

BỘ Y TẾ 465
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 01/08/2019

Thành phần: Mỗi viên nén bao phim chứa:
Atorvastatin calci tương ứng với atorvastatin 10mg
Tá dược vđ 1 viên

Chỉ định - Cách dùng - Chống chỉ định và các thông tin khác: Xem trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc kèm theo.

Tiêu chuẩn áp dụng: TCCS.

Bảo quản: Nơi khô, nhiệt độ dưới 30°C.

Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Cơ sở sản xuất: CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM HÀ TÂY
Tổ dân phố số 4, P. La Khê, Q. Hà Đông, TP. Hà Nội.

SDK (Reg.No) :

Số lô SX (LotNo) :

NSX (Mfg.Date) :

HD (Exp.Date) :

Rx Prescription medicine

Box of 3 blisters x 10 film coated tablets

ATORVASTATIN 10mg

Atorvastatin calcium equivalent to atorvastatin 10mg

GMP - WHO

DHT

Composition: Each film coated tablet contains:

Atorvastatin calcium equivalent to atorvastatin 10mg

Excipients q.s.f. 1 tablet

Indications - Administration - Contraindications and other

Information: See the package insert inside.

Specifications: Manufacturer's

Storage: Store in a dry place, below 30°C.

Keep out of reach of children. Carefully read the accompanying instructions before use.

Manufactured by:

HA TAY PHARMACEUTICAL J.S.C

Population groups No.4, La Khe Ward, Ha Dong District, Ha Noi City.

Rx Thuốc kê đơn

Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim

ATORVASTATIN 10mg

Atorvastatin calci tương ứng với atorvastatin 10mg

GMP - WHO

DHT

ATORVASTATIN 10mg

Atorvastatin calci tương ứng với atorvastatin 10mg

Cơ sở sản xuất:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM HÀ TÂY

ATORVASTATIN 10mg

Atorvastatin calcium equivalent to atorvastatin 10mg

Manufactured by:

HA TAY PHARMACEUTICAL J.S.C

ATORVASTATIN 10mg

Atorvastatin calci tương ứng với atorvastatin 10mg

Cơ sở sản xuất:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM HÀ TÂY

ATORVASTATIN 10mg

Atorvastatin calcium equivalent to atorvastatin 10mg

Manufactured by:

HA TAY PHARMACEUTICAL J.S.C

ATORVASTATIN 10mg

Atorvastatin calci tương ứng với atorvastatin 10mg

Cơ sở sản xuất:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM HÀ TÂY

ATORVASTATIN 10mg

Atorvastatin calcium equivalent to atorvastatin 10mg

Manufactured by:

HA TAY PHARMACEUTICAL J.S.C

Số lô SX:

HD:

ATORVASTATIN 10mg

Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx

1. Tên thuốc: ATORVASTATIN 10mg

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

“Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc”

“Đề xa tầm tay trẻ em”

“Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng”

3. Thành phần công thức thuốc: Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần dược chất: Atorvastatin calci tương ứng với atorvastatin 10mg

Thành phần tá dược: Microcrystalline cellulose, natri starch glycolat, pregelatinized starch (starch 1500), crospovidon (plasdon XL 10), magnesi stearat, opadry white.

4. Dạng bào chế: Viên nén bao phim.

Mô tả: Viên nén bao phim hình trụ, màu trắng hoặc trắng ngà, thành và cạnh viên lành lặn.

5. Chỉ định:

- Tăng cholesterol máu: Atorvastatin kết hợp với chế độ ăn để giảm cholesterol toàn phần, LDL-cholesterol, apolipoprotein B và triglycerid ở những bệnh nhân trên 10 tuổi mắc bệnh tăng cholesterol máu nguyên phát bao gồm tăng cholesterol máu di truyền dị hợp tử hoặc tăng lipid máu hỗn hợp (tuýp IIa và IIb theo phân loại Fredrickson). Thuốc được chỉ định khi các biện pháp ăn kiêng và tập luyện không hiệu quả.

Atorvastatin cũng được chỉ định kết hợp hoặc thay thế với các phương pháp giảm lipid máu khác để giảm cholesterol toàn phần và LDL-cholesterol ở người trưởng thành mắc chứng tăng cholesterol máu di truyền đồng hợp tử

- Phòng ngừa các bệnh tim mạch ở người trưởng thành có nguy cơ cao.

6. Cách dùng, liều dùng:

* **Cách dùng:**

Dùng đường uống, 1 lần/ngày vào bất kỳ thời điểm nào trong ngày, có thể uống cùng với thức ăn hoặc không.

Cần tuân theo chế độ ăn giảm cholesterol trước và trong khi điều trị bằng atorvastatin.

