPK vì những điều này có thể làm sai lệch kết quả. Nếu nồng độ CPK ban đầu tăng đáng kể (> 5 lần ULN), nên xét nghiệm lại trong 5 đến 7 ngày sau khi nhận kết quả.

Trong thời gian điều trị

- Bệnh nhân phải báo cáo kịp thời khi đau, chuột rút hoặc yếu cơ, đặc biệt kèm mệt mỏi hoặc sốt, hoặc các dấu hiệu và triệu chứng về cơ vẫn còn tồn tại sau khi ngừng thuốc.
- Nếu các triệu chứng này xảy ra trong thời gian bệnh nhân đang điều trị với ezetimibe/atorvastatin, nên xét nghiệm nồng độ CPK. Ngừng điều trị nếu nồng độ tăng lên đáng kể (> 5 lần ULN).

- Nếu có các triệu chứng về cơ nghiêm trọng và gây khó chịu hàng ngày, ngay cả khi nồng độ CPK tăng ≤ 5 lần ULN, có thể xem xét ngừng điều trị.
- Nếu các triệu chứng thuyên giảm và nồng độ CPK trở lại bình thường thì có thể xem xét dùng ezetimibe/atorvastatin lại hoặc thuốc khác chứa statin ở liều thấp nhất và theo dõi chặt chẽ.
- Ngừng ezetimibe/atorvastatin nếu nồng độ CPK tăng đáng kể (> 10 lần ULN), chẩn đoán hoặc nghi ngờ tiêu cơ vân.
- Rất hiếm gặp báo cáo về bệnh cơ hoại tử qua trung gian miễn dịch (IMNM) trong hoặc sau điều trị với một số statin. IMNM có các đặc điểm lâm sàng: yếu cơ gốc chi kéo dài và creatin kinase huyết thanh vẫn tăng cao mặc dù đã ngừng điều trị với statin.

Thuốc có chứa atorvastatin, nguy cơ tiêu cơ vân tăng lên khi dùng đồng thời với một số thuốc có thể gây tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương như các chất ức chế CYP3A4 mạnh hoặc protein vận chuyển (như cyclosporine, telithromycin, clarithromycin, delavirdine, stiripentol, ketoconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole và các chất ức chế HIV protease bao gồm ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir,...). Nguy cơ về bệnh cơ cũng có thể tăng khi sử dụng đồng thời với gemfibrozil và các dẫn xuất acid fibric khác, các chất kháng virus viêm gan C (HCV) (boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir), erythromycin hoặc niacin. Nếu có thể, xem xét các liệu pháp thay thế (không gây ra tương tác) để thay thế cho các thuốc này.

Trong những trường hợp sử dụng đồng thời các thuốc này với ezetimibe/atorvastatin là thực sự cần thiết, nên xem xét cẩn thận lợi ích và nguy cơ của điều trị phối hợp. Bệnh nhân đang sử dụng các thuốc làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương, khuyến cáo dùng ezetimibe/atorvastatin ở liều thấp hơn liều tối đa. Ngoài ra, trong trường hợp có chất ức chế CYP3A4 mạnh, nên cân nhắc liều ezetimibe/atorvastatin khởi đầu thấp hơn và khuyến cáo theo dõi lâm sàng thích hợp đối với những bệnh nhân này.

Không dùng atorvastatin đồng thời với acid fusidic dùng toàn thân hoặc sau khi ngừng điều trị acid fusidic trong 7 ngày. Ở những bệnh nhân phải sử dụng acid fusidic toàn thân, nên ngừng điều trị statin trong thời gian dùng acid fusidic. Đã có báo cáo tiêu cơ vân (bao gồm một số trường hợp tử vong) ở những bệnh nhân đang sử dụng phối hợp acid fusidic và các statin. Bệnh nhân nên đến gặp bác sĩ ngay lập tức nếu gặp bất kỳ triệu chứng yếu, đau hoặc căng cơ.

Có thể điều trị lại với statin 7 ngày sau liều dùng cuối cùng của acid fusidic.

Trong trường hợp đặc biệt, cần sử dụng acid fusidic toàn thân kéo dài, ví dụ: điều trị các bệnh nhiễm trùng nặng, dùng phối hợp ezetimibe/atorvastatin và acid fusidic được xem xét cho từng trường hợp cụ thể dưới sự giám sát y tế chặt chẽ.

Daptomycin

Các trường hợp bệnh cơ và/hoặc tiêu cơ vân được báo cáo khi sử dụng các chất ức chế HMG-CoA reductase (như atorvastatin và ezetimibe/atorvastatin) đồng thời với daptomycin. Thận trọng khi dùng các chất ức chế HMG-CoA reductase với daptomycin, vì một trong hai thuốc này có thể gây ra bệnh cơ và/hoặc tiêu cơ vân khi dùng riêng lẻ. Nên cân nhắc ngừng tạm thời ezetimibe/atorvastatin ở những bệnh nhân đang dùng daptomycin, trừ khi lợi ích của việc dùng đồng thời cao hơn nguy cơ. Tham khảo hướng dẫn sử dụng

của daptomycin để có thêm thông tin về tương tác tiềm ẩn này với các chất ức chế HMG-CoA reductase (như atorvastatin và ezetimibe/atorvastatin) và hướng dẫn khác liên quan đến theo dõi.

Enzym gan

Khuyến cáo xét nghiệm enzym gan trước khi bắt đầu điều trị và trong trường hợp chỉ định lâm sàng yêu cầu xét nghiệm sau đó.

Trong các thử nghiệm có đối chứng ở những bệnh nhân đang dùng đồng thời ezetimibe và atorvastatin, nồng độ transaminase tăng liên tục (≥ 3 lần giới hạn trên bình thường [ULN]) đã được ghi nhận.

Thực hiện đánh giá chức năng gan ở bệnh nhân xuất hiện các triệu chứng hoặc dấu hiệu nghi ngờ tổn thương gan. Theo dõi bệnh nhân có nồng độ transaminase tăng cho đến khi giá trị trở lại bình thường. Transaminase tăng liên tục trên 3 lần ULN, khuyến cáo nên giảm liều ezetimibe/atorvastatin hoặc ngừng thuốc.

Thận trọng sử dụng ở bệnh nhân dùng nhiều rượu và/hoặc có tiền sử bệnh gan.

Suy gan

Do chưa biết ảnh hưởng đến tăng nồng độ ezetimibe ở bệnh nhân suy gan vừa hoặc nặng, nên không khuyến cáo sử dụng.

Fibrate

An toàn và hiệu quả của ezetimibe kết hợp với các fibrate chưa được thiết lập, do đó, dùng đồng thời ezetimibe/atorvastatin và fibrate không được khuyến cáo.

Cyclosporine

Thận trọng khi khởi đầu điều trị ezetimibe/atorvastatin ở bệnh nhân đang dùng cyclosporine. Theo dõi nồng độ cyclosporine ở bệnh nhân đang dùng ezetimibe/atorvastatin và cyclosporine.

