



MẪU HỘP ATORPA- E 40/10 (Hộp 3 vỉ)

Kích thước:
Dài: 115 mm
Rộng: 24 mm
Cao: 55 mm

115,00 mm



Tỉ lệ 7:10

GHI CHÚ:

- 100% PANTONE 299 C
- 100% PANTONE 288 C
- M100 Y100



MẪU VỈ ATORPA- E 40/10



Vị trí đóng số lô sản xuất và hạn dùng
Số lô sản xuất và hạn dùng được dập nổi trên vỉ

GHI CHÚ:
■ 100% PANTONE 288 C

8

	PHẦN I:	HỒ SƠ HÀNH CHÍNH & THÔNG TIN SẢN PHẨM	Trang: 1/19
	7.	TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG	
Viên nén bao phim ATORPA- E 40/10			

Ngày 15 tháng 10 năm 2019

Cơ sở đăng ký và sản xuất thuốc

Tổng Giám Đốc



Ds. Phạm Bảo Anh

Hướng dẫn sử dụng thuốc**Rx Viên nén bao phim ATORPA- E****Rx Viên nén bao phim ATORPA- E 10/10****Rx Viên nén bao phim ATORPA- E 20/10****Rx Viên nén bao phim ATORPA- E 40/10***“Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng”**“Đề xa tầm tay trẻ em”**“Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc”***THÀNH PHẦN VÀ CÔNG THỨC THUỐC, DẠNG BẢO CHẾ****1. Viên nén bao phim ATORPA- E 10/10**

- Thành phần dược chất:

Atorvastatin 10 mg.

Ezetimibe 10 mg.

- Thành phần tá dược:

Calci carbonat, natri croscarmellose, cellulose vi tinh thể 101, lactose monohydrat 200, povidon K30, polysorbat 80, magnesi stearat, silic dioxyd dạng keo khan, natri lauryl sulfat, hydroxypropyl methyl cellulose 6cPs, polyethylen glycol 6000, bột talc, titan dioxyd vừa đủ 1 viên.

❖ **Dạng bào chế:** Viên nén tròn, bao phim màu trắng, một mặt trơn, một mặt có vạch ngang.**2. Viên nén bao phim ATORPA- E 20/10**

- Thành phần dược chất:

Atorvastatin 20 mg.

Ezetimibe 10 mg.

- Thành phần tá dược:

Calci carbonat, natri croscarmellose, cellulose vi tinh thể 101, lactose monohydrat 200, povidon K30, polysorbat 80, magnesi stearat, silic dioxyd dạng keo khan, natri lauryl sulfat, hydroxypropyl methyl cellulose 6cPs, polyethylen glycol 6000, bột talc, titan dioxyd vừa đủ 1 viên.

❖ **Dạng bào chế:** Viên nén dài, bao phim màu trắng, một mặt trơn, một mặt có chữ API.**3. Viên nén bao phim ATORPA- E 40/10**

- Thành phần dược chất:

Atorvastatin 40 mg.

Ezetimibe 10 mg.

- Thành phần tá dược:

Calci carbonat, natri croscarmellose, cellulose vi tinh thể 101, lactose monohydrat 200, povidon K30, polysorbat 80, magnesi stearat, silic dioxyd dạng keo khan, natri lauryl sulfat, hydroxypropyl methyl cellulose 6cPs, polyethylen glycol 6000, bột talc, titan dioxyd vừa đủ 1 viên.

❖ **Dạng bào chế:** Viên nén dài, bao phim màu trắng, một mặt trơn, một mặt có vạch ngang.

CHỈ ĐỊNH***Phòng ngừa bệnh tim mạch:***

ATORPA- E được chỉ định để giảm nguy cơ các biến cố tim mạch ở những bệnh nhân bệnh động mạch vành (CHD) và tiền sử hội chứng mạch vành cấp tính (ACS), hoặc trước đó có hoặc không được điều trị bằng statin.

Tăng cholesterol máu:

ATORPA- E được chỉ định như một liệu pháp hỗ trợ cho bệnh nhân người lớn có tăng cholesterol máu nguyên phát (dị hợp tử có tính chất gia đình và không có tính chất gia đình) hoặc rối loạn lipid máu hỗn hợp khi sử dụng sản phẩm phối hợp thích hợp cho:

- Bệnh nhân không đáp ứng điều trị với statin đơn độc.
- Bệnh nhân đã được điều trị bằng statin và ezetimibe.

Tăng cholesterol máu đồng hợp tử gia đình (HoFH):

ATORPA- E được chỉ định như một liệu pháp hỗ trợ cho chế độ ăn kiêng ở bệnh nhân HoFH. Bệnh nhân cũng có thể sử dụng các phương pháp điều trị bổ sung (ví dụ: Lọc bỏ LDL).

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG***Cách dùng:***

ATORPA- E được dùng đường uống. Uống một liều duy nhất trong ngày, trong hoặc sau bữa ăn.

Liều dùng:***Tăng cholesterol máu và/ hoặc bệnh nhân động mạch vành (có tiền sử hội chứng mạch vành cấp tính):***

- Bệnh nhân nên có chế độ ăn kiêng lipid thích hợp và nên tiếp tục chế độ ăn này trong thời gian điều trị với ATORPA- E.
- Liều lượng của ATORPA- E là 10/ 10 mg/ ngày đến 80/ 10 mg/ ngày. Không phải tất cả các liều đều có sẵn. Liều thường dùng là 10/ 10 mg/ lần/ ngày. Khi bắt đầu điều trị với ATORPA- E hoặc trong trường hợp điều chỉnh liều, nồng độ cholesterol lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL-C), các yếu tố nguy cơ bệnh mạch vành và đáp ứng của bệnh nhân đối với liệu pháp hạ cholesterol thông thường sẽ được xem xét.
- Liều dùng nên được cụ thể hóa cho từng bệnh nhân dựa trên hiệu quả của các xét nghiệm cũng như đáp ứng với liệu pháp hạ lipid đang sử dụng. Khi cần điều chỉnh liều lượng, cần tuân thủ khoảng cách ít nhất 4 tuần.

Bệnh nhân tăng cholesterol máu đồng hợp tử gia đình (HoFH):

Liều đề nghị cho những bệnh nhân tăng cholesterol máu đồng hợp tử gia đình là ATORPA- E 10/ 10 mg/ ngày hoặc 80/ 10 mg/ ngày. ATORPA- E nên sử dụng bổ trợ cho các phương pháp điều trị giảm lipid máu khác (như lọc bỏ LDL) ở những bệnh nhân này hoặc nếu những điều trị này không có sẵn.

Kết hợp với các thuốc khác:

- Nên dùng ATORPA- E trước ≥ 2 giờ hoặc sau ≥ 4 giờ sau khi dùng thuốc hấp thụ acid mật.
- Ở những bệnh nhân dùng thuốc kháng virus viêm gan C có chứa elbasvir hoặc grazoprevir đồng thời với ATORPA- E, liều ATORPA- E không được vượt quá 20/ 10 mg/ ngày.

035

Các đối tượng đặc biệt:**Người cao tuổi:**

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân cao tuổi.

Trẻ em:

Tính an toàn và hiệu quả của ATORPA- E ở trẻ em chưa được chứng minh.

Suy gan:

Nên thận trọng khi sử dụng ATORPA- E ở những bệnh nhân suy gan. ATORPA- E chống chỉ định ở những bệnh nhân bị bệnh gan hoạt động.

Suy thận:

Không cần phải điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận.

