



VN VISA No.

TORMEG-10
Atorvastatin Calcium Tablets 10mg

Rx Prescription Drug



3 x 10 Tablets

TORMEG-10
Atorvastatin Calcium Tablets 10mg

Drug collection in

Switch No.

Exp. Date: dd/mm/yyyy

Exp. Date: dd/mm/yyyy

TORMEG-10

Each film coated tablet contains :

Atorvastatin Calcium equivalent to Atorvastatin	10 mg
--	-------

Product specifications: Manufacturer

Indication, Dosage, Contraindication, Side effects (see enclosed leaflet)

- Keep out of reach of children
- Protect from light and moisture
- Store below 30°C in a dry place

**Read the instructions carefully before use.
Do not exceed prescribed dose.**

[illegible]

Manufactured for :
MEGA LIFESCIENCES (AUSTRALIA) PTY LTD
Victoria 3810, Australia.

Manufactured by
PHARMATHEN S.A.
6, Dervenakion Street,
153 51 Pallini, Attikis, Greece



MEGA
We care

TORMEG-10
Atorvastatin Calcium Tablets 10mg
3 x 10 Tablets

Lần đầu: 8/12/14

Rx Thuốc bán theo đơn

Tên thuốc: TORMEG-10

Thành phần: Mỗi viên nén bao phim chứa Atorvastatin Calci tương đương với Atorvastatin 10 mg.

Chỉ định, chống chỉ định, liều dùng & cách dùng và các thông tin khác: Xin vui lòng xem tờ hướng dẫn sử dụng.

Đề thuốc xa tầm tay trẻ em.

Bảo quản: Dưới 30°C ở nơi khô. Tránh ánh sáng và ẩm.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Tiêu chuẩn: Nhà sản xuất.

NSX, Số lô, HD: Xin vui lòng xem "Mfg. Date, Batch No., Exp. Date" trên bao bì.

Qui cách đóng gói: Hộp 3 vỉ x 10 viên.

Chủ sở hữu sản phẩm: MEGA LIFESCIENCES PUBLIC COMPANY LIMITED

Sản xuất bởi: PHARMATHEN S.A.

6, Dervenakion Str., 15351 – Pallini Attiki, Greece

SDK:

DNNK:



Exp:

Lot:



We care

TORMEG-10

Atorvastatin Calcium Tablets 10mg

Manufactured for :

MEGA LIFESCIENCES (AUSTRALIA) PTY LTD
(ACN 076 713 392), Victoria 3175, Australia.

Manufactured by :

PHARMATHEN S.A.

6, Dervenakion Street, 153 51 Pallini, Attikis, Greece.

TORMEG-10 TORMEG-10 TORMEG-10 TORMEG-10

Rx

TORMEG

Viên nén Atorvastatin Calci 10/20 mg

THÀNH PHẦN

TORMEG 10

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Hoạt chất: Atorvastatin Calci 10,34 mg tương đương với Atorvastatin 10 mg

TORMEG 20

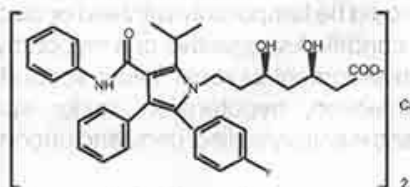
Mỗi viên nén bao phim chứa:

Hoạt chất: Atorvastatin Calci 20,68 mg tương đương với Atorvastatin 20 mg

Tá dược: Pharmasorb Regular (activated attapulgite), Microcelac 100, Cellulose vi tinh thể, Starch maize partially pregelatinised (Starch 1500), Hydroxypropyl cellulose (HPC-L), Magnesi stearate, Silica Colloidal khan, Opadry OY-LS-28908 (White II)'.
Cc1ccc(cc1)N2C(=O)C(=C(C2)C(=O)Nc3ccccc3)C(C)C

MÔ TẢ: Atorvastatin là chất hạ lipid máu tổng hợp. Atorvastatin là chất ức chế men 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase. Men này xúc tác chuyển đổi HMG-CoA thành mevalonat, là bước đầu và giới hạn tỷ lệ trong quá trình sinh tổng hợp cholesterol.

Atorvastatin calci là muối của acid [R-(R*, R*)-2-(4-fluorophenyl)-β, δ--dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-(phenylamino) carbonyl]-1Hpyrrole-1-heptanoic và calci (2:1). Công thức thực nghiệm của atorvastatin calci C₆₆H₈₈CaF₂N₄O₁₀ và trọng lượng phân tử của nó là 1155,36. Công thức cấu trúc là:



Atorvastatin calci ở dạng bột màu trắng hoặc trắng ngà.

DƯỢC LỰC HỌC

Cơ chế tác dụng: Atorvastatin là một chất ức chế cạnh tranh và chọn lọc men khử HMG-CoA, một men quyết định về mức độ trong quá trình tổng hợp cholesterol chuyển đổi HMG-CoA thành mevalonat, một tiền chất của các sterol, bao gồm cả cholesterol. Ở các bệnh nhân có tăng cholesterol máu có tính gia đình đồng hợp tử và dị hợp tử, các thể tăng cholesterol máu không có tính gia đình, và rối loạn lipid máu hỗn hợp, atorvastatin làm giảm C- toàn phần, LDL-C, và apo B. Atorvastatin cũng làm giảm cholesterol lipoprotein tỷ trọng rất thấp (VLDL-C) và triglycerid, và làm tăng nhẹ HDL-C.

