

PHÓ TỔNG GIÁM ĐỐC
Võ Đức Nhân



Hà Tĩnh, ngày 20 tháng 02 năm 2017
TỔNG GIÁM ĐỐC



LIPI-SAFE

Rx Prescription medicine **CMP-WHO**
10 BLISTERS X 10 FILM COATED TABLETS

LIPI-SAFE

Atorvastatin 20mg

KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN
READ INSTRUCTION CAREFULLY BEFORE USING.

Chỉ định, chống chỉ định, liều dùng và cách dùng,
thông tin khác
Xem tờ hướng dẫn sử dụng
Bảo quản: Nơi khô mát, nhiệt độ dưới 30°C, tránh
ánh sáng
Tiêu chuẩn: TCCS



Rx Thuốc bán theo đơn **CMP-WHO**
10 VỈ X 10 VIÊN NÉN BAO PHIM

LIPI-SAFE

Atorvastatin 20mg

ĐỂ XA TẦM TAY TRẺ EM
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG

Công thức: cho 1 viên
Atorvastatin Calcium trihydrat
Tương ứng Atorvastatin 20mg
Tá dược vừa đủ 1 viên

Nhà sản xuất:
CÔNG TY CP DƯỢC HÀ TĨNH
167 Hà Huy Tập, Tp. Hà Tĩnh
ĐT: 039 3855906 * Fax: 039 3856821
Email: htp@hadiphar.vn * www.hadiphar.vn

SĐK:
SLSX (Lot. No):
Ngày SX (Mfg. Date):
HD (Exp. Date):

LIPI-SAFE

CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 08/10/2018

UBND TỈNH HÀ TĨNH
CÔNG TY CP DƯỢC HÀ TĨNH
167 Hà Huy Tập TP Hà Tĩnh
BỘ Y TẾ

Mẫu nhãn vỉ, hộp xin đăng ký



BSA 30986

39/163

UBND TỈNH HÀ TĨNH
CÔNG TY CP DƯỢC HÀ TĨNH
167 Hà Huy Tập TP Hà Tĩnh

MẪU NHÃN VỈ, HỘP XIN ĐĂNG KÝ

LIPI-SAFE



Rx Prescription medicine **CMP-WHO**
5 BLISTERS X 10 FILM COATED TABLETS

LIPI-SAFE

Atorvastatin

20mg

KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN
READ INSTRUCTION CAREFULLY BEFORE USING.



Chỉ định, chống chỉ định, liều dùng và cách dùng,
thông tin khác
Xem tờ hướng dẫn sử dụng
Bảo quản: Nơi khô mát, nhiệt độ dưới 30°C, tránh
ánh sáng
Tiêu chuẩn: TCCS



Rx Thuốc bán theo đơn **CMP-WHO**
5 VỈ X 10 VIÊN NÉN BAO PHIM

LIPI-SAFE

Atorvastatin

20mg

ĐỂ XA TẦM TAY TRẺ EM
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG



Công thức: cho 1 viên
Atorvastatin Calcium trihydrat
Tương ứng Atorvastatin 20mg
Tá dược vừa đủ 1 viên

Nhà sản xuất:
CÔNG TY CP DƯỢC HÀ TĨNH
167 Hà Huy Tập, Tp. Hà Tĩnh
ĐT: 039 3855906* Fax: 039 3856821
Email: htp@hadiphar.vn * www.hadiphar.vn

SĐK:
SLSX(Lot. No):
Ngày SX(Mfg. Date):
HD(Exp. Date):



Hà Tĩnh, ngày 20 tháng 02 năm 2017
PHÓ TỔNG GIÁM ĐỐC



PHÓ TỔNG GIÁM ĐỐC
Võ Đức Nhân

LIPI-SAFE

PHÓ TỔNG GIÁM ĐỐC
Võ Đức Nhân



Hà Tĩnh, ngày 20 tháng 02 năm 2017
TỔNG GIÁM ĐỐC



LIPI-SAFE

Rx Prescription medicine **CMP-WHO**
2 BLISTERS X 10 FILM COATED TABLETS

LIPI-SAFE

Atorvastatin

20mg

KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN
READ INSTRUCTION CAREFULLY BEFORE USING.

Chỉ định, chống chỉ định, liều dùng và cách dùng,
thông tin khác

Xem tờ hướng dẫn sử dụng

Bảo quản: Nơi khô mát, nhiệt độ dưới 30°C, tránh
ánh sáng

Tiêu chuẩn: TCCS



Rx Thuốc bán theo đơn
2 VỈ X 10 VIÊN NÉN BAO PHIM

CMP-WHO

LIPI-SAFE

Atorvastatin

20mg

ĐỂ XA TẦM TAY TRẺ EM
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG

Công thức: cho 1 viên
Atorvastatin Calcium trihydrat
Tương ứng Atorvastatin 20mg
Tá dược vừa đủ 1 viên

Nhà sản xuất:
CÔNG TY CP DƯỢC HÀ TĨNH
167 Hà Huy Tập, Tp. Hà Tĩnh
ĐT: 039 3855906* Fax: 039 3856821
Email: htp@hadiphar.vn * www.hadiphar.vn

SĐK:
SLSX(Lot. No):
Ngày SX(Mfg. Date):
HD(Exp. Date):

LIPI-SAFE

UBND TỈNH HÀ TĨNH
CÔNG TY CP DƯỢC HÀ TĨNH
167 Hà Huy Tập TP Hà Tĩnh

MẪU NHÃN VỈ, HỘP XIN ĐĂNG KÝ





PHÓ TỔNG GIÁM ĐỐC
Võ Đức Nhân

Hà Tĩnh, ngày 20 tháng 02 năm 2017
TỔNG GIÁM ĐỐC

LIPI-SAFE



Rx Prescription medicine **CMP-WHO**
10 BLISTERS X 8 FILM COATED TABLETS

LIPI-SAFE

Atorvastatin 20mg

KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN
READ INSTRUCTION CAREFULLY BEFORE USING.

Chỉ định, chống chỉ định, liều dùng và cách dùng,
thông tin khác
Xem tờ hướng dẫn sử dụng
Bảo quản: Nơi khô mát, nhiệt độ dưới 30°C, tránh
ánh sáng
Tiêu chuẩn: TCCS



Rx Thuốc bán theo đơn **CMP-WHO**
10 VỈ X 8 VIÊN NÉN BAO PHIM

LIPI-SAFE

Atorvastatin 20mg

ĐỂ XA TẦM TAY TRẺ EM
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG

Công thức: cho 1 viên
Atorvastatin Calcium trihydrat
Tương ứng Atorvastatin 20mg
Tá dược vừa đủ 1 viên

Nhà sản xuất:
CÔNG TY CP DƯỢC HÀ TĨNH
167 Hà Huy Tập, Tp. Hà Tĩnh
ĐT: 039 3855906* Fax: 039 3856821
Email: htp@hadiphar.vn * www.hadiphar.vn

SĐK:
SLSX(Lot. No):
Ngày SX(Mfg. Date):
HD(Exp. Date):

LIPI-SAFE



UBND TỈNH HÀ TĨNH
CÔNG TY CP DƯỢC HÀ TĨNH
167 Hà Huy Tập TP Hà Tĩnh

MẪU NHÃN VỈ, HỘP XIN ĐĂNG KÝ

PHÓ TỔNG GIÁM ĐỐC
Võ Đức Nhân



Hà Tĩnh, ngày 20 tháng 02 năm 2017
TỔNG GIÁM ĐỐC

LIPI-SAFE



Rx Prescription medicine **CMP-WHO**
5 BLISTERS X 8 FILM COATED TABLETS

LIPI-SAFE

Atorvastatin 20mg

KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN
READ INSTRUCTION CAREFULLY BEFORE USING.