Nếu quên uống một liều thuốc, người bệnh uống ngay khi nhớ. Tuy nhiên, nếu gần thời gian uống liều tiếp theo thì bỏ qua liều đã quên. Không uống gấp đôi liều để bù liều đã quên.

Không có yêu cầu đặc biệt về xử lý thuốc sau khi sử dụng.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với atorvastatin, ezetimibe hoặc bất kỳ tá dược nào của thuốc.
- Bệnh gan thể hoạt động hoặc tăng transaminase huyết thanh (tăng gấp 3 lần giới hạn trên mức bình thường) kéo dài không rõ nguyên nhân.
- Phụ nữ có thai và cho con bú

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC**▪ Bệnh lý cơ/ tiêu cơ vân**

- Đã có báo cáo về các trường hợp bệnh lý cơ/ tiêu cơ vân khi sử dụng ezetimibe. Hầu hết bệnh nhân bị tiêu cơ vân khi dùng kết hợp ezetimibe với một statin. Tuy nhiên, có rất hiếm các trường hợp tiêu cơ vân được báo cáo khi dùng ezetimibe đơn độc hoặc khi ezetimibe kết hợp với các thuốc khác có liên quan đến khả năng làm tăng nguy cơ tiêu cơ vân.
- Atorvastatin cũng như các chất ức chế HMG-CoA reductase khác, trong những trường hợp ít gặp có thể gây ảnh hưởng đến cơ xương và gây đau cơ, viêm cơ và bệnh cơ có thể tiến triển thành hội chứng tiêu cơ vân, một tình trạng có thể đe dọa tính mạng biểu hiện bởi nồng độ creatin phosphokinase (CPK) tăng cao đáng kể (> 10 lần giới hạn trên của mức bình thường), myoglobin máu và myoglobin niệu có thể dẫn đến suy thận.

Trước khi điều trị

ATORPA- E cần được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có các yếu tố ảnh hưởng đến hội chứng tiêu cơ vân. Xét nghiệm CPK nên được thực hiện trước khi bắt đầu điều trị trong các trường hợp:

- Nhược giáp
- Suy giảm chức năng thận
- Tiền sử bản thân hoặc tiền sử gia đình mắc bệnh cơ di truyền
- Tiền sử bị bệnh cơ do sử dụng statin hoặc fibrat trước đó
- Tiền sử bệnh gan và/ hoặc uống nhiều rượu
- Bệnh nhân cao tuổi (> 70 tuổi).

036

Xét nghiệm Creatin Phosphokinase (CPK)

Không nên đo nồng độ creatin phosphokinase (CPK) sau khi vận động gắng sức hoặc khi có sự hiện diện của một nguyên nhân nào đó có thể làm tăng nồng độ CPK vì điều này có thể làm sai lệch kết quả. Nếu nồng độ CK tăng cao đáng kể trước khi điều trị (> 5 lần giới hạn trên của mức bình thường) thì nên thực hiện một xét nghiệm để xác định lại trong vòng 5-7 ngày.

Trong khi điều trị

- Nên yêu cầu bệnh nhân thông báo ngay khi có đau cơ, yếu cơ hay cơ cứng cơ đặc biệt khi có kèm theo mệt mỏi hoặc sốt, hoặc nếu các dấu hiệu và triệu chứng vẫn tồn tại sau khi đã ngưng điều trị với ATORPA- E.
- Nếu các triệu chứng này xảy ra trong khi bệnh nhân dùng atorvastatin, thì cần đo nồng độ CPK. Nếu nồng độ CPK tăng cao đáng kể (> 5 lần giới hạn trên của mức bình thường) thì nên ngừng việc điều trị.
- Nếu các triệu chứng về cơ là nghiêm trọng và gây ra khó chịu hằng ngày, ngay cả khi nồng độ CPK ≤ 5 lần giới hạn trên của mức bình thường, cần xem xét việc ngừng điều trị.
- Nếu các triệu chứng thuyên giảm và nồng độ CPK trở về bình thường thì nên xem xét việc dùng lại ATORPA- E hay một statin khác ở liều thấp nhất và theo dõi chặt chẽ.
- Phải ngưng dùng atorvastatin nếu nồng độ CK tăng đáng kể về mặt lâm sàng (> 10 lần giới hạn trên của mức bình thường), hoặc nếu chẩn đoán hay nghi ngờ chứng tiêu cơ vân.
- Đã có rất hiếm các báo cáo về bệnh cơ hoại tử do trung gian miễn dịch (IMNM) trong hoặc sau khi điều trị với một số statin. IMNM trên lâm sàng có biểu hiện đau mỏi cơ liên tục và tăng creatinin kinase huyết thanh. Những biểu hiện này vẫn tiếp tục dù đã ngưng điều trị với statin.

Do ATORPA- E chứa atorvastatin, nguy cơ tiêu cơ vân tăng lên khi ATORPA- E được dùng đồng thời với các thuốc có thể gây tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương như các chất ức chế mạnh hoặc chất nền CYP3A4 hoặc các protein vận chuyển (ví dụ colchicin, ciclosporin, telithromycin, clarithromycin, delavirdin, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol và các chất ức chế HIV protease bao gồm cả ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir...). Nguy cơ bệnh cơ cũng có thể tăng lên khi phối hợp với gemfibrozil và các fibrat khác, erythromycin, niacin, thuốc kháng virus viêm gan C, boceprevir, telaprevir, elbasvir, grazoprevir, hoặc phối hợp tipranavir/ritonavir.

Trong các trường hợp cần thiết phải dùng đồng thời các thuốc này cùng với atorvastatin, thì cần thận trọng cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ của việc điều trị. Khi bệnh nhân đang dùng các thuốc có thể làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương, thì nên dùng atorvastatin với liều thấp hơn liều tối đa. Ngoài ra, khi dùng các thuốc ức chế mạnh CYP3A4, thì cần dùng atorvastatin với liều khởi đầu thấp hơn và cần tiến hành theo dõi lâm sàng thích hợp cho các bệnh nhân này (xem phần *Tương tác*).

Không nên dùng đồng thời ATORPA- E với acid fusidic. Ở những bệnh nhân cần thiết phải sử dụng acid fusidic, nên ngừng điều trị bằng statin trong suốt quá trình điều trị bằng acid fusidic. Đã có báo cáo các trường hợp tiêu cơ vân (một số tử vong) ở những bệnh nhân đang dùng acid fusidic kết hợp với statin (xem phần *Tương tác*).

Liệu pháp statin có thể được sử dụng lại sau 7 ngày kể từ liều cuối cùng của acid fusidic.

Trong trường hợp đặc biệt, nếu phải điều trị kéo dài với acid fusidic, ví dụ để điều trị các bệnh nhiễm trùng nặng, việc sử dụng đồng thời ATORPA- E với acid fusidic cần được xem xét trên cơ sở từng trường hợp cụ thể dưới sự giám sát y tế chặt chẽ.

▪ Các men gan

- Trong những thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát dùng kết hợp atorvastatin và ezetimibe, đã thấy tăng transaminase liên tục (> 3 lần giới hạn trên mức bình thường) (xem *Tác dụng không mong muốn*).

8

057

- Nên kiểm tra chức năng gan trước khi bắt đầu dùng ATORPA- E và thường xuyên sau đó. Nên theo dõi chức năng gan ở những bệnh nhân có dấu hiệu hoặc triệu chứng tổn thương gan. Bệnh nhân có nồng độ transaminase tăng cao cần được theo dõi cho đến khi các bất thường đã được giải quyết. Nếu nồng độ transaminase vẫn tăng cao hơn 3 lần giới hạn trên của mức bình thường, thì cần giảm liều hoặc ngừng sử dụng ATORPA- E (xem phần *Tác dụng không mong muốn*).