Thuốc chống đông

Theo dõi tỷ lệ chuẩn hóa quốc tế (INR) khi bổ sung ezetimibe/atorvastatin vào liệu pháp warfarin, thuốc chống đông coumarin khác hoặc fluindione.

Sử dụng ở bệnh nhân với cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua (TIA) hoặc đột quỵ gần đây

Trong một phân tích hậu định của nghiên cứu Phòng ngừa đột quỵ bằng cách giảm tích cực nồng độ cholesterol (SPARCL), dùng atorvastatin 80 mg so với giả dược ở 4.731 bệnh nhân không có bệnh tim mạch vành (CHD) và bị đột quỵ hoặc TIA trong vòng 6 tháng, tỷ lệ đột quỵ do xuất huyết ở nhóm dùng atorvastatin 80 mg cao hơn so với giả dược (atorvastatin: 55; 2,3% so với giả dược: 33; 1,4%; HR: 1,68; 95% CI: 1,09; 2,59; p = 0,0168). Tỷ lệ đột quỵ do xuất huyết tử vong tương đương giữa hai nhóm tham gia điều trị (17 atorvastatin so với 18 giả dược). Tỷ lệ đột quỵ do xuất huyết không tử vong ở nhóm atorvastatin (38; 1,6%) cao hơn đáng kể so với giả dược (16; 0,7%). Một số đối tượng tham gia nghiên cứu có đột quỵ do xuất huyết hoặc ổ khuyết ban đầu liên quan đến tỷ lệ đột quỵ do xuất huyết cao hơn ở nhóm atorvastatin.

Bệnh phổi kẽ

Các trường hợp bệnh phổi kẽ đã được báo cáo với một số thuốc nhóm statin, đặc biệt trong thời gian điều trị kéo dài. Biểu hiện bệnh có thể bao gồm khó thở, ho khan, suy giảm sức

khỏe (mệt mỏi, giảm cân và sốt). Ngừng điều trị statin nếu nghi ngờ xuất hiện bệnh phổi kẽ.

Đái tháo đường

Một số bằng chứng cho thấy statin là nhóm thuốc tăng glucose máu và ở một số bệnh nhân có nguy cơ cao về bệnh đái tháo đường trong tương lai, tăng đường huyết dẫn đến cần phải điều trị thích hợp. Tuy nhiên, nguy cơ này không đáng kể so với việc giảm nguy cơ mạch máu đối với statin và do đó không phải là lý do để ngừng điều trị bằng statin. Những bệnh nhân có nguy cơ (glucose khi đói 5,6 – 6,9 mmol/L, BMI > 30 kg/m², tăng triglyceride, tăng huyết áp) nên được theo dõi cả lâm sàng và sinh hóa theo hướng dẫn Bộ Y tế.

Tá dược

Sản phẩm này có chứa lactose, không khuyến cáo sử dụng cho những bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase trầm trọng hoặc kém hấp thu glucose-galactose.

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

Phụ nữ có khả năng có thai

Sử dụng các biện pháp tránh thai thích hợp trong thời gian điều trị ở phụ nữ có khả năng có con.

Phụ nữ mang thai

Xơ vữa động mạch là một quá trình mạn tính, ngừng điều trị với các thuốc hạ lipid thông thường trong thai kỳ ít ảnh hưởng nguy cơ lâu dài liên quan đến tăng cholesterol máu nguyên phát.

Ezetimibe/atorvastatin

Chống chỉ định ezetimibe/atorvastatin ở phụ nữ mang thai. Chưa có dữ liệu lâm sàng sẵn có về việc sử dụng ezetimibe/atorvastatin trong thời gian thai kỳ. Không nên sử dụng thuốc ở phụ nữ mang thai, cố gắng mang thai hoặc nghi ngờ có thai. Tạm dừng điều trị với ezetimibe/atorvastatin trong thời kỳ mang thai hoặc cho đến khi xác định không mang thai. Dùng đồng thời ezetimibe và atorvastatin ở chuột mang thai cho thấy sự gia tăng liên quan đến thay đổi của bộ xương, giảm sự cốt hóa của xương ức ở nhóm dùng ezetimibe/atorvastatin liều cao. Điều này có thể liên quan đến giảm trọng lượng cơ thể thai nhi. Ở thỏ mang thai, tỷ lệ biến dạng xương (xương ức bị hợp nhất, đốt sống đuôi hợp nhất và biến thể đốt ức không đối xứng) thấp hơn.

Atorvastatin

Tính an toàn ở phụ nữ mang thai chưa được thiết lập. Thử nghiệm lâm sàng có đối chứng chưa được thực hiện ở phụ nữ mang thai. Rất hiếm gặp các báo cáo về bất thường bẩm sinh sau khi thai nhi tiếp xúc với các chất ức chế HMG-CoA reductase. Trong các nghiên cứu trên động vật cho thấy có độc tính sinh sản. Điều trị cho mẹ bằng atorvastatin có thể làm giảm nồng độ mevalonate trong bào thai, là tiền chất của quá trình sinh tổng hợp cholesterol.

Ezetimibe

Chưa có dữ liệu lâm sàng sẵn có về sử dụng ezetimibe trong thai kỳ. Trong các nghiên cứu trên động vật sử dụng ezetimibe đơn trị liệu không thấy bằng chứng nguy cơ gây hại trực

tiếp hoặc gián tiếp lên phụ nữ mang thai, sự phát triển của thai nhi, trẻ sơ sinh hoặc sự phát triển sau sinh.

Phụ nữ cho con bú

Chống chỉ định ezetimibe/atorvastatin trong thời kỳ cho con bú. Do tiềm ẩn các phản ứng có hại nghiêm trọng, phụ nữ đang dùng thuốc không nên cho con bú. Các nghiên cứu trên chuột cho thấy ezetimibe vào được sữa mẹ. Ở chuột, nồng độ atorvastatin và các chất chuyển hóa của nó trong huyết tương tương tự như trong sữa. Chưa biết liệu ở người các thành phần hoạt tính của ezetimibe/atorvastatin có vào được sữa mẹ hay không.

Khả năng sinh sản

Chưa có nghiên cứu khả năng sinh sản được thực hiện với ezetimibe/atorvastatin.

Atorvastatin

Trong các nghiên cứu atorvastatin trên động vật cho thấy không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của nam và nữ.

Ezetimibe

Ezetimibe không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của chuột đực hoặc chuột cái.

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

Thuốc ảnh hưởng không đáng kể lên khả năng lái xe, vận hành máy móc. Tuy nhiên, khi điều khiển phương tiện hoặc vận hành máy móc, cần lưu ý chóng mặt đã được báo cáo.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Tương tác

Nhiều cơ chế tham gia vào các tương tác tiềm ẩn với các chất ức chế HMG-CoA reductase. Các hoạt chất ức chế một số enzym (như CYP3A4) và/hoặc các con đường vận chuyển (như OATP1B) có thể làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương và dẫn đến tăng nguy cơ bệnh cơ/tiêu cơ vân.