Chỉ định, chống chỉ định, liều dùng và cách dùng,
thông tin khác

Xem tờ hướng dẫn sử dụng

Bảo quản: Nơi khô mát, nhiệt độ dưới 30°C, tránh
ánh sáng

Tiêu chuẩn: TCCS



Rx Thuốc bán theo đơn **CMP-WHO**
5 VỈ X 8 VIÊN NÉN BAO PHIM

LIPI-SAFE

Atorvastatin 20mg



ĐỂ XA TẦM TAY TRẺ EM
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG

Công thức: cho 1 viên
Atorvastatin Calcium trihydrat
Tương ứng Atorvastatin 20mg
Tá dược vừa đủ 1 viên

Nhà sản xuất:
CÔNG TY CP DƯỢC HÀ TĨNH
167 Hà Huy Tập, Tp. Hà Tĩnh
ĐT: 039 3855906* Fax: 039 3856821
Email: htp@hadiphar.vn * www.hadiphar.vn

SĐK:
SLSX(Lot. No):
Ngày SX(Mfg. Date):
HD(Exp. Date):

LIPI-SAFE

UBND TỈNH HÀ TĨNH
CÔNG TY CP DƯỢC HÀ TĨNH
167 Hà Huy Tập TP Hà Tĩnh

MẪU NHÃN VỈ, HỘP XIN ĐĂNG KÝ



UBND TỈNH HÀ TĨNH
CÔNG TY CP DƯỢC HÀ TĨNH
167 Hà Huy Tập TP Hà Tĩnh

Mẫu nhãn vỉ, hộp xin đăng ký

LIPI-SAFE



Rx Prescription medicine **CMP-WHO**
2 BLISTERS X 8 FILM COATED TABLETS

LIPI-SAFE

Atorvastatin 20mg

KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN
READ INSTRUCTION CAREFULLY BEFORE USING.



Chỉ định, chống chỉ định, liều dùng và cách dùng,
thông tin khác

Xem tờ hướng dẫn sử dụng

Bảo quản: Nơi khô mát, nhiệt độ dưới 30°C, tránh
ánh sáng

Tiêu chuẩn: TCCS



Rx Thuốc bán theo đơn **CMP-WHO**
2 VỈ X 8 VIÊN NÉN BAO PHIM

LIPI-SAFE

Atorvastatin 20mg



ĐỂ XA TÀM TAY TRẺ EM
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG

Công thức: cho 1 viên
Atorvastatin Calcium trihydrat
Tương ứng Atorvastatin 20mg
Tá dược vừa đủ 1 viên

Nhà sản xuất:
CÔNG TY CP DƯỢC HÀ TĨNH
167 Hà Huy Tập, Tp. Hà Tĩnh
ĐT: 039 3855906* Fax: 039 3856821
Email: htp@hadiphar.vn * www.hadiphar.vn

SĐK:
SLSX(Lot. No):
Ngày SX(Mfg. Date):
HD(Exp. Date):



Hà Tĩnh, ngày 20 tháng 02 năm 2017
PHÓ TỔNG GIÁM ĐỐC



PHÓ TỔNG GIÁM ĐỐC
Võ Đức Nhân

LIPI-SAFE

UBND TỈNH HÀ TĨNH
CÔNG TY CP DƯỢC HÀ TĨNH
167 Hà Huy Tập, Tp. Hà Tĩnh
Tel: 0393.855906*Fax: 0393.856821

MẪU NHÃN LỌ, HỘP XIN ĐĂNG KÝ

LIPI-SAFE

GMP-WHO

Thuốc bán theo đơn
Thành phần: **GMP-WHO** 200 Viên nén bao phim

Công thức: cho 1 viên
Atorvastatin Calcium trihydrat
Tương ứng Atorvastatin20mg
Tá dược vừa đủ 1 viên

Bảo quản: Nơi khô mát, nhiệt độ
dưới 30°C, tránh ánh sáng.
Tiêu chuẩn áp dụng: TCCS
SDK:
Ngày SX:
Số lô SX:
HD:

LIPI-SAFE

Atorvastatin 20mg



Sản xuất tại:
CÔNG TY CP DƯỢC HÀ TĨNH
167 Hà Huy Tập, Tp. Hà Tĩnh
Tel: 0393.855906*Fax: 0393.856821

**Chỉ định, chống chỉ định, Liều dùng-cách
dùng, các thông tin khác:**
Xin đọc tờ hướng dẫn sử dụng.

**Để xa tầm tay trẻ em, đọc kỹ hướng
dẫn sử dụng trước khi dùng.**

Thuốc bán theo đơn

GMP-WHO

Hộp 1 lọ 200 viên nén bao phim

LIPI-SAFE

Atorvastatin 20mg



Sản xuất tại:
Công ty Cp Dược Hà Tĩnh
167 Hà Huy Tập, Tp. Hà Tĩnh

Thành phần:

Công thức: cho 1 viên
Atorvastatin Calcium trihydrat
Tương ứng Atorvastatin.....20mg
Tá dược vừa đủ 1 viên

Bảo quản: Nơi khô mát, nhiệt
độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.

Tiêu chuẩn áp dụng: TCCS

**Chỉ định, chống chỉ định, Liều dùng-cách
dùng, các thông tin khác:**
Xin đọc tờ hướng dẫn sử dụng.

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

Thuốc bán theo đơn

GMP-WHO

Hộp 1 lọ 200 viên nén bao phim

LIPI-SAFE

Atorvastatin 20mg



Sản xuất tại:
Công ty Cp Dược Hà Tĩnh
167 Hà Huy Tập, Tp. Hà Tĩnh

Compositions:

Atorvastatin Calcium trihydrat
Tương ứng Atorvastatin.....20mg
Excipients ... q.s

Indications, Contraindications, Dosage - Administration:
Refer to enclosed package insert
Storage: Store in dry place, below 30°C, Protect from light
Specifications: In-House standards

Keep out of reach of children, read enclosed
leaflet carefully before use.

SDK:.....
Ngày SX:
Số lô SX:
HD:

Hà Tĩnh, ngày 20 tháng 02 năm 2017



PHÓ TỔNG GIÁM ĐỐC
Võ Đức Nhân

UBND TỈNH HÀ TĨNH
CÔNG TY CP DƯỢC HÀ TĨNH
167 Hà Huy Tập, Tp. Hà Tĩnh
Tel: 0393.855906*Fax: 0393.856821

MẪU NHÃN LỌ, HỘP XIN ĐĂNG KÝ

LIPI-SAFE

GMP-WHO

Thuốc bán theo đơn

Thành phần:
Công thức: cho 1 viên
Atorvastatin Calcium trihydrat
Tương ứng Atorvastatin20mg
Tá dược vừa đủ 1 viên

Bảo quản: Nơi khô mát, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.
Tiêu chuẩn áp dụng: TCCS
SDK:
Ngày SX:
Số lô SX:
HD:

GMP-WHO 100 Viên nén bao phim

LIPI-SAFE

Atorvastatin 20mg

Sản xuất tại:
CÔNG TY CP DƯỢC HÀ TĨNH
167 Hà Huy Tập, Tp. Hà Tĩnh
Tel: 0393.855906*Fax: 0393.856821

HADIPHAR

Chỉ định, chống chỉ định, Liều dùng-cách dùng, các thông tin khác:
Xin đọc tờ hướng dẫn sử dụng.

Để xa tầm tay trẻ em, đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Thuốc bán theo đơn

GMP-WHO

Hộp 1 lọ 100 viên nén bao phim

LIPI-SAFE

Atorvastatin 20mg

HADIPHAR

Sản xuất tại:
Công ty Cp Dược Hà Tĩnh
167 Hà Huy Tập, Tp. Hà Tĩnh

Thành phần:
Công thức: cho 1 viên
Atorvastatin Calcium trihydrat
Tương ứng Atorvastatin20mg
Tá dược vừa đủ 1 viên

Bảo quản: Nơi khô mát, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.

Tiêu chuẩn áp dụng: TCCS

Chỉ định, chống chỉ định, Liều dùng-cách dùng, các thông tin khác:
Xin đọc tờ hướng dẫn sử dụng.