- Thận trọng khi dùng ATORPA- E cho bệnh nhân uống nhiều rượu và/ hoặc có tiền sử bệnh gan.

▪ Suy gan

Do chưa biết tác dụng của tăng nồng độ ezetimibe ở những bệnh nhân suy gan trung bình hoặc nặng, không nên dùng ATORPA- E cho những bệnh nhân này (xem phần *Được động học*).

▪ Các fibrat

Chưa nghiên cứu tính an toàn và hiệu quả sử dụng kết hợp ezetimibe với các fibrat. Do đó, không nên dùng ATORPA- E kết hợp với các fibrat.

▪ Ciclosporin

- Cần thận trọng khi bắt đầu điều trị bằng ATORPA- E trong khi điều trị với ciclosporin.

- Cần theo dõi nồng độ ciclosporin ở bệnh nhân dùng ATORPA- E kết hợp với ciclosporin.

▪ Thuốc chống đông

Nên theo dõi thích hợp Tỉ lệ Bình Thường hóa Quốc Tế (INR) khi kết hợp ATORPA- E với warfarin, thuốc chống đông kháng vitamin K hoặc fluindion.

▪ Phòng ngừa đột quỵ bằng cách tích cực giảm nồng độ cholesterol (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL))

Theo một phân tích post-hoc về các phân nhóm đột quỵ ở bệnh nhân không mắc bệnh mạch vành mới bị đột quỵ hoặc cơn nhồi máu thoáng qua thì tỷ lệ đột quỵ xuất huyết ở bệnh nhân bắt đầu điều trị với atorvastatin 80 mg cao hơn so với dùng giả dược. Nguy cơ gia tăng đã đặc biệt được lưu ý ở các bệnh nhân đã từng bị đột quỵ xuất huyết hoặc nhồi máu ổ khuyết trước khi điều trị. Đối với các bệnh nhân đã từng bị đột quỵ xuất huyết hoặc nhồi máu ổ khuyết, sự cân bằng giữa nguy cơ và lợi ích của atorvastatin 80 mg chưa được xác định và nguy cơ tiềm ẩn của đột quỵ xuất huyết cần được xem xét một cách thận trọng trước khi bắt đầu điều trị (xem phần *Được động học*).

▪ Bệnh phổi kẽ

Một số trường hợp đặc biệt của bệnh phổi kẽ đã được ghi nhận khi dùng một số statin, đặc biệt là điều trị dài ngày (xem mục *Tác dụng không mong muốn*). Biểu hiện thường gặp nhất bao gồm khó thở, ho khan và suy giảm sức khỏe nói chung (mệt mỏi, giảm cân và sốt). Nếu nghi ngờ bệnh nhân bị bệnh phổi kẽ, nên ngừng sử dụng statin.

▪ Đái tháo đường

Một số bằng chứng cho thấy các statin làm tăng nồng độ đường huyết ở một số bệnh nhân có nguy cơ cao mắc bệnh tiểu đường, gây tăng đường huyết dẫn đến cần phải điều trị. Tuy nhiên, nguy cơ này không đáng kể so với việc giảm nguy cơ tim mạch của statin và do đó không phải là lý do để ngưng điều trị bằng statin. Bệnh nhân có nguy cơ tăng đường huyết (đường huyết lúc đói 5,6 đến 6,9 mmol/l, chỉ số khối cơ thể (BMI) > 30 kg/m², tăng triglycerid, tăng huyết áp) nên được theo dõi cả lâm sàng và sinh hóa theo các hướng dẫn quốc gia.

▪ Tá dược

Thuốc có chứa lactose. Bệnh nhân mắc bệnh di truyền hiếm gặp không dung nạp được galactose, thiếu hụt men Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

C 38

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

Phụ nữ có thai:

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

Chống chỉ định dùng ATORPA- E khi mang thai.

Dùng đồng thời ezetimibe và atorvastatin ở chuột mang thai cho thấy sự gia tăng bất thường của xương “giảm sự hóa xương ở đốt xương ức” liên quan đến ezetimibe/ atorvastatin liều cao. Điều này liên quan đến việc giảm trọng lượng của thai nhi. Ở thỏ mang thai, đã quan sát thấy một tỷ lệ nhỏ về bất thường bộ xương.

Atorvastatin:

Độ an toàn của atorvastatin khi dùng cho phụ nữ có thai chưa được xác định. Chưa có các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát về sử dụng atorvastatin cho phụ nữ có thai. Đã có các báo cáo hiếm gặp về dị tật bẩm sinh sau khi tiếp xúc với các chất ức chế HMG-CoA reductase trong tử cung. Nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính của thuốc đối với sinh sản.

Ezetimibe:

Không có dữ liệu lâm sàng về việc dùng ezetimibe ở phụ nữ có thai.

Phụ nữ cho con bú:

Do nguy cơ tiềm ẩn của các tác dụng phụ nghiêm trọng, phụ nữ được điều trị bằng ATORPA- E không nên cho con bú. Nghiên cứu trên chuột cho thấy ezetimibe được tiết vào sữa. Ở chuột, nồng độ atorvastatin trong huyết tương và các chất chuyển hóa có hoạt tính của nó tương đương với những chất được tìm thấy trong sữa. Chưa biết liệu các hoạt chất của ATORPA- E có được bài tiết vào sữa mẹ hay không; do đó ATORPA- E chống chỉ định ở phụ nữ cho con bú.

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

ATORPA- E không ảnh hưởng hoặc ảnh hưởng không đáng kể lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, nên cân nhắc khả năng bị chóng mặt có thể gặp phải sau khi dùng ATORPA- E.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Tương tác dược lực học

Atorvastatin, một thành phần của ATORPA- E được chuyển hóa bởi cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) và là một chất nền để vận chuyển protein chẳng hạn chất vận chuyển hấp thu tại gan OATP1B1. Việc dùng đồng thời các thuốc là các chất ức chế của CYP3A4 hoặc các protein vận chuyển có thể dẫn đến làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương và làm tăng nguy cơ mắc bệnh cơ. Nguy cơ cũng có thể tăng lên khi dùng đồng thời ATORPA- E với các thuốc khác có khả năng gây bệnh cơ chẳng hạn như các fibrat và ezetimibe.

Tương tác dược động học

Ảnh hưởng của các thuốc khác lên ATORPA- E

Ezetimibe

- *Thuốc kháng acid:* Khi dùng cùng thuốc kháng acid tỉ lệ hấp thu của ezetimibe giảm nhưng không ảnh hưởng đến sinh khả dụng của ezetimibe. Việc giảm tỉ lệ hấp thu này được xem không có ý nghĩa trên lâm sàng.
- *Cholestyramin:* Dùng đồng thời với cholestyramin làm giảm AUC trung bình của ezetimibe toàn phần (ezetimibe + ezetimibe glucuronid) khoảng 55%. Mức độ giảm thêm LDL-C nhờ bổ sung ATORPA- E vào liệu pháp cholestyramin có thể kém hơn do khả năng tương tác này.