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

Tương tác dược lực học

Atorvastatin được chuyển hóa bởi cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) và là một cơ chất của các chất vận chuyển ở gan, chất vận chuyển polypeptide anion hữu cơ 1B1 (OATP1B1) và 1B3 (OATP1B3). Các chất chuyển hóa của atorvastatin là cơ chất của OATP1B1. Atorvastatin cũng được xác định như một cơ chất của protein kháng đa thuốc 1 (MDR1) và protein kháng ung thư vú (BCRP), có thể hạn chế sự hấp thu ở ruột và độ thanh thải ở mật của atorvastatin. Sử dụng đồng thời với các thuốc ức chế CYP3A4 hoặc protein vận chuyển có thể dẫn đến tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương và nguy cơ bệnh cơ. Nguy cơ này cũng có thể tăng khi dùng ezetimibe/atorvastatin đồng thời với các thuốc có khả năng gây bệnh cơ như các dẫn xuất acid fibric và ezetimibe.

Tương tác dược động học

Ezetimibe/atorvastatin

Chưa có tương tác dược động học có ý nghĩa lâm sàng nào được ghi nhận khi dùng ezetimibe đồng thời với atorvastatin.

Ảnh hưởng của các thuốc khác lên ezetimibe/atorvastatin

Ezetimibe

Thuốc kháng acid

Sử dụng đồng thời với thuốc kháng acid làm giảm tỷ lệ hấp thu của ezetimibe, nhưng không ảnh hưởng đến sinh khả dụng của ezetimibe. Sự giảm hấp thu này không có ý nghĩa lâm sàng đáng kể.

Cholestyramine

Dùng đồng thời với cholestyramine làm giảm diện tích dưới đường cong (AUC) trung bình của ezetimibe toàn phần (ezetimibe + ezetimibe-glucuronide) xấp xỉ 55%. Giảm LDL-C do kết hợp ezetimibe/atorvastatin với cholestyramine có thể kém hiệu quả do tương tác này.

Cyclosporine

Trong một nghiên cứu ở tám bệnh nhân sau ghép thận có độ thanh thải creatinin > 50 mL/phút với liều cyclosporine ổn định, dùng liều duy nhất ezetimibe 10 mg, kết quả AUC trung bình của ezetimibe toàn phần tăng lên 3,4 lần (khoảng 2,3 đến 7,9 lần) so với nhóm đối chứng khỏe mạnh, dùng ezetimibe riêng lẻ từ một nghiên cứu khác (n = 17). Trong một nghiên cứu khác, một bệnh nhân ghép thận bị suy thận nặng đang dùng cyclosporine và nhiều thuốc khác cho thấy nồng độ ezetimibe toàn phần cao hơn 12 lần so với nhóm đối chứng dùng ezetimibe riêng lẻ. Trong một nghiên cứu chéo hai giai đoạn ở mười hai đối tượng khỏe mạnh, dùng ezetimibe 20 mg hàng ngày trong 8 ngày và cyclosporine 100 mg liều duy nhất vào ngày thứ 7, kết quả AUC trung bình của cyclosporine tăng 15% (trong khoảng giảm 10% đến tăng 51%) so với cyclosporine liều duy nhất 100 mg riêng lẻ. Nghiên cứu đối chứng về ảnh hưởng của phối hợp ezetimibe lên nồng độ cyclosporine ở bệnh nhân ghép thận chưa được thực hiện. Nên bắt đầu ezetimibe/atorvastatin thận trọng khi đang dùng cyclosporine. Theo dõi nồng độ cyclosporine ở bệnh nhân đang dùng ezetimibe/atorvastatin và cyclosporine.

Fibrate

Dùng đồng thời fenofibrate hoặc gemfibrozil làm tăng nồng độ ezetimibe toàn phần tương ứng khoảng 1,5 và 1,7 lần. Mặc dù, sự gia tăng này không có ý nghĩa lâm sàng nhưng không khuyến cáo sử dụng ezetimibe/atorvastatin đồng thời với fibrate.

Atorvastatin

Các chất ức chế CYP3A4

Các chất ức chế CYP3A4 mạnh đã được chứng minh làm tăng đáng kể nồng độ atorvastatin (xem Bảng 1 và thông tin chi tiết bên dưới). Tránh dùng đồng thời với các chất ức chế CYP3A4 mạnh (như cyclosporine, telithromycin, clarithromycin, delavirdine, stiripentol, ketoconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole, một số thuốc kháng virus HCV (như elbasvir/grazoprevir) và các chất ức chế protease HIV bao gồm ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir,...), nếu có thể. Trong trường hợp không thể tránh phối hợp những thuốc này với ezetimibe/atorvastatin, nên xem xét dùng liều khởi đầu thấp hơn liều tối đa của ezetimibe/atorvastatin và theo dõi lâm sàng thích hợp.

Các chất ức chế CYP3A4 trung bình (như erythromycin, diltiazem, verapamil và fluconazole) có thể làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương (xem Bảng 1). Tăng nguy cơ bệnh cơ được ghi nhận khi sử dụng erythromycin phối hợp với statin. Các nghiên

cứu tương tác thuốc đánh giá ảnh hưởng của aminodarone hoặc verapamil lên atorvastatin chưa được thực hiện. Cả aminodarone và verapamil gây ức chế hoạt động của CYP3A4 và dùng đồng thời với ezetimibe/atorvastatin có thể làm tăng nồng độ atorvastatin. Do đó, xem xét dùng ezetimibe/atorvastatin ở liều thấp hơn liều tối đa và theo dõi lâm sàng thích hợp ở bệnh nhân khi dùng đồng thời với các chất ức chế CYP3A4 trung bình. Khuyến cáo theo dõi lâm sàng thích hợp sau khi bắt đầu hoặc sau điều chỉnh liều chất ức chế.

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

Dùng đồng thời với các chất ức chế BCRP (như elbasvir và grazoprevir) có thể dẫn đến tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương và tăng nguy cơ bệnh cơ. Do đó, xem xét điều chỉnh liều atorvastatin dựa trên liều kê đơn. Dùng đồng thời elbasvir và grazoprevir với atorvastatin làm nồng độ atorvastatin trong huyết tương tăng lên 1,9 lần. Vì vậy, liều hàng ngày ezetimibe/atorvastatin không nên vượt quá 10/20 mg ở bệnh nhân đang dùng các thuốc chứa elbasvir hoặc grazoprevir.