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

Thuốc bán theo đơn

GMP-WHO

Hộp 1 lọ 100 viên nén bao phim

LIPI-SAFE

Atorvastatin 20mg

HADIPHAR

Sản xuất tại:
Công ty Cp Dược Hà Tĩnh
167 Hà Huy Tập, Tp. Hà Tĩnh

Compositions:
Atorvastatin Calcium trihydrat
Tương ứng Atorvastatin20mg
Excipients ... q.s

Indications, Contraindications, Dosage - Administration:
Refer to enclosed package insert

Storage: Store in dry place, below 30°C, Protect from light

Specifications: In-House standards

Keep out of reach of children, read enclosed leaflet carefully before use.

SDK:.....
Ngày SX:
Số lô SX:
HD:

Hà Tĩnh, ngày 20 tháng 02 năm 2017

TỔNG GIÁM ĐỐC

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC HÀ TĨNH

PHÓ TỔNG GIÁM ĐỐC
Võ Đức Nhân

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Tờ hướng dẫn sử dụng :

Viên nén bao phim LIPI-SAFE

R_x

1. Công thức bào chế cho 1 viên:

Atorvastatin Calcium trihydrat tương ứng Atorvastatin (Hai mươi miligam) 20mg
Tá dược (Microcrystalline cellulose, Cellactose 80, Lactose, Talc, Magnesi stearat, HPMC 606CPS, HPMC 615CPS, PEG 6000, Titan dioxyd, Màu Erythrosin, ethanol 96%) vừa đủ 1 viên. (Ghi chú: Ethanol 96% là tá dược bay hơi trong quá trình sản xuất)

2. Các đặc tính dược lực học:

Atorvastatin là chất ức chế cạnh tranh và chọn lọc với hydroxymethylglutaryl coenzym (HMG – CoA) reductase, làm ngăn cản chuyển hoá HMG – CoA thành mevalonat tiền chất của cholesterol. Atorvastatin ức chế sinh tổng hợp cholesterol, làm giảm cholesterol trong tế bào gan, kích thích tổng hợp thụ thể LDL (lipoprotein tỷ trọng thấp), và qua đó làm tăng vận chuyển LDL từ máu. Kết quả cuối cùng của quá trình sinh hoá này là giảm nồng độ cholesterol trong huyết tương. Ở liều bình thường, HMG – CoA reductase không bị ức chế hoàn toàn, do đó vẫn có đủ acid mevalonic cho nhiều quá trình chuyển hoá. Atorvastatin làm tăng nồng độ cholesterol HDL (lipoprotein tỷ trọng cao) từ 5 đến 15% và do đó làm hạ các tỷ số LDL/HDL và cholesterol toàn phần/HDL. Atorvastatin làm giảm triglycerid huyết tương ở mức độ thấp hơn (10 -30%) bằng cách làm thanh thải VLDL (lipoprotein tỷ trọng thấp) tồn dư nhờ thụ thể LDL.

3. Các đặc tính dược động học:

Hấp thu: Atorvastatin được hấp thu nhanh sau khi uống; nồng độ huyết tương tối đa (C_{max}) xảy ra trong vòng 1-2 giờ. Mức độ hấp thu tăng tỷ lệ thuận với liều atorvastatin. Sau khi uống, sinh khả dụng atorvastatin viên nén bao phim so với dạng dung dịch uống là 95% đến 99%. Sinh khả dụng tuyệt đối của atorvastatin khoảng 12% và khả dụng toàn thân cho hoạt tính ức chế men khử HMG-CoA là khoảng 30%. Sinh khả dụng toàn thân thấp là do sự thanh thải ở niêm mạc đường tiêu hóa và / hoặc do sự chuyển hóa lần đầu qua gan trước khi vào tuần hoàn chung. Mặc dù thức ăn làm giảm tỷ lệ và mức độ hấp thụ của thuốc lần lượt xấp xỉ là 25% và 9% khi được đánh giá theo nồng độ đỉnh trong huyết tương C_{max} và diện tích dưới đường cong (AUC), nhưng hiệu quả giảm LDL-C là tương tự nhau bất kể là atorvastatin được dùng cùng hay không dùng cùng với thức ăn. Nồng độ atorvastatin trong huyết tương thấp hơn (xấp xỉ 30% đối với C_{max} và AUC) khi dùng thuốc vào buổi tối so với khi dùng vào buổi sáng. Tuy nhiên, hiệu quả giảm LDL-C là như nhau bất kể là dùng thuốc vào thời gian nào trong ngày.

Phân bố: Thể tích phân bố trung bình của atorvastatin xấp xỉ 381 Lit. Tỷ lệ gắn kết với protein huyết tương của atorvastatin $\geq 98\%$. Tỷ lệ giữa nồng độ thuốc trong hồng cầu/ nồng độ thuốc trong huyết tương là xấp xỉ 0,25; điều này cho thấy sự thâm nhập kém của thuốc vào trong hồng cầu.

Chuyển hóa: Atorvastatin được chuyển hóa chủ yếu thành các dẫn xuất hydroxy hóa tại vị trí ortho và para và các sản phẩm của sự oxy hóa ở vị trí beta. Trên *in vitro*, tác dụng ức chế men khử HMG-CoA của các chất chuyển hóa hydroxy hóa ở vị trí ortho và para là tương đương với tác dụng này của atorvastatin. Xấp xỉ 70% của các hoạt tính ức chế trong tuần hoàn đối với men khử HMG-CoA là do các chất chuyển hóa có hoạt tính. Các nghiên cứu trên invitro gợi ý tầm quan trọng của quá trình chuyển hóa atorvastatin bởi CYP 3A4 phù hợp với nồng độ atorvastatin tăng cao trong huyết tương ở người sau khi dùng đồng thời với erythromycin, một chất ức chế đã biết đối với isozym này. Các nghiên cứu trên invitro cũng chỉ ra rằng atorvastatin là một chất

ức chế yếu đối với CYP3A4. Dùng đồng thời atorvastatin với terfenadin không làm ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng nồng độ trong huyết tương của terfenadin, một hợp chất được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP3A4; do đó atorvastatin sẽ không làm thay đổi đáng kể lên các cơ chất của CYP3A4. Ở động vật, chất chuyển hóa hydroxy ở vị trí ortho còn trải qua quá trình glucuronid hóa.

Thải trừ: Atorvastatin và các chất chuyển hóa của nó được đào thải chủ yếu qua mật sau khi được chuyển hóa ở gan và/hoặc ở ngoài gan; tuy nhiên thuốc dường như không có chu trình tái tuần hoàn ruột gan. Thời gian bán thải trung bình trong huyết tương của atorvastatin ở người là xấp xỉ 14 giờ, nhưng thời gian bán thải của hoạt tính ức chế đối với men khử HMG-CoA là 20-30 giờ do sự góp phần của các chất chuyển hóa có hoạt tính. Dưới 2% của liều dùng atorvastatin được tìm thấy trong nước tiểu sau khi uống.

Các nhóm đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi: Nồng độ atorvastatin trong huyết tương ở các đối tượng cao tuổi (≥ 65 tuổi) khỏe mạnh là cao hơn (xấp xỉ 40% đối với C_{max} và 30% đối với AUC) so với người trẻ tuổi. Nghiên cứu ACCESS nhằm đặc biệt đánh giá các bệnh nhân cao tuổi về việc đạt được mục tiêu cần điều trị theo Chương trình quốc gia giáo dục về Cholesterol (NCEP). Nghiên cứu này bao gồm 1087 bệnh nhân <65 tuổi, 815 bệnh nhân trên 65 tuổi và 185 bệnh nhân trên 75 tuổi. Không quan sát thấy có sự khác biệt nào về độ an toàn, hiệu quả hay tỷ lệ đạt được mục tiêu điều trị lipid giữa nhóm bệnh nhân cao tuổi và nhóm đối tượng tổng quát.

Trẻ em: Các nghiên cứu về dược động học chưa được tiến hành ở bệnh nhân nhi khoa.

Giới tính: Nồng độ atorvastatin trong huyết tương ở phụ nữ khác (cao hơn xấp xỉ 20% đối với C_{max} và thấp hơn 10% đối với AUC) so với nam giới. Tuy nhiên, không có sự khác biệt có ý nghĩa trong lâm sàng nào về tác động trên lipid giữa nam và nữ.