- *Ciclosporin*: Trong một nghiên cứu ở 8 bệnh nhân sau ghép thận có tăng creatinin > 50 ml/ phút khi dùng liều ciclosporin ổn định, liều ezetimibe 10 mg duy nhất gây tăng 3,4 lần (2,3 đến 7,9 lần) AUC trung bình của tổng ezetimibe 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 (thanh thải creatinin 13,2 ml/ phút/ 1,73m²) đã được dùng nhiều thuốc, kể cả ciclosporin, đã tăng nồng độ ezetimibe hơn 12 lần so với nhóm đối chứng. Trong một nghiên cứu hai giai đoạn trên 12 người khỏe mạnh, dùng liều hàng ngày 20 mg ezetimibe trong 8 ngày với liều duy nhất 100 mg ciclosporin vào ngày thứ 7 đã gây tăng AUC của ciclosporin trung bình 15% (từ giảm 10% đến tăng 51%) so với khi dùng một mình liều duy nhất 100 mg ciclosporin. Chống chỉ định dùng đồng thời ciclosporin với ATORPA- E.
- *Các fibrat*: Sử dụng kết hợp với fenofibrat hoặc gemfibrozil làm tăng tổng nồng độ ezetimibe khoảng 1,5 – 1,7 lần nhưng không có ý nghĩa lâm sàng. Chống chỉ định dùng đồng thời ATORPA- E với gemfibrozil và với các fibrat khác không được khuyến cáo.

Atorvastatin

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 cụ thể dưới đây). Nên tránh dùng đồng thời các chất ức chế CYP3A4 mạnh (ví dụ ciclosporin, telithromycin, clarithromycin, delavirdin, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol và các chất ức chế HIV protease như ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir,...). Trong các trường hợp không thể tránh được việc dùng đồng thời các thuốc ức chế protease cùng với ATORPA- E, nên sử dụng liều thấp hơn liều ban đầu và cần theo dõi lâm sàng thích hợp.
- Chất ức chế CYP3A4 trung bình (như erythromycin, diltiazem, verapamil và fluconazol) có thể làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương. Nguy cơ bệnh cơ gia tăng đã được ghi nhận khi sử dụng erythromycin đồng thời với các statin. Nghiên cứu về tương tác thuốc đánh giá ảnh hưởng của amiodaron hoặc verapamil đến atorvastatin chưa được tiến hành. Cả amiodaron và verapamil được biết gây ức chế hoạt động của CYP3A4 và khi dùng đồng thời với ATORPA- E có thể gây tăng mức tiếp xúc với atorvastatin. Do đó, nên xem xét dùng atorvastatin với liều thấp hơn liều tối đa và cần theo dõi lâm sàng phù hợp cho bệnh nhân dùng đồng thời atorvastatin với các thuốc ức chế CYP3A4 mức độ trung bình. Cần theo dõi lâm sàng thích hợp sau khi bắt đầu hoặc sau khi điều chỉnh liều thuốc ức chế CYP3A4.

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

Dùng đồng thời 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 đó, cần xem xét điều chỉnh liều lượng atorvastatin. Sử dụng đồng thời elbasvir với grazoprevir với atorvastatin làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương gấp 1,9 lần (xem Bảng 1). Vì vậy, liều ATORPA- E không được vượt quá 10/ 20 mg mỗi ngày ở những bệnh nhân dùng các sản phẩm thuốc đồng thời có chứa elbasvir hoặc grazoprevir.

Chất cảm ứng cytochrom P450 3A4:

Dùng đồng thời atorvastatin với các chất cảm ứng P450 3A4 (như efavirenz, rifampicin, St. John's Wort) có thể làm giảm nồng độ của atorvastatin trong huyết tương. Do cơ chế tương tác kép của rifampicin (cảm ứng cytochrom P450 3A4 và ức chế vận chuyển OATP1B1 ở gan), rifampicin có thể làm giảm đáng kể nồng độ atorvastatin huyết tương. Ảnh hưởng của rifampicin trên nồng độ atorvastatin ở tế bào gan chưa được biết, tuy nhiên nếu không thể tránh được sự kết hợp nên theo dõi chặt chẽ kết quả điều trị.

Các chất ức chế protein vận chuyển

Các chất ức chế protein vận chuyển (ví dụ ciclosporin) có thể làm tăng mức tiếp xúc toàn thân của atorvastatin. Ảnh hưởng của sự ức chế của các chất vận chuyển hấp thu tại gan tới nồng độ

atorvastatin ở các tế bào gan chưa được biết. Nếu không thể tránh được việc dùng đồng thời các thuốc này thì nên giảm liều và theo dõi lâm sàng để kiểm soát hiệu quả điều trị.

Gemfibrozil/ các fibrat

Việc sử dụng các fibrat đơn độc đôi khi liên quan đến các biến cố về cơ, kể cả tiêu cơ vân. Nguy cơ của các biến cố này có thể gia tăng do việc dùng đồng thời các fibrat và atorvastatin. Nếu không thể tránh được việc dùng đồng thời các thuốc này, nên sử dụng liều atorvastatin thấp nhất để đạt được mục đích điều trị và cần theo dõi bệnh nhân một cách thích hợp.

Ezetimibe

Việc sử dụng ezetimibe đơn độc có thể gây ra các biến cố liên quan đến cơ, kể cả tiêu cơ vân. Nguy cơ của các biến cố này có thể gia tăng do việc dùng đồng thời ezetimibe và atorvastatin. Cần theo dõi lâm sàng thích hợp cho các bệnh nhân này.

Colestipol

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

Acid fusidic

Nguy cơ bệnh cơ, bao gồm bệnh tiêu cơ vân tăng lên khi sử dụng đồng thời acid fusidic và statin. Cơ chế của tương tác này chưa được biết. Các trường hợp tiêu cơ vân (một số tử vong) đã được báo cáo khi sử dụng đồng thời acid fusidic và statin. Nếu cần điều trị toàn thân bằng acid fusidic, nên ngừng điều trị bằng atorvastatin trong thời gian điều trị bằng acid fusidic.

Colchicin

Mặc dù chưa thực hiện các nghiên cứu về tương tác thuốc giữa atorvastatin và colchicin, các trường hợp bệnh cơ đã được báo cáo khi atorvastatin được sử dụng đồng thời với colchicin, vì vậy cần thận trọng khi chỉ định atorvastatin chung với colchicin.

Boceprevir

Khả năng tiếp xúc của atorvastatin tăng lên khi kết hợp với boceprevir. Nếu cần thiết phải phối hợp với ATORPA- E, nên bắt đầu với ATORPA- E ở liều thấp nhất có thể và sau đó tăng liều dưới sự giám sát chặt chẽ cho đến khi đạt được hiệu quả lâm sàng mong muốn mà không vượt quá liều hàng ngày 10/ 20 mg. Ở những bệnh nhân đang điều trị với ATORPA- E, liều ATORPA- E hàng ngày không được vượt quá 10/ 20 mg khi dùng chung với boceprevir.

Ảnh hưởng của ATORPA- E lên dược động học của các thuốc khác

Ezetimibe

Trong các nghiên cứu tiền lâm sàng, người ta đã chỉ ra rằng ezetimibe không gây ra các enzym chuyển hóa thuốc cytochrom P450. Không có tương tác dược động học có ý nghĩa lâm sàng giữa ezetimibe và các loại thuốc được chuyển hóa bởi cytochrom P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9, và 3A4, hoặc N-acetyltransferase.

Thuốc chống đông: Trong một nghiên cứu trên 12 tình nguyện viên nam khỏe mạnh, dùng đồng thời với ezetimibe (10 mg một lần/ ngày) không ảnh hưởng đáng kể đến sinh khả dụng của warfarin và thời gian prothrombin. Tuy nhiên sau khi thuốc lưu hành trên thị trường, đã có báo cáo về tăng INR ở bệnh nhân dùng ezetimibe đồng thời với warfarin hoặc fluindion. Do đó, khi dùng đồng thời ATORPA- E với warfarin hoặc các thuốc chống đông nhóm coumarin khác, hoặc fluindion, nên theo dõi chỉ số INR thích hợp.