Các chất cảm ứng cytochrom P450 3A4

Dùng đồng thời atorvastatin với các chất gây cảm ứng cytochrom P450 3A4 (như efavirenz, rifampicin, St. John's wort) có thể làm giảm nồng độ atorvastatin trong huyết tương. Do cơ chế tương tác kép của rifampicin (cảm ứng cytochrom P450 3A4 và ức chế chất vận chuyển hấp thu tại tế bào gan OATP1B1), khuyến cáo theo dõi chặt chẽ khi sử dụng đồng thời ezetimibe/atorvastatin và rifampicin, vì dùng atorvastatin sau khi dùng rifampicin làm giảm đáng kể nồng độ atorvastatin trong huyết tương. Tuy nhiên, ảnh hưởng của rifampicin lên nồng độ atorvastatin ở các tế bào gan chưa được biết và nếu không thể tránh sử dụng đồng thời, nên theo dõi bệnh nhân cẩn thận để kiểm soát hiệu quả.

Các chất ức chế vận chuyển

Các chất ức chế protein vận chuyển (như cyclosporine) có thể làm tăng nồng độ atorvastatin toàn phần (xem Bảng 1). Tác động ức chế của các chất vận chuyển hấp thu tại gan lên nồng độ atorvastatin ở các tế bào gan chưa được biết. Nếu không thể tránh sử dụng đồng thời, khuyến cáo nên giảm liều ezetimibe/atorvastatin và theo dõi lâm sàng để kiểm soát hiệu quả.

Gemfibrozil/các dẫn xuất acid fibric

Sử dụng các fibrate riêng lẻ liên quan đến các biến cố về cơ, bao gồm tiêu cơ vân. Nguy cơ này có thể tăng lên khi dùng đồng thời các dẫn xuất acid fibric và atorvastatin.

Ezetimibe

Sử dụng ezetimibe đơn lẻ gây ra các biến cố liên quan đến cơ, bao gồm tiêu cơ vân. Nguy cơ này tăng lên khi sử dụng đồng thời ezetimibe và atorvastatin. Theo dõi lâm sàng thích hợp những bệnh nhân này.

Colestipol

Nồng độ atorvastatin và các chất chuyển hóa có hoạt tính của nó trong huyết tương giảm (xấp xỉ 25%) khi dùng đồng thời colestipol và atorvastatin. Tuy nhiên, tác dụng hạ lipid lớn hơn khi sử dụng đồng thời colestipol và atorvastatin so với dùng một trong hai thuốc này riêng lẻ.

Acid fusidic

Nguy cơ về bệnh cơ bao gồm tiêu cơ vân có thể tăng lên khi sử dụng đồng thời acid fusidic toàn thân và statin. Cơ chế tương tác này (có thể là tác dụng dược lý hoặc dược động học hoặc cả hai) chưa được biết. Các báo cáo về tiêu cơ vân (một số trường hợp tử vong) ở bệnh nhân dùng phối hợp này.

Nếu điều trị với acid fusidic đường toàn thân là cần thiết, nên ngừng atorvastatin trong thời gian trị liệu bằng acid fusidic.

Colchicine

Mặc dù, các nghiên cứu về tương tác của atorvastatin và colchicine chưa được thực hiện, đã có các báo cáo trường hợp về bệnh cơ khi dùng đồng thời atorvastatin với colchicine, nên thận trọng khi dùng atorvastatin kết hợp với colchicine.

Daptomycin

Nguy cơ bệnh cơ và/hoặc tiêu cơ vân có thể tăng khi dùng đồng thời các chất ức chế HMG-CoA reductase và daptomycin. Nên xem xét tạm ngừng ezetimibe/atorvastatin ở bệnh nhân đang dùng daptomycin, trừ khi lợi ích của việc dùng đồng thời cao hơn nguy cơ.

Boceprevir

Nồng độ atorvastatin tăng khi sử dụng với boceprevir. Khi yêu cầu dùng đồng thời với ezetimibe/atorvastatin, nên bắt đầu ezetimibe/atorvastatin liều thấp nhất, có thể điều chỉnh liều đến khi đạt được hiệu quả lâm sàng mong muốn và theo dõi an toàn, liều không được vượt quá 10/20 mg/ngày. Đối với bệnh nhân đang sử dụng ezetimibe/atorvastatin, liều hàng ngày ezetimibe/atorvastatin không được vượt quá 10/20 mg trong thời gian dùng boceprevir.

Ảnh hưởng ezetimibe/atorvastatin lên dược động học của các thuốc khác

Ezetimibe

Các nghiên cứu tiền lâm sàng cho thấy, ezetimibe không chuyển hóa qua enzym cytochrom P450. Không có tương tác dược động học có ý nghĩa lâm sàng nào được ghi nhận giữa ezetimibe và các thuốc chuyển hóa bởi các cytochrom P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 và 3A4 hoặc N-acetyltransferase.

Thuốc chống đông

Dùng đồng thời ezetimibe (10 mg x 1 lần/ngày) không ảnh hưởng đáng kể đến sinh khả dụng của warfarin và thời gian prothrombin trong một nghiên cứu trên 12 nam giới trưởng thành khỏe mạnh. Tuy nhiên, tăng chỉ số bình thường hóa quốc tế (INR) ở những bệnh nhân bổ sung ezetimibe vào liệu pháp warfarin hoặc fluindione đã được báo cáo sau khi lưu hành trên thị trường. Theo dõi INR thích hợp, nếu phối hợp ezetimibe/atorvastatin với warfarin, thuốc chống đông coumarin khác hoặc fluindione.

Atorvastatin

Digoxin

Khi phối hợp digoxin đa liều và atorvastatin 10 mg, nồng độ digoxin tăng nhẹ ở trạng thái ổn định. Theo dõi thích hợp ở bệnh nhân đang dùng digoxin.

Thuốc tránh thai đường uống

Sử dụng đồng thời atorvastatin và thuốc tránh thai đường uống làm tăng nồng độ norethisterone và ethinyl estradiol trong huyết tương.

Warfarin

Trong một nghiên cứu lâm sàng ở bệnh nhân đang trị liệu warfarin dài ngày, sử dụng đồng thời với atorvastatin 80 mg/ngày làm giảm nhẹ thời gian prothrombin khoảng 1,7 giây trong 4 ngày đầu tiên dùng thuốc, tình trạng này trở lại bình thường trong vòng 15 ngày điều trị bằng atorvastatin. Mặc dù rất hiếm gặp báo cáo tương hợp tương tác với thuốc chống đông máu có ý nghĩa lâm sàng, nhưng cần xác định thời gian prothrombin trước khi bắt đầu điều trị bằng ezetimibe/atorvastatin ở bệnh nhân đang dùng thuốc chống đông coumarin và định kỳ trong thời gian đầu của quá trình điều trị để đảm bảo thời gian prothrombin không thay đổi đáng kể. Khi thời gian prothrombin ổn định, có thể theo dõi thời gian prothrombin theo khoảng thời gian được khuyến cáo ở các bệnh nhân đang dùng thuốc chống đông coumarin. Nếu thay đổi liều hoặc ngừng ezetimibe/atorvastatin, cần phải lập lại quy trình tương tự. Liều pháp atorvastatin không liên quan đến sự chảy máu hoặc thay đổi thời gian prothrombin ở bệnh nhân không dùng thuốc chống đông máu.

