

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

## Stefamlor 5/10

**1. Tên thuốc**

**Stefamlor 5/10**

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

Đề xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

**3. Thành phần công thức thuốc**

*Thành phần hoạt chất:*

Amlodipine ..... 5 mg

(dưới dạng amlodipine besilate 6,94 mg)

Atorvastatin ..... 10 mg

(dưới dạng atorvastatin calcium trihydrate 10,90 mg)

*Thành phần tá dược:*

Microcrystalline cellulose, calcium carbonate, croscarmellose sodium, pregelatinised starch, hydroxypropyl cellulose, colloidal anhydrous silica, magnesium stearate, opadry II white 85F28751.

**4. Dạng bào chế**

Viên nén hình oval, bao phim màu trắng, hai mặt khum, một mặt khắc "oc", một mặt trơn.

**5. Chỉ định**

**Stefamlor 5/10** được chỉ định để ngăn ngừa các biến cố tim mạch ở bệnh nhân tăng huyết áp có 3 yếu tố nguy cơ mắc bệnh tim mạch liên quan, với mức cholesterol bình thường đến trung bình cao mà chưa có bằng chứng mắc bệnh mạch vành và ở những bệnh nhân mà theo các khuyến cáo hiện hành, việc sử dụng đồng thời amlodipine và một liều thấp atorvastatin được cho là phù hợp.

**Stefamlor 5/10** nên được sử dụng khi việc đáp ứng với chế độ điều trị và các biện pháp không dùng thuốc khác là chưa đủ.

**6. Cách dùng, liều dùng**

**Cách dùng**

**Stefamlor 5/10** được dùng bằng đường uống.

Thuốc có thể uống bất cứ lúc nào trong ngày, cùng hoặc không cùng với thức ăn.

**Stefamlor 5/10** có thể dùng đơn lẻ hoặc kết hợp với các thuốc chống tăng huyết áp khác, nhưng không nên dùng đồng thời với các thuốc chẹn kênh calci hoặc statin khác.

**Liều dùng**

Liều khởi đầu thường dùng là 5 mg/10 mg x 1 lần/ngày.

Nếu cần kiểm soát huyết áp chặt chẽ hơn, có thể dùng liều 10 mg/10 mg mỗi ngày một lần (dùng chế phẩm khác phù hợp với liều này).

**Suy thận**

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

**Suy gan**

**Stefamlor 5/10** chống chỉ định ở những bệnh nhân bị bệnh gan hoạt động.

**Trẻ em**

Tính an toàn và hiệu quả của **Stefamlor 5/10** chưa được thiết lập ở trẻ em và trẻ vị thành niên. Do đó, không khuyến cáo dùng **Stefamlor 5/10** ở những đối tượng này.

**Người cao tuổi**

Không cần điều chỉnh liều ở người cao tuổi.

**Dùng đồng thời với các thuốc khác**

Khi dùng đồng thời với ciclosporin, liều atorvastatin không được vượt quá 10 mg.

Tăng nguy cơ tổn thương cơ khi sử dụng statin đồng thời với các thuốc sau: Gemfibrozil, các thuốc hạ cholesterol máu nhóm fibrate khác, niacin liều cao (> 1 g/ngày), colchicine.

Việc sử dụng đồng thời các thuốc hạ lipid máu nhóm statin với các thuốc điều trị HIV và viêm gan siêu vi C (HCV) 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.

Dùng đồng thời atorvastatin với các chất ức chế protease của HIV và HCV:

Các chất ức chế protease có tương tác	Khuyến cáo kê đơn
• Tipranavir + Ritonavir • Telaprevir	Tránh sử dụng atorvastatin.
• Lopinavir + Ritonavir	Sử dụng thận trọng và nếu cần thiết nên dùng liều atorvastatin thấp nhất.
• Darunavir + Ritonavir • Fosamprenavir • Fosamprenavir + Ritonavir • Saquinavir + Ritonavir	Không quá 20 mg atorvastatin/ngày.
• Nelfinavir	Không quá 40 mg atorvastatin/ngày.

Không khuyến cáo dùng atorvastatin ở những bệnh nhân dùng đồng thời letermovir với ciclosporin.

**7. Chống chỉ định**

**Stefamlor 5/10** chống chỉ định ở những bệnh nhân:

- Quá mẫn với dihydropyridine\*, amlodipine và atorvastatin hoặc bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.
- Với bệnh gan hoạt động hoặc transaminase huyết thanh tăng cao dai dẳng không rõ nguyên nhân, vượt quá 3 lần giới hạn trên của mức bình thường.
- Phụ nữ có thai, cho con bú hoặc có khả năng sinh sản mà không sử dụng các biện pháp tránh thai đáng tin cậy.
- Kết hợp với itraconazole, ketoconazole, telithromycin.
- Hạ huyết áp nặng.
- Sốc (bao gồm sốc tim).
- Tắc nghẽn đường ra của tâm thất trái (như hẹp động mạch chủ nặng).
- Suy tim không ổn định huyết động sau nhồi máu cơ tim cấp.
- Điều trị với thuốc kháng virus viêm gan C glecaprevir/pibrentasvir.
- Sử dụng đồng thời với tipranavir + ritonavir, telaprevir.

\* Amlodipine là thuốc chẹn kênh calci có nguồn gốc từ dihydropyridine.

**8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**

**Suy tim**

Nên điều trị thận trọng ở những bệnh nhân suy tim. Trong nghiên cứu dài hạn có kiểm soát so với giả được thực hiện ở những bệnh nhân suy tim nặng (NYHA nhóm III và IV), tỷ lệ mắc bệnh phù phổi đã được báo cáo là cao hơn ở nhóm được điều trị với amlodipine so với nhóm dùng giả được. Các thuốc chẹn kênh calci bao gồm amlodipine nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân suy tim sung huyết vì có thể làm tăng nguy cơ biến cố tim mạch và tử vong.

**Suy gan**

Xét nghiệm chức năng gan nên thực hiện trước khi bắt đầu điều trị, và thường xuyên sau đó, cũng như trong trường hợp có dấu hiệu và triệu chứng của suy gan. Trong trường hợp nồng độ transaminase trong huyết thanh tăng cao, cần theo dõi cho đến khi đạt mức bình thường.

Khi có sự gia tăng liên tục ALT hoặc AST vượt quá 3 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN), nên ngừng điều trị.

Thời gian bán thải của amlodipine tăng lên và AUC (diện tích dưới đường cong) lớn hơn ở những bệnh nhân suy gan; liều khuyến cáo chưa được thiết lập.

Do có sự hiện diện của atorvastatin, **Stefamlor 5/10** nên dùng thận trọng ở những bệnh nhân uống nhiều rượu, những bệnh nhân suy gan và/hoặc có tiền sử bị bệnh gan.

**Tác động trên cơ**

Như các thuốc ức chế enzym HMG-CoA reductase khác, atorvastatin có thể tác động lên cơ xương và dẫn đến đau cơ, viêm cơ và bệnh cơ. Sự tổn thương cơ này hiếm khi tiến triển thành tiêu cơ vân, đặc trưng bởi nồng độ cao creatine kinase (CK) (> 10 lần ULN), myoglobin huyết và myoglobin niệu có thể dẫn đến suy thận và gây tử vong ở một số trường hợp.

Việc kiểm tra thường xuyên CK hoặc các enzym cơ khác không được khuyến cáo ở những bệnh nhân điều trị với statin không có triệu chứng. Tuy nhiên, khuyến cáo đo nồng độ CK trước khi bắt đầu điều trị với statin ở những bệnh nhân có yếu tố dẫn đến tiêu cơ vân cũng như ở những người có triệu chứng cơ khi điều trị bằng statin.

Các trường hợp rất hiếm gặp về bệnh cơ hoại tử qua trung gian miễn dịch (IMNM) đã được báo cáo trong hoặc sau khi điều trị với một số statin. IMNM được đặc trưng lâm sàng bởi yếu cơ ở gốc chi và tăng creatine kinase huyết thanh, vẫn tồn tại mặc dù đã ngừng điều trị bằng statin, biểu hiện bởi kháng thể kháng HMG-CoA reductase và cải thiện phản ứng với các thuốc ức chế miễn dịch.

**Trước khi bắt đầu điều trị**

**Stefamlor 5/10** nên được chỉ định thận trọng ở những bệnh nhân có yếu tố dẫn đến tiêu cơ vân. Trước khi bắt đầu điều trị với statin, cần kiểm tra nồng độ CK trong các trường hợp như sau:

- Suy thận.
- Suy giáp.
- Cá nhân hoặc gia đình có tiền sử mắc bệnh cơ di truyền.
- Cá nhân có tiền sử nhiễm độc cơ trong quá trình điều trị với statin hoặc fibrate.
- Tiền sử bệnh gan và/hoặc uống quá nhiều rượu.
- Ở người cao tuổi (> 70 tuổi), cần đánh giá các biện pháp này, dựa trên sự hiện diện của các yếu tố dẫn đến tiêu cơ vân khác.
- Trường hợp tăng nồng độ trong huyết tương có thể xảy ra do tương tác và sử dụng ở những đối tượng đặc biệt bao gồm sự đa hình di truyền. Trong những trường hợp này, nên đánh giá lại thường xuyên lợi ích/nguy cơ của điều trị, cũng như theo dõi lâm sàng thường xuyên. Không nên bắt đầu điều trị nếu nồng độ CK ban đầu tăng cao đáng kể (> 5 lần ULN).

**Đo creatine kinase**

Không nên đo CK sau khi tập thể dục gắng sức hoặc với sự cố mắt của một nguyên nhân khác có thể làm tăng CK, vì điều này sẽ gây khó khăn cho việc giải thích kết quả. Trong trường hợp có sự gia tăng đáng kể CK (> 5 lần ULN) trước khi điều trị, cần kiểm tra lại một cách có hệ thống trong vòng 5 đến 7 ngày để xác nhận kết quả.



Trong quá trình điều trị

- Bệnh nhân nên báo cáo kịp thời bất kỳ cơn đau cơ không rõ nguyên nhân, chuột rút, hoặc yếu cơ, đặc biệt nếu đi kèm với khó chịu hoặc sốt.
- Nếu các triệu chứng xuất hiện trong khi bệnh nhân đang điều trị bằng Stefamlor 5/10, nên tiến hành xét nghiệm CK; nếu nồng độ CK cao đáng kể (> 5 lần ULN), nên ngừng điều trị.
- Nếu các triệu chứng cơ trở nên nghiêm trọng và gây ra sự khó chịu hàng ngày, cần cân nhắc cho ngừng điều trị ngay cả khi nồng độ CK không vượt quá 5 lần ULN.
- Nếu các triệu chứng thuyên giảm và nồng độ CK trở về mức bình thường, có thể xem xét điều trị lại với Stefamlor 5/10 ở liều thấp nhất và được giám sát chặt chẽ.
- Ngừng điều trị Stefamlor 5/10 trong trường hợp nồng độ CK tăng cao có ý nghĩa lâm sàng (> 10 lần ULN) hoặc nếu có chẩn đoán hoặc nghi ngờ tiêu cơ vân.

Amlodipine không có tác dụng lên các thông số sinh học.

**Điều trị đồng thời với các thuốc khác**

Như các thuốc statin khác, nguy cơ tiêu cơ vân tăng lên khi dùng Stefamlor 5/10 đồng thời với một số loại thuốc có thể làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương, như các thuốc ức chế mạnh CYP3A4 hoặc các chất vận chuyển protein (như ciclosporin, telithromycin), clarithromycin, delavirdine, stiripentol, ketoconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole, letermovir và các thuốc ức chế protease HIV bao gồm ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, v.v... ). Nguy cơ bệnh cơ cũng có thể tăng lên khi dùng đồng thời với gemfibrozil và các fibrat khác, thuốc kháng virus được sử dụng trong điều trị viêm gan C (HCV) (như boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir), erythromycin, niacin (> 1 g/ngày), ezetimibe hoặc colchicine. Các phương pháp điều trị thay thế (không gây ra những tương tác này) cần được cân nhắc thận trọng. Việc sử dụng đồng thời các thuốc hạ lipid máu nhóm statin với các thuốc điều trị HIV và viêm gan siêu vi C (HCV) 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.

Nếu cần thiết phải dùng đồng thời các thuốc này với Stefamlor 5/10, lợi ích/nguy cơ của việc điều trị đồng thời phải được đánh giá cẩn thận và nên theo dõi lâm sàng thích hợp.

Không nên dùng Stefamlor 5/10 đồng thời với acid fusidic ở dạng toàn thân và đến 7 ngày sau khi ngừng điều trị bằng acid fusidic. Ở những bệnh nhân cần phải sử dụng acid fusidic đường toàn thân, nên ngừng điều trị bằng statin trong suốt thời gian điều trị với acid fusidic. Tiêu cơ vân (một số trường hợp gây tử vong) đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng đồng thời acid fusidic và statin. Bệnh nhân cần được thông báo phải can thiệp y tế ngay nếu có các triệu chứng yếu cơ, đau hoặc căng cơ.

Có thể tái điều trị bằng statin sau 7 ngày kể từ liều acid fusidic cuối cùng. Trong trường hợp đặc biệt, khi cần điều trị kéo dài bằng acid fusidic đường toàn thân, như điều trị nhiễm trùng nặng, việc sử dụng đồng thời Stefamlor 5/10 và acid fusidic nên được cân nhắc trong từng trường hợp và phải được giám sát y tế chặt chẽ.