Atorvastatin

Digoxin: Dùng đồng thời digoxin liều lặp lại và atorvastatin 10 mg làm tăng nhẹ nồng độ cân bằng của digoxin. Bệnh nhân đang điều trị với digoxin nên được theo dõi thường xuyên.

Thuốc tránh thai đường uống: Dùng đồng thời atorvastatin và các thuốc tránh thai đường uống làm tăng nồng độ huyết tương của norethisteron và ethinyl estradiol.

Warfarin: Trong một nghiên cứu lâm sàng trên những bệnh nhân đang điều trị lâu dài với warfarin, dùng đồng thời atorvastatin 80 mg mỗi ngày làm giảm thời gian prothrombin xuống 1,7 giây trong 4 ngày đầu tiên, giá trị này được bình thường hóa trong vòng 15 ngày từ khi bắt đầu dùng atorvastatin. Mặc dù có rất hiếm trường hợp các tương tác có ý nghĩa lâm sàng được báo cáo, thời gian prothrombin nên được xác định trước khi bắt đầu điều trị với ATORPA- E ở bệnh nhân đang dùng thuốc chống đông nhóm coumarin, và kiểm tra thường xuyên khi bắt đầu điều trị. Áp dụng tương tự với các trường hợp thay đổi liều hoặc ngừng điều trị ATORPA- E. Điều trị bằng atorvastatin không liên quan đến chảy máu hoặc thay đổi thời gian prothrombin ở bệnh nhân không dùng thuốc chống đông máu.

Bảng 1: Ảnh hưởng của các thuốc khác lên dược động học của atorvastatin

Thuốc dùng đồng thời và liều dùng	Atorvastatin		ATORPA- E
	Liều dùng (mg)	Khuyến cáo trên lâm sàng	Khuyến cáo trên lâm sàng
Tipranavir 500 mg, 2 lần/ ngày hoặc ritonavir 200 mg, 2 lần/ ngày, dùng trong 8 ngày (ngày thứ 14 đến 21)	40 mg vào ngày đầu, 10 mg vào ngày thứ 20	1 x 9,4	Nếu cần thiết phải kết hợp với ATORPA- E, không dùng quá hàm lượng 10/ 10 mg/ ngày. Khuyến cáo theo dõi lâm sàng trên những bệnh nhân này
Ciclosporin 5,2 mg/ kg/ ngày, liều duy trì	10 mg/ lần/ ngày trong 28 ngày	1 x 8,7	
Lopinavir 400 mg 2 lần/ ngày hoặc ritonavir 100 mg 2 lần/ ngày, 14 ngày	20 mg/ lần/ ngày trong 4 ngày	1 x 5,9	Nếu yêu cầu phải kết hợp với ATORPA- E, nên sử dụng với liều duy trì thấp hơn. Khi sử dụng liều lớn hơn 20/ 10 mg, nên theo dõi chặt chẽ trên lâm sàng
Clarithromycin 500 mg 2 lần/ ngày, trong 9 ngày	80 mg/ lần/ ngày, trong 8 ngày	1 x 4,4	
Saquinavir 400 mg 2 lần/ ngày hoặc ritonavir 300 mg 2 lần/ ngày vào ngày thứ 5 đến 7, tăng liều lên 400 mg 2 lần/ ngày vào ngày thứ 8, ngày thứ 5 đến 18, 30 phút sau khi sử dụng atorvastatin	40 mg/ lần/ ngày, trong 4 ngày	1 x 3,9	Nếu yêu cầu phải kết hợp với ATORPA- E, nên sử dụng với liều duy trì thấp hơn. Khi sử dụng liều lớn hơn 40/ 10 mg, nên theo dõi chặt chẽ trên lâm sàng
Darunavir 300 mg 2 lần/ ngày hoặc ritonavir 100 mg 2 lần/ ngày, trong 9 ngày	10 mg/ lần/ ngày, trong 4 ngày	1 x 3,3	
Itraconazol 200 mg/ lần/ ngày, trong 4 ngày	40 mg liều duy nhất	1 x 3,3	
Fosamprenavir 700	10 mg/ lần/ ngày,	1 x 2,5	

Thuốc dùng đồng thời và liều dùng	Atorvastatin		ATORPA- E
	Liều dùng (mg)	Khuyến cáo trên lâm sàng	Khuyến cáo trên lâm sàng
mg 2 lần/ ngày hoặc ritonavir 100 mg 2 lần/ ngày, trong 14 ngày	trong 4 ngày		
Fosamprenavir 1400 mg 2 lần/ ngày, trong 14 ngày	10 mg/ lần/ ngày, trong 4 ngày	↑ x 2,3	
Nelfinavir 1250 mg 2 lần/ ngày, trong 14 ngày	10 mg/ lần/ ngày trong 28 ngày	↑ x 1,7 ^	Không có khuyến cáo đặc biệt
Nước ép bưởi, 240 ml/ lần/ ngày*	40 mg liều duy nhất	↑ 37%	Không khuyến cáo dùng nhiều nước ép bưởi trong thời gian điều trị với ATORPA-E
Diltiazem 240 mg/ lần/ ngày, trong 28 ngày	40 mg liều duy nhất	↑ 51%	Theo dõi lâm sàng trên bệnh nhân sau khi khởi đầu hoặc điều chỉnh liều diltiazem
Erythromycin 500 mg 4 lần/ ngày, trong 7 ngày	10 mg liều duy nhất	↑ 33% ^	Khuyến cáo theo dõi trên lâm sàng và dùng liều tối đa thấp hơn
Amlodipin 10 mg liều duy nhất	80 mg liều duy nhất	↑ 18%	Không có khuyến cáo đặc biệt
Cimetidin 300 mg 4 lần/ ngày, trong 2 tuần	10 mg/ lần/ ngày, trong 4 tuần	↓ ít hơn 1% ^	Không có khuyến cáo đặc biệt
Hỗn dịch uống antacid chứa magnesi hydroxyd và nhôm, 30 ml 4 lần/ ngày, trong 2 tuần	10 mg/ lần/ ngày, trong 4 tuần	↓ 35% ^	Không có khuyến cáo đặc biệt
Efavirenz 600 mg/ lần/ ngày, trong 14 ngày	10 mg trong 3 ngày	↓ 41%	Không có khuyến cáo đặc biệt
Rifampicin 600 mg/ lần/ ngày, trong 7 ngày (dùng đồng thời)	40 mg liều duy nhất	↓ 30%	Nếu bắt buộc phải dùng đồng thời ATORPA- E và rifampicin, nên theo dõi chặt chẽ trên lâm sàng
Rifampicin 600 mg/ lần/ ngày, trong 5 ngày (dùng riêng lẻ)	40 mg liều duy nhất	↓ 80%	

Thuốc dùng đồng thời và liều dùng	Atorvastatin		ATORPA- E
	Liều dùng (mg)	Khuyến cáo trên lâm sàng	Khuyến cáo trên lâm sàng
Gemfibrozil 600 mg 2 lần/ ngày, trong 7 ngày	40 mg liều duy nhất	↑ 35%	Không khuyến cáo
Fenofibrat 160 mg/ lần/ ngày, trong 7 ngày	40 mg liều duy nhất	↑ 3%	Không khuyến cáo
Boceprevir 800 mg 3 lần/ ngày, trong 7 ngày	40 mg liều duy nhất	↑ x 2,3	Khuyến cáo dùng liều khởi đầu thấp hơn và theo dõi chặt chẽ trên lâm sàng. Liều hằng ngày của ATORPA- E không được vượt quá 20/ 10 mg khi dùng đồng thời với boceprevir.
Elbasvir 50 mg + Grazoprevir 200 mg/ lần/ ngày, trong 13 ngày	20 mg liều duy nhất	↑ x 1,9	Liều hằng ngày của ATORPA- E không được vượt quá 20/ 10 mg khi dùng đồng thời với các thuốc có chứa elbasvir hoặc grazoprevir.