* **Liều dùng:** Nên điều chỉnh liều dựa trên nồng độ LDL-cholesterol máu, mục tiêu điều trị và đáp ứng của bệnh nhân.

Liều khởi đầu thường dùng là 10mg (1 viên)/ngày. Nên điều chỉnh liều sau 4 tuần điều trị hoặc lâu hơn. Liều tối đa là 80mg (8 viên)/ngày.

- **Liều khuyến cáo:**

+ Bệnh tăng cholesterol máu nguyên phát và tăng lipid máu hỗn hợp: 10mg (1 viên)/ngày, đáp ứng điều trị rõ rệt đạt trong 2 tuần và đáp ứng điều trị tối đa thường đạt được trong 4 tuần. Đáp ứng điều trị duy trì trong suốt quá trình điều trị mạn tính.

+ Bệnh tăng cholesterol máu di truyền dị hợp tử: Liều khởi đầu là 10mg (1 viên)/ngày. Liều nên được điều chỉnh theo từng bệnh nhân và sau mỗi 4 tuần đến 40mg (4 viên)/ngày. Sau đó, hoặc tăng liều đến tối đa là 80 mg (8 viên)/ngày hoặc kết hợp với một thuốc thuộc nhóm resin.

+ Bệnh tăng cholesterol máu di truyền đồng hợp tử: Từ 10-80mg (1-8 viên)/ngày, kết hợp hoặc thay thế các phương pháp giảm cholesterol máu khác.

+ Phòng bệnh tim mạch: 10mg (1 viên)/ngày. Có thể sử dụng liều cao hơn để đạt được nồng độ LDL-cholesterol theo hướng dẫn điều trị hiện hành.

- **Bệnh nhân suy thận:** Không cần điều chỉnh liều.

- **Bệnh nhân suy gan:** Thận trọng khi sử dụng thuốc ở bệnh nhân suy gan. Chống chỉ định với bệnh nhân đang có bệnh gan tiến triển.

- **Người cao tuổi:** Hiệu quả và an toàn ở bệnh nhân trên 70 tuổi sử dụng liều khuyến cáo tương tự nhóm đối tượng chung.



- *Trẻ em*: Chỉ nên điều trị atorvastatin cho trẻ em bởi bác sỹ đã có kinh nghiệm điều trị tăng cholesterol máu ở trẻ em và nên định kỳ kiểm tra bệnh nhân để đánh giá tiến triển bệnh. Bệnh nhân tăng cholesterol máu di truyền dị hợp tử trên 10 tuổi, liều khởi đầu khuyến cáo là 10mg (1 viên)/ngày. Có thể tăng liều lên 80mg/ngày tùy theo đáp ứng và khả năng dung nạp. Điều chỉnh liều theo mục tiêu điều trị cho từng cá nhân. Nên điều chỉnh liều sau 4 tuần hoặc hơn. Không sử dụng atorvastatin cho trẻ dưới 10 tuổi.

7. Chống chỉ định:

- Người mẫn cảm với atorvastatin hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Bệnh nhân đang mắc bệnh gan tiến triển hoặc duy trì nồng độ transaminase huyết thanh gấp 3 lần giới hạn bình thường trên không giải thích được.
- Phụ nữ có thai, phụ nữ đang cho con bú, phụ nữ có khả năng mang thai mà không sử dụng các biện pháp tránh thai.

8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Ảnh hưởng trên gan:

Khuyến cáo xét nghiệm enzym gan trước khi bắt đầu sử dụng atorvastatin và khi có chỉ định lâm sàng sau đó. Nếu bệnh nhân phát triển bất cứ dấu hiệu hoặc triệu chứng gợi ý tổn thương gan cần tiến hành kiểm tra chức năng gan. Nếu nồng độ transaminase tăng, theo dõi bệnh nhân cho đến khi giải quyết được các bất thường. Nên giảm liều atorvastatin hoặc ngừng thuốc nếu bệnh nhân duy trì nồng độ transaminase gấp 3 lần giới hạn bình thường trên. Thận trọng khi sử dụng atorvastatin ở bệnh nhân uống nhiều rượu bia và/hoặc có tiền sử bệnh gan.

Phòng ngừa đột quỵ bằng giảm cholesterol máu (SPARCL):

Một phân tích hậu kiểm tiến hành trên nhóm bệnh nhân đột quỵ không có bệnh mạch vành, nhóm bệnh nhân sử dụng liều atorvastatin ban đầu là 80 mg có tỷ lệ mắc đột quỵ do xuất huyết cao hơn nhóm sử dụng placebo. Nguy cơ tăng lên này được chú ý đặc biệt với bệnh nhân đã từng có đột quỵ do xuất huyết hoặc nhồi máu ổ khuyết. Với những bệnh nhân này khi sử dụng atorvastatin 80mg, cân bằng giữa lợi ích và nguy cơ là không chắc chắn, cần thận trọng đánh giá nguy cơ tiềm ẩn của đột quỵ do xuất huyết trước khi bắt đầu điều trị.