Bảng 1

Ảnh hưởng của các thuốc dùng đồng thời đến dược động học của atorvastatin

Thuốc dùng đồng thời và chế độ liều	Atorvastatin		Ezetimibe/atorvastatin
	Liều dùng (mg)	Thay đổi AUC ^{&}	Khuyến cáo lâm sàng [#]
Tipranavir 500 mg x 2 lần/ngày + Ritonavir 200 mg x 2 lần/ngày, 8 ngày (ngày 14 đến 21)	40 mg vào ngày 1, 10 mg vào ngày 20	↑ 9,4 lần	Tránh sử dụng atorvastatin. Những trường hợp cần thiết dùng đồng thời với ezetimibe/atorvastatin, liều hàng ngày ezetimibe/atorvastatin
Cyclosporine 5,2 mg/kg/ngày, liều ổn định	10 mg x 1 lần/ngày trong 28 ngày	↑ 8,7 lần	không được quá 10/10 mg. Cần theo dõi lâm sàng thích hợp ở những bệnh nhân này.
Lopinavir 400 mg x 2 lần/ngày + Ritonavir 100 mg x 2 lần/ngày, 14 ngày	20 mg x 1 lần/ngày trong 4 ngày	↑ 5,9 lần	Sử dụng thận trọng và nếu cần thiết nên dùng liều ezetimibe/atorvastatin thấp nhất.
Telaprevir	---	---	Tránh sử dụng atorvastatin.
Clarithromycin 500 mg x 2 lần/ngày, 9 ngày	80 mg x 1 lần/ngày trong 8 ngày	↑ 4,4 lần	Trong trường hợp sử dụng đồng thời với ezetimibe/atorvastatin là cần thiết, nên dùng liều duy trì ezetimibe/atorvastatin thấp hơn liều khuyến cáo. Liều ezetimibe/atorvastatin không vượt quá 10/20 mg, theo dõi lâm sàng ở những bệnh nhân này.
Saquinavir 400 mg x 2 lần/ngày + Ritonavir 300 mg x 2 lần/ngày từ ngày 5 – 7, tăng lên 400 mg x 2 lần/ngày vào ngày 8, các ngày 5 – 18, sau	40 mg x 1 lần/ngày trong 4 ngày	↑ 3,9 lần	

khi dùng atorvastatin 30 phút			
Darunavir 300 mg x 2 lần/ngày + Ritonavir 100 x 2 lần/ngày, 9 ngày	10 mg x 1 lần/ngày trong 4 ngày	↑ 3,3 lần	
Fosamprenavir 700 mg x 2 lần/ngày + Ritonavir 100 mg x 2 lần/ngày, 14 ngày	10 mg x 1 lần/ngày trong 4 ngày	↑ 2,5 lần	
Fosamprenavir 1400 mg x 2 lần/ngày, 14 ngày	10 mg x 1 lần/ngày trong 4 ngày	↑ 2,3 lần	
Nelfinavir 1250 mg x 2 lần/ngày, 14 ngày	10 mg x 1 lần/ngày trong 28 ngày	↑ 1,7 lần	Trong trường hợp sử dụng đồng thời với ezetimibe/ atorvastatin là cần thiết, nên dùng liều duy trì ezetimibe/ atorvastatin thấp hơn liều khuyến cáo. Liều ezetimibe/ atorvastatin không vượt quá 10/40 mg, theo dõi lâm sàng ở những bệnh nhân này.
Itraconazole 200 mg x 1 lần/ngày, 4 ngày	40 mg liều duy nhất	↑ 3,3 lần	
Nước ép bưởi chùm, 240 mL/ngày*	40 mg liều duy nhất	↑ 37%	Không khuyến cáo uống lượng lớn nước ép bưởi chùm cùng với ezetimibe/ atorvastatin.
Diltiazem 240 mg x 1 lần/ngày, 28 ngày	40 mg liều duy nhất	↑ 51%	Khuyến cáo theo dõi lâm sàng thích hợp ở những bệnh nhân này sau khi bắt đầu hoặc điều chỉnh liều của diltiazem
Erythromycin 500 mg x 4 lần/ngày, 7 ngày	10 mg liều duy nhất	↑ 33%^	Dùng liều thấp hơn liều tối đa và theo dõi lâm sàng ở những bệnh nhân này.
Amlodipine 10 mg, liều duy nhất	80 mg liều duy nhất	↑ 18%	Không có khuyến cáo cụ thể.
Cimetidine 300 mg x 4 lần/ngày, 2 tuần	10 mg x 1 lần/ngày trong 4 tuần	↓ nhỏ hơn 1%^	Không có khuyến cáo cụ thể.
Hỗn dịch kháng acid chứa magnesi và nhôm hydroxid, 30	10 mg x 1 lần/ngày trong 4 tuần	↓ 35%^	Không có khuyến cáo cụ thể.

mL x 4 lần/ngày, 2 tuần			
Efavirenz 600 mg x 1 lần/ngày, 14 ngày	10 mg trong 3 ngày	↓ 41%	Không có khuyến cáo cụ thể.
Rifampicin 600 mg x 1 lần/ngày, 7 ngày (dùng đồng thời)	40 mg liều duy nhất	↑ 30%	Nếu không thể tránh được việc sử dụng đồng thời, theo dõi lâm sàng khi ezetimibe/atorvastatin kết hợp với rifampicin.
Rifampicin 600 mg x 1 lần/ngày, 5 ngày (liều cách nhau)	40 mg liều duy nhất	↓ 80%	
Gemfibrozil 600 mg x 2 lần/ngày, 7 ngày	40 mg liều duy nhất	↑ 35%	Không khuyến cáo.
Fenofibrate 160 mg x 1 lần/ngày, 7 ngày	40 mg liều duy nhất	↑ 3%	Không khuyến cáo.
Boceprevir 800 mg x 3 lần/ngày, 7 ngày	40 mg liều duy nhất	↑ 2,3 lần	Nên bắt đầu với liều thấp hơn và cần theo dõi lâm sàng thích hợp ở những bệnh nhân này. Liều ezetimibe/atorvastatin không được vượt quá 10/20 mg/ngày trong thời gian phối hợp với boceprevir.
Elbasvir 50 mg x 1 lần/ngày + Grazoprevir 200 mg x 1 lần/ngày, 13 ngày	10 mg, liều duy nhất	↑ 1,94 lần	Liều ezetimibe/atorvastatin không được vượt quá 10/20 mg/ngày khi dùng phối hợp với các thuốc chứa elbasvir hoặc grazoprevir.
Glecaprevir 400 mg x 1 lần/ngày + Pibrentasvir 120 mg x 1 lần/ngày, 7 ngày	10 mg x 1 lần/ngày trong 7 ngày	↑ 8,3 lần	Chống chỉ định phối hợp với các thuốc chứa glecaprevir hoặc pibrentasvir

& Số liệu cho biết thay đổi x-lần biểu thị tỷ lệ đơn giản giữa việc dùng đồng thời và dùng atorvastatin riêng lẻ (nghĩa là 1 lần = không thay đổi). Số liệu biểu thị bằng % thay đổi cho biết % khác biệt so với dùng atorvastatin riêng lẻ (nghĩa là 0% = không thay đổi).