*Chứa một hoặc nhiều thành phần ức chế CYP3A4 và tăng nồng độ huyết tương của các thuốc chuyển hóa bởi isoenzym này. Nếu uống một ly nước ép bưởi 240 ml sẽ dẫn đến giảm 20,4% AUC của chất chuyển hóa orthohydroxyl hoạt tính. Lượng nước ép bưởi đáng kể (hơn 1,2 lít mỗi ngày trong 5 ngày) làm tăng AUC của atorvastatin gấp 2,5 lần và AUC của các hoạt chất (atorvastatin và các chất chuyển hóa).

Bảng 2: Ảnh hưởng của atorvastatin lên dược động học của các thuốc dùng đồng thời

Atorvastatin và liều dùng	Thuốc dùng đồng thời		ATORPA- E
	Thuốc/ liều dùng	Thay đổi AUC	Khuyến cáo lâm sàng
80 mg/ lần/ ngày trong 10 ngày	Digoxin 0,25 mg/ lần/ ngày, trong 20 ngày	↑ 15%	Bệnh nhân đang điều trị với digoxin nên được theo dõi thích hợp
40 mg/ lần/ ngày, trong 22 ngày	Thuốc tránh thai đường uống/ lần/ ngày, trong 2 tháng: - Norethisterone 1 mg - Ethinylestradiol 35 mg	↑ 28% ↑ 19%	Không có khuyến cáo đặc biệt

Atorvastatin và liều dùng	Thuốc dùng đồng thời		ATORPA- E Khuyến cáo lâm sàng
	Thuốc/ liều dùng	Thay đổi AUC	
80 mg/ lần/ ngày, trong 15 ngày	*Phenazon, 600 mg liều duy nhất	↓ 3%	Không có khuyến cáo đặc biệt
10 mg/ lần/ ngày, trong 4 ngày	Fosamprenavir 1400 mg 2 lần/ ngày, trong 14 ngày	↓ 27%	Không có khuyến cáo đặc biệt

*Dùng đồng thời atorvastatin liều lặp lại và phenazon không ảnh hưởng hoặc ảnh hưởng không đáng kể đến độ thanh thải của phenazon.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Các nhóm phân loại tần suất được quy ước/ định nghĩa như sau: Rất thường gặp ($> 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ tới $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1.000$ tới $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ tới $< 1/1.000$), rất hiếm gặp ($< 1/10.000$).

Hệ cơ quan	Tác dụng không mong muốn	Tần suất
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	Cúm	Hiếm gặp
Rối loạn tâm thần	Trầm cảm, mất ngủ, rối loạn giấc ngủ	Hiếm gặp
Rối loạn hệ thần kinh	Chóng mặt, rối loạn vị giác, đau đầu, dị cảm	Hiếm gặp
Rối loạn tim	Nhịp xoang chậm	Hiếm gặp
Rối loạn hệ mạch	Đỏ mặt	Hiếm gặp
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Khó thở	Hiếm gặp
Rối loạn tiêu hóa	Tiêu chảy	Thường gặp
	Khó chịu ở bụng, chướng bụng, đau bụng trên, đau bụng dưới, táo bón, khó tiêu, đầy hơi, đi ngoài thường xuyên, viêm dạ dày, buồn nôn, khó chịu ở dạ dày.	Hiếm gặp
Rối loạn da và mô dưới da	Mụn trứng cá, phát ban	Hiếm gặp
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Đau cơ	Thường gặp
	Đau khớp, đau lưng, căng cơ, co cơ, yếu cơ, đau nhiều	Hiếm gặp
Rối loạn toàn thân và tại chỗ dùng thuốc	Suy nhược, mệt mỏi, khó chịu, phù nề	Hiếm gặp

Hệ cơ quan	Tác dụng không mong muốn	Tần suất
<i>Ảnh hưởng đến kết quả xét nghiệm</i>	Tăng ALT và/ hoặc ASAT, tăng phosphatase kiềm, tăng creatin phosphokinase máu (CPK), tăng gamma-glutamyltransferase, tăng men gan, chức năng gan bất thường, tăng cân	Hiếm gặp

Các thông số sinh học:

Trong nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát, nồng độ transaminase trong huyết thanh tăng lên đáng kể (ALT và/ hoặc ASAT $\geq 3 \times$ ULN, liên tiếp) là 0,6% ở bệnh nhân điều trị với ATORPA- E. Sự tăng lên này thường không có triệu chứng và không liên quan đến ứ mật, các giá trị tự trở lại bình thường hoặc sau khi ngừng điều trị

Các tác dụng không mong muốn được báo cáo sau khi atorvastatin/ ezetimibe hoặc atorvastatin, ezetimibe được lưu hành ra thị trường:

Nhiễm khuẩn và nhiễm trùng: Viêm mũi họng

Rối loạn máu và hệ thống bạch huyết: Giảm tiểu cầu

Rối loạn hệ miễn dịch: Quá mẫn, bao gồm sốc phản vệ, phù mạch, phát ban và nổi mề đay

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: Giảm thèm ăn, biếng ăn, tăng đường huyết, hạ đường huyết.

Rối loạn tâm thần: Ác mộng

Rối loạn hệ thần kinh: Giảm xúc cảm, mất trí nhớ, đau thần kinh ngoại vi.

Rối loạn mắt: Mờ mắt, rối loạn thị giác

Ảnh hưởng tai và mê đạo: ù tai, mất thính lực.

Rối loạn mạch máu: Tăng huyết áp.

Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất: Ho, đau thanh quản, chảy máu cam.

Rối loạn tiêu hóa: Viêm tụy, trào ngược dạ dày, ợ hơi, nôn, khô miệng

Rối loạn gan mật: Viêm gan, sỏi mật, viêm túi mật, ứ mật, suy gan gây tử vong và không tử vong.

Rối loạn da và mô dưới da: Rụng tóc, phát ban, ngứa, ban đỏ đa dạng, phù mạch, bọng da bao gồm hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens – Johnson và hoại tử biểu bì nhiễm độc.

Rối loạn cơ xương và mô liên kết: Bệnh cơ/ tiêu cơ vân, đau cổ, sưng khớp, viêm cơ.

Rối loạn hệ thống sinh sản và tuyến vú: Chứng vú to ở nam giới.

Rối loạn toàn thân: Đau ngực, đau, phù ngoại biên, sốt.

Xét nghiệm: Leukocyturia

Chấn thương, ngộ độc và các biến chứng: Bệnh về gân, biến chứng do đứt gân

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

- Rối loạn chức năng tình dục
- Các trường hợp đặc biệt của bệnh phôi kễ, đặc biệt trong thời gian điều trị lâu dài.
- Đái tháo đường typ 2

Hướng dẫn cách xử trí ADR: Các ADR nhẹ có thể tự khỏi. Cần theo dõi thật kỹ các tác dụng không mong muốn và điều trị triệu chứng. Phải ngừng thuốc và báo cho bác sĩ hoặc đến bệnh viện ngay lập tức khi có biểu hiện tác dụng không mong muốn nặng.