Ảnh hưởng đến cơ xương:

Giống như các thuốc ức chế HMG-CoA reductase khác, atorvastatin có thể ảnh hưởng lên cơ xương với tần suất thấp, gây ra đau cơ, viêm cơ và các bệnh về cơ mà có thể tiến triển thành tiêu cơ vân. Tiêu cơ vân đặc trưng bởi tăng creatin kinase (tăng 10 lần giới hạn bình thường trên), tăng myoglobin niệu và myoglobin máu dẫn tới suy thận và có thể dẫn tới tử vong.

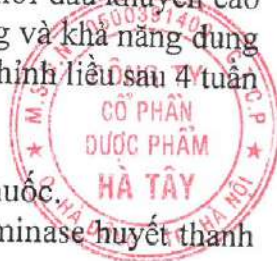
Ngoài ra, đã có báo cáo hiếm gặp về hoại tử cơ qua trung gian miễn dịch (IMNM) trong và sau khi điều trị với một số statin với các đặc trưng lâm sàng như yếu cơ dai dẳng, tăng nồng độ creatin kinase ngay cả khi đã ngừng điều trị với statin.

Xét nghiệm creatin kinase (CK):

- Trước khi điều trị, xét nghiệm CK trong những trường hợp: Suy giảm chức năng thận, nhược giáp, tiền sử bản thân hoặc tiền sử gia đình mắc bệnh cơ di truyền, tiền sử bị bệnh cơ do sử dụng statin hoặc fibrat trước đó, tiền sử bệnh gan và/hoặc uống nhiều rượu, bệnh nhân cao tuổi (> 70 tuổi) có những yếu tố nguy cơ bị tiêu cơ vân, khả năng xảy ra tương tác thuốc và một số đối tượng bệnh nhân đặc biệt. Trong những trường hợp này nên cân nhắc lợi ích/nguy cơ và theo dõi bệnh nhân trên lâm sàng khi điều trị bằng statin. Nếu kết quả xét nghiệm CK > 5 lần giới hạn trên của mức bình thường, không nên bắt đầu điều trị bằng statin.

- Trong quá trình điều trị bằng statin, bệnh nhân cần thông báo khi có các biểu hiện về cơ như đau cơ, cứng cơ, yếu cơ ... Khi có các biểu hiện này, bệnh nhân cần làm xét nghiệm CK để có các biện pháp can thiệp phù hợp.

+ Nếu nồng độ creatin kinase lớn hơn 5 lần giới hạn bình thường trên, nên ngừng điều trị.



- + Nếu các triệu chứng trên cơ nặng và gây ra cảm giác khó chịu hằng ngày, ngay cả khi nồng độ creatin kinase nhỏ hơn 5 lần giới hạn bình thường trên, nên xem xét ngừng điều trị.
- + Nếu các triệu chứng đã thuyên giảm và nồng độ creatin trở về bình thường, tiếp tục điều trị với atorvastatin hoặc sử dụng một statin thay thế ở liều thấp nhất và kiểm soát chặt chẽ trong khi sử dụng thuốc.
- + Nếu nồng độ creatin kinase lớn hơn 10 lần giới hạn bình thường trên, hoặc nghi ngờ/đã có chẩn đoán tiêu cơ vân, ngừng thuốc ngay.

Sử dụng cùng các thuốc khác:

Nguy cơ tiêu cơ vân tăng lên khi dùng atorvastatin cùng với các thuốc mà có thể làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương như thuốc ức chế CYP3A4 hoặc ức chế các protein vận chuyển (ví dụ như ciclosporin, telithromycin, clarithromycin, delavirdin, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol và thuốc ức chế HIV protease bao gồm ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir...). Khi sử dụng atorvastatin cùng với các thuốc trên, xem xét sử dụng liều khởi đầu của atorvastatin thấp hơn và bệnh nhân cần được theo dõi lâm sàng thích hợp.

Nguy cơ tiêu cơ vân tăng lên khi dùng atorvastatin với gemfibrozil và các thuốc hạ cholesterol máu nhóm fibrat khác, boceprevir, erythromycin, niacin, ezetimibe, telaprevir, tipranavir, ritonavir. Nếu có thể, nên thay các thuốc này bằng các thuốc khác không có tương tác với atorvastatin. Nếu không thể thay thế, cân nhắc lợi ích và nguy cơ của thuốc. Khi bệnh nhân sử dụng những thuốc này, nên giảm liều tối đa của atorvastatin.