Atorvastatin làm giảm cholesterol và lipoprotein huyết tương bằng cách ức chế men khử HMG-CoA reductase và quá trình tổng hợp cholesterol ở gan và bằng cách làm tăng số lượng các thụ thể LDL tại gan trên tế bào bề mặt để làm tăng quá trình thu hồi và chuyển hóa LDL.

Atorvastatin làm giảm quá trình sản xuất LDL và số lượng các tiểu phân LDL. Atorvastatin làm tăng mạnh và duy trì hoạt tính các thụ thể LDL kèm theo các thay đổi có lợi về chất lượng của các tiểu phân LDL lưu thông. Atorvastatin có hiệu quả trong việc giảm LDL ở các bệnh nhân có tăng cholesterol máu có tính gia đình đồng hợp tử, nhóm đối tượng thường không đáp ứng với các thuốc điều trị hạ lipid.

Atorvastatin và một số chất chuyển hóa của nó có hoạt tính được lý ở người. Vị trí tác dụng chủ yếu của atorvastatin là ở gan, đây là nơi chủ yếu tổng hợp cholesterol và đào thải LDL-C. Hiệu quả giảm LDL-C tương quan chặt chẽ với liều thuốc sử dụng hơn là với nồng độ thuốc trong tuần hoàn. Cần dựa trên đáp ứng điều trị để cụ thể hóa liều dùng cho từng bệnh nhân.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu: - Atorvastatin được hấp thu nhanh chóng sau khi uống, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong vòng từ 1 đến 2 giờ. Mức độ hấp thu và nồng độ atorvastatin trong huyết tương tăng tỷ lệ với liều dùng của atorvastatin. Các viên nén của atorvastatin cho sinh khả dụng bằng 95% đến 99% của dạng dung dịch. Sinh khả dụng tuyệt đối của atorvastatin xấp xỉ là 14% và sinh khả dụng toàn thân cho hoạt tính ức chế men khử HMG-CoA là xấp xỉ 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 thu 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 là 381 L. Tỷ lệ gắn kết với protein huyết tương của atorvastatin ≥ 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.

hoạt tính ức chế men khử HMG-CoA là xấp xỉ 50%. 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 thu 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 là 381 L. 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 chất 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 *in vitro* 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 *in vitro* cũng chỉ ra rằng atorvastatin là một chất ức chế yếu đối với CYP 3A4. 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 CYP 3A4; do đó atorvastatin sẽ không làm thay đổi đáng kể lên các cơ chất của CYP 3A4. 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 chất 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 của 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 - Trong một nghiên cứu 8 tuần, nhãn mở, bệnh nhi (tuổi 6-17) ở giai đoạn Tanner 1 (N=15) và giai đoạn Tanner > 2 (N=24) có tăng cholesterol máu có tính gia đình dị hợp tử và LDL-C ban đầu ≥ 4 mmol/L được điều trị với viên nhai 5 hoặc 10 mg hoặc viên nén bao phim 10 hoặc 20 mg atorvastatin một lần mỗi ngày, tương ứng. Khối lượng cơ thể là biến duy nhất thay đổi trong mô hình dược động học trên quần thể atorvastatin. Độ thanh thải qua đường uống của atorvastatin ở bệnh nhi là tương tự với người lớn khi quy đổi theo mối tương quan về khối lượng cơ thể. Mức giảm phù hợp với LDL-C và TC được quan sát thấy trong khoảng nồng độ phơi nhiễm của atorvastatin và o-hydroxyatorvastatin trong nghiên cứu.

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 ở nam giới. Tuy nhiên, không có sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng nào về tác động trên lipid giữa nam và nữ.

Suy thận - Bệnh thận 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 kết cao với 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.