Báo cáo các phản ứng có hại: Hãy báo cho bác sĩ, dược sĩ nếu người dùng thuốc nhận thấy bất kỳ tác dụng phụ nào, kể cả các tác dụng chưa được liệt kê, hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (báo cáo ADR online tại địa chỉ <http://baocaoadr.vn>).

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Trong trường hợp quá liều, điều trị triệu chứng và có thể sử dụng các biện pháp bổ sung như theo dõi chức năng gan và CPK huyết thanh.

Ezetimibe

Trong các nghiên cứu lâm sàng, ezetimibe liều 50 mg/ ngày dùng đến 14 ngày ở 15 đối tượng khỏe mạnh hoặc liều 40 mg/ ngày dùng đến 56 ngày ở 18 bệnh nhân tăng cholesterol máu nguyên phát, nói chung, đều được dung nạp tốt. Chỉ có vài báo cáo về trường hợp dùng thuốc quá liều và phần lớn đều không kèm theo tác dụng bất lợi. Các tác dụng bất lợi được báo cáo khi dùng thuốc quá liều đều không nghiêm trọng. Ở động vật, không quan sát thấy độc tính sau khi uống liều duy nhất 5000 mg/ kg ở chuột và 3000 mg/ kg ở chó.

Atorvastatin

Do atorvastatin gắn kết mạnh với protein huyết tương, nên thẩm tách máu khó có khả năng làm tăng đáng kể độ thanh thải của atorvastatin.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: *Thuốc trị rối loạn lipid máu*

Mã ATC: **C10BA05**

ATORPA- E

Cholesterol huyết tương được tạo thành từ hấp thu từ ruột và tổng hợp nội sinh. ATORPA- E chứa ezetimibe và atorvastatin, hai thành phần làm giảm lipid với cơ chế tác dụng bổ sung. ATORPA- E làm giảm cholesterol toàn phần, LDL-cholesterol (LDL – C), apolipoprotein B (Apo B), triglycerid (TG) và cholesterol lipoprotein mật độ thấp (không HDL-C) và làm tăng HDL-C thông qua ức chế kép sự hấp thu và tổng hợp cholesterol.

Ezetimibe

- Ezetimibe ức chế hấp thu cholesterol từ ruột. Ezetimibe có tác dụng khi dùng đường uống và có cơ chế tác dụng khác với những thuốc giảm cholesterol của các nhóm khác (như các statin, các thuốc ức chế tiết acid mật [resin], các dẫn xuất acid fibric, và các stanol có nguồn gốc thực vật).
- Phân tử đích của ezetimibe là phân tử vận chuyển sterol, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), chịu trách nhiệm hấp thu cholesterol và phytosterol từ ruột.
- Ezetimibe khu trú tại bờ bàn chải thành ruột non và ức chế hấp thu cholesterol, dẫn đến giảm vận chuyển cholesterol từ ruột vào 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 trên 18 bệnh nhân tăng cholesterol máu, ezetimibe ức chế hấp thu cholesterol ở ruột khoảng 54% so với placebo.
- Một loạt nghiên cứu tiền lâm sàng đã được tiến hành để xác định sự ức chế hấp thu cholesterol chọn lọc của ezetimibe. Ezetimibe ức chế hấp thu [^{14}C] - cholesterol mà không ảnh hưởng tới hấp thu triglycerid, các acid béo, acid mật, progesteron, ethinyl estradiol, hoặc các vitamin A và D tan trong mỡ.

Atorvastatin

- Atorvastatin là một chất ức chế chọn lọc và cạnh tranh HMG-CoA reductase, enzyme giới hạn tốc độ có vai trò trong việc biến đổi 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A thành mevalonat, một tiền chất của các sterol bao gồm cả cholesterol. Các triglycerid và cholesterol trong gan được kết hợp

8

047

với lipoprotein tỷ trọng rất thấp (VLDL) và được giải phóng vào huyết tương để phân phối đến các mô ngoại biên. Lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL) được tạo ra từ VLDL và bị dị hóa chủ yếu thông qua các thụ thể có ái lực cao đối với LDL (thụ thể LDL).

- Atorvastatin làm giảm nồng độ cholesterol và lipoprotein huyết thanh bằng cách ức chế HMG-CoA reductase và sau đó là quá trình sinh tổng hợp cholesterol tại gan và làm tăng số lượng các thụ thể LDL trong gan trên bề mặt tế bào, giúp tăng cường hấp thu và dị hóa LDL.
- Atorvastatin làm giảm sự tạo thành LDL và số lượng các tiểu phân LDL. Atorvastatin tạo ra sự gia tăng hoàn toàn và bền vững trong hoạt động của thụ thể LDL cùng với sự thay đổi có lợi về chất lượng của các hạt LDL tuần hoàn. Atorvastatin có hiệu quả trong việc làm giảm LDL-C ở bệnh nhân tăng cholesterol máu gia đình kiểu đồng hợp tử, đối tượng bệnh nhân mà thường không đáp ứng với các thuốc hạ lipid.
- Thuốc cũng có tác dụng đối với bệnh nhân tăng cholesterol máu gia đình kiểu dị hợp tử, tăng cholesterol máu không có tính gia đình, và tăng lipid máu hỗn hợp, kể cả bệnh nhân đái tháo đường không phụ thuộc insulin.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Ezetimibe

Sau khi uống, ezetimibe được hấp thu nhanh và liên hợp mạnh thành chất có tác dụng dược học phenolic glucuronid (ezetimibe - glucuronid). Nồng độ huyết tương tối đa trung bình (C_{max}) xuất hiện khoảng 1 đến 2 giờ đối với ezetimibe-glucuronid và 4 đến 12 giờ đối với ezetimibe. Không xác định được sinh khả dụng tuyệt đối của ezetimibe do hoạt chất này không tan trong dung môi để tiêm.

Dùng cùng thức ăn (bữa ăn nhiều chất béo hoặc không chất béo) không ảnh hưởng tới sinh khả dụng đường uống của ezetimibe khi dùng viên ezetimibe 10 mg.

Atorvastatin

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

Phân bố

Ezetimibe

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

Atorvastatin

Thể tích phân bố trung bình của atorvastatin đạt xấp xỉ 381 lit. Có $\geq 98\%$ atorvastatin gắn kết với các protein huyết tương.

Chuyển hóa

Ezetimibe

Ezetimibe được chuyển hóa cơ bản ở ruột non và gan nhờ liên hợp với glucuronid (phản ứng giai đoạn II) và sau đó bài tiết qua mật. Đã thấy chuyển hóa oxy hóa tối thiểu (phản ứng giai đoạn I) ở tất cả các loài nghiên cứu. Ezetimibe và ezetimibe - glucuronid là thành phần chuyển hóa chính của thuốc xác định được trong huyết tương, chiếm tương ứng khoảng 10 đến 20% và 80 đến 90% tổng số thuốc trong huyết tương. Ezetimibe và ezetimibe - glucuronid được đào thải khỏi huyết tương chậm với dấu hiệu tái sử dụng đáng kể ở ruột gan. Nửa đời thải trừ của ezetimibe và ezetimibe - glucuronid khoảng 22 giờ.

Atorvastatin

Atorvastatin được chuyển hóa bởi cytochrom P450 3A4 thành các dẫn xuất ortho và parahydroxylat hóa và các sản phẩm beta-oxy hóa khác nhau. Các sản phẩm này còn được tiếp tục chuyển hóa thông qua quá trình glucuronid hóa. Trong *in vitro*, tác dụng ức chế HMG-CoA reductase của chất chuyển hóa ortho và parahydroxylat hóa tương đương với atorvastatin. Khoảng 70% hoạt tính ức chế HMG-CoA reductase là của các chất chuyển hóa có hoạt tính.