Xem các phần Cảnh báo và thận trọng, Tương tác thuốc về biến đổi lâm sàng.

* Chứa một hoặc nhiều thành phần ức chế CYP3A4 và có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của thuốc được chuyển hóa bởi CYP3A4. Uống một cốc nước ép bưởi chùm có dung tích 240 mL cũng có thể làm giảm 20,4% AUC của chất chuyển hóa có hoạt tính orthohydroxy. Lượng lớn nước ép bưởi chùm (trên 1,2 L hàng ngày trong 5 ngày) làm tăng AUC của atorvastatin 2,5 lần và AUC của chất chuyển hóa có hoạt tính (atorvastatin và các chất chuyển hóa).

^ Atorvastatin toàn phần tương đương hoạt tính.
Tăng biểu thị “↑”, giảm biểu thị “↓”.

Bảng 2

Ảnh hưởng của atorvastatin lên dược động học của các thuốc sử dụng đồng thời

Atorvastatin và chế độ liều	Thuốc dùng đồng thời		Ezetimibe/atorvastatin
	Liều dùng (mg)	Thay đổi AUC ^{&}	Khuyến cáo lâm sàng [#]
80 mg x 1 lần/ngày trong 10 ngày	Digoxin 0,25 mg x 1 lần/ngày, 20 ngày	↑ 15%	Theo dõi lâm sàng thích hợp ở bệnh nhân đang dùng digoxin.
40 mg x 1 lần/ngày trong 22 ngày	Thuốc tránh thai đường uống, 1 lần/ngày, 2 tháng + norethisterone 1 mg + ethinyl estradiol 35 µg	↑ 28% ↑ 19%	Không có khuyến cáo cụ thể.
80 mg x 1 lần/ngày trong 15 ngày	* Phenazone 600 mg liều duy nhất	↑ 3%	Không có khuyến cáo cụ thể.
10 mg x 1 lần/ngày trong 4 ngày	Fosamprenavir 1400 mg x 2 lần/ngày, 14 ngày	↓ 27%	Không có khuyến cáo cụ thể.

& Số liệu biểu thị bằng % thay đổi cho biết % khác biệt so với dùng atorvastatin riêng lẻ (nghĩa là 0% = không thay đổi).

Xem các phần Cảnh báo và thận trọng, Tương tác thuốc về biến đổi lâm sàng.

* Sử dụng đồng thời atorvastatin đa liều và phenazone cho thấy ít hoặc không ảnh hưởng độ thanh thải của phenazone.

Tăng biểu thị “↑”, giảm biểu thị “↓”.

Tương kỵ

Không có.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Thường gặp, 1/100 ≤ ADR < 1/10

- + Tiêu hóa: Tiêu chảy.
- + Cơ xương khớp và mô liên kết: Đau nhức cơ.

Ít gặp, 1/1.000 ≤ ADR < 1/100

- + Nhiễm trùng và ký sinh trùng: Bệnh cúm.
- + Tâm thần: Trầm cảm, mất ngủ, rối loạn giấc ngủ.
- + Thần kinh: Chóng mặt, loạn vị giác, đau đầu, dị cảm.
- + Tim: Chậm nhịp xoang.
- + Mạch máu: Nóng bừng.
- + Hô hấp, lồng ngực và trung thất: Khó thở.
- + Tiêu hóa: Khó chịu ở bụng, chướng bụng, đau bụng, táo bón, khó tiêu, đầy hơi, đi tiêu thường xuyên, viêm dạ dày, buồn nôn.
- + Da và mô dưới da: Mụn, mào đay.
- + Toàn thân và tại chỗ: Suy nhược, mệt mỏi, khó chịu, phù.
- + Cơ xương và mô liên kết: Đau khớp, đau lưng, mỏi cơ, co cơ, yếu cơ, đau chi.

- + Xét nghiệm: Tăng ALT và/hoặc AST, tăng alkaline phosphatase, tăng creatin phosphokinase máu, tăng gamma-glutamyltransferase, tăng enzym gan, xét nghiệm chức năng gan bất thường, tăng cân.

Không rõ tần suất

- + Nhiễm trùng và ký sinh trùng: Viêm mũi – họng.
- + Máu và hệ bạch huyết: Giảm tiểu cầu.
- + Hệ miễn dịch: Quá mẫn bao gồm phản vệ, phù mạch, phát ban và mày đay.
- + Chuyển hóa và dinh dưỡng: Tăng appetit, chán ăn, tăng đường huyết, hạ đường huyết.
- + Tâm thần: Ngủ mơ.
- + Thần kinh: Giảm cảm giác, suy giảm nhận thức, bệnh thần kinh ngoại biên.
- + Mắt: Mờ mắt, rối loạn thị giác.
- + Tai và mê đạo: ù tai, giảm thính lực.
- + Mạch máu: Tăng huyết áp.
- + Hô hấp, lồng ngực và trung thất: Ho, đau họng, chảy máu cam.
- + Tiêu hóa: Viêm tụy, bệnh trào ngược dạ dày- thực quản, ợ hơi, nôn, khô miệng.
- + Gan mật: Viêm gan, sỏi mật, viêm túi mật, suy gan tử vong và không tử vong.
- + Da và mô dưới da: Rụng tóc, phát ban da, ngứa, hồng ban đa dạng, phù mạch, viêm da bóng nước bao gồm hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử biểu bì nhiễm độc.
- + Cơ xương khớp và mô liên kết: Bệnh cơ/tiêu cơ vân, căng cơ, viêm bao gân, đau cổ, đôi khi tổn thương phức tạp do đứt cơ, sưng khớp, viêm cơ, hội chứng giống lupus, hoại tử cơ qua trung gian miễn dịch.
- + Sinh sản và tuyến vú: Vú to ở nam.
- + Toàn thân và tại chỗ: Đau ngực, đau, phù ngoại biên, sốt.
- + Xét nghiệm: Bạch cầu trong nước tiểu dương tính, tăng đường huyết, tăng HbA1c.

Các chỉ số xét nghiệm

Ở các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, tỷ lệ tăng transaminase huyết thanh lâm sàng quan trọng (ALT và/hoặc AST ≥ 3 lần ULN, liên tiếp) là 0,6% ở bệnh nhân điều trị ezetimibe/atorvastatin. Sự tăng lên thường không có triệu chứng, không liên quan đến ứ mật và trở lại bình thường khi ngừng trị liệu hoặc tiếp tục điều trị.