**Ngăn ngừa đột quỵ bằng cách giảm mạnh nồng độ cholesterol (nghiên cứu SPARCL)**

Trong một phân tích *posteriori* được thực hiện trên nhóm bệnh nhân bị đột quỵ hoặc cơn thiếu máu não thoáng qua (TIA) gần đây nhưng không có bệnh động mạch vành, tần số đột quỵ xuất huyết cao hơn quan sát được ở những bệnh nhân được điều trị với atorvastatin 80 mg so với bệnh nhân dùng giả dược.

Nguy cơ cao này đặc biệt được quan sát thấy ở những bệnh nhân đã từng bị đột quỵ xuất huyết hoặc nhồi máu ổ khuyết khi đưa vào nghiên cứu.

Ở những bệnh nhân có tiền sử đột quỵ xuất huyết hoặc nhồi máu ổ khuyết, sự cân bằng lợi ích/nguy cơ của atorvastatin 80 mg là không chắc chắn. Do đó, nguy cơ tiềm ẩn của đột quỵ xuất huyết nên được đánh giá cẩn thận trước khi bắt đầu điều trị.

**Bệnh phổi kẽ**

Các trường hợp bệnh phổi kẽ đã được báo cáo ở một số statin, đặc biệt khi điều trị dài hạn. Các triệu chứng có thể bao gồm khó thở, ho không rõ nguyên nhân và làm xấu đi tình trạng chung (mệt mỏi, sụt cân và sốt). Nếu nghi ngờ bệnh phổi kẽ ở bệnh nhân, nên ngừng điều trị bằng statin.

**Đái tháo đường**

Có một số bằng chứng cho thấy rằng statin, là một nhóm được lý, làm tăng lượng đường trong máu. Ở một số bệnh nhân có nguy cơ cao phát triển bệnh đái tháo đường, statin có thể gây tăng glucose huyết cần phải bắt đầu điều trị đái tháo đường. Tuy nhiên, nguy cơ này được bù đắp bằng việc giảm nguy cơ mạch máu khi dùng statin và do đó không cần phải ngừng statin. Bệnh nhân có nguy cơ (đường huyết lúc đói từ 5,6 – 6,9 mmol/L, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, tăng nồng độ triglyceride, tăng huyết áp động mạch) nên được theo dõi lâm sàng và sinh hóa theo khuyến cáo quốc gia.

- 9. **Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú**  
Stefamlor 5/10 chống chỉ định ở phụ nữ có thai và cho con bú.

**Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản**

Phụ nữ có khả năng sinh sản nên sử dụng các biện pháp tránh thai đáng tin cậy trong quá trình điều trị.

**Phụ nữ có thai**

Sự an toàn của atorvastatin chưa được thiết lập ở phụ nữ có thai. Chưa có thử nghiệm lâm sàng có đối chứng nào được thực hiện ở phụ nữ có thai được điều trị bằng atorvastatin. Bất thường bẩm sinh hiếm khi được báo cáo sau khi tiếp xúc với thuốc ức chế enzym HMG-CoA reductase trong tử cung. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính sinh sản.

Điều trị cho mẹ bằng atorvastatin có thể làm giảm nồng độ mevalonate của thai nhi, là tiền chất của quá trình sinh tổng hợp cholesterol. Xơ vữa động mạch là một quá trình mạn tính, và việc ngừng sử dụng thuốc hạ lipid máu trong thai kỳ thường ít ảnh hưởng đến nguy cơ dài hạn liên quan đến tăng cholesterol máu nguyên phát.

Vì những lý do này, Stefamlor 5/10 không nên sử dụng khi có thai, hoặc đang có kế hoạch mang thai hoặc nghi ngờ có thai. Nên ngừng điều trị bằng Stefamlor 5/10 trong khi có thai hoặc cho đến khi xác định rằng người phụ nữ không có thai.

Nếu phát hiện có thai trong quá trình điều trị, phải ngừng điều trị ngay lập tức.

**Phụ nữ cho con bú**

Amlodipine được bài tiết qua sữa mẹ. Tỷ lệ liều nhận được từ mẹ của trẻ sơ sinh được ước tính trong khoảng từ 3 – 7%, với tối đa là 15%. Tác động của amlodipine đối với trẻ sơ sinh chưa được biết rõ. Chưa biết atorvastatin hoặc các chất chuyển hóa của nó có bài tiết qua sữa mẹ hay không. Ở chuột, nồng độ atorvastatin trong huyết tương và các chất chuyển hóa của nó tương tự như nồng độ trong sữa. Do khả năng gây tác dụng không mong muốn nghiêm trọng, phụ nữ được điều trị bằng Stefamlor 5/10 không nên cho con bú. Atorvastatin chống chỉ định trong khi cho con bú.

**Khả năng sinh sản**

Việc atorvastatin không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản đã được chứng minh trong các nghiên cứu thực hiện ở động vật đực hoặc cái.

Những thay đổi sinh hóa có thể phục hồi ở đầu tinh trùng đã được báo cáo ở một số bệnh nhân được điều trị bằng thuốc chẹn kênh calci. Không đủ dữ liệu lâm sàng liên quan đến tác động tiềm tàng của amlodipine trên khả năng sinh sản. Trong một nghiên cứu trên chuột, các tác dụng không mong muốn trên khả năng sinh sản của con đực đã được phát hiện.

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

Chưa có nghiên cứu được thực hiện để xác định ảnh hưởng của Stefamlor 5/10 đến khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc.

Atorvastatin trong Stefamlor 5/10 có ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

Tuy nhiên, dựa trên các đặc tính dược lực học về thành phần amlodipine trong Stefamlor 5/10, có thể xảy ra tình trạng chóng mặt, đau đầu, mệt mỏi hoặc buồn nôn khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

- 11. **Tương tác, tương kỵ của thuốc**

**Tương tác của thuốc**

- **Tương tác phối hợp có liên quan:**

Dữ liệu từ một nghiên cứu tương tác thuốc giữa 10 mg amlodipine và 80 mg atorvastatin được thực hiện trên các đối tượng khỏe mạnh cho thấy được động học của amlodipine không bị thay đổi trong quá trình sử dụng đồng thời hai thuốc này. Không quan sát thấy tác động của amlodipine trên C<sub>max</sub> của atorvastatin. Ngược lại, AUC của atorvastatin tăng 18% (90% CI [109 – 127%]) khi có mặt amlodipine.

Không có nghiên cứu tương tác thuốc nào được thực hiện giữa Stefamlor 5/10 và các loại thuốc khác. Tuy nhiên, các nghiên cứu về sự tương tác đã được thực hiện với từng thuốc amlodipine và atorvastatin, như được mô tả dưới đây:

- **Tương tác của amlodipine:**

Không khuyến cáo kết hợp:

**Dantrolene (tiêm truyền):** Ở động vật, rung tâm thất và trụ tim mạch gây tử vong đã được quan sát có liên quan đến tăng kali máu sau khi dùng verapamil và dantrolene tiêm tĩnh mạch. Do nguy cơ tăng kali máu, tránh dùng đồng thời các thuốc chẹn kênh calci như amlodipine ở những bệnh nhân có khả năng bị tăng thân nhiệt ác tính và trong điều trị tăng thân nhiệt ác tính.

Bảng cách ngoại suy, tránh sử dụng đồng thời amlodipine và dantrolene.

Thận trọng khi sử dụng đồng thời:

- **Baclofen:** Tăng tác dụng hạ huyết áp. Theo dõi huyết áp và điều chỉnh liều của thuốc hạ huyết áp nếu cần.
- **Các thuốc ức chế CYP3A4:** Sử dụng đồng thời amlodipine với các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh hoặc trung bình (các thuốc ức chế protease, thuốc kháng nấmazole, macrolide như erythromycin hoặc clarithromycin, verapamil hoặc diltiazem) có thể làm tăng đáng kể nồng độ amlodipine trong huyết tương dẫn đến tăng nguy cơ hạ huyết áp. Sự chuyển đổi lâm sàng của các biến thể được động học này thấy rõ hơn ở người cao tuổi. Do đó, cần theo dõi lâm sàng và điều chỉnh liều.

- Các thuốc cảm ứng CYP3A4: Nồng độ amlodipine trong huyết tương có thể thay đổi khi dùng đồng thời với các thuốc cảm ứng CYP3A4 đã biết. Do đó, cần theo dõi huyết áp và điều chỉnh liều trong và sau khi dùng kết hợp các thuốc, đặc biệt với các thuốc gây cảm ứng CYP3A4 mạnh (như rifampicin, St. John's wort [*Hypericum perforatum*]). Không khuyến cáo dùng amlodipine với bưởi chùm hoặc nước ép bưởi chùm, vì sinh khả dụng có thể tăng ở một số bệnh nhân, dẫn đến tăng tác dụng hạ huyết áp.
- **Tác động của amlodipine trên các thuốc khác:**