Suy thận: Bệnh nhân không có ảnh hưởng trên nồng độ trong huyết tương hay tác động trên lipid của atorvastatin. Do đó, không cần thiết phải điều chỉnh liều ở các bệnh nhân suy thận.

Thẩm phân lọc máu: Mặc dù các nghiên cứu còn chưa được tiến hành ở các bệnh nhân có bệnh thận giai đoạn cuối, nhưng không dự đoán là thẩm phân lọc máu có thể làm tăng đáng kể độ thanh thải của atorvastatin do thuốc có tỷ lệ gắn protein huyết tương.

Suy gan – Nồng độ trong huyết tương của atorvastatin bị tăng đáng kể (xấp xỉ 16 lần đối với C_{max} và 11 lần đối với AUC) ở các bệnh nhân có bệnh gan mãn tính do uống rượu (Childs-Pugh Loại B)

Tương tác thuốc: Ảnh hưởng của các thuốc được chỉ định đồng thời trên dược động học của atorvastatin cũng như ảnh hưởng của atorvastatin trên dược động học của các thuốc được chỉ định đồng thời được tóm tắt ở bảng dưới đây.

Ảnh hưởng của các thuốc chỉ định đồng thời trên dược động học của atorvastatin

Thuốc được chỉ định đồng thời và chế độ liều	Atorvastatin		
	Liều (mg)	Thay đổi AUC	Thay đổi C_{max}
Cycloporin 5,2 mg/kg/ngày, liều ổn định	10mg/ngày ^a x 28 ngày	↑ 7,7 lần	↑ 9,7 lần
Boceprevir 800 mg x 3 lần/ngày ^d , 7 ngày	40 mg liều đơn	↑ 2,30 lần	↑ 2,66 lần
Lopinavir 400 mg x 2 lần/ngày/ ritonavir	20 mg/ngày x 4	↑ 5,9 lần	↑ 4,7 lần

100 mg x 2 lần/ngày, 14 ngày	ngày		
Saquinavir 400 mg x 2 lần/ngày/Ritonavir 400 mg 2 lần/ngày, 15 ngày (Liều Saquinavir phối hợp với ritonavir trong nghiên cứu này không phải là liều sử dụng trên lâm sàng. Mức tiếp xúc của atorvastatin khi được sử dụng trên lâm sàng có thể sẽ cao hơn so với những gì được quan sát trong nghiên cứu này. Vì vậy cần thận trọng khi sử dụng và liều lượng thấp nhất cần thiết nên được sử dụng)	40 mg/ngày x 4 ngày	↑ 2,9 lần	↑ 3,3 lần
Clarithromycin 500 mg x 2 lần/ ngày, 9 ngày	80 mg/ngày x 8 ngày	↑ 3,4 lần	↑ 4,4 lần
Darunavir 300 mg x 2 lần/ngày/ritonavir 100 mg x 2 lần/ngày, 9 ngày	10 mg/ngày x 4 ngày	↑ 2,4 lần	↑ 1,3 lần
Itraconazol 200 mg/ngày, 4 ngày	40 mg liều đơn	↑ 2,3 lần	↑ 0,2 lần
Fosamprenavir 700 mg x 2 lần/ngày ritonavir 100 mg x 2 lần/ngày, 14 ngày	10 mg/ngày x 4 ngày	↑ 1,5 lần	↑ 1,8 lần
Fosamprenavir 1400 mg x 2 lần/ngày, 14 ngày	10 mg/ngày x 4 ngày	↑ 1,3 lần	↑ 3,0 lần
Nelfinavir 1250 mg x 2 lần/ngày, 14 ngày	10 mg/ngày x 28 ngày	↑ 0,74 lần	↑ 1,2 lần
Nước bưởi chùm, 240 mL/ngày (Báo cáo thấy AUC tăng (tăng gấp 1,5 lần) và/hoặc C _{max} (tăng tới 0,71 lần) khi uống lượng lớn nước bưởi chùm (≥ 750 mL -1,2 L/ngày))	40 mg liều đơn	↑ 0,37 lần	↑ 0,16 lần
Diltiazem 240 mg/ngày, 28 ngày	40 mg, liều đơn	↑ 0,51 lần	0 lần
Erythromycin 500 mg x 4 lần/ngày, 7 ngày	10 mg, liều đơn	↑ 0,33 lần	↑ 0,38 lần
Amlodipin 10 mg, liều đơn	80 mg liều đơn	↑ 0,15 lần	↓ 0,12 lần
Cimetidin 300 mg x 4 lần/ngày, 24 tuần	10 mg/ngày trong 2 tuần	↓ 0,001 lần	↓ 0,11 lần
Colestipol 10 mg x 2 lần/ngày, 28 tuần	40 mg/ ngày trong 28 tuần	Không xác định	↓ 0,26 lần (Mẫu đơn được mất 8-16h sau khi uống)
Maalox TC 30 mL/ngày, 17 ngày	10 mg/ngày trong 15 ngày	↓ 0,33 lần	↓ 0,34 lần
Efavirenz 600 mg/ngày, 14 ngày	10 mg trong 3	↓ 0,41 lần	↓ 0,01 lần

	ngày		
Rifampin 600 mg/ngày, 7 ngày (dùng phối hợp)*	40 mg liều đơn	↑ 0,30 lần	↑ 1,72 lần
Rifampin 600 mg/ngày, 5 ngày (liều riêng rẽ)	40 mg liều đơn	↓ 0,80 lần	↓ 0,40 lần
Gemfibrozil 600 mg x 2 lần/ngày, 7 ngày	40 mg liều đơn	↑ 0,35 lần	↓ 0,004 lần
Fenofibrat 160 mg/ngày, 7 ngày	40 mg liều đơn	↑ 0,03 lần	↑ 0,02 lần

Chú thích: (*) Do cơ chế tương tác kép của rifampin, khuyến cáo chỉ định đồng thời atorvastatin cùng lúc với rifampin, do khi dùng atorvastatin chậm ơn sau khi uống rifampin sẽ làm giảm đáng kể nồng độ atorvastatin trong huyết tương.

Ảnh hưởng của atorvastatin trên dược động học của các thuốc được chỉ định đồng thời

Atorvastatin	Thuốc được chỉ định đồng thời và chế độ liều		
	Thuốc/Liều (mg)	Thay đổi AUC ^{&}	Thay đổi C _{max} ^{&}
80 mg/ ngày x 15 ngày	Antipyrin, 600 mg liều đơn	↑ 0,03 lần	↓ 0,11 lần
80 mg/ngày x 14 ngày	Digoxin 0,25 mg/ngày, 20 ngày	↑ 0,15 lần	↑ 0,20 lần
40 mg/ngày x 22 ngày	Thuốc tránh thai đường uống mỗi ngày, 2 tháng - Norethindron 1 mg - Ethinyl estradiol 35 µg	↑ 0,28 lần ↑ 0,19 lần	↑ 0,23 lần ↑ 0,30 lần
10 mg/ngày x 4 ngày	Fosamprenavir 1400 mg x 2 lần/ngày, 14 ngày	↓ 0,27	↓ 0,18
10 mg/ngày x 4 ngày	Fosamprenavir 700 mg x 2 lần/ngày/ritonavir 100 mg x 2 lần/ngày, 14 ngày	Không đổi	Không đổi

Chú thích: (&) “Lần” thay đổi = tỷ lệ thay đổi [(I-B)/B], I = giá trị dược động học trong giai đoạn tương tác, và B = giá trị dược động học trong giai đoạn nền.

4. Chỉ định:

Atorvastatin được chỉ định hỗ trợ cho chế độ ăn kiêng trong điều trị cho các bệnh nhân bị tăng cholesterol toàn phần (C-toàn phần), cholesterol lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL-C) apolipoprotein B (apo B) và triglycerid (TG) và giúp làm tăng cholesterol lipoprotein tỷ trọng cao (HDL-C) ở các bệnh nhân tăng cholesterol máu nguyên phát (tăng cholesterol máu có tính gia đình dị hợp tử và không có tính gia đình), tăng lipid máu phối hợp (hỗn hợp) (nhóm IIa và IIb theo phân loại của *Fredrickson*), tăng triglycerid máu (nhóm IV, theo phân loại của *Fredrickson*) và ở các bệnh nhân có rối loạn betalipoprotein máu (nhóm III theo phân loại *Fredrickson*) mà không có đáp ứng đầy đủ với chế độ ăn.