Không dùng atorvastatin đồng thời hoặc trong vòng 7 ngày sau khi ngừng điều trị acid fusidic đường toàn thân. Ở bệnh nhân cần sử dụng acid fusidic đường toàn thân, tạm ngừng điều trị với statin trong khi sử dụng acid fusidic. Đã có báo cáo tiêu cơ vân (bao gồm một vài trường hợp tử vong) ở bệnh nhân sử dụng đồng thời acid fusidic và statin. Cần khuyến cáo bệnh nhân thông báo ngay cho bác sĩ nếu xuất hiện bất kỳ triệu chứng yếu cơ, đau hoặc nhạy cảm với đau. Điều trị với statin có thể tiếp tục sau 7 ngày ngừng điều trị acid fusidic. Trong trường hợp ngoại lệ cần kéo dài thời gian dùng acid fusidic đường toàn thân, xem xét sự cần thiết dùng đồng thời acid fusidic và atorvastatin cho từng trường hợp và theo dõi lâm sàng chặt chẽ.

Trẻ em:

Trong 1 nghiên cứu kéo dài 3 năm đánh giá sự phát triển tổng thể của trẻ, không có ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng của thuốc lên sự phát triển của trẻ.

Bệnh phổi kẽ:

Một số trường hợp mắc bệnh phổi kẽ khi sử dụng atorvastatin đã được báo cáo, đặc biệt khi điều trị thời gian dài. Các biểu hiện bao gồm khó thở, ho dai dẳng, mệt mỏi, sút cân và sốt. Nếu nghi ngờ bệnh nhân mắc bệnh phổi kẽ, nên ngừng điều trị với statin.

Bệnh đái tháo đường:

Statin là nhóm thuốc làm tăng glucose máu. Ở một số bệnh nhân có nguy cơ đái tháo đường cao có đường huyết đã được kiểm soát, atorvastatin có thể làm tăng đường huyết. Tuy nhiên, nguy cơ này nhỏ so với lợi ích về giảm nguy cơ trên mạch máu và vì vậy đây không nên là lý do để dùng sử dụng statin. Những bệnh nhân có nguy cơ cao nên được kiểm soát lâm sàng và cận lâm sàng theo hướng dẫn điều trị hiện hành.

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

* **Thời kỳ mang thai:** Atorvastatin chống chỉ định cho phụ nữ mang thai. Chưa có dữ liệu an toàn trên phụ nữ mang thai. Hiếm gặp các báo cáo dị tật bẩm sinh do tử cung phơi nhiễm với statin. Sử dụng atorvastatin trên người mẹ có thể làm giảm nồng độ mevalonat trên thai, đây là dấu hiệu của sinh tổng hợp cholesterol.

Vừa xơ động mạch là bệnh mạn tính và nói chung, việc ngừng sử dụng thuốc giảm lipid máu trong quá trình mang thai ít ảnh hưởng đến nguy cơ lâu dài của tăng cholesterol máu nguyên phát.



Vì vậy, atorvastatin không nên sử dụng ở phụ nữ mang thai, đang muốn mang thai và nghi ngờ mang thai. Nên tạm ngừng sử dụng thuốc trong suốt thời kỳ mang thai hoặc cho đến khi khẳng định không phải mang thai.

*** Thời kỳ cho con bú:** Atorvastatin và chất chuyển hóa của nó chưa rõ có thải trừ qua sữa mẹ không. Ở chuột, nồng độ atorvastatin và chất chuyển hóa còn hoạt tính của nó trong máu tương đương trong sữa. Do những tác dụng không mong muốn nghiêm trọng có thể xảy ra, atorvastatin chống chỉ định trong suốt thời kỳ cho con bú.

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

Atorvastatin ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

11. Tương tác, tương kỵ của thuốc:

*** Tương tác của thuốc:**

Ảnh hưởng của thuốc dùng cùng lên atorvastatin:

Dùng atorvastatin cùng với các thuốc ức chế CYP3A4 hoặc ức chế protein vận chuyển có thể dẫn đến tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương và tăng nguy cơ tiêu cơ vân. Nguy cơ này cũng tăng lên khi dùng atorvastatin cùng với các thuốc cũng có nguy cơ gây ra tiêu cơ vân như các dẫn xuất của acid fibrin, ezetimibe.

Các thuốc ức chế CYP3A4:

- Các thuốc ức chế CYP3A4 cho thấy làm tăng nồng độ atorvastatin. Nên tránh dùng atorvastatin cùng với các thuốc ức chế CYP3A4 nếu có thể (ví dụ như ciclosporin, telithromycin, clarithromycin, delavirdin, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol và các thuốc ức chế HIV protease bao gồm ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir...). Trong trường hợp bắt buộc phải dùng cùng, nên xem xét giảm liều khởi đầu và liều tối đa của atorvastatin cũng như theo dõi bệnh nhân thích hợp.