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 ^a	Thay đổi Cmax ^a
*Cyclosporin 5,2 mg/kg/ngày, liều ổn định	10 mg QD ^a x 28 ngày	8,7	10,7
*Tipranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID ^b , 7 ngày	10 mg SD ^c	9,4	8,6
*Telaprevir 750 mg mỗi 8h, 10 ngày	20 mg SD	7,9	10,6
*Boceprevir 800 mg/TID ^d , 7 ngày	40 mg SD	2,3	2,7
*Lopinavir 400 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 ngày	20 mg QD x 4 ngày	5,9	4,7
**Saquinavir 400 mg BID/Ritonavir 400 mg BID, 15 ngày	40 mg QD x 4 ngày	3,9	4,3
*Clarithromycin 500 mg BID, 9 ngày	80 mg QD x 8 ngày	4,5	5,4
*Darunavir 300 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 9 ngày	10 mg QD x 4 ngày	3,4	2,2
*Itraconazol 200 mg QD, 4 ngày	40 mg SD	3,3	1,20
*Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 ngày	10 mg QD x 4 ngày	2,5	2,8
*Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 ngày	10 mg QD x 4 ngày	2,3	4,0
*Nelfinavir 1250 mg BID, 14 ngày	10 mg QD x 28 ngày	1,74	2,2
Nước bưởi chùm, 240 mL QD	40 mg SD	1,37	1,16
Diltiazem 240 mg QD, 28 ngày	40 mg SD	1,51	1,00
Erythromycin 500 mg QID ^e , 7 ngày	10 mg SD	1,33	1,38
Amlodipin 10 mg, liều đơn	80 mg SD	1,18	0,91
Cimetidin 300 mg QID, 2 tuần	10 mg QD trong 2 tuần	1,00	0,89
Colestipol 10 g x 2 lần/ngày, 28 tuần	40 mg QD trong 28 tuần	Không xác định	0,74**
Maalox TC [®] 30 mL QID, 17 ngày	10 mg QD trong 15 ngày	0,66	0,67
Efavirenz 600 mg QD, 14 ngày	10 mg trong 3 ngày	0,59	1,01
*Rifampin 600 mg QD, 7 ngày (dùng phối hợp) [†]	40 mg SD	1,12	2,9
*Rifampin 600 mg QD, 5 ngày (dùng riêng rẽ) [†]	40 mg SD	0,20	0,60
*Gemfibrozil 600 mg BID, 7 ngày	40 mg SD	1,35	1,00
*Fenofibrat 160 mg QD, 7 ngày	40 mg SD	1,03	1,02

* Thể hiện tỷ lệ giữa các liệu pháp (dùng đồng thời thuốc khác với atorvastatin so với atorvastatin đơn độc)

* Xem phần **Thận trọng** và phần **Tương tác thuốc**

* Báo cáo thấy AUC tăng (tỷ lệ AUC 2,5 lần) và/hoặc Cmax (tỷ lệ Cmax 1,71 lần) khi uống lượng lớn nước buổi chum (≥ 750 mL - 1,2 L/ngày)

** Tỷ lệ dựa trên mẫu đơn lấy vào 8-16h sau khi uống.

† Do cơ chế tương tác kép của rifampin, khuyến cáo chỉ định đồng thời atorvastatin cùng lúc với rifampin, do khi dùng atorvastatin chậm hơn sau khi uống rifampin sẽ làm giảm đáng kể nồng độ atorvastatin trong huyết tương.

‡ 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 đã quan sát được trong nghiên cứu này. Vì vậy, cần thận trọng khi sử dụng và liều lượng thấp nhất cần thiết nên được sử dụng.

‡ Liều atorvastatin trong bảng trên chỉ là liều thực nghiệm. Khi sử dụng atorvastatin trên thực tế lâm sàng, vui lòng tham khảo mục **Liều dùng và cách sử dụng**.

^amột lần mỗi ngày

^bhai lần mỗi ngày

^cliều đơn

^dba lần mỗi ngày

^ebốn lần mỗi ngày

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 dùng		
	Thuốc/Liều (mg)	Tỷ lệ AUC*	Tỷ lệ Cmax*
80 mg/QD ^{aa} x 15 ngày	Antipyrin, 600 mg SD ^b	1,03	0,89
80 mg QD x 14 ngày	Digoxin 0,25 mg QD, 20 ngày*	1,15	1,20
40 mg QD x 22 ngày	Thuốc tránh thai đường uống QD, 2 tháng - Norethindron 1 mg - Ethiny estradiol 35 µg	1,28	1,23
		1,19	1,30
10 mg SD	Tipranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID ^c , 7 ngày	1,08	0,96
10 mg QD x 4 ngày	Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 ngày	0,73	0,82
10 mg QD x 4 ngày	Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 ngày	0,99	0,94

* Thể hiện tỷ lệ giữa các liệu pháp (dùng đồng thời thuốc khác với atorvastatin so với atorvastatin đơn độc)

* Xem phần **Tương tác thuốc** về ý nghĩa lâm sàng

^amột lần mỗi ngày

^bliều đơn

^chai lần mỗi ngày

CHỈ ĐỊNH: Atorvastatin được chỉ định hỗ trợ cho chế độ ăn kiêng trong điều trị các bệnh nhân bị tăng cholesterol toàn phần (C-toàn phần), cholesterol lipoprotein B tỉ trọng thấp (LDL-C), apolipoprotein B (apo B) và triglycerid (TG) và giúp làm tăng cholesterol lipoprotein tỉ trọng cao (HDL-C) ở các bệnh nhân có tăng cholesterol máu nguyên phát (tăng cholesterol máu có tính gia đình di truyền và không có tính

10 mg QD x 4 ngày	Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 ngày	0,99	0,94
-------------------	---	------	------

* Thể hiện tỷ lệ giữa các liệu pháp (dùng đồng thời thuốc khác với atorvastatin so với atorvastatin đơn độc)

* Xem phần **Tương tác thuốc** về ý nghĩa lâm sàng

^a một lần mỗi ngày

^b liều đơn

^c hai lần mỗi ngày

CHỈ ĐỊNH: Atorvastatin được chỉ định hỗ trợ cho chế độ ăn kiêng trong điều trị các bệnh nhân bị tăng cholesterol toàn phần (C-toàn phần), cholesterol lipoprotein B tỉ trọng thấp (LDL-C), apolipoprotein B (apo B) và triglycerid (TG) và giúp làm tăng cholesterol lipoprotein tỉ trọng cao (HDL-C) ở các bệnh nhân có 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 triglyceride 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

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH SỬ DỤNG

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 10mg 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 chỉ có dữ liệu giới hạn. 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.