Atorvastatin cũng được chỉ định để làm giảm C-toàn phần và LDL-C ở các bệnh nhân có tăng cholesterol máu có tính gia đình đồng hợp tử.

Dự phòng biến chứng tim mạch

Đối với những bệnh nhân không có biểu hiện bệnh tim mạch (CVD) rõ ràng trên lâm sàng, và những bệnh nhân có hoặc không có rối loạn lipid máu, nhưng có các yếu tố nguy cơ của bệnh tim mạch vành (CHD) như hút thuốc, cao huyết áp, đái tháo đường, HDL-C thấp, hoặc những bệnh nhân tiền sử gia đình mắc bệnh mạch vành giai đoạn sớm, atorvastatin được chỉ định để:

- Giảm nguy cơ tử vong do bệnh mạch vành và nhồi máu cơ tim (MI)
- Giảm nguy cơ đột quỵ
- Giảm nguy cơ cho quá trình tái thông mạch và cơn đau thắt ngực

Đối với những bệnh nhân có biểu hiện bệnh mạch vành rõ ràng trên lâm sàng, atorvastatin được chỉ định để:

- Giảm nguy cơ nhồi máu cơ tim
- Giảm nguy cơ đột quỵ
- Giảm nguy cơ cho quá trình tái thông mạch.
- Giảm nguy cơ phải nhập viện do suy tim sung huyết (CHF)
- Giảm nguy cơ đau thắt ngực

Ở trẻ em (10-17 tuổi)

Atorvastatin được chỉ định hỗ trợ cho chế độ ăn kiêng nhằm làm giảm cholesterol toàn phần, LDL-C, và apo B ở trẻ em trai và trẻ em gái đã có kinh nguyệt từ 10-17 tuổi có tình trạng tăng cholesterol máu có tính gia đình dị hợp tử và sau khi điều trị bằng chế độ ăn kiêng thích hợp bệnh nhân vẫn còn những đặc điểm dưới đây:

- Mức LDL-C vẫn > 190 mg/dL hoặc
- Mức LDL-C vẫn > 160 mg/dL và
- Có tiền sử gia đình có bệnh tim mạch sớm hoặc
- Có ít nhất 2 yếu tố nguy cơ tim mạch khác

5. Liều dùng & cách dùng:

Tổng quát

Trước khi tiến hành điều trị với atorvastatin, cần cố gắng kiểm soát tình trạng tăng cholesterol máu bằng chế độ ăn hợp lý, tập thể dục và giảm cân ở các bệnh nhân béo phì, và điều trị các bệnh lý cơ bản. Các bệnh nhân nên duy trì chế độ ăn tiêu chuẩn giảm cholesterol trong quá trình điều trị bằng atorvastatin. Liều dùng nằm trong khoảng từ 10 mg đến 80 mg một lần mỗi ngày. Có thể sử dụng các liều atorvastatin vào bất kỳ thời gian nào trong ngày, có kèm theo hay không kèm theo thức ăn. Liều dùng khởi đầu và duy trì nên được cụ thể hóa cho từng bệnh nhân tùy theo mức LDL-C ban đầu, mục tiêu điều trị, và đáp ứng của bệnh nhân. Sau khi khởi đầu điều trị và/hoặc trong quá trình chuẩn liều của atorvastatin, cần phân tích nồng độ lipid trong vòng từ 2 đến 4 tuần và theo đó điều chỉnh liều cho phù hợp.

Tăng cholesterol máu nguyên phát và tăng lipid máu phối hợp (hỗn hợp)

Phần lớn các bệnh nhân đều được kiểm soát với liều 10 mg atorvastatin 1 lần mỗi ngày. Đáp ứng điều trị xuất hiện rõ ràng trong vòng 2 tuần, và đáp ứng tối đa thường đạt được trong vòng 4 tuần. Đáp ứng này được duy trì trong quá trình sử dụng lâu dài.

Tăng cholesterol máu có tính gia đình đồng hợp tử

Hiện chưa có nhiều dữ liệu trên đối tượng bệnh nhân. Liều dùng của atorvastatin trên bệnh nhân tăng cholesterol máu có tính gia đình đồng hợp tử là 10 mg đến 80 mg/ngày. Trên những bệnh nhân này, nên dùng atorvastatin phối hợp với các liệu pháp hạ lipid máu khác (ví dụ như truyền LDL) hoặc sử dụng khi không còn các liệu pháp khác.

Rối loạn lipid máu nghiêm trọng trên bệnh nhân nhi

Kinh nghiệm sử dụng trên nhóm đối tượng bệnh nhân nhi mới chỉ giới hạn trên số lượng nhỏ bệnh nhân (từ 10-17 tuổi) có rối loạn lipid máu nghiêm trọng, như tăng cholesterol máu có tính gia đình. Liều khởi đầu khuyến cáo ở nhóm đối tượng này là 10 mg atorvastatin một lần mỗi ngày. Liều dùng có thể tăng lên tới 20 mg atorvastatin mỗi ngày tùy theo khả năng đáp ứng và dung nạp. Liều dùng nên được cụ thể hóa cho từng bệnh nhân theo mục tiêu điều trị khuyến cáo. Điều chỉnh liều nên được thực hiện cách quãng 4 tuần hoặc trên 4 tuần.

Sử dụng trên bệnh nhân suy gan

Nên thận trọng khi sử dụng Lipi - safe ở các bệnh nhân suy gan. Chống chỉ định sử dụng Lipi - safe trên những bệnh nhân có bệnh gan tiến triển.

Sử dụng trên bệnh nhân suy thận

Bệnh thận không làm ảnh hưởng đến nồng độ atorvastatin trong huyết tương hay mức độ giảm LDL-C của atorvastatin. Do đó không cần phải điều chỉnh liều ở các bệnh nhân này.

Sử dụng trên người cao tuổi

Đặc tính về an toàn và hiệu quả của thuốc ở những bệnh nhân trên 70 tuổi sử dụng mức liều khuyến cáo là tương tự so với nhóm đối tượng tổng quát.

Dùng phối hợp với các thuốc khác

Trong những trường hợp cần chỉ định phối hợp atorvastatin với cyclosporin, liều dùng của atorvastatin không nên vượt quá 10 mg.

Tránh sử dụng atorvastatin đồng thời với telaprevir, hoặc kết hợp với tipranavir/ritonavir.

Đã quan sát thấy các tương tác được động học giữa atorvastatin với các chất ức chế protease virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV) (lopinavir phối hợp với ritonavir, saquinavir phối hợp với ritonavir, darunavir phối hợp với ritonavir, fosamprenavir, fosamprenavir phối hợp với ritonavir, nelfinavir), chất ức chế protease viêm gan C (boceprevir), clarithromycin và itraconazol dẫn đến làm tăng nồng độ atorvastatin trong tuần hoàn. Cần thận trọng khi chỉ định các thuốc này dùng đồng thời với atorvastatin và khuyến cáo nên có đánh giá lâm sàng phù hợp để đảm bảo áp dụng liều atorvastatin thấp nhất cần thiết.

Khuyến cáo nên bắt đầu điều trị với liều thấp nhất có tác dụng, sau đó, nếu cần thiết, có thể điều chỉnh liều theo nhu cầu và đáp ứng của từng bệnh nhân bằng cách tăng liều từng đợt cách nhau không dưới 4 tuần và phải theo dõi các tác dụng không mong muốn của thuốc đặc biệt là các tác dụng không mong muốn đối với hệ cơ.