- Các thuốc ức chế CYP3A4 trung bình (như erythromycin, diltiazem, verapamil và fluconazol) cũng có thể làm tăng nồng độ atorvastatin huyết tương. Nguy cơ bệnh về cơ tăng lên khi sử dụng erythromycin cùng với statin. Nghiên cứu về tương tác giữa amiodaron hoặc verapamil và atorvastatin chưa được tiến hành. Cả hai thuốc này đều ức chế CYP3A4 nên việc sử dụng cùng atorvastatin có thể làm tăng phơi nhiễm với atorvastatin. Vì vậy, nên xem xét giảm liều tối đa của atorvastatin và theo dõi thích hợp đối với bệnh nhân khi sử dụng atorvastatin cùng với các thuốc ức chế CYP3A4 trung bình. Khuyến cáo theo dõi thích hợp đối với bệnh nhân sau liều đầu tiên và sau khi điều chỉnh liều thuốc ức chế CYP3A4.

Các thuốc cảm ứng CYP3A4:

Sử dụng atorvastatin cùng với các thuốc cảm ứng CYP3A4 (như efavirenz, rifampin) có thể dẫn tới giảm nồng độ atorvastatin trong huyết tương. Do rifampin vừa cảm ứng CYP3A4, vừa ức chế protein vận chuyển vào tế bào gan, nếu dùng atorvastatin sau khi dùng rifampin có thể dẫn tới giảm nồng độ atorvastatin trong máu. Tuy nhiên, ảnh hưởng của rifampin lên nồng độ atorvastatin trong tế bào gan là chưa rõ và nếu việc sử dụng đồng thời là bắt buộc nên theo dõi chặt chẽ hiệu quả của thuốc trên bệnh nhân.

Các thuốc ức chế protein vận chuyển:

Các thuốc ức chế protein vận chuyển (như ciclosporin) có thể làm tăng phơi nhiễm toàn thân với atorvastatin. Tuy nhiên, ảnh hưởng của các thuốc này lên nồng độ atorvastatin trong gan là không rõ. Nếu bắt buộc dùng cùng nên giảm liều và theo dõi chặt chẽ hiệu quả của thuốc trên bệnh nhân.

Gemfibrozil hay các fibrat:

Sử dụng đơn độc các fibrat đôi khi có thể gây ra các biến cố trên cơ, bao gồm tiêu cơ vân. Nguy cơ của các biến cố này có thể tăng khi dùng cùng với atorvastatin. Nếu bắt buộc phải dùng cùng, nên sử dụng atorvastatin với liều thấp hơn và có theo dõi thích hợp đối với bệnh nhân.

Ezetimibe:



Sử dụng ezetimibe đơn độc cũng có thể gây ra các biến cố trên cơ, bao gồm cả tiêu cơ vân. Nguy cơ của những biến cố này có thể tăng khi dùng cùng với atorvastatin, khuyến cáo theo dõi thích hợp đối với những bệnh nhân này.

Colestipol:

Nồng độ atorvastatin trong máu và các chất chuyển hóa còn hoạt tính nó thấp hơn khi dùng colestipol cùng với atorvastatin, tuy nhiên tác dụng lên lipid máu tốt hơn so với khi dùng đơn độc từng thuốc.

Acid fusidic:

Nguy cơ gặp phải các biến cố về cơ bao gồm cả tiêu cơ vân tăng lên khi dùng statin cùng với acid fusidic đường toàn thân. Cơ chế tương tác chưa rõ. Đã có báo cáo về tiêu cơ vân (bao gồm một vài trường hợp tử vong) ở bệnh nhân dùng statin cùng với acid fusidic đường toàn thân. Nếu cần điều trị với acid fusidic đường toàn thân, nên ngừng điều trị với atorvastatin khi điều trị với acid fusidic đường toàn thân.

Colchicin:

Mặc dù chưa tiến hành nghiên cứu tương tác giữa atorvastatin và colchicin, các ca mắc bệnh về cơ đã được báo cáo khi dùng atorvastatin cùng với colchicin.

Ảnh hưởng của atorvastatin lên các thuốc dùng cùng:

Digoxin:

Dùng 10mg atorvastatin khi đang dùng digoxin sẽ làm tăng nhẹ nồng độ ổn định của digoxin trong máu. Bệnh nhân đang dùng digoxin nên được theo dõi thích hợp.

Thuốc tránh thai đường uống:

Atorvastatin làm tăng nồng độ norethindron và ethinyl oestradiol trong máu khi dùng cùng với thuốc tránh thai đường uống.