Phòng bệnh tim mạch: Trong thử nghiệm chính về phòng bệnh tim mạch, liều dùng là 10 mg/ngày. Có thể tăng liều để đạt nồng độ cholesterol (LDL-) theo hướng dẫn hiện hành.

Bệnh nhi: Tăng cholesterol máu.

Việc sử dụng thuốc trên bệnh nhi chỉ nên được thực hiện bởi các bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị tăng lipid máu ở bệnh nhi và cần thường xuyên đánh giá tiến trình điều trị.

Với các bệnh nhân bị tăng cholesterol máu có tính chất gia đình dị hợp tử từ 10 tuổi trở lên, liều khởi đầu khuyến cáo của atorvastatin là 10mg mỗi ngày. Có thể tăng liều hàng ngày lên đến 80mg theo mức đáp ứng và khả năng dung nạp thuốc.

Cần điều chỉnh liều dùng trên từng đối tượng bệnh nhân theo mục tiêu điều trị khuyến cáo. Các đợt điều chỉnh phải được thực hiện theo các khoảng thời gian từ 4 tuần trở lên. Việc điều chỉnh liều dùng đến 80 mg mỗi ngày được căn cứ trên dữ liệu nghiên cứu của người lớn và dữ liệu lâm sàng hạn chế từ các nghiên cứu trên trẻ em bị tăng cholesterol máu có tính gia đình dị hợp tử.

Có ít dữ liệu về an toàn và hiệu quả trên trẻ em bị tăng cholesterol máu có tính gia đình dị hợp tử từ 6 đến 10 tuổi thu được từ các nghiên cứu nhân mô. Atorvastatin không được chỉ định điều trị cho bệnh nhân dưới 10 tuổi. Dữ liệu hiện có được mô tả trong phần **Tác dụng không mong muốn, Dược lực học** và **Dược động học** nhưng không có khuyến cáo về liều dùng.

Các dạng bào chế/hàm lượng khác có thể thích hợp hơn cho nhóm bệnh nhân này.

Sử dụng trên bệnh nhân suy gan: Nên thận trọng khi sử dụng atorvastatin ở các bệnh nhân suy gan. Chống chỉ định sử dụng atorvastatin 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.

tương tự như 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: Ở bệnh nhân dùng cyclosporin hoặc chất ức chế protease HIV (tipranavir và ritonavir) hoặc chất ức chế protease viêm gan C (telaprevir), nên tránh điều trị bằng atorvastatin.

Ở bệnh nhân bị HIV dùng lopinavir kết hợp với ritonavir, nên thận trọng khi kê toa và sử dụng liều cần thiết thấp nhất.

Ở bệnh nhân dùng clarithromycin, itraconazol, hoặc ở bệnh nhân bị HIV dùng kết hợp saquinavir và ritonavir, darunavir và ritonavir, fosamprenavir, hoặc fosamprenavir và ritonavir, điều trị bằng atorvastatin nên giới hạn ở liều 20 mg, và nên có đánh giá lâm sàng thích hợp để đảm bảo sử dụng liều atorvastatin cần thiết thấp nhất.

Ở bệnh nhân dùng chất ức chế protease HIV là nelfinavir hoặc chất ức chế protease viêm gan C là boceprevir, điều trị bằng atorvastatin nên giới hạn ở liều 40 mg, và nên có đánh giá lâm sàng thích hợp để đảm bảo sử dụng liều atorvastatin cần thiết thấp nhất.

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.

THẬN TRỌNG:

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 phosphatase (CPK) trước khi điều trị bằng thuốc hạ lipid và theo dõi lâm sàng chức năng cơ xương.

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: rối loạn chức năng thận, nhược giáp, tiền sử bản thân hoặc tiền sử gia đình mắc bệnh cơ di truyền, tiền sử bị bệnh cơ do sử dụng statin hoặc fibrat trước đó, tiền sử 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 khuyến bệnh nhân báo cáo ngay 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 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 (> 1g/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 để cập ở trên. Không nên sử dụng đồng thời atorvastatin và acid fusidic, vì vậy khuyến cáo ngừng tạm thời atorvastatin 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 hóa, 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 dược (55 bệnh nhân dùng atorvastatin so với 33 bệnh nhân dùng giả dược). 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 dược). Tuy nhiên, những bệnh nhân điều trị bằng atorvastatin 80 mg, bất kì 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 A1c (HbA1c) và đường huyết khi đối với các thuốc ức chế men khử 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme (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.