Các tác dụng không mong muốn đã được báo cáo với một số statin:

- + Rối loạn khả năng tinh dục
- + Một số trường hợp ngoại lệ của bệnh phổi kẽ, đặc biệt thời gian điều trị kéo dài.
- + Đái tháo đường: Tần suất phụ thuộc vào có hoặc không có các yếu tố nguy cơ (glucose máu khi đói $\geq 5,6$ mmol/L, BMI > 30 kg/m², tăng triglyceride, tiền sử tăng huyết áp).

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Ezetimibe/atorvastatin

Trường hợp quá liều, sử dụng các biện pháp hỗ trợ và điều trị triệu chứng. Thực hiện các xét nghiệm chức năng gan và theo dõi nồng độ CPK huyết thanh.

Ezetimibe

Trong các nghiên cứu lâm sàng, dùng ezetimibe 50 mg/ngày cho 15 đối tượng khỏe mạnh trong tối đa 14 ngày, hoặc 40 mg/ngày cho 18 bệnh nhân tăng cholesterol máu nguyên phát trong tối đa 56 ngày, thường dung nạp tốt. Một số trường hợp quá liều ezetimibe đã được

báo cáo; hầu hết không liên quan đến các tác dụng có hại. Các tác dụng có hại được báo cáo không nghiêm trọng. Ở động vật, không có độc tính nào được ghi nhận sau khi dùng liều đơn ezetimibe 5000 mg/kg ở chuột và 3000 mg/kg ở chó.

Atorvastatin

Do atorvastatin liên kết mạnh với protein huyết tương, thẩm tách máu không làm tăng độ thanh thải của atorvastatin đáng kể.

DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc ức chế HMG-CoA reductase phối hợp với thuốc hạ lipid khác.

Mã ATC: C10BA05

Ezetimibe/atorvastatin là thuốc hạ lipid, ức chế hấp thu có chọn lọc ở ruột của cholesterol và các sterol thực vật liên quan, ức chế tổng hợp nội sinh cholesterol.

Cơ chế hoạt động

Ezetimibe/atorvastatin

Cholesterol trong huyết tương được tạo thành từ sự hấp thu ở ruột và tổng hợp nội sinh. Ezetimibe và atorvastatin, hai hoạt chất hạ lipid với cơ chế hoạt động bổ sung. Ezetimibe/atorvastatin làm giảm cholesterol toàn phần, LDL-C, apolipoprotein B (Apo B), triglyceride, cholesterol không lipoprotein tỷ trọng cao (non-HDL-C) và tăng cholesterol lipoprotein tỷ trọng cao (HDL-C) thông qua ức chế hấp thu và tổng hợp cholesterol.

Ezetimibe

Ezetimibe ức chế hấp thu có chọn lọc cholesterol ở ruột. Ezetimibe dùng đường uống, cơ chế hoạt động khác với các nhóm hoạt chất giảm cholesterol khác (như statin, chất cô lập acid mật [các resin], dẫn xuất acid fibric và stanol thực vật). Đích tác dụng của ezetimibe là chất vận chuyển sterol, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), chịu trách nhiệm hấp thu cholesterol và phytosterol ở ruột.

Ezetimibe phân bố tại bờ bàn chải của ruột non và ức chế hấp thu cholesterol, dẫn đến giảm vận chuyển cholesterol từ ruột đến gan, các statin làm giảm tổng hợp cholesterol ở gan và hai cơ chế riêng biệt này bổ sung cho nhau cùng làm giảm cholesterol. Trong một nghiên cứu lâm sàng kéo dài 2 tuần ở 18 bệnh nhân tăng cholesterol máu, ezetimibe ức chế sự hấp thu cholesterol ở ruột khoảng 54% so với giả dược.

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

Atorvastatin

Atorvastatin là chất ức chế chọn lọc, cạnh tranh của HMG-CoA reductase, enzym giới hạn tốc độ chịu trách nhiệm chuyển 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzym A thành mevalonate, một tiền chất của các sterol, bao gồm cholesterol. Triglyceride và cholesterol ở gan kết hợp thành lipoprotein tỷ trọng rất thấp (VLDL) và phóng thích vào huyết tương để vận chuyển đến các mô ngoại vi. 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 trong huyết tương và lipoprotein huyết thanh bởi ức chế HMG-CoA reductase và sau đó sinh tổng hợp cholesterol ở gan, tăng số lượng thụ thể LDL ở gan trên bề mặt tế bào nhằm tăng cường hấp thu và dị hóa LDL.

Atorvastatin làm giảm sản xuất LDL và 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 đồng hợp tử có tính chất gia đình, nhóm đối tượng thường không đáp ứng với các thuốc hạ lipid.

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

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Ezetimibe/atorvastatin được chứng minh tương đương sinh học với liều dùng đồng thời tương ứng của viên nén ezetimibe và atorvastatin.

Hấp thu

Ảnh hưởng của bữa ăn giàu chất béo lên dược động học của ezetimibe và atorvastatin khi dùng dưới dạng viên nén bao phim ezetimibe/atorvastatin tương đương với các ảnh hưởng đã được báo cáo đối với viên nén của từng hoạt chất riêng biệt.

Ezetimibe

Sau khi uống, ezetimibe hấp thu nhanh và liên kết mạnh với glucuronide phenolic có hoạt tính dược lý (ezetimibe-glucuronide). Nồng độ tối đa (C_{max}) trung bình trong huyết tương đạt trong vòng 1 – 2 giờ đối với ezetimibe-glucuronide và 4 – 12 giờ với ezetimibe. Không thể xác định được sinh khả dụng tuyệt đối của ezetimibe do hoạt chất này hoàn toàn không tan được trong dung môi thích hợp cho đường tiêm.

Dùng đồng thời với thức ăn (bữa ăn nhiều chất béo hoặc không có chất béo) không ảnh hưởng đến sinh khả dụng đường uống của ezetimibe. Ezetimibe có thể dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Atorvastatin

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

Phân bố

Ezetimibe

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

Atorvastatin

Thể tích phân bố trung bình của atorvastatin khoảng 381L. Atorvastatin liên kết với protetin huyết tương $\geq 98\%$.

Chuyển hóa

Ezetimibe

Ezetimibe chuyển hóa chủ yếu ở ruột non và gan bằng liên hợp glucuronide (pha II) và sau đó thải trừ qua mật. Chuyển hóa oxy hóa tối thiểu (pha I) ghi nhận ở tất cả các loài được đánh giá. Ezetimibe và ezetimibe-glucuronide là những dẫn xuất chính của thuốc được tìm thấy trong huyết tương, chiếm tương ứng khoảng 10 – 20% và 80 – 90% tổng nồng độ thuốc trong huyết tương. Cả ezetimibe và ezetimibe-glucuronide được thải trừ chậm khỏi huyết tương với vai trò đáng kể của chu trình gan – ruột. Thời gian bán thải của ezetimibe và ezetimibe-glucuronide khoảng 22 giờ.

Atorvastatin

Atorvastatin chuyển hóa qua cytochrom P450 3A4 thành các dẫn xuất hydroxy hóa ortho và para, các sản phẩm beta-oxy hóa khác nhau. Ngoài các con đường khác, những sản phẩm này được chuyển hóa thêm thông qua glucuronide hóa. *In vitro*, 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 là các chất chuyển hóa có hoạt tính.