Warfarin:

Nghiên cứu lâm sàng ở bệnh nhân đang điều trị mạn tính với warfarin, dùng đồng thời atorvastatin 80mg/ngày với warfarin làm giảm khoảng 1,7s thời gian prothrombin trong 4 ngày đầu và trở về bình thường trong 15 ngày điều trị với atorvastatin. Mặc dù có rất hiếm tương tác có ý nghĩa lâm sàng giữa atorvastatin và thuốc chống đông đường uống được báo cáo, nên xác định thời gian prothrombin trước khi bắt đầu điều trị và định kỳ trong khi điều trị với atorvastatin ở bệnh nhân đang dùng thuốc chống đông coumarin, để đảm bảo không có thay đổi đáng kể của thời gian prothrombin (ngay cả khi thời gian prothrombin đã ổn định). Nếu thay đổi liều hoặc ngừng sử dụng atorvastatin, nên xét nghiệm lại thời gian prothrombin. Điều trị với atorvastatin không gây ra chảy máu hoặc thay đổi thời gian prothrombin ở bệnh nhân không sử dụng thuốc chống đông máu.

Trẻ em:

Chưa có nghiên cứu tương tác thuốc trên trẻ em. Những tương tác trên xảy ra ở người lớn và những cảnh báo ở mục thận trọng nên được xem xét ở trẻ em.

*** Tương kỵ của thuốc:** Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

12. Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Tần suất của tác dụng không mong muốn của thuốc được sắp xếp theo thứ tự sau: thường gặp ($\geq 1/100$, $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); rất hiếm gặp ($< 1/10.000$), chưa rõ (chưa thể xác định trên dữ liệu đã có).

Nhiễm trùng và nhiễm độc:

Thường gặp: Viêm mũi-họng.

Rối loạn tuần hoàn máu và bạch huyết:

Hiếm gặp: Giảm tiểu cầu.

Rối loạn hệ miễn dịch:

Thường gặp: Phản ứng dị ứng.

Rất hiếm gặp: Sốc phản vệ.



Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng:

Thường gặp: Tăng đường huyết.

Ít gặp: Hạ đường huyết, tăng cân, chán ăn.

Rối loạn tâm thần:

Ít gặp: Con ác mộng, mất ngủ.

Rối loạn thần kinh trung ương:

Thường gặp: Đau đầu.

Ít gặp: Chóng mặt, dị cảm, trầm cảm, loạn vị giác, suy giảm nhận thức (mất trí nhớ, lú lẫn).

Hiếm gặp: Bệnh thần kinh ngoại biên.

Rối loạn thị giác:

Ít gặp: Nhìn mờ.

Hiếm gặp: Giảm đoạn khả năng nhìn.

Rối loạn thính giác:

Ít gặp: ù tai.

Rất hiếm gặp: Điếc.

Rối loạn trên đường hô hấp, lồng ngực, trung thất:

Thường gặp: Đau họng-thanh quản, chảy máu cam.

Rối loạn đường tiêu hóa:

Thường gặp: Táo bón, đầy hơi, khó tiêu, buồn nôn, tiêu chảy.

Ít gặp: Nôn, đau bụng trên hoặc dưới, ợ hơi, viêm tụy.

Rối loạn gan mật:

Ít gặp: Viêm gan.

Hiếm gặp: Ứ mật.

Rất hiếm gặp: Suy gan.

Rối loạn trên da và các mô dưới da:

Ít gặp: Mày đay, phát ban da, ngứa, rụng tóc.

Hiếm gặp: Phù mạch, viêm da bong nước 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:

Thường gặp: Đau cơ, đau khớp, đau khớp xa, co thắt cơ, sưng khớp, đau lưng.

Ít gặp: Đau cổ, mỏi cơ.

Hiếm gặp: Bệnh về cơ, viêm cơ, tiêu cơ vân, viêm dây chằng, đôi khi có biến chứng đứt.

Chưa rõ: Hoại tử cơ do miễn dịch trung gian.

Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú:

Rất hiếm gặp: Vú to ở nam.

Rối loạn thông thường:

Ít gặp: Khó chịu, suy nhược, đau ngực, phù ngoại biên, mệt mỏi, sốt.

Xét nghiệm cận lâm sàng:

Thường gặp: Xét nghiệm chức năng gan bất thường, tăng creatine kinase máu.

Ít gặp: Bạch cầu dương tính trong nước tiểu.

Như các thuốc statin khác, đã có báo cáo làm tăng nồng độ men gan trong máu khi dùng atorvastatin. Những thay đổi này thường nhẹ, nhất thời và không cần ngừng điều trị. Nồng độ men gan tăng có ý nghĩa trên lâm sàng (gấp 3 lần giới hạn bình thường) xảy ra ở 0,8% bệnh nhân sử dụng atorvastatin. Nồng độ men gan tăng liên quan đến liều và có thể trở về bình thường ở tất cả bệnh nhân.