Điều trị đồng thời với các thuốc khác: Nguy cơ tiêu cơ vân tăng lên khi atorvastatin được cho dùng đồng thời với một số thuốc có thể làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương như chất ức chế mạnh của CYP3A4 hoặc protein vận chuyển (ví dụ ciclosporin, telithromycin, clarithromycin, delavirdin, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol và chất ức chế protease HIV bao gồm ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, v.v). Nguy cơ mắc bệnh về cơ cũng có thể tăng lên khi dùng đồng thời gemfibrozil và các dẫn xuất acid fibríc khác, boceprevir, erythromycin, niacin, ezetimibe, telaprevir, hoặc kết hợp tipranavir/ritonavir. Nếu có thể, nên xem xét các liệu pháp khác (không tương tác) thay vì các thuốc này. Trong các trường hợp cần cho dùng đồng thời các thuốc này với atorvastatin, nên cân nhắc thận trọng lợi ích và nguy cơ của việc điều trị đồng thời. Khi bệnh nhân được cho dùng các thuốc làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương, nên dùng liều atorvastatin tối đa thấp hơn. Ngoài ra, trong trường hợp dùng chất ức chế CYP3A4 mạnh, nên cân nhắc liều dùng khởi đầu atorvastatin thấp hơn và nên theo dõi lâm sàng thích hợp cho các bệnh nhân này.

Không dùng đồng thời atorvastatin với các chế phẩm toàn thân của acid fusidic hoặc trong vòng 7 ngày sau khi ngưng điều trị bằng acid fusidic. Ở bệnh nhân cần sử dụng acid fusidic toàn thân, nên ngưng điều trị bằng statin trong suốt thời gian điều trị bằng acid fusidic. Đã có báo cáo bị tiêu cơ vân (bao gồm một số trường hợp tử vong) ở bệnh nhân được cho dùng kết hợp acid fusidic và statin. Khuyến bệnh nhân nên tìm kiếm tư vấn y tế ngay nếu họ có bất kỳ triệu chứng nào như yếu cơ, đau hoặc tăng nhạy cảm (đau khi tiếp xúc).

Điều trị bằng statin có thể được tiếp tục bảy ngày sau liều acid fusidic cuối cùng.

Trong các trường hợp ngoại lệ, nếu cần dùng acid fusidic toàn thân kéo dài, ví dụ như để điều trị nhiễm trùng nặng, chỉ nên cân nhắc dùng đồng thời atorvastatin và acid fusidic trên từng trường hợp cụ thể và dưới sự giám sát y tế chặt chẽ.

Bệnh nhi: Không quan sát thấy có sự ảnh hưởng lâm sàng đáng kể nào lên sự tăng trưởng và trưởng thành giới tính trong một nghiên cứu 3 năm dựa trên đánh giá sự trưởng thành và phát triển tổng thể, đánh giá theo giai đoạn dậy thì Tanner, và đo chiều cao và cân nặng.

Bệnh phổi kẽ: Các trường hợp đặc biệt bị bệnh phổi kẽ đã được báo cáo với một số statin, đặc biệt là khi điều trị kéo dài. Các đặc điểm tiêu biểu có thể bao gồm thở dốc, ho khan và suy giảm sức khỏe tổng thể (mệt mỏi, giảm cân và sốt). Nếu nghi ngờ một bệnh nhân đã xuất hiện bệnh phổi kẽ, nên ngưng dùng statin.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Ảnh hưởng của các thuốc dùng đồng thời với atorvastatin

Atorvastatin được chuyển hóa bởi cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) và là một cơ chất của protein vận chuyển, ví dụ như protein vận chuyển chất hấp thụ của tế bào gan OATP1B1. Việc dùng đồng thời với các thuốc là chất ức chế CYP3A4 hoặc protein vận chuyển có thể làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương và tăng nguy cơ bị bệnh cơ. Nguy cơ cũng có thể tăng lên khi dùng đồng thời atorvastatin với các thuốc khác có khả năng gây bệnh cơ, như các dẫn xuất của acid fibríc và ezetimibe.

điều trị kéo dài. Các đặc điểm tiêu biểu có thể bao gồm thờ dờ, ho khan và suy giảm sức khỏe tổng thể (mệt mỏi, giảm cân và sốt). Nếu nghi ngờ một bệnh nhân đã xuất hiện bệnh phổi kẽ, nên ngưng dùng statin.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Ảnh hưởng của các thuốc dùng đồng thời với atorvastatin

Atorvastatin được chuyển hóa bởi cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) và là một cơ chất của protein vận chuyển, ví dụ như protein vận chuyển chất hấp thụ của tế bào gan OATP1B1. Việc dùng đồng thời với các thuốc là chất ức chế CYP3A4 hoặc protein vận chuyển có thể làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương và tăng nguy cơ bị bệnh cơ. Nguy cơ cũng có thể tăng lên khi dùng đồng thời atorvastatin với các thuốc khác có khả năng gây bệnh cơ, như các dẫn xuất của acid fibríc và ezetimibe.

Chất ức chế CYP3A4

Các chất ức chế CYP3A4 mạnh đã được chứng minh làm tăng rõ rệt nồng độ atorvastatin (xem Bảng 1 và thông tin cụ thể bên dưới). Nên tránh dùng đồng thời các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh (ví dụ: ciclosporin, telithromycin, clarithromycin, delavirdin, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol và chất ức chế protease HIV bao gồm cả ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, v.v) nếu có thể. Trong trường hợp không thể tránh việc dùng đồng thời các thuốc này với atorvastatin, nên xem xét giảm liều khởi đầu, liều tối đa và nên theo dõi lâm sàng thích hợp cho bệnh nhân (xem Bảng 1).