Tác dụng hạ huyết áp của amlodipine cộng hợp với các thuốc có đặc tính hạ huyết áp khác.
- *Tacrolimus*: Có nguy cơ tăng nồng độ tacrolimus trong huyết tương khi dùng chung với amlodipine, nhưng cơ chế được động học của tương tác này chưa được biết rõ. Để tránh độc tính của tacrolimus, việc sử dụng amlodipine cho bệnh nhân điều trị với tacrolimus đòi hỏi phải theo dõi nồng độ tacrolimus trong huyết tương và điều chỉnh liều tacrolimus nếu cần.
- *Thuốc ức chế mục tiêu cơ học rapamycin (mTOR)*: Các thuốc ức chế mTOR như sirolimus, temsirolimus và everolimus là chất nền của CYP3A. Amlodipine là thuốc ức chế yếu CYP3A. Khi sử dụng kết hợp với amlodipine, có thể làm tăng hoạt tính của các thuốc ức chế mTOR. Trong các nghiên cứu tương tác lâm sàng, amlodipine không làm ảnh hưởng đến được động học của atorvastatin, digoxin hoặc warfarin.  
**Thận trọng khi kết hợp:**
- *Thuốc chẹn alpha-1 dùng trong tiết niệu (prazosin, alfuzosin, doxazosin, tamsulosin, terazosin)*: Tăng tác dụng hạ huyết áp. Nguy cơ hạ huyết áp thể đứng nghiêm trọng.
- *Amifostine*: Tăng tác dụng hạ huyết áp kèm với các tác dụng không mong muốn.
- *Thuốc chống trầm cảm imipramine, thuốc an thần*: Tác dụng hạ huyết áp và tăng nguy cơ hạ huyết áp thể đứng (tác dụng không mong muốn).
- *Các thuốc chẹn beta trong suy tim (bisoprolol, carvedilol, metoprolol)*: Nguy cơ hạ huyết áp, suy tim ở bệnh nhân suy tim tiềm ẩn hoặc không kiểm soát được (tác dụng cơ âm tính *in vitro* của dihydropyridine ít nhiều có ý nghĩa và có thể cộng gộp vào tác dụng cơ âm tính của thuốc chẹn beta). Việc điều trị bằng thuốc chẹn beta cũng có thể giảm thiểu phản ứng phản xạ giao cảm liên quan đến trường hợp tác động huyết động quá mức.
- *Corticosteroid, tetracosactide*: Giảm tác dụng hạ huyết áp (giữ natri của corticosteroid).
- *Thuốc chống tăng huyết áp khác*: Sử dụng đồng thời amlodipine với một thuốc chống tăng huyết áp khác (thuốc chẹn beta, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II, thuốc lợi tiểu, thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin) có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của amlodipine. Việc điều trị với trinitrine, nitrat hoặc thuốc giãn mạch khác nên được cân nhắc thận trọng.
- *Sildenafil*: Một liều 100 mg sildenafil ở những đối tượng bị tăng huyết áp không làm thay đổi được động học của amlodipine. Khi amlodipine được sử dụng đồng thời với sildenafil, mỗi thuốc sẽ thể hiện tác dụng chống tăng huyết áp riêng.
- *Ciclosporin*: Chưa có nghiên cứu tương tác nào được tiến hành với ciclosporin và amlodipine ở người tình nguyện khỏe mạnh hoặc các đối tượng khác, ngoại trừ những bệnh nhân đã được ghép thận; sự gia tăng thay đổi nồng độ tối thiểu của ciclosporin sau đó đã được quan sát (trung bình từ 0% đến 40%). Cần theo dõi nồng độ ciclosporin ở những đối tượng đã ghép thận, được điều trị bằng amlodipine và cần nhắc giảm liều ciclosporin nếu cần. Trong các nghiên cứu tương tác, cimetidine, atorvastatin, muối nhôm/magie và digoxin không ảnh hưởng đến được động học của amlodipine.
- **Tác động của các thuốc điều trị đồng thời trên atorvastatin:**
- Atorvastatin được chuyển hóa bởi cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) và là chất nền cho các chất vận chuyển ở gan, các polypeptide vận chuyển anion hữu cơ 1B1 (OATP1B1) và 1B3 (OATP1B3). Các chất chuyển hóa của atorvastatin là chất nền của OATP1B1. Atorvastatin cũng được xác định là chất nền của các protein vận chuyển ra P-glycoprotein (P-gp) và protein kháng ung thư vú (BCRP), có thể hạn chế sự hấp thu ở ruột và đào thải qua mật của atorvastatin. Sử dụng đồng thời các thuốc ức chế CYP3A4 hoặc các chất vận chuyển protein có thể làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương và dẫn đến tăng nguy cơ bệnh cơ.
- Tăng nguy cơ tổn thương cơ khi sử dụng statin đồng thời với các thuốc sau: Gemfibrozil, các thuốc hạ cholesterol máu nhóm fibrate khác, niacin liều cao (> 1 g/ngày), colchicine.
- Việc sử dụng đồng thời các thuốc hạ lipid máu nhóm statin với các thuốc điều trị HIV và viêm gan siêu vi C (HCV) 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.
- Liều khuyến cáo kê đơn atorvastatin khi phải dùng kết hợp với các chất ức chế protease của HIV và HCV: Xin xem mục "6. Cách dùng, liều dùng".
- *Các thuốc ức chế CYP3A4*: Nồng độ atorvastatin trong huyết tương tăng đáng kể khi dùng đồng thời với các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh (xem Bảng 1 và thông tin cụ thể bên dưới). Nếu có thể nên tránh sử dụng đồng thời các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh (như ciclosporin, telithromycin, clarithromycin, delavirdine, stiripentol, ketoconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole, các thuốc kháng virus được sử dụng trong điều trị HCV (như elbasvir/grazoprevir) và các thuốc ức chế protease HIV bao gồm ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir,...).
- Trong trường hợp cần phải kết hợp các thuốc này, các thuốc 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 đã được quan sát khi sử dụng đồng thời erythromycin và statin. Không có nghiên cứu tương tác đánh giá ảnh hưởng của amiodarone hoặc verapamil trên atorvastatin. Vì amiodarone và verapamil đều được biết là có tác dụng ức chế hoạt động CYP3A4, sự kết hợp của các thuốc này với atorvastatin có thể dẫn đến tăng phơi nhiễm atorvastatin. Do đó, atorvastatin nên khởi đầu với liều thấp và theo dõi lâm sàng đầy đủ.
- *Các thuốc cảm ứng CYP3A4*: Sử dụng đồng thời atorvastatin với một thuốc cảm ứng cytochrom P450 3A (như efavirenz, rifampicin hoặc 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 3A và ức chế chất vận chuyển tế bào gan OATP1B1), nên sử dụng đồng thời atorvastatin và rifampicin, vì việc sử dụng riêng lẻ atorvastatin theo thời gian với rifampicin có thể làm giảm đáng kể nồng độ atorvastatin trong huyết tương.
- Tuy nhiên, tác dụng của rifampicin đối với nồng độ trong tế bào gan của atorvastatin vẫn chưa được biết. Nếu sự kết hợp này được chứng minh là cần thiết, hiệu quả của việc điều trị phải được theo dõi đặc biệt.
- *Các thuốc ức chế vận chuyển*: Các thuốc ức chế vận chuyển protein có thể làm tăng phơi nhiễm toàn thân với atorvastatin. Cả ciclosporin và letermovir đều là thuốc ức chế chất vận chuyển liên quan đến sự thải trừ atorvastatin, như OATP1B1/1B3, P-gp và BCRP, dẫn đến tăng phơi nhiễm toàn thân với atorvastatin (xem Bảng 1). Tác động ức chế chất vận chuyển tế bào gan đối với nồng độ tế bào gan của atorvastatin vẫn chưa được biết. Nếu cần phải sử dụng đồng thời, nên giảm liều và theo dõi hiệu quả của việc điều trị (xem Bảng 1). Không khuyến cáo sử dụng atorvastatin ở những bệnh nhân dùng letermovir đồng thời với ciclosporin.
- *Gemfibrozil/dẫn xuất của acid fibric*: Điều trị bằng fibrate đơn lẻ đôi khi có liên quan đến các tác động trên cơ, như tiêu cơ vân. Nguy cơ này có thể tăng lên nếu sử dụng đồng thời một dẫn xuất của acid fibric và atorvastatin. Nếu cần thiết phải dùng kết hợp, nên sử dụng atorvastatin liều thấp hơn để đạt mục tiêu điều trị và bệnh nhân phải được theo dõi thích hợp.
- *Ezetimibe*: Dùng riêng lẻ ezetimibe có liên quan đến các tác động trên cơ, như tiêu cơ vân. Do đó, nguy cơ này có thể tăng lên trong trường hợp điều trị đồng thời ezetimibe và atorvastatin. Cần theo dõi lâm sàng đầy đủ ở những bệnh nhân này.
- *Colestipol*: Dùng đồng thời atorvastatin và colestipol dẫn đến làm giảm nồng độ atorvastatin trong huyết tương và các chất chuyển hóa có hoạt tính của nó (tỷ lệ nồng độ atorvastatin: 0,74). Tuy nhiên, tác dụng hạ lipid sẽ lớn hơn khi atorvastatin và colestipol được dùng đồng thời so với dùng riêng lẻ.
- *Acid fusidic*: Nguy cơ bệnh cơ, bao gồm tiêu cơ vân, có thể tăng lên khi sử dụng đồng thời acid fusidic đường toàn thân và statin. Cơ chế của sự tương tác này (cho dù là được lực học, được động học hay cả hai) vẫn chưa được biết. Tiêu cơ vân (một số trường hợp gây tử vong) đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị với kết hợp này.
- Nếu cần điều trị bằng acid fusidic đường toàn thân, nên ngừng điều trị bằng Stefamlor 5/10 trong suốt thời gian điều trị bằng acid fusidic.
- *Colchicine*: Mặc dù không có nghiên cứu tương tác giữa atorvastatin và colchicine được thực hiện, nhưng bệnh cơ đã được báo cáo khi sử dụng đồng thời atorvastatin và colchicine. Cần thận trọng khi kê đơn atorvastatin với colchicine.
- **Tác động của atorvastatin trên các thuốc dùng đồng thời:**
- *Digoxin*: Ở trạng thái cân bằng, nồng độ digoxin huyết tương tăng nhẹ khi dùng đồng thời liều lặp lại digoxin và atorvastatin 10 mg. Bệnh nhân điều trị bằng digoxin nên được theo dõi đầy đủ.
- *Thuốc tránh thai đường uống*: Sử dụng đồng thời atorvastatin với thuốc tránh thai đường uống dẫn đến tăng nồng độ norethindrone và ethinylestradiol trong huyết tương.
- *Warfarin*: Trong nghiên cứu lâm sàng ở những bệnh nhân điều trị với warfarin kéo dài, dùng đồng thời atorvastatin 80 mg/ngày với warfarin làm giảm nhẹ thời gian prothrombin khoảng 1,7 giây của 4 ngày đầu điều trị, thời gian trở lại bình thường trong 15 ngày đầu điều trị với atorvastatin.

Mặc dù chỉ rất hiếm các trường hợp tương tác chống đông đáng kể về lâm sàng được báo cáo, vẫn nên xác định thời gian prothrombin trước khi bắt đầu cho dùng atorvastatin ở bệnh nhân đang dùng chất chống đông coumarin, và với mức độ đủ thường xuyên trong thời gian đầu điều trị để đảm bảo không có thay đổi rõ rệt về thời gian prothrombin. Sau khi đã ghi lại thời gian prothrombin ổn định, có thể theo dõi thời gian prothrombin định kỳ theo khuyến cáo thường quy cho bệnh nhân đang dùng chất chống đông coumarin. Nếu thay đổi liều atorvastatin hoặc ngưng dùng atorvastatin thì phải lập lại quy trình tương tự. Việc điều trị bằng atorvastatin không liên quan đến chảy máu hoặc thay đổi thời gian prothrombin ở bệnh nhân không dùng thuốc chống đông.

**Bảng 1. Ảnh hưởng của các thuốc dùng đồng thời lên được động học của atorvastatin.**

Thuốc được cho dùng đồng thời và phác đồ liều	Atorvastatin		
	Liều (mg)	Tỷ lệ AUC <sup>1</sup>	Khuyến cáo lâm sàng <sup>2</sup>
Glecaprevir 400 mg OD/ Pibrentasvir 120 mg OD, 7 ngày	10 mg OD trong 7 ngày	8,3	Chống chỉ định dùng đồng thời với các thuốc có chứa glecaprevir hoặc pibrentasvir.
Tipranavir 500 mg BID/ Ritonavir 200 mg BID, 8 ngày (ngày 14 đến 21)	40 mg vào ngày 1, 10 mg vào ngày 20	9,4	Nếu cần dùng đồng thời với atorvastatin, không dùng atorvastatin quá 10 mg/ngày. Nên theo dõi lâm sàng các bệnh nhân này.
Telaprevir 750 mg mỗi 8 giờ, 10 ngày	20 mg, SD	7,9	
Ciclosporin 5,2 mg/kg/ngày, liều ổn định	10 mg OD trong 28 ngày	8,7	
Lopinavir 400 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 ngày	20 mg OD trong 4 ngày	5,9	Không có khuyến cáo cụ thể. Stefamior 5/10 chứa 10 mg atorvastatin.
Clarithromycin 500 mg BID, 9 ngày	80 mg OD trong 8 ngày	4,5	
Saquinavir 400 mg BID/ Ritonavir (300 mg BID từ ngày 5 – 7, tăng lên 400 mg BID vào ngày 8), ngày 4 – 18, 30 phút sau khi dùng atorvastatin	40 mg OD trong 4 ngày	3,9	
Darunavir 300 mg BID/ Ritonavir 100 mg, BID, 9 ngày	10 mg OD trong 4 ngày	3,4	
Itraconazol 200 mg OD, 4 ngày	40 mg SD	3,3	
Fosamprenavir 700 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 ngày	10 mg OD trong 4 ngày	2,5	
Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 ngày	10 mg OD trong 4 ngày	2,3	
Elbasvir 50 mg OD /Grazoprevir 200 mg OD, 13 ngày	10 mg SD	1,95	Liều atorvastatin không quá 20 mg/ngày khi dùng đồng thời với các thuốc chứa elbasvir hoặc grazoprevir.
Letermovir 480 mg OD, 10 ngày	20 mg SD	3,29	Liều atorvastatin không quá 20 mg/ngày khi dùng đồng thời với các thuốc chứa elbasvir hoặc letermovir.
Nelfinavir 1250 mg BID, 14 ngày	10 mg OD trong 28 ngày	1,74	Không có khuyến cáo cụ thể.
Nước bưởi chùm, 240 mL OD <sup>3</sup>	40 mg, SD	1,37	Không nên uống một lượng lớn nước bưởi chùm cùng atorvastatin.
Diltiazem 240 mg OD, 28 ngày	40 mg, SD	1,51	Nên theo dõi lâm sàng các bệnh nhân này một cách thích hợp sau khi bắt đầu hoặc sau khi chỉnh liều diltiazem.
Erythromycin 500 mg QID, 7 ngày	10 mg, SD	1,33	Nên giảm liều tối đa và theo dõi lâm sàng các bệnh nhân này.
Cimetidine 300 mg QID, 2 tuần	10 mg OD trong 2 tuần	1,00	Không có khuyến cáo cụ thể.
Colestipol 10 g BID, 24 tuần	40 mg OD trong 8 tuần	0,74 <sup>4</sup>	Không có khuyến cáo cụ thể.
Hỗn dịch kháng acid của magnesi và nhôm hydroxyd, 30 mL QID, 17 ngày	10 mg OD trong 15 ngày	0,66	Không có khuyến cáo cụ thể.
Efavirenz 600 mg OD, 14 ngày	10 mg trong 3 ngày	0,59	Không có khuyến cáo cụ thể.
Rifampicin 600 mg OD, 7 ngày (dùng đồng thời)	40 mg SD	1,12	Nếu cần thiết phải sử dụng đồng thời, nên cho dùng atorvastatin cùng lúc với rifampicin, có theo dõi lâm sàng.
Rifampicin 600 mg OD, 5 ngày (liều riêng biệt)	40 mg SD	0,20	

Thuốc được cho dùng đồng thời và phác đồ liều	Atorvastatin		
	Liều (mg)	Tỷ lệ AUC <sup>1</sup>	Khuyến cáo lâm sàng <sup>2</sup>
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 ngày	40 mg SD	1,35	Nên theo dõi lâm sàng các bệnh nhân này.
Fenofibrate 160 mg OD, 7 ngày	40 mg SD	1,03	Nên theo dõi lâm sàng các bệnh nhân này.
Boceprevir 800 mg TID, 7 ngày	40 mg SD	2,3	Nên giảm liều khởi đầu và theo dõi lâm sàng các bệnh nhân này. Liều atorvastatin không nên vượt quá 20 mg/ngày trong thời gian dùng đồng thời với boceprevir.

<sup>1</sup> Biểu thị cho tỷ lệ điều trị (dùng thuốc khác đồng thời với atorvastatin so với dùng liều đơn atorvastatin).

<sup>2</sup> Xem mục 8. và 11. để biết ý nghĩa lâm sàng.

<sup>3</sup> Chứa một hoặc nhiều thành phần ức chế CYP3A4 và có thể làm tăng nồng độ thuốc được chuyển hóa bởi CYP3A4 trong huyết tương. Uống một cốc 240 mL nước bưởi chùm cũng làm giảm 20,4% AUC của chất chuyển hóa orthohydroxy có hoạt tính. Lượng lớn nước bưởi chùm (trên 1,2 L mỗi ngày trong 5 ngày) làm tăng AUC của atorvastatin và các chất có hoạt tính (atorvastatin và chất chuyển hóa) lên 2,5 lần.

<sup>4</sup> Tỷ lệ được tính dựa trên một mẫu duy nhất lấy vào lúc 8 – 16 tiếng sau khi dùng thuốc.

OD = một lần mỗi ngày; SD = liều đơn; BID = hai lần mỗi ngày; TID = ba lần mỗi ngày; QID = bốn lần mỗi ngày.