Thuốc có chứa hoạt chất atorvastatin khi dùng phối hợp với amiodaron, không nên dùng quá 20 mg/ngày

Không sử dụng quá 20 mg atorvastatin/ngày khi phối hợp với darunavir + ritonavir, fosamprenavir, fosamprenavir + ritonavir, saquinavir + ritonavir. Không sử dụng quá 40 mg atorvastatin/ngày khi phối hợp với nelfinavir.

6. Chống chỉ định:

Chống chỉ định atorvastatin ở các bệnh nhân có:

Quá mẫn cảm với bất cứ thành phần nào của thuốc

Bệnh gan tiến triển hay tăng dai dẳng không giải thích được transaminase huyết thanh vượt quá 3 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN)

Hoặc ở những bệnh nhân:

Có thai, đang cho con bú, hay có khả năng có thai mà không sử dụng các biện pháp tránh thai đầy đủ. Chỉ sử dụng atorvastatin cho phụ nữ ở độ tuổi sinh sản khi các bệnh nhân đó chắc chắn không mang thai và sau khi đã được thông báo về các rủi ro có thể có đối với phôi thai.

7. Những lưu ý đặc biệt và cảnh báo khi dùng thuốc:

Ảnh hưởng trên gan

Cũng như các thuốc hạ lipid khác cùng nhóm, sau khi điều trị bằng atorvastatin đã có báo cáo về trường hợp tăng transaminase huyết thanh ở mức độ vừa phải (vượt quá 3 lần giới hạn trên của mức bình thường [ULN]). Chức năng gan đã được theo dõi trong các nghiên cứu lâm sàng sử dụng atorvastatin với các liều 10 mg, 20 mg, 40 mg và 80 mg trước khi cũng như sau khi đưa thuốc ra thị trường.

Tăng dai dẳng transaminase huyết thanh (vượt quá 3 lần giới hạn trên của mức bình thường [ULN] ở 2 hay 3 lần đo) xuất hiện ở 0,7% các bệnh nhân sử dụng atorvastatin trong các nghiên cứu lâm sàng này. Tỷ lệ xuất hiện các xét nghiệm bất thường này lần lượt là 0,2%; 0,2%; 0,6% và 2,3% tương ứng với các liều 10 mg, 20 mg, 40 mg và 80 mg. Nhìn chung các trường hợp tăng men gan này không liên quan tới vàng da hay các dấu hiệu hoặc triệu chứng lâm sàng khác. Khi giảm liều atorvastatin hay ngắt quãng hay ngừng điều trị bằng atorvastatin thì transaminase trở lại như mức ban đầu trước khi điều trị. Phần lớn các bệnh nhân tiếp tục được điều trị bằng atorvastatin với liều giảm xuống mà không có di chứng nào.

Cần làm xét nghiệm enzym gan trước khi bắt đầu điều trị bằng statin cũng như khi tình trạng lâm sàng yêu cầu. Các bệnh nhân có transaminase tăng cần được theo dõi cho đến khi sự bất thường này được giải quyết. Nếu ALT hay AST tăng cao hơn 3 lần giới hạn trên của mức bình thường một cách dai dẳng, cần giảm liều hay ngừng sử dụng atorvastatin. Atorvastatin có thể gây tăng transaminase.

Nên thận trọng khi sử dụng atorvastatin ở các bệnh nhân uống nhiều rượu và/hoặc có tiền sử bệnh gan. Chống chỉ định sử dụng atorvastatin cho các bệnh nhân có bệnh gan tiến triển hay tăng transaminase dai dẳng không giải thích được.

Ảnh hưởng trên cơ xương

Đã có báo cáo đau cơ ở các bệnh nhân sử dụng atorvastatin. Nên xét nghiệm creatin phosphokinase (CPK) trước khi điều trị trong những trường hợp: suy giảm chức năng thận, nhược giáp, tiền sử bản thân hoặc tiền sử gia đình mắc bệnh cơ di truyền, tiền sử bị bệnh cơ do sử dụng statin hoặc sibrat trước đó, tiền sử bị bệnh gan và/hoặc uống nhiều rượu, bệnh nhân cao tuổi (>70 tuổi) có những yếu tố nguy cơ bị tiêu cơ vân. Nếu kết quả CPK > 5 lần giới hạn trên mức bình thường không nên bắt đầu điều trị bằng statin. Bệnh cơ được xác định là đau cơ hay yếu cơ có kèm theo tăng creatin phosphokinase (CPK) > 10 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN), cần được xem xét ở bất kỳ bệnh nhân nào có đau cơ lan tỏa, nhạy cảm đau hay yếu cơ và/hoặc tăng đáng kể CPK. Cần khuyên bệnh nhân báo các nguy nếu họ bị đau nhạy cảm, đau yếu cơ không giải thích được, đặc biệt là có kèm theo mệt mỏi hay sốt. Nên ngừng điều trị với atorvastatin nếu xuất hiện CPK tăng đáng kể hoặc nếu có chẩn đoán hay nghi ngờ có bệnh cơ. Nguy cơ xuất hiện bệnh cơ trong quá trình điều trị với các thuốc thuộc nhóm này sẽ tăng lên khi dùng đồng thời với cyclosporin, dẫn chất acid fibric, erythromycin, niacin các thuốc kháng nấm nhóm azol, colchicin, telaprevir, boceprevir hoặc phối hợp giữa tipranavir/ritonavir. Nhiều thuốc trong số các thuốc trên ức chế chuyển hóa tại cytochrom P450 3A4 (CYP 3A4) và/hoặc quá trình vận chuyển thuốc. CYP 3A4 là isozym đầu tiên của gan được biết có tham gia

chuyển hóa sinh học atorvastatin. Các bác sĩ khi xem xét việc điều trị phối hợp giữa atorvastatin và các dẫn chất acid fibric, gemfibrozil, erythromycin, các thuốc ức chế miễn dịch, các thuốc kháng nấm nhóm azol hay sử dụng thuốc hạ lipid máu niacin liều cao (> 1 g/ngày) colchicin cần cân nhắc thận trọng các lợi ích và rủi ro có thể có và cần theo dõi chặt chẽ các bệnh nhân về các dấu hiệu và triệu chứng của đau cơ, nhạy cảm đau hay yếu cơ, đặc biệt là trong những tháng đầu của đợt điều trị và trong bất kỳ giai đoạn điều chỉnh liều tăng lên nào của cả hai thuốc. Do vậy cần phải cân nhắc liều khởi đầu và liều duy trì thấp hơn khi chỉ định đồng thời atorvastatin với các thuốc đề cập ở trên. Ngừng tạm thời atorvastatin có thể thích hợp trong khi dùng acid fusidic. Trong các tình huống này có thể cân nhắc việc xác định định kỳ creatin phosphokinase (CPK) nhưng không có đảm bảo chắc chắn rằng việc theo dõi như vậy sẽ giúp ngăn ngừa được bệnh cơ trầm trọng. Atorvastatin có thể gây tăng creatin phosphokinase. Cũng như các thuốc khác trong nhóm này, đã có báo cáo (rất hiếm) các trường hợp tiêu hủy cơ vân kèm theo suy thận cấp thứ phát sau myoglobin niệu. Tiền sử suy thận có thể là một yếu tố nguy cơ gây tăng tiêu hủy cơ vân. Cần kiểm soát chặt chẽ ảnh hưởng đối với cơ xương trên những bệnh nhân này. Cần ngừng tạm thời hoặc ngừng hẳn việc điều trị bằng atorvastatin ở bất kỳ bệnh nhân nào có các tình trạng cấp tính, nghiêm trọng gợi ý rằng có bệnh cơ hoặc có yếu tố rủi ro dễ đưa đến suy thận thứ phát sau tiêu hủy cơ vân (ví dụ: nhiễm khuẩn cấp tính nặng; giảm huyết áp; phẫu thuật lớn; chấn thương; các rối loạn về chuyển hoá, nội tiết và điện giải nặng; và các cơn động kinh không được kiểm soát).