Các chất ức chế CYP3A4 trung bình (ví dụ: erythromycin, diltiazem, verapamil và fluconazol) có thể tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương (xem Bảng 1). Đã quan sát thấy nguy cơ bị bệnh cơ tăng lên khi dùng erythromycin kết hợp với statin. Nghiên cứu tương tác đánh giá ảnh hưởng của amiodaron hoặc verapamil lên atorvastatin chưa được tiến hành. Cả amiodaron hoặc verapamil đều được biết là ức chế hoạt động của CYP3A4 và khi cho dùng đồng thời với atorvastatin có thể làm tăng mức phơi nhiễm của atorvastatin. Do đó, nên cân nhắc giảm liều tối đa atorvastatin và nên theo dõi lâm sàng thích hợp cho bệnh nhân khi dùng đồng thời với chất ức chế CYP3A4 vừa phải. **Nên theo dõi lâm sàng thích hợp sau khi bắt đầu hoặc sau khi điều chỉnh liều của chất ức chế.**

Chất cảm ứng CYP3A4

Dùng đồng thời atorvastatin với chất cảm ứng cytochrom P450 3A (ví dụ: efavirenz, rifampin, St. John's Wort) có thể làm giảm nồng độ atorvastatin trong huyết tương. Do cơ chế tương tác kép của rifampin, (cảm ứng cytochrom P450 3A và protein vận chuyển của tế bào gan OATP1B1), nên dùng cùng lúc atorvastatin với rifampin, vì khi dùng atorvastatin muộn hơn sau khi dùng rifampin đã dẫn đến giảm rõ rệt nồng độ atorvastatin trong huyết tương. Tuy nhiên, chưa biết ảnh hưởng của rifampin lên nồng độ atorvastatin trong tế bào gan và nếu không thể tránh dùng đồng thời thì nên theo dõi chặt chẽ để đạt được hiệu quả ở bệnh nhân.

Chất ức chế protein vận chuyển

Chất ức chế protein vận chuyển (ví dụ: ciclosporin) có thể làm tăng mức phơi nhiễm toàn thân của atorvastatin (xem Bảng 1). Chưa biết ảnh hưởng của protein vận chuyển của tế bào gan lên nồng độ atorvastatin trong tế bào gan. Nếu không thể tránh việc dùng đồng thời thì nên giảm liều và theo dõi lâm sàng để đạt được hiệu quả (xem Bảng 1).

Gemfibrozil/các dẫn xuất của acid fibríc

Dùng riêng các fibrat đôi khi cũng dẫn đến các biến cố liên quan đến cơ, bao gồm cả tiêu cơ vân. Nguy cơ gặp các biến cố này có thể tăng lên khi dùng đồng thời các dẫn xuất của acid fibríc với atorvastatin. Nếu không thể tránh việc dùng đồng thời thì nên dùng liều thấp nhất của atorvastatin để đạt được mục tiêu điều trị và bệnh nhân nên được theo dõi thích hợp.

Ezetimibe

Việc sử dụng đơn độc ezetimibe có thể dẫn đến các biến cố liên quan đến cơ, bao gồm tiêu cơ vân. Do đó nguy cơ gặp các biến cố này có thể tăng lên khi dùng đồng thời ezetimibe và atorvastatin. Nên theo dõi lâm sàng các bệnh nhân này một cách thích hợp.

Colestipol

Nồng độ huyết tương của atorvastatin và các chất chuyển hóa có hoạt tính của nó giảm xuống (tỷ lệ nồng độ atorvastatin: 0,74) khi cho dùng đồng thời colestipol với atorvastatin. Tuy nhiên, ảnh hưởng lên lipid cao hơn khi dùng đồng thời atorvastatin và colestipol so với khi dùng đơn độc một trong hai thuốc này.

Acid fusidic

Dùng riêng các fibrat đôi khi cũng dẫn đến các biến cố liên quan đến cơ, bao gồm cả tiêu cơ vân. Nguy cơ gặp các biến cố này có thể tăng lên khi dùng đồng thời các dẫn xuất của acid fibric với atorvastatin. Nếu không thể tránh việc dùng đồng thời thì nên dùng liều thấp nhất của atorvastatin để đạt được mục tiêu điều trị và bệnh nhân nên được theo dõi thích hợp.

Ezetimibe

Việc sử dụng đơn độc ezetimibe có thể dẫn đến các biến cố liên quan đến cơ, bao gồm tiêu cơ vân. Do đó nguy cơ gặp các biến cố này có thể tăng lên khi dùng đồng thời ezetimibe và atorvastatin. Nên theo dõi lâm sàng các bệnh nhân này một cách thích hợp.

Colestipol

Nồng độ huyết tương của atorvastatin và các chất chuyển hóa có hoạt tính của nó giảm xuống (tỷ lệ nồng độ atorvastatin: 0,74) khi cho dùng đồng thời colestipol với atorvastatin. Tuy nhiên, ảnh hưởng lên lipid cao hơn khi dùng đồng thời atorvastatin và colestipol so với khi dùng đơn độc một trong hai thuốc này.