**Bảng 2. Ảnh hưởng của atorvastatin lên được động học của các thuốc khác khi dùng đồng thời.**

Liều atorvastatin	Thuốc được dùng đồng thời		
	Liều của thuốc (mg)	Tỷ lệ AUC <sup>1</sup>	Khuyến cáo lâm sàng
80 mg OD trong 10 ngày	Digoxin 0,25 mg OD, 20 ngày	1,15	Nên theo dõi thích hợp bệnh nhân được điều trị với digoxin.
40 mg OD trong 22 ngày	Thuốc tránh thai đường uống OD, 2 tháng - norethindrone 1 mg - ethinylestradiol 35 µg	1,28 1,19	Không có khuyến cáo cụ thể.
80 mg OD trong 15 ngày	<sup>6</sup> Phenazone, 600 mg SD	1,03	Không có khuyến cáo cụ thể.
10 mg, SD	Tipranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID, 7 ngày	1,08	Không có khuyến cáo cụ thể.
10 mg, OD trong 4 ngày	Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 ngày	0,73	Không có khuyến cáo cụ thể.
10 mg, OD trong 4 ngày	Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 ngày	0,99	Không có khuyến cáo cụ thể.

<sup>5</sup> Biểu thị cho tỷ lệ điều trị (dùng thuốc khác đồng thời với atorvastatin so với dùng liều đơn atorvastatin).

<sup>6</sup> Dùng đồng thời liều lặp lại atorvastatin và phenazone cho thấy ảnh hưởng không đáng kể hoặc không ảnh hưởng lên độ thanh thải của phenazone.

OD = một lần mỗi ngày; SD = liều đơn; BID = hai lần mỗi ngày.

**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

### **Amlodipine**

**Rất thường gặp (1/10 ≤ ADR)**

**Toàn thân và tại chỗ dùng thuốc:** Phù.

**Thường gặp (1/100 ≤ ADR < 1/10)**

**Hệ thần kinh:** Buồn ngủ, hoa mắt, đau đầu (đặc biệt khi bắt đầu điều trị).

**Mắt:** Rối loạn thị giác (bao gồm chứng nhìn đôi).

**Tim:** Đánh trống ngực.

**Mạch:** Đổ bưng.

**Hô hấp, ngực và trung thất:** Khó thở.

**Tiêu hoá:** Buồn nôn, đau bụng trên và dưới, khó tiêu, thay đổi nhu động ruột (bao gồm tiêu chảy và táo bón).

**Cơ xương và mô liên kết:** Sưng khớp (bao gồm sưng mắt cá chân), chuột rút, cơ cứng cơ.

**Toàn thân và tại chỗ dùng thuốc:** Mệt mỏi, suy nhược.

**Ít gặp (1/1000 ≤ ADR < 1/100)**

**Chuyển hoá và dinh dưỡng:** Tăng cân, sụt cân.

**Tâm thần:** Mất ngủ, rối loạn tâm trạng (bao gồm lo lắng), trầm cảm.

**Hệ thần kinh:** Run, hôn mê, dị cảm, ngứa, loạn vị giác.

**Tai và tai trong:** Ò tai.

**Tim:** Loạn nhịp tim (bao gồm nhịp tim chậm, nhịp nhanh thất và rung tâm nhĩ).

- **Mạch:** Hạ huyết áp.
- **Hô hấp, ngực và trung thất:** Viêm mũi, ho.
- **Tiêu hóa:** Nôn, khô miệng, loạn vị giác.
- **Da và mô dưới da:** Rụng tóc, ban xuất huyết, đổi màu da, ngứa, phát ban, tăng tiết mồ hôi, ngứa ban, mày đay.
- **Cơ xương và mô liên kết:** Đau khớp, đau cơ, đau lưng.
- **Thận và tiết niệu:** Rối loạn đường tiết niệu, tiểu đêm, tiểu buốt.
- **Hệ sinh sản và vú:** Bất lực, vú to ở nam giới.
- **Toàn thân và tại chỗ dùng thuốc:** Đau ngực, đau, uể oải.  
**Hiếm gặp ( $1/10.000 \leq ADR < 1/1000$ )**
- **Tâm thần:** Lú lẫn.
- **Tím:** Đau thắt ngực.  
**Rất hiếm gặp ( $ADR < 1/10.000$ )**
- **Máu và hệ bạch huyết:** Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.
- **Hệ miễn dịch:** Quá mẫn.
- **Chuyển hóa và dinh dưỡng:** Tăng glucose huyết\*.
- **Hệ thần kinh:** Tăng trương lực cơ, bệnh lý thần kinh ngoại biên.
- **Tím:** Nhồi máu cơ tim.
- **Mạch:** Viêm mạch.
- **Tiêu hóa:** Tăng sản nướu, viêm dạ dày, viêm tụy.
- **Gan-mật:** Viêm gan, vàng da.
- **Da và mô dưới da:** Viêm da bóng nước bao gồm hồng ban đa dạng, phù mạch, hồng ban đa dạng, phù mạch thần kinh, viêm da tróc vảy, nhạy cảm với ánh sáng, hội chứng Stevens-Johnson.
- **Khác:** Tăng enzym gan: alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase (chủ yếu liên quan đến ứ mật).  
**Chưa rõ tần suất (không thể ước tính từ các dữ liệu có sẵn)**
- **Hệ thần kinh:** Hội chứng ngoại tháp.
- **Da và mô dưới da:** Hoại tử thượng bì nhiễm độc.  
**Atorvastatin**
- **Thường gặp ( $1/100 \leq ADR < 1/10$ )**
- **Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng:** Viêm mũi họng.
- **Hệ miễn dịch:** Quá mẫn.
- **Chuyển hóa và dinh dưỡng:** Tăng glucose huyết\*.
- **Hệ thần kinh:** Đau đầu (đặc biệt là khi bắt đầu điều trị).
- **Hô hấp, ngực và trung thất:** Đau họng-thanh quản, chảy máu cam.
- **Tiêu hóa:** Buồn nôn, khô tiêu, tiêu chảy, táo bón, đầy hơi.
- **Cơ xương và mô liên kết:** Sưng khớp (bao gồm sưng mắt cá chân), chuột rút, cơ cứng cơ, đau khớp, đau cơ, đau lưng, đau chi.
- **Khác:** Tăng enzym gan: alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase (chủ yếu liên quan đến ứ mật), tăng CK trong máu.  
**Ít gặp ( $1/1000 \leq ADR < 1/100$ )**
- **Chuyển hóa và dinh dưỡng:** Hạ glucose huyết, tăng cân, chán ăn.
- **Tâm thần:** Mất ngủ, ác mộng.
- **Hệ thần kinh:** Chóng mặt, hôn mê, dị cảm, mất trí nhớ, loạn vị giác.
- **Mắt:** Nhìn mờ.
- **Tai và tai trong:** ù tai.
- **Tiêu hóa:** Đau bụng trên và dưới, nôn, viêm tụy, ợ hơi.
- **Gan-mật:** Viêm gan.
- **Da và mô dưới da:** Rụng tóc, ngứa, phát ban, mày đay.
- **Cơ xương và mô liên kết:** Đau cổ, mỏi cơ.
- **Hệ sinh sản và vú:** Bất lực.
- **Toàn thân và tại chỗ dùng thuốc:** Phù, phù ngoại biên, mệt mỏi, suy nhược, đau ngực, uể oải, sốt.
- **Khác:** Tăng bạch cầu niệu.  
**Hiếm gặp ( $1/10.000 \leq ADR < 1/1000$ )**
- **Máu và hệ bạch huyết:** Giảm tiểu cầu.
- **Hệ thần kinh:** Bệnh lý thần kinh ngoại biên.
- **Mắt:** Rối loạn thị giác (bao gồm nhìn đôi).
- **Gan-mật:** Ứ mật.
- **Da và mô dưới da:** Viêm da bóng nước bao gồm hồng ban đa dạng, phù mạch thần kinh, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc.
- **Cơ xương và mô liên kết:** Viêm cơ, tiêu cơ vân, bệnh cơ, rách cơ, viêm gân, hiếm gặp trường hợp đứt gân.  
**Rất hiếm gặp ( $ADR < 1/10.000$ )**
- **Hệ miễn dịch:** Sốc phản vệ.
- **Tai và tai trong:** Mất thính lực.
- **Gan-mật:** Suy gan.
- **Cơ xương và mô liên kết:** Hội chứng Lupus.
- **Hệ sinh sản và vú:** Vú to ở nam giới.  
**Chưa rõ tần suất (không thể ước tính từ các dữ liệu có sẵn)**
- **Tâm thần:** Trầm cảm.
- **Hô hấp, ngực và trung thất:** Bệnh phổi kẽ, đặc biệt khi điều trị lâu dài.
- **Cơ xương và mô liên kết:** Bệnh cơ hoại tử qua trung gian miễn dịch.  
**Các tác dụng không mong muốn sau đã được báo cáo với một số statin:**
- **Suy giảm nhận thức (như mất trí nhớ, lú lẫn,...).**
- **Tăng HbA1c.**
- \* Đái tháo đường: Tần suất phụ thuộc vào việc có sự xuất hiện của yếu tố nguy cơ hay không (chỉ số glucose huyết lúc đói  $\geq 5,6$  mmol/L, chỉ số khối cơ thể (BMI)  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, tăng triglyceride, tiền sử cao huyết áp).

- 13. Quá liều và cách xử trí**

Không có thông tin về việc sử dụng quá liều Stefamlor 5/10 ở người.

**Amlodipine**

Đối với amlodipine, kinh nghiệm về quá liều có chủ ý ở người còn hạn chế. Quá liều với một lượng lớn có thể gây giãn mạch ngoại biên đáng kể và nhịp tim nhanh phản xạ. Hạ huyết áp toàn thân rõ rệt và có thể kéo dài đến sốc gây tử vong đã được báo cáo. Bất kỳ trường hợp hạ huyết áp do ngộ độc cấp tính đều cần theo dõi trong đơn vị chăm sóc đặc biệt về tim. Có thể sử dụng thuốc co mạch để khôi phục trương lực mạch máu và huyết áp. Vì amlodipine gắn kết chặt chẽ với protein, việc thẩm tách máu hầu như không mang lại lợi ích.

**Atorvastatin**

Không có điều trị đặc hiệu cho quá liều atorvastatin. Trong trường hợp quá liều, bệnh nhân nên được điều trị triệu chứng và thực hiện các biện pháp hỗ trợ khi cần thiết. Cần theo dõi chức năng gan và nồng độ CK huyết thanh. Do sự gắn kết chặt chẽ của thuốc với protein huyết tương, việc thẩm tách máu dự kiến sẽ không làm tăng đáng kể độ thanh thải của atorvastatin.
- 14. Đặc tính dược lực học**

**Nhóm dược lý:** Thuốc ức chế enzym HMG-CoA reductase, các phối hợp khác.  
**Mã ATC:** C10BX03.

Stefamlor 5/10 kết hợp hai cơ chế tác dụng: tác dụng của chất đối kháng calci nhóm dihydropyridine của amlodipine (thuốc chẹn kênh calci hoặc thuốc chẹn kênh calci chậm) và tác dụng ức chế enzym HMG-CoA reductase của atorvastatin. Amlodipine ức chế dòng xuyên màng của các ion calci trong các tế bào cơ trơn và tế bào cơ tim. Atorvastatin là chất ức chế chọn lọc và cạnh tranh của HMG-CoA reductase, enzym chịu trách nhiệm chuyển 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A thành mevalonate, tiền chất của sterol, bao gồm cả cholesterol.

Không có thay đổi về tác dụng hạ huyết áp của amlodipine đối với huyết áp tâm thu được quan sát thấy khi sử dụng dạng phối hợp amlodipine 5 mg/atorvastatin 10 mg, so với chỉ dùng amlodipine.

Tương tự, không có sự thay đổi nào về tác dụng của atorvastatin đối với LDL-C được quan sát thấy trong quá trình sử dụng dạng phối hợp amlodipine 5 mg/atorvastatin 10 mg, so với chỉ dùng atorvastatin.
- 15. Đặc tính dược động học**

**Dạng phối hợp amlodipine 5 mg/atorvastatin 10 mg**

Sau khi uống, quan sát thấy có 2 nồng độ đỉnh trong huyết tương. Nồng độ đỉnh đầu tiên đạt được 1 – 2 giờ sau khi uống và được quy cho atorvastatin; nồng độ đỉnh thứ hai đạt được trong khoảng từ 6 – 12 giờ sau khi uống và được quy cho amlodipine. Tốc độ hấp thu và sinh khả dụng của amlodipine và atorvastatin trong dạng phối hợp không khác biệt đáng kể so với amlodipine và atorvastatin khi dùng riêng lẻ.

Sinh khả dụng của amlodipine trong dạng phối hợp không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Thức ăn làm giảm mức độ hấp thu ( $C_{max}$ ) và diện tích dưới đường cong (AUC) của atorvastatin trong dạng phối hợp tương ứng khoảng 32% và 11%; quan sát thấy sự giảm tương tự nồng độ atorvastatin trong huyết tương khi có thức ăn mà không làm giảm tác dụng đối với LDL-cholesterol.

**Amlodipine**

**Hấp thu**

Sau khi uống liều điều trị amlodipine đơn lẻ, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được 6 – 12 giờ sau khi dùng. Sinh khả dụng tuyệt đối dao động 64 – 80%. Thể tích phân bố xấp xỉ 21 L/kg. Sinh khả dụng của amlodipine không thay đổi khi dùng cùng với thức ăn.

**Phân bố**

Các nghiên cứu *in vitro* của amlodipine đã chỉ ra rằng khoảng 97,5% thuốc lưu hành gắn với protein huyết tương ở bệnh nhân tăng huyết áp.

**Sinh chuyển hóa**

Amlodipine được chuyển hóa thành các chất chuyển hóa không hoạt tính phần lớn ở gan (khoảng 90%).

**Thải trừ**

Quá trình thải trừ amlodipine trong huyết tương là hai pha, với thời gian bán thải ở giai đoạn cuối khoảng 30 – 50 giờ. Nồng độ trong huyết tương ở trạng thái ổn định đạt được trong vòng 7 – 8 ngày sau khi dùng lặp lại. 10% amlodipine dưới dạng không đổi và 60% các chất chuyển hóa của amlodipine được bài tiết qua nước tiểu.