Thải trừ

Ezetimibe

Sau khi dùng ^{14}C -ezetimibe (20 mg) đường uống ở người, khoảng 93% ezetimibe toàn phần có trong huyết tương. Khoảng 78% và 11% liều có đánh dấu phóng xạ đã dùng được tìm thấy trong phân và nước tiểu, trong thời gian 10 ngày. Sau 48 giờ, không có nồng độ đánh dấu phóng xạ nào có thể 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 thải của hoạt tính ức chế đối với HMG-CoA reductase khoảng 20 – 30 giờ do các chất chuyển hóa có hoạt tính.

Atorvastatin là cơ chất của các chất vận chuyển tại gan, chất vận chuyển polypeptide vận chuyển anion hữu cơ 1B1 (OATP1B1) và 1B3 (OATP1B3). Chất chuyển hóa của atorvastatin là các cơ chất của OATP1B1. Atorvastatin cũng được xác định như một cơ chất của các chất vận chuyển ra protein kháng đa thuốc 1 (MDR1) và protein kháng ung thư vú (BCRP), làm giới hạn hấp thu tại ruột và độ thanh thải tại mật của atorvastatin.

Đối tượng đặc biệt

Trẻ em

Ezetimibe

Dược động học của ezetimibe ở trẻ em ≥ 6 tuổi tương tự như ở người lớn. Chưa có dữ liệu về dược động học ở trẻ em < 6 tuổi. Kinh nghiệm lâm sàng ở trẻ em và trẻ vị thành niên bao gồm bệnh nhân kèm HoFH, HeFH hoặc sitosterol máu còn hạn chế.

Atorvastatin

Trong một nghiên cứu nhân mô kéo dài 8 tuần, trẻ em (tuổi 6 – 17) giai đoạn Tanner 1 (n = 15) và giai đoạn Tanner 2 (n = 24) tăng cholesterol máu dị hợp tử có tính chất gia đình và nồng độ LDL-C ban đầu ≥ 4 mmol/L điều trị với viên nhai atorvastatin 5 hoặc 10 mg, viên nén bao phim atorvastatin 10 hoặc 20 mg, 1 lần/ngày. Trọng lượng cơ thể là hiệp phương sai quan trọng trong mô hình PK ở người sử dụng atorvastatin. Độ thanh thải đường uống biểu kiến của atorvastatin ở trẻ em tương tự như ở người lớn khi so sánh theo khối lượng cơ thể. Mức giảm phù hợp nồng độ LDL-C và cholesterol toàn phần được ghi nhận trên khoảng nồng độ của atorvastatin và o-hydroxyatorvastatin.

Người cao tuổi

Ezetimibe

Nồng độ ezetimibe toàn phần trong huyết tương ở người cao tuổi (≥ 65 tuổi) cao gấp 2 lần so với người trẻ tuổi (18 – 45 tuổi). Sự giảm LDL-C và hồ sơ an toàn ở người cao tuổi tương tự người trẻ tuổi khi điều trị bằng ezetimibe.

Atorvastatin

Nồng độ atorvastatin và chất chuyển hóa của nó ở người cao tuổi khỏe mạnh cao hơn người trẻ tuổi, trong khi các tác dụng lipid được thấy tương đương với người trẻ tuổi.

Bệnh nhân suy gan

Ezetimibe

Sau khi dùng liều duy nhất ezetimibe 10 mg, AUC của ezetimibe toàn phần trung bình tăng xấp xỉ 1,7 lần ở bệnh nhân suy gan nhẹ (Child-Pugh 5 hoặc 6) so với người khỏe mạnh. Trong một nghiên cứu 14 ngày với liều lặp lại (10 mg/ngày) ở bệnh nhân suy gan trung bình (Child-Pugh 7 – 9), AUC trung bình của ezetimibe toàn phần tăng gấp 4 lần trong ngày thứ nhất và ngày thứ 14 so với người khỏe mạnh. Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan nhẹ. Do chưa rõ ảnh hưởng tăng nồng độ ezetimibe ở bệnh nhân suy gan trung bình và nặng, không khuyến cáo sử dụng ezetimibe ở những bệnh nhân này.

Atorvastatin

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

Bệnh nhân suy thận

Ezetimibe

Sau khi dùng liều đơn ezetimibe 10 mg ở bệnh nhân suy thận nặng (n = 8, $CrCl \leq 30$ mL/phút/1,73 m²), AUC ezetimibe toàn phần trung bình tăng xấp xỉ 1,5 lần so với người khỏe mạnh (n = 9).

Một bệnh nhân khác trong nghiên cứu này (sau ghép thận và dùng nhiều thuốc, kể cả cyclosporine) có nồng độ ezetimibe toàn phần tăng gấp 12 lần.

Atorvastatin

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

Giới tính

Ezetimibe

Nồng độ huyết tương ezetimibe toàn phần tăng nhẹ (xấp xỉ 20%) ở nữ giới so với nam giới. Hồ sơ an toàn và sự giảm LDL-C khi điều trị với ezetimibe ở nữ và nam tương tự nhau.

Atorvastatin

Nồng độ atorvastatin và các chất chuyển hóa của nó ở nữ giới khác so với nam giới (nữ giới có C_{max} cao hơn xấp xỉ 20% và AUC thấp hơn xấp xỉ 10%). Sự khác nhau này không có ý nghĩa lâm sàng, do đó không có sự khác biệt lâm sàng có ý nghĩa lên ảnh hưởng hạ lipid giữa nam và nữ.

Đa hình SLCO1B1

Sự hấp thu tại gan của các chất ức chế HMG-CoA reductase, bao gồm atorvastatin, liên quan đến chất vận chuyển OATP1B1. Ở bệnh nhân đa hình SLOC1B1, có nguy cơ tăng nồng độ atorvastatin, dẫn đến tăng nguy cơ tiêu cơ vân. Hiện tượng đa hình trong mã hóa gen OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) có liên quan đến nồng độ atorvastatin (AUC), cao gấp 2,4 lần so với các đối tượng không có kiểu gen biến thể này (c.521TT). Hấp thu atorvastatin tại gan giảm do di truyền cũng có thể xảy ra ở những bệnh nhân này. Kết quả của sự ảnh hưởng này cũng chưa được biết.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vỉ x 10 viên.

BẢO QUẢN

Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô ráo, nhiệt độ dưới 30°C.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Nhà sản xuất.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Số lô sản xuất (Batch No.), ngày sản xuất (Mfg. date), hạn dùng (Exp. date): xin xem trên nhãn bao bì.

Sản xuất tại:

Công ty TNHH Sinh dược phẩm HERA

Lô A17 Khu công nghiệp Tứ Hạ, thị xã Hương Trà, tỉnh Thừa Thiên Huế, Việt Nam.