Đột quỵ xuất huyết

Phân tích post-hoc của một nghiên cứu lâm sàng trên 4731 bệnh nhân không có bệnh mạch vành, đã bị đột quỵ hay có cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua (TIA) trong 6 tháng trước đó và bắt đầu dùng atorvastatin 80 mg cho thấy tỷ lệ đột quỵ xuất huyết ở nhóm dùng atorvastatin 80 mg cao hơn so với nhóm dùng giả được (55 bệnh nhân dùng atorvastatin so với 33 bệnh nhân dùng giả được). Bệnh nhân bị đột quỵ xuất huyết trong danh sách dường như có nguy cơ tăng đột quỵ xuất huyết tái phát (7 bệnh nhân dùng atorvastatin so với 2 bệnh nhân dùng giả được). Tuy nhiên, những bệnh nhân điều trị bằng atorvastatin 80 mg, bất kỳ loại đột quỵ nào (265 so với 311) và bệnh mạch vành (123 so với 204) đều ít gặp hơn.

Chức năng nội tiết

Đã có báo cáo về tăng mức độ hemoglobin Alc (HbAlc) và đường huyết khi đối với các thuốc ức chế men khử 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA), kể cả atorvastatin. Tuy nhiên, nguy cơ tăng đường huyết được hạ thấp do giảm nguy cơ mạch máu với nhóm statin.

Cần cân nhắc khi dùng thuốc thuộc nhóm statin trên bệnh nhân có những yếu tố nguy cơ dẫn đến tổn thương cơ. Thuốc thuộc nhóm statin có nguy cơ gây ra các tác dụng không mong muốn đối với hệ cơ như teo cơ, viêm cơ, đặc biệt với các bệnh nhân có yếu tố nguy cơ như bệnh nhân trên 65 tuổi, bệnh nhân thiếu năng tuyến giáp không được kiểm soát, bệnh nhân bị bệnh thận. Cần theo dõi chặt chẽ các tác dụng không mong muốn trong quá trình dùng thuốc.

Trước khi điều trị, xét nghiệm creatin kinase (CK) nên được tiến hành trong trường hợp có khả năng xảy ra tương tác thuốc và trên một số đối tượng bệnh nhân đặc biệt. Trong những trường hợp này, nên cân nhắc lợi ích/nguy cơ và theo dõi bệnh nhân trên lâm sàng khi sử dụng statin. Trong quá trình điều trị bằng statin, bệnh nhân cần thông báo cho bác sĩ khi có các biểu hiện về cơ như đau cơ, cứng cơ, yếu cơ. Khi có các biểu hiện này, bệnh nhân cần làm xét nghiệm CK để có các biện pháp can thiệp phù hợp.

Bệnh phổi kẽ:

Các trường hợp đặc biệt của bệnh phổi kẽ đã được báo cáo với một số statin, đặc biệt là với liệu pháp dài hạn. Các dấu hiệu có thể bao gồm khó thở, ho khan và suy giảm sức khỏe nói chung (mệt mỏi, giảm cân và sốt). Nếu nghi ngờ bệnh nhân đã phát triển bệnh phổi kẽ, nên ngừng điều trị bằng statin.

Cảnh cáo về tá dược lactose.

Những bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, thiếu lactase hoặc kém hấp thu gluco-galactose không nên dùng thuốc này.

Ảnh hưởng trên khả năng sinh sản, phụ nữ có thai và cho con bú:

Chống chỉ định atorvastatin trong thời kỳ mang thai. Phụ nữ có khả năng có thai nên sử dụng các biện pháp ngừa thai đầy đủ. Chỉ sử dụng atorvastatin cho các phụ nữ ở độ tuổi sinh sản nếu các bệnh nhân này chắc chắn không có thai và sau khi đã được thông báo về các rủi ro có thể xảy ra đối với phôi thai.

Chống chỉ định atorvastatin trong thời gian cho con bú. Còn chưa biết liệu thuốc này có được bài tiết qua sữa mẹ hay không. Do có khả năng xuất hiện các tác dụng không mong muốn cho trẻ đang trong thời kỳ bú mẹ, nên các bà mẹ đang sử dụng atorvastatin không nên cho con bú.

Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc: Chưa được biết.

8. Tương tác với các thuốc khác, các dạng tương tác khác:

Nguy cơ xuất hiện bệnh cơ trong khi điều trị với các thuốc trong nhóm này (statin) sẽ tăng lên khi dùng đồng thời với cyclosporin, gemfibrozil, dẫn chất acid fibrin, thuốc hạ lipid máu niacin hay các thuốc ức chế CYP 3A4 (ví dụ erythromycin và các thuốc chống nấm nhóm azol)

Các thuốc ức chế CYP3A4: Atorvastatin được chuyển hóa bởi CYP 3A4. Chỉ định đồng thời atorvastatin với các thuốc ức chế CYP 3A4 cơ thể dẫn tới tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương. Mức độ tương tác và khả năng ảnh hưởng phụ thuộc vào sự thay đổi ảnh hưởng lên CYP 3A4.

Các thuốc ức chế vận chuyển: Atorvastatin và các chất chuyển hóa của atorvastatin là cơ chất của chất vận chuyển polypeptid 1B1 vận chuyển anion hữu cơ (OATP1B1). Các thuốc ức chế OATP1B1 (ví dụ cyclosporin) có thể làm tăng sinh khả dụng của atorvastatin. Chỉ định đồng thời atorvastatin 10 mg và cyclosporin 5,2 mg/kg/ngày sẽ làm tăng tác dụng cả atorvastatin gấp 7,7 lần.

Erythromycin/ Clarythromycin: Dùng đồng thời atorvastatin với erythromycin (500 mg, 4 lần mỗi ngày) hoặc clarithromycin (500 mg, 2 lần mỗi ngày), các chất đã được biết là ức chế CYP3A4, có liên quan tới việc nồng độ của atorvastatin tăng cao trong huyết tương.

Chất ức chế protease: Nồng độ atorvastatin trong huyết tương tăng khi chỉ định đồng thời atorvastatin với các chất ức chế protease, những chất được ghi nhận có tác dụng ức chế CYP 3A4

Diltiazem hydroclorid: Nồng độ atorvastatin trong huyết tương tăng khi chỉ định đồng thời atorvastatin (40 mg) và diltiazem (240 mg)

Cimetidin: 1 nghiên cứu về tương tác của atorvastatin với cimetidin đã được tiến hành và không quan sát thấy có sự tương tác có ý nghĩa lâm sàng nào.

Itraconazol: Diện tích dưới đường cong của atorvastatin tăng khi chỉ định đồng thời atorvastatin (20 -40mg) với itraconazol (200 mg).

Nước bưởi chùm: Trong nước bưởi chùm có một hoặc nhiều thành phần ức chế CYP 3A4 và do vậy có thể làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương, đặc biệt khi uống một lượng lớn nước bưởi chùm (> 1,2 L/ngày).

Các chất cảm ứng CYP3A4: Dùng đồng thời atorvastatin với các chất gây cảm ứng CYP 3A4 (ví dụ: efavirenz, rifampin) có thể làm giảm nhẹ nồng độ atorvastatin trong huyết tương. Do cơ chế tác động kép của rifampin (vừa gắn vào CYP3A4 và ức chế tế bào gan hấp thu chất vận chuyển OATP1B1), khuyến cáo chỉ định dùng đồng thời atorvastatin với rifampin do khi chỉ uống atorvastatin chậm hơn sau khi uống rifampin sẽ dẫn tới giảm đáng kể nồng độ atorvastatin trong huyết tương.

Các thuốc kháng acid: Dùng đồng thời atorvastatin với một hỗn dịch kháng acid đường uống chứa hydroxid nhôm và magiê làm giảm nồng độ huyết tương của atorvastatin (xấp xỉ 35 %), tuy nhiên không làm thay đổi mức độ giảm LDL-C.

Antipyrin: Do atorvastatin không làm ảnh hưởng đến dược động học của antipyrin, nên không dự đoán atorvastatin có tương tác với các thuốc khác được chuyển hóa bởi cùng isozym cytochrom.

Colestipol: Nồng độ huyết tương của atorvastatin thấp hơn (xấp xỉ 25%) khi dùng đồng thời với colestipol. Tuy nhiên tác động trên lipid khi dùng phối hợp atorvastatin với colestipol lại mạnh hơn so với khi hai thuốc này được dùng riêng rẽ.