**Atorvastatin**

**Hấp thu**

Atorvastatin được hấp thu nhanh với nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt trong khoảng 1 – 2 giờ. Mức độ hấp thu của atorvastatin phụ thuộc vào liều. Sinh khả dụng tuyệt đối của atorvastatin (thuốc me) là khoảng 12% và khả năng ức chế enzym HMG-CoA reductase toàn thân là khoảng 30%. Sinh khả dụng toàn thân thấp được cho là do sự thanh thải trên hệ thống ứ niêm mạc đường tiêu hóa và/hoặc chuyển hóa qua gan lần đầu.

Mức độ thức ăn làm giảm tốc độ ( $C_{max}$ ) và lượng thuốc được hấp thu (AUC) tương ứng khoảng 25% và 9%, việc giảm LDL-C là tương đương, cho dù atorvastatin có được sử dụng cùng hay không cùng với thức ăn. Nồng độ atorvastatin trong huyết tương thấp hơn (khoảng 30% đối với  $C_{max}$  và AUC) sau khi dùng thuốc vào buổi tối so với dùng thuốc vào buổi sáng. Tuy nhiên, việc giảm LDL-C là như nhau, không phụ thuộc vào thời gian dùng thuốc trong ngày.



**Phân bố**

Thể tích phân bố trung bình của atorvastatin là khoảng 381 lít. Atorvastatin liên kết với protein trong huyết tương  $\geq 95\%$ .

**Sinh chuyển hoá**

Atorvastatin được chuyển hóa rộng rãi thành các dẫn xuất ortho- và parahydroxyl hóa và các sản phẩm oxy hóa beta khác nhau. Sự ức chế *in vitro* HMG-CoA reductase bởi các chất chuyển hóa ortho- và parahydroxyl hóa tương tự như atorvastatin. Khoảng 70% hoạt động ức chế lưu hành của HMG-CoA reductase được quy cho các chất chuyển hóa có hoạt tính.

**Thải trừ**

Atorvastatin và các chất chuyển hóa của nó chủ yếu được thải trừ qua mật sau khi chuyển hóa ở gan và/hoặc ngoài gan. Tuy nhiên, có vẻ như thuốc không qua chu kì gan-ruột đáng kể. Thời gian bán thải trung bình trong huyết tương của atorvastatin là khoảng 14 giờ ở người, nhưng thời gian bán thải của thuốc ức chế enzym HMG-CoA reductase là 20 đến 30 giờ do sự đóng góp của chất chuyển hóa có hoạt tính. Dưới 2% liều atorvastatin được tìm thấy trong nước tiểu sau khi uống.

Atorvastatin là chất nền cho các chất vận chuyển ở gan, polypeptide vận chuyển anion hữu cơ 1B1 (OATP1B1) và 1B3 (OATP1B3). Các chất chuyển hóa của atorvastatin là chất nền của OATP1B1. Atorvastatin cũng được xác định là chất nền của chất vận chuyển P-glycoprotein (P-gp) và protein kháng ung thư vú (BCRP), có thể hạn chế sự hấp thu ở ruột và thải trừ qua mật.

**Amlodipine và atorvastatin đối với các đối tượng đặc biệt**

**Người cao tuổi**

Thời gian để đạt được nồng độ đỉnh trong huyết tương của amlodipine tương tự ở người cao tuổi và trẻ tuổi. Ở người cao tuổi, độ thanh thải của amlodipine có xu hướng giảm, dẫn đến tăng AUC. Ở những bệnh nhân bị suy tim sung huyết, việc tăng AUC và thời gian bán thải phù hợp với nhóm độ tuổi của bệnh nhân nghiên cứu.

Nồng độ atorvastatin trong huyết tương cao hơn (khoảng 40% đối với  $C_{max}$  và 30% đối với AUC) ở người cao tuổi khỏe mạnh ( $\geq 65$  tuổi) so với người trẻ tuổi. Dữ liệu lâm sàng cho thấy mức độ giảm LDL-cholesterol ở người cao tuổi cao hơn so với người trẻ tuổi, bất kể liều atorvastatin.

**Giới tính**

Nồng độ atorvastatin khác nhau ở nữ giới ( $C_{max}$  cao hơn khoảng 20% và AUC thấp hơn khoảng 10%) và ở nam giới. Những khác biệt này không có ý nghĩa lâm sàng, đặc biệt là việc ảnh hưởng đến các chỉ số lipid.

**Suy thận**

Được động học của amlodipine không bị ảnh hưởng đáng kể do suy thận. Amlodipine không thể thẩm tách được. Do đó, bệnh nhân suy thận có thể dùng liều khởi đầu thông thường của amlodipine.

Trong các nghiên cứu với atorvastatin, suy thận không ảnh hưởng đến nồng độ atorvastatin trong huyết tương hoặc sự giảm LDL-C. Ở những bệnh nhân bị suy thận, không cần điều chỉnh liều atorvastatin.

**Suy gan**

Bệnh nhân suy gan giảm độ thanh thải amlodipine, dẫn đến tăng AUC khoảng 40 – 60%. Ở những bệnh nhân bị suy gan từ trung bình đến nặng, đáp ứng điều trị với atorvastatin không thay đổi, nhưng phơi nhiễm với thuốc tăng lên rất nhiều. Ở những bệnh nhân suy gan mạn tính do rượu (Childs-Pugh B), nồng độ atorvastatin trong huyết tương tăng rõ rệt (khoảng 16 lần đối với  $C_{max}$  và 11 lần đối với AUC).

**Đa hình SLCO1B1**

Sự tái hấp thu ở gan của tất cả các thuốc ức chế enzym HMG-CoA reductase, bao gồm atorvastatin, liên quan đến chất vận chuyển OATP1B1. Ở những bệnh nhân có biểu hiện đa hình SLCO1B1, có nguy cơ phơi nhiễm quá mức với atorvastatin, điều này có thể làm tăng nguy cơ tiêu cơ vân. Một đa hình trong gen OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) có liên quan đến phơi nhiễm với atorvastatin lớn hơn 2,4 lần (AUC) quan sát được ở những cá thể không có biến thể kiểu gen này (c.521TT). Biến thể kiểu gen trong quá trình tái hấp thu gan của atorvastatin cũng có thể xảy ra ở những bệnh nhân này. Những hậu quả có thể tác động lên hiệu quả là chưa rõ.

**16. Quy cách đóng gói**

Vì 10 viên. Hộp 3 vỉ.

**17. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn**

**17.1. Điều kiện bảo quản**

Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô. Nhiệt độ không quá 30°C.

**17.2. Hạn dùng**

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

**17.3. Tiêu chuẩn**

TCCS.

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



STELLA

Công ty TNHH LD Stellapharm - Chi nhánh 1  
Số 40 đại lộ Tự Do, KCN Việt Nam - Singapore,  
P. An Phú, Tp. Thuận An, T. Bình Dương, Việt Nam  
ĐT: (+84 274) 3767 470 Fax: (+84 274) 3767 469

PH00723  
RM - C/1



KI, TỔNG GIÁM ĐỐC

P. TỔNG GIÁM ĐỐC

Nguyễn Ngọc Liễu

Rx Prescription only

## Stefamlor 5/10

1. **Name of the medicinal product**  
Stefamlor 5/10
  2. **Special notice and recommendation**  
Keep out of reach of children  
Read the packed insert carefully before use
  3. **Qualitative and quantitative composition**  
**Active ingredients:**  
Amlodipine ..... 5 mg  
(as amlodipine besilate 6.94 mg)  
Atorvastatin ..... 10 mg  
(as atorvastatin calcium trihydrate 10.90 mg)  
**Excipient ingredients:**  
Microcrystalline cellulose, calcium carbonate, croscarmellose sodium, pregelatinised starch, hydroxypropyl cellulose, colloidal anhydrous silica, magnesium stearate, opadry II white 85F28751.
  4. **Pharmaceutical form**  
Oval, white, film-coated tablet, biconvex, engraved with "αα" in one side, plain on the other side.
  5. **Indications**  
**Stefamlor 5/10** is indicated for the prevention of cardiovascular events in hypertensive patients with 3 associated cardiovascular risk factors, with normal to moderately elevated cholesterol without established coronary artery disease, and in whom, according to current recommendations, the concomitant use of amlodipine and a low dose of atorvastatin is suitable. **Stefamlor 5/10** should be used when the response to the regimen and other non-pharmacological measures is inadequate.
  6. **Administration and dosage**  
**Administration**  
**Stefamlor 5/10** is administered orally.  
The tablets can be taken at any time of the day, with or without food.  
**Stefamlor 5/10** can be used alone or in combination with other antihypertensive drugs, but it must not be used in combination with other calcium channel blockers or another statin.  
**Dosage**  
The usual starting dose is 5 mg/10 mg once a day.  
If tighter blood pressure control is required, a dose of 10 mg/10 mg once daily may be administered (using other suitable preparation).  
- **Renal failure**  
No dose adjustment is necessary in patients with impaired renal function.  
- **Hepatic insufficiency**  
**Stefamlor 5/10** is contraindicated in patients with active hepatic disease.  
- **Pediatric population**  
The safety and efficacy of **Stefamlor 5/10** have not been established in children and adolescents. Therefore, the use of **Stefamlor 5/10** is not recommended in this population.  
- **Elderly patients**  
It does not appear necessary to adjust the dose in the elderly.  
- **Co-administration with other drugs**  
In combination with ciclosporin, the dose of atorvastatin should not exceed 10 mg.  
The risk of muscle injury increases when certain other medications are taken with statins: Gemfibrozil, blood cholesterol-lowering agents of other fibrates, high doses of niacin (> 1 g/day), colchicine.  
Co-administration of HIV and hepatitis C virus (HCV) protease inhibitors and cholesterol-lowering statin drugs can increase the risk of muscle injury. The most serious form of myopathy, called rhabdomyolysis, can damage the kidneys and lead to kidney failure, which can be fatal.  
Co-administration of atorvastatin with HIV and HCV protease inhibitors:  

Interacting protease inhibitors	Prescribing recommendation
• Tipranavir + Ritonavir • Telaprevir	Avoid atorvastatin.
• Lopinavir + Ritonavir	Use with caution and use with the lowest atorvastatin dose necessary.
• Darunavir + Ritonavir • Fosamprenavir • Fosamprenavir + Ritonavir • Saquinavir + Ritonavir	Do not exceed 20 mg atorvastatin daily.
• Nelfinavir	Do not exceed 40 mg atorvastatin daily.
- *The use of atorvastatin is not recommended in patients taking letermovir co-administered with ciclosporin.*

7. **Contraindications**  
**Stefamlor 5/10** is contraindicated in patients:
  - Hypersensitive to dihydropyridines\*, to the active substances amlodipine and atorvastatin or to any of the excipients.
  - With active liver disease or a persistent and unexplained increase in serum transaminases exceeding 3 times the upper limit of normal.
  - Pregnant women, breastfeeding or of childbearing potential and not using reliable contraception.
  - In combination with itraconazole, ketoconazole, telithromycin.
  - With severe hypotension.
  - Having shock (including cardiogenic shock).
  - Having an obstruction of the efferent passage of the left ventricle (e.g. severe aortic stenosis).
  - With haemodynamically unstable heart failure after acute myocardial infarction.
  - Treated with hepatitis C antivirals glecaprevir/pibrentasvir.
  - Co-administering with tipranavir + ritonavir, telaprevir.
 \* Amlodipine is a calcium channel blocker derived from dihydropyridine.
8. **Special warnings and precautions for use**  
**Heart failure**  
Patients with heart failure should be treated with caution. In controlled long-term study *versus* placebo conducted in patients with severe heart failure (NYHA class III and IV) the reported incidence of pulmonary edema was higher in the group treated with amlodipine compared with placebo. Calcium channel blockers including amlodipine should be used with caution in patients with congestive heart failure because they may increase the risk of cardiovascular events and mortality.  
**Hepatic insufficiency**  
Liver function tests should be performed before the start of treatment and then regularly after initiation of treatment, as well as in the event of signs or symptoms suggestive of hepatic impairment. If the serum transaminase level is elevated, monitoring is required until normalization. A persistent increase in ALT or AST exceeding 3 times the upper limit of normal (ULN) should lead to discontinuation of treatment. The half-life of amlodipine is increased and its AUC (Area Under the Curve) is greater in patients with hepatic impairment; dosage recommendations have not been established.  
Due to the presence of atorvastatin, **Stefamlor 5/10** should be used with caution in patients who consume large amounts of alcohol, in patients with hepatic impairment and/or a history of liver disease.  
**Muscle effects**  
Like other HMG-CoA reductase inhibitors, atorvastatin can affect skeletal muscles and lead to myalgia, myositis and myopathy. These muscle damage may rarely progress to rhabdomyolysis, characterized by high levels of creatine kinase (CK) (more than 10 times ULN), myoglobinemia and myoglobinuria which can lead to renal failure, and in some cases can be fatal.  
Regular testing of CK or other muscle enzymes is not recommended in asymptomatic patients treated with statins. However, dosing of CKs is recommended before initiating statin therapy in patients with predisposing factors to rhabdomyolysis as well as in those with muscle symptoms during statin therapy.  
Very rare cases of autoimmune mediated necrotizing myopathies (IMNM) have been reported during or after treatment with certain statins. IMNM is clinically characterized by proximal muscle weakness and elevation in serum creatine kinase, which persist despite discontinuation of statin therapy, expression of anti HMG-CoA reductase antibodies, and improvement in response to immunosuppressive agents.  
**Before initiation of treatment**  
**Stefamlor 5/10** should be prescribed with caution in patients with predisposing factors to rhabdomyolysis. Before starting treatment with a statin, the CK level should be checked in the following situations:
  - Renal impairment.
  - Hypothyroidism.
  - Personal or family history of genetic muscle diseases.
  - Personal history of muscle toxicity during treatment with a statin or a fibrate.
  - History of liver disease and/or excessive alcohol consumption.
  - In elderly patients (> 70 years), the need for these measures should be assessed, depending on the presence of other predisposing factors for rhabdomyolysis.
  - Situations where increased plasma concentrations may occur, due to interactions and use in special populations including genetic polymorphisms.
 In these situations, a regular reassessment of the benefit/risk of the treatment, as well as regular clinical monitoring is recommended. If the initial CK level is significantly elevated (more than 5 times the ULN) treatment should not be started.  
**Creatine kinase measurement**  
Creatine kinase (CK) should not be measured after heavy exercise or in the presence of another possible cause of increased CK, as this will make it difficult to interpret the results. In the event of a significant elevation of CK (more than 5 times the ULN) before treatment, this should be systematically checked again within 5 to 7 days to confirm the results.