Nồng độ creatine kinase (CK) tăng gấp 3 lần giới hạn bình thường xảy ra ở 2,5% bệnh nhân sử dụng atorvastatin, tương tự như các thuốc ức chế HMG-CoA reductase khác trong các thử nghiệm lâm sàng. Nồng độ tăng gấp 10 lần giới hạn bình thường xảy ra ở 0,4% bệnh nhân sử dụng atorvastatin.



Trẻ em:

Ở trẻ 10-17 tuổi, các tác dụng không mong muốn khi điều trị bằng atorvastatin nhìn chung giống với khi điều trị bằng giả dược, các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất được quan sát thấy ở cả hai nhóm là nhiễm khuẩn. Một nghiên cứu kéo dài 3 năm cho thấy không có ảnh hưởng đáng kể về mặt lâm sàng đối với sự phát triển của trẻ. An toàn và khả năng dung nạp atorvastatin ở trẻ tương tự như ở người lớn.

Dựa trên dữ liệu đã có, tần suất, loại và mức độ nặng của các tác dụng không mong muốn ở trẻ em cũng tương tự như người lớn.

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

- Rối loạn chức năng sinh dục.
- Trầm cảm.
- Bệnh phổi kẽ, đặc biệt khi điều trị kéo dài.
- Bệnh đái tháo đường: Tần suất phụ thuộc vào sự có mặt của các yếu tố nguy cơ (đường huyết lúc đói $\geq 5,6$ mmol/L, BMI $> 30\text{kg/m}^2$, tăng triglycerid, tiền sử tăng huyết áp).

13. Quá liều và cách xử trí:

- **Quá liều:** Các triệu chứng bao gồm buồn nôn, nôn, rối loạn thượng vị, tiêu chảy.

- **Cách xử trí:** Không có thuốc điều trị đặc hiệu cho bệnh nhân dùng quá liều atorvastatin. Trong trường hợp quá liều, bệnh nhân cần được điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ nếu cần. Nên tiến hành xét nghiệm chức năng gan và kiểm soát nồng độ creatin kinase trong huyết tương. Do phần lớn thuốc gắn với protein huyết tương nên thẩm tách máu hầu như không làm tăng thải trừ atorvastatin ra khỏi cơ thể.

14. Đặc tính dược lực học:

- Atorvastatin là chất ức chế cạnh tranh chọn lọc trên enzym HMG-CoA- reductase (enzym xúc tác cho phản ứng tổng hợp mevanolat từ 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzym A, mevanolat là một tiền chất của các sterol, bao gồm cả cholesterol). Cholesterol và triglycerid lưu thông trong máu dưới dạng các phân tử lipoprotein. Những phân tử này chia ra thành lipoprotein tỷ trọng cao (HDL), lipoprotein tỷ trọng trung bình (IDL), lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL) và lipoprotein tỷ trọng rất thấp (VLDL). Triglycerid được sản xuất ở gan và ra khỏi gan dưới dạng VLDL để tới mô mỡ. Sau khi trao phần lớn triglycerid cho mô mỡ thì tỷ trọng tăng lên, trở thành IDL, sau đó là LDL, gồm đa số là cholesterol, phospholipid. Sau khi trao cholesterol cho các tế bào, LDL trở thành HDL. VLDL và LDL vận chuyển cholesterol vào tế bào, HDL vận chuyển cholesterol từ trong tế bào ra ngoài tế bào.

- Atorvastatin làm giảm nồng độ cholesterol và lipoprotein trong huyết thanh bằng cách ức chế HMG-CoA reductase, từ đó ức chế sinh tổng hợp cholesterol ở gan và tăng số lượng receptor LDL trên bề mặt tế bào gan, tăng khả năng thu nhận và dị hóa LDL.

- Atorvastatin làm giảm sản sinh LDL và giảm số lượng phân tử LDL. Atorvastatin làm tăng mạnh và ổn định hoạt động của receptor LDL, đi đôi với thay đổi có lợi trong chất lượng của phân tử LDL trong tuần hoàn. Atorvastatin hiệu quả trong giảm LDL-cholesterol ở bệnh nhân tăng cholesterol máu di truyền đồng hợp tử, đây là nhóm đối tượng thường không đáp ứng với thuốc giảm lipid máu.

Trong một nghiên cứu đáp ứng liều, atorvastatin làm giảm nồng độ cholesterol toàn phần (30% - 46%), LDL-cholesterol (41% - 61%), apolipoprotein B (34% - 50%), và triglycerid (14% - 33%) trong khi làm tăng nồng độ HDL-cholesterol và apolipoprotein A1. Tác dụng trên cũng xuất hiện trên những bệnh nhân tăng cholesterol máu di truyền dị hợp tử, tăng cholesterol máu không di truyền, tăng lipid máu hỗn hợp, bao gồm cả bệnh nhân tiểu đường không phụ thuộc insulin.