Thải trừ*Ezetimibe*

Ở người, sau khi uống ^{14}C -ezetimibe (20 mg), ezetimibe toàn phần chiếm khoảng 93% tổng hoạt chất đánh dấu phóng xạ trong huyết tương. Đã tìm thấy tương ứng 78% và 11% hoạt chất đánh dấu phóng xạ trong phân và nước tiểu thu được trong 10 ngày. Sau 48 giờ, không thấy hoạt chất đánh dấu phóng xạ trong huyết tương.

Atorvastatin

Atorvastatin được thải trừ chủ yếu qua mật sau quá trình chuyển hóa trong gan và/ hoặc ngoài gan. Tuy nhiên, atorvastatin không tham gia đáng kể vào vòng tuần hoàn gan ruột. Thời gian bán thải trung bình của atorvastatin trong huyết tương người xấp xỉ 14 giờ. Thời gian bán thải của hoạt động ức chế HMG-CoA reductase khoảng 20 đến 30 giờ do sự tham gia của các chất chuyển hóa có hoạt tính.

Các đối tượng đặc biệt:*Trẻ em:**Ezetimibe*

Sự hấp thu và chuyển hóa của ezetimibe tương tự nhau giữa trẻ em và thanh thiếu niên (10 đến 18 tuổi) và người lớn. Dựa trên liều lượng ezetimibe, không thấy có sự khác biệt về dược động học giữa thanh thiếu niên và người lớn. Không có dữ liệu về dược động học ở trẻ em dưới 10 tuổi. Kinh nghiệm lâm sàng với trẻ em và thanh thiếu niên (từ 9 đến 17 tuổi) được giới hạn ở những bệnh nhân bị tăng cholesterol máu đồng hợp từ gia đình (HoFH) hoặc sitosterolemia.

Atorvastatin

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 về nồng độ LDL-C và cholesterol toàn phần đã quan sát được trên khắp khoảng tiếp xúc của atorvastatin và o-hydroxyatorvastatin.

*Người cao tuổi:**Ezetimibe*

Nồng độ huyết tương của ezetimibe toàn phần ở người cao tuổi (≥ 65 tuổi) cao hơn khoảng 2 lần so với người trẻ tuổi (18 đến 45 tuổi). Giảm LDL-C và dữ liệu an toàn ở người cao tuổi là tương đương người trẻ tuổi dùng ezetimibe.

Atorvastatin

Nồng độ atorvastatin và các chất chuyển hóa có hoạt tính trong huyết tương cao hơn ở người già khỏe mạnh so với người trẻ tuổi trong khi các tác dụng đối với lipid thì tương tự như ở bệnh nhân trẻ tuổi.

*Suy gan:**Ezetimibe*

Sau một liều duy nhất 10 mg ezetimibe, diện tích dưới đường cong (AUC) trung bình của ezetimibe toàn phần tăng khoảng 1,7 lần ở bệnh nhân suy gan nhẹ (điểm Child-Pugh 5 hoặc 6) so với người khỏe mạnh. Trong một nghiên cứu đa liều, kéo dài 14 ngày (10 mg mỗi ngày) ở những bệnh nhân suy gan vừa (điểm Child-Pugh từ 7 đến 9), AUC trung bình của tổng lượng ezetimibe tăng khoảng 4 lần vào ngày 1 và ngày 14 so với người khỏe mạnh. Không cần điều chỉnh liều ở

bệnh nhân suy gan nhẹ. Không nên dùng ezetimibe cho những bệnh nhân suy gan vừa đến nặng (điểm Child-Pugh > 9), do chưa biết ảnh hưởng của tăng nồng độ ezetimibe toàn thân ở những bệnh nhân này.

Atorvastatin

Nồng độ trong huyết tương của atorvastatin và các chất chuyển hóa có hoạt tính tăng đáng kể (C_{max} tăng xấp xỉ 16 lần và AUC tăng xấp xỉ 11 lần) ở bệnh nhân mắc bệnh gan mãn tính do rượu (Child-Pugh nhóm B).

Suy thận

Ezetimibe

Sau một liều duy nhất 10 mg ezetimibe ở những bệnh nhân suy gan nặng ($n = 8$; trung bình $CrCl \leq 30$ ml/ phút/ $1,73 m^2$), AUC trung bình của ezetimibe toàn phần tăng khoảng 1,5 lần so với người khỏe mạnh ($n = 9$).

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

Atorvastatin

Suy thận không ảnh hưởng đến nồng độ trong huyết tương hoặc tác động đối với lipid của atorvastatin và các chất chuyển hóa có hoạt tính.

Giới tính

Ezetimibe

Nồng độ huyết tương của ezetimibe toàn phần ở nữ giới cao hơn một chút (< 20%) so với nam giới. Mức giảm LDL-C và dữ liệu an toàn là tương đương giữa nam giới và nữ giới điều trị bằng ezetimibe.

Atorvastatin

Nồng độ atorvastatin và các chất chuyển hóa có hoạt tính ở nữ giới khác với ở nam giới (nữ giới: C_{max} cao hơn xấp xỉ 20% và AUC thấp hơn xấp xỉ 10%). Những khác biệt này không có ý nghĩa lâm sàng đáng kể, dẫn đến không có khác biệt có ý nghĩa về mặt lâm sàng trong tác dụng đối với lipid giữa nam giới và nữ giới.

Hiện tượng đa hình SLC1B1:

Atorvastatin

Sự hấp thu tại gan của tất cả các chất ức chế HMG-CoA reductase bao gồm cả atorvastatin liên quan đến chất vận chuyển OATP1B1. Ở bệnh nhân đa hình SLC1B1, có nguy cơ gia tăng tiếp xúc với atorvastatin, có thể dẫn đến tăng nguy cơ tiêu cơ vân (xem phần *Cảnh báo*). Hiện tượng đa hình trong mã hóa gen OATP1B1 (SLC1B1 c.521CC) có liên quan đến mức tiếp xúc của atorvastatin (AUC) cao hơn gấp 2,4 lần so với ở các đối tượng không có kiểu gen biến thể này (c.521TT). Sự hấp thu tại gan bị suy giảm do di truyền của atorvastatin cũng có thể xảy ra ở những bệnh nhân này. Kết quả của sự ảnh hưởng này vẫn chưa được biết.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

- Hộp 3 vi nhôm – PVC, vi 10 viên nén bao phim
- Hộp 10 vi nhôm – PVC, vi 10 viên nén bao phim

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

- **Điều kiện bảo quản:**
 - Để thuốc nơi khô ráo, tránh ánh sáng, xa tầm tay của trẻ em.
 - Bảo quản thuốc ở nhiệt độ dưới 30°C.

- **Hạn dùng:**
36 tháng kể từ ngày sản xuất.
- **Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:** TCCS.

CƠ SỞ SẢN XUẤT

Công ty Cổ phần Dược APIMED

- Địa chỉ trụ sở: 263/9 Lý Thường Kiệt, Phường 15, Quận 11, thành phố Hồ Chí Minh
- Địa chỉ nhà máy: Đường N1, cụm công nghiệp Phú Thạnh - Vĩnh Thanh, xã Vĩnh Thanh, huyện Nhơn Trạch, tỉnh Đồng Nai.



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Ngọc Anh



[Handwritten signature]