#### During the treatment

- It is recommended to ask patients to promptly report unexplained muscle pain, cramps, or weakness, particularly if accompanied by malaise or fever.
- If symptoms appear when a patient is under treatment with Stefamlor 5/10, a CK levels should be measured; if the CK level is significantly elevated (more than 5 times the ULN), treatment should be discontinued.
- If muscular symptoms are severe and cause daily discomfort, discontinuation of treatment should be considered, even if CK levels did not exceed 5 times the ULN.
- If symptoms resolve and CK levels return to normal, the reintroduction of Stefamlor 5/10 may be considered at the lowest dose and under close supervision.
- Treatment with Stefamlor 5/10 should be discontinued in the event of a clinically significant increase in the level of CK (> 10 times the ULN) or if rhabdomyolysis is diagnosed or suspected.

Amlodipine has no effect on laboratory parameters.

#### **Combinations with other drugs**

As with other statins, the risk of rhabdomyolysis is increased when Stefamlor 5/10 is administered in combination with certain drugs which may increase the plasma concentration of atorvastatin, such as strong inhibitors of CYP3A4 or protein transporters (e.g., ciclosporin, telithromycin), clarithromycin, delavirdine, stiripentol, ketoconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole, letermovir and HIV protease inhibitors including ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, etc.). The risk of myopathy may also be increased in combination with gemfibrozil and other fibrates, the antivirals used in the treatment of hepatitis C (HCV) (e.g. boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir), erythromycin, niacin (> 1 g/day), ezetimibe or, colchicine. Therapeutic alternatives (not exhibiting these interactions) should be considered as far as possible. Co-administration of HIV and hepatitis C virus (HCV) protease inhibitors and cholesterol-lowering statin drugs can increase the risk of muscle injury. The most serious form of myopathy, called rhabdomyolysis, can damage the kidneys and lead to kidney failure, which can be fatal.

In the event that the combination of these medicinal products with Stefamlor 5/10 is necessary, the benefit/risk of concomitant treatments should be carefully assessed and appropriate clinical monitoring is recommended.

Stefamlor 5/10 should not be administered concomitantly with fusidic acid in systemic form, and for up to 7 days after stopping treatment with fusidic acid. In patients where the use of systemic fusidic acid is considered essential, statin therapy should be discontinued for the duration of fusidic acid therapy. Cases of rhabdomyolysis (some fatal) have been reported in patients receiving fusidic acid and a statin in combination. Patients should be advised of the need to seek immediate medical attention if they experience symptoms of muscle weakness, pain, or muscle tenderness.

Statin therapy can be restarted seven days after the last dose of fusidic acid. In exceptional circumstances, when prolonged treatment with systemic fusidic acid is required, for example for the treatment of severe infections, the need for co-administration of Stefamlor 5/10 and fusidic acid should only be considered if by case and under close medical supervision.

#### **The stroke prevention by aggressive reduction of cholesterol levels (SPARCL study)**

In a *posteriori* performed in subgroups of patients with recent stroke or transient ischemic attack (TIA) but without coronary artery disease, a higher frequency of hemorrhagic stroke was observed in treated patients per 80 mg atorvastatin compared to patients on placebo.

This high risk is particularly observed in patients who have already had a hemorrhagic stroke or a lacunar infarction at the inclusion of the study.

In patients with a history of hemorrhagic stroke or lacunar infarction, the benefit/risk balance of atorvastatin 80 mg is uncertain. Therefore, the potential risk of occurrence of haemorrhagic stroke should be carefully assessed before any initiation of treatment.

#### **Interstitial lung disease**

Cases of interstitial lung disease have exceptionally been reported with some statins, particularly during long-term therapy. Symptoms may include dyspnea, an unproductive cough, and altered general condition (fatigue, weight loss, and fever). If a patient is suspected of interstitial lung disease, statin therapy should be discontinued.

#### **Diabetes**

There is some evidence that statins, as a pharmacological class, increase blood sugar. In some patients at high risk of developing diabetes, statins may cause hyperglycaemia requiring the initiation of diabetes treatment. This risk is nevertheless compensated by the reduction in the vascular risk under statins and therefore it should not be a reason for stopping statins. Patients at risk (fasting blood glucose between 5.6 and 6.9 mmol/L, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, increased triglyceride levels, arterial hypertension) should be monitored clinically and biologically in accordance with national recommendations.

#### **9. Pregnancy and lactation**

Stefamlor 5/10 is contraindicated during pregnancy and lactation.

#### **Women of childbearing age**

Women of childbearing potential should use reliable contraceptive measures during treatment.

#### **Pregnancy**

The safety of atorvastatin has not been established in pregnant women. No controlled clinical trials have been performed in pregnant women treated with atorvastatin. Following intrauterine exposure to HMG-CoA reductase inhibitors, birth defects have rarely been reported. Studies in animals have shown reproductive toxicity.

Treatment of the mother with atorvastatin may reduce fetal levels of mevalonate, which is a precursor of cholesterol biosynthesis. Atherosclerosis is a chronic process, and stopping a lipid-lowering drug during pregnancy should generally have little effect on the long-term risk associated with primary hypercholesterolemia.

For these reasons, Stefamlor 5/10 should not be used during pregnancy, or in a woman planning to become pregnant or in whom pregnancy is suspected. Treatment with Stefamlor 5/10 should be withheld during pregnancy or until it has been determined that the woman is not pregnant.

If a pregnancy is discovered during treatment, it must be stopped immediately.

#### **Feeding with milk**

Amlodipine is excreted in breast milk. The proportion of maternal dose received by the infant has been estimated at an interquartile range of 3 – 7%, with a maximum of 15%. The effect of amlodipine on infants is unknown. The excretion of atorvastatin or its metabolites in human milk is unknown. In rats, the plasma concentrations of atorvastatin and its metabolites are similar to those found in milk. Due to the possibility of serious side effects, women taking Stefamlor 5/10 should not breast-feed their infants. Atorvastatin is contraindicated during breast-feeding.

#### **Fertility**

No effect of atorvastatin on fertility has been demonstrated in studies conducted in male or female animals.

Reversible biochemical changes in the sperm head have been reported in some patients treated with calcium channel blockers. There is insufficient clinical data regarding the potential effect of amlodipine on fertility. In a study in rats, adverse effects were detected on the fertility of males.

#### **10. Effects on ability to drive and use machines**

No studies have been performed to determine the effect of Stefamlor 5/10 on the ability to drive or use machines.

Atorvastatin in Stefamlor 5/10 has negligible influence on the ability to drive and use machines.

However, based on the pharmacodynamic properties of the amlodipine component of Stefamlor 5/10, the possible occurrence of dizziness, headache, fatigue or nausea should be taken into account when driving a vehicle or operating machinery.

#### **11. Interactions and incompatibilities with other drugs**

##### **Drug interactions**

##### **Interactions linked to the association:**

Data from a drug interaction study between 10 mg of amlodipine and 80 mg of atorvastatin carried out in healthy subjects show that the pharmacokinetics of amlodipine are not modified during the concomitant administration of these two molecules. No effect of amlodipine on atorvastatin C<sub>max</sub> was observed. In contrast, the AUC of atorvastatin was increased by 18% (90% CI [109 – 127%]) in the presence of amlodipine. No drug interaction studies have been performed with Stefamlor 5/10 and other drugs. Nevertheless, interaction studies have been performed with amlodipine and atorvastatin individually, as described below:

##### **Interactions related to amlodipine:**

##### **Not recommended associations:**

**Dantrolene (infusion):** In animals, lethal ventricular fibrillation and cardiovascular collapse have been observed in association with hyperkalaemia following administration of verapamil and IV dantrolene. In view of the risk of hyperkalaemia, it is recommended to avoid the concomitant administration of calcium channel blockers such as amlodipine in patients susceptible to malignant hyperthermia and in the management of malignant hyperthermia.

By extrapolation, the combination of amlodipine and dantrolene should be avoided.

##### **Combinations subject to precautions for use:**

- **Baclofen:** Increase in the antihypertensive effect. Blood pressure monitoring and dose adjustment of the antihypertensive drug if necessary.
- **CYP3A4 inhibitors:** Concomitant use of amlodipine with strong or moderate CYP3A4 inhibitors (protease inhibitors, azole antifungals, macrolides such as erythromycin or clarithromycin, verapamil or diltiazem) may result in a significant increase in concentration amlodipine plasma resulting in an increased risk of hypotension. The clinical translation of these pharmacokinetic variations may be more pronounced in the elderly. Therefore, clinical monitoring and dose adjustment may be required.