Tác dụng làm giảm cholesterol toàn phần, LDL-cholesterol, và apolipoprotein B đã được chứng minh là làm giảm nguy cơ của các biến cố trên tim mạch và làm giảm tỷ lệ tử vong do các bệnh tim mạch.



15. Đặc tính dược động học:

- **Hấp thu:** Atorvastatin hấp thu nhanh sau khi uống, nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được sau 1 đến 2 giờ. Mức độ hấp thu atorvastatin tăng tương ứng với liều dùng. Sinh khả dụng tuyệt đối của atorvastatin khoảng 12% và sinh khả dụng của các chất có hoạt tính ức chế enzym HMG-CoA-reductase là khoảng 30%. Sinh khả dụng thấp là do bị thải trừ ngay trên đường tiêu hóa trước khi vào được vòng tuần hoàn chung và / hoặc chuyển hóa bước một qua gan.
- **Phân bố:** Thể tích phân bố của atorvastatin khoảng 381 lít. Hơn 98% atorvastatin gắn với protein huyết tương. Dựa vào những quan sát trên chuột, atorvastatin có thể bài tiết vào sữa.
- **Chuyển hóa:** Atorvastatin chuyển hóa chủ yếu thành dẫn xuất hydroxyl hóa tại vị trí ortho và para, và các sản phẩm oxy hoá tại vị trí beta nhờ hệ enzyme CYP3A4 ở gan.
- **Thải trừ:** Atorvastatin và chất chuyển hóa của nó được thải trừ chủ yếu vào mật sau quá trình chuyển hóa qua gan và/hoặc ngoài gan. Tuy nhiên, thuốc không có chu trình gan ruột. Thời gian bán thải của atorvastatin ở người khoảng 14 giờ, nhưng thời gian bán thải của hoạt tính ức chế enzym HMG-CoA-reductase khoảng 20 đến 30 giờ do các chất chuyển hoá chính của atorvastatin. Dưới 2% atorvastatin uống vào được tìm thấy trong nước tiểu
- **Dược động học ở một số bệnh nhân đặc biệt**
 - + **Bệnh nhân cao tuổi:** Nồng độ atorvastatin và các chất chuyển hóa còn hoạt tính của nó trong huyết tương ở người cao tuổi khỏe mạnh cao hơn ở người trẻ trong khi tác dụng lên lipid máu là tương đương.
 - + **Trẻ em:** Độ thanh thải tương tự như ở người lớn thu nhỏ theo trọng lượng cơ thể.
 - + **Giới tính:** Nồng độ atorvastatin và các chất chuyển hóa có hoạt tính trong huyết tương ở phụ nữ khác với nam giới. C_{max} ở nữ cao hơn nam khoảng 20% và AUC ở nữ lại thấp hơn nam khoảng 10%. Sự khác biệt này không có ý nghĩa trên lâm sàng.
 - + **Bệnh nhân suy thận:** Suy thận không ảnh hưởng đến nồng độ trong huyết tương hoặc tác dụng lên lipid máu của atorvastatin và chất chuyển hóa của nó.
 - + **Bệnh nhân suy gan:** Nồng độ atorvastatin và các chất chuyển hóa còn hoạt tính trong huyết tương cao hơn đáng kể (C_{max} tăng khoảng 16 lần và AUC tăng khoảng 11 lần) ở bệnh nhân mắc bệnh gan do nghiện rượu (Child-Pugh B).
 - + **Đa hình SLOC1B1:** Tất cả các thuốc ức chế HMG-CoA reductase bao gồm atorvastatin đi vào tế bào gan nhờ protein vận chuyển OATP1B1. Những bệnh nhân có hiện tượng đa hình SLOC1B1 có nguy cơ tăng phơi nhiễm với atorvastatin, điều này có thể dẫn đến tăng nguy cơ tiêu cơ vân. Hiện tượng đa hình trên gen mã hóa OATP1B1 làm tăng AUC của atorvastatin lên 2,4 lần so với những người không có dạng biến thể này.

16. Quy cách đóng gói:

Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim. Kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

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

Bảo quản: Nơi khô, nhiệt độ dưới 30°C.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất. Không được dùng thuốc đã quá hạn dùng.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.

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

Tên cơ sở sản xuất: CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM HÀ TÂY

Địa chỉ: Tổ dân phố số 4, P. La Khê, Q. Hà Đông, TP. Hà Nội

ĐT: 024.33522203

FAX: 024.33522203

ĐT: 024.33824685

FAX: 024.33829054

Hotline: 024.33 522525



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Ngọc Anh