Acid fusidic

Nguy cơ bị bệnh cơ bao gồm tiêu cơ vân có thể tăng lên khi cho dùng đồng thời acid fusidic toàn thân với statin. Chưa biết cơ chế của tương tác này (dù đó là dược lực học hay dược động học, hay cả hai). Đã có báo cáo bị tiêu cơ vân (có cả một số trường hợp tử vong) ở các bệnh nhân dùng kết hợp các loại thuốc này. Nếu cần điều trị bằng acid fusidic toàn thân, nên ngừng điều trị bằng atorvastatin trong suốt quá trình điều trị bằng acid fusidic.

Colchicin

Mặc dù các nghiên cứu tương tác giữa atorvastatin và colchicin chưa được thực hiện, đã có báo cáo các trường hợp bị bệnh cơ khi dùng đồng thời atorvastatin với colchicin và cần thận trọng khi kê toa atorvastatin với colchicin.

Ảnh hưởng của atorvastatin lên các thuốc khác được cho dùng đồng thời

Digoxin

Khi cho dùng đồng thời nhiều liều digoxin và atorvastatin 10 mg, nồng độ digoxin ở trạng thái ổn định tăng nhẹ. Bệnh nhân dùng digoxin nên được theo dõi thích hợp.

Thuốc tránh thai dùng đường uống

Cho dùng đồng thời atorvastatin với một thuốc tránh thai dùng qua đường uống làm tăng nồng độ norethindron và ethinyl oestradiol trong huyết tương.

Warfarin

Trong một nghiên cứu lâm sàng trên bệnh nhân được điều trị bằng warfarin lâu dài, cho dùng đồng thời atorvastatin 80 mg mỗi ngày với warfarin làm giảm khoảng 1,7 giây thời gian prothrombin trong 4 ngày đầu dùng thuốc, mức này trở lại bình thường trong vòng 15 ngày điều trị bằng 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 lặp 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.

Bệnh nhi

Các nghiên cứu tương tác thuốc chỉ mới được thực hiện trên người lớn. Chưa rõ mức độ tương tác ở bệnh nhi. Các tương tác được đề cập ở trên cho người lớn và các cảnh báo trong phần Thận trọng cần được xem xét cho bệnh nhi.

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 dược động học của các thuốc khác khi dùng đồng thời.

Atorvastatin và phác đồ liều	Thuốc được dùng đồng thời		
	Thuốc/Liều (mg)	Tỷ lệ AUC*	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 dùng digoxin
40 mg OD trong 22 ngày	Thuốc tránh thai dùng qua đường uống OD, 2 tháng -norethindron 1 mg -ethinyl estradiol 35 µg	1,28 1,19	Không có khuyến cáo cụ thể
80 mg OD trong 15 ngày	*Phenazon, 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

* Biểu thị tỷ lệ giữa các liệu trình khác nhau (dùng thuốc khác đồng thời với atorvastatin so với chỉ dùng riêng atorvastatin).

* Cho dùng đồng thời nhiều liều atorvastatin và phenazon cho thấy ảnh hưởng không đáng kể hoặc không có ảnh hưởng có thể nhận thấy lên độ thanh thải của phenazon.

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

SỬ DỤNG CHO 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 TRÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ SỬ DỤNG MÁY

Chưa được biết.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Trong dữ liệu nghiên cứu lâm sàng có kiểm chứng giả được trên 16066 bệnh nhân (8755 người dùng atorvastatin so với 7311 người dùng giả được) điều trị trong khoảng thời gian trung bình 53 tuần, 5,2% bệnh nhân dùng atorvastatin đã ngừng thuốc do các tác dụng không mong muốn so với 4,0% bệnh nhân dùng giả được.

Dựa trên dữ liệu từ các nghiên cứu lâm sàng và sau khi thuốc lưu hành rộng rãi, bảng sau đây trình bày các tác dụng không mong muốn của atorvastatin.

Tần suất tác dụng không mong muốn ước tính được phân loại theo quy ước sau đây: thường gặp ($\geq 1/100$, $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); rất hiếm gặp ($< 1/10.000$), chưa biết (không ước tính được từ dữ liệu sẵn có).

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng

Thường gặp: viêm mũi - họng

Rối loạn máu và hệ bạch huyết:

Hiếm gặp: giảm tiểu cầu

Rối loạn hệ miễn dịch:

Thường gặp: phản ứng dị ứng

Rất hiếm gặp: quá mẫn

Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa:

Thường gặp: tăng đường huyết

Ít gặp: hạ đường huyết, tăng cân, chán ăn

Rối loạn tâm thần:

Ít gặp: ác mộng, mất ngủ

Rối loạn hệ thần kinh:

Thường gặp: đau đầu

Ít gặp: chóng mặt, dị cảm, giảm cảm giác, loạn vị giác, mất trí nhớ

Hiếm gặp: Bệnh thần kinh ngoại biên

Rối loạn mắt

Ít gặp: nhìn mờ

Hiếm gặp: rối loạn thị giác

Rối loạn tai và tai trong

Ít gặp: ù tai

Rất hiếm gặp: giảm thính giác

Rối loạn hệ hô hấp, ngực và trung thất:

Thường gặp: đau họng-thanh quản, chảy máu cam

Rối loạn hệ tiêu hóa:

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

Ít gặp: nôn, đau bụng trên và bụng dưới, ợ hơi, viêm tụy

Rối loạn gan mật

Ít gặp: viêm gan

Hiếm gặp: ứ mật

Rất hiếm gặp: suy gan

Rối loạn gan mật

Ít gặp: viêm gan

Hiếm gặp: ứ mật

Rất hiếm gặp: suy gan

Rối loạn da và mô dưới da

Ít gặp: mề đay, phát ban trên da, ngứa, rụng tóc

Hiếm gặp: phù mạch thần kinh, viêm da bóng nước bao gồm hồng ban đa dạng; hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử biểu bì nhiễm độc

Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết:

Thường gặp: đau cơ, đau khớp, đau chi, cơ cứng cơ, sưng khớp, đau lưng

Ít gặp: đau cổ, mỏi cơ

Hiếm gặp: bệnh cơ, viêm cơ, tiêu cơ vân, chấn thương gân, đôi khi biến chứng thành đứt gân

Chưa biết: bệnh cơ hoại tử do miễn dịch

Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú

Rất hiếm gặp: nữ hóa tuyến vú

Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng thuốc

Ít gặp: khó ở, suy nhược, đau ngực, phù ngoại biên, kiệt sức, sốt

Xét nghiệm:

Thường gặp: chức năng gan bất thường, tăng creatin kinase huyết

Ít gặp: tế bào bạch cầu trong nước tiểu

Cũng như với các chất ức chế HMG-CoA reductase khác, đã có báo cáo tăng nồng độ transaminase trong huyết thanh ở bệnh nhân được cho dùng atorvastatin. Các thay đổi này thường nhẹ, thoáng qua và không cần gián đoạn điều trị. Transaminase trong huyết thanh tăng rõ rệt về lâm sàng (> 3 lần giới hạn trên bình thường) ở 0,8% bệnh nhân dùng atorvastatin. Tình trạng này có liên quan đến liều và có thể phục hồi ở tất cả các bệnh nhân.

Nồng độ creatin kinase (CK) trong huyết thanh tăng hơn 3 lần giới hạn trên mức bình thường ở 2,5% bệnh nhân dùng atorvastatin, tương tự như các chất ức chế HMG-CoA reductase khác trong thử nghiệm lâm sàng. Các nồng độ cao hơn 10 lần khoảng trên bình thường gặp ở 0,4% bệnh nhân được điều trị bằng atorvastatin.

Bệnh nhi

Các bệnh nhi từ 10 đến 17 tuổi được điều trị bằng atorvastatin có đặc điểm tác dụng không mong muốn nhìn chung tương tự như bệnh nhân dùng giả được, các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất quan sát thấy ở cả hai nhóm, bất kể được đánh giá do nguyên nhân nào, đều là nhiễm trùng. Không quan sát thấy tác động đáng kể về lâm sàng lên sự tăng trưởng và trưởng thành giới tính được theo dõi trong một nghiên cứu 3 năm dựa trên đánh giá sự trưởng thành và phát triển tổng thể, đánh giá theo giai đoạn dậy thì Tanner, và đo chiều cao, cân nặng. Đặc tính an toàn và khả năng dung nạp ở bệnh nhi cũng tương tự như đặc tính an toàn đã biết của atorvastatin ở người lớn.

Cơ sở dữ liệu về an toàn lâm sàng bao gồm dữ liệu an toàn của 520 bệnh nhi được cho dùng atorvastatin, trong đó 7 bệnh nhân < 6 tuổi, 121 bệnh nhân từ 6 đến 9 tuổi, và 392 bệnh nhân từ 10 đến 17 tuổi. Theo dữ liệu có sẵn, thì tần suất, loại và mức độ nghiêm trọng của các tác dụng không mong muốn ở trẻ em là tương tự như ở người lớn.

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

• Rối loạn chức năng sinh dục.

• Trầm cảm

• Các trường hợp ngoại lệ mắc bệnh phổi kẽ, đặc biệt là khi điều trị dài hạn.

• Tiểu đường: Tần suất sẽ phụ thuộc vào việc có hay không có các yếu tố nguy cơ (đường huyết lúc đói $\geq 5,6$ mmol/L, BMI >30 kg/m², tăng triglycerid, tiền sử bị cao huyết áp).

Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng

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.

BẢO QUẢN:

Bảo quản dưới 30°C ở nơi khô ráo. Tránh ánh sáng và ẩm.

QUI CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 3 vỉ x 10 viên

HẠN DÙNG: 24 tháng kể từ ngày sản xuất

TIÊU CHUẨN: Nhà sản xuất

THUỐC BÁN THEO ĐƠN

ĐỂ XA TẮM TAY CỦA TRẺ EM

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG

NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN, XIN HỎI Ý KIẾN BÁC SĨ

Sản xuất bởi:

PHARMATHEN S.A.

6, Dervenakion Str., 15351 – Pallini Attiki, Hy Lạp

Chủ sở hữu sản phẩm:

MEGA LIFESCIENCES PUBLIC COMPANY LIMITED

384 Moo 4, Soi 6, Bangpoo Industrial Estate, Pattana 3 road,

Praeksa, Mueang, Samutprakarn 10280, Thái Lan.