- **CYP3A4 inducers:** When co-administered with known inducers of CYP3A4, the plasma concentration of amlodipine may vary. Therefore, blood pressure should be monitored and dosage adjustment should be considered during and after concomitant use of drugs, especially with strong inducers of CYP3A4 (e.g. rifampicin, St. John's wort [*Hypericum perforatum*]).
  - Administration of amlodipine with grapefruit or grapefruit juice is not recommended, as bioavailability may be increased in some patients, which may lead to increased hypotensive effects.
  - **Effects of amlodipine on other medicines:**
    - The hypotensive effects of amlodipine are in addition to those of other drugs with antihypertensive properties.
    - **Tacrolimus:** There is a risk of increased plasma concentrations of tacrolimus when co-administered with amlodipine, but the pharmacokinetic mechanism of this interaction is not fully understood. In order to avoid tacrolimus toxicity, administration of amlodipine to a patient treated with tacrolimus requires monitoring of tacrolimus plasma concentrations and dose adjustment of tacrolimus if necessary.
    - **Rapamycin mechanical target inhibitors (mTOR):** mTOR inhibitors such as sirolimus, temsirolimus and everolimus are substrates of CYP3A. Amlodipine is a weak inhibitor of CYP3A. When used concomitantly with amlodipine, mTOR inhibitors may increase in activity. In clinical interaction studies, amlodipine did not affect the pharmacokinetics of atorvastatin, digoxin or warfarin.
  - **Associations to take into account:**
    - **Alpha-1-blockers for urological purposes (prazosin, alfuzosin, doxazosin, tamsulosin, terazosin):** Increased hypotensive effect. Risk of severe orthostatic hypotension.
    - **Amifostine:** Increase of the hypotensive effect by addition of undesirable effects.
    - **Imipramine antidepressants, neuroleptics:** Antihypertensive effect and increased risk of orthostatic hypotension (additive effect).
    - **Beta-blockers in heart failure (bisoprolol, carvedilol, metoprolol):** Risk of hypotension, heart failure in patients with latent or uncontrolled heart failure (negative inotropic effect *in vitro* of dihydropyridines more or less marked and likely to be added to the negative inotropic effects of beta-blockers). The presence of beta-blocker treatment can also minimize the sympathetic reflex reaction involved in the event of excessive hemodynamic repercussions.
    - **Corticosteroids, tetracosactide:** Decrease in the antihypertensive effect (hydrosodium retention of corticosteroids).
    - **Other antihypertensive agents:** Concomitant use of amlodipine with another antihypertensive agent (beta-blocker, angiotensin II receptor antagonist, diuretic, ACE inhibitor) may increase the hypotensive effect of amlodipine. Treatment with trinitrine, nitrates or other vasodilators should be considered with caution.
    - **Sildenafil:** A 100 mg dose of sildenafil in subjects with essential hypertension did not alter the pharmacokinetics of amlodipine. When amlodipine is combined with sildenafil, each molecule exerts its own antihypertensive activity.
    - **Ciclosporin:** No interaction studies have been performed with ciclosporin and amlodipine in healthy volunteers or other populations, except in patients who have undergone kidney transplantation; a variable increase in the minimum concentration of ciclosporin was then observed (from 0% to 40% on average). Ciclosporin levels should be monitored in renal transplant recipients treated with amlodipine and a reduction in the dose of ciclosporin should be considered if necessary. In interaction studies, cimetidine, atorvastatin, aluminum/magnesium salts and digoxin did not affect the pharmacokinetics of amlodipine.
  - **Effect of co-administered medicinal products on atorvastatin:**
    - Atorvastatin is metabolized by cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) and is a substrate of hepatic transporters, organic anion transporting polypeptides 1B1 (OATP1B1) and 1B3 (OATP1B3). Atorvastatin metabolites are substrates of OATP1B1. Atorvastatin is also identified as a substrate of P-glycoprotein-like efflux transporters (P-gp) and breast cancer resistance protein (BCRP), which may limit intestinal absorption and bile clearance of atorvastatin. Co-administration of drugs that inhibit CYP3A4 or protein transporters may increase atorvastatin plasma concentrations and lead to an increased risk of myopathy.
    - The risk of muscle injury increases when certain other medications are taken with statins: Gemfibrozil, blood cholesterol-lowering agents of other fibrates, high doses of niacin (> 1 g/day), colchicine.
    - Co-administration of HIV and hepatitis C virus (HCV) protease inhibitors and cholesterol-lowering statin drugs can increase the risk of muscle injury. The most serious form of myopathy, called rhabdomyolysis, can damage the kidneys and lead to kidney failure, which can be fatal.
    - Prescribing recommendation of atorvastatin when co-administered with HIV and HCV protease inhibitors: See section "6. Administration and dosage".
  - **CYP3A4 inhibitors:** Plasma concentrations of atorvastatin are significantly increased when combined with strong inhibitors of CYP3A4 (see Table 1 and specific information below). The combination of strong CYP3A4 inhibitors (such as ciclosporin, telithromycin, clarithromycin, delavirdine, stiripentol, ketoconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole, certain antivirals used in the treatment of HCV (e.g., elbasvir/grazoprevir) and inhibitors HIV protease including ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.) should be avoided if possible. In cases where the combination of these drugs is necessary, moderate CYP3A4 inhibitors (such as erythromycin, diltiazem, verapamil, and fluconazole) may increase atorvastatin plasma concentrations (see Table 1). An increased risk of myopathy has been observed with concomitant administration of erythromycin and statins. No interaction studies evaluating the effects of amiodarone or verapamil on atorvastatin have been performed. Since both amiodarone and verapamil are known to inhibit CYP3A4 activity, their combination with atorvastatin may result in increased exposure to atorvastatin. Therefore, a lower starting dose of atorvastatin should be prescribed and adequate clinical monitoring of the patient should be implemented.
  - **CYP3A4 inducers:** Co-administration of atorvastatin with a cytochrome P450 3A inducer (such as efavirenz, rifampicin or St. John's Wort) may result in varying decreases in the plasma concentration of atorvastatin. Due to the dual mechanism of interaction of rifampicin (induction of cytochrome P450 3A and inhibition of the hepatocyte transporter OATP1B1), simultaneous administration of atorvastatin and rifampicin is advised, since separate administration over time of atorvastatin from that of rifampicin was associated with a significant decrease in plasma concentrations of atorvastatin. However, the effect of rifampicin on hepatocyte concentrations of atorvastatin is unknown. If the combination proves necessary, the effectiveness of the treatment should be particularly monitored.
  - **Transporter inhibitors:** Inhibitors of protein transporters may increase systemic exposure to atorvastatin. Both ciclosporin and letermovir are inhibitors of transporters involved in the elimination of atorvastatin, such as OATP1B1/1B3, P-gp and BCRP, resulting in increased systemic exposure to atorvastatin (see Table 1). The effect of inhibition of hepatocyte transporters on hepatocyte exposure to atorvastatin is unknown. If the combination is necessary, the dose should be reduced and the efficacy of the treatment should be monitored (see Table 1). The use of atorvastatin is not recommended in patients taking letermovir co-administered with ciclosporin.
  - **Gemfibrozil/fibric acid derivatives:** Treatment with fibrates alone is sometimes associated with muscle events, such as rhabdomyolysis. The risk of these events occurring may be increased with concomitant use of a fibric acid derivative and atorvastatin. If the combination is found to be necessary, a lower dose of atorvastatin to achieve the therapeutic objective should be used and the patient should be monitored appropriately.
  - **Ezetimibe:** Ezetimibe alone is associated with muscle events, such as rhabdomyolysis. The risk of these events occurring may therefore be increased with concomitant treatment with ezetimibe and atorvastatin. Adequate clinical monitoring of these patients is recommended.
  - **Colestipol:** The combination of atorvastatin and colestipol results in a decrease in plasma concentrations of atorvastatin and its active metabolites (ratio of atorvastatin concentration: 0.74). The lipid lowering effects are, however, greater when atorvastatin and colestipol are administered simultaneously compared to separate administration.
  - **Fusidic acid:** The risk of myopathy, including rhabdomyolysis, may be increased by co-administration of systemic fusidic acid and a statin. The mechanism of this interaction (whether pharmacodynamic, pharmacokinetics or both) is still unknown. Cases of rhabdomyolysis (some fatal) have been reported in patients receiving this combination. If treatment with systemic fusidic acid is required, treatment with Stefamol 5/10 should be discontinued for the duration of treatment with fusidic acid.
  - **Colchicine:** Although no interaction study between atorvastatin and colchicine has been performed, cases of myopathy have been reported with the combination of atorvastatin and colchicine. Care should be taken when prescribing atorvastatin with colchicine.
- **Effect of atorvastatin on combination drugs:**
  - **Digoxin:** At steady state, plasma digoxin concentrations are slightly increased upon co-administration of repeated doses of digoxin and 10 mg atorvastatin. Patients treated with digoxin should be adequately monitored.
  - **Oral contraceptives:** Concomitant administration of atorvastatin and an oral contraceptive resulted in increased plasma concentrations of norethindrone and ethinylgestradol.
  - **Warfarin:** In a clinical study conducted in patients receiving chronic warfarin therapy, concomitant administration of atorvastatin 80 mg daily with warfarin resulted in a slight decrease of approximately 1.7 seconds in prothrombin time over the course of the first 4 days of treatment, this time normalizing in the first 15 days of treatment with atorvastatin.

Although only very rare cases of clinically significant anticoagulant interactions have been reported, prothrombin time should be determined before initiating atorvastatin therapy in patients receiving coumarin-derived anticoagulants, and then at the start of therapy at a frequency of sufficient to ensure that no significant change in prothrombin time occurs. As soon as the stability of the prothrombin time is reached, the prothrombin time can be monitored at the frequency usually practiced in patients treated with anticoagulants derived from coumarin. If the dose of atorvastatin is changed or treatment interrupted, the same procedure should be repeated. Treatment with atorvastatin has not been associated with bleeding or changes in prothrombin time in patients not receiving anticoagulants.

Table 1. Effect of co-administered medicinal products on the pharmacokinetics of atorvastatin.

Co-administered drug and dosing schedule	Atorvastatin		
	Dose (mg)	AUC ratio <sup>1</sup>	Clinical recommendation <sup>2</sup>
Glecaprevir 400 mg OD/ Pibrentasvir 120 mg OD, 7 days	10 mg OD for 7 days	8.3	The combination with products containing glecaprevir or pibrentasvir is contraindicated.
Tipranavir 500 mg BID/ Ritonavir 200 mg BID, 8 days (days 14 - 21)	40 mg on day 1, 10 mg on day 20	9.4	If the combination of atorvastatin is necessary, do not exceed 10 mg/day of atorvastatin. Adequate clinical monitoring of these patients is recommended.
Telaprevir 750 mg every 8 hours, 10 days	20 mg, SD	7.9	
Ciclosporin 5.2 mg/kg/day, stable dose	10 mg OD for 28 days	8.7	
Lopinavir 400 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 days	20 mg OD for 4 days	5.9	No specific recommendation. Stefanlor 5/10 contains 10 mg atorvastatin.
Clarithromycin 500 mg BID, 9 days	80 mg OD for 8 days	4.5	
Saquinavir 400 mg BID/ Ritonavir (300 mg BID from days 5 - 7, increased to 400 mg BID on day 8), days 4 - 18, 30 mins after taking atorvastatin	40 mg OD for 4 days	3.9	
Darunavir 300 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 9 days	10 mg OD for 4 days	3.4	
Itraconazole 200 mg OD, 4 days	40 mg SD	3.3	
Fosamprenavir 700 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 days	10 mg OD for 4 days	2.5	
Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 days	10 mg OD for 4 days	2.3	
Elbasvir 50 mg OD /Grazoprevir 200 mg OD, 13 days	10 mg SD	1.95	The dose of atorvastatin should not exceed 20 mg per day when combined with products containing elbasvir or grazoprevir.
Letermovir 480 mg OD, 10 days	20 mg SD	3.29	The dose of atorvastatin should not exceed 20 mg per day when combined with products containing letermovir.
Nelfinavir 1250 mg BID, 14 days	10 mg OD for 28 days	1.74	No specific recommendation.
Grapefruit juice, 240 mL OD <sup>3</sup>	40 mg, SD	1.37	Drinking large amounts of grapefruit juice is not recommended while taking atorvastatin.
Diltiazem 240 mg OD, 28 days	40 mg, SD	1.51	Appropriate clinical monitoring of patients is recommended following initiation of therapy or dose adjustment of diltiazem.
Erythromycin 500 mg QID, 7 days	10 mg, SD	1.33	A lower maximum dose and clinical monitoring of these patients is recommended.
Cimetidine 300 mg QID, 2 weeks	10 mg OD for 2 weeks	1.00	No specific recommendation.
Colestipol 10 g BID, 24 weeks	40 mg OD for 8 weeks	0.74 <sup>4</sup>	No specific recommendation.
Antacid suspension of magnesium aluminium hydroxides, 30 mL QID, 17 days	10 mg OD for 15 days	0.66	No specific recommendation.
Efavirenz 600 mg OD, 14 days	10 mg for 3 days	0.59	No specific recommendation.
Rifampicin 600 mg OD, 7 days (taken simultaneously)	40 mg SD	1.12	If the combination proves necessary, simultaneous administration of atorvastatin and rifampicin is recommended, with clinical monitoring.
Rifampicin 600 mg OD, 5 days (taken separately)	40 mg SD	0.20	

Co-administered drug and dosing schedule	Atorvastatin		
	Dose (mg)	AUC ratio <sup>1</sup>	Clinical recommendation <sup>2</sup>
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 days	40 mg SD	1.35	Clinical monitoring of patients is recommended.
Fenofibrate 160 mg OD, 7 days	40 mg SD	1.03	Clinical monitoring of patients is recommended.
Boceprevir 800 mg TID, 7 days	40 mg SD	2.3	A lower initial dose and clinical monitoring of patients is recommended. The dose of atorvastatin should not exceed 20 mg per day during co-administration with boceprevir.

<sup>1</sup> Represents the ratio of treatments (drug co-administered plus atorvastatin versus atorvastatin alone).

<sup>2</sup> See sections 8. and 11. for clinical significance.

<sup>3</sup> Contains one or more components which inhibit CYP3A4 and may increase the plasma concentrations of drugs metabolized by CYP3A4. Taking a 240 mL glass of grapefruit juice also resulted in a 20.4% decrease in the AUC of the active metabolite orthohydroxy. Large amounts of grapefruit juice (more than 1.2 liters per day for five days) increased the AUC of atorvastatin and that of the active substances (atorvastatin and metabolites) by 2.5 times.

<sup>4</sup> Ratio based on a single sample taken between 8 and 16 hours after taking the dose.

OD = once daily; SD = single dose; BID = twice daily; TID = three times daily; QID = four times daily.

Table 2. Effect of atorvastatin on the pharmacokinetics of co-administered drugs.

Atorvastatin dosage	Co-administered drugs		
	Drug dosage (mg)	AUC ratio <sup>1</sup>	Clinical recommendations
80 mg OD for 10 days	Digoxin 0.25 mg OD, 20 days	1.15	Patients treated with digoxin should be adequately monitored.
40 mg OD for 22 days	Oral contraceptive OD, 2 months - norethindrone 1 mg - ethinylestradiol 35 µg	1.28	No specific recommendation.
		1.19	
80 mg OD for 15 days	<sup>2</sup> Phenazone, 600 mg SD	1.03	No specific recommendation.
10 mg, SD	Tipranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID, 7 days	1.08	No specific recommendation.
10 mg, OD for 4 days	Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 days	0.73	No specific recommendation.
10 mg, OD for 4 days	Fosamprenavir 700 mg BID/ ritonavir 100 mg BID, 14 days	0.99	No specific recommendation.

<sup>5</sup> Represents the ratio of treatments (drug co-administered plus atorvastatin versus atorvastatin alone).

<sup>6</sup> Co-administration of repeated doses of atorvastatin and phenazone had little or no detectable effect on the clearance of phenazone.

OD = once daily; SD = single dose; BID = twice daily.

#### Drug incompatibilities

In the absence of incompatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

## 12.

### Adverse reactions

#### Amlodipine

##### Very common (1/10 ≤ ADR)

General and administration site conditions: Edema.

##### Common (1/100 ≤ ADR < 1/10)

- Nervous system: Drowsiness, dizziness, headache (especially at the start of treatment).
  - Eye: Visual disturbances (including diplopia).
  - Cardiac: Palpitations.
  - Vascular: Flushing.
  - Respiratory, thoracic and mediastinal: Dyspnea.
  - Gastrointestinal: Nausea, upper and lower abdominal pain, dyspepsia, changes in intestinal transit (including diarrhea and constipation).
  - Musculoskeletal and connective tissue: Swelling of the joints (including swelling of the ankles), muscle cramps, muscle spasms.
  - General and administration site conditions: Tired, asthenia.
- Uncommon (1/1000 ≤ ADR < 1/100)**
- Metabolism and nutrition: Weight gain, weight loss.
  - Psychiatric: Insomnia, mood disorders (including anxiety), depression.
  - Nervous system: Tremors, hypoesthesias, paresthesias, syncope, dysgeusia.
  - Ear and labyrinth: Tinnitus.
  - Cardiac: Arrhythmia (including bradycardia, ventricular tachycardia and atrial fibrillation).

