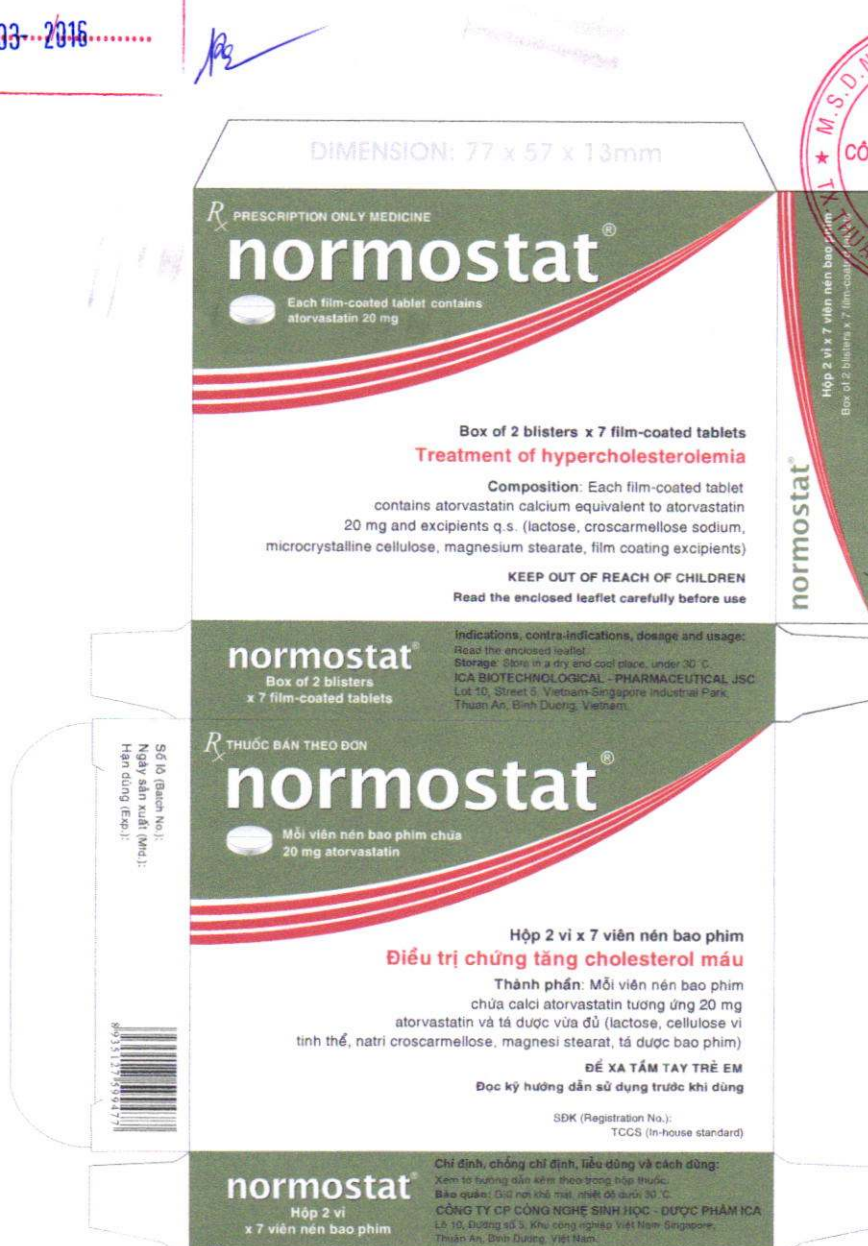


BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 23/03/2016

MẪU HỘP



MẪU VỈ
NORMOSTAT
(20 mg atorvastatin)



Số lô và hạn dùng sẽ được in hay dập nổi trên vỉ thuốc

MẪU TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

normostat®

TCCL: TCOS



Công thức
Mỗi viên nén bao phim chứa calci atorvastatin tương ứng 20 mg atorvastatin và tá dược vừa đủ (lactose, natri croscarmellose, cellulose vi tinh thể, magnesi stearat, opadry màu trắng).

Dạng bào chế
Viên nén bao phim
Qui cách đóng gói
Hộp 2 vỉ x 7 viên nén bao phim

Dược lực học
Atorvastatin cũng như một số chất chuyển hóa có hoạt tính được lý trên người. Gan là nơi chịu tác động đầu tiên và là nơi tổng hợp cholesterol cũng như thành phần cholesterol LDL chủ yếu. Sự giảm cholesterol LDL liên quan với liều lượng thuốc sử dụng hơn là với nồng độ thuốc toàn thân. Cần cân cứ vào đáp ứng điều trị của từng bệnh nhân để đưa ra liều dùng phù hợp.

Dược động học
Atorvastatin được hấp thu nhanh sau khi uống, nồng độ thuốc trong huyết tương tối đa đạt được trong 1 đến 2 giờ. Mức độ hấp thu tỉ lệ với liều dùng. Sinh khả dụng tuyệt đối của atorvastatin khoảng 14% và khả dụng toàn thân của hoạt tính ức chế men khử HMG-CoA khoảng 30%. Khả dụng toàn thân thấp là do "tiền thanh lọc" ở màng nhầy dạ dày-ruột và/hoặc do chuyển hoá lần đầu qua gan. Mặc dù thuốc ăn làm giảm tỉ lệ và mức độ hấp thu tương ứng xấp xỉ 25% và 9%, khi được đánh giá bởi Cmax và bởi AUC, tác động hạ cholesterol LDL của atorvastatin không đổi khi sử dụng atorvastatin đủ no hay đói. Nồng độ atorvastatin huyết tương khi dùng buổi tối thấp hơn (gần 30% đối với Cmax và AUC) so với dùng thuốc vào buổi sáng. Tuy nhiên, hiệu quả hạ cholesterol LDL là như nhau bất kể sử dụng thuốc vào thời điểm nào trong ngày.

Thể tích phân bố trung bình của atorvastatin khoảng 381 lít. Trên 98% atorvastatin gắn kết với protein huyết tương. Tỉ lệ giữa thuốc trong máu và thuốc trong huyết tương xấp xỉ 0,25 cho thấy thuốc ít thấm vào tế bào hồng cầu. Dựa trên những ghi nhận ở chuột cống, atorvastatin có khả năng tiết qua sữa mẹ.

Atorvastatin được chuyển hoá mạnh thành những dẫn chất orthohydroxy, parahydroxy và các sản phẩm oxy hoá tại vị trí beta. Trong thử nghiệm in vitro, sự ức chế men khử HMG-CoA của các chất chuyển hoá orthohydroxy và parahydroxy tương đương với hoạt tính của atorvastatin. Khoảng 70% hoạt tính ức chế men khử HMG-CoA là nhờ vào những chất chuyển hóa có hoạt tính. Trong nghiên cứu in vitro cho thấy tầm quan trọng của sự chuyển hoá atorvastatin bởi cytochrom P450 3A4, phù hợp với sự gia tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương sau khi dùng đồng thời với erythromycin, một chất ức chế đã được biết của isozym này. Ở động vật, chất chuyển hoá ortho-hydroxy tiếp tục được glucuronid hoá.

Atorvastatin và các chất chuyển hoá của nó được thải trừ chủ yếu qua mật sau quá trình chuyển hoá ở gan và/hoặc ngoài gan. Tuy nhiên, thuốc không đi qua chu trình gan ruột. Thời gian bán thải huyết tương trung bình của atorvastatin ở người khỏe mạnh từ 20 đến 30 giờ là hoạt tính của hoạt tính ức chế men khử HMG-CoA từ 20 đến 30 giờ là hoạt tính của những chất chuyển hoá. Dưới 2% lượng atorvastatin được tìm thấy trong nước tiểu sau khi uống.

Chỉ định
- Hỗ trợ cho chế độ ăn trong điều trị tăng cholesterol toàn phần, cholesterol LDL, apolipoprotein B và triglycerid ở các bệnh nhân tăng cholesterol nguyên phát (dị hợp tử có hay không có nguồn gốc gia đình) và rối loạn lipid máu hỗn hợp (Fredrickson typ IIa và IIb).
- Giảm cholesterol toàn phần và cholesterol LDL ở những bệnh nhân tăng cholesterol máu đồng hợp tử có nguồn gốc gia đình như một biện pháp hỗ trợ cho các liệu pháp hạ lipid khác hoặc khi không có các liệu pháp đó.

Chống chỉ định
Quá mẫn với atorvastatin hoặc bất kỳ thành phần nào của chế phẩm;
Bệnh gan tiến triển hay tăng nồng độ enzym transaminase huyết thanh không rõ nguyên nhân kéo dài.
Phụ nữ có thai hoặc cho con bú.
Đang dùng thuốc chứa tipranavir, ritonavir, telaprevir.

Cảnh báo và thận trọng
Trước và trong khi điều trị với atorvastatin, nên kết hợp kiểm soát cholesterol máu bằng các biện pháp như chế độ ăn, giảm cân, tập thể dục, và điều trị các bệnh có thể là nguyên nhân của tăng lipid. Phải tiến hành định lượng lipid định kỳ, và điều chỉnh liều lượng theo đáp ứng của người bệnh với thuốc. Mục tiêu điều trị là giảm cholesterol LDL vì vậy cần sử dụng nồng độ cholesterol LDL để bắt đầu điều trị và đánh giá đáp ứng điều trị. Chỉ khi không xét nghiệm được cholesterol LDL, mới sử dụng cholesterol toàn phần để theo dõi điều trị.
Tác động lên chức năng gan
Trong các thử nghiệm lâm sàng, một số ít người bệnh uống statin thấy tăng rõ rệt transaminase huyết thanh (> 3 lần giới hạn bình thường). Khi ngừng thuốc ở những người bệnh này, nồng độ transaminase thường hạ từ từ trở về mức trước điều trị. Một vài người trong số người bệnh này trước khi điều trị với statin đã có những kết quả xét nghiệm chức năng gan bất thường và/hoặc uống nhiều rượu. Vì vậy cần tiến hành các xét nghiệm chức năng gan trước khi bắt đầu điều trị bằng statin và trong trường hợp chỉ định lâm sàng yêu cầu xét nghiệm sau đó. Cần sử dụng thuốc thận trọng ở người uống nhiều rượu và/ hoặc có tiền sử bệnh gan.

Tác động lên hệ cơ xương
Cần cân nhắc khi dùng thuốc nhóm statin đối với bệnh nhân có những yếu tố nguy cơ dẫn đến tổn thương cơ. Thuốc thuộc nhóm statin có nguy cơ gây ra các phản ứng có hại đối với hệ cơ như teo cơ, viêm cơ, đặc biệt đối với các bệnh nhân có yếu tố nguy cơ như bệnh nhân 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. Do đó, trước khi điều trị, xét nghiệm creatin kinase (CK) nên được tiến hành trong những trường hợp này và nên cân nhắc lợi ích/nguy cơ 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. Cần theo dõi chặt chẽ các phản ứng có hại trong quá trình dùng thuốc, khuyến bệnh nhân thông báo ngay 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. Liệu pháp statin phải tạm ngừng hoặc thôi hẳn ở bất cứ người bệnh nào có biểu hiện bị bệnh cơ cấp và nặng hoặc có yếu tố nguy cơ dễ bị suy thận cấp do tiêu cơ vân, thí dụ như nhiễm khuẩn cấp nặng, hạ huyết áp, phẫu thuật và chấn thương lớn, bất thường về chuyển hóa, nội tiết, điện giải hoặc cơ giật không kiểm soát được.

Thận trọng khi dùng atorvastatin cùng với các chất ức chế protease của HIV và viêm gan siêu vi C (HCV) vì có thể làm tăng nguy cơ gây tổn thương cơ, nghiêm trọng nhất là tiêu cơ vân, thậm chí dẫn đến suy thận và có thể gây tử vong:

- Lopinavir + ritonavir: Sử dụng thận trọng và nên cân nhắc nên dùng liều atorvastatin thấp nhất.
 - Darunavir + ritonavir, Fosamprenavir, Fosamprenavir + ritonavir, Saquinavir + ritonavir: Không dùng quá 20 mg atorvastatin/ ngày.
 - Nelfinavir: Không dùng quá 40 mg atorvastatin/ ngày.
- Thận trọng khi dùng atorvastatin đồng thời với các thuốc: gemfibrozil, các thuốc hạ cholesterol máu nhóm fibrat khác, niacin liều cao (> 1 g/ngày) và colchicin vì nguy cơ tổn thương cơ.

Chỉ dùng statin cho phụ nữ ở độ tuổi sinh đẻ khi họ chắc chắn không mang thai và chỉ trong trường hợp tăng cholesterol rất cao mà không đáp ứng với các thuốc khác.

Thời kỳ mang thai
Vì các statin làm giảm tổng hợp cholesterol và có thể có nhiều chất khác có hoạt tính sinh học dẫn xuất từ cholesterol, nên thuốc có thể gây hại cho thai nhi nếu dùng cho người mang thai. Vì vậy chống chỉ định dùng statin trong thời kỳ mang thai.
Thời kỳ cho con bú

Nhiều statin phân bố vào sữa. Do tiềm năng có tác dụng không mong muốn nghiêm trọng cho trẻ nhỏ đang bú sữa mẹ, nên chống chỉ định dùng statin ở người cho con bú.

Sử dụng khi vận hành máy móc, tàu xe
Các nghiên cứu ảnh hưởng của atorvastatin trên khả năng lái xe và vận hành máy móc chưa được thực hiện. Tuy nhiên thuốc có khả năng gây nhức đầu, chóng mặt, nhìn mờ; do đó nên dùng thuốc thận trọng khi đang lái xe hay vận hành máy móc.

Tác dụng không mong muốn
Thường gặp, ADR > 1/100
Tiêu hóa: tiêu chảy, táo bón, đầy hơi, đau bụng, và buồn nôn, gặp ở khoảng 5% bệnh nhân.

Thần kinh trung ương: Đau đầu (4 - 9%), chóng mặt (3 - 5%), nhìn mờ (1 - 2%), mất ngủ, suy nhược.

Thần kinh - cơ và xương: Đau cơ, đau khớp.
Gan: Các kết quả thử nghiệm chức năng gan tăng hơn 3 lần giới hạn trên của bình thường, ở 2% người bệnh, nhưng phần lớn là không có triệu chứng và hồi phục khi ngừng thuốc.

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100
Thần kinh - cơ và xương: bệnh cơ (kết hợp yếu cơ và tăng hàm lượng creatin phosphokinase huyết tương (CPK)).

Da: ban da.
Hô hấp: viêm mũi; viêm xoang, viêm họng, ho.
Hiếm gặp, ADR < 1/1000
Thần kinh - cơ và xương: Viêm cơ, tiêu cơ vân, dẫn đến suy thận cấp thứ phát do myoglobin niệu.

Một số tác dụng phụ đã được báo cáo gần đây gồm:
Suy giảm nhận thức (như mất trí nhớ, lú lẫn...)

Tăng đường huyết
Tăng HbA1c
Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

Liều lượng và cách dùng
Khuyến cáo bắt đầu điều trị với liều thấp nhất mà thuốc có tác dụng, sau đó nếu cần thiết, có thể điều chỉnh liều theo nhu cầu và đáp ứng của từng người bằng cách tăng liều từng đợt cách nhau không dưới 4 tuần và phải theo dõi các phản ứng có hại của thuốc, đặc biệt là các phản ứng có hại đối với hệ cơ.
Bệnh nhân phải theo một chế độ ăn giảm cholesterol tiêu chuẩn trước khi tiến hành điều trị và phải tiếp tục ăn kiêng trong suốt quá trình điều trị với atorvastatin. Thường xuyên theo dõi các phản ứng có hại của thuốc, nhất là các phản ứng có hại đối với hệ cơ.

Tăng cholesterol máu (dị hợp tử có hay không có nguồn gốc gia đình) và rối loạn chuyển hóa lipid máu hỗn hợp: Liều khởi đầu là 10 mg x 1 lần/ngày. Khoảng liều điều trị là 10 - 80 mg mỗi ngày. Có thể sử dụng liều đơn atorvastatin vào bất kỳ thời gian nào trong ngày bất kể khi no hay đói, tuy nhiên, vì tổng hợp cholesterol ở gan xảy ra chủ yếu vào ban đêm, dùng thuốc vào buổi tối sẽ làm tăng hiệu lực thuốc. Việc điều trị nên định rõ theo mục tiêu điều trị và tùy đáp ứng của từng bệnh nhân. Sau khi bắt đầu điều trị với atorvastatin và/hoặc sau khi tăng liều atorvastatin, nên kiểm tra chỉ số lipid máu trong 2 - 4 tuần và điều chỉnh liều dùng cho thích hợp. Do mục tiêu điều trị là làm giảm cholesterol LDL, nên sử dụng nồng độ cholesterol LDL làm cơ sở để khởi động và đánh giá đáp ứng điều trị. Chỉ khi không có giá trị nồng độ cholesterol LDL, thì mới theo dõi nồng độ cholesterol toàn phần.

Tăng cholesterol máu đồng hợp tử có nguồn gốc gia đình: Ở những bệnh nhân tăng cholesterol máu đồng hợp tử có nguồn gốc gia đình, liều đề nghị là 10 - 80 mg mỗi ngày. Atorvastatin nên được sử dụng như là biện pháp hỗ trợ cho các liệu pháp hạ lipid khác hoặc khi không có các liệu pháp đó.

Phối hợp thuốc: Có thể phối hợp atorvastatin với một resin gắn acid mật (cholestyramin, colestipol) để tăng hiệu quả điều trị. Khi dùng các statin cùng với resin gắn acid mật, thí dụ cholestyramin, phải uống statin vào lúc đi ngủ, 2 giờ sau khi uống resin để tránh tương tác rõ rệt do thuốc gắn vào resin. Tránh kết hợp thuốc ức chế men khử HMG-CoA với các thuốc nhóm fibrat vì khả năng tăng nguy cơ bệnh cơ. Khi dùng phối hợp với amiodaron, không nên dùng quá 20 mg/ngày. Nước ép bưởi làm tăng sinh khả dụng của atorvastatin, tăng nguy cơ bệnh cơ. Lưu ý liều dùng khi dùng atorvastatin cùng với các chất ức chế protease của HIV và HCV (xem thêm mục **Cảnh báo và thận trọng**).

Tương tác thuốc
Tăng nguy cơ tổn thương cơ khi sử dụng statin đồng thời với các thuốc sau:
Các thuốc ức chế cytochrom CYP3A4 như: cyclosporine, erythromycin, gemfibrozil, itraconazol, ketoconazol.

Các thuốc hạ cholesterol máu nhóm fibrat khác
Niacin liều cao (> 1g/ ngày)
Colchicin

Các thuốc điều trị HIV và viêm gan siêu vi C (HCV) (xem thêm mục **Cảnh báo và thận trọng**)
Rifampin: làm giảm nồng độ atorvastatin khi phối hợp với nhau. Nhà sản xuất atorvastatin cho rằng nếu phối hợp 2 thuốc, các thuốc đó phải cho cùng một lúc, vì cho atorvastatin sau khi cho rifampin làm giảm nhiều nồng độ atorvastatin huyết tương.

Thuốc kháng retrovirus: phối hợp atorvastatin với thuốc ức chế protease HIV (amprenavir, atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir) có thể làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương gây độc cho cơ.

Amiodaron: amiodaron được chuyển hóa (chủ yếu CYP3A4) chuyển hóa. Ngoài ra, amiodaron ức chế hoạt tính của CYP3A4 và có tiềm năng tương tác với thuốc cũng được chuyển hóa bởi enzym này. Do đó, khi dùng phối hợp với amiodaron, không nên dùng quá 20 mg/ngày vì làm tăng nguy cơ gây ra chứng tiêu cơ vân.

Diltiazem: Làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương, có nguy cơ tiêu cơ vân, suy thận.

Warfarin: Statin có thể làm tăng tác dụng của warfarin. Phải xác định thời gian prothrombin trước khi bắt đầu dùng statin và theo dõi thường xuyên trong giai đoạn đầu điều trị để đảm bảo không có thay đổi nhiều về thời gian prothrombin.

Nhựa gắn acid mật: có thể làm giảm rõ rệt khả dụng sinh học của statin khi uống cùng. Vì vậy thời gian dùng 2 thuốc này phải cách xa nhau.

Digoxin: Khi sử dụng đồng thời đa liều atorvastatin với digoxin, nồng độ của digoxin huyết tương ở trạng thái ổn định tăng khoảng 20%. Cần theo dõi chặt chẽ những bệnh nhân đang dùng digoxin.

Thuốc tránh thai đường uống: Dùng chung atorvastatin và thuốc tránh thai đường uống làm tăng giá trị AUC (diện tích dưới đường cong hấp thu) của norethindron và ethinyl estradiol tương ứng gần 30% và 20%. Cần lưu ý về sự gia tăng này khi lựa chọn thuốc tránh thai dùng đường uống cho phụ nữ đang dùng atorvastatin.

Quá liều
Không có điều trị đặc hiệu khi dùng atorvastatin quá liều. Trong trường hợp quá liều, điều trị triệu chứng và các biện pháp nâng đỡ cần thiết cho bệnh nhân. Do thuốc gắn kết mạnh với protein huyết tương, thẩm tách máu không hiệu quả trong việc đẩy mạnh thanh thải atorvastatin.

Hạn dùng
36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Bảo quản
Giữ nơi khô mát, nhiệt độ dưới 30 °C.

Thuốc này chỉ dùng theo sự kê đơn của thầy thuốc.
Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ.

CÔNG TY CỔ PHẦN CÔNG NGHỆ SINH HỌC - DƯỢC PHẨM ICA
Lô 10, Đường số 5, Khu công nghiệp Việt Nam-Singapore,
Thuận An, Bình Dương, Việt Nam
Website: www.icaipharma.com