Digoxin: Khi sử dụng đồng thời các liều lặp lại của digoxin và atorvastatin 10 mg, nồng độ trong huyết tương ở trạng thái hằng định của digoxin không bị ảnh hưởng. Tuy nhiên nồng độ của digoxin bị tăng lên (xấp xỉ 20%) sau khi dùng đồng thời digoxin với liều 80 mg mỗi ngày. Do đó cần giám sát một cách hợp lý các bệnh nhân đang dùng digoxin.

Azithromycin: Dùng đồng thời atorvastatin (10 mg mỗi ngày) với azithromycin (500 mg, 1 lần mỗi ngày) không làm ảnh hưởng đến nồng độ của azithromycin trong huyết tương.

Các thuốc tránh thai đường uống: Dùng đồng thời atorvastatin với thuốc tránh thai đường uống có chứa norethindron và ethinyl estradiol làm tăng giá trị của diện tích dưới đường cong nồng độ theo thời gian (AUC) của norethindron và ethinyl estradiol lên xấp xỉ 30% và 20%. Cần xem xét đến sự tăng này khi lựa chọn một thuốc tránh thai đường uống cho những phụ nữ đang được điều trị bằng atorvastatin.

Warfarin: 1 nghiên cứu về tương tác giữa atorvastatin và warfarin đã được tiến hành và không quan sát thấy sự tương tác có ý nghĩa lâm sàng nào.

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

Amlodipin: Trong nghiên cứu tương tác giữa các thuốc trên những đối tượng khỏe mạnh, dùng đồng thời atorvastatin 80 mg với amlodipin 10 mg làm tăng nồng độ atorvastatin 18%, điều này không có ý nghĩa về lâm sàng.

Acid fusidic: Mặc dù các nghiên cứu về tương tác giữa atorvastatin và acid fusidic chưa được tiến hành nhưng đã có báo cáo về các vấn đề về cơ nghiêm trọng, như ly giải cơ vân khi dùng kết hợp atorvastatin và acid fusidic sau khi thuốc lưu hành trên thị trường. Cần theo dõi bệnh nhân chặt chẽ và có thể cân nhắc tạm ngừng điều trị bằng atorvastatin.

Các liệu pháp điều trị kết hợp khác:

Ở các nghiên cứu lâm sàng, atorvastatin đã được dùng đồng thời với các thuốc chống tăng huyết áp và điều trị thay thế estrogen mà không có bằng chứng nào về các tương tác bất lợi có ý nghĩa lâm sàng. Tuy nhiên các nghiên cứu về tương tác với các thuốc cụ thể còn chưa được tiến hành.

Việc dùng cùng với các thuốc ức chế enzyme CYP3A4 có thể làm tăng nồng độ của atorvastatin trong huyết tương dẫn đến tăng nguy cơ bệnh cơ và tiêu cơ. Khi dùng phối hợp với amiodaron, không nên dùng quá 20 mg/ngày vì làm tăng nguy cơ gây ra chứng tiêu cơ vân. Đối với những bệnh nhân phải dùng liều trên 20 mg/ngày mới có hiệu quả điều trị, bác sĩ có thể lựa chọn thuốc statin khác (như Pravastatin)

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, hội chứng thận hư dẫn đến suy thận và có thể gây tử vong.

9. Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Tác dụng không mong muốn hay gặp nhất ($\geq 1\%$) có liên quan đến điều trị với atorvastatin ở các bệnh nhân tham gia các nghiên cứu lâm sàng có kiểm chứng giả dược bao gồm:

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng: viêm mũi-họng.

Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa: tăng đường huyết.

Rối loạn hệ hô hấp, ngực và trung thất: đau họng – thanh quản, chảy máu cam

Rối loạn hệ tiêu hóa: tiêu chảy, khó tiêu, buồn nôn, đầy hơi

Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết: đau khớp, đau chi, đau xương và cơ, co cứng cơ, đau cơ, sưng khớp

Xét nghiệm: chức năng gan bất thường, tăng creatin phosphokinase huyết

Các tác dụng không mong muốn thêm dưới đây được báo cáo trong nghiên cứu lâm sàng có đối chứng giả dược của atorvastatin bao gồm:

Rối loạn tâm thần: ác mộng

Rối loạn mắt: nhìn mờ

Rối loạn tai và tai trong: ù tai

Rối loạn hệ tiêu hóa: khó chịu vùng bụng, ợ hơi

Rối loạn hệ gan mật: viêm gan, tắc mật

Rối loạn da và mô dưới da: mề đay

Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết: mỏi cơ, đau cổ

Rối loạn toàn thân và tại chỗ: khó ở, sốt

Xét nghiệm: Bạch cầu trung nước tiểu dương tính

Không phải tất cả các tác dụng không mong muốn được liệt kê ở trên đều có mối quan hệ nhân quả với điều trị bằng atorvastatin.

Ở trẻ em

Những bệnh nhân được điều trị bằng atorvastatin nhìn chung có các tác dụng không mong muốn tương tự nhóm điều trị bằng giả dược, khi không xét đến nguyên nhân thì tác dụng không mong muốn thường gặp nhất được ghi nhận ở cả 2 nhóm là nhiễm trùng.

Các tác dụng không mong muốn bổ sung sau đây đã được báo cáo:

Rối loạn máu và hệ bạch huyết: giảm tiểu cầu;

Rối loạn hệ miễn dịch: phản ứng dị ứng (gồm cả choáng phản vệ);

Tổn thương, nhiễm độc và biến chứng: đứt gân;

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: tăng cân;

Rối loạn hệ thần kinh: giảm cảm giác, suy giảm nhận thức (chứng quên, lú lẫn) chóng mặt, loạn vị giác;

Rối loạn hệ tiêu hóa: viêm tụy;

Rối loạn da và mô dưới da: hội chứng Stevens – Johnson, hoại tử biểu bì da do nhiễm độc, phù mạch, ban đỏ đa dạng, ban có bọt nước.

Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết: ly giải cơ vân, bệnh cơ hoại tử do miễn dịch, viêm cơ, đau lưng.

Rối loạn toàn thân và tại chỗ: đau ngực, phù ngoại biên, mệt mỏi.

Tăng HbA1c.

THÔNG BÁO CHO BÁC SỸ NHỮNG TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN GẶP PHẢI KHI SỬ DỤNG THUỐC

10. Quá liều

Không có điều trị đặc hiệu cho trường hợp quá liều atorvastatin. Nếu xuất hiện quá liều, các bệnh nhân cần được điều trị triệu chứng và tiến hành các biện pháp hỗ trợ nếu cần. Do atorvastatin gắn kết mạnh với protein huyết tương, nên thẩm phân lọc máu khó có khả năng làm tăng đáng kể độ thanh thải của atorvastatin.

11. Qui cách đóng gói: Ép vỉ PVC/Al hộp 2 vỉ x10 viên, hộp 5 vỉ x10 viên, hộp 10vỉ x10 viên nén bao phim. Hộp 2 vỉ, 5 vỉ, 10 vỉ x 8 viên. Lọ 100 viên, lọ 200 viên, hộp 1 lọ.

12. Bảo quản: Nơi khô mát, nhiệt độ dưới 30⁰C, tránh ánh sáng .

13. Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

14. Tiêu chuẩn áp dụng: TCCS.

**ĐỂ THUỐC XA TÂM TAY CỦA TRẺ EM
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG
NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN, XIN HỎI Ý KIẾN CỦA BÁC SỸ.
THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN CỦA THẦY THUỐC**



CÔNG TY CP DƯỢC HÀ TĨNH
167 - Hà Huy Tập - TP Hà Tĩnh
Tel : 0239.3855906 Fax : 0239.3856821

Hà Tĩnh, ngày 03 tháng 5 năm 2018

TỔNG GIÁM ĐỐC



**TU. CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG**
Nguyễn Ngọc Anh



PHÓ TỔNG GIÁM ĐỐC
Võ Đức Nhân