- **Vascular:** Hypotension.
- **Respiratory, thoracic and mediastinal:** Rhinitis, cough.
- **Gastrointestinal:** Vomiting, dry mouth, dysgeusia.
- **Skin and subcutaneous tissue:** Alopecia, purpura, skin discoloration, itching, eruption, hyperhidrosis, exanthema, urticaria.
- **Musculoskeletal and connective tissue:** Arthralgia, myalgia, back pain.
- **Kidney and urinary tract:** Urination disorder, nocturia, pollakiuria.
- **Reproductive system and breast:** Incapacity, gynecomastia.
- **General and administration site conditions:** Chest pain, pain, faintness.
- **Rare (1/10,000 ≤ ADR < 1/1000)**
- **Psychiatric:** Confusion.
- **Cardiac:** Angina pectoris.
- **Very rare (ADR < 1/10,000)**
- **Blood and lymphatic system:** Leukopenia, thrombocytopenia.
- **Immune system:** Hypersensitivity.
- **Metabolism and nutrition:** Hyperglycemia\*.
- **Nervous system:** Hypertonia, peripheral neuropathy.
- **Cardiac:** Myocardial infarction.
- **Vascular:** Vasculitis.
- **Gastrointestinal:** Gingival hyperplasia, gastritis, pancreatitis.
- **Hepatobiliary:** Hepatitis, jaundice.
- **Skin and subcutaneous tissue:** Bullous dermatosis including erythema multiforme, angioedema, erythema multiforme, angioneurotic edema, exfoliative dermatitis, photosensitivity, Stevens-Johnson syndrome.
- **Investigations:** Increased liver enzymes: alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase (mainly related to cholestasis).
- **Not known (cannot be estimated from the available data)**
- **Nervous system:** Extrapyramidal syndrome.
- **Skin and subcutaneous tissue:** Toxic epidermal necrolysis.
- **Atorvastatin**
- **Common (1/100 ≤ ADR < 1/10)**
- **Infections and infestations:** Nasopharyngitis.
- **Immune system:** Hypersensitivity.
- **Metabolism and nutrition:** Hyperglycemia\*.
- **Nervous system:** Headache (especially at the start of treatment).
- **Respiratory, thoracic and mediastinal:** Pharyngolaryngeal pain, epistaxis.
- **Gastrointestinal:** Nausea, dyspepsia, diarrhea, constipation, flatulence.
- **Musculoskeletal and connective tissue:** Swelling of the joints (including swelling of the ankles), muscle cramps, muscle spasms, arthralgia, myalgia, back pain, pain in extremity.
- **Investigations:** Increased liver enzymes: alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase (mainly related to cholestasis), blood CK increased.
- **Uncommon (1/1000 ≤ ADR < 1/100)**
- **Metabolism and nutrition:** Hypoglycemia, weight gain, anorexia.
- **Psychiatric:** Insomnia, nightmares.
- **Nervous system:** Dizziness, hypoesthesias, paresthesias, amnesia, dysgeusia.
- **Eye:** Blurred vision.
- **Ear and labyrinth:** Tinnitus.
- **Gastrointestinal:** Upper and lower abdominal pain, vomiting, pancreatitis, eructation.
- **Hepatobiliary:** Hepatitis.
- **Skin and subcutaneous tissue:** Alopecia, itching, eruption, urticaria.
- **Musculoskeletal and connective tissue:** Neck pain, muscle fatigue.
- **Reproductive system and breast:** Incapacity.
- **General and administration site conditions:** Edema, peripheral edema, tired, asthenia, chest pain, faintness, fever.
- **Investigations:** Leukocyturia.
- **Rare (1/10,000 ≤ ADR < 1/1000)**
- **Blood and lymphatic system:** Thrombocytopenia.
- **Nervous system:** Peripheral neuropathy.
- **Eye:** Visual disturbances (including diplopia).
- **Hepatobiliary:** Cholestasis.
- **Skin and subcutaneous tissue:** Bullous dermatosis including erythema multiforme, angioneurotic edema, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis.
- **Musculoskeletal and connective tissue:** Myositis, rhabdomyolysis, myopathy, muscle breakdown, tendinopathies, in rare cases tendon rupture.
- **Very rare (ADR < 1/10,000)**
- **Immune system:** Anaphylaxis.
- **Ear and labyrinth:** Hearing loss.
- **Hepatobiliary:** Hepatic insufficiency.
- **Musculoskeletal and connective tissue:** Lupoid syndrome.
- **Reproductive system and breast:** Gynecomastia.
- **Not known (cannot be estimated from the available data)**
- **Psychiatric:** Depression.
- **Respiratory, thoracic and mediastinal:** Interstitial lung disease, especially during long-term treatment.
- **Musculoskeletal and connective tissue:** Autoimmune mediated necrotizing myopathy.
- **The following adverse events have been reported with some statins:**
- **Cognitive impairment (e.g. memory loss, confusion...).**
- **Increases in HbA1c.**
- \* Diabetes: The frequency depends on the presence or absence of risk factors (fasting blood sugar ≥ 5.6 mmol/L, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, increased triglyceride level, history of arterial hypertension).

### 13. Overdosage and management

No information is available regarding overdose of Stefamlor 5/10 in humans.

#### Amlodipine

For amlodipine, experience with intentional overdose in humans is limited. Massive overdose could cause severe peripheral vasodilation and possibly reflex tachycardia. Marked and possibly prolonged systemic hypotension up to shock with fatal outcome has been reported. Any hypotension resulting from acute intoxication requires monitoring in an intensive cardiological care unit. A vasoconstrictor can be used to restore vascular tone and blood pressure. Since amlodipine is highly protein bound, dialysis is unlikely to provide any benefit.

#### Atorvastatin

There is no specific treatment for atorvastatin overdose. In the event of an overdose, the patient should be treated symptomatically and supportive measures should be implemented as needed. Liver function and serum CK concentrations should be monitored. Due to the strong binding of the drug to plasma proteins, hemodialysis is not expected to significantly increase the clearance of atorvastatin.

### 14. Pharmacodynamic properties

**Pharmacotherapeutic group:** HMG-CoA reductase inhibitor, other combinations.

**ATC code:** C10BX03.

Stefamlor 5/10 combines two mechanisms of action: the action of the dihydropyridine calcium antagonist of amlodipine (calcium channel blocker or slow calcium channel blocker) and the inhibition of HMG-CoA reductase by atorvastatin. Amlodipine inhibits the transmembrane flow of calcium ions in smooth muscle cells and myocardial cells. Atorvastatin is a selective and competitive inhibitor of HMG-CoA reductase, the enzyme responsible for the transformation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A to mevalonate, a precursor of sterols, including cholesterol. No change in the antihypertensive effect of amlodipine on systolic blood pressure was observed with administration of amlodipine 5 mg /atorvastatin 10 mg, compared to administration of amlodipine alone.

Likewise, no change in the effect of atorvastatin on LDL-C was observed during administration of amlodipine 5 mg/atorvastatin 10 mg, compared to administration of atorvastatin alone.

### 15. Pharmacokinetic properties

#### Combination of amlodipine 5 mg/atorvastatin 10 mg

After oral administration, two distinct plasma peaks are observed. The first occurs 1 to 2 hours after administration and is attributable to atorvastatin; the second occurs between 6 and 12 hours after administration and is attributable to amlodipine. The rate of absorption and bioavailability of amlodipine and atorvastatin from combination tablet is not significantly different from that of amlodipine and atorvastatin when co-administered with amlodipine and atorvastatin tablets.

The bioavailability of amlodipine from combination tablet was not affected by food. Food decreases the rate of absorption (C<sub>max</sub>) and the observed amount (AUC) of atorvastatin present in combination tablet by approximately 32% and 11% respectively; similar reductions in plasma concentrations of atorvastatin in the presence of food were observed without a decrease in the effect on LDL-cholesterol.

#### Amlodipine

##### Absorption

After oral administration of therapeutic doses of amlodipine alone, peak plasma levels are observed 6 to 12 hours after administration. The absolute bioavailability varies between 64 and 80%. The volume of distribution is approximately 21 L/kg. The bioavailability of amlodipine is not affected in the presence of food.

##### Distribution

*In vitro* studies of amlodipine have shown that approximately 97.5% of the circulating drug is bound to plasma proteins in hypertensive patients.

##### Biotransformation

Amlodipine is metabolized to inactive metabolites largely by the liver (approximately 90%).

##### Elimination

Amlodipine elimination from plasma is biphasic, with a terminal elimination half-life of approximately 30 to 50 hours. Steady state plasma concentrations are reached within 7 – 8 days after repeated administration. 10% of the unchanged amlodipine molecule and 60% of the amlodipine metabolites are excreted in the urine.

#### Atorvastatin

##### Absorption

Atorvastatin is rapidly absorbed with peak plasma concentrations being reached within 1 to 2 hours. The extent of atorvastatin absorption is dose dependent. The absolute bioavailability of atorvastatin (parent compound) is approximately 12% and the systemic availability of HMG-CoA reductase inhibition is approximately 30%. The low systemic availability is attributed to pre-systemic clearance from the gastrointestinal mucosa and/or to hepatic first-pass metabolism. Although the power supply decreases the speed (C<sub>max</sub>) and the amount of drug absorbed (AUC) of approximately 25% and 9%, respectively, the reduction in LDL-C is equivalent whether atorvastatin is administered with or without food. Plasma concentrations of atorvastatin are lower (approximately 30% for C<sub>max</sub> and AUC) after administration of the drug in the evening compared to administration of the drug in the morning. However, the reduction in LDL-C is the same regardless of when the drug is administered during the day.

#### *Distribution*

The mean volume of distribution of atorvastatin is approximately 381 liters. The binding of atorvastatin to plasma protein is  $\geq 95\%$ .

#### *Biotransformation*

Atorvastatin is extensively metabolized to ortho- and parahydroxylated derivatives and various beta-oxidation products. *In vitro* inhibition of HMG-CoA reductase by ortho- and parahydroxylated metabolites is similar to that of atorvastatin. About 70% of the circulating inhibitory activity of HMG-CoA reductase is attributed to the active metabolites.

#### *Elimination*

Atorvastatin and its metabolites are mainly excreted in the bile after hepatic and/or extrahepatic metabolism. However, it does not appear that the drug undergoes a significant enterohepatic cycle. The mean plasma elimination half-life of atorvastatin is approximately 14 hours in humans, but the inhibition half-life of HMG-CoA reductase is 20 to 30 hours due to the contribution active metabolites. Less than 2% of a dose of atorvastatin is found in the urine after oral administration.

Atorvastatin is a substrate for hepatic transporters, organic anion transporting polypeptides 1B1 (OATP1B1) and 1B3 (OATP1B3). Atorvastatin metabolites are substrates of OATP1B1. Atorvastatin has also been identified as a substrate of P-glycoprotein (P-gp) and breast cancer resistance protein (BCRP) efflux transporters, which may limit intestinal absorption and biliary clearance of atorvastatin.

#### *Amlodipine and atorvastatin in special populations*

##### *Elderly subject*

The time to peak plasma concentration of amlodipine is similar in older and younger subjects. In the elderly, the clearance of amlodipine tends to decrease, resulting in increases in AUC. In patients with congestive heart failure, increases in AUC and elimination half-life are as expected for the age group of patients studied.

Plasma concentrations of atorvastatin are higher (approximately 40% for  $C_{max}$  and 30% for AUC) in healthy elderly subjects ( $\geq 65$  years) than in young adults. Clinical data indicate a greater level of decrease in LDL-cholesterol in the elderly population compared to younger adults, regardless of the dose of atorvastatin.

##### *Sex*

Atorvastatin concentrations are different in women ( $C_{max}$  approximately 20% higher and AUC approximately 10% lower) and in men. These differences have no clinical significance, in particular as regards the effects on lipid parameters.

#### *Renal failure*

The pharmacokinetics of amlodipine are not significantly affected by renal impairment. Amlodipine is not dialyzable. Patients with renal impairment may therefore receive the usual starting dose of amlodipine.

During studies with atorvastatin, the presence of renal impairment did not influence the plasma concentrations of atorvastatin or the reduction of LDL-C. In patients with impaired renal function, no dose adjustment of atorvastatin is necessary.

#### *Hepatic insufficiency*

Patients with hepatic impairment have reduced clearance of amlodipine, resulting in an increase in AUC of approximately 40 – 60%. In patients with moderate to severe hepatic impairment, the therapeutic response to atorvastatin is not altered, but exposure to the drug is greatly increased. In patients with chronic alcohol-related hepatic impairment (Childs-Pugh B), atorvastatin plasma concentrations are markedly increased (approximately 16-fold for  $C_{max}$  and 11-fold for AUC).

#### *SLCO1B1 polymorphism*

Hepatic reuptake of all HMG-CoA reductase inhibitors, including atorvastatin, involves the OATP1B1 transporter. In patients with SLCO1B1 polymorphism, there is a risk of overexposure to atorvastatin, which may lead to an increased risk of rhabdomyolysis. A polymorphism in the OATP1B1 gene (SLCO1B1 c.521CC) is associated with an exposure to atorvastatin 2.4 times (AUC) greater than that observed in individuals without this genotypic variant (c.521TT). Genetic alteration of hepatic atorvastatin reuptake is also possible in these patients: The possible consequences on efficacy are unknown.

#### **16. Packaging**

Blister of 10 tablets. Box of 3 blisters.

#### **17. Storage condition, shelf-life, specification**

##### **17.1. Storage condition**

Store in a well-closed container, in a dry place. Do not store above 30°C.

##### **17.2. Shelf-life**

24 months from the date of manufacturing.

##### **17.3. Specification**

In-house.

#### **18. Name, address of manufacturer**



**STELLA**

#### **Stellapharm J.V. Co., Ltd. - Branch 1**

40 Tu Do Avenue, Vietnam - Singapore Industrial Park,  
An Phu Ward, Thuan An, Binh Duong, Vietnam  
Tel: (+84 274) 3767 470 Fax: (+84 274) 3767 469

